MANUAL DE

NATURAL

Joseph E. Pizzorno Michael T. Murray

EDIȚIA A PATRA

MEDICINA NATURALA

Editat de

Joseph E. Pizzorno, ND

Redactor șef

Medicină integrativă: Jurnalul unui clinician
Eagan, Minnesota;

Președinte emerit

Kenmore, Washington;
Președinte
Consiliul de Știință
Bioclinic Naturals
Burnaby, Columbia Britanică

Michael T. Murray, ND

Director de dezvoltare a produselor și educație
Natural Factors Nutritional Products, Inc.
Everett, Washington;

Președinte

Dr. Murray Natural Living, Inc.
Paradise Valley, Arizona

ELSEVIER

CHURCHILL
LIVINGSTONE

3251 Riverport Lane

St. Louis, Missouri 63043

MANUAL DE MEDICINA NATURILE, EDIȚIA A PATRA

Observa

Cunoștințele și cele mai bune practici în acest domeniu sunt în continuă schimbare. Pe măsură ce noi cercetări și experiență ne extind înțelegerea, pot deveni necesare schimbări în metodele de cercetare, practicile profesionale sau tratamentul medical.

Practicienii și cercetătorii trebuie să se bazeze întotdeauna pe propria experiență și cunoștințe în evaluarea și utilizarea oricăror informații, metode, compuși sau experimente descrise aici. Atunci când utilizează astfel de informații sau metode, aceștia ar trebui să aibă grijă de propria lor siguranță și de siguranța celorlalți, inclusiv a părților pentru care au o responsabilitate profesională.

În ceea ce privește orice medicament sau produse farmaceutice identificate, cititorii sunt sfătuiți să verifice cele mai actuale informații furnizate (i) privind procedurile prezentate sau (ii) de către producătorul fiecărui produs care urmează să fie administrat, pentru a verifica doza sau formula recomandată, metoda și durata de administrare și contraindicațiile. Este responsabilitatea practicienilor, bazându-se pe propria experiență și cunoștințele pacienților lor, să pună diagnostice, să determine dozele și cel mai bun tratament pentru fiecare pacient în parte și să ia toate măsurile de siguranță adecvate.

În cea mai mare măsură a legii, nici Editorul, nici autorii, contribuitorii sau editorii nu își asumă nicio răspundere pentru orice vătămare și/sau daune aduse persoanelor sau proprietății ca urmare a răspunderii pentru produse, neglijență sau în alt mod, sau din orice utilizare sau operare a oricăror metode, produse, instrucțiuni sau idei conținute în materialul de aici.

Datele de catalogare în publicație ale Bibliotecii Congresului sau numărul de control (în STL)

Manual de medicină naturală / editat de Joseph E. Pizzorno, Michael T. Murray.-ed. a IV-a. p. ; cm.

Include referințe bibliografice și index.

ISBN 978-1-4377-2333-5 (copertă cartonată: hârtie alk.)

I. Pizzorno, Joseph E. II. Murray, Michael T.

[DNLM: 1. Naturopatie. WB 935]

615,5'35-dc23

Strategist de conținut: Claire Wilson

Specialist în dezvoltare de conținut: Joe Gramlich Manager servicii de publicare: Catherine Jackson Manager principal de proiect: Mary Pohlman Designer: Jessica Williams

Tipărit în Statele Unite ale Americii

Ultima cifră este numărul tipărit: 9 8 7 6 5 4 3 2 1 Lucrând împreună pentru a crește bibliotecile în țările în curs de dezvoltare
www.elsevier.com | www.bookaid.org | www.sabre.org

ELSEVIER **Sabre**

Dr. John Bastyr și tuturor vindecătorilor naturali din trecut și viitor care aduc „puterea vindecătoare a naturii" tuturor oamenilor din lume. Dr. Bastyr, omonim pentru Universitatea Bastyr, a exemplificat medicul/vindecatorul/profesorul ideal pe care ne străduim să devenim în viața noastră profesională.

Transmitem câteva dintre cuvintele sale de înțelepciune tuturor celor care se străduiesc să ofere cea mai bună îngrijire a sănătății și vindecare:
„Atingeți-vă întotdeauna pacienții – spuneți-i că vă pasă" și „Citește întotdeauna cel puțin un articol de cercetare sau învață un remediu nou înainte de a te retrage noaptea. "

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Colaboratori

Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG)

Vashon, Washington

Yaser Abdelhamid, ND, LAc, MS, BS, BA

Președinte

Integrative Natural Health Strategies, LLC

Westlake, Ohio

dr. Zemphira Alavidze

Institutul Eliava

Tbilisi, Republica Georgia

Clinica Centrală a Universității Medicale de Stat din Tbilisi

Tbilisi, Republica Georgia

Jason Allen, ND, MPH

Asistent universitar de cercetare clinică

Universitatea Bastyr

Kenmore, Washington;

Medic personal, Seattle Integrative Medicine

Doctorand (Toxicologie), Universitatea din Washington

Seattle, Washington

Lise Alschuler, ND, FABNO

Vicepreședinte Calitate și Educație

Emerson Ecologics

Bedford, New Hampshire;

Practicant independent

Specialisti Naturopati

Scottsdale, Arizona

Steve Austin, ND

Cronicar

Actualizare Emerson Ecologics

Emerson Ecologics

Bedford, New Hampshire

Jeff Baker, ND, DHANP, CCH

Medicină homeopatică de familie

Makawao, Hawaii

Peter W. Bennett, ND, RAc

Medic Naturopat

Clinica Medicală Naturopată Meditrine

Langley, Columbia Britanică, Canada;

Facultatea Adjunctă

Institutul de Medicină Naturopată Boucher

New Westminster, British Columbia, Canada

Bob G. Blasdel, BS

Absolvent Teaching Associate Departamentul de Microbiologie Universitatea de Stat din Ohio Columbus, Ohio;

Absolvent Cercetare Asociat Laboratorul de biologie fagică The Evergreen State College Olympia, Washington

Peter B. Bongiorno, ND, LAc

Co-director

InnerSourceHealth

New York, New York

Dennis N. Bourdette, MD, FAAN

Președinte și Roy și Eulalia Swank Family Research Professor

Departamentul de Neurologie

Universitatea de Sănătate și Știință din Oregon

Portland, Oregon

Rachelle S. Bradley, ND

Medic Naturopat

Clinica de naturopatie Heartland

Omaha, Nebraska

J. Alexander Bralley, dr

CEO

Metametrix, Inc.

Secția Laborator Clinic

Duluth, Georgia

Kate Broderick, JD, ND, LAc

Proprietar

Evolutie Medicina Naturala

Seattle, Washington

Carlo Calabrese, ND, MPH

Director executiv

Institutul de Cercetare a Medicilor Naturopati

Portland, Oregon

Alan Christianson, ND

Practică privată

Sănătate integrativă

Scottsdale, Arizona

George W. Cody, JD, MA

Consultant

Proiecte de capital și utilizare a terenurilor

Medicina naturala HPI

Kenmore, Washington

Kevin L. Conroy, ND

Proprietar

Port Angeles Natural Health PLLC

Port Angeles, Washington

Walter J. Crinnion, BS, ND

Profesor și Catedră

Medicina Mediului

Colegiul de Medicină Naturopată de Sud-Vest

Tempe, Arizona

T. Michael Culp, MA, NMD

Director și medic șef

The Natural Health & Wellness Centre, Ltd.

Londra, Anglia

Peter J. D'Adamo, ND, MIFHI

Profesor distins, Centrul de Excelență în Științe Clinice în Medicină Generativă, Universitatea Bridgeport

Bridgeport, Connecticut

Zora DeGrandpre, MS, ND

Clinica de sănătate naturală Hazel Dell

Vancouver, Washington

Rhonda Dorren, BScPharm

Calgary, Alberta, Canada

Mark Dreher, dr

Președinte și director științific

Nutrition Science Solutions, LLC Wimberley, Texas

John R. Endres, ND

director științific

AIBMR Life Sciences, Inc.

Puyallup, Washington

Geovanni Espinosa, ND, LAc

Director

Centrul de Urologie Integrativă

Centrul medical Langone din New York

New York, New York

Cathryn M. Flanagan, ND

Medic Naturopat

Asistență medicală naturală a familiei

Old Saybrook, Connecticut

Alan R. Gaby, MD

Autor și Lector

Concord, New Hampshire

Leo Galland, MD, FACP, FACN

Director

Fundația pentru Medicină Integrată

New York, New York

Susan A. Gaylord, PhD

Profesor asociat, Departamentul de Medicină Fizică și Reabilitare

Director, Programul Medicină Integrativă

Facultatea de Medicină de la Universitatea din Carolina de Nord

Chapel Hill, Carolina de Nord

Andrea Girman, MD, MPH

Director de Educație Medicală

Diagnosticarea Genova

Asheville, Carolina de Nord

Alan Goldhamer, DC

Director

Centrul de sănătate TrueNorth

Santa Rosa, California

Mark D. Groven, ND

Director Reabilitare Fizica

Medicina Fizica

Centrul de Reabilitare și Wellness Graham

Seattle, Washington

Patrick Hanaway, MD

Medic-șef

Diagnosticarea Genova;

Co-fondator și proprietar

De familie în familie

Asheville, Carolina de Nord

Heidi Hascall, MA

Administrator de program și asociat principal de cercetare în cercetarea politicilor de sănătate Northwest

Eugene, Oregon

Jason Hawrelak, ND, BNat(Hons), PhD

Goulds Naturopathica

Hobart, Tasmania, Australia

Leah Hechtman, M Sci Med (RHHG), BHSc (Naturopatie), Nd

Director, Centrul de Sănătate Naturală și Fertilitate;

Președinte, Asociația Națională a Herbolistilor din Australia (NHAA);

Doctorand: Departamentul de Obstetrică, Ginecologie și Neonatologie

Facultatea de Medicină

Universitatea din Sydney

Sydney, New South Wales, Australia

Stephen Helms, NMD

Salt Lake City și Park City, Utah

Wendy Hodsdon, ND

Portland Alternative Medicine, LLC

Facultatea Adjunctă

Colegiul National de Medicina Naturala

Portland, Oregon

Tori Hudson, ND

Profesor clinic

Colegiul National de Medicina Naturala

Portland, Oregon;

Profesor de clinică Universitatea Bastyr

Seattle, Washington;

Director Medical

Timpul unei femei;

Director de program

Institutul de Sănătate a Femeii și Medicină Integrativă Portland, Oregon

Corene Humphreys, BHSc, ND, DipMedHerb, Dip Hom

Director și Proprietar

Cercetare și dezvoltare medicală

Nutritional Medicine Ltd.;

Facultate

Colegiul Wellpark de Terapii Naturale;

Membru

Naturopatii din Noua Zeelandă Inc.

Auckland, Noua Zeelandă;

Membru

Institutul de Medicină Funcțională

Gig Harbor, Washington;

Membru

Natural Health Council (NZ) Inc.

Auckland, Noua Zeelandă

Aimee Huyck, ND, PT

Practică privată

Mountlake Terrace, Washington;

Facultatea Adjunctă

Universitatea Bastyr Kenmore, Washington

Tim Irving, DC, MS, LMT

Facultate

Departamentul Medicină Fizică;

Coordonator Curriculum

Departamentul de Nutriție

Colegiul National de Medicina Naturala;

Proprietar

Funcție optimă

Portland, Oregon

Mary James, ND

Educator superior pentru sănătate

Educatie medicala

Diagnosticarea Genova

Asheville, Carolina de Nord;

Cercetare

Optimal Health & Prevention Research Foundation San Diego, California;

Editor senior

Revizuirea medicinei alternative

Dover, Idaho

Kelly Jennings, ND, MSOM, LAc

Practică privată

Urban Wellness Group, LLC Portland, Oregon

Herb Joiner-Bey, ND

Instructor de nutriție

Seattle School of Homepathy Edmonds, Washington;

Consultant în științe medicale

Uleiurile organice de Barlean

Ferndale, Washington

David S. Jones, MD, FABFP

Președinte și director de educație medicală

Institutul de Medicină Funcțională

Gig Harbor, Oregon

Tina Kaczor, ND, FABNO

Editor medical principal

Jurnal de medicină naturală;

Proprietar/Clinician

Clinica de Medicina Naturala

Eugene, Oregon

Parris M. Kidd, BSc, PhD

Consultant Biomedical

PMK Biomedical

El Cerrito, California

Richard Kitaeff, MA, ND, DiplAc, LAc

Director

Noul Centru Medical de Sănătate

Edmonds, Washington;

Specialist în dureri în acupunctură

Spitalul de Nord-Vest Seattle, Washington;

Facultatea afiliată clinică

Universitatea Bastyr

Kenmore, Washington

Thomas A. Kruzel, BA, MT, ND

Director Medical

Clinica de medicină naturală Rockwood

Scottsdale, Arizona

Sarah J. Kuhl, MD

Medic-om de știință VA California de Nord și Centrul Medical Regional Contra Costa

Martinez, California

Elizabeth Kutter, dr

Profesor Emeritas

Laboratorul de biologie fagică

Colegiul de stat Evergreen

Olympia, Washington

Rick Liva, RPh, ND

Medic director

Centrul de Sănătate din Connecticut

Middletown, Connecticut;

Director Calitate și Director Medical Vital Nutrients

Middletown, Connecticut

Pina LoGiudice, ND, LAc

Co-director

InnerSource Health

Huntington, New York

Richard S. Lord, BS, PhD

Ofițer șef științific

Secția Laborator Clinic

Metametrix, Inc.

Duluth, Georgia;

Profesor, Biochimie Clinică

Institutul de Nutriție

Universitatea din Bridgeport

Bridgeport, Connecticut

John C. Lowe, MA, DC

Director de cercetare

Fundația de Cercetare a Fibromialgiei

Juno Beach, Florida

Michael Lyon, BSc, MD

Profesor adjunct

Programul pentru Alimentație, Nutriție și Sănătate Universitatea din Columbia Britanică

Vancouver, British Columbia, Canada

Douglas „Duffy” Mackay, ND

Vice-preşedinte

Afaceri științifice și de reglementare

Consiliul pentru Nutriție Responsabilă

Washington, DC

Robert M. Martinez, DC, ND

Practică privată

Kirkland, Washington

L. Charles Masur, MD

Medic de sprijin științific

Departamentul de Suport Științific

Doctor's Data Inc.

St. Charles, Illinois

Steven C. Milkis, ND

Facultatea de Clinică

Scoala de Medicina Naturopata

Universitatea Bastyr

Seattle, Washington

Laurie K. Mischley, ND

Asistent universitar de cercetare clinică

Institutul de Cercetare al Universității Bastyr

Kenmore, Washington;

Medic, Naturopat Neurologie

Seattle Integrative Medicine

Seattle, Washington

Gaetano Morello, BSc, ND

Practică privată

Medicina Naturopata

Asistență medicală complementară

West Vancouver, British Columbia, Canada;

Consiliul științific consultativ

Afaceri științifice și educaționale

Schwabe America de Nord

Green Bay, Wisconsin

Gerard Mullin, MD

Profesor asociat de Medicină

Școala de Medicină a Universității Johns Hopkins Baltimore, Maryland

Stephen P. Myers, ND, BMed, PhD

Profesor

NatMed-Research

Cluster de cercetare în domeniul sănătății și bunăstării

Școala de Sănătate și Științe Umane

Universitatea Southern Cross

Lismore, New South Wales, Australia

Paul J. Nicolai, ND

Portland, Oregon

Mark H. Nolting, ND, LAc, DiplAc, DNBAO

Director Medical Superior CAM

Healthways

Sterling, Virginia

Melissa Palmer, MD

Profesor clinic de medicină

hepatologie

Universitatea din New York

New York, New York;

Director de Hepatologie

Asociații de hepatologie de la Universitatea din New York

Universitatea din New York

Plainview, New York

Cristiana Paul, MS Nutriție

Consultant independent: cercetător în nutriție, formulator, scriitor, clinician

Los Angeles, California

Lara Pizzorno, MDiv, MA, LMT

Scriitor medical principal, editor și cercetător Integrative Medicine Consultants, LLC

Seattle, Washington;

Editor

Longevity Medicine Review

Petaluma, California;

Editor medical principal

Salugenecists, Inc.

Seattle, Washington

Dirk Powell, BS, ND

Profesor adjunct

Medicina Naturopata

Universitatea Bastyr

Bothell, Washington

David Quig, dr

Vice-președinte

Suport științific

Doctor's Data, Inc.

St. Charles, Illinois

Sheila Quinn

Servicii de scriere și editare medicală independentă Gig Harbor, Washington

Irfan Qureshi, ND

Ofițer șef de reglementare

Produse pentru cercetarea vitaminelor

Carson City, Nevada;

Vice-președinte

Cercetare VMN

Enumclaw, Washington

Ronald G. Reichert, BA, ND

Director de afaceri științifice

Centrul canadian de medicină funcțională

Coquitlam, British Columbia, Canada

Paul Reilly, ND, LAc, FABNO

Director Național de Medicină Naturopată

Centrele de Tratare a Cancerului din America

Renton, Washington

Corey Resnick, ND

Președinte

Integrative Health & Nutrition, Inc.

Lacul Oswego, Oregon;

Consiliul Consultativ Medical

Integrative Therapeutics, Inc.

Green Bay, Wisconsin

Sally J. Rockwell, CCN, PhD

Proprietar

Proiectarea dietei

Shoreline, Washington

Dr. Robert A. Ronzio

Specialist emerit în nutriție

Director executiv, Insight Learning Institute Austin, Texas

Sam Russo, ND, LAc

Practică privată

Clinica Naturopată Vermont

South Burlington, Vermont

Angela Sadlon, ND

Clinica Tahoma

Renton, Washington

Trevor K. Salloum, BA, ND

Kelowna, Columbia Britanică, Canada

Alexander G. Schauss, dr., FACN

Director principal de cercetare

Cercetarea produselor naturale și medicinale

AIBMR Life Sciences, Inc.

Puyallup, Washington

Lynne Shinto, ND, MPH

Profesor asociat

Neurologie

Universitatea de Sănătate și Știință din Oregon

Portland, Oregon

Barbara Siminovich-Blok, ND, LAc

Manager Servicii de Sănătate

Medic și acupuncturist

Pharmacal nord-american

Wilton, Connecticut

Pamela Snider, ND

Director executiv și senior

Fundamentele Proiectului de Medicină Naturopatică North Bend, Washington;

Profesor asociat

Colegiul National de Medicina Naturala

Portland, Oregon;

Profesor adjunct

Universitatea Bastyr

Seattle, Washington

Virender Sodhi, MD, ND

Practică privată

Clinica medicală ayurvedică și naturopată Bellevue, Washington;

Facultate

Scoala de Medicina Naturopata

Universitatea Bastyr

Kenmore, Washington

Nick Soloway, LMT, DC, LAc

Helena, Montana

Nancy Sudak, MD

Consiliul American de Medicină Integrativă Holistică Duluth, Minnesota

Jade Teta, ND, CSCS

Proprietar și fondator

Efect metabolic Inc.

Winston-Salem, Carolina de Nord

Keoni Teta, ND, LAc, CSCS

Coproprietar și fondator

Clinica de sănătate naturopată din Carolina de Nord;

Coproprietar și fondator

Efect metabolic

Winston-Salem, Carolina de Nord

Sherry Torkos, BScPharm

Farmacist și Autor

Fort Erie, Ontario, Canada

Jessica Tran, ND

Practică privată

Wellness Integrativ

Irvine, California

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO

Director Medical

Centrul de vindecare Lokahi

Kailua Kona, Hawaii;

Personal de consultanta

Departamentul de Medicină

Spitalul comunitar North Hawaii

Kamuela, Hawaii;

Facultatea Adjunctă

Centrul pentru Spiritualitate și Vindecare

Universitatea din Minnesota

Minneapolis, Minnesota;

Facultatea Adjunctă

Educație medicală postuniversitară

Colegiul National de Medicina Naturala

Portland, Oregon

Terry Willard, CIH, PhD

Director

Pe bază de plante

Colegiul Wild Rose de vindecare naturală

Calgary, Alberta, Canada

Michelle M. Wong, MD

Manakai O Malama Integrative Healthcare and Rehabilitation Center

Honolulu, Hawaii

Vijayshree Yadav, MD, MCR

Profesor asistent

Neurologie

Universitatea de Sănătate și Știință din Oregon

Portland, Oregon

Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG)

Profesor asociat

Medicina Botanica

Universitatea Bastyr;

Medic-șef

Urologie Naturopatică de Nord-Vest

Seattle, Washington;

Președinte

Heron Botanicals

Poulsbo, Washington;

Director Financiar

Editura Healing Mountain

Wenatchee, Washington

Gregory T. Yasuda, ND, LMP

Adjunct Facultatea Medicină Naturopată Universitatea Bastyr

Kenmore, Washington

Jared L. Zeff, ND, LAc

Director Medical

Practică privată

Clinica Salmon Creek

Vancouver, Washington; Profesor și Adjunct Facultatea Universitatea Bastyr

Kenmore, Washington;

Editor senior

Foundations of Naturopathic Medicine Textbook Project Seattle, Washington;

Preşedinte

Proiectul Educațional Internațional Fundații de Medicină Naturopatică Seattle, Washington

Ira D. Zunin, MD, MPH, MBA

Profesor Clinic Asistent Departament de Medicină Integrativă

John A. Burns Scoala de Medicina Universitatea din Hawaii din Manoa Honolulu, Hawaii;

Director Medical

Manakai O Malama Integrative Healthcare Group și Centrul de Reabilitare

Honolulu, Hawaii

Heather Zwickey, PhD

Decan de cercetare și profesor de imunologie Director al Institutului de Cercetare Helfgott Colegiul Național de Medicină Naturală;

Conferențiar adjunct Departamentul de Neurologie

Universitatea de Sănătate și Știință din Oregon Portland, Oregon

Prefață

Pe lângă actualizarea întregului conținut și cercetări, cea de-a patra ediție a Manualului de medicină naturală (care este acum în publicare din 1985) aduce câteva caracteristici noi: capitole noi, un nou ghid de utilizare, cuprins într-un singur volum. Noile capitole includ subiecte precum infertilitatea feminină, ciupercile medicinale, produsele naturale și controlul calității, sănătatea sarcinii, medicina Unani și vitamina K. Pe lângă capitolele noi, unele capitole au fost redenumite pentru o mai bună consistență, iar unele au fost mutate în Secțiuni care ni s-au părut mai potrivite. Pentru a facilita utilizarea, am furnizat file alfabetice pentru a ajuta la căutarea unor boli specifice. Bolile strâns înrudite au fost plasate într-un singur capitol - de exemplu, depresia, distimia, faza maniacală și tulburarea afectivă sezonieră sunt toate localizate în capitolul Tulburări afective - așa că familiarizarea cu aceste grupări este esențială pentru găsirea unor boli specifice. Există douăsprezece anexe care oferă resurse suplimentare pentru clinician. În cele din urmă, pentru prima dată în peste două decenii, Manualul de medicină naturală a revenit la un singur volum. Am lucrat cu autori pentru a le face scrisul mai succint și pentru a elimina conținutul inutil. De asemenea, am redus lungimea Secțiunii VI prin eliminarea dublării conținutului din Secțiunea V în porțiunea terapeutică a capitolelor. Sperăm că veți fi la fel de mulțumiți de cea mai recentă ediție ca și noi.

Joseph E. Pizzorno Michael T. Murray

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Prefață la ediția a treia

Suportul științific pentru fundamentul filozofic și terapeutic al medicinei naturiste a evoluat remarcabil în ultimii 35 de ani. Conceptele care au fost considerate odată „ciudace” în cel mai bun caz sunt acum recunoscute ca fundamentale pentru o bună sănătate și prevenirea și tratamentul bolilor. Acest manual, cu cele aproximativ 10.000 de citări ale literaturii de cercetare evaluate de colegi, oferă standarde de practică bine documentate pentru medicina naturală. Bazat pe o combinație solidă de filozofie și studii clinice, această lucrare oferă practicianului priceput o resursă informațională de încredere pentru a oferi îngrijiri medicale care identifică și controlează cauzele care stau la baza bolii, sprijină procesele de vindecare ale organismului și ține cont de biochimia unică a fiecărui pacient.

Acest manual este compus din șase secțiuni, fiecare axată pe un aspect fundamental al practicii medicinei naturiste. „Filosofia medicinei naturale” acoperă istoria și baza conceptuală a medicinei naturale. „Proceduri de diagnosticare suplimentare” oferă o notă despre procedurile de diagnosticare care nu sunt predate în mod obișnuit în școlile de medicină convenționale. Analiza dietei, testarea alergiilor alimentare, evaluarea funcției imune, profilarea acizilor grași și analiza mineralelor din păr sunt exemple ale acestor proceduri analitice. Următoarea secțiune, „Modalități terapeutice”, oferă o trecere în revistă descriptivă, practică, științifică și istorică a modalităților comune ale medicinei naturale, inclusiv medicina botanică, terapia nutrițională, postul terapeutic, terapia cu exerciții fizice, hidroterapie, consiliere, acupunctură, homeopatie și manipularea țesuturilor moi. „Sindroame și subiecte speciale” ia în considerare problemele de bază relevante pentru multe boli. „Farmacologia medicamentelor naturale” acoperă farmacognozia, farmacologia și indicațiile clinice pentru cele mai frecvent prescrise medicamente botanice, nutrienți speciali și alți agenți naturali. „Probleme specifice de sănătate” oferă o abordare aprofundată de medicină naturală pentru mai mult de 70 de boli și afecțiuni specifice. Rațiunile terapeutice cuprinzătoare sunt bine documentate și se bazează pe patofiziologia și cauzele fiecărei afecțiuni.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Mulțumiri

Dorim să-i mulțumim lui Inta Ozols, editorului original și personalului Elsevier (Tim Gilbert, Joe Gramlich, Catherine Jackson, Kelly Milford, Mary Pohlman, Sarah Smith, Kellie White, Jessica Williams, Claire Wilson și Kristin Winfrey) pentru munca lor excelentă, făcând aceasta cea mai bună ediție vreodată.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Cuprins

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Natura face tot posibilul în fiecare moment pentru a ne face bine. Ea nu există pentru niciun alt scop. Nu rezista. Cu cea mai mică înclinație de a fi bine, nu ar trebui să fim bolnavi.

— Henry David Thoreau

CUPRINSUL SECȚIUNII

O

Una dintre trăsăturile diferitelor școli de medicină naturală care le diferențiază de medicina convențională (alopată) este fundamentul lor filozofic puternic. Premisa filozofică de bază a medicinei naturiste, de exemplu, este că există o putere de vindecare inerentă în natură și în fiecare ființă umană. Credem că un rol principal al medicului este de a scoate în evidență sau de a spori această putere de vindecare înnăscută în cadrul pacienților săi.

În multe privințe, aceasta a fost cea mai dificilă secțiune a manualului de scris, deoarece nu a fost scrisă vreodată o istorie cuprinzătoare a dezvoltării sociale, politice și filozofice a medicinei naturiste și chiar și în anii halcyon ai anilor 1920 și 1930, profesia nu a fost niciodată capabilă să convină asupra unei filozofii concise. Această situație s-a schimbat acum.

Vă oferim aici un capitol bine documentat care detaliază rădăcinile naturopatiei americane. După un secol de maturizare, profesia a fost acum de acord cu o definiție cuprinzătoare, un set de principii și un sistem de analiză a cazului care oferă un ghid sistematic pentru aplicarea acestor concepte într-un cadru clinic.

Cele șapte principii fundamentale ale medicinei naturiste sunt următoarele:

Puterea de vindecare a naturii (vis medicatrix naturae)

Mai întâi nu face rău (primum non nocere)

Găsiți cauza (tolle causam)

Tratează întreaga persoană

Medicina preventiva

Wellness

Doctor ca profesor

Aceste principii se traduc în următoarele întrebări pe care practicianul le aplică atunci când analizează un caz:

Care este prima cauză; ce contribuie acum?

Cum încearcă corpul să se vindece singur?

Care este nivelul minim de intervenție necesar pentru a facilita procesul de autovindecare?

Care sunt slăbiciunile funcționale de bază ale pacientului?

De ce educație are nevoie pacientul pentru a înțelege de ce este bolnav și cum să devină mai sănătos?

Cum se leagă boala fizică a pacientului cu sănătatea sa psihologică și spirituală?

Am extins în continuare baza filozofică a medicinei naturiste, adresând aceste concepte de mai mulți autori ale căror experiențe le permit fiecăruia dintre ei o perspectivă unică și, credem noi, complementară asupra unora dintre întrebările fundamentale ale obiectivelor îngrijirii sănătății. Deși școala dominantă de medicină a ignorat în esență aceste probleme, credem că adevăratul medic nu poate funcționa fără o bază filozofică solidă care să-şi ghideze acțiunile. Fără o înțelegere mai mult decât superficială a sănătății și bolii, este mai probabil ca medicul să funcționeze ca un tehnician, atenuând temporar simptomele, permițând în același timp bolii reale să progreseze dincolo de punctul de recuperare.

Originile estice ale medicinei integrative și aplicațiile moderne

Ira D. Zunin, MD, MPH, MBA și Michelle M. Wong, MD

P INTRODUCERE

Emaho, cuvântul tibetan pentru „minunat”, descrie în mod adecvat istoria vindecării. Arta de vindecare a medicinei nu este nici fixată într-o teorie a bolii și nici nu își are originile într-un singur corp de percepții. Rădăcinile sale dezvăluie fire bogate și fascinante ale moștenirii sale. Fiecare componentă a dezvoltat teorii și recomandări puternice care informează prevenirea, îmbolnăvirea și tratamentul. Aceste diferențe influențează profund viziunea și valorile dintre membrii unei culturi date – cum să trăiești bine și cum să abordezi bolile și sănătatea. Mai exact, contrastele din abordările orientale și occidentale au fost ca niște străini de departe, iar acum, începând cu secolul XXI, au devenit din ce în ce mai conștienți unul de celălalt în

domeniul evolutiv al medicinei integrative. Fiecare are avantajele și limitările sale. Recunoașterea și combinarea cu pricepere a celor mai bune dintre ambele abordări este o provocare continuă și un progres pozitiv demn de remarcat pentru umanitate.

În ultimii 20 de ani, medicina din Occident a început să examineze cu sârguință și să reia includerea tradițiilor indigene în practica medicală. Termenul „medicină integrativă" a apărut la începutul anilor 1990 pentru a descrie o schimbare de paradigmă în medicina modernă. Medicina integrativă consideră că extragerea din mai multe tradiții servește mai bine oamenilor, decât să folosească un singur sistem medical. În centrul mișcării de medicină integrativă din Occident este modul de a examina modalitățile de vindecare indigene cu rigoare științifică pentru siguranță și eficacitate, păstrând în același timp respectul pentru istoria și cultura lor. Cu accentul pe dovezile cercetării de calitate, modalitățile de medicină integrativă au câștigat o acceptare suplimentară în Occident, în timp ce au generat o renaștere a medicamentelor indigene în țările lor de origine.

Tradițiile orientale de vindecare au făcut unele dintre cele mai mari progrese în integrarea cu medicina modernă. În acest capitol, autorii revizuiesc pe scurt originile istorice ale tradițiilor orientale și occidentale și contrastul în filozofiile lor și examinează mai îndeaproape unele tradiții de vindecare orientale pentru a înțelege mai bine aplicarea modalităților de vindecare orientale la medicina modernă. Vă rugăm să rețineți că următoarele este doar o introducere în tradițiile de vindecare care au avut un oarecare succes în practică cu medicina occidentală. Autorii încurajează cititorii să se implice activ în învățarea altor tradiții de vindecare specifice comunității lor locale.

Terminologie

Pe măsură ce domeniul medicinei integrative evoluează, la fel evoluează și terminologia acestuia. „Medicina modernă" din acest capitol este folosită pentru a descrie cea mai populară medicină practicată și determinată de metoda științifică în evoluție, iar „medicina complementară și alternativă" (CAM) este folosită pentru a descrie practici care nu sunt la fel de bine definite de metoda științifică. Teoriile medicinei pot fi grupate și în funcție de originea geografică: occidentale, provenind din filosofia greco-romană, și orientale, provenind din filosofia asiatico-pacifică. Termenul de medicină modernă implică fluiditate și este potrivit să se folosească o astfel de terminologie în perioada actuală de extindere a granițelor medicale.

Nota cititorului: O versiune în esență identică a acestui capitol a apărut în Medicina integrativă: Jurnalul unui clinician (V2.2) și este retipărită cu aprobarea InnoVision Communications.

P COMPARAȚIA MEDICINII ORIENTALE ȘI VESTUCULUI: ORIGINII ȘI FILOZOFII

Origini istorice

Fundamentul mai multor tradiții orientale de vindecare îmbrățișează în mod indisolubil filozofiile gândirii timpurii orientale, cele ale budismului, taoismului și hinduismului. Aceste

filozofii oferă încă bazele multor culturi orientale contemporane, permițând tradițiilor de vindecare indigene din Est să mențină acceptarea și practica pe scară largă. Mai multe tradiții unice, dar înrudite s-au dezvoltat în Orient înainte de era creștină și sunt încă practicate intens astăzi ca sisteme discrete, inclusiv medicina chineză, Ayurveda (medicina tradițională indiană) și medicina tibetană. Alte tradiții orientale se bucură de o practică moderată în zonele lor de origine, inclusiv medicina persană, medicina așa cum este prezentată în Manuscrisele de la Marea Moartă și șamanismul și animismul popular. Ayurveda chineză și medicina tibetană vor fi examinate și comparate mai îndeaproape mai târziu în acest capitol, împreună cu transformările lor actuale în Occident.

În schimb, medicina modernă din Occident s-a dezvoltat destul de independent de gândirea religioasă. A fost, și continuă să fie, modelată de știință. Gândirea științifică modernă a evoluat de la filozofii greci, începând cu Euclid în jurul anului 300 î.Hr. și mai târziu Platon, Socrate și Aristotel. Teoriile matematice ale acestor filozofi greci au pus bazele oamenilor de știință din Renaștere cu peste 1500 de ani mai târziu, care au dezvoltat în continuare metoda științifică. Metoda științifică, care descrie un proces constant de observație empirică, raționament logic și scepticism pentru a discerne cunoașterea, este încă procesul de gândire folosit astăzi pentru a valida medicina modernă.

Cu toate acestea, abia mai târziu în secolul al XX-lea, metoda științifică a devenit pilonul medicinei moderne. La începutul secolului al XIX-lea, medicina modernă era de natură pluralistă, deoarece „îngrijirea profesională era asigurată în cea mai mare parte de vindecători botanici și moașe, completate de chirurgi, frizeri-chirurgi, farmaciști și nenumărați medici oncologici, oase, inoculatori, avorțiști și vânzători de nostrumuri.”1 În acest moment, profesia medicală era încă în fazele sale incipiente în Statele Unite. De la începutul până la mijlocul secolului al XX-lea, medicina a fost definită mult mai restrâns prin metoda științifică. Cu toate acestea, în ultimii 20 de ani, medicina din Statele Unite a experimentat o altă schimbare, probabil o schimbare din nou la pluralismul medical de acum mai bine de 100 de ani. Acest lucru ridică întrebarea: este acest model doar istoric sau nașterea unei epoci unice?

Dacă medicina modernă se confruntă cu încă o schimbare de paradigmă, cultura va trece în mod necesar dincolo de etosul mai vechi al metodei științifice care i-a definit paradigma anterioară. Maestrul Hong a comentat succint despre acest punct: „Ceea ce posedă acest maestru [Qi Gong] nu este magie. Este doar știința care nu a fost încă examinată.”2 În secolul XXI, cultura medicinei îmbrățișează din nou opțiunile sale diverse pentru îngrijirea sănătății, îndreptându-se din nou către pluralism și reflectând peisajul social al unei noi generații. Ceea ce se întâmplă îi invită pe toți vindecătorii să-și extindă ideile despre boală și sănătate și să primească o perspectivă extinsă și mai profundă.

Filosofii în contrast

„Vii la diferență.” Diferențele dintre tradițiile medicale orientale și occidentale provin direct din diferențele lor fundamentale în viziunile asupra lumii. Judith Farqhuar a descris aceste diferențe esențiale în privirile lumii ca „diferența dintre o lume a obiectelor fixe și o lume a

efectelor transformatoare. La fel ca lumea solidă inerțială a tradițiilor moderne de științe naturale,... lumea transformatoare a medicinei chineze pare să existe înainte de orice argumentare, observație și intervenție. Poate cu un anumit disconfort, cititorii occidentali trebuie să recunoască faptul că abstracțiile „lor” despre astfel de lucruri au la fel de mult sens ca „ale noastre”3.”

Una dintre cele mai evidente și de mare anvergură diferențe dintre tradițiile medicale orientale și occidentale este conceptul de relații inter și intra-personale. Pornind de la modelul socratic și dualismul cartezian, medicina occidentală delimitează puternic între minte și corp, între medic și pacient și între sănătos și bolnav. În schimb, medicina originară din Est găsește puțină distincție în aceste zone. În schimb, consideră continuitatea și echilibrul ca fiind vitale pentru sănătate. Boala este definită de dezechilibre ale tiparelor care ar trebui să fie în mod natural în armonie. Aspecte multiple ale ființei, inclusiv mintea, corpul și spiritul, sunt parte integrantă a acestei armonii. În contrast, boala în medicina occidentală modernă este descrisă de o patologie specifică, cauzată de poluanți străini discreti și adesea vindecată de un alt element străin.

În extrema sa, pacientul este un accident atașat bolii aflate în tratament.

Conceptele fundamentale ale tradițiilor estice de vindecare sunt profund încorporate în filozofiile culturilor lor. În consecință, ele sunt percepții, idei și valori împărtășite de majoritatea membrilor societății. Deși sănătatea este parte integrantă a vieții de zi cu zi în societățile estice, este doar o parte a societății occidentale. De asemenea, sănătatea este definită în Est ca o unitate de factori individuali, de mediu și societali. Deși definiţia occidentală a sănătății s-a mutat spre a cuprinde fizic, mental, social și spiritual, fiecare este încă definit ca o entitate separată. În comunitățile medicale moderne, diviziunile între sănătatea fizică și mintală și asistența socială sunt încă la scară largă, aceste departamente adesea neacționând în mod concertat.

Aceste diferențe distincte modelează relația pacient-medic. În tradițiile orientale, un echilibru unic al acestor factori este esențial pentru diagnosticarea și tratamentul dizarmoniei pacientului, mai degrabă decât a bolii. Medicii din medicina occidentală privesc adesea dincolo de relația pacient-medic la un corp extern de cunoștințe de diagnosticat și tratat, ghidați de categorii de simptome. O comparație generală a conceptelor orientale și occidentale cu privire la sănătate este prezentată în Tabelul 1-1.

Privire de ansamblu și comparare a tradițiilor orientale

După cum sa menționat, deși s-au păstrat mai multe tradiții indigene de vindecare în Est, medicina chineză, ayurvedică și tibetană rămân printre cele mai intens practicate tradiții din

TABELUL 1-1 Comparația dintre conceptele occidentale și orientale

regiunile lor respective. Toate cele trei tradiții provin în mare parte din fundamente filozofice similare; astfel, în general, sănătatea și boala sunt văzute ca fiind indisolubil legate între ele. Ele joacă părți integrante în echilibrul delicat al armoniei și dizarmoniei. Tabelul 1-2 oferă o comparație a acestor trei tradiții.

Originile

Medicina tibetană și medicina ayurvedică au origini istorice similare, deoarece Ayurveda este rădăcina medicinei tibetane. Originile ayurvedice se regăsesc încă din mileniul II î.Hr. în Rig Veda, cu a doua etapă clasică în perioada brahmanică în anul 800 î.Hr., unde a continuat ca descendență neîntreruptă până la cucerirea musulmană a Indiei în secolul al XIII-lea. În acea perioadă din secolul al VI-lea î.Hr., Buddha istoric, Shakyamuni, s-a născut în India și, după ce a obținut Iluminarea sub un copac Bodhi din Bodhgaya și a transmis învățăturile celor Patru Adevăruri Nobile, sa născut budismul.

Tradiția medicală tibetană oferă că Buddha, numit adesea „Marele medic”, a predat el însuși textele medicale, inclusiv Gyu-zhi, cel mai important text medical tibetan. Versiunea sanscrită a Gyu-zhi, totuși, probabil că nu a fost scrisă decât în jurul anului 400 d.Hr.4 Deși unii savanți ar putea dezbate dacă învățăturile istorice ale lui Buddha sunt originea precisă a medicinei tibetane și, prin urmare, ayurvedică, influența budismului asupra acestor două tradiții de vindecare este incontestabilă.

Ca și Ayurveda, originile medicinei chineze datează cel puțin din mileniul II î.Hr., din epoca marelui împărat Galben, Huangdi (2698—2598 î.Hr). Textul medical clasic scris în timpul domniei sale este Huangdi Nei Jing (Canonul interior al împăratului galben). Cu toate acestea, poate că are o influență mai mare asupra medicinei chineze cunoscută astăzi este Nan Jing (Clasicul problemelor dificile), scris în jurul secolului I sau al II-lea d.Hr. După cum notează Nolting în capitolul 31 despre „Acupunctură” din această ediție, Nei Jing se ocupă mai mult de „medicina demonologică și vindecarea religioasă”, în timp ce Nan Jing a dezvoltat medicina chineză ca un sistem original, cu principii, diagnosticare și terapie bine definite și organizate.5

Medicina chineză a fost, de asemenea, martoră a diverselor transformări, în special evoluția sa recentă în Medicina Tradițională Chineză (MTC), forma modernă de medicină chineză practicată în China și în întreaga lume. Influențată de apariția științei moderne, medicina chineză a fost necesară în cursul anilor 1950 pentru a stabili o legitimitate sporită în fața noii ideologii marxiste, care a subliniat „știința naturii” și a delegitimat influențele confucianiste. Inițial, Republica Populară Chineză a denunțat medicina populară, demonică și budistă a templului6. Cu toate acestea, în 1951, Mao Zedong a reînviat și apoi a canonizat porțiuni din tradiție cu discursul său „Medicina chineză este o mare comoară”. Mișcarea „medicinei noi” a evidențiat capacitatea medicinei tradiționale de a-și trezi propriile apărări corporale împotriva bolii, excluzând în același timp ideologiile metafizice. TCM a întruchipat astfel o teorie generală a medicinei chineze și a descurajat diverse lecturi și interpretări ale practicienilor și studenților.

Dintre cele trei tradiții, medicina tibetană s-a bucurat de cea mai mare continuitate în descendență până la invazia chineză din 1959. Odată cu invazia musulmană a Indiei în secolul al XIII-lea, o mare parte din sistemul medical ayurvedic a fost distrus, împreună cu multe texte budiste. Din fericire, până în secolul al VII-lea d.Hr., medicina ayurvedică a călătorit în Tibet și a fost păstrată în siguranță în Munții Himalaya. Odată ajuns în Tibet, budismul și medicina sa s-au adaptat pentru prima dată la cultura religioasă șamanică indigenă, Bon, a cărei cea mai mare contribuție la sistemul medical tibetan a fost cunoașterea ierburilor medicinale indigene de pe platourile sub-Himalaya. Odată cu introducerea oficială a budismului în Tibet de către regele Strongtsan Gampo, la începutul secolului al VII-lea, influența budismului asupra medicinei sale a înflorit. Acest lucru a continuat până la invazia chineză din 1959.

În ciuda izolării sale în practică, medicina tibetană împărtășește mai multe principii cu alte tradiții de vindecare orientale. Legăturile sale cele mai puternice sunt cu medicina chineză la nord și cu medicina ayurvedică la sud. Tradițiile orientale de vindecare sunt, fără îndoială, împletite într-o tapiserie bogată, care provine parţial dintr-o întâlnire extraordinară a vindecătorilor. În timpul secolului al VII-lea, regele tibetan Gampo a ținut prima conferință medicală internațională înregistrată din lume. Medici remarcați din India, China, Grecia, Nepal, Persia și Mongolia au dialogat într-un schimb intercultural și au fost traduse texte din fiecare tradiție medicală.

Filosofii fundamentale: instrumente de evaluare a echilibrului

Noțiunea că sănătatea proastă provine din dezechilibrul anumitor forțe sau „texturi” fundamentale stă la baza multor tradiții de vindecare orientale. Deși tradițiile pot varia în ceea ce privește forțele fundamentale, texturile sau elementele implicate în diagnostic și tratament, anumite filozofii sunt împărtășite. În acestea, cele cinci elemente, texturi fundamentale și principii ale contrariilor guvernează universul. Teoria celor cinci elemente este cea mai comună abordare folosită pentru a diagnostica și a restabili sănătatea. Cele cinci elemente sunt de obicei înțelese ca să definească, să controleze și, în același timp, să fie guvernate de o constelație de fenomene interne și externe. Aceste fenomene includ emoțiile umane, simțurile umane, organele corpului și clima.

Patologia umorală, centrală pentru sistemele ayurvedice, tibetane, persane și grecești, este principiul de bază care unifică mintea cu corpul și individul cu mediul său. Ea definește echilibrul sau dezechilibrul texturilor care influențează starea de sănătate a cuiva. Aceste umori definesc o serie de fenomene biologice, fiziopatologice și psihologice legate de corp, minte și mediu. Atât în medicina tibetană, cât și în cea ayurvedică, trei umori, sau calități primare, mențin aspectele sănătății. În medicina tibetană, ei sunt Vayu (Tibetan Rlung), Pitta (Tibetan Khrid) și Kapha (Tibetan Bad-kan), traduși ca „vânt”, „bile” și, respectiv, „flegmă”. Cu toate acestea, traducerea în limba engleză este imprecisă și limitează semnificațiile principiilor vântului, bilei și flegmei, care descriu în continuare mintea, energia și materia inertă. Analogiile pot fi trase folosind fizica convențională. Vântul poate fi comparat cu energia cinetică, bila cu energia calorică și flegma cu energia de masă. Cu referire la personalitate, cei guvernați de aer tind să fie slăbănog și impulsivi; tipurile de bilă

sunt musculare și se înfurie rapid; iar cei guvernați de flegmă sunt în mod normal încordați și tind să evite conflictul. În plus, umorile sunt produse ale celor trei iluzii, care sunt cauza rădăcină a tuturor suferințelor în tradiția budistă: flegma, un produs al ignoranței, bila din furie și vântul din atașament. Înțelegerea umorilor ca produse ale celor trei iluzii subliniază interrelația dintre budism ca practică spirituală și profesiile de vindecare.

În medicina ayurvedică, aceste umori sunt cele trei Dosha-uri, cunoscute sub numele de Vat (sau principiul aerului), Pit (sau principiul focului) și Kaph (sau principiul apei) și poartă acțiuni specifice. Vat este principiul aerului corporal și guvernează mișcarea; Groapa este principiul focului corporal care controlează metabolismul; iar Kaph este principiul biologic al apei care asigură structura fizică. Aceste principii sunt, de asemenea, asociate cu activitățile metabolice ale anabolismului, catabolismului și metabolismului. În plus, acestea sunt asociate cu anumite personalități și anumite caracteristici fizice de uscat sau uleios, ușoare sau grele și calde sau reci. Pentru o discuție mai completă despre Dosha-uri și proprietățile și funcțiile aferente acestora, vezi Capitolul 32.

Medicina chineză cuprinde un principiu similar conform căruia anumite calități fundamentale trebuie să fie în echilibru pentru a obține o stare sănătoasă. Aceste texturi fundamentale sunt Qi universal, Sânge (xue), Esență (jing) și Spirit (shen). La fel ca umorile medicinei tibetane și ayurvedice, Qi-ul este universal și cuprinde și conectează toate fenomenele animate în interior (corp, minte, organe, simțuri) și extern (organism la mediu). Qi generează schimbare atât la scară mică, cât și în imaginea mai largă a Yin și Yang, acele forțe opuse, de exemplu, ale luminii și ale întunericului, feminin și masculin, care întruchipează toate organismele. Qi-ul are cinci funcții majore: mișcare, protecție, transformare armonioasă, stabilitate și reținere și încălzire a corpului. Definiția sângelui în medicina chineză depășește conceptul fizic de sânge în medicina occidentală, deoarece este complementul Yin al Qi-ului clinic Yang, funcționând pentru a hrăni, a circula și a umezi corpul. Esența este specifică vieții organice și perpetuează încet viața înainte. Deși Qi este mișcarea fluidă a timpului obișnuit, Esența se întinde pe o viață întreagă și întruchipează toate caracteristicile legate de naștere, maturizare și moarte. În cele din urmă, Spiritul este unic pentru viața umană, dar este dincolo de conștiința minții. Este ceea ce stimulează umanitatea și relațiile cu sine și cu alți oameni și examinează toate fațetele umanității - morale, sociale, mentale, fizice și emoționale.

Deși conceptul de Yin și Yang este la baza medicinei chineze, principiile contrariilor pentru a atinge echilibrul și sănătatea optimă sunt esențiale pentru toate cele trei tradiții. Sistemele tibetan și ayurvedic folosesc „cald” și „rece” pentru a descrie contrariile. Aceste opuse fundamentale, texturi fundamentale și cinci elemente sunt strâns legate între ele, oferind un cadru holistic în care să luăm în considerare sănătatea și boala.

Diagnostice și tratamente

În conformitate cu filozofiile sale fundamentale, diagnosticul în tradițiile orientale ia în considerare persoana în ansamblu. Sunt evaluate caracteristicile fiziologice ale pacientului, dispozițiile mentale și alte detalii personale, sociale, economice și de mediu. În plus,

diagnosticul include următoarele examinări: fizică generală, puls, urină, limbă, ochi, piele și urechi.

Principiul de bază în tratament este de a restabili sănătatea persoanei la echilibru prin mai multe abordări comportamentale, stil de viață, dietă, manual și tratament medicamentos. Metodele de tratament în tradiția tibetană sunt aranjate într-o ierarhie de utilizare: (1) practici comportamentale (stil de viață, meditație), (2) dietă, (3) medicamente pe bază de plante și (4) tratamente externe (acupunctură, masaj, moxa și chirurgie). Terapiile de tratament în Ayurveda includ modificări ale dietei, yoga, exerciții fizice, formule pe bază de plante și tehnici chirurgicale. Ayurveda pune un accent deosebit pe dieta ca modalitate, deoarece consideră corpul uman un produs mental și fizic al alimentelor consumate. Principalele metode de tratament din medicina chineză includ acupunctura, medicina pe bază de plante și, uneori, Qi Gong.

Pe măsură ce peisajul social se schimbă, cultura medicinei redefinește continuu ceea ce este considerat „convențional”. Numeroase studii recente au arătat că de la începutul anilor 1990, consumatorii au cerut alternative la îngrijirea modernă.8 Abia de atunci medicina integrată, inclusiv medicina naturistă, a pătruns în Turnul de Fildeș și în instituțiile de cercetare din Statele Unite. Condusă de progresul științific și de nevoia de cunoștințe sporite, această mișcare către o medicină mai pluralistă ne-a adus acum dincolo de era informației și în „epoca integrării”.

Odată cu multitudinea actuală de informații despre sănătate, devine din ce în ce mai evident că vindecarea optimă nu este proprietatea nici unei tradiții sau a unui sistem. Clinicile integrative care încorporează mai multe sisteme de vindecare prosperă acum în toată țara și în instituțiile medicale academice majore. Angajatorii și agențiile de îngrijire gestionată încep să ofere acoperire pentru servicii de acupunctură, chiropractică, naturopatie și masaj. Consorțiul Academic pentru Medicină Integrativă a fost format printre școlile de medicină de top pentru a integra CAM în programele lor. National Institutes of Health a dedicat un institut doar pentru CAM, cu un buget de peste 130 de milioane de dolari. Unele rezidențiate medicale includ acum CAM în formarea lor, iar bursele în medicină integrativă există acum.

În ciuda exploziei recente a medicinei integrative care intră în cercetare, educație și arene clinice, mai multe bariere limitează în continuare creșterea medicinei integrative în Statele Unite. Cea mai presantă și actuală barieră în calea integrării clinice este rambursarea. Pentru a convinge asigurătorii să acopere costurile terapiilor CAM, sunt necesare dovezi de cercetare bazate pe studii clinice riguroase și date care demonstrează eficacitatea costurilor acestor modalități.

Poate că o barieră și mai mare în calea integrării este provocarea modului de a stabili practici sigure și eficiente pentru aceste modalități, păstrând în același timp cu grijă descendența tradițiilor indigene. Pentru a examina această problemă, autorii evidențiază nașterea și evoluția tradițiilor indigene ca profesii medicale în Statele Unite și mai târziu oferă unități despre practica clinică, managementul riscurilor, comunicări profesionale, managementul practicii și cercetare care servesc ca instrumente esențiale pentru integrare.

Dilema actuală în dezvoltarea acestor profesii CAM este cum să se perpetueze descendența în timpul acestei integrări cu alte profesii din domeniul sănătății, fără a scădea standardele pentru practicienii CAM. Acest boom actual al asistenței medicale alternative a dus la starea actuală a medicinei integrative: o situație confuză, cu prea mulți practicieni care oferă o gamă largă de abilități, dar lăsând consumatorii fără instrumente de descifrat care sunt cele mai eficiente sau fidele tradiției.

Calea de mijloc trebuie luată prin ridicarea standardelor de practică. Dacă bara este prea scăzută, tradițiile nu vor mai fi protejate și nu vor fi la fel de eficiente în practică. În consecință, este posibil ca practicienii să nu fie apreciați nici de pacienți, nici de furnizorii tradiționali. Dacă bara este prea sus, puțini vor găsi acces și puțini vor putea să exerseze. Oricum, tradițiile neprețuite se pot pierde.

Nașterea și evoluția unei profesii medicale în Statele Unite: profesii de medicină complementară și alternativă

În ultimii ani ai secolului XX, Statele Unite au asistat la începutul transformărilor tradițiilor indigene de vindecare în profesii CAM. După anii de contracultură din anii 1960 și 1970, care au provocat medicina instituționalizată, interesul pentru practicile de „vindecare naturală" a crescut. Drept urmare, îngrijirea chiropractică și medicina naturistă au fost primele tradiții care au devenit oficializate în medicina modernă. De atunci, medicina chineză – prin acupunctură – a făcut cea mai mare intrare în asistența medicală din Statele Unite, cu peste 50 de școli de TCM și acupunctură din Statele Unite și Canada acreditate de Comisia de Acreditare pentru Acupunctură și Medicină Orientală (ACAOM), adoptarea legilor de autorizare în majoritatea statelor și un număr tot mai mare de asigurători care oferă acoperire. Un al doilea în fața medicinei chineze a fost dezvoltarea medicinei ayurvedice și tibetane, care sunt încă în fazele incipiente ale evoluției lor ca profesii în Statele Unite.

Fiecare tradiție medicală, chiar și medicina modernă actuală bazată pe științifice, a început la margine și a progresat printr-un ciclu similar pentru a deveni o practică sau o profesie consacrată. În prezent, modalitățile CAM întâmpină provocări similare, pe măsură ce suportă această evoluție spre a deveni profesii consacrate. De obicei, în etapa 1, practicanții singuri ai tradiției ajung în Statele Unite și oferă ateliere informale publicului și furnizorilor de servicii medicale interesați. Acești practicieni CAM își practică tradițiile în mod informal. Etapa 2 se dezvoltă numai după ce publicul și furnizorul acceptă siguranța și eficacitatea. Etapa 2 marchează dezvoltarea educației profesionale și a asociațiilor, oferă standarde pentru acreditarea școlii și acreditările și, în cele din urmă, licența de către consiliile de stat. Odată cu reglementarea prin intermediul asociațiilor profesionale, plătitorii terți devin potriviți la rambursarea asigurărilor pentru tratamentele CAM. În cele din urmă, etapa 3 are ca rezultat standarde stabilite de stat și naționale pentru profesie, inclusiv educație, practică și metode de evaluare a siguranței și eficacității, precum și acceptarea și practica pe scară largă. În această eră actuală, realizarea etapei 3 depinde în mod inerent de îmbinarea respectuoasă și adecvată a acestor tradiții CAM cu paradigma medicală dominantă bazată pe știință.

În acest moment, în Statele Unite, profesiile de naturopatie, chiropractică, acupunctură și masaj se află în stadiul incipient al dezvoltării lor profesionale și legislative, unde școli acreditate în toate aceste domenii au fost, fără îndoială, înființate și autorizarea este guvernată de consiliile de stat. De exemplu, acupunctura are în prezent două organizații stabilite care ajută la stabilirea standardelor de instruire și practică: ACAOM și Comisia Națională de Certificare pentru Acupunctură și Medicină Orientală (NCCAOM). ACAOM este recunoscută de Departamentul Educației din SUA pentru a acredita prima diplomă profesională de master și programe de nivel de master în acupunctură și medicină orientală și în prezent depune o petiție pentru a începe acreditarea programelor postuniversitare de doctorat clinic. Acupuncturii sunt în prezent licențiați conform consiliilor de stat, dar legile de licență variază de la stat la stat. Multe state recunosc certificarea NCCAOM ca standard național și, astfel, practicienii pot obține licență cu certificarea NCCAOM în aceste state. Acupunctura, așa cum este practicată de peste 5000 de medici din Statele Unite, este în prezent specialitatea medicală cu cea mai rapidă creștere. Academia Americană de Acupunctură Medicală oferă acum certificare de specialitate în domeniu. Cu toate acestea, deși există acum o anumită acoperire de asigurare pentru modalități precum acupunctura, bariere precum standardizarea în educație, practică și cercetare încă există.

P INSTRUMENTE PENTRU INTEGRARE

Pe măsură ce furnizorii de servicii CAM se alătură rețelelor profesionale și devin din ce în ce mai integrati în furnizarea de sănătate convențională, profesiile CAM câștigă atât credibilitate, cât și expunere. Integrarea aduce cu ea un nou set de responsabilități. Utilizarea crește și evoluează atât de repede încât instituțiile de învățământ care pregătesc furnizorii CAM pentru licență sunt greu presate să țină pasul cu tendința. Ca rezultat, educația furnizorilor de CAM adesea nu își pregătește pe deplin absolvenții pentru a răspunde așteptărilor tot mai mari ale publicului, comunității medicale sau ale sistemului juridic. Furnizorii trebuie să dobândească competențe în „instrumente pentru integrare" care conduc la un nou set de abilități pentru practica clinică, managementul riscului, comunicare profesională, managementul practicii și cercetare. Aceste instrumente includ, dar nu sunt limitate la, cele enumerate în Caseta 1-1.

Domeniul emergent al medicinei integrative a ajuns la sfârșitul începutului. Nu mai este doar o viziune a ceea ce ar putea fi. Miliarde de dolari sunt acum cheltuiți din buzunar pentru câteva sute de milioane de vizite la furnizorii integrativi și pentru ierburi și nutraceutice în fiecare an. Majoritatea școlilor de medicină oferă acum o anumită formă de educație CAM pentru medicii în curs de formare. Cu toate acestea, până acum, consumatorul și-a luat ziua. Pe măsură ce medicii avansează în secolul douăzeci și unu, ei sunt gata să intre la începutul mijlocului. Tranziția este în derulare rapidă, iar modelele clinice pentru integrare și studii de calitate care demonstrează eficacitatea și compensarea costurilor sunt imperative pentru succesul său.

În practică, este, de asemenea, din ce în ce mai necesar să se construiască punți între comunitatea indigenă, profesiile CAM în evoluție și instituțiile medicale consacrate. Cercetătorii, academicienii și profesioniștii din domeniul sănătății din medii multiple

trebuie să înțeleagă provocările în integrare pentru a oferi o sănătate optimă cu înțelepciune pentru această generație și următoarea. Doar prin parteneriat se poate oferi cel mai bun medicament și poate fi asistată această evoluție a culturii asistenței medicale.

CASETA 1-1 Instrumente pentru integrare

Clinic

Prevenirea și identificarea urgențelor medicale în clinica CAM

Prevenirea și răspunsurile medicale adecvate la reacțiile adverse ale terapiilor CAM

Recomandări pentru îngrijirea interdisciplinară a plângerilor comune

Orientări pentru anumite aspecte ale domeniului de practică

Ierburi ca nutraceutice

Managementul riscurilor

Incompetență

Consimțământ informat

Mărturie de expert

Grafic

Probleme de reglementare

Asigurare

Comunicații profesionale

Prezentările pacientului

Protocoale de trimitere

Operațiuni

Resurse umane

Relațiile cu pacientul

Utilizarea tehnologiei informației

Cercetare

Un studiu al instrumentelor de cercetare convenționale

Personalizarea instrumentelor de cercetare convenționale pentru a studia CAM

Evaluarea publicațiilor de cercetare

Utilizarea rezultatelor cercetării

Efectuarea cercetărilor originale

CAM, Medicina complementara si alternativa.

REFERINȚE

Kaptchuk T, Eisenberg D. Varieties of healing. 1: Pluralismul medical în Statele Unite. Ann Intern Med.

2001;135:189.

Liu H, Perry P (colaborator). Arta de vindecare a Qi Gong: înțelepciunea străveche de la un maestru modern. New York: Warner Books; 1999:6.

Farquhar J. Cunoașterea practicii: întâlnirea clinică a medicinei chineze. În: Kaptchuk T, ed. Rețeaua care nu are țesător: înțelegerea medicinei chineze. a 2-a ed. Chicago: Contemporary Books; 2000:67.

Rechung R, Kunzang J. Medicina tibetană. Berkeley: University of California Press; 1973:3.

Nolting M. Acupunctura. În: Pizzorno J, Murray M, eds. Manual de medicina naturala. a 2-a ed. New York: Churchill Livingstone; 1999:254.

Unschuld P. Medicina în China: o istorie a ideilor. Berkeley: University of California Press; 1985:250.

Farquhar J. Rescrierea medicinei tradiționale în China post-maoistă. În: Bates D, ed. Cunoașterea și tradițiile medicale academice. New York: Cambridge University Press; 1995:251.

Eisenberg D, Davis R, Ettner S, et al. Tendințe în utilizarea medicinei alternative în Statele Unite, 1990-1997: rezultatele unui sondaj național de urmărire. JAMA. 1998;280:1569-1575.

Medicină funcțională: un model de îngrijire a pacientului și educație medicală din secolul XXI

David S. Jones, MD, FABFP, Sheila Quinn și Leo Galland, MD, FACP, FACN

În acest capitol sunt trecute în revistă principiile, constructele și metodologia de bază ale medicinei funcționale. Scopul acestui capitol nu este să recapituleze gama și profunzimea științei care stau la baza medicinei funcționale; cărțile și monografiile care acoperă acest material în detaliu sunt deja disponibile pentru clinicianul interesat și pentru utilizare în școlile profesioniștilor din domeniul sănătății (vezi Bibliografia la sfârșitul capitolului). Scopul este de a descrie modul în care medicina funcțională este organizată pentru a oferi sisteme personalizate de medicină și este echipată pentru a răspunde provocării de a trata mai eficient bolile cronice complexe.

p CE ESTE MEDICINA FUNCȚIONALĂ?

Medicina funcțională cuprinde o abordare dinamică pentru evaluarea, prevenirea și tratarea bolilor cronice complexe. Ajută medicii din toate disciplinele să identifice și să amelioreze disfuncțiile din fiziologia și biochimia corpului uman ca metodă principală de îmbunătățire a sănătății pacientului. Acest model de practică subliniază faptul că boala cronică este aproape întotdeauna precedată de o perioadă de scădere a funcției în unul sau mai multe dintre sistemele de organizare fiziologică ale corpului. Restabilirea sănătății pacienților necesită inversarea (sau îmbunătățirea substanțială) a disfuncțiilor specifice care au contribuit la starea de boală. Aceste disfuncții sunt, pentru fiecare dintre noi, rezultatul interacțiunilor pe tot parcursul vieții dintre mediul nostru, alegerile noastre de stil de viață și predispozițiile noastre genetice. Prin urmare, fiecare pacient reprezintă un set unic, complex și împletit de influențe asupra funcționalității intrinseci care, în timp, creează scena pentru dezvoltarea bolii sau menținerea sănătății. Pentru a gestiona complexitatea inerentă acestei abordări, medicina funcțională a adoptat modele practice pentru obținerea și evaluarea informațiilor clinice care conduc la terapii individualizate centrate pe pacient.

Din punct de vedere istoric, cuvântul „funcțional” a fost folosit oarecum peiorativ în medicină. A implicat o dizabilitate asociată fie cu o problemă geriatrică, fie cu o problemă psihiatrică. Autorii sugerează, totuși, că aceasta este o definiție foarte limitată a unui cuvânt extrem de util. Medicina nu a produs cu adevărat o metodă eficientă de identificare și evaluare a modificărilor proceselor fiziologice de bază care produc simptome de durată, intensitate și frecvență crescânde, deși se știe că astfel de modificări ale funcției reprezintă adesea primele semne ale unor afecțiuni care, într-o etapă ulterioară, devin boli definibile patofiziologic. Prin extinderea utilizării funcționalelor pentru a cuprinde această viziune, medicina funcțională devine știința și arta de a detecta și inversa modificările funcției care mută în mod clar un pacient către o boală cronică de-a lungul vieții.

O modalitate de a conceptualiza unde se încadrează medicina funcțională în continuumul sănătății și îngrijirii sănătății este de a examina „arborele” medicinei funcționale. În abordarea sa asupra bolii cronice complexe, medicina funcțională cuprinde întregul domeniu reprezentat de graficul prezentat în Figura 2-1, dar abordează mai întâi dezechilibrele clinice de bază ale pacientului (care se găsesc în sistemele de organizare

fiziologică funcțională), factorii fundamentali ai stilului de viață care contribuie la boala cronică și antecedentele, declanșatorii și mediatorii care inițiază și mențin starea bolii. Diagnosticul, desigur, face parte din modelul medicinei funcționale, dar accentul este pus pe înțelegerea și îmbunătățirea nucleului funcțional al ființei umane ca punct de plecare pentru intervenție.

Clinicienii de medicină funcțională se concentrează pe restabilirea echilibrului sistemelor disfuncționale prin consolidarea proceselor fiziologice fundamentale care stau la baza acestora și prin ajustarea factorilor de mediu și a stilului de viață care hrănesc sau

Cardiologie Pu|mono|ogie

Endocrinologie Ur°|ogie/Nefro|°gy

Gastroenterologie Diagnosticul sistemului de organe Hepato|ogie

Neuro|ogie Semne şi simptome A||ergie

Sistemele de organizare fundamentală și dezechilibrele clinice de bază
Dezechilibre de asimilare

Digestie

Absorbţie

Microbiota/GI

Respiraţie

Apărarea și repararea dezechilibrelor

Sistemul imunitar

Procese inflamatorii

Infecție și microbiotă

Dezechilibre energetice

Reglementarea energiei

Funcţia mitocondrială

Dezechilibre de biotransformare și eliminare

Toxicitate

Detoxifiere

Dezechilibre de comunicare

Endocrin

Neurotransmiţător

Mesageri imuni

Cunoașterea

Dezechilibre de integritate structurală

De la membranele subcelulare la sistemul musculo-scheletic

Influențe mentale, emoționale, spirituale

Predispoziție genetică

Experiențe, atitudini, convingeri

Dietă proastă, odihnă inadecvată, relații nesatisfăcătoare, traume Microorganisme, exerciții de nutriție în mediu, simțul scopului poluanți

Factori de mediu

FIGURA 2-1 Continuul sănătății și îngrijirii sănătății: arborele medicinal funcțional. (Cu amabilitatea Institutului de Medicină Funcțională.)

le afectează. Această abordare duce la terapii care se concentrează pe restabilirea sănătății și a funcției, mai degrabă decât pe pur și simplu controlul semnelor și simptomelor.

Principii

Șapte principii de bază caracterizează paradigma medicinei funcționale:

Recunoașterea individualității biochimice a fiecărei ființe umane, pe baza conceptelor de unicitate genetică și de mediu

Încorporarea unei abordări a tratamentului centrată pe pacient, mai degrabă decât pe boală

Căutarea unui echilibru dinamic între factorii interni și externi din corpul, mintea și spiritul pacientului

Abordarea interconexiunilor de tip web ale factorilor fiziologici interni

Identificarea sănătății ca o vitalitate pozitivă - nu doar absența bolii - și sublinierea acelor factori care încurajează o fiziologie viguroasă

Promovarea rezervei de organe ca mijloc de îmbunătățire a duratei de sănătate, nu doar a duratei de viață, a fiecărui pacient

Rămâneți la curent cu cercetările emergente — o abordare care folosește știința

Stilul de viață și factorii de mediu

Elementele de bază ale vieții, precum și influențele primare asupra lor, se găsesc la baza graficului arborelui medicinal funcțional (vezi Figura 2-1). Când vorbim despre influențarea expresiei genelor, ne interesează interacțiunea dintre stilul de viață și mediu în sensul cel mai larg și orice predispoziție genetică cu care s-ar fi putut naște o persoană, inclusiv epigenomul. Mulți factori de mediu care afectează expresia genetică sunt (sau par a fi) o chestiune de alegere (cum ar fi dieta și exercițiile fizice); altele sunt foarte greu de modificat sau de evadat de către pacientul individual (calitatea aerului și a apei, expuneri toxice); iar altele pot fi rezultatul unor accidente inevitabile (traume, expunere la microorganisme dăunătoare). Unii factori care pot părea modificabili sunt puternic influențați de starea economică a pacientului – dacă ești sărac, de exemplu, poate fi imposibil să alegi alimente mai sănătoase, să scazi stresul la locul de muncă și acasă sau să-ți iei timp pentru a face mișcare și a te odihni corespunzător. Starea de sănătate existentă este, de asemenea, o influență puternică asupra capacității pacientului de a modifica inputul mediului. Dacă aveți dureri cronice, exercițiul poate fi extrem de dificil; dacă ești deprimat, auto-activarea este o provocare majoră.

Influența acestor factori de stil de viață și de mediu asupra organismului uman este incontestabilă1,2 și sunt adesea agenți puternici în lupta pentru sănătate. Ignorarea acestora în favoarea remedierii rapide de a scrie o rețetă - indiferent dacă sunt pentru agenți farmaceutici, nutraceutice sau botanice - înseamnă că cauza disfuncției de bază poate fi ascunsă, dar nu eliminată. În termeni generali, următorii factori ar trebui luați în considerare atunci când lucrați pentru a inversa disfuncția sau boala și pentru a restabili sănătatea:

Dieta (tipul, calitatea și cantitatea alimentelor; prepararea alimentelor; calorii, grăsimi, proteine, carbohidrați)

Nutrienți (atât dietetici, cât și suplimentare)

Aer și apă

Microorganisme (și starea generală a solului în care sunt cultivate alimente)

Exerciţii fizice

traume

Factori psihosociali și spirituali, cum ar fi sensul și scopul, relațiile, munca, comunitatea, statutul economic, stresul și sistemele de credințe

Xenobiotice

Radiația

Procese fiziologice fundamentale

Există anumite procese fiziologice care sunt necesare vieții. Acestea sunt procesele „în amonte" care pot merge prost și pot crea disfuncții „în aval" care în cele din urmă devin entități de boală. Medicina funcțională necesită ca medicii să le ia în considerare în evaluarea pacienților, astfel încât intervențiile să poată viza cel mai fundamental nivel posibil. Aceste procese sunt:

Comunicare

În afara celulei

În interiorul celulei

Bioenergetică/transformare energetică

Replicare/reparare/întreținere/integritate structurală

Eliminarea deșeurilor

Protecție/apărare

Transport/circulare

Aceste procese fiziologice fundamentale sunt de obicei predate devreme în programele de studii profesionale din domeniul sănătății, unde sunt prezentate în mod corespunzător ca fundamentul îngrijirii moderne și științifice a pacientului. Din păcate, pregătirea ulterioară în științele clinice nu reușește adesea să integreze pe deplin cunoștințele despre mecanismele funcționale ale bolii cu terapia și prevenirea, punând accent în schimb pe diagnosticul sistemului de organe.3 Concentrându-se predominant pe diagnosticul sistemului de organe fără a examina fiziologia de bază care a produs semnele pacientului, simptomele și bolile, adesea duce la controlul farmacologic al pacientului. Meseria furnizorului de servicii medicale devine apoi un exercițiu tehnic de găsire a medicamentului sau a procedurii care se potrivește cel mai bine diagnosticului (nu neapărat pacientului), ceea ce duce la o reducere semnificativă a căilor gândirii critice: „Se pare că medicina are puțină atenție pentru o descriere completă a modului în care nenumăratele căi au ca rezultat orice stare clinică."4

Și mai important, tratamentele farmacologice (și chiar remediile naturale) sunt adesea prescrise fără a se lua în considerare cu atenție efectele lor fiziologice asupra tuturor sistemelor de organe, proceselor fiziologice și variațiilor genetice.5 Companiile farmaceutice exploatează această slăbiciune. Nu vedem reclame la medicamente care îndeamnă medicul să ia în considerare cu atenție impactul tuturor celorlalte medicamente luate de pacient înainte de a prescrie unul nou! Comercializarea medicamentelor către nișe specifice de specialitate și utilizarea unor argumente de vânzare care sugerează efecte discrete, înclină gândirea în domeniul sănătății către această logică îngustă, liniară, așa cum este exemplificată în mod deosebit de medicamentele inhibitoare de ciclooxigenază-2, care au avut un succes atât de mare la introducerea lor, pentru a fi ulterior retrase sau reduse substanțial în utilizare6, din cauza deteriorării colaterale.

Dezechilibre clinice de bază

Abordarea medicinei funcționale a evaluării, atât înainte, cât și după diagnostic, prezintă un curs folosind diferite ipoteze de navigație. Fiecare afecțiune de sănătate instigă o căutare de informații centrată pe înțelegerea când și cum sistemul (sistemele) biologic(e) specific(e) examinat(e) au scăpat de sub control pentru a începe să manifeste disfuncție și/sau boală. Analizarea tuturor elementelor poveștii pacientului, a semnelor și simptomelor și a evaluării de laborator printr-o matrice axată pe funcționalitate necesită gândire analitică și dorința clinicianului de a reflecta profund asupra biochimiei și fiziologiei subiacente. Principiile de bază ale modului în care funcționează organismul uman - și modul în care sistemele sale comunică și interacționează - sunt esențiale pentru procesul de conectare a ideilor despre cauzalitatea multifactorială cu efectele perceptibile numite boală sau disfuncție.

Pentru a ajuta clinicienii în acest proces, medicina funcțională a identificat și organizat un set de dezechilibre clinice de bază care sunt legate de procesele fiziologice fundamentale (sisteme de organizare). Acestea servesc la căsătoria mecanismelor bolii cu manifestările și diagnosticele bolii. Multe căi comune de bază ale bolii se reflectă în aceste dezechilibre clinice. Următoarea listă de sisteme și procese dezechilibrate nu este definitivă, dar sunt oferite câteva dintre cele mai comune exemple. Recomandăm ca sistemele de organizare să fie luate în considerare în ordinea prezentată în următoarele: Dezechilibre de asimilare

Digestie

Absorbție

Microbiota/gastrointestinal

Respirație

Apărare și reparare dezechilibre

Sistemul imunitar

Procese inflamatorii

Infecție și microbiotă

Dezechilibre energetice

Reglementarea energiei

Funcția mitocondrială

Dezechilibre de biotransformare și eliminare

Toxicitate

Detoxifiere

Dezechilibre de comunicare

Endocrin

Neurotransmițător

Mesageri imuni

Cunoașterea

Dezechilibre de integritate structurală

Din membranele subcelulare

La sistemul musculo-scheletic

Inflamație

O condiție - multe dezechilibre

OBEZITATEA

Genetica endocrina si epigenetica Dieta si exercitiile fizice Tulburari de dispozitie

Un dezechilibru - multe condiții

INFLAMAȚIE

Boli de inima Depresie Artrita Cancer Diabet

FIGURA 2-2 Dezechilibre clinice de bază — influențe multiple. (Cu amabilitatea Institutului de Medicină Funcțională.)

Folosind acest construct, devine mult mai clar că o boală și/sau afecțiune poate avea cauze multiple (adică, multiple dezechilibre clinice), la fel cum un dezechilibru fundamental poate fi la rădăcina multor afecțiuni aparent disparate (Figura 2-2).

Cel mai important precept de reținut despre medicina funcțională este că restabilirea echilibrului – în stilul de viață și/sau mediu al pacientului și în procesele fiziologice fundamentale ale corpului – este cheia restabilirii sănătății.

Antecedente, declanșatori și mediatori

Ceea ce știința modernă ne-a învățat despre geneza bolii poate fi reprezentat prin trei cuvinte: declanșatori, mediatori și antecedente. Declanșatorii sunt entități sau evenimente discrete care provoacă boala sau simptomele acesteia. Microbii sunt un exemplu. Cea mai mare descoperire științifică a secolului al XIX-lea a fost etiologia microbiană a principalelor boli epidemice. Declanșatorii sunt de obicei insuficienti în sine pentru formarea bolii; cu toate acestea, răspunsul gazdei este o componentă esențială.

Prin urmare, este datoria practicianului de medicină funcțională să cunoască nu doar afecțiunile sau diagnosticele pacientului, ci și mediul fizic și social în care apare boala, obiceiurile alimentare ale persoanei bolnave (dieta actuală și dieta premergătoare bolii), convingerile sale despre boală, impactul bolii asupra factorilor sociali și psihologici care agravează funcția sau simptomatologia. predispun la boală sau facilitează recuperarea. Aceste informații sunt necesare pentru stabilirea unui plan de tratament funcțional.

Identificarea mediatorilor biochimici care stau la baza răspunsurilor gazdei a fost cel mai productiv domeniu de cercetare biomedicală în a doua jumătate a secolului XX. Mediatorii, după cum sugerează cuvântul, nu provoacă boli. Sunt intermediari care contribuie la manifestarea si/sau continuarea bolii. Antecedentele sunt factori care predispun la boli acute sau cronice. Pentru o persoană care este bolnavă, antecedentele formează diateza bolii. Din perspectiva prevenției, aceștia sunt factori de risc. Cunoașterea antecedentelor oferă o structură rațională pentru organizarea medicinei preventive și a sănătății publice.

Genomica medicală încearcă să înțeleagă mai bine boala prin identificarea expresiei fenotipice a genelor asociate bolii și a produselor lor. Aplicarea științei genomice la medicina clinică necesită integrarea antecedentelor (genele și factorii care controlează exprimarea acestora) cu mediatori (produșii din aval ale activării genelor). Mediatorii, declanșatorii și antecedentele nu sunt doar concepte biomedicale cheie, ci și concepte psihosociale importante. În diagnosticul centrat pe persoană, mediatorii, declanșatorii și antecedentele pentru boala fiecărei persoane formează centrul investigației clinice.

Antecedentele și originile bolii

Înțelegerea antecedentelor bolii îl ajută pe medic să înțeleagă caracteristicile unice ale fiecărui pacient în legătură cu starea lui actuală de sănătate. Antecedentele pot fi considerate ca fiind congenitale sau de dezvoltare. Cel mai important factor congenital este sexul: femeile și bărbații diferă puternic în susceptibilitatea la multe tulburări. Cel mai important factor de dezvoltare este vârsta; ceea ce îi doare pe copii este rar la fel cu ceea ce îi doare pe bătrâni. Dincolo de acești factori evidenti se află o diversitate la fel de complexă precum diferențele genetice și experiențele de viață separate care disting o persoană de alta.

Declanșatorii și provocarea bolii

Un declanșator este orice lucru care inițiază o boală acută sau apariția simptomelor. Distincția dintre un declanșator și un eveniment precipitator este relativă, nu absolută; distincția ajută la organizarea poveștii pacientului. Ca regulă generală, declanșatorii provoacă îmbolnăvirea doar atâta timp cât persoana este expusă la acestea (sau pentru o perioadă scurtă de timp după aceea), în timp ce un eveniment precipitant inițiază o schimbare a stării de sănătate care persistă mult timp după terminarea expunerii.

Declanșatorii obișnuiți includ traume fizice sau psihice, microbi, medicamente, alergeni, alimente (sau chiar actul de a mânca sau de a bea), toxine din mediu, schimbări de temperatură, evenimente de viață stresante, interacțiuni sociale adverse și amintiri puternice. Pentru unele afecțiuni, declanșatorul este o parte atât de esențială a conceptului nostru despre boală încât cele două nu pot fi separate; boala este fie numită după factorul declanșator (de exemplu, faringitia streptococică), fie absența declanșatorului infirmă diagnosticul (de exemplu, comoția cerebrală nu poate apărea fără traumatism cranian). Pentru afecțiunile cronice, cum ar fi astmul, artrita sau migrenele, pot fi prezenți declanșatori multipli care interacționează. Totuși, toți declanșatorii își exercită efectele prin activarea mediatorilor derivați de gazdă. În traumatismele cu cap închis, de exemplu, activarea receptorilor acidului .-metil-D-aspartic, inducerea sintetazei de oxid nitric și eliberarea de calciu intraneuronal liber determină efectele tardive. Magneziul intravenos în momentul traumei atenuează severitatea prin modificarea răspunsului mediatorului.8,9 Sensibilitatea la diferiți factori declanșatori variază adesea între persoanele cu afecțiuni similare. O sarcină principală a practicianului funcțional este de a ajuta pacienții să identifice factori declanșatori importanți pentru afecțiunile lor și să dezvolte strategii pentru eliminarea acestora sau diminuarea virulenței lor.

CASETA 2-1 Mediatori de boli comune

Hormoni biochimici

Neurotransmițători

Neuropeptide

Citokine

Radicalii liberi

Factori de transcripție

Subatomic

Ioni

Electronii

Câmpuri electrice și magnetice

Cognitiv/Emoțional

Frica de durere sau pierdere

Sentimente sau convingeri personale despre boală

Stima de sine slabă, autoeficacitate scăzută percepută

Neputință învățată

Lipsa informațiilor relevante privind sănătatea

Social/cultural

Întărire pentru a rămâne bolnav

Condiționarea comportamentală

Lipsa resurselor din cauza izolării sociale sau a sărăciei

Natura rolului bolnav și relația medic/pacient

Mediatorii și formarea bolii

Un mediator este orice lucru care produce simptome sau dăunează țesuturilor corpului, inclusiv anumite comportamente. Mediatorii variază ca formă și substanță. Ele pot fi biochimice (de exemplu, prostanoide și citokine), ionice (de exemplu, ioni de hidrogen), sociale (de exemplu, întărire pentru a rămâne bolnav), psihologice (de exemplu, frică) sau culturale (de exemplu, credințe despre natura bolii). O listă a mediatorilor comuni este

prezentată în Caseta 2-1. Boala la orice persoană implică de obicei mai mulți mediatori care interacționează. Mediatorii biochimici, psihosociali și culturali interacționează continuu în formarea bolii.

P CONSTRUCȚIA MODELULUI

Evaluare

Combinând principiile, stilul de viață și factorii de mediu, procesele fiziologice fundamentale, antecedentele, declanșatorii, mediatorii și dezechilibrele clinice de bază creează o nouă arhitectură de colectare și sortare a informațiilor pentru practica clinică - de fapt, o nouă euristică pentru practica medicinei funcționale. Acest nou model include un accent explicit pe principiile și mecanismele care infuzează semnificație diagnosticului și aprofundează înțelegerea clinicianului asupra modurilor adesea suprapuse în care lucrurile merg prost. Orice metodologie pentru construirea unei povești coerente și a unui plan terapeutic eficient în contextul unei boli cronice complexe trebuie să fie flexibilă și adaptabilă. Asemenea unui fișier acordeon care comprimă și se extinde la cerere, cantitatea și tipul de date colectate se vor schimba în mod necesar în funcție de situația pacientului și de timpul și capacitatea clinicianului de a pune împreună firele de bază ale disfuncției.

Procesul convențional de evaluare care implică secțiunile Plângere principală, Istoricul bolii prezente și Istoricul medical trecut trebuie extins (Figura 2-3) pentru a include o investigare amănunțită a antecedentelor, declanșatorilor și mediatorilor și o evaluare sistematică a oricăror dezechilibre în cadrul sistemelor fundamentale de organizare. Îngrijirea medicală personalizată fără această investigație extinsă este insuficientă.

Modelul matricei de medicină funcțională

Distilarea datelor din istoria extinsă, examinarea fizică și constatările de laborator într-o poveste narativă care include antecedente, declanșatoare și mediatori poate fi o provocare. Cheia pentru dezvoltarea unei narațiuni aprofundate este organizarea poveștii folosind formularul Model de matrice de medicină funcțională (Figura 2-4).

Forma matricei ajută la organizarea și prioritizarea informațiilor și, de asemenea, clarifică nivelul de înțelegere prezent, luminând astfel unde este nevoie de investigații suplimentare. De exemplu:

Indicatorii de inflamație pe matrice ar putea determina clinicianul să solicite teste pentru markeri inflamatori specifici (cum ar fi proteina C-reactivă foarte sensibilă, nivelurile de interleukine și/sau homocisteină).

Nivelurile de acizi grași esențiali, anomaliile căii de metilare și metaboliții acizilor organici ajută la determinarea adecvării aportului alimentar și al nutrienților.

Markerii de detoxifiere (glucuronidare și sulfatare, eterogenitatea enzimei citocromului P450) pot determina capacitatea funcțională de biotransformare moleculară.

Neurotransmițătorii și metaboliții lor (vanilmandelat, homovanilat, 5-hidroxiindoleacetat, chinolinat) și cascadele hormonale (gonadale și suprarenale) au o utilitate evidentă în explorarea echilibrului moleculelor mesager.

Scanările tomografice computerizate, imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) sau raze X simple extind vederea disfuncțiilor structurale ale pacientului. Utilizarea scanărilor osoase, a scanărilor cu absorbție cu raze X cu energie duală sau a markerilor de resorbție osoasă10,11 poate fi utilă în explorarea în continuare a interacțiunilor de tip rețea ale matricei.

Tehnologii mai noi și utile, cum ar fi RMN-urile funcționale, tomografia computerizată cu emisie de un singur foton sau scanările tomografice cu emisie de pozitroni oferă o evaluare mai cuprinzătoare a funcției metabolice în cadrul sistemelor de organe.

Procesul de completare a unui istoric cuprinzător și a unui fizic folosind euristica extinsă a medicinei funcționale și apoi graficarea acestor constatări pe matrice este cel care orientează cel mai bine alegerea lucrărilor de laborator și a tratamentului de succes.

Terapiile ar trebui alese pentru impactul lor potențial asupra celor mai semnificative dezechilibre ale pacientului. Un formular matrice completat facilitează revizuirea căilor, mecanismelor și mediatorilor obișnuiți ai bolii și îi ajută pe clinicieni să selecteze punctele de pârghie pentru strategiile de tratament. Cu toate acestea, chiar și cu matricea ca ajutor pentru sintetizarea și prioritizarea informațiilor, poate fi foarte util să se ia în considerare impactul fiecărei variabile la cinci niveluri diferite.

Intervenții asupra întregului corp: Deoarece organismul uman este un sistem adaptativ complex, cu nenumărate puncte de acces, intervențiile la un nivel vor afecta punctele de activitate și în alte zone. De exemplu, îmbunătățirea somnului pacientului influențează în mod benefic răspunsul imunitar, nivelul melatoninei și nivelul limfocitelor T și ajută la scăderea stresului oxidativ. Mișcarea reduce stresul, îmbunătățește sensibilitatea la insulină și îmbunătățește detoxifierea. Reducerea stresului (și/sau îmbunătățirea gestionării stresului) reduce nivelul de cortizol, îmbunătățește somnul, îmbunătățește starea emoțională și reduce riscul de apariție a inimii.

Plângere principală (CC)

Istoricul bolii actuale (HPI)

Antecedente medicale (PMH)

Explorați antecedentele, declanșatorii și mediatorii CC, HPI și PMH

Istoric medical de familie

Predispoziții genetice?

Revizuirea sistemelor de organe (ROS)

Istoricul medicamentelor și suplimentelor

Istorie alimentară

Social, stil de viață, istoric de exerciții fizice

Examenul fizic (PE)

Evaluări de laborator și imagistică

Explorați dezechilibrele clinice de bază:

Dezechilibre de asimilare

Digestie

Absorbție

Microbiota/GI

Respirație

Apărare și reparare dezechilibre

Sistemul imunitar

Procese inflamatorii

Infecție și microbiotă

Dezechilibre energetice

Reglementarea energiei

Funcția mitocondrială

Dezechilibre de biotransformare și eliminare

Toxicitate

Detoxifiere

Dezechilibre de comunicare

Endocrin

Neurotransmițător

Mesageri imuni

Cunoașterea

Dezechilibre de integritate structurală

De la membranele subcelulare la sistemul musculo-scheletic

Evaluare inițială:

Introduceți datele în formularul Matrix; caută teme comune

Examinați mecanismele de bază ale bolii

Recapitulează povestea pacientului

Diagnostic bazat pe organe

Evaluarea medicinei funcționale: mecanismele de bază ale bolii; influențe genetice și de mediu

Plan de tratament:

Individualizat

Alimentație, stil de viață, mediu

Nutrițional, botanic, psihosocial, energetic, spiritual

Poate include produse farmaceutice și/sau proceduri

FIGURA 2-3 Extinderea fișierului acordeonului: euristica de evaluare a medicinei funcționale. (Cu amabilitatea Institutului de Medicină Funcțională.)

boala. Schimbarea dietei are nenumărate efecte asupra sănătății, de la reducerea inflamației până la inversarea bolii coronariene.

Intervenții ale sistemului de organe: Aceste intervenții sunt utilizate mai frecvent în prezentarea acută a bolii. Exemplele includ atele; leziuni drenante; repararea lacerațiilor; reducerea fracturilor, pneumotoraxului, herniilor sau obstrucțiilor; sau îndepărtarea unei pietre pentru a restabili funcția întregului organ. Există multe intervenții care îmbunătățesc funcția organelor. De exemplu, bronhodilatatoarele îmbunătățesc schimbul de aer, reducând astfel hipoxia, reducând stresul oxidativ și îmbunătățind funcția metabolică și oxigenarea la un pacient cu boală reactivă a căilor respiratorii.

Intervenții metabolice sau celulare: Sănătatea celulară poate fi abordată prin asigurarea adecvării macronutrienților, aminoacizilor esențiali, vitaminelor și mineralelor cofactoriale din dietă (sau, dacă este necesar, din suplimente). Polimorfismele enzimelor metabolice ale unui individ pot afecta profund cerințele sale de nutrienți. De exemplu, adăugarea acidului

linoleic conjugat în dietă poate modifica sistemul receptor activat de proliferatorul peroxizomului, poate afecta greutatea corporală și poate modula răspunsul inflamator.12-14 Cu toate acestea, la o persoană care este diabetică sau rezistentă la insulină, adăugarea de acid linoleic conjugat poate induce hiperproinsulinemie, ceea ce este dăunător pentru creşterea tipurilor de carbohidraţi și a proporţiilor de carbohidrati. sensibilitatea la insulină, reduc secreţia de insulină și modifică fundamental metabolismul la pacientul rezistent la insulină. Sprijinirea căilor de detoxifiere a ficatului cu glicină suplimentară și ^-acetilcisteină îmbunătățește producția endogenă de glutation adecvat, un antioxidant esențial în sistemul nervos central și tractul gastrointestinal.

Intervenții subcelulare/mitocondriale: Există multe exemple de nutrienți care susțin funcția mitocondrială.17,18

Dezechilibre clinice găsite în sistemele de organizare funcțională

Integritate structurală **—/**

(de exemplu, de la Subcelular

Membrane mentale pentru a

Structura musculo-scheletică)

Energie

(de exemplu, Reglementarea Energiei,

Emoţional

Funcția mitocondrială)

Factori fundamentali ai stilului de viață

FIGURA 2-4 Modelul matricei de medicină funcțională. (Cu amabilitatea Institutului de Medicină Funcțională.)

Aportul inadecvat de fier face ca oxidanții să se scurgă din mitocondrii, dăunând funcției mitocondriale și ADN-ului mitocondrial. Asigurarea că există suficient fier ajută la atenuarea acestei probleme. Aportul inadecvat de zinc (găsit la mai mult de 10% din populația SUA) cauzează oxidarea și deteriorarea ADN-ului în celulele umane.18 Asigurarea adecvării antioxidanților și cofactorilor pentru individul cu risc trebuie luată în considerare în fiecare parte a matricei. Carnitina, de exemplu, este necesară ca purtător pentru transportul acizilor grași din citosol în mitocondrii, îmbunătățind eficiența ["-oxidării acizilor grași și producția rezultată de adenozin trifosfat. La pacienții care au slăbit semnificativ, subnutriția cu carnitină poate duce la acizii grași supuși M-oxidării, o formă mult mai puțin eficientă de metabolism.19 Pacienții cu carnitină scăzută pot răspunde, de asemenea, la suplimentarea cu riboflavină.19

Intervenții de exprimare subcelulară/genică: mulți compuși interacționează la nivel de genă pentru a modifica răspunsul celular, afectând astfel sănătatea și vindecarea. Orice intervenție care modifică factorul nuclear-KB care pătrunde în nucleu, se leagă de ADN și activează gene care codifică modulatori inflamatori, cum ar fi interleukina-6 (și, prin urmare, proteina C-reactivă), ciclooxigenaza-2, interleukina-1, lipoxigenaza, oxid nitric sintaza inductibilă, factorul de necroză tumorală-a sau un număr mare de molecule de adeziune. Există multe modalități de a modifica factorii declanșatori ai factorilor nucleari-KB, inclusiv scăderea stresului oxidativ, alterarea stresului emoțional și consumul adecvat de fitonutrienți, antioxidanți, acid alfa-lipoic, acid eicosapentaenoic, acid docosahexaenoic și acid y-linoleic. formează intercalează cu o proteină retinol și cu exonul ADN și modulează multe aspecte ale metabolismului, inclusiv diviziunea celulară atât în sânul sănătos, cât și în cel canceros, în țesutul de sân, colon, prostată și piele.23 Vitamina D are roluri cheie în controlul inflamației, homeostaziei calciului, metabolismului osos, fiziologiei cardiovasculare și endocrine și vindecării.23

Experiența utilizării acestui model, împreună cu abilitățile îmbunătățite de recunoaștere a modelelor, vor reduce adesea nevoia de evaluări extinse de laborator. Cu toate acestea, vor exista întotdeauna anumite dificultăți clinice care pur și simplu nu pot fi evaluate fără date obiective și, pentru majoritatea pacienților, poate exista un minim ireductibil de evaluări de laborator necesare pentru a acumula informații. De exemplu, în studiul clinic al tulburărilor din spectrul autist la copii, expunerea la metale grele și toxicitatea pot juca un rol important. Sarcina corpului cu metale grele nu poate fi evaluată în mod sensibil fără studii de laborator. În majoritatea examinărilor inițiale, tehnologiile de laborator și imagistice pot fi rezervate

acelor cazuri complexe în care intervențiile inițiale se dovedesc insuficiente pentru sarcina explicației funcționale. Atunci când perspicacitatea clinică și pașii educați atât în evaluări, cât și în studiile terapeutice nu conduc la îmbunătățirea așteptată, testele de laborator oferă adesea informații pline de satisfacții. Acesta este adesea contextul pentru testarea genomică concentrată.

Parteneriatul de vindecare

Nicio discuție despre modelul medicinei funcționale nu ar fi completă fără mențiunea relației terapeutice. Parteneriatele se formează pentru a atinge un obiectiv. De exemplu, un parteneriat de afaceri se formează pentru a se angaja în tranzacții comerciale pentru câștiguri financiare; se formează un parteneriat de căsătorie pentru a construi un mediu îngrijitor, de sprijin, centrat pe casă. Se formează un parteneriat de vindecare pentru a vindeca pacientul prin aplicarea integrată atât a artei medicinei (condusă pe perspectivă), cât și a științei medicinei (condusă pe dovezi). Un parteneriat eficient necesită stabilirea de încredere și relație. Pacienții trebuie să se simtă confortabil să-și spună poveștile și să dezvăluie informații intime și evenimente semnificative.

În secolul al XX-lea, medicina contemporană, considerată în mod tradițional o profesie de vindecare, a evoluat de la rolul de a vindeca bolnavii la cel de a vindeca boli prin știința modernă. Cercetările în această tranziție au arătat că vindecarea a fost în mod tradițional asociată cu teme de totalitate, narațiune și spiritualitate. Profesioniștii și pacienții deopotrivă raportează vindecarea ca pe o experiență extrem de personală, subiectivă, care implică o reconciliere a sensului pentru un individ și o percepție a întregii. Modelul biomedical, așa cum este configurat în prezent, nu mai cuprinde aceste caracteristici.

Medicina contemporană consideră integralitatea vindecării ca fiind dincolo de ortodoxia ei – domeniul nonștiințific și nonmedical.24 Nu suntem de acord. Pentru a înțelege importanța profundă a parteneriatului de vindecare pentru crearea unui sistem de medicină adecvat cerințelor secolului XXI, a fost revizuit un corp emergent de cercetări relevante.25'27 După cum a articulat recent în acea jurnală Louise Acheson, MD, MS, Editor asociat pentru Annals of Family Practice28.

Este o provocare să cercetezi acest proces inefabil numit vindecare... Hsu și colegii au cerut focus grupuri de asistente medicale, medici, asistenți medicali și pacienți selectați aleatoriu să definească vindecarea și să descrie ceea ce o facilitează sau o împiedică.30 redobândirea unui sentiment personal de echilibru și pace. Ei au auzit de la diverși participanți că „vindecarea este o călătorie” și „relațiile sunt esențiale pentru vindecare. ”

Cercetările privind rolul vindecării în mediul medical au generat recent câteva investigații bine gândite și robuste. Cercetările lui Scott și colab.25 privind relația de vindecare au găsit descrieri foarte asemănătoare cu cele ale lui Hsu și colab.29. Participanții la studiu26 au articulat aspecte ale parteneriatului de vindecare ca:

Evaluarea și crearea unei legături emoționale fără judecăți

Aprecierea puterii și gestionarea conștientă a puterii clinicianului în moduri care ar beneficia cel mai mult pacientului

Respectarea și manifestarea unui angajament de a îngriji pacienții în timp

Trei rezultate relaționale rezultă din aceste procese: încredere, speranță și sentimentul de a fi cunoscut. Competențele clinicienilor care facilitează aceste procese sunt încrederea în sine, autogestionarea emoțională, atenția și cunoașterea.26 În acest pământ bogat, parteneriatul de vindecare înflorește.

Caracteristicile unei întâlniri terapeutice convenționale sunt fundamental diferite de un parteneriat de vindecare și fiecare reiese din accentul specific în antrenament. În întâlnirea terapeutică, relația se formează pentru a evalua și trata o problemă medicală folosind (de obicei) o structură a sistemului de organe, un proces de diagnostic diferențial și un set de instrumente de tratament axat pe farmacologie și proceduri medicale. Întâlnirea terapeutică reduce fluxul de informații dintre medic și pacient la minimum necesar pentru a identifica domeniul sistemului de organe cu cea mai probabilă disfuncție, urmată de o căutare a sistemului de sortare (euristica diagnosticului diferențial). Scopul acestei relații este de a ajunge la cel mai probabil diagnostic cât mai rapid posibil și de a selecta o intervenție bazată pe eficacitatea probabilă. Relația este o conversație ghidată cu creierul stâng, controlată de clinician și caracterizată prin procesare algoritmică și gândire statistică.30,31.

Parteneriatul de vindecare cu medicina funcțională se formează cu un scop înrudit, dar mai larg: de a ajuta pacientul să se vindece prin identificarea mecanismelor și influențelor care au inițiat și continuă să medieze boala (bolile) pacientului. Acest tip de relație subliniază o responsabilitate comună pentru identificarea cauzelor stării pacientului și obținerea unei înțelegeri despre soluțiile durabile. Parteneriatul de vindecare este esențial pentru furnizarea de sisteme personalizate de medicină și pentru a gestiona incertitudinea (alegerile sub risc) inerente practicii clinice. În parteneriatul de vindecare, se găsesc utilizarea și integrarea adecvată a funcțiilor creierului stâng și creierului drept.

În limbaj, avem cea mai deplină expresie a integrării funcției creierului stâng și drept. Limbajul este atât de complex încât creierul trebuie să îl proceseze în moduri diferite simultan – atât denotativ, cât și conotativ. Pentru ca complexitatea și nuanța să apară în limbaj, creierul stâng trebuie să vadă copacii, iar creierul drept ne ajută să vedem și să înțelegem pădurea.32,33.

Punctul de plecare pentru crearea unui parteneriat de vindecare este experiența pacientului. Oamenii, nu bolile, se pot vindeca. Integrarea atentă a funcției creierului este în centrul unui parteneriat de vindecare. Unii dintre pașii de bază pentru stabilirea unui parteneriat de vindecare includ:

Permiteți pacienților să-și exprime, fără întrerupere, povestea lor despre motivul pentru care au venit să vă vadă. Modul în care pacientul încadrează plângerile inițiale prefigurează adesea o înțelegere ulterioară a cauzelor fundamentale. Orice întrerupere în această etapă

incipientă a narațiunii îl mută pe pacient înapoi în procesarea creierului stâng și departe de percepție.34

După ce ne-am concentrat asupra plângerii principale, încurajând narațiunea pacientului cu privire la boala(ele) prezentă(e). Clarificările pot fi obținute prin întrebări suplimentare deschise (de exemplu, „spune-mi mai multe despre asta"; „ce altceva crezi că s-ar putea întâmpla?"). În timpul acestei porțiuni a interviului, există o comutare între funcțiile creierului drept și stânga.

În timpul acestei conversații, semnele și simptomele bolii prezente sunt distribuite de către medic în formularul Modelului matricei de medicină funcțională, așa cum a fost descris anterior.

Analiza datelor astfel colectate se realizează prin evaluarea cauzelor subiacente probabile - pe baza dovezilor despre mecanismele de bază comune ale bolii - și mediatorii actuali ai bolii.

În continuare, transmițând pacientului în cei mai simpli termeni posibili că pentru a obține soluții de durată la problema (problemele) pentru care el și/sau ea a venit să caute ajutor, trebuie puse și răspunsuri câteva întrebări fundamentale pentru a înțelege problema în contextul vieții personale a pacientului. Această încadrare a procesului de interviu mută efortul de la o compilare a creierului stâng la o narațiune care încurajează înțelegerea - bazată pe recunoașterea modelelor complexe - despre cauzele fundamentale ale problemei.

În această etapă, controlul este împărtășit cu pacientul: „Fără ajutorul tău, nu putem înțelege problema ta medicală în

*Cercetarea axată pe întâlnirea terapeutică a constatat în mod repetat că clinicienii întrerup conversația pacientului în primele 18 secunde sau mai puțin, deseori refuzând pacientului oportunitatea de a termina. (Beckman DB, et al. Efectul comportamentului medicului asupra colectării datelor. Ann Intern Med. 1984;101:692-696.)

adâncimea și lățimea pe care o meritați." Implementarea acestei investigații partajate poate fi facilitată de anumite abordări:

Pentru determinarea condițiilor antecedente sunt utile următoarele întrebări:

Când a fost ultima dată când te-ai simțit bine? Când ai fost liber de această problemă?

Care au fost circumstanțele în care a apărut problema?

Au apărut probleme similare la membrii familiei?

Pentru declanșatoare, următoarea întrebare este critică:

Ce condiții, activități sau evenimente par să inițieze problema? (Microbii și evenimentele personale stresante sunt exemple, dar ilustrează categorii destul de diferite de declanșatoare. Declanșatorii în sine sunt de obicei insuficienti pentru formarea bolii, așa că declanșatorii trebuie priviți în contextul condițiilor antecedente.)

Mediatorii problemei sunt influențe care ajută la perpetuarea acesteia.

Pot exista mediatori specifici ai bolilor în activitățile, stilul de viață și mediul pacientului. Mulți factori diverși pot afecta răspunsul gazdei la factorii de stres.

Oricare dintre dezechilibrele clinice de bază, discutate anterior și prezentate pe modelul matricei de medicină funcțională, poate transforma ceea ce ar fi putut fi o schimbare temporară a homeostaziei într-o afecțiune alostatică cronică.

În acest moment, este de ajutor să subliniem din nou că următoarele aspecte sunt elementare în formarea unui parteneriat de vindecare:

Numai pacientul poate informa parteneriatul cu privire la condițiile care au furnizat solul din care a apărut problema (problemele examinate). Pacientul deține literalmente cheile pentru deliberarea comună care pot oferi o perspectivă despre procesul de obținere a unui rezultat de vindecare.

Profesionist aduce experiență, înțelepciune, instrumente și tehnici și lucrează pentru a crea contextul pentru ca o perspectivă vindecătoare să apară.

Informațiile pacientului, intrarea, urmărirea atentă a înțelegerii și implicarea devin „calul dinaintea căruței”. Căruciorul poartă clinicianul - persoana care ghidează călătoria folosind dovezi, experiență și judecată și care contribuie cu potențialul de perspectivă expertă.

Cheia parteneriatului de vindecare este o investiție egală de concentrare atât a clinicianului, cât și a pacientului. Ei lucrează împreună pentru a identifica locurile potrivite pentru a aplica pârghia pentru schimbare. Pacienții trebuie să se angajeze să-și angajeze atât abilitățile creierului stâng, cât și creierul drept

ANALIZĂ

Modelul FM Matrix
facilitează cartografierea și
analiza datelor (Figura 2-4)

Parteneriatul de vindecare
generează încredere, împuternicire, înțelegere

cele mai semnificative dezechilibre ale pacientului

FIGURA 2-5 Prezentare generală a modelului de medicină funcțională (FM). (Cu amabilitatea Institutului de Medicină Funcțională.)

funcția de a informa și ghida explorarea către următorii pași în evaluare, terapie, înțelegere și perspectivă. De asemenea, clinicienii trebuie să angajeze atât abilitățile de calcul ale creierului stâng, cât și funcțiile de recunoaștere a modelelor din creierul drept care, atunci când sunt utilizate împreună, pot genera o perspectivă despre povestea pacientului. O prezentare generală a modelului de medicină funcțională poate fi văzută în Figura 2-5.

P INTEGRAREA ÎNGRIJIRII

Medicina funcțională recunoaște în mod explicit că nicio profesie nu poate acoperi toate opțiunile terapeutice viabile. Intervențiile și practicienii vor diferi în funcție de formare, licență, specializare și chiar după credințe și moștenire etnică. Cu toate acestea, toate disciplinele de îngrijire a sănătății (și toate specialitățile medicale) pot – în măsura permisă de pregătirea și licența lor și asumând un fundal bun în știința medicală occidentală – să utilizeze o abordare de medicină funcțională, inclusiv integrarea matricei ca șablon de bază pentru organizarea și cuplarea cunoștințelor și datelor. În consecință, medicina funcțională poate oferi un limbaj comun, o arhitectură flexibilă și un model unificat pentru a facilita îngrijirea integrată și integrativă. Indiferent de disciplina în care a fost instruit clinicianul, dezvoltarea unei rețele de practicieni capabili, colaborativi, cu care să co-gestioneze pacienții provocatori și către care se pot face trimiteri pentru terapii în afara expertizei clinicienului primar, va îmbogăți îngrijirea pacientului și va consolida relația clinician-pacient.

REFERINȚE

Goetzel RZ. Serviciile de prevenire sau tratament economisesc bani? Dezbaterea greșită. Afaceri de sănătate. 2009;28(1):37-41.

Probst-Hensch NM. Bolile cronice legate de vârstă au în comun factori de risc: au în comun mecanisme fiziopatologice și de ce contează asta? Swiss Med Wkly. 2010; 140:w13072. Disponibil la http://www. smw.ch/index.php?id=smw-2010-13072. Accesat la 11 octombrie 2010.

Magid CS. Dezvoltarea toleranței pentru ambiguitate. JAMA. 2001;285(1):88.

Rees J. Boala complexă și noile științe clinice. Ştiinţă. 2002;296: 698-701.

Radford T. Un om de știință de top avertizează despre „boală” în sistemul de sănătate din SUA. BMJ. 2003;326:416. doi: 10.1136/ bmj.326.7386.416/b.

Vioxx. Lecții pentru Health Canada și FDA. CMAJ. 2005;172(11):5.

Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Riscul de evenimente cardiovasculare și rofecoxib: metaanaliză cumulativă. Lancet. 2004;364:2021-2029.

Cernak I, Savic VJ, Kotur J, et al. Caracterizarea concentrației plasmatice de magneziu și a stresului oxidativ după leziuni cerebrale traumatice gradate la oameni. J Neurotraumatism. 2000;17(1): 53-68.

Vink R, Nimmo AJ, Cernak I. O prezentare generală a farmacoterapiilor noi și noi pentru utilizare în leziuni cerebrale traumatice. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2001;28(11): 919-921.

Yu SL, Ho LM, Lim BC, Sim ML. Deoxipiridinolina urinară este un marker osos biochimic util pentru gestionarea osteoporozei postmenopauză. Ann Acad Med Singapore. 1998;27(4):527-529.

Palomba S, Orio F, Colao A, et al. Efectul înlocuirii cu estrogen plus tratamentul cu alendronat cu doze mici asupra densității osoase la femeile în postmenopauză chirurgicală cu osteoporoză. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(4):1502-1508.

Moya-Camarena SY, Vanden Heuvel JP, Blanchard SG, et al. Acidul linoleic conjugat este un ligand puternic și un activator natural al PPARa. J Lipid Res. 1999;40:1426-1433.

Gaullier JM, Halse J, Hoye K, et al. Suplimentarea cu acid linoleic conjugat timp de 1 an reduce masa de grăsime corporală la oamenii sănătoși supraponderali. Am J Clin Nutr. 2004;79:1118-1125.

O'Shea M, Bassaganya-Riera J, Mohede IC. Proprietățile imunomodulatoare ale acidului linoleic conjugat. Am J Clin Nutr. 2004;79(S):1199S-1206S.

Malloney F, Yeow TP, Mullen A, et al. Suplimentarea acidului linoleic conjugat, sensibilitatea la insulină și metabolismul lipoproteinelor la pacienții cu DZ de tip 2. Am J Clin Nutr. 2004;80(4):887-895.

Riserus U, Vessby B, Arner P, Zethelius B. Suplimentarea cu CLA induce hiperproinsulinemie la bărbații obezi: asociere strânsă cu afectarea sensibilității la insulină. Diabetalogia. 2004;47(6):1016-1019.

Ames BN. Ajustarea metabolică: armonie metabolică și prevenirea bolilor. J Nutr. 2003;133:1544S-1548S.

Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. Terapia cu vitamine în doze mari stimulează enzimele variante cu afinitate scăzută de legare a coenzimei (Km crescut): relevanță pentru boala genetică și polimorfisme. Am J Clin Nutr. 2002;75(4):616-658.

Bralley JA, Lord RS. Evaluări de laborator în medicina moleculară: nutrienți, substanțe toxice și controale metabolice. Atlanta: Institutul pentru Progrese în Medicină Moleculară; 2001. În Acizi organici. 2001:181.

Yamamoto Y, Gaynor RB. Potențialul terapeutic de inhibare a căii NF-kB în tratamentul inflamației și cancerului. J Clin Invest.

2001;107(2):135-142.

Tak PP, Firestein GS. NF-kB: un rol cheie în boala inflamatorie. J Clin Invest. 2001;107(1):7-11.

22 Balmer JE, Blomhoff R. Reglarea expresiei genelor prin acid retinoic. J Lipid Res. 2002;43:1773-1808.

Holick MF. Lumina soarelui și vitamina D pentru sănătatea oaselor și prevenirea bolilor autoimune, a cancerelor și a bolilor cardiovasculare. Am J Clin Nutr. 2004;80 (Suppl 6):1678S-188S.

Egnew TR. Sensul vindecării: transcenderea suferinței. Ann Fam Med. 2005;3(3):255-262.

Scott JG, Cohen D, DiCicco-Bloom B,

et al. Înțelegerea relațiilor de vindecare în îngrijirea primară. Ann Fam Med. 2008;6(4):315-322.

Miller WL, Crabtree BF, Duffy MB și colab. Orientări de cercetare pentru evaluarea impactului relațiilor de vindecare în medicina clinică. Altern Ther Health Med. 2003;9(3):(Suppl)A80-A95.

Jackson C. Vindecarea pe noi înșine, vindecarea altora? primul dintr-o serie. Holist Nurs Pract. 2004;18(2):67-81.

Acheson L. Îngrijire comunitară, vindecare și excelență în cercetare. Ann Fam Med. 2008;6:290-291.

Hsu C, Phillips WR, Sherman KJ și colab. Vindecarea în îngrijirea primară: o viziune împărtășită de pacienți, medici, asistente și personalul clinic. Ann Fam Med. 2008;6(4):307-314.

Brown M, Brown G, Sharma S. Evidencebased to value-based medicine. Chicago, IL: AMA Press; 2005:3-5.

Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Medicina bazată pe dovezi: cum să practicați și să predați EBM. New York: Churchill Livingstone; 2000.

Fiore S, Schooler J. Contribuții ale emisferei drepte la rezolvarea creativă a problemelor: dovezi convergente pentru gândirea divergentă. În: Beeman M, Chiarello C, eds. Înțelegerea

limbajului în emisfera dreaptă: perspective din neuroștiința cognitivă. Philadelphia, PA: Editura Erlbaum; 1998:255-284.

Seger CA, Desmond JE, Glover GH, et al. Dovezi FMRI pentru implicarea emisferei drepte în procesarea relațiilor semantice neobișnuite. Neuropsihologie. 2000;14:361-369.

Lehrer J. Analele științei: vânătoarea de eureka. New Yorkerul. 28 iulie 2008:s40-s45.

BIBLIOGRAFIE

Galland L, Lafferty H. Disregularea gastrointestinală: conexiuni cu boala cronică. Monografie. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcțională; 2008.

Hedaya R, Quinn S. Depresie: avansarea paradigmei. Monografie. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcțională; 2008.

Jones DS, ed. Manual de medicină funcțională. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcțională; 2005.

Jones DS, Hofmann L, Quinn S. Medicina secolului 21: un nou model pentru educația și practica medicală. Cartea albă. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcțională; 2009.

Liska D, Quinn S, Lukaczer D și colab. Nutriția clinică: o abordare funcțională. a 2-a ed. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcțională; 2004.

Vasquez A. Dureri musculo-scheletale: strategii clinice extinse. Monografie. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcțională; 2008.

O ierarhie a vindecării: ordinea terapeutică

O teorie unificatoare a medicinei naturopatice

Jared L. Zeff, ND, LAc, Pamela Snider, ND, Stephen P Myers, ND, BMed PhD și Zora DeGrandpre, MS, ND

PA SCURT ISTORIC AL MEDICINII NATUROPATICE

În 1900, Benedict Lust a „inventat” medicina naturistă, o practică care a combinat multe terapii naturale și sisteme terapeutice sub umbrela unei filozofii cuprinzătoare bazate pe mișcarea europeană de vindecare a naturii care a înflorit în anii 1800, vis medicatrix naturae (puterea vindecătoare a naturii) și alte principii vitaliste. Ca atare, medicina naturistă are rădăcini istorice adânci și reprezintă o filiație a medicinei naturale occidentale care poate fi urmărită până la culturile romană, greacă, egipteană și mesopotamiană și, conceptual, la multe medicamente tradiționale și indigene din lume.

Profesia modernă de naturopat și-a luat naștere odată cu Lust și a crescut sub eforturile sale neobosite. A străbătut Statele Unite ținând prelegeri și făcând lobby pentru legislația care să licențieze medicina naturistă, depunând mărturie pentru medicii naturisti acuzați pentru practicarea medicinei fără licență și călătorind la multe evenimente și conferințe pentru a ajuta la construirea profesiei. De asemenea, a scris mult pentru a promova și populariza profesia și, prin eforturile sale, profesia de naturopat a crescut rapid.1-3 În anii 1940, medicina naturistă a dezvoltat un număr de școli de medicină de 4 ani și a obținut licență în aproximativ o treime din Statele Unite, Districtul Columbia, patru provincii canadiene și un număr de alte țări.2,4

Profesia a trecut printr-o perioadă de declin, marcată de dezbinare internă și paralelă cu ascensiunea biomedicinei și promisiunea medicamentelor minune. Până în 1957, a mai rămas doar un singur colegiu de medicină naturistă. Până în 1975, doar opt state mai aveau licență pentru medici naturisti, iar până în 1979, erau doar șase. Un sondaj efectuat în 1980 a arătat că în Statele Unite și Canada mai existau doar aproximativ 175 de medici naturisti autorizați și care practicau.5 În schimb, în 1951, numărul era de aproximativ 3000.6

Declinul medicinei naturiste după o creștere rapidă s-a datorat mai multor factori. În anii 1930, în cadrul profesiei s-a dezvoltat o tensiune semnificativă în ceea ce privește practica naturistă, la fel ca dezvoltarea standardelor unificate și rolul științei experimentale reducționiste ca element de dezvoltare profesională.7,8 Această tensiune a despărțit profesia de medici naturisti din interior după moartea lui Lust la sfârșitul anilor 1940, într-un moment în care profesia era supusă atât unor provocări externe semnificative, cât și unor forțe interne de conducere. Mulți medici naturisti au pus la îndoială capacitatea paradigmei științifice reducționiste de a cerceta în mod obiectiv medicina naturistă în întregul său domeniu de aplicare.7,9,10.

Această percepție a creat neîncredere în știință și cercetare. Știința a fost, de asemenea, folosită frecvent ca o lovitură împotriva medicinei naturiste, iar părtinirile inerente în ceea ce a devenit paradigma dominantă a reducționismului științific au făcut ca o cultură a progresului științific în profesie să fie o provocare. Descoperirea antibioticelor eficiente a ridicat profesia medicală standard la o statură dominantă și incontestabilă de către o cultură care s-a orientat către știința mecanicistă ca o autoritate de necontestat. Apariția erei atomice a întărit un loc fundamental pentru știință într-o societate din ce în ce mai dominată de descoperirea științifică. În această cultură, medicina standard, cu puterea sa

politică și economică în creștere, a fost capabilă să forțeze aproape eliminarea medicinei naturiste prin abrogarea sau „apusul” actelor de licență.1,2,11.

În 1956, odată cu încheierea ultimului program de doctor în naturopatie (ND) (la Colegiul de Chiropractică a Statelor de Vest), mai mulți medici, inclusiv Dr. Charles Stone, W. Martin Bleything și Frank Spaulding au creat Colegiul Național de Medicină Naturopată din Portland, OR, pentru a menține profesia în viață. Cu toate acestea, acea școală era aproape invizibilă ca ultimul vestigiu al unei profesii pe moarte și rareori

a atras până la 10 studenți noi pe an. Profesia a fost considerată moartă de adversarii săi istorici.

Cu toate acestea, cultura Americii, dominată de medicina standard încă din anii 1940, a început să se schimbe până la sfârșitul anilor 1960. Promisiunea științei și a antibioticelor începea să pară mai puțin decât perfectă. Boala cronică creștea în prevalență, deoarece infecția acută era mai puțin predominantă, iar medicina standard nu avea „penicilină” pentru bolile cronice. La sfârșitul anilor 1970, oamenii de știință în medicina de familie au propus un model biopsihosocial de îngrijire ca răspuns la percepția predominantă a unei crize în creștere în medicina standard.12 Publicarea „Nevoia unui nou model medical” a lui Engel în aprilie 1977 a semnalat înființarea domeniului medicinei de familie bazat pe o filozofie holistică și o mișcare de sprijinire a practicii alternative a sănătății ecologice și a unei mișcări paralele a mediului înconjurător. Elemente ale culturii se răzvrăteau împotriva materialelor plastice și a materialelor sintetice ieftine, căutând soluții mai naturale. Publicarea Primăverii tăcute a lui Rachael Carson în 1962, un rechizitoriu împotriva pesticidelor chimice și a daunelor mediului, a marcat un punct de cotitură în gândirea culturală. În Silent Spring, Carson a contestat practicile oamenilor de știință din agricultură și ale guvernului și a cerut o schimbare a modului în care omenirea privea lumea naturală.13 Noi dovezi ale pericolelor radiațiilor, pesticidelor sintetice și erbicidelor, precum și degradarea mediului din cauza poluării industriale, creau o nouă etică. Agricultura ecologică, fibrele naturale și alte posibilități similare începeau să atragă atenția. Câțiva au început să caute alternative naturale în medicină. La sfârșitul anilor 1960 și începutul anilor 1970, înscrierile la Colegiul Național de Medicină Naturopată au început să ajungă în anii 20. Clasa din 1974 număra 23 de elevi. În 1975, Colegiul Național a înscris o clasă de 63 de studenți.14 Profesia cunoaște o renaștere.

În 1978, cu dorința de a crea un colegiu bazat pe medicina naturală bazată pe știință, Joseph E. Pizzorno, ND, LM, și colegii săi, Les Griffith, ND, LM; Bill Mitchell, ND; și Sheila Quinn au creat Colegiul de Medicină Naturopată John Bastyr din Seattle, WA. Odată cu crearea lui Bastyr, numit după eminentul medic naturist, Dr. John Bartholomew Bastyr (1912—1995), profesia a intrat într-o nouă fază. Nu numai că acest nou colegiu a dublat capacitatea profesiei de a produce noi medici, dar a plasat ferm profesia pe terenul cercetării și validării științifice. „Medicina naturală bazată pe știință”, inventată de Dr. Pizzorno, a fost o forță motrice majoră din spatele creării și misiunii lui Bastyr. Ambii Dr. Bastyr și Pizzorno au avut o influență și conducere semnificative în atingerea acestui obiectiv.

Una dintre moștenirile importante ale Dr. Bastyr a fost acela de a stabili o fundație și un model pentru reconcilierea conflictului perceput dintre știință și practicile și principiile de vindecare profund stabilite ale medicinei naturiste. Kirchfeld și Boyle3 au descris contribuția sa de reper după cum urmează:

„Deși colegiile naturiste de la începutul anilor 1900 au inclus pregătire în științe de bază, abia după Dr. John Bastyr (19121995) și conducerea sa fermă, eficientă și profesională, pregătirea științifică și bazată pe cercetare în medicina naturală a fost inspirată pentru a-și atinge potențialul maxim. Dr. Bastyr, a cărui viziune a fost una a „succeselor empirice ale naturopatiei documentate și dovedite prin metode științifice", a fost el însuși prototipul medicului naturist modern, care scoate cele mai recente descoperiri din literatura științifică, le aplică în moduri conforme cu principiile naturiste și verifică rezultatele cu studii adecvate. "

Bastyr a văzut, de asemenea, o expansiune uriașă atât a cunoștințelor medicale alopate, cât și a celor naturiste și a jucat un rol major în asigurarea faptului că cele mai bune dintre ambele sunt integrate în educația medicală naturistă.3,15.

Bastyr l-a întâlnit pe Lust de două ori și a fost strâns legat de tradiția de vindecare a naturii Kneipp prin două femei influente: mama sa și mentorul său, dr. Elizabeth Peters, care a studiat cu părintele Kneipp. El a integrat fără efort teoriile și practicile clinice ale naturopatiei cu cele mai recente studii științifice și a contribuit la crearea unei forme noi și cu adevărat originale de îngrijire clinică primară modernă în medicina naturistă. El și-a petrecut secolul al XX-lea pregătind leacul natural al secolului al XIX-lea pentru intrarea în secolul XXI.1,15 Dezbaterile filozofice de astăzi în cadrul profesiei nu mai sunt despre știință. Ei tind să se concentreze pe provocările la adresa tradiției Nature Cure. O dezbatere actuală, de exemplu, este despre rolul „alopatiei verzi" în profesie: tendința de a folosi medicina botanică sau suplimentele nutriționale ca un simplu „medicament verde" sau înlocuitor farmaceutic versus importanța implementării întregii game de practici de vindecare derivate din Nature Cure pentru a stimula restabilirea sănătății alături de sau în loc de medicina botanică sau suplimente nutriționale. Consensul profesional pare puternic că întreaga gamă de practici de vindecare naturistă trebuie reținută, consolidată și implicată în procesul de educație și cercetare științifică și descoperire în secolul XXI.16-18.

P FILOZOFIE ȘI TEORIA ORIGINALE

În perioada inițială de 50 de ani de creștere și dezvoltare profesională (1896—1945), medicina naturistă nu a avut o declarație clară și concisă de identitate. Profesia era orice ar fi spus Lust. El a definit „naturopatia" sau „curarea naturii" ca fiind atât un mod de viață, cât și un concept de vindecare care folosea diverse mijloace naturale de tratare a infirmităților umane și a stărilor de boală. „Mijloacele naturale" au fost integrate în medicina naturistă de către Lust și alții bazate pe teoria naturistă emergentă a vindecării și a etiologiei bolii. Cele mai timpurii terapii asociate cu termenul au implicat o combinație de igienă americană și cura naturală austro-germanică și hidroterapie. Liderii din acest domeniu au inclus Kuhne, Lindlahr, Trall, Kellogg, Holbrook, Tilden, Graham, McFadden, Rikli, Thomson și alții care au scris tratate fundamentale de medicină naturistă sau au dezvoltat teorie clinică, filozofie și

texte naturiste pentru a îmbunătăți, a fi de acord și a diverge de la lucrarea originală a lui Lust.19-277.

Cea mai mare parte a teoriei profesionale a fost găsită în revistele Lust, Herald of Health și The Naturopath. Aceste publicații prezentau scrierile prodigioase ale Poftei, dar nu conțineau o declarație completă și definitivă nici a filozofiei, nici a teoriei clinice. Lust a afirmat adesea că toate terapiile naturale intrau în domeniul naturistului. Mai multe texte au fost considerate ca fiind oarecum definitive de diverse aspecte ale profesiei în momente diferite. Aceste texte includ Therapeutics naturale în șapte volume de Henry Lindlahr, MD, care a fost publicat la începutul anilor 1900. Natura Cure a lui Lindlahr (1913) a fost considerată o lucrare fundamentală în teoria naturistă, punând bazele unei abordări sistematice a tratamentului și diagnosticului naturist. Lindlahr a prezentat în cele din urmă cea mai coerentă teorie naturistă existentă, rezumată în Catehismul său de naturopatie, care a prezentat o progresie terapeutică în cinci părți:

„Întoarcerea la natură” – acordați atenție elementelor de bază ale dietei, îmbrăcămintei, exercițiilor fizice, odihnei etc.

Remedii elementare - apă, aer, lumină, electricitate

Remedii chimice - botanice, homeopatie etc.

Remedii mecanice — manipulări, masaj etc.

Remedii mentale/spirituale — rugăciune, gândire pozitivă, fapte bune etc.28

În anii 1950, Spitler a scris Basic Naturopathy, a Textbook9, iar Wendel a scris Standardized Naturopathy." Aceste texte prezentau abordări oarecum diferite; textul lui Spitler punea accent pe teorie și filozofie, în timp ce textul lui Wendel a fost scris, după cum reiese din titlu, pentru a sublinia practica naturistă și practica standard, în contrast cu practica naturistă. Naturopathic Materia Medica a lui Kuts-Cheraux, scrisă în anii 1950, a fost produsă pentru a satisface o cerere legală de către legislativul din Arizona, dar a persistat ca unul dintre puținii ghiduri existente din acea epocă. Sistemul „thomsonian” de medicină)35-39 și a precedat profesia oficială de naturopat american (1900). Cu toate acestea, până la sfârșitul anilor 1950, profesia a fost în general considerată la ultimul suflu, un anacronism al erei preantibiotice.

În timpul procesului de obținere a licenței, medicina naturistă a fost definită formal de diferitele statute de licență, dar aceste definiții erau definiții legale și ale domeniului de practică, adesea în conflict între ele, reflectând standarde diferite de practică în diferite jurisdicții. În 1965, Dicționarul Titlurilor Ocupaționale al Departamentului Muncii din SUA40 a prezentat cea mai formală și răspândită definiție. Definiția nu a fost lipsită de controverse. deoarece reflecta una dintre punctele de vedere interne concurente ale profesiei, în primul rând, perspectiva tratamentului naturii:

„Diagnostica, tratează și îngrijește pacienții folosind un sistem de practică care bazează tratamentul funcției fiziologice și a stărilor anormale pe legile naturale care guvernează corpul uman. Utilizează metode fiziologice, psihologice și mecanice precum aer, apă, lumină, căldură, pământ, fitoterapie, terapie cu alimente și plante medicinale, psihoterapie, electroterapie, fizioterapie, terapie minoră și orificială, mecanoterapie, corecții și manipulări naturiste și metode sau modalități naturale împreună cu medicamente naturale, alimente și plante naturale procesate și remedii naturale. Exclude intervențiile chirurgicale majore, utilizarea terapeutică a radiografiei și a radiului și utilizarea medicamentelor, cu excepția acelor substanțe asimilabile care conțin elemente sau compuși care sunt componente ale țesuturilor corpului și sunt compatibile fiziologic cu procesele organismului pentru menținerea vieții. ”40

Această definiție nu a enumerat medicamentele sau intervențiile chirurgicale în domeniul de aplicare a modalităților disponibile profesiei. Ea definea profesia după modalitatea terapeutică și era mai limitată decât majoritatea statutelor în temeiul cărora practicau medicii naturisti,41 chiar și în 1975, când mai erau active doar opt autorități de autorizare.

P TEORIA CLINICĂ NATUROPATĂ MODERNĂ:

PROCESUL DE DEZVOLTARE

„Filosofia medicală cuprinde premisele de bază pe care se bazează un sistem de sănătate. Odată ce un sistem este recunoscut, acesta este supus dezbaterii. În medicina naturopată, dezbaterile filozofice sunt un proces valoros, continuu, care ajută înțelegerea sănătății și a bolii să evolueze într-o manieră ordonată și care dezvăluie adevărul. ”

—Randall Bradley, ND42

După declinul profesiei în anii 1950 și 1960, a fost experimentată o renaștere, mai întemeiată pe științe medicale și alimentată de o generație tânără cu puțini profesori. Rădăcinile profesiei au fost neglijate din ignoranță, în cea mai mare parte, împreună cu o aroganță tinerească. La începutul anilor 1980, era evident că încercările de a regenera progresul realizat de Lust ar necesita crearea unei organizații profesionale unificate și tot ceea ce presupunea: acreditare pentru școli, standarde naționale în educație și licență, cercetare clinică și articularea unei definiții coerente a profesiei în scopuri legislative, precum și pentru propria sa dezvoltare internă. Aceste realizări ar fi necesare pentru a putea demonstra unicitatea și validitatea profesiei, pentru a ghida procesul educațional al acesteia și pentru a-și justifica statutul de profesie medicală separată și distinctă.

În 1987, nou formata (1985) Asociația Americană a Medicilor Naturopati (AANP) a început această sarcină sub conducerea lui James Sensenig, ND (președinte) și Cathy Rogers, ND (vicepreședinte), desemnând un comitet care să conducă crearea unei noi definiții a medicinei naturiste. „Comitetul selectat pentru definirea medicinei naturopatice” a reușit într-un proiect de 3 ani care a culminat cu adoptarea unanimă de către Camera Delegaților (HOD) a AANP a unei definiții cuprinzătoare și consensuale a medicinei naturiste în 1989, la convenția anuală desfășurată la Rippling River, OR.43-45. modalităţi, ca caracteristici

definitorii ale profesiei. În adoptarea acestei rezoluții, HOD a afirmat, de asemenea, că principiile vor continua să evolueze odată cu progresul cunoștințelor și ar trebui să fie reexaminate oficial de profesie, după cum este necesar, poate la fiecare 5 ani.43-48.

În septembrie 1996, HOD AANP a adoptat o rezoluție de revizuire a trei principii de practică propuse, care au fost recomandate ca completări la definiția AANP a medicinei naturiste, adoptată inițial de HOD în 1989. Aceste trei noi principii propuse au fost respinse, iar HOD AANP a reconfirmat în unanimitate 1989 AANP definiția unei profesii. Din 1996 până în 1998, cu privire la aceste trei noi principii propuse, au demonstrat că, deși a existat o contribuție plină de viață, profesia a fost de acord cu fermitate că definiția originală a fost corectă și ar trebui să rămână intactă. HOD a recomandat ca discuția să fie mutată către comunitatea academică implicată în teoria clinică, cercetare și practică pentru a fi urmărită prin dialogul academic.49-53 Aceasta a constituit baza pentru eforturile ulterioare de a articula o teorie clinică. Membrii AANP au declarat în 1987—1989 în timpul procesului de definire: „Aceste principii sunt scheletul, miezul teoriei naturiste. Va exista mai multă creștere din această fundație."45 Până în 1997, această creștere în teoria clinică modernă era evidentă.

Prima declarație a unei astfel de teorii a fost publicată în Journal of Naturopathic Medicine al AANP în 1997, într-un articol intitulat „The Process of Healing, a Unifying Theory of Naturopathic Medicine". a medicinei naturiste. Prima dintre acestea a fost caracterizarea bolii ca un proces mai degrabă decât ca o entitate patologică. Al doilea a fost accentul pus pe determinanții sănătății mai degrabă decât pe patologie. Al treilea a fost conceptul de ierarhie terapeutică.

Acest articol a semnalat, de asemenea, apariția unui dialog tot mai mare între medici, facultăți, lideri și oameni de știință ai filozofiei naturiste cu privire la teoria medicinei naturiste. Speranța și dialogul stârnit de acest articol au fost următorul pas firesc al unei profesii care se redefinise atât în lumina progreselor actuale în domeniul sănătății, cât și în ceea ce privește fundamentele filozofiei din inima tradițională a medicinei naturiste. Acest dialog a urmat în mod firesc discuțiile despre procesul de definire și a creat un vehicul pentru modelele și conceptele emergente care să fie construite pe oasele principiilor. Esența și conceptele inerente ale filozofiei naturiste tradiționale au fost purtate în inimile și mințile unei noi generații de medici naturisti în secolul al XXI-lea – acești studenți naturisti moderni și medici naturisti au început să se adune pentru a articula, redefini și reunifica inima medicinei.

Acest nou dialog a fost lansat oficial în 1996, când Convenția AANP s-a deschis cu sesiunea plenară: „Către o teorie unificatoare a medicinei naturopatice" cu patru medici naturisti prezentând fațete ale teoriei naturiste moderne emergente. Sesiunea s-a încheiat cu un microfon deschis. Comentariile pasionale și puternice ale profesiei de naturopat din Statele Unite și Canada s-au angajat în procesul vital de aprofundare și clarificare a teoriei sale unificatoare. Dr. Zeff a prezentat „Procesul de vindecare: Ierarhia terapiei"; Dr. Mitchell a prezentat „Fizica adiacenței, intenției, medicinei naturopatice și Gaia"; Dr. Sensenig a prezentat „Înapoi în viitor: reintroducerea vitalismului ca o nouă paradigmă"; iar dr. Snider

a anunțat Proiectul de integrare, invitând profesia să se angajeze în el prin „împărtășirea unei angoase frumoase și inspiratoare – durerile de travaliu ale teoriei naturiste în secolul XXI. Știm ce am făcut și știm că sunt mult mai multe... .S-a pus temelia. Suntem pregătiți acum pentru dezvoltare și integrare."55

Câteva zile mai târziu, în septembrie 1996, Consortium of Naturopathic Medical Colleges (acum Asociația Americană a Colegiilor Naturopatice Medicale [AANMC]) a adoptat și lansat în mod oficial Proiectul de integrare, o inițiativă de integrare a teoriei și filozofiei naturiste în toate diviziile din toate programele de studii universitare de naturopatie, de la științe de bază până la pregătirea clinică. Un element cheie al proiectului a implicat dezvoltarea și perfecționarea ulterioară a teoriei naturiste. Proiectul a fost co-prezidat de dr. Snider și Zeff din 1996 până în 2003. Membrii directori din toate colegiile nord-americane de naturiste au participat și au contribuit45. Metodele au inclus cercetări profesionale și academice, echipe de experți, simpozioane și formare. Rezultatul a fost încurajarea cercetării sistematice în rândul academicienilor, clinicienilor și cercetătorilor cu privire la teoria de bază a medicinei naturiste, aducând roadele acestei lucrări și cercetări în sala de clasă și în discuțiile științifice.56

Proiectul de integrare a susținut atât dialogul formal, cât și informal încă de la începutul său în 1996, care continuă și astăzi. Lucrarea a angajat profesori și oameni de știință în filozofie naturistă din Statele Unite, Canada și Australia. De asemenea, a angajat lideri instituționali și doctori și profesori în toate domeniile profesiei. De ce? Filosofia naturopată este profund simțită ca „comunul" medicinei naturiste: un loc în care se întâlnește profesia – una care este deținută de toți medicii naturisti – care reflectă, deține și adâncește inima medicinei naturiste. Filosofia naturopată este fundamentul și inima medicinei naturiste. Ea rămâne valabilă evoluând odată cu progresul cunoașterii, progresul științei și progresul spiritului uman. Din acest motiv medicina este văzută atât ca o artă, cât și ca o știință. Deoarece filosofia naturistă angajează misiunea resimțită intuitiv a medicilor naturii, este vital ca profesia să se adune periodic pentru a reînnoi și a revitaliza progresul în ceea ce privește bazele ei unificatoare.

Proiectul de integrare a declanșat o gamă largă de activități în toate cele șase colegii ND, rezultând în retrageri la toate colegiile pentru a împărtăși instrumente, retrageri pentru formarea facultăților non-ND în filozofie naturistă, integrarea unui curriculum de științe de bază, revizuirea competențelor de bază ale echipelor de experți în departamente, de la nutriție la managementul de caz și consiliere, dezvoltarea de cursuri, facultăți și seminare, facultăți, crearea de noi instrumente clinice și seminare. integrarea întrebărilor importante de cercetare derivate din filosofia naturistă în studiile și inițiativele de cercetare.57 Cel mai recent efort este Proiectul Foundations of Naturopathic Medicine (serie de manuale și simpozioane, www.foundationsproject.com) și dezvoltarea și prezentarea acestuia a modulului educațional despre Emunctorologie, o știință esențial naturistă, în perioada 2009 și 2010. Acesta este un efort comun al mai multor facultăți ale școlii noastre. Dr. Thom Kruzel și Stephen Myers.

Competențele de bază nord-americane pentru filozofia naturistă și teoria clinică au fost dezvoltate de către facultate reprezentând toate colegiile acreditate ND într-o retragere de reper AANMC în 2000. Consiliul Decanului AANMC a adoptat oficial aceste competențe în 2000 și a recomandat ca ele să fie integrate în programele de învățământ din toate colegiile ND. Aceste competențe de bază naționale au inclus teoria procesului de vindecare, modelul lui Lindlahr și ierarhia terapiei (ordinea terapeutică).58,59

În cele din urmă, multe întâlniri cu savanți și profesori de teorie naturistă și cu alte facultăți și lideri – formale și informale – au avut ca rezultat dezvoltarea și rafinarea ulterioară a ierarhiei terapiei dezvoltate de Dr. Zeff în 1997.

Dr. Snider și Zeff și facultatea de teorie naturistă au lucrat îndeaproape cu alte facultăți naturiste de la colegiile AANMC într-o serie de revizuiri. Dr. Snider și Zeff au colaborat în 1998 pentru a dezvolta ierarhia terapeutică în ordinea terapeutică. Ordinea terapeutică a fost ulterior explorată și perfecționată printr-o serie de retrageri și întâlniri ale facultății, precum și prin experiența cu studenții și prin feedback-ul studenților. O descoperire cheie a facultății clinice de la Universitatea Bastyr a fost accentul pus pe principiul „holism: tratați întreaga persoană" și respectul pentru ordinea unică de vindecare a pacientului și pentru valorile sale ca context pentru aplicarea ordinii terapeutice în luarea deciziilor clinice. De exemplu, o consecință internațională importantă a dezvoltării teoriei profesiei este adoptarea „Definiției de lucru a nutriției Naturopathic" în iunie 2003 de către profesia australiană de naturopat (Caseta 3-1). Proiectul de 3 ani, promovat de Dr. Stephen Myers, a reunit facultatea de nutriție de la colegiile de medicină naturistă din toată Australia. Proiectul a fost co-găzduit de panelul Naturopathy and Nutrition, un grup independent de naturopați și educatori în nutriție a cărui misiune este de a promova și susține dezvoltarea științei, predării și practicii nutriției naturiste și de Școala de Medicină Naturală și Complementară de la Southern Cross University. Definiția a evoluat pe parcursul a două retrageri la care au participat peste 40 de membri ai facultății implicați în predarea nutriției ca parte a unei educații de medicină naturistă. A început ca un acord general în cadrul grupului că a existat o diferență reală și distinctă între conceptele nutriționale convenționale și teoria nutrițională naturistă. Acordul general a fost că distincția dintre cele două a fost până în prezent prost definită și a fost sursa disonanței dintre facultatea de medicină naturistă și cea de știință din cadrul colegiilor. Următorul pas evident a fost definirea acestei diferențe pentru a se asigura că curriculumul de nutriție din cadrul colegiilor de medicină naturistă reflectă elementele de bază ale nutriției naturiste. La cea de-a doua retragere desfășurată în iunie 2003, definiția de lucru a fost adoptată cu o recomandare ca aceasta să fie difuzată pe scară largă în cadrul profesiei de medicină naturistă pentru a începe un dialog care vizează atât revizuirea adecvată, cât și adoptarea pe scară largă. Acest proces a creat o definiție de consens atât de necesară asupra nutriției naturiste. Această definiție se bazează pe principiile definitorii AANP și încorporează teoria ordinii terapeutice.

CASETA 3-1 Definiția de lucru a nutriției naturopatice

Preambul

Medicina naturopată este un sistem distinct de asistență medicală primară - o artă, știință, filozofie și practică a diagnosticului, precum și a tratamentului și prevenirii bolilor. Medicina naturopata se distinge prin principiile care stau la baza si determina practica sa. Aceste principii includ puterea de vindecare a naturii (vis medicatrix naturae), identificarea și tratarea cauzelor (tolle causam), promisiunea de a nu face mai întâi rău (primum non nocere), doctor ca profesor (docere), tratamentul întregii persoane și accent pe prevenire. Aceste principii dau naștere unei practici care pune accent pe individ și îl împuternicește să asume o mai mare responsabilitate în îngrijirea și întreținerea sănătății personale.

Definiţie

Nutriția naturopată este practicarea nutriției în contextul medicinei naturiste.

Nutriția naturopată integrează atât nutriția științifică, cât și principiile medicinei naturiste într-o abordare distinctă a practicii nutriționale.

Componentele de bază ale nutriției naturiste sunt:

Un respect pentru abordarea naturistă tradițională și empirică a cunoștințelor nutriționale

Valoarea alimentelor ca medicament

Înțelegerea faptului că alimentele întregi sunt mai mari decât suma părților lor și recunoașterea faptului că au vitalitate (proprietăți dincolo de constituenții fizico-chimici)

Indivizii au interacțiuni unice cu mediul lor nutrițional

Practica

În contextul definiției și cu privire la ordinea terapeutică, practica nutriției naturiste poate include utilizarea adecvată a următoarelor:

Consiliere comportamentală și stil de viață

Dietoterapia (inclusiv menținerea sănătății, diete terapeutice și modificarea dietei)

Selectarea alimentelor, prepararea și gătitul medicinal

Aplicarea terapeutică a alimentelor cu funcții specifice

Abordări tradiționale de detoxifiere

Strategii terapeutice de post

Suplimentarea nutritivă

Date de la Snider P, Payne S. Making naturopathic curriculum more naturopathic: agende, minute, 1999-2001. Grupul de lucru al Facultății Clinici privind integrarea. Retragere de dezvoltare a facultății, Universitatea Bastyr, 1999.

PA TEORIA MEDICINII NATUROPATICE

Medicina standard, sau biomedicina, are o paradigmă simplă și elegantă. Simplu spus, este „diagnosticul și tratamentul bolii”. În practică, această afirmație conține mai multe ipoteze. O presupunere este că boala poate fi înțeleasă în termeni de boli discrete (adică, bolile umane pot fi împărțite în entități identificabile, cum ar fi rujeola sau forme specifice de cancer etc.). Următoarea ipoteză este că „vindecarea” este eliminarea entității bolii. A treia presupunere este că acest lucru este realizat prin aplicarea bazată pe dovezi a produselor farmaceutice, intervențiilor chirurgicale sau a tratamentelor similare pentru a elimina, atenua sau suprima entitatea și expresiile sale simptomatice. Acestea sunt atât de evidente încât nu sunt considerate în mod obișnuit. Ele formează fundalul gândirii în luarea deciziilor medicale: identificarea și tratarea bolii.

Eleganța acestui model și știința din spatele lui au dus medicina la cel mai înalt punct din istorie ca un vehicul de încredere pentru a ușura bolile umane, iar aplicarea sa a salvat nenumărate vieți. Înțelegerea medicului, cel puțin despre natura patologiei, nu a fost niciodată la fel de completă. Cu toate acestea, boala are o capacitate aproape infinită de a deruta medicul. Apar noi boli, cum ar fi virusul imunodeficienței umane/sindromul imunodeficienței dobândite, și apar schimbări în focalizarea asupra bolii, cum ar fi trecerea între 1900 și 2000 de la infecția acută la boala cronică ca cauză predominantă a decesului.61

Dincolo de aceste schimbări evidente, chiar și cu adâncimea actuală de înțelegere, lumea medicală standard nu are adesea capacitatea de a înțelege și vindeca în mod eficient bolile cronice, iar tratamentul tinde să devină o sarcină a gestionării simptomelor și a încercării de a reduce daunele pe termen lung și alte consecințe, mai degrabă decât vindecarea efectivă a bolii. Deci, chiar și reprezentând un vârf al realizărilor umane, medicina modernă nu este lipsită de punctele sale slabe. Cea mai mare slăbiciune a sa este probabil această incapacitate de a vindeca bolile cronice la fel de ușor cum a vindecat cândva pneumonia cu penicilină sau tuberculoza cu streptomicina. Problema agravează prevalența în creștere a infecțiilor rezistente la antibiotice.62,63 O parte din motivul eșecurilor în știința medicală modernă este baza sa mecanică. Descompunerea corpului în părțile sale constitutive a condus la o ignoranță fundamentală și o lipsă de respect față de integralitatea individului, legile naturale ale fiziologiei care guvernează sănătatea și vindecarea, și în special pentru toate lucrurile spirituale (domeniile transpersonale). Inerentă în dictonul - diagnosticarea și tratarea bolii - este neglijarea generală a înțelegerii mai largi că boala este un proces condus de și în interiorul unui organism inteligent care încearcă în mod constant să se vindece singur, cu manifestările bolii adesea expresii ale acestui efort de auto-vindecare. După cum au menționat Pizzorno și colab.64, acest organism inteligent se străduiește să obțină o funcție și o sănătate optime. Ființele umane „... .sunt organisme naturale, genomul nostru dezvoltat și exprimat în lumea naturală. Tiparele și procesele inerente naturii ne sunt inerente. Existam ca parte a tiparelor complexe de materie, energie si spirit. Medicii naturii au observat procesele naturale ale acestor tipare în sănătate și boală și au stabilit că există o impulsie inerentă către sănătate care trăiește în modelele și procesele naturii.”

Unicitatea medicinei naturiste nu constă în modalitățile sale terapeutice sau în alternativele „naturale” la medicamentele și intervențiile chirurgicale ale medicinei standard. Este în teoria clinică care guvernează selecția și aplicarea acestor modalități, surprinse în definiția unificatoare adoptată în 1989 și exprimată mai specific în articularea continuă a teoriei clinice. Adică este modul în care medicul naturist gândește despre boală și vindecare.

Primul element al acestei teorii se bazează pe primul principiu definitoriu: vis medicatrix naturae. Se bazează pe înțelegerea faptului că boala poate fi văzută ca un proces, precum și ca o entitate. Se poate analiza procesul bolii și obține o anumită înțelegere. Cu toate acestea, pentru a face acest lucru, trebuie să examinăm ipotezele care stau la baza acestui concept. Ipotezele care guvernează medicina standard sunt, în principal, că bolile sunt entități și că medicamentele și intervențiile chirurgicale pot elimina aceste entități din persoana care suferă. Acestea nu sunt ipotezele care guvernează medicina naturistă.

p BOALA ŞI VINDECAREA CA PROCES

Medicina naturopată poate fi caracterizată printr-un alt model decât „identificarea și tratarea bolii”. „Restabilirea sănătății” ar fi o caracterizare mai bună. Medicii naturopati au adoptat următoarea definiție elegant și scurtă a naturistului

Procesul de vindecare

Sănătate optimă

Factori perturbatori

Perturbarea procesului de descărcare

functie ,,

Reacţie

(inflamație, febră etc.)

Reacție cronică

Degenerare

(ulcerație, atrofie, cicatrice, paralizie, tumoră etc.)

FIGURA 3-1 Procesul de vindecare (utilizat cu permisiunea Jared L. Zeff, ND).

medicina în 1989 într-o lucrare de poziție AANP: „Medicii naturopați tratează boala prin restabilirea sănătății."44 Imediat este clarificată o diferență semnificativă: medicina standard se bazează pe boală; medicina naturistă se bazează pe sănătate. Deși studenții la medicină naturistă studiază patologia cu aceeași intensitate și profunzime ca studenții la medicină standard, precum și diagnosticele concomitente, studentul la medicină naturistă învață să aplice acele informații într-un context diferit. În medicina standard, patologia și diagnosticul stau la baza discernământului „entității" bolii care afectează pacientul, primul dintre cei doi pași de identificare și distrugere a entității de suferință. În medicina naturistă, însă, boala este văzută mult mai mult ca un proces decât ca o entitate. În loc să vadă pacientul bolnav ca experimentând o „boală", medicul naturist vede persoana bolnavă ca funcționând într-un proces de perturbare și recuperare, în contextul naturii și al sistemelor naturale. Diferiți factori perturbă sănătatea normală. Dacă medicul poate identifica aceste tulburări și le poate modera (sau măcar unele dintre ele), boala și efectele ei se diminuează, cel puțin într-o oarecare măsură, dacă nu în totalitate. Pe măsură ce tulburările sunt îndepărtate, organismul se poate îmbunătăți în funcție și, făcând acest lucru, sănătatea se îmbunătățește în mod natural. Tendința naturală a organismului este de a se menține într-o stare de sănătate cât se poate de normală – aceasta este baza principiilor homeostatice.65 Rolul medicului facilitează acest proces de autovindecare.

Prima sarcină evidentă a medicului naturist este, prin urmare, să determine ceea ce afectează sănătatea, astfel încât aceste elemente cauzale să poată fi ameliorate. Boala este procesul prin care organismul inteligent reacționează la elementele perturbatoare. Utilizează procese precum inflamația și febra pentru a ajuta la restabilirea sănătății sale. În general, se poate reprezenta grafic acest proces simplu, ca în Figura 3-1.

Modelul Naturopatic în Boala Acută

Cel mai ușor se poate vedea „boala ca proces" în răceala comună. În înțelegerea medicală standard, răceala este cauzată de un virus, dintr-o familie de viruși patologici, care poate infecta o persoană. Sistemul imunitar răspunde, dezvoltând anticorpi corespunzători, care în cele din urmă neutralizează

CASETA 3-2 Considerații științifice: Răspunsul imun și factorii de rezistență

Odată ajuns în organism, rinovirusul se leagă de receptorii celulari (în primul rând molecula de adeziune intercelulară-1 [ICAM-1]) sau de receptorul de lipoproteine cu densitate joasă (LDL). Particulele virale sunt apoi internalizate și încep să preia mașinaria celulară pentru a produce virioni intacți.66,67 În această etapă, organismul poate uneori să monteze o apărare adecvată prin imunitatea mediată celular pentru a depăși incursiunea virală. Dacă am fost expuși anterior la virus, răspunsul imun umoral al organismului va produce rapid anticorpi la proteina virală, ceea ce poate duce și la eradicarea microbilor. Aceste două răspunsuri imune explică de ce unii indivizi pot dezvolta starea completă, în timp ce alții vor scutura expunerea în câteva ore. Dacă încărcătura virală depășește apărarea înnăscută a

organismului, virusul se reproduce fără încetare. În procesul de replicare, virusul nu numai că perturbă mecanismele celulare, dar le deteriorează și prin infectarea epiteliului de suprafață, precum și a macrofagelor68 și a fibroblastelor.69 Medicii naturopati sunt interesați de factorii care conduc la o mai mare competență imunitară și restabilire a sănătății prin procesul de vindecare și practicile de sănătate care o susțin. Fiziologul francez Claude Bernard (1813-1878) a spus că terenul interior sau „milieu interieur" este cauza bolii, și nu microbii; acest concept stă la baza abordării naturiste.

virus. Nu există încă nici un „leac" descoperit, cu excepția timpului. Pentru ameliorarea experienței simptomatice se folosesc medicamente: aspirina sau acetaminofenul pentru febră, antihistaminice pentru a usca mucusul etc. Aceste măsuri nu sunt remedii; ele reduc expresia simptomatică a „răcelui", dar adesea prelungesc procesul. În medicina naturistă, răceala este văzută nu ca o entitate de boală, ci ca parte a unui proces fundamental prin care organismul își restabilește sănătatea.

Dacă virusul ar fi singura cauză a răcelii comune, atunci toți cei care au intrat în contact cu o doză suficientă de virus ar fi răcit. Evident, acest lucru nu se întâmplă. Factorii de susceptibilitate includ competența imună, oboseala, vitalitatea, genetica și alți factori gazdă.66 Virusul intră într-un mediu în care toți acești factori afectează procesul. Odată ce virusul intră în sistem și dacă depășește factorii de rezistență (caseta 3-2), se începe să se observe tulburări ale funcției, așa cum este ilustrat în Figura 3-1. Nu se simte tocmai bine. Se poate începe să aibă o durere în gât, prima reacție inflamatorie, care are loc în punctul de intrare a virusului în organism. Factorii imunitari descriși pot depăși virusul în acest moment, pot fi insuficienti sau pot fi suprimați. Toate acestea sunt mutabile într-o oarecare măsură și sunt afectate de factorii gazdei, cum ar fi starea nutrițională și oboseala, și pot fi influențate de administrarea de tonice imunitare, vitamina C și alte suplimente.

Pentru persoana cu afecțiune, „răceala" poate trece într-o stare generală de oboseală și inflamație, eventual febră urmată de descărcare de mucus, tuse și alte simptome, pe măsură ce organismul procesează și răspunde la virus și efectele acestuia; în cele din urmă organismul îl depășește și elimină rezultatele.

În modelul naturist, virusul nu este înțeles atât de mult ca o entitate de boală separată, ci un proces general și fundamental de perturbare și recuperare în corpul viu. Este o metodă prin care organismul se reface după ce se acumulează o cantitate suficientă de tulburări în sistem. Acesta este motivul pentru care frigul nu are „leac". Este leacul pentru ceea ce afectează organismul. În modelul naturist al sănătății, sprijinul acestui „răspuns adaptativ" – restabilirea echilibrului este punctul central – prin care procesul este „vindecarea" (Caseta 3-3).

CASETA 3-3 Considerații științifice: Consecințele
suprimării răspunsului organismului

CASETA 3-5 Considerații științifice: Boala cronică și răspunsul adaptiv

Cercetările actuale arată că viitoarele patologii pot fi legate de „suprimarea" infecției precoce cu rinovirus. Acestea includ astmul copilăriei, astmul la adulți și boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC).70,71 Persoanele cu astm bronșic sunt cunoscute a avea deficiențe subtile în producția de interferon de tip I și de tip III (IFN)72,73, ceea ce indică faptul că pentru unii pacienți cu astm bronșic, expunerea precoce la rinovirus îi predispune la suprimarea și dezvoltarea normală a bronșicului în viitor. astm. Având în vedere aceste efecte, medicul naturist nu privește doar virusul ca pe o entitate patogenă, ci caută și să determine modul în care pacientul răspunde la virus, determinând astfel abordarea cea mai rezonabilă pentru a ajuta răspunsurile naturale ale pacientului și pentru a modera strategiile de sănătate pe termen lung ale pacientului. Se evită suprimarea răspunsurilor naturale ale organismului. Utilizarea pe termen lung a corticosteroizilor este un prim exemplu de supresie și consecințele acesteia.74,75

CASETA 3-4 Considerații științifice: Rolul mediului în bolile cronice

Tulburările de mediu și ale stilului de viață sunt un motor profund în modelul naturist de sănătate. Dovezile științifice sunt acum de necontestat că povara națională și globală a bolilor cronice este foarte dependentă de factori comportamentali modificabili. Într-un studiu recent al cauzelor decesului, s-a constatat că tutunul, alimentația necorespunzătoare și lipsa activității fizice, consumul de alcool și droguri, agenți toxici și incidente cu vehicule și arme de foc au fost principalele cauze reale de deces. previne unele forme de diabet82,83 și alte boli cronice84,85 care sunt principalele cauze de deces în Statele Unite.79,82,83.

Modelul naturopatic în bolile cronice

Boala cronică apare, în general, atunci când apar unul sau toți cei trei factori:

Factorii perturbatori persista, cum ar fi o alimentatie cronica necorespunzatoare, care continua sa incarce organismul in mod cumulativ, intrucat procesele digestive slabesc incet sub stresul alimentatiei necorespunzatoare sau inadecvate.

Potențialul reactiv este blocat sau suprimat, de obicei de medicamente, care interferează cu capacitatea organismului de a procesa și de a elimina tulburările acestuia.

Vitalitatea sistemului este insuficientă sau a devenit prea copleșită pentru a genera o reacție semnificativă și suficientă.

Deoarece acești trei factori împiedică o purjare reactivă suficientă a tulburărilor, organismul alunecă într-o stare reactivă cronică, slăbită, cu posibile episoade de reacție intermitentă și este perceput ca fiind într-o boală cronică persistentă. În cele din urmă, pe măsură ce funcția este suficient de perturbată, structurile sau funcțiile sunt deteriorate, iar inflamația cronică devine ulcerație sau formarea de țesut cicatricial. În ceea ce privește modelul alostatic, echilibrul a fost perturbat și nu mai există potențial de adaptare. Pot apărea atrofie, paralizie sau chiar formarea tumorii76-78. Toate acestea sunt corpul care

face în mod evident tot ce poate pentru el însuși în prezența unor factori perturbatori persistenti și cu privire la limitările și gama de vitalitate influențate de constituție, starea psiho-emoțională/spirituală, genotipul persoanei și mediul înconjurător (Casele 3-4 și 3-5).

În ceea ce privește răspunsurile unui organism copleșit sau tulburat cronic, s-a susținut recent că anemia bolii cronice este un răspuns biologic adaptativ mai degrabă decât o tulburare dăunătoare și este asociată cu o serie de stări cronice.86 Citând o serie de studii, s-a susținut, de asemenea, că este tratamentul anemiei bolii cronice în rândul celor cu insuficiență renală și cancer de cap și bolnavi critici de gât și de cap (de ex. cancere) care a fost asociat cu o mortalitate mai mare. Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente a emis un avertisment împotriva utilizării agenților de stimulare a eritropoiezei la acei pacienți cu cancer care nu sunt supuși chimioterapiei sau radioterapiei.87

Statele în care mecanismele compensatorii normale devin copleșite sau suprimate (reducerea potențialului reactiv al organismului) includ stări de stres oxidativ cronic88 și procese inflamatorii.89,90 Nu este, totuși, doar o chestiune de un organism copleșit sau deranjat cronic care este esențial pentru procesul de progresie a bolii. Răspunsurile adaptive sunt, de asemenea, de o importanță vitală pentru dezvoltarea bolilor cronice. Cercetările au arătat că aceste mecanisme adaptative păstrate evolutiv ale activității fizice, sensibilitatea la insulină și depozitarea grăsimilor sunt esențiale în prevenirea stărilor de boală cronică.84,85 În dezvoltarea diabetului de tip 2, de exemplu, există tot mai multe dovezi că inadaptarea individului la lipsa activității fizice pare să conducă la scăderea sensibilității la insulină și la creșterea sensibilității la insulină, care poate duce apoi la o boală cronică crescută, care poate duce la o boală cronică. stări de inflamație cronică91 și stres oxidativ. Continuarea studiilor de bază și clinice indică faptul că multe dintre procesele considerate în prezent în medicina de masă ca dăunătoare au fost reținute evolutiv pentru a oferi un avantaj adaptativ.92,93 The Harvard Health Letter a publicat recent un articol care descrie inflamația ca parte a „Teoria unificatoare a bolii”94, susținând argumentul că inflamația este crucială atât în sănătatea cronică, cât și în procesul de control al bolilor și care apar atunci când boala cronică și procesul inflamator apar fără control adecvat. Modelul alostatic oferă, de asemenea, o bază teoretică pentru teoria clinică naturistă. Modelul alostatic descrie procesul de atingere a stabilității (homeostazia) prin modificări în „punctele de referință” homeostatice sau limitele de control.95-98 Homeostazia, menținerea stabilității în procesele biochimice și fiziologice, este esențială pentru viață – iar allostaza, „restabilirea” „punctelor de referință” homeostatice, este esențială pentru menținerea homeostaziei. Pe măsură ce se dezvoltă prin diferitele iterații ale cercetătorilor și clinicienilor, modelul subliniază necesitatea de a privi dincolo de modelul actual reducționist liniar al bolii și către o abordare mai holistică și mai echilibrată a stărilor de boală.

Răspunsul adaptativ al organismului la insulte sau daune structurale sincere este un concept care are suport și în afara medicinei naturiste. De exemplu, Schnaper și colab.99 au descris un cadru conceptual pentru boala renală progresivă în care boala inițială se dezvoltă printr-o leziune de o anumită natură care provoacă un răspuns celular ca o adaptare la

leziunea inițială. Acolo unde acest răspuns celular este eficient, nu poate apărea nicio boală renală progresivă. Dacă, totuși, există o inadaptare, aceste încercări de auto-reparare pot duce la pierderea progresivă a nefronilor și la boli renale cronice.

Inversarea acestei stări copleșite este rareori realizată prin medicarea stării patologice. Acest lucru duce adesea la controlul simptomelor, dar cu persistența bolii, controlând în același timp aspectele mai periculoase ale acesteia folosind intervenții de forță mai mare, cum ar fi medicamentele farmaceutice și intervenția chirurgicală. Inversarea este mai probabil realizată prin identificarea și ameliorarea perturbării și, după caz, prin consolidarea sau susținerea potențialului reactiv. Primul pas în acest proces este identificarea și reducerea factorilor perturbatori.

p DETERMINANȚII SĂNĂTĂȚII

Pentru a reduce perturbarea, trebuie identificată perturbarea. În medicina standard, primul pas este identificarea patologiei, care este apoi tratată. În medicina naturistă, trebuie să ajungem să înțelegem ce deranjează sănătatea. Pentru a face acest lucru, medicul trebuie să înțeleagă ceea ce determină sănătatea în primul rând. Medicul poate apoi să evalueze pacientul în acești termeni și să ajungă să înțeleagă ce deranjează starea naturală de sănătate. O astfel de listă ar putea fi creată de orice medic, cu siguranță orice medic naturist. Autorii propun utilizarea listei din Caseta 3-6.

Unii dintre acești determinanți au fost discutați — acei factori comportamentali modificabili, cum ar fi consumul de droguri și alcool, alimentația necorespunzătoare sau malnutriția sinceră, lipsa exercițiilor fizice, factorii de mediu și socioeconomici și practicile sexuale nesigure. Mulți dintre acești factori comportamentali au componente psihologice și spirituale majore, iar efectul poate fi stresul crescut atât asupra individului, cât și asupra familiei, cu toate consecințele aferente acestuia.100-102 Medicul naturist evaluează pacientul având în vedere aceste zone, căutând aspecte de perturbare, în primul rând în spirit, și în general în alimentație, digestie și stres în diversele sale aspecte. În această evaluare, medicul naturist pune în aplicare un corp de cunoștințe oarecum unic pentru medicina naturistă pentru a evalua nu numai din punct de vedere al entității patologice, ci din punct de vedere al funcției normale și al tulburărilor funcționale subclinice (Caseta 3-8). Prin localizarea zonelor cu funcții anormale sau tulburări, medicul naturist acționează sau recomandă modalități de a ameliora tulburarea.

Pe măsură ce factorii perturbatori sau insultele aduse sistemului sunt reduse, tendința naturală a sistemului este de a-și îmbunătăți și optimiza funcția, îndreptând sistemul înapoi spre normalitate sau homeostazie. În termeni medicali mai convenționali, acesta este unul dintre conceptele fundamentale ale modelului alostatic.95-98,101 În gândirea naturistă, aceasta este înlăturarea obstacolelor din calea vindecării, care permite acțiunea emergentă a vis medicatrix naturae, forța vitală, puterea de vindecare a naturii. Acesta este primul pas în ierarhia vindecării și ceea ce medicii naturisti pot numi modelul general în teoria clinică (procesul de vindecare) a medicinei naturiste: ordinea terapeutică. Acest proces poate fi văzut în modelul naturist de vindecare din Figura 3-1.

p ORDINE TERAPEUTICĂ

Ordinea terapeutică este o ierarhie naturală a intervenției terapeutice bazată pe sau dictată de observațiile naturii procesului de vindecare din cele mai vechi timpuri până în prezent.112 „Ordinele terapeutice" există și în teoriile medicinei tradiționale chineze, tibetane, ayurvedice și unani. Este o ordonare firească a modalităților medicinei naturiste și a aplicării acestora. Conceptul este oarecum plastic, prin aceea că trebuie evaluate nevoile unice, și chiar cerințele unice de vindecare, ale pacientului sau situației specifice.113 Cu toate acestea, în general, natura vindecării dictează o abordare generală a tratamentului. În general, această ordine este listată în Caseta 3-9.

O analogie pentru ordinea terapeutică în medicina standard australiană este ceea ce se numește modelul „opțiune mai blândă" de îngrijire a pacientului.118 Acest model recunoaște că, având în vedere o alegere, pacientul va alege în general opțiunea mai blândă, cu condiția ca aceasta să nu limiteze o opțiune mai dificilă, dacă opțiunea mai blândă eșuează. De exemplu, având în vedere posibilitatea de a alege între un antibiotic și amputare pentru un deget tăiat minor, majoritatea oamenilor ar alege opțiunea mai moale. Extinderea acestei game de opțiuni la o cremă pe bază de plante, antiseptic (pe bază de plante sau

CASETA 3-6 Determinanții sănătății din medicina naturopatică

Factorii care influențează sănătatea

Determinanți înnăscuți

Compoziție genetică (genotip)

Factori intrauterini/congenitali

Influențe intrauterine: alimentația maternă, sănătatea și stilul de viață Expunerea maternă: medicamente, toxine, boli, viruși, psiho-emoțional Constituție: determină susceptibilitatea

Tulburări/Factori perturbatori

Boli: patobiografie

Intervenții medicale (sau lipsa)

Expuneri fizice și emoționale, stres și traume

Substanțe toxice și nocive

Traumă (fizică/emoțională)

Toxemia

Dependențe

Tulburări de mediu, stres: de mediu, fizic, emoțional

Cum trăim - Factori igienic, stil de viață, psiho-emoțional, spiritual, socioeconomic și de mediu Spirit

Viața/practică spirituală

Autoevaluare

Relația cu universul mai mare (încredere, conștiință, compasiune)

Expunerea la natură/mediu

Aer proaspăt

Apă curată

Lumina naturala

Geografie și ecosistem

Expunerea la sisteme naturale, locuri sălbatice, cicluri

Dietă, nutriție și digestie

Mâncare nealterată

Nutriție optimă

Odihnă și exercițiu

Odihnește-te și dormi

Recreere

Exercițiu și mișcare

Suflare

Forță vitală, rezervă vitală, energie

Integritate structurală

Factori socio-economici

A iubi și a fi iubit

Muncă semnificativă

Cultură

Comunitate

Guvern/politici publice

Mediu

Venituri si economice

Asistență medicală (calitate și acces)

Educație

De la Snider P, Zeff J, Myers S, DeGrandpre Z, et al. Programa cursului: NM5114, Teoria clinică naturopatică. Seattle: Universitatea Bastyr, 1997-2012.

non-ierbare) și un Band-Aid, un antibiotic sau amputație, dezvoltăm o ordine terapeutică variind de la cea mai moale opțiune (cea mai mică forță) la cea mai grea opțiune (intervenția cu forță mai mare). Ordinea terapeutică poate fi văzută ca o progresie a intervențiilor terapeutice care încep cu această „opțiune mai blândă".

CASETA 3-7 Considerații științifice: Inflamație subclinică și boli cronice

CASETA 3-9 Ordinea terapeutică: Ierarhia vindecării

Devine din ce în ce mai evident faptul că multe boli cronice pot avea o fază subclinică lungă, majoritatea implicând procesul inflamator. După cum sa menționat, o stare inflamatorie cronică, subclinică a fost legată de o serie de tulburări, inclusiv rezistența la insulină,104 obezitate,105 boli vasculare,106-109 hipertensiune,110 și îmbătrânire111.

CASETA 3-8 Considerații științifice: determinanți ai sănătății în preocupările de sănătate publică și comunitară

Există un consens tot mai mare că boala Crohn și colita ulceroasă rezultă din efectele combinate a patru factori importanți, dintre care niciunul nu este suficient individual pentru a provoca boala. Acești patru factori sunt schimbările globale în mediu, modificări ale microbiomului intestinal, factori genetici multipli și aberațiile sau defectiunile atât în sistemul imunitar înnăscut, cât și în cel adaptativ.114-117 Acești patru factori, considerați a fi vitali pentru dezvoltarea și ratele crescute de boală a intestinului iritabil, sunt destul de asemănători cu determinantul sănătății descris în Caseta 3-6. Acesta servește ca un alt exemplu al aprecierii tot mai mari pentru asemănările (cu diferențe importante) dintre medicina naturistă și sănătatea publică și comunitară.

Preocupări acute și cronice

După cum sa discutat anterior, există un impuls inerent către sănătate care este observabil în modelele și procesele naturii. Conducerea nu este perfectă. Există momente în care fără ghidare, fără asistare sau fără oprire, unitatea se rătăcește, cauzând pacienți vătămări care pot fi prevenite sau chiar moarte; intenția constructivă de vindecare119 devine patologie distructivă. ND este instruit să cunoască, să respecte și să lucreze cu acest impuls atât în bolile acute, cât și în cele cronice, folosind ordinea terapeutică și să știe când să aștepte sau

să nu facă nimic, să acționeze preventiv, să asiste, să amplifice, să atenueze, să intervină, să manipuleze, să controleze sau chiar să suprime folosind principiul celei mai mici forțe. pentru a evita daune, riscuri sau daune suplimentare pacientului. Punctul de intrare pentru evaluare și terapie depinde de nevoia fiecărui pacient de îngrijire eficientă, sigură, vindecare și prevenire a suferinței și a degenerării.64,121.

Medicii naturopati evită suprimarea simptomelor în circumstanțe acute, cu excepția cazului în care este necesar pentru bunăstarea și siguranța pacienților. În schimb, acolo unde este posibil, terapiile pentru îngrijorările acute folosesc cea mai mică forță (minimizarea efectelor secundare toxice, suprimarea funcțiilor naturale și a sarcinilor fiziologice) disponibilă pentru a interveni eficient, vindecând sau ameliorând după cum este necesar. Gama completă de modalități, de la nutriție la homeopatie, medicină botanică și fizică, hidroterapie, consiliere, medicație prescriptivă și intervenție chirurgicală sunt disponibile pentru pacient, deoarece medicul naturist lucrează pentru a aplica cea mai mică forță în furnizarea de îngrijiri preventive, acute și cronice eficiente.121

Stabiliți condițiile de sănătate

Identificați și eliminați factorii perturbatori

Dacă cineva înțelege că sănătatea este starea naturală și „perturbarea" vinovat inițial, atunci identificarea și reducerea perturbării este primul pas evident, cu excepția cazului în care există un pericol imediat pentru viață sau pentru membre, caz în care acționând pentru a reduce suferința și a păstra viața sau

Stabiliți condițiile de sănătate

Identificați și eliminați factorii perturbatori

Instituiți un regim mai sănătos

Stimulează puterea de vindecare a naturii

(vis medicatrix naturae): procesele de autovindecare

Abordați sistemele sau organele slăbite sau deteriorate

Întărește sistemul imunitar

Reduce toxicitatea

Normalizează funcția inflamatorie

Optimizați funcția metabolică

Echilibrarea sistemelor de reglementare

Îmbunătățiți regenerarea

Armonizează-te cu forța ta de viață1

Integritate structurală corectă

Abordați patologia: utilizați substanțe, modalități sau intervenții naturale specifice

Se adresează patologiei: Utilizați substanțe farmacologice sau sintetice specifice

Suprimarea sau îndepărtarea chirurgicală a patologiei

Ordinea terapeutică reală se poate modifica, în funcție de nevoile individuale ale pacientului pentru îngrijire sigură și eficientă. Nevoile pacientului sunt primordiale în determinarea abordării adecvate a terapiei.

Preocupările acute și cronice sunt ambele abordate folosind ordinea terapeutică.121 Preocupările acute sunt abordate mai întâi pentru a evita daune, riscuri sau vătămări suplimentare pacientului. Punctul de intrare pentru evaluare și terapie depinde de nevoia fiecărui pacient de îngrijire eficientă, sigură, vindecare și prevenire a suferinței sau a degenerării.1,121.

De la Zeff J, Snider P. Programa cursului: NM5131, Teoria clinică naturopatică.

Seattle: Universitatea Bastyr, 1997-2005.

membrul este primordial. În majoritatea bolilor cronice, niciuna nu este imediat amenințată. Această înțelegere dictează scopul principal al tratamentului pe care trebuie să-l urmărească medicul: identificarea și ameliorarea acelor factori care perturbă sănătatea, în special factorii care perturbă cel mai mult sănătatea (dieta necorespunzătoare, stres excesiv și dizarmonie spirituală). Pentru a înțelege ce deranjează sănătatea, trebuie să înțelegem ce determină sănătatea. Medicul naturist evaluează un pacient cu referire la factorii determinanți ai sănătății pentru a descoperi în ce situație este tulburată sănătatea pacientului. În acest pas, medicul îndepărtează, în esență, obstacolele de vindecare și permite vis medicatrix naturae să-și facă treaba.

Dintre aceste multe posibilități, în general, cele mai semnificative sunt dieta atitudinii, digestia, factorii de stres psihologic și de altă natură și ceea ce s-ar putea numi „integritate spirituală”. Oamenii au o dimensiune transpersonală și pot fi văzuți ca ființe spirituale. Spiritul aici nu este definit de religie sau credință într-o zeitate sau zeități; este acea componentă a individului care dă naștere busolei lor interioare, „joie de vivre” și sensul lor intern al vieții, credințele lor de bază și valorile lor. Percepută în acest fel, se poate observa că mulți oameni din societate se confruntă cu „crize spirituale”.86 Deși domeniul general al medicului este corpul, acel instrument nu poate fi separat de spiritul care îl animă. Dacă spiritul este tulburat, corpul nu poate fi fundamental sănătos. Hahnemann, fondatorul strălucit și perspicace al homeopatiei, a instruit medicii să se ocupe de spirit.122 Perturbarea spiritului pătrunde în trup și se întâmplă în manifestare fizică. Medicii sunt responsabili pentru perceperea unor astfel de tulburări și abordarea acestora. La colegiile de medicină naturistă din Australia, Regatul Unit și America de Nord, facultatea lucrează cu

studenți la medicină naturistă pentru a-și dezvolta capacitatea de a percepe natura spirituală a unui individ ca o abilitate fundamentală în abordarea crizelor spirituale sau nevoilor fundamentale care au un efect profund asupra sănătății și bunăstării. Folosind această definiție, atât ateii, cât și agnosticii pot fi văzuți ca având un aspect spiritual. Această definiție elimină, de asemenea, spiritualitatea din religiozitate într-un mod care nu denigrează nicio credință religioasă individuală pe care o poate avea un pacient, permițând clinicianului naturist să exploreze acest aspect al individului.

Unul dintre cele mai vechi concepte din medicina naturistă este conceptul de toxemie. Toxemia este generarea și acumularea de deșeuri metabolice și toxine exogene în organism. Aceste toxine pot fi rezultatul proceselor maldigestive, metaboliți intermediari, xenobiotice de mediu, metaboliți bacterieni de colon, etc. Aceste toxine devin iritante în organism, ducând la inflamarea țesuturilor și interferența finală cu procesele biochimice normale.123. antibiotice cu spectru larg și efectele stresului excesiv asupra digestiei.126 Consumul unei diete care nu poate fi digerată cu ușurință sau care este în afara echilibrului nutrițional adecvat pentru individ are ca rezultat crearea de toxine metabolice în intestine. efecte,95'98,101 care scade funcționarea eficientă a digestiei și crește tendința spre maldigestie, disbioză și toxemie. Medicii pot măsura acum cu ușurință gradul de toxemie în diverse moduri (indican urinar sau fenol127). Conceptul mai vechi de toxemie,129,130, cu progrese științifice în înțelegerea sa121,129 (caseta 3-10), poate fi acum combinat în mod productiv cu înțelegerea conceptului mai nou de alostază95'98 și discuțiile istorice119,130 și reamergente despre componenta inflamatorie a multor, dacă nu a celor mai multe boli digestive neadecvate.* tulburările, stresul și toxemia (care duc la inflamație) sunt considerate cauze primare ale bolilor cronice și trebuie abordate dacă urmează să aibă loc vindecarea. Dincolo de aceștia, alți factori perturbatori trebuie să fie discernuți și abordați, indiferent care aparțin pacientului individual.

Instituiți un regim mai sănătos

Ca un corolar al primei, odată ce medicii au determinat factorii majori care contribuie la boală, ei construiesc un regim mai sănătos pentru pacient. Unii factori perturbatori pot fi eliminați, cum ar fi elementele alimentare nepotrivite.82,83 Alții sunt o problemă de alegeri diferite sau de a trăi diferit. Elementele de bază de luat în considerare sunt dieta adecvată, odihnă și exerciții fizice adecvate, moderarea stresului, un mediu sănătos și o conexiune spirituală bună.

Dacă acest model este corect, numai aceste măsuri ar trebui să aibă ca rezultat îmbunătățirea sănătății. Problema apare în a ști cum să faci aceste lucruri. Ce este o dietă adecvată? Acesta este un domeniu de controversă considerabilă. Medicii se gândesc la dietă în multe moduri diferite. Scopul îmbunătățirii dietei este de a reduce consecințele simptomatice ale dietei pacientului și de a oferi pacientului o nutriție optimă. Ideea aici, indiferent de modul în care se face acest lucru, este că este central și esențial pentru îmbunătățirea fundamentală a sănătății. Dacă dieta nu este corectă, dacă digestia nu este adecvată, dacă alimentația nu este adecvată, pacientul nu se poate îmbunătăți maxim,

CASETA 3-10 Considerații științifice: Toxemia astăzi

Folosind terminologia medicală convențională, tulburările de mediu, alimentația și stilul de viață sunt denumite intoleranțe idiopatice de mediu, sensibilități chimice multiple,127,128,132,133 sau uneori tulburări de stres oxidativ.134-138 Terminologia poate fi diferită, dar descrie aceeași simptomatologie. Toxinele de mediu se acumulează, iar inflamația cronică crește. Aceste toxine exogene și endogene și lipsa exercițiilor fizice stresează și mai mult sistemul. Dieta ketogenă pentru controlul epilepsiei poate fi considerată un exemplu de aplicare cu succes a dietei pentru controlul simptomelor.103

iar scena este potențial pregătită pentru afecțiunile inflamatorii cronice și resetarea punctelor de referință alostatice și homeostatice adaptive. Dacă dieta și digestia sunt adecvate, baza pentru îmbunătățirea în alte domenii este îmbunătățită.

Același lucru este valabil și cu aceste alte elemente fundamentale, la care Lindlahr s-a referit în primul element al catehismului său, „întoarcerea la natură": exercițiul, odihna, îmbrăcămintea etc.28 Acestea au fost extinse în „determinanții sănătății". Ele creează baza pentru îmbunătățire. Ceea ce înseamnă cu adevărat acest lucru este să schimbi „terenul", condițiile în care s-a format boala – nu numai să schimbi, ci și să îmbunătățești condițiile, astfel încât să existe mai puțină bază pentru boală. Hahnemann abordează acest lucru pe prima pagină a lui Organon of Medicine.12 El a identificat patru sarcini pentru medic: să înțeleagă adevărata natură a bolii, „ce trebuie vindecat"; să înțeleagă potențialul de vindecare al medicamentelor; să înțeleagă obstacolele în calea recuperării și cum să le îndepărtezi; și să înțeleagă elementele care tulbură sănătatea și cum să le corectăm astfel încât recuperarea să fie permanentă.122 Schimbarea și îmbunătățirea terenului în care s-a dezvoltat boala este primul pas evident în ameliorarea. Aceasta stabilește baza pentru ca următoarele elemente să aibă cele mai benefice efecte.

Stimulați mecanismele de auto-vindecare

Un anumit procent de pacienți se îmbunătățesc suficient pur și simplu prin eliminarea factorilor perturbatori și stabilirea unui regim mai sănătos. Majoritatea necesită mai multă muncă. Odată ce pacientul este pregătit, odată ce terenul începe să se elibereze de factorii perturbatori, atunci se începe să se aplice stimularea mecanismelor de auto-vindecare. Baza acestei abordări este recunoașterea subiacentă a vis medicatrix naturae, tendința corpului de a se autovindeca, înțelepciunea și inteligența din cadrul sistemului care tinde constant spre expresia cea mai sănătoasă a funcției și „forțele" vindecătoare din mediul natural (aer, apă, lumină etc.). Corpul se vindecă singur. Medicul poate ajuta la crearea circumstanțelor pentru a promova acest lucru. Apoi, dacă este necesar, medicul stimulează sistemul. Acest lucru necesită, de asemenea, să se acorde atenție stării emoționale a pacientului, deoarece starea psihologică a pacientului este adesea de o importanță majoră.140,141.

Una dintre cele mai bune modalități de a face acest lucru este prin hidroterapie constituțională, așa cum a fost dezvoltată de Otis G. Carroll, ND, la începutul secolului trecut. Această procedură este simplă, implicând așezarea de prosoape calde și apoi reci pe trunchi

și spate, într-o secvență specifică (în funcție de pacient), însoțită de obicei de o stimulare cu undă sinusoidală a tubului digestiv. Acesta este un tratament dinamic, simplu, ieftin și aplicabil universal. Ajută la recuperarea funcției digestive, stimulează eliminarea toxinelor, „curăță sângele”, îmbunătățește funcția imunitară și are câteva alte efecte. Mișcă sistemul spre o stare mai sănătoasă.142 Exercițiul realizează adesea rezultate similare. Multe modalități naturiste pot fi folosite pentru a stimula forța vitală generală.

Abordări mai specifice ale stimulării, deși cu efect general, sunt aplicate diferit fiecărui pacient și au un efect mai puțin general decât cele menționate anterior. Homeopatia și acupunctura143-145 sunt adesea metodele principale de astfel de stimulare. Ele adaugă puțin la sistem; nu sunt tratamente chimice brute. Ei lucrează cu ceea ce este acolo, stimulând o reacție, stimulând funcția și corectând tiparele perturbate.

Fiecare metodă ajută la scoaterea sistemului din starea sa perturbată și, odată cu reducerea sarcinii, ajută la mutarea acestuia către sănătate.

În cele din urmă, expunerea la tiparele, ritmurile și forțele naturii este o parte tradițională a medicinei naturiste și a tradiției medicilor naturii din întreaga lume. După cum s-a menționat anterior, „Existăm ca parte a modelelor complexe de materie, energie și spirit”1, iar progresul natural al acestor tipare și impulsul spre sănătate inerent în ele este un aliat natural pentru medic. Expunerea la ritmuri, tipare și forțe adecvate ale naturii întărește vitalitatea și stimulează puterea de vindecare a naturii.

Sprijină sisteme sau organe slăbite sau deteriorate

Unele sisteme sau funcții necesită mai mult decât stimulare pentru a se îmbunătăți. Unele organe sunt slăbite sau deteriorate (de exemplu, oboseala suprarenală după stres prelungit), iar unele sisteme sunt blocate sau congestionate (de exemplu, căile de detoxifiere hepatică) și necesită ajutor suplimentar. Aici medicii naturisti folosesc vastul lor medicament natural. Medicamentele botanice pot afecta orice sistem sau organ, imbunatatindu-i functia, imbunatatindu-i circulatia, oferind o nutritie specifica si stimuland repararea. Substanțele glandulare pot fi aplicate într-un scop similar. În plus, există un număr tot mai mare de „nutraceutice” bazate pe dovezi — compuși biologici care îmbunătățesc căile metabolice și oferă substanță pentru funcția metabolică.146'157.

Medicii naturopati pot aplica si medicamente homeopate specifice, de obicei in potenta mai mica, care actioneaza nutritiv si pot stimula anumite organe sau functii. Această metodă, denumită în general drenaj, poate fi utilizată pentru a stimula detoxifierea unor substanțe specifice din organism în general sau a unor sisteme de organe sau țesuturi specifice. Lucrările Dr. Pizzorno în Total Wellness,158 lucrările liderului „medicinei funcționale” Jeffrey Bland, PhD, și Textbook of Functional Medicine de Jones120 exemplifica strategiile clinice aplicate la acest nivel al ordinului terapeutic. Aceste strategii sunt folosite pentru a restabili funcția optimă a unui întreg sistem fiziologic (imunitar, cardiovascular, detoxifiere, forță vitală, endocrin).158

De asemenea, se pot folosi exerciții specifice pentru a stimula sau îmbunătăți sănătatea organelor. Unele sisteme de Yoga și Qi Gong sunt specifice organelor. Aplicațiile specifice ale hidroterapiei și ale altor sisteme de fizioterapie pot fi aplicate pentru a îmbunătăți funcția organelor sau țesuturilor.

Experiența clinică a multor medici naturisti a fost că aceste metode, combinate cu o dietă adecvată și un regim mai sănătos, împreună cu hidroterapie constituțională, homeopatie adecvată și acupunctură, readuc cele mai multe probleme de sănătate la normal, fără consecințe negative, rapid, eficient și permanent.

Abordați integritatea structurală

Multe probleme structurale rezultă din stresul generalizat de un fel asupra sistemelor interne. De exemplu, nealinierea sau disconfortul la mijlocul spatelui (T1-T12) este adesea asociată cu o istorie de stres subiacent asupra organelor digestive, a cărui enervare are originea la acele segmente spinale. Se poate manipula vertebra înapoi într-o aliniere adecvată sau se poate masa musculatura contractată, dar până când se corectează perturbarea funcțională subiacentă, va exista o tendință de aliniere structurală repetată. În unele circumstanțe, problema singulară poate fi pur și simplu dezintegritatea structurală. Este posibil ca cineva să fi căzut sau să fi fost lovit într-un fel și pur și simplu are nevoie ca gâtul să fie manipulat înapoi în aliniere adecvată și țesutul moale din jur relaxat. Este posibil să nu existe o eroare alimentară sau alte tulburări în afară de vătămarea inițială, iar corectarea necesită doar o simplă manipulare sau masaj terapeutic. Acesta este un exemplu de flexibilitate a conceptului de ordine terapeutică. În acest caz, terapiile de ordinul întâi manipulează coloana cervicală sau relaxează mușchii contractați cronic. De obicei, însă, problema structurii face parte din problema mai mare, iar o astfel de intervenție devine o terapie de ordinul al patrulea.64

Structura de reintegrare poate apărea în multe moduri, dintre care unul este metoda de „crăpare a oaselor" cunoscută de grecii și chinezi antici și, probabil, de toate celelalte culturi antice de vindecare. Cu toate acestea, există sisteme de manipulare fără forță care includ multe modalități de masaj terapeutic. Unele sisteme de exerciții sunt concepute pentru a reintegra și menține relațiile structurale normale. Oricare dintre acestea ar putea fi adecvate unui anumit pacient. Abordând problema în contextul ordinii terapeutice, se poate aștepta ca corecții structurale să fie necesare doar ocazional și ca rezultatele să fie mai mult sau mai puțin permanente.

Abordarea patologiei: utilizați substanțe, modalități sau intervenții naturale specifice

După ce au trecut prin primii patru pași ai acestei ierarhii terapeutice, majoritatea pacienților se îmbunătățesc. Îmbunătățirea se bazează pe baza sănătoasă a corecției de bază sau a eliminării elementelor cauzale fundamentale. De asemenea, se bazează pe natura intrinsecă a corpului să se vindece singur folosind cea mai mică forță posibilă. Cele mai multe patologii se îmbunătățesc sau dispar în aceste circumstanțe. Uneori este necesară abordarea patologiei. Acesta poate fi cazul, deoarece patologia particulară poate amenința

viața sau membrele. Acționarea împotriva acestei amenințări este imperativă. Se poate face adesea cu mijloace naturiste, îndreptate special împotriva patologiei. Individualitatea biochimică sau genetică poate solicita, de asemenea, un accent la acest nivel de intervenție.

Unul dintre conflictele majore în medicina naturistă este că unii practicieni consideră că este oportun să diagnosticheze și să trateze patologia (modelul medical standard), mai degrabă decât să urmărească un model de practică naturistă. Această abordare tinde să fie mai puțin satisfăcătoare și mai puțin productivă în ceea ce privește cele mai elegante rezultate și sănătatea continuă pe termen lung a pacientului. De asemenea, reduce capacitatea medicului de a trata, cum ar fi în cazurile în care nu există un tratament bazat pe dovezi pentru patologia în cauză sau în care nu există un diagnostic clar (adică, nicio patologie distinctă de tratat). Această abordare este din ce în ce mai denumită „alopatie verde”. Cu toate acestea, vastul corp de cunoștințe pe care educația naturistă îl prezintă în acest domeniu face o astfel de abordare seducătoare, mai ales într-o cultură care mai mult sau mai puțin așteaptă, susține, întărește și plătește o abordare „alopată” a diagnosticului și tratamentului.

Este ușor să faci asta. Cultura este obișnuită cu acest model și se așteaptă adesea să întâlnească acest lucru în cabinetul medicului naturist. În unele state, cum ar fi Oregon, Washington și Arizona, unde formularul naturistului include majoritatea antibioticelor și multe medicamente farmaceutice, se poate practica aproape fără deosebire de un medic. Formularul naturist tipic este adesea suficient pentru a prescrie pe o bază strict patologică.

Problema cu aceasta este că, în general, nu este la fel de eficient, mai ales în tratamentul bolilor cronice. Valoarea medicinei naturiste în cultura noastră nu este că medicii naturisti pot funcționa aproape ca medicii, cu un formular „natural” în loc de medicamente. Este că acestea oferă o abordare fundamental diferită, una bazată pe restabilirea sănătății mai degrabă decât pe tratamentul bolii.

Având în vedere toate acestea, poate fi totuși utilă abordarea directă a entității patologice sau a etiologiei acesteia.159'163 Atunci când se tratează o infecție rezistentă la antibiotice, de exemplu, poate fi utilă aplicarea unor medicamente botanice cu proprietăți antibiotice specifice, împreună cu tonicele imune și etapele mai fundamentale ale acestei ierarhii terapeutice. În cazuri dificile, cum ar fi multe cancere, utilizarea agenților care au terapii specifice, bazate pe patologie, poate fi un element esențial al tratamentului cuprinzător. Formularul naturiste oferă un număr vast și tot mai mare de astfel de opțiuni. Un avantaj al unui astfel de tratament este că, în general, atunci când este aplicat de un medic experimentat, rareori adaugă mai multă sarcină sau toxicitate sistemului. Tratamentele pe bază de patologie naturopatică urmează încă dictonul „nu face rău”.

Adresă patologie: Utilizați substanțe farmacologice sau sintetice specifice

Aproximativ 800.000 de medici și osteopati din Statele Unite sunt instruiți în știința tratamentului bazat pe patologic, folosind produse farmaceutice și chirurgie etc. Există momente când o astfel de abordare este necesară pentru a păstra viața, membrele sau

funcția. Deși unii medici naturisti, prin pregătire și prin statut, pot prescrie produse farmaceutice sau pot efectua proceduri și intervenții chirurgicale minore, medicii naturisti pot, de asemenea, să trimită pacienții care au nevoie de astfel de servicii către medici sau osteopati corespunzători. Într-un număr tot mai mare de state, ND-urile pot oferi legal o gamă în extindere de medicamente eliberate pe bază de rețetă. Deși acesta este un instrument important pentru îngrijitorul primar naturopat, acest privilegiu necesită o responsabilitate sporită pentru ND de a prescrie acele substanțe numai după cum este necesar - și de a se baza pe aplicarea celei mai puține forțe adecvate pentru a efectua recuperarea și pentru a proteja siguranța pacientului. Atât Dr. Lust (la sfârșitul vieții), cât și Dr. Bastyr au recunoscut necesitatea ca ND de a avea capacitatea de a accesa, după cum este necesar, medicamente prescriptive și de a efectua proceduri minore de birou pentru a funcționa ca îngrijitori primari. Cu toate acestea, ambii au avertizat că filozofia și principiile medicamentului ghidează utilizarea judicioasă a acestora - doar așa cum este cu adevărat necesar, bazat pe cea mai mică forță necesară pentru a restabili pacientul la sănătate.

Medicii naturopati sunt bine pregătiți în acest sens și respectă necesitatea și utilitatea practicii medicale standard în situații adecvate. Există unele dezacorduri cu privire la situațiile care pot fi adecvate. AANP a elaborat documente de poziție pentru a rezolva unele dintre aceste întrebări.

În general, deși recunosc necesitatea unui astfel de tratament, majoritatea medicilor naturisti recunosc, de asemenea, că un astfel de tratament are adesea consecințe care trebuie abordate.

Suprima Patologia

Uneori este necesar atunci când există riscul de afectare a sănătății sau țesutului pacientului, sau pentru a calma suferința, pentru a suprima patologia. Medicii sunt instruiți în mod special în această artă și au instrumente puternice și eficiente cu care să facă acest lucru. Din păcate, suprimarea, deoarece nu elimină sau nu abordează în mod fundamental factorii cauzali esențiali (cum ar fi eroarea alimentară) are ca rezultat adesea dezvoltarea altor tulburări sau patologii, adesea mai profunde. Deoarece multă expresie patologică este rezultatul mecanismelor reale de auto-vindecare (de exemplu, inflamația), măsurile de supresie sunt, în general, anti-vis medicatrix naturae. Rezultatul suprimării este că factorii perturbatori fundamentali sunt încă în joc în interiorul persoanei, încă perturbând funcția într-o oarecare măsură, în timp ce suprimarea reduce expresia simptomatică și rezoluția perturbării. Un exemplu simplu în acest sens este utilizarea excesivă a medicamentelor antiinflamatoare și antihistaminice corticosteroidiene în tratamentul astmului acut. Acest lucru de obicei deschide eficient căile respiratorii. Cu toate acestea, utilizarea prelungită slăbește pacientul. Dacă tratamentul persistă, pacientul devine imunitar compromis și osteoporotic și poate dezvolta tulburări psihologice. Aceste simptome fac parte din efectele pe termen lung ale steroizilor.74 Poate menține neapărat respirația, dar costul pe termen lung pentru organism este mare.

Suprimarea, deși poate salva vieți, are adesea consecințe grave. Cu metodele medicale standard de îngrijire, vindecarea bolilor cronice este adesea evazivă. Acesta este beneficiul abordării naturiste: luând un curs de acțiune non-supresiv, bazat pe principii fiziologice solide, de multe ori se poate restabili sănătatea fără a recurge la potențialele daune ale suprimarii. Medicii naturopati, deși recunosc necesitatea ocazională a abordărilor supresive, în general evită suprimarea, care este o modalitate principală prin care medicii pot provoca rău, chiar și cu cele mai bune intenții.

p TEORIA ÎN MEDICINA NATUROPATĂ

Această ierarhie terapeutică se bazează pe observarea naturii vindecării și a ordinii inerente a procesului de vindecare. Face parte dintr-o teorie unificatoare a medicinei naturiste, o consecință a principiilor care stau la baza gândirii naturiste. Acesta oferă medicului instrucțiuni care ordonă numeroasele modalități terapeutice utilizate de practică.

Definiția consensuală a medicinei naturiste, adoptată de AANP în 1989, este o declarație de identitate, care distinge medicina naturistă de alte sisteme de gândire medicală. Conținut în el este un set de instrucțiuni privind practicarea medicamentului. Cele trei concepte discutate aici – „boala ca proces", „determinanții sănătății" și „ordinea terapeutică" – sunt o articulare a acestor instrucțiuni. Ele sunt prezentate ca o teorie clinică a medicinei naturiste. Ele au fost cristalizate, așa cum este definiția, din observația de către medicii naturii de-a lungul timpului și în multe tradiții ale naturii sănătății, bolii și vindecării. Ei oferă medicului instrucțiuni. Aceste instrucțiuni includ o procedură de gândire la boala umană în așa fel încât să se poată aborda vindecarea într-un mod ordonat prin înțelegerea procesului său ca o expresie a vis medicatrix naturae. Acesta oferă cadrul pentru evaluarea cu adevărat a pacientului ca ființă întreagă: spirituală, mentală/emoțională și fizică, mai degrabă decât ca categorie de patologie. În plus, oferă medicului un sistem de organizare și integrare eficientă a vastului spectru terapeutic oferit în medicina naturistă. În cele din urmă, ea satisface observația lui Hahnemann asupra rolului ideal al medicinei, că „cel mai înalt ideal de vindecare este restabilirea rapidă, blândă și permanentă a sănătății... în cel mai scurt, mai de încredere și mai inofensiv mod, pe principii ușor de înțeles."122 Rădăcinile observațiilor care formează această teorie sunt urmărite de la mijlocul și începutul secolului al XIX-lea până în secolul al XIX-lea tradițional european. vindecarea naturii și la rădăcinile și teoriile medicamentelor tradiționale mondiale. Scrierile lui Hipocrate despre vis medicatrix naturae formează o fundație care susține din punct de vedere istoric dezvoltarea acestei teorii.164,165.

În cele din urmă, în multe medicamente tradiționale din lume se poate observa că sunt descrise diferite ordine de vindecare. Astfel de structuri au implicații pentru prioritățile de sănătate publică și comunitară și sugerează reprioritizarea priorităților de îngrijire a sănătății și finanțare. Implicațiile pentru politicile publice și datoria în creștere a bolilor naționale invită la explorare.

Deși această prezentare nu este cuprinzătoare, s-a încercat să demonstreze aceste rădăcini, cel puțin în unele dintre articulațiile lor majore. Lucrarea prezentată aici este o continuare a

acestui proces istoric, care în cele din urmă este condus de adevărata misiune a medicului: de a alina suferința și de a păstra viața.

REFERINȚE

Pizzorno J, Snider P. Medicină naturopatică. În: Micozzi MS, ed. Fundamentele medicinei complementare și alternative. New York: Churchill Livingstone; 2001.

Cody G. Istoria medicinei naturiste. În: Pizzorno J, Murray M, eds. Manual de medicina naturala. New York: Churchill Livingstone; 1999.

Kirchfeld F, Boyle W. Medicii naturii: pionierii în medicina naturistă. Portland, OR: Medicina Biologica; 1994.

Schramm A, ed. Anuarul Societății Internaționale a Medicilor Naturopati și al Consiliului de Cercetare al Universității Emerson; aprilie 1945.

Tribul W. Comunicare personală. Sondaj profesional al colegiului național Portland, OR, Colegiul Național de Medicină Naturopatică; 2008.

Wendel P. Naturistă standardizată. Brooklyn, NY: Paul Wendel; 1951.

Kirchfeld F, Boyle W. Medicii naturii. East Palestine, OH: Buckeye Naturopathic Press; 1994: 202-208, 258-260.

Freibott G. Raport înaintat lui Lanso Cavasos, secretar de educație. Departamentul de Educație al SUA; 1990.

Spitler HR. Naturopatia de bază, un manual. New York: Asociația Americană de Naturopat; 1948.

Wendel P. Naturistă standardizată. Brooklyn, NY: Paul Wendel; 1951.

Coulter H. Moștenire împărțită: o istorie a schismei în gândirea medicală. Washington DC: Wehawken Book Company; 1973.

Engel GL. Necesitatea unui nou model medical: o provocare pentru biomedicina. Ştiinţă. 1977;196:129-136.

Biografia Lear L. Rachel Carson. Disponibil online la http://www.wilderness.net/index.cfm?fuse=feature0407. Accesat 8.10.2011.

Înregistrările de înscriere. Colegiul Național de Medicină Naturopată. Accesat 20.06.2004.

Kirchfeld F, Boyle W. Medicii naturii: pionierii în medicina naturistă. Portland, OR: Medicina Biologica; 1994: 310-312.

Snider, P. Viitorul educației medicale naturiste — medicina naturală integrativă de îngrijire primară: puterea de vindecare a naturii. În: Cronin M, ed. Cel mai bun din medicina naturistă: antologie 1996: sărbătorirea a 100 de ani de medicină naturistă. Tempe, AZ: Southwest College of Naturopathic Medicine Publications; 1996.

Snider P. Rezultatele sondajului proiectului de integrare: raport către consiliul decanal AANMC: 1999. Baza de date: Snider P, Monwai M.

Standish L, Calabrese C, Snider P, et al. Agenda cercetării medicale naturopatice: raport către NCCAM: Draft 5, 2004.

Tilden JH. Toxemia a explicat: un antidot pentru frică, frenezie și nebunul popular după așa-numitele remedii: adevărata interpretare a cauzei bolii, cum să vindeci este o secvență evidentă. Rev. ed Denver: FJ Wolf; 1926.

Trall R. Adevărata artă a vindecării. New York: Fowler & Wells; 1880.

Graham S. Cea mai mare descoperire a sănătății: igiena naturală și evoluția ei în trecut, prezent și viitor. Chicago: Natural Hygiene Press; 1860.

Kellogg J. Hidroterapie rațională. a 2-a ed. Philadelphia: FA Davis Co; 1903.

Kuhne L, Lust B. Neo-naturopatia: noua știință a vindecării sau doctrina unității bolilor. Butler, NJ: 1917.

Kuhne L, Lust B. Știința expresiei faciale: noul sistem de diagnostic, bazat pe cercetări și descoperiri originale. Butler, NJ: 1917.

Enciclopedia culturii fizice a lui McFadden B. MacFadden. vol 5. New York: Physical Culture Publishing; 1920.

Rikli A. Die Grundlerhren der Naturheilkunde einschliesslich „Dia atmospharische Kure", „Es werde Licht" und „Abschiedsworte" [Doctrinele fundamentale ale vindecării naturii, inclusiv „cura atmosferică", „Să fie lumină" și „Word"]. a 9-a ed. Wolfsberg, Germania: G. Rikli; 1911 [în germană].

Tilden JH. Deteriorarea sănătății: cauza și vindecarea acesteia - o repudiere a tratamentului convențional al bolii.

a 2-a ed. Denver: Tilden; 1921.

Lindlahr H. Cura naturii: filozofie și practică bazată pe unitatea dintre boală și vindecare. Chicago: Nature Cure Publishing; 1913.

Kneipp S. Așa vei trăi. Kempten, Bavaria: Koesel; 1889.

Kneipp S. Cura mea de apă. Marea Britanie: Thorsons; 1979 [retipărire a ediției 1891].

Kneipp S. Voinţa mea. Kempten, Bavaria: Koesel; 1894.

Trall RT. Enciclopedia hidropatică: un sistem de hidropatie și igienă. New York: Fowlers & Wells; 1851.

Rausse JH. Der Geist der Graffenberger Wasserkur. Zeitz: Schieferdecker; 1838.

Rikli A. Die Thermodiatetik oder das tagliche thermoelectrische Licht und Luftbad in Verbindung mit naturfemasser Diat als zukunftige Heilmethode. Viena: Braumueller; 1869.

Thomson S. O scurtă schiță a cauzelor și a tratamentului bolii. Boston: EG House; 1821.

Beach W. Un tratat de anatomie, fiziologie și sănătate. New York: W. Beach; 1847.

Ellingwood F. American materia medica, therapeutics, and pharmacognosy. Evanston: Terapeutul lui Ellingwood; 1919.

Felter H. Materia eclectică medicală, farmacologie și terapie. Cincinnati: John K Scudder; 1922.

Boyle W. Medicii plantelor. East Palestine, OH: Buckeye Naturopathic Press; 1988.

Dicţionar de titluri ocupaţionale. vol 1. Ed. a III-a. Washington, DC: Departamentul Muncii al SUA; 1965.

Schram A. Acte și legi. În: Yearbook of the International Society of Naturopathic Physicians & Emerson University Research Council. Los Angeles.: Societatea Internațională a Medicilor Naturopati; 1945. 1948.

Bradley R. Filosofia medicinei naturiste. În: Pizzorno J, Murray M, eds. Manual de medicina naturala. New York: Churchill Livingstone; 1985.

Rezoluția Camerei Delegaților AANP. Râul ondulat: SAU; 1989.

Comitetul restrâns pentru definiția medicinei naturopatice. Snider P, Zeff J, copreședinți. Definiția medicinei naturiste: document de poziție AANP. Rippling River, OR: 1989.

Select Committee on the Definition of Naturopathic Medicine, AANP 19871989. Raport transmis la AANP în

recomandare finală transmisă Camerei Delegaților AANP, septembrie

1989.

Snider P, Zeff J. 1987-1989. Scrisori și comunicări personale.

Tema convenției Zeff J.: „ce este un medic naturist?” AANP Q News. 1988;3:1:11.

Snider P, Zeff J. Definiția medicinei naturiste: primul proiect. Știri AANP Q. 1988;3:6-8.

Sondajul Proiectului de Integrare al Asociației Nord-Americane a Colegiilor Medicale Naturopatice 1997-1999. Raport preliminar. 26 octombrie 1999. Snider P, Zeff J, copreședinți. Mitchell M, Președinte al grupului de lucru al studenților din proiectul de integrare al Universității Bastyr. Monwai M, asistent de bază de date și cercetare.

Snider P, Zeff J. Raport de proiect de integrare privind datele sondajului și principiile propuse de medicină naturistă către consiliul decanului AANMC, 1999.

Actualizarea proiectului de integrare 2000: sondajul AANP privind principiile casei delegaților, prezentat de Mitchell M, președintele grupului de lucru pentru studenți IP 1997-2000. Comentarii prezentate de Snider S, Zeff J, copreședinți proiectul de integrare 1996-2000. Monwai M, manager de baze de date. Saunders F, analist de date.

O'Keefe M, Milliman B, Zeff J. Au propus noi principii ale medicinei naturiste: starea de bine, cea mai mică forță, ameliorarea suferinței. Depus la casa delegaților AANP. 1996.

Rezoluție introdusă în camera delegaților cu privire la noile principii: a fost adoptată convenția AANP din 2000, Seattle, WA. Casa delegaților a recomandat ca discuția să fie mutată către comunitatea academică implicată în teoria și practica clinică pentru dezvoltare.

Zeff J. Procesul de vindecare: o teorie unificatoare a medicinei naturiste. J Naturopat Med. 1997;1:122-126.

Snider P, Zeff J, Sensenig J, et al. Spre o teorie unificatoare a medicinei naturiste. sesiune plenară AANP. Portland, OR, 1996.

Snider P. Proiect de integrare: cronologie, sfera de activitate, obiective, metode. Propunere adoptată de CNMC 1996, readoptată de AANMC 1997-1998.

Raport CNME de la Universitatea Bastyr, 1999. Standard XI și anexe: curriculum.

Procesul-verbal și corespondența consiliului decanal AANMC, 2000.

Snider P, Downey C, copreședinți. Scrisoare de invitație, informații justificative, agendă, procese verbale, instrumente și materiale. Retragere de proiect de integrare AANMC pentru facultatea de filozofie naturistă și teorie clinică, catedre de științe de bază și directori de clinică. 20-21 august 2001.

Snider P, Payne S. Making naturopathic curriculum more naturopathic: agende, procese-verbale, 1999-2001. Grupul de lucru al Facultății Clinici privind integrarea. Retragere de dezvoltare a facultății, Universitatea Bastyr, 17 august 1998.

Kott A, Fruh D, și colab. Impactul bolilor cronice asupra sănătății și prosperității SUA. O colecție de statistici și comentarii. http://www.fightchronicdisease.org/sites/default/files/docs/2009_PFCDAlmanac_0. pdf. Accesat 8.10.2011.

Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, et al. Strategii pentru prevenirea și controlul apariției și răspândirii microorganismelor rezistente la antimicrobiene în spitale - o provocare pentru conducerea spitalelor. JAMA. 1996;275(3): 234-240.

Eggleston K, Zhang RF, Zeckhauser RJ. Provocarea globală a rezistenței antimicrobiene: perspective din analiza economică. Int J Env Res Pub Health. 2010;7(8):3141-3149.

Pizzorno JE, Snider P, Katzinger J. Naturopathic medicine. În: Micozzi MS, ed. Fundamentele medicinei complementare și alternative. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006:159-192.

Cannon W. Organization for physiological homeostasis. Physiol Rev.

1929;9(3):399-431.

Gern JE. ABC-ul rinovirusurilor, respirației șuierătoare și astmului. J Virol. 2010;84(15):7418-7426.

MacDowell AL, Bacharier LB. Declanșatoare infecțioase ale astmului. Immunol Allergy Clin North Am. 2005;25(1):45-66.

Gern JE. Mecanisme ale astmului indus de virus. J Pediatr. 2003;142(2 Suppl):S9-S13:discuție S13-4.

Ghildyal R, Dagher H, Donnenger H,

et al. Rinovirusul infectează fibroblastele primare ale căilor respiratorii umane și induce o chemokină neutrofilă și un factor de permeabilitate. J Med Virol. 2005;75:608-615.

Mallia P, Contoli M, Caramori G, et al. Exacerbări ale astmului bronșic și boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC): se concentrează pe exacerbările induse de virus. Curr Pharm Des. 2007;13:73-97.

Papadopoulos NG, Psarras S. Rhinoviruses in the pathogenesis of astm. Curr Allergy Asthma Rep. 2003;3: 137-145.

Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F,

et al. Celulele epiteliale bronșice astmatice au un răspuns imun înnăscut deficitar la infecția cu rinovirus.

J Exp Med. 2005;201:937-947.

Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, et al. Rolul producției deficitare de interferon-lambda de tip III în exacerbările astmului. Nat Med. 2006;12:1023-1026.

Lipworth BJ. Efecte adverse sistemice ale terapiei cu corticosteroizi inhalatori - o revizuire sistematică și meta-analiză. Arch Int Med. 1999;159(9):941-955.

Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. Leziuni în lupusul eritematos sistemic și asocierea acesteia cu corticosteroizi. Arth Rheum. 2000;43(8):1801-1808.

Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, et al. Cancerul vezicii biliare. Am J Surg. 2008;196(2):252-264.

Duong TH, Flowers LC. Cancerele vulvo-vaginale: riscuri, evaluare, prevenire și depistare precoce. Obstet Gynecol Clin North Am. 2007;34(4):783-802, x.

Bhattacharyya N, Frankenthaler R, Gomolin H, și colab. Caracterizarea clinică și patologică a limfomului de țesut limfoid asociat mucoasei capului și gâtului. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1998;107(9 Pt 1):801-806.

Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Și Grupul de evaluare comparativă a riscurilor. Factori de risc majori selectați și povara globală și regională a bolii. Lancet. 2002;360:1347-1360.

McGinnis JM, Foege WH. Cauzele reale de deces în Statele Unite. JAMA. 1993;270(18):2207-2212.

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ și colab. Inflamația, aspirina și riscul de boli cardiovasculare la bărbații aparent sănătoși. N Engl J Med. 1997;336(14):973-979.

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevenirea diabetului zaharat de tip 2 prin modificări ale stilului de viață la subiecții cu toleranță redusă la glucoză.

N Engl J Med. 2001;344(18):1343-1350.

Saaristo T, Moilanen L, Korpi-Hyovalti E,

et al. Intervenție privind stilul de viață pentru prevenirea diabetului de tip 2 în asistența medicală primară, urmărirea de un an a Programului național finlandez de prevenire a diabetului (FIN-D2D). Îngrijirea diabetului. 2010;33(10):2146-2151.

Hanson MA, Gluckman PD. Originile dezvoltării sănătății și bolii: noi perspective. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008;102(2):90-93.

Booth FW, Laye MJ, Lees SJ și colab. Activitate fizică redusă și risc de boli cronice: biologia din spatele consecințelor. Eur J Appl Physiol. 2008;102(4):381-390.

Seaward BL. Stresul și spiritualitatea umană 2000: la intersecția dintre fizică și metafizică. J App Psycho Biofeedback. 2000;25(4): 241-246.

Zarychanski R. Houston DS. Anemia bolilor cronice: o tulburare dăunătoare sau un răspuns adaptativ, benefic? CMAJ. 2008;179(4):333-337.

Agenți de stimulare a eritropoiezei (ESA) 11.0807 US FDA. Disponibil la http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm077204. htm2007. Accesat 8.10.2011.

Moylan JS, Reid MB. Stresul oxidativ, bolile cronice și pierderea musculară. Nervul muscular. 2007;35(4):411-429.

Green CR, Nicholson LF. Întreruperea ciclului inflamator în bolile cronice - joncțiunile gap oferă răspunsul? Cell Biol Int. 2008;32(12):1578-1583.

Subramanian V, Ferrante AW. Obezitate, inflamație și macrofage. Programul Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr. 2009;63:151-159:discuție 159-162, 259-268.

Stand FW, Lees SJ. Întrebări fundamentale despre gene, inactivitate și boli cronice. Physiol Genomics. 2007;28(2):146-157.

Bojalil R. Îmblanzim în sfârșit inflamația?. Crit Care Med. 2007;35(4):1215-1216.

Inflamația: o teorie unificatoare a bolii? Cercetările arată că inflamația cronică poate fi factorul comun în multe boli. Harv Health Lett. 2006;31(6):4-5.

Goldstein DS. Modele computerizate de stres, alostază și boli acute și cronice. Ann NY Acad Sci. 2008;1148:223-231.

Romero LM, Dickens MJ, Cyr NE. Modelul sferei reactive - un nou model care integrează homeostazia, alostaza și stresul. Horm Behav. 2009;55(3):375-389.

McEwen BS. Efectele protectoare și dăunătoare ale mediatorilor de stres. N Engl J Med. 1998;338(3):171-179.

McEwen BS, Wingfield JC. Ce este într-un nume? Integrarea homeostaziei, alostazei și stresului. Horm Behav. 2010;57(2):105-111.

Schnaper HW, Hubchak SC, Runyan CE și colab. Un cadru conceptual pentru patogeneza moleculară a bolii renale progresive. Ped Nephr. 2010;25(11):2223-2230.

Woolf K, Reese CE, Mason MP, et al. Activitatea fizică este asociată cu factori de risc pentru boli cronice pe parcursul ciclului de viaţă al femeilor adulte. J Am Dieta Asoc. 2008;108(6):948-959.

Martinez-Lavin M, Vargas A. Complex adaptive systems allostasis in fibromialgia. Rheum Dis Clin North Am. 2009;35(2):285-298.

Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, et al. Relația dintre abuzul din copilărie și disfuncția gospodăriei cu multe dintre principalele cauze de deces la adulți - studiul Experiențe adverse în copilărie (ACE). Am J Prev Med. 1998;14(4):245-258.

Bough KJ, Rho JM. Mecanisme anticonvulsivante ale dietei ketogenice. Epilepsie. 2007;48(1):43-58.

Festa A, și colab. Relația dintre masa și distribuția grăsimii corporale cu markerii inflamației cronice. Int J Obezitate. 2001;25(10):1407-1415.

Faber DR, van der Graaf Y, Westerink J, Visseren FLJ. Creșterea masei de țesut adipos visceral este asociată cu creșterea proteinei C reactive la pacienții cu boli vasculare manifeste. Ateroscleroza. 2010;212(1):274-280.

Ghanem FA, Movahed A. Inflamația în hipertensiune arterială: o perspectivă clinician. J Am Soc Hipertensiune arterială. 2007;1(2):113-119.

Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflamație și ateroscleroză. Circulaţie. 2002;105(9):1135-1143.

Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Studiu prospectiv al proteinei C-reactive și riscul de evenimente cardiovasculare viitoare în rândul femeilor aparent sănătoase. Circulaţie. 1998;98(8):731-733.

Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Actul factorilor psihologici asupra patogenezei bolilor cardiovasculare și implicații pentru terapie. Circulaţie. 1999;99(16):2192-2217.

Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Mediatori inflamatori la vârstnici. Experimentează Gerontol. 2004;39(5):687-699.

Droge W. Radicalii liberi în controlul fiziologic al funcției celulare. Physio Rev. 2002;82(1):47-95.

Hipocrate. Operele autentice ale lui Hipocrate. Adams F, trad. Baltimore: Williams & Wilkins; 1939.

Zeff J, Snyder P. Programa cursului: NM5171, Teoria clinică naturopatică. Seattle: Universitatea Bastyr; 1997-2005.

Xavier RJ, Podolsky D. Dezvăluirea patogenezei bolii inflamatorii intestinale. Natură. 2007;448:427-434.

Fiocchi C. Genele de susceptibilitate și patogenia generală a bolii inflamatorii intestinale: unde stăm?.

J Dig Dis. 2009;2:26-35.

Kaser A, Zeissing S, Blumberg RS. Boala inflamatorie intestinală. Ann Rev Immunol. 2010;28:573-621.

Giovane A, Napoli C. Efectele protectoare ale alimentelor asupra bolilor cardiovasculare. În: Sauer H, Shah Ajay M, Laurindo FRM, eds. Studii asupra tulburărilor cardiovasculare. NY, NY: Humana Press; 2010:455-471.

Myers SP. Decembrie 2010. Comunicare personală.

Lindlahr H. Nature cure catehism. a 2-a ed. Chicago: Nature Cure Publishing; 1914:17.

Jones DS, ed. Manual de medicină funcțională. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcțională. Gig Harbour, Washington; 2005.

Huyck A, Lichtenstein B, Broderick K. ianuarie 2011. Comunicare personală. Facultatea de la Universitatea Bastyr, Kenmore, WA.

Hahnemann S. Organon de medicină. Philadelphia: Boericke & Tafel; 1922.

Hirata K, Ikeda S, Honma T, et al.

Sepsis și colestază: constatări de bază în canalicul sinusoid și biliar.

J Chirurgie pancreat hepatobiliar. 2001;8(1):20-26.

Vanderploeg R, Panaccione R, Ghosh S, Rioux K. Influențe ale bacteriilor intestinale în boala inflamatorie intestinală umană. Infect Dis Clin North Am.

2010;24(4):977-993:ix.

Farrell RJ, LaMont JT. Factori microbieni în boala inflamatorie intestinală. Gastroenterol Clin North Am. 2002;31(1):41-62.

Fleming SA, Gutknecht NC. Naturopatia și practica de îngrijire primară. Prim Care. 2010;37(1):119-136.

Lord RS, Bralley JA. Aplicații clinice ale acizilor organici urinari. Partea 2. Markeri de disbioză. Alt Med Rev. 2008;13(4):292-306.

Schirbel A, Fiocchi C. Boala inflamatorie intestinală: considerații stabilite și în evoluție asupra etiopatogenezei și terapiei sale. J Dig Dis. 2010;11(5): 266-276.

Orrock P. Medicină fizică naturopată. În: Chaitow L, ed. Medicina fizica naturopata. St Louis, MO: Elsevier; 2008: capitolul 4, 75-100.

Kuhne L, Lust B. Neo Naturopathy: Noua știință a vindecării sau doctrina unității bolilor. Whitefish, Montana: Kessinger Publishing; 2003.

Korkina L, Scordo MG, Deeva I, et al. Sistemul chimic defensiv în patobiologia bolilor asociate mediului idiopatic. Curr Drug Metab. 2009;10(8):914-931.

Rossi G, Nucera E, Patriarca G, et al. Sensibilitate chimică multiplă: concepte actuale. Int J Immunopathol Pharmacol. 2007;Ian-Mar20(1 suppl1):5-7.

Spencer TR, Schur PM. Provocarea sensibilității chimice multiple.

J Environ Health. 2008;70(10):24-27.

Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S. Multiple chemical sensitivities: review. Curr Opin Otolaryngol Cap Gât Surg. 2007;15(4):274-280.

Angulo P. Medical Progress-boala ficatului gras nealcoolic. N Engl J Med. 2002;346(16):1221-1231.

Baynes JW, Thorpe SR. Rolul stresului oxidativ în complicațiile diabetului: o nouă perspectivă asupra unei vechi paradigme. Diabet. 1999;48(1):1-9.

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Radicali liberi și antioxidanți în funcțiile fiziologice normale și bolile umane. Int J Biochem Cell Bio. 2007;39(1):44-84.

Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Creșterea stresului oxidativ în obezitate și impactul acestuia asupra sindromului metabolic. J Clin Invest. 2004;114(12):1752-1761.

Lord RS, Bralley JA. Aplicații clinice ale acizilor organici urinari. Partea 1: markeri de detoxifiere. Alt Med Rev. 2008;13(3):205-215.

Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Știință și societate: disfuncție imunitară indusă de stres: implicații pentru sănătate. Nature Rev Immuno. 2005;5(3):243-251.

Zhu J, Kennedy DN, Cao X și colab. Transmiterea neuronală a semnalului de acupunctură. În: Xia Y, Cao X, Wu G, Cheng J, eds. Terapia prin acupunctură pentru boli neurologice: o viziune neurobiologică. NY: Springer; 2010:81-103.

Boyle W, Saine A. Hidroterapie naturopatică. East Palestine, OH: Buckeye Naturopathic Press; 1988.

Lin JG, Chen WL. Analgezia prin acupunctură: o revizuire a mecanismelor sale de acțiune. Am J Chin Med. 2008;36(4):635-645.

Wang SM, Kain ZN, White P. Acupunctura analgezie: I. Baza științifică. Anesth Analg. 2008;106(2):602-610.

Hurwitz EL, Aker PD, Adams AH și colab. Manipularea și mobilizarea coloanei cervicale: o revizuire sistematică a literaturii. Coloana vertebrală. 1996;21(15): 1746-1759.

Eussen S, Klungel O, Garssen J, et al. Sprijinul terapiei medicamentoase folosind alimente funcționale și suplimente alimentare: accent pe terapia cu statine. Br J Nutr. 2010;103(9):1260-1277.

Rosenbaum CC, O'Mathuna DP, Chavez M, Shields K. Antioxidanti si suplimente alimentare antiinflamatorii pentru osteoartrita si artrita reumatoida. Altern Ther Health Med. 2010;16(2):32-40.

Derijk RH, van Leeuwen N, Klok MD, Zitman FG. Variante de gene-receptoare de corticosteroizi: modulatori ai răspunsului la stres și implicații pentru sănătatea mintală. Eur J Pharmacol. 2008;585 (2-3):492-501.

Nicolson GL. Terapia de înlocuire a lipidelor: o abordare nutraceutică pentru reducerea oboselii asociate cancerului și a efectelor adverse ale terapiei cancerului în timp ce restabilirea funcției mitocondriale. Can Met Rev. 2010;29(3):543-552.

Lane JA, Mehra RK, Carrington SD și colab. Glicomul alimentar: o sursă de protecție împotriva colonizării agenților patogeni în tractul gastrointestinal. Int J Food Microbio. 2010;142(1-2):1-13.

Iriti M, Faoro F. Fitochimice din struguri: un buchet de nutraceutice vechi și noi pentru sănătatea umană. Med Hypotheis. 2006;67(4):833-838.

Lucas HJ, Brauch CM, Settas L, et al. Fibromialgia: noi concepte de patogeneză și tratament. Int J Immunopath Pharm. 2006;19(1):5-9.

Ferrari CKB. Alimente funcționale, ierburi și nutraceutice: către mecanismele biochimice ale îmbătrânirii sănătoase. Biogeront. 2004;5(5):275-289.

Hardy G, Hardy I, Ball PA. Nutraceutice: un punct de vedere farmaceutic: partea II. Curr Opin Clin Nut Met Care.

2003;6(6):661-671.

Ferrari CKB, Torres EAFS. Farmacologia biochimică a alimentelor funcționale și prevenirea bolilor cronice ale îmbătrânirii. Biomed Pharmacother. 2003;57(5-6): 251-260.

McVeigh GE, Morgan D, Dixon L. Vasodilatația dependentă de endotelii în insuficiența cardiacă cronică este îmbunătățită prin suplimentarea cu ulei de pește. FASEB Meeting on Experimental Biology: Translating the Genome, Data: 11-15 aprilie 2003; San Diego, CA. Faseb J 2003;17(4-5):abstract No. 769.3.

Barrett B, Kiefer D, Rabago D. Evaluarea riscurilor și beneficiilor medicinei pe bază de plante: o prezentare generală a dovezilor științifice. Alt Ther Health Med. 1999;5(4):40-48.

Pizzorno J. Wellness total. Rocklin, CA: Prima Publishing; 1996.

Spelman K, Burns J, Nichols D și colab. Modularea expresiei citokinelor de către medicamentele tradiționale: o revizuire a imunomodulatorilor pe bază de plante. Alt Med Rev.

2006;11(2):128-150.

Boon H, Wong J. Medicina botanica si cancer: o revizuire a sigurantei si eficacitatii. Exp Opin Pharmacother.

2004;5(12):2485-2501.

Halcon L, Milkus K. Staphylococcus aureus și răni: o revizuire a uleiului de arbore de ceai ca antimicrobian promițător. Am J Inf Cont. 2004;32(7):402-408.

Dvorkin L, Song KY. Plante medicinale pentru hiperplazia benignă de prostată. Ann Pharmacother. 2002;36(9):1443-1452.

Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Cauzele reale de deces în Statele Unite, 2000. JAMA. 2004;291(10):1238-1246.

Snider P, Weeks J. Principii de proiectare pentru reînnoirea asistenței medicale 2002. Disponibil online la http://www.thecollaboration.org. Accesat la 4 iunie 2004.

Weeks J. Summit-ul de conducere al industriei de medicină integrativă 2001. Altern Ther Health Med. 2002;8:S3-S11.

LECTIRI SUPLIMENTARE

Festa A, D'Agostino R, Jr, Howard G, et al.

Inflamația cronică subclinică ca parte a sindromului de rezistență la insulină: Studiul asupra aterosclerozei rezistenței la insulină (IRAS).

Circulaţie. 2000;102(1):42-47.

Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF și colab. Emoții, morbiditate și mortalitate: noi perspective din psihoneuroimunologie. Ann Rev Psych. 2002;53:83-107.

Shekelle PG, Adams AH, Chassin MR, și colab. Manipularea coloanei vertebrale pentru dureri de spate joase. Ann Int Med. 1992;117(7):590-598.

Woods JA, Vieira VJ, Keylock KT. Exerciții fizice, inflamație și imunitate înnăscută. Immunol Allergy Clin North Am. 2009;29(2):381-393.

Totuși EA. Suplimente alimentare multivitamine și multiminerale: definiții, caracterizare, biodisponibilitate și interacțiuni medicamentoase. Am J Clin Nutr.

2007;85(1):S269-S276.

Istoria medicinei naturopatice:

Apariția și evoluția unei școli americane de vindecare

George W. Cody, JD, MA și Heidi Hascall, MA

P INTRODUCERE

Naturopatia, ca termen folosit în general, a apărut în America din scrierile și promovarea lui Benedict Lust. Naturopatia, sau „cura naturală”, este atât un mod de viață, cât și un concept de vindecare care folosește diverse mijloace naturale de tratare a infirmităților umane și a stărilor de boală. Cele mai timpurii mecanisme de vindecare asociate cu termenul, așa cum este folosit de Lust, au implicat o combinație de igienă și hidropatie (hidroterapie). Termenul în sine a fost inventat în 1895 de Dr. John Scheel din New York City pentru a descrie metoda sa de îngrijire a sănătății. Cu toate acestea, precursori anteriori ai acestor concepte au existat deja în istoria vindecării naturale, atât în America, cât și în nucleul european austro-germanic.

Pofta a venit în această țară din Germania în anii 1890 ca discipol al părintelui Sebastian Kneipp, un preot dominican, și ca emisar trimis de părintele Kneipp pentru a aduce hidroterapie în America. Lust a achiziționat termenul „naturopatie” de la Scheel în 1902 pentru a descrie compilația eclectică de doctrine ale vindecării naturale pe care el și-a imaginat-o să fie viitorul medicinei naturale. În ianuarie 1902, Lust, care publicase Kneipp Water Cure Monthly și omologul său în limba germană la New York din 1896, a schimbat numele revistei în The Naturopath and Herald of Health și a evocat zorii unei noi ere de îngrijire a sănătății cu următorul editorial:

Naturopatia este un cuvânt hibrid. Așa este intenționat. Nici o singură limbă nu ar putea distinge un sistem a cărui origine, scop și scop sunt universale – larg ca lumea, adânc ca dragostea, înalt ca cerul. Naturopatia nu sa născut dintr-o dată sau dintr-o întâmplare, așa că. Strămoșii săi au proiectat de eoni gânduri, idei și idealuri ale căror culmi se cristalizează în noua Terapie. Connaro, împărțindu-și câteva uncii fixe de mâncare și băutură în fiecare zi, în exemplificarea sa hotărâtă a Dietoterapiei; Priessnitz, agonizant, disprețuit și abătut prin anii lungi de travaliu ai Hidropatiei; preotul Woerishofen, muncind cu dragoste în micuța lui casă parohială pentru miile care au călătorit în Germania pentru cura Kneipp; Kuhne, trăind în mod indirect și murind martir de dragul seroterapiei; AT Totuși, studiind și luptă și răbdând pentru credința sa în Osteopatie; Bernarr Macfadden, concediat de voința de a populariza cultura fizică; Helen Willmans, răsturnând labirinturile științei mentale și, în sfârșit, ieșind triumfătoare; Orrison Sweet Maraden, care palpită în simpatie cu greșelile și eșecurile umane și tânjește să realizeze Succesul întregii omeniri - aceștia și mulțimile altora au creat sisteme unice ale căror trăsături focale sunt perpetuate în Naturopatie.

Isus Hristos – o spun cu evlavie – cunoștea posibilitatea nemuririi fizice. El credea în frumusețea trupească; El a fondat Mental Healing; El a desăvârșit Puterea Spiritului. Și

Naturopatia va include în cele din urmă forțele supreme care l-au făcut pe Omul Galileii omnipotent.

Scopul Naturopatiei este de la primul sărut al îndrăgostiților nou-găsiți până la înmormântarea centenarului a cărui naștere a fost simbolul unității lor desăvârșite. Include în mod ideal fiecare fază a vieții idului, embrionului, fătului, nașterii, pruncului, copilului, tânărului, bărbatului, iubitului, soțului, tatălui, patriarhului, sufletului.

Credem în trupuri puternice, pure, frumoase, care trec mereu cu puterea glorioasă de a radia sănătatea. Ne dorim ca fiecare bărbat, femeie și copil din acest tărâm mare să cunoască, să întruchipeze și să simtă adevărurile vieții corecte care înseamnă stăpânire conștientă.

Pledăm pentru renunțarea la otrăvurile din cafea, făină albă, glucoză, untură și veninul mesei americane pentru a breveta medicamentele, tutunul, lichiorul și celălalt recurs inevitabil al apetitului pervertit. Tânjim după timpul în care o zi de opt ore poate permite fiecărui lucrător să nu mai existe suficient de mult pentru a trăi; când spiritul de fraternitate universală va anima afacerile, societatea și biserica; când fiecare american poate avea o căsuță a lui și un pic de teren în care să combine aeroterapie, helioterapia, geoterapia, aristofagia și celelalte forțe ale naturii cu casa și pacea și fericirea și lucruri interzise locuitorilor de apartamente; când oamenii pot înceta să facă, să gândească și să fie pentru alții și să fie pentru ei înșiși; când dragostea adevărată și căsătoria divină și cultura prenatală și paternitatea controlată pot umple această lume cu zei-germeni în loc de animale umanizate.

Într-un cuvânt, Naturopatia reprezintă reconcilierea, armonizarea și unificarea naturii, umanității și lui Dumnezeu.

În mod fundamental terapeutic pentru că bărbații au nevoie de vindecare; elementar educațional pentru că bărbații au nevoie de predare; În cele din urmă, este inspirațional pentru că oamenii au nevoie de împuternicire, ea cuprinde domeniul progresului și destinului uman.

Poate că i se cuvine un cuvânt de apreciere domnului John H. Scheel, care a folosit pentru prima dată termenul „Naturopat" în legătură cu Sanatoriul său „Badekur" și care ne-a permis cu bunăvoință să împărtășim numele. A fost aleasă dintre cele 150 de depuse, ca fiind cea mai cuprinzătoare și de durată. Toate planurile noastre actuale așteaptă cu nerăbdare vreo cinci sau zece sau cincizeci de ani când Naturopatia va fi cel mai mare sistem din lume.

De fapt, dezvoltarea actuală a Naturopatiei este jalnic de inadecvată și vom prezenta din când în când planuri și vom cere sugestii pentru realizarea depășitoare a scopului nostru mondial. Dietetica, Cultura Fizica si Hidropatia sunt masurile pe care se construieste Naturopatia; cultura mentală este mijlocul, iar egoismul sufletesc este motivul.

Dacă ți s-ar spune imensitatea infinită a planului, a cererii și a scopului acestei reviste și mișcări, pur și simplu ai zâmbi în modul tău condescendent de superior și ai uita imediat. Nefiind învățat încă ce pot face creierul, imaginația și voința, considerați Naturopatia o

afacere de obicei inofensivă, cu un scop călduț în spate și un viitor în scădere înaintea ei. Acesta este caracterul mișcării medii pentru sănătate și al valului tumultuos de reforme.

Zâmbetul tău neîncrezător nu ne-ar dezamăgi – nu-ți importăm credința, nici ajutorul, nici banii. În care ne deosebim de reformatorul ortodox auto-etichetat, care strigă după simpatie și se încremenește după sicli.

Avem nevoie de bani cel mai persistent – un milion de dolari ar putea fi folosit în avantaj într-o singură ramură a lucrării deja planificate definitiv și care așteaptă materializarea; și avem nevoie de cooperare în o sută de moduri diferite. Dar acestea nu sunt lucrurile pe care le așteptăm sau le considerăm cele mai bune.

Critica, corectă, deplină și necruțătoare este singurul lucru de valoare pe care îl puteți oferi acestei lucrări. Lasă-mă să explic. Schimbarea este nota principală a acestui număr din ianuarie - în formă, titlu, machiaj. Dacă vă mulțumește, abonamentul și un cuvânt către prietenii tăi încă înțelepți sunt o apreciere amplă. Dar dacă nu-ți place, spune asta. Spuneți-ne unde lucrarea este ineficientă, redundantă sau prost recomandată, cum se va potrivi mai aproape de nevoile dvs. personale, ce putem face pentru a o face cea mai largă, mai profundă, mai adevărată, cea mai inspiratoare dintre marile puteri tipărite. Cea mai importantă scrisoare de mai puțin de 300 de cuvinte va fi tipărită în întregime și vom cere să prezentăm scriitorului o chitanță de abonament pe viață.

Până mâine probabil că vei fi uitat această cerere; a doua zi după ce vei fi reîntors în vechile tale moduri de a mânca criminal și de a bea nebunește, de a sta lasat în picioare și de a ședea aglomerat și de gândire îngustă și de frică mortală – până când următorul document de progres din Gândirea nouă sau Știința mentală sau Dietetică sau Cultură fizică te va împinge în activitate de moment.

Între acum și decembrie vă vom spune cum să păstrați atitudinea corectă, fizică și psihică, fără un singur ajutor extern; și cum, în fiecare moment al fiecărei zile, să furnicăm și să pulsați și să sară cu extazul nemărginit al bărbăției care se apropie conștient de perfecțiune.

O SCURTĂ ISTORIE A MEDICINII AMERICANE TIMPURIE CU ACCENT PE VINDECAREA NATURALĂ

Pentru a înțelege istoria evolutivă a medicinei naturiste în această țară, este necesar să privim dezvoltarea internă a profesiei pe fundalul istoric, social și cultural al istoriei sociale americane.

Medicina în America: 1800-1875

În America anului 1800, deși a existat o clasă medicală profesionistă, medicina a fost orientată în primul rând pe plan intern. O persoană care s-a îmbolnăvit era de obicei îngrijită de un prieten sau de un membru al familiei care se baza pe Medicina domestică a lui William Buchan (1769), Fizica primitivă a lui John Wesley (1747) sau Medicina domestică a lui John Gunn (1830).1

Medicina profesionala

Medicina profesională transferată din Anglia și Scoția în America în zilele pre-revoluționare. Cu toate acestea, America din secolul al XVIII-lea și începutul secolului al XIX-lea a considerat conceptul de a crea o profesie mică, de elită, învățată, ca să contravină conceptelor politice și instituționale ale democrației americane timpurii.1

Prima școală de medicină din coloniile americane s-a deschis în 1765 la ceea ce era atunci Colegiul din Philadelphia (mai târziu Universitatea din Pennsylvania), iar școala a fost dominată de liderul și medicul revoluționar Benjamin Rush, semnatar al Declarației de Independență. Proliferarea școlilor de medicină pentru a pregăti noua clasă de medicină profesională a început serios după războiul din 1812. Între 1810 și 1820, s-au înființat noi școli în Baltimore, Lexington, Cincinnati și chiar în comunitățile rurale din Vermont și vestul New York-ului. Între 1820 și 1850 s-au înființat un număr substanțial de școli în statele rurale vestice. Până în 1850, existau 42 de școli de medicină recunoscute în Statele Unite, deși erau doar trei în toată Franța.

În general, aceste școli au fost înființate de un grup de cinci până la șapte medici locali care se apropiau de un colegiu local cu ideea de a înființa o școală de medicină împreună cu facilitățile educaționale ale colegiului. Școlile erau în mare parte bazate pe ucenicie, iar profesorii își primeau remunerația direct din taxele plătite de studenți.

Cerințele pentru o diplomă de doctor în medicină la sfârșitul secolului al XVIII-lea și începutul secolului al XIX-lea în America au fost aproximativ după cum urmează:

Cunoștințe de latină și filozofie naturală și experimentală

Trei ani de ucenicie sub conducerea medicilor practicanți

Participarea la două semestre de prelegeri și promovarea examenelor însoțitoare

O teză

Studenții absolvenți trebuiau să aibă cel puțin 21 de ani.1

Ascensiunea oricărei clase profesionale este treptată și marcată de dificultăți și au existat diferite concepte cu privire la delimitarea unui medic „profesionist”. Contrastele au inclus absolvenți ai școlii de medicină față de neabsolvenți, membri ai societății medicale față de nemembri și medici licențiați față de „medici fără licență”. Statutele de licențiere au apărut între 1830 și 1850, dar au fost abrogate în curând, deoarece erau considerate „nedemocratice” în perioada apogeului democrației jacksoniane.1

Tomsonianismul

În 1822, creșterea popularității lui Samuel Thomson și publicarea lui New Guide to Health au contribuit la frustrarea creării unei clase medicale profesioniste. Lucrarea lui Thomson a fost o compilație a concepției sale personale asupra teoriei medicale și a tradițiilor botanice

medicale și pe bază de plante ale indienilor americani. Thomson a susținut credința că boala are o cauză generală – influențe „recelui” asupra corpului uman – și că boala are, prin urmare, un remediu general – „căldura”. Spre deosebire de adepții lui Benjamin Rush și a tradiției medicale „eroice” americane care pledează pentru curățarea sângelui, lipitorile și utilizarea substanțială a purgativelor pe bază de minerale, cum ar fi antimoniul și mercurul, Thomson credea că mineralele sunt surse de „frig” deoarece provin din pământ și că vegetația, care creștea spre soare, reprezenta „căldura”.

După cum s-a menționat în Griggs' Green Pharmacy (cea mai bună istorie a medicinei pe bază de plante până în prezent), teoria lui Thomson s-a dezvoltat după cum urmează2:

În schimb, el a elaborat o teorie proprie, de cea mai mare simplitate: „Toate bolile... sunt provocate de o scădere sau tulburare a fluidelor vitale prin răcire sau pierderea căldurii animalelor... numele plângerii depinde de ce parte a corpului a devenit atât de slabă încât să fie afectată. Dacă plămânii, este consum, sau pleura, pleurezie; dacă membrele, este reumatism, sau intestinele, colici sau holera morbus... toate aceste boli diferite pot fi îndepărtate printr-o restabilire a energiei vitale și înlăturarea obstacolelor pe care boala le-a generat...”

Astfel, marele obiect al tratamentului său a fost întotdeauna să ridice și să restabilească căldura vitală a corpului: „Tot... ceea ce poate face medicamentul în expulzarea dezordinii este să aprindă scânteia în descompunere și să-i restabilească energia până când strălucește în toată vigoarea ei obișnuită. ”

Părerea lui Thomson a fost că indivizii s-ar putea auto-trata dacă ar avea o filozofie sinceră „ghid pentru sănătate” și o copie a cărții sale, New Guide to Health. Dreptul de a vinde „francize familiale” pentru utilizarea metodei Thomsonian de vindecare a stat la baza unei mișcări laice profunde între 1822 și moartea lui Thomson în 1843. Thomson credea ferm că nu ar trebui să existe nicio clasă medicală profesionistă și că medicina democratică era cel mai bine practicată de laici în cadrul unei unități de „familie” Thomson.

Până în 1839, Thomson a susținut că a vândut aproximativ 100.000 dintre aceste francize de familie numite „societăți botanice prietenoase”. Deși a susținut că are în suflet numai interesele individului, sistemul său a fost vândut cu profit sub protecția unui brevet pe care l-a obținut în 1813.

Școala Eclectică de Medicină

Unii dintre „botanici” (medici profesioniști thomsonieni) au vrut să se separe de mișcarea laică prin crearea cerințelor și standardelor pentru practicarea medicinei thomsoniene. Thomson, totuși, era ferm împotriva unei școli de medicină bazată pe opiniile sale. Astfel, abia în deceniul de după moartea lui Thomson, thomsonienii independenți au fondat o facultate de medicină (în Cincinnati) și au început să domine mișcarea thomsoniană. Aceste botanice thomsoniene au fost mai târziu absorbite în mișcarea sectantă medicală cunoscută sub numele de „școala eclectică”, care a luat naștere odată cu plaja Wooster din New Yorker.

Plaja a fost un alt personaj fascinant al istoriei medicale. Dintr-o familie bine stabilită din New England, și-a început studiile medicale de la o vârstă fragedă, ucenic sub un bătrân medic herbar german, Jacob Tidd. După ce Tidd a murit, Beach s-a înscris la Universitatea de Medicină Barclay Street din New York. Griggs2 a descris următoarele:

Ambiția arzătoare a lui Beach era să reformeze practica medicală în general – nu să înstrăineze întreaga profesie prin atacuri sălbatice din afară – și era convins că ar fi într-o poziție mai puternică pentru a face acest lucru dacă ar fi el însuși un medic diplomat. Facultatea a ascultat ocazional critici din propriul lor număr: împotriva atacurilor de „șarlatani analfabeti" precum Samuel Thomson, pur și simplu și-au închis rândurile într-o ostilitate mulțumită.

După ce și-a deschis propriul cabinet la New York, Beach și-a propus să-i cucerească pe colegii membrilor Societății Medicale din New York (în care a fost introdus cu căldură de comitetul de screening) în punctul său de vedere că medicina eroică era în mod inerent periculoasă pentru omenire și ar trebui redusă la teoriile mai blânde ale medicinei pe bază de plante. El a fost sumar ostracizat din societatea medicală.

Pentru Beach, aceasta a fost o lovitură amară, dar în curând și-a fondat propria școală în New York, numind clinica și unitatea de învățământ „The United States Infirmary". Cu toate acestea, din cauza presiunii continue din partea societății medicale, el nu a reușit să obțină autorizarea de a elibera diplome legitime. Apoi a localizat o școală cu probleme financiare, dar autorizată legal, Worthington College, în Ohio. A deschis o facultate de medicină la scară largă; din sălile de clasă a lansat ceea ce a devenit cunoscut sub numele de Școala Eclectică de Teorie Medicală. Griggs a relatat următoarele2:

Beach a avut un nou nume pentru practica sa: în timp ce îi explica unui prieten noțiunile sale de a combina ceea ce era util în vechiul antrenament cu ceea ce era mai bun în noua, prietenul a exclamat: „Ești un eclectic!" la care, conform legendei, Beach a răspuns: „Mi-ai dat termenul pe care l-am dorit: sunt un eclectic!"

Cincinnati a devenit ulterior punctul focal al mișcării eclectice, iar școala de medicină a EM Institute a rămas până în 1938 (ultima școală eclectică care a existat în America).3 Conceptele acestei secte au ajutat la formarea unora dintre bazele teoretice ale naturistei Lust. Lust însuși a absolvit Colegiul Medical Eclectic din New York în primul deceniu al anilor 1900.

În ciuda criticilor sale la adresa mișcării alopate timpurii (deși adepții lui Rush nu erau încă cunoscuți prin termenul „allopat", despre care se știe că ar fi fost inventat de Samuel Hahnemann) pentru tendințele lor „eroice", teoriile medicale ale lui Thomson erau „eroice" în propria lor manieră. Deși nu a susținut curgerea sângelui, otrăvirea cu metale grele și lipitorile, purgativele botanice - în special Lobelia inflata (tutun indian) - au fost o parte substanțială a terapiei.

Școala igienă de gândire

Un alt precursor al naturopatiei americane, de asemenea, originar ca o mișcare laică, a apărut în acest moment. Aceasta a fost școala „igienică”, care și-a avut geneza în învățăturile populare ale lui Sylvester Graham și William Alcott.

Graham a început să predice doctrinele cumpătării și igienei în 1830. În 1839, a publicat Lectures on the Science of Human Life, două volume consistente care prescriu obiceiuri alimentare sănătoase. El a subliniat un stil de viață moderat, recomandând o dietă anticarne și pâine cu tărâțe ca alternativă la pâinea cu șuruburi sau albă.

Alcott a dominat scena din Boston în aceeași perioadă și, împreună cu Graham, a văzut că mișcarea igienică americană – cel puțin ca doctrină laică – era bine stabilită.4

Homeopatie

Până în 1840, profesia de homeopatie fusese și ea transplantată în America din Germania. Homeopatia, crearea unui medic german timpuriu, Samuel Hahnemann (1755—1843), a avut trei doctrine centrale:

„Legea asemănărilor” (care ca să vindece asemănător)

Că efectul unui medicament ar putea fi sporit prin administrarea lui în doze mici (cu cât doza este mai diluată, cu atât efectul „dinamic” este mai mare)

Că aproape toate bolile au fost rezultatul unei mâncărimi suprimate sau psora

Părerea a fost că boala naturală care produce simptomele unui pacient ar fi înlocuită după medicația homeopată de o boală artificială similară, dar mult mai slabă, pe care sistemul imunitar al organismului ar putea-o depăși cu ușurință.

Inițial, majoritatea homeopaților din această țară au fost medici ortodocși convertiți, sau „allopați”. Rata ridicată de conversie a făcut din această sectă medicală principala dușman al profesiei medicale ortodoxe în creștere. (Pentru o discuție mai detaliată despre homeopatie, vezi capitolul 39.)

Prima școală de medicină homeopată a fost fondată în 1850 în Cleveland; ultima școală medicală pur homeopatică, cu sediul în Philadelphia, a supraviețuit până la începutul anilor 1930.1

Ascensiunea și căderea sectelor

Deși aceste două secte nonalopatice au fost populare, ele nu au cuprins niciodată mai mult de o cincime din clasa medicală profesionistă din America. Homeopatia la cel mai înalt nivel a atins aproximativ 15%, iar școala eclectică aproximativ 5%. Cu toate acestea, însăși existența lor de mulți ani a împiedicat recunoașterea exclusivă dorită de profesia ortodoxă să nu ajungă în mâna ei. Homeopatia era neplăcută pentru medicii mai convenționali nu numai pentru că a dus la conversia unui număr substanțial de semeni, ci și pentru că homeopații în general aveau și un venit mai bun. Respingerea școlii eclectice a fost mai

fundamentală: își avea rădăcinile într-o mișcare laică care a contestat valabilitatea unei clase de medici profesioniste privilegiate.

Existența a trei grupuri medicale profesionale - școala ortodoxă, homeopații și eclecticii - combinată cu viziunea jacksoniană asupra democrației care a predominat la mijlocul secolului al XIX-lea în America, a dus la abrogarea practic a tuturor statutelor de autorizare medicală existente înainte de 1850. Cu toate acestea, până în anii 1870, toate cele trei grupuri medicale au început să susțină și restaurarea vocii 1880. autorizare medicală.

Părerile diferă în ceea ce privește ceea ce a determinat școlile homeopate și eclectice să dispară de pe scena medicală în cei 50 de ani de după 1875. O viziune a definit o sectă după cum urmează5:

O sectă este formată dintr-un număr de medici, împreună cu instituțiile lor profesionale, care utilizează un set distinct de terapii invalide din punct de vedere medical, care sunt respinse de alte secte...

După această definiție, școala ortodoxă sau alopată era la fel de sectantă ca și școlile homeopate și eclectice. Părerea lui Rothstein era că aceste două secte din secolul al XIX-lea au dispărut deoarece, începând cu anii 1870, școala ortodoxă a înțeles ideea europeană de „medicină științifică”. Pe baza cercetărilor unor oameni precum Pasteur și Koch și a „teoriei germenilor”, se presupune că această abordare s-a dovedit a fi viziunea corectă din punct de vedere medical a terapiei valide și a câștigat recunoașterea publică datorită adevărului ei.

Un alt punct de vedere a fost că convergența nevoilor celor trei secte pentru recunoașterea medicală profesională (care a început în anii 1870 și a continuat până la începutul anilor 1900) și „era progresistă” a condus la o alianță politică în care școala ortodoxă majoritară a fost în cele din urmă dominantă prin greutatea numărului și autoritatea politică internă. Starr1 a remarcat următoarele:

Atât homeopatii, cât și eclecticii doreau să împărtășească privilegiile legale ale profesiei. Abia după aceea și-au pierdut popularitatea. Când medicii homeopati și eclectici au fost ocoliți și denunțați de profesia obișnuită, ei au prosperat, dar cu cât au câștigat mai mult acces la privilegiile medicilor obișnuiți, cu atât numărul lor a scăzut. Începutul secolului a fost atât punctul de acceptare, cât și momentul dezintegrarii incipiente...

În orice caz, această dezvoltare a fost o parte integrantă a impulsului către autoritatea profesională și autonomie stabilită în perioada progresistă (1900—1917). Era acceptabil pentru homeopati și eclectici, deoarece controlau școlile de medicină care continuau să predea și să-și mențină propria autoritate și autonomie profesională. Cu toate acestea, după ce aceste obiective profesionale au fost atinse, școlile mai mici de gândire medicală au intrat în declin rapid.1

Influența americană

Din 1850 până în 1900, contracultura medicală a continuat să se impună în America. De la rădăcinile sale în învățăturile mișcării igienice a crescut recunoașterea medicală profesională, deși o mică minoritate și o viziune „neregulată”, că igiena și hidropatia au stat la baza gândirii medicale sănătoase (la fel ca tranziția thomsoniană la medicina botanică și eclectică).

Traseu

Cel mai timpuriu medic care a avut un impact semnificativ asupra dezvoltării ulterioare a naturopatiei ca mișcare filozofică a fost Russell Trall, MD. După cum se menționează în Crusaders for Fitness a lui James Whorton4, el „a trecut ca un meteor prin mișcarea hidropatică și igienică americană”:

Exemplul de educator fizic-hidropat a fost Russell Thatcher Trall. Încă un alt medic care își pierduse încrederea în terapia obișnuită, Trall a deschis al doilea centru de cure de apă în America, în New York City, în 1844. Imediat a combinat întregul armament preissnitzian de băi cu reglarea dietei, aerului, exercițiilor și somnului. În cele din urmă, el va deschide și/sau conduce orice alte instituții hidropatice din țară, precum și a edita Jurnalul Water-Cure, Hydropathic Review și un jurnal de temperanță. A fost autorul mai multor cărți, inclusiv manuale populare de sex care au perpetuat concepte asemănătoare lui Graham în anii 1890, a vândut biscuiți Graham și texte de fiziologie la biroul său din New York, a fost membru fondator (și ofițer) al Societății Vegetariene Americane, a prezidat o Asociație Mondială a Sănătății de scurtă durată și așa mai departe. Realizarea lui a fost Hygeian Home, o „instituție de sănătate model [care] este situată frumos pe râul Delaware, între Trenton și Philadelphia. „Un desen îl prezintă ca un așezământ palațial cu terenuri întinse pentru plimbare și călărie, facilități pentru canotaj, navigație și înot și chiar un crâng pentru „gimnastică de dans” în aer liber. „A fost cea mai mare dintre cure de apă și a trăit dincolo de perioada Războiului Civil, care a văzut dispariția majorității spitalelor hidropatice. Adevărat, Trall a trebuit să se străduiască să-și țină capul deasupra apei în anii 1860, dar în anii 1870 a avut o bază financiară fermă (fiind stabilizat de taxele de școlarizare de la Colegiul Higieoterapeutic alăturat). Odată cu moartea lui Trall în 1877, însă, faza hidropatică a reformei sănătății a trecut.

După cum este evident mai târziu în acest capitol, această multitudine de activități a fost similară cu cea angajată de Benedict Lust între 1896 și moartea sa în 1945, când a lucrat pentru a stabili medicina naturistă. Casa Hygeian și unitățile de mai târziu „Yungborn” din Butler, New Jersey și Tangerine, Florida, au fost similare cu sanatoriile europene de cure a naturii, cum ar fi Yungborn inițial fondat de Adolph Just și facilitățile spa/sanitarium din Preissnitz, Kneipp și Just.

Trall a ținut o adresă celebră la Instituția Smithsonian din Washington, DC, în 1862, sub sponsorizarea Asociației de Conferințe din Washington. „Adevărata artă a vindecării: sau igienă versus medicamentele”, o prelegere de 2,5 ore despre care se presupunea că a primit o atenție deosebită, a fost dedicată credinței lui Trall în sistemul igienic și în hidropatie ca

adevărată artă a vindecării. Adresa a fost retipărită de Fowler și Wells (New York, 1880) cu o introducere scrisă de Trall, înainte de moartea sa în 1877.

De asemenea, Trall a înființat prima școală de arte vindecătoare naturale din această țară care are un curriculum de 4 ani și autorizația de a conferi gradul de doctorat. A fost înființată în 1852 ca „școală hidropatică și fiziologică” și a fost înființată de Legislatura statului New York în 1857 sub numele de „Colegiul Hygio-Terapeutic din New York”, cu autorizația legislativului de a conferi diploma de doctorat.

În 1862, Trall a plecat în Europa pentru a participa la Convenția Internațională a Temperanței. El a avut un rol proeminent la această întâlnire a reformatorilor, în special legat de utilizarea alcoolului ca băutură și ca medicament. În cele din urmă, a publicat peste 25 de cărți pe teme de fiziologie, hidropatie, igienă, vegetarianism și cumpătare, printre multe altele.

Cea mai valoroasă și de durată dintre acestea a fost Hydropathic Encyclopedia, un volum de aproape 1000 de pagini care acoperă teoria și practica hidropatiei și filozofia și tratamentul bolilor avansate de școlile mai vechi de medicină. La momentul morții sale, conform articolului de copertă al Phrenological Journal din decembrie 1877, care prezenta un lung necrolog al lui Trall, această enciclopedie se vânduse în peste 40.000 de exemplare de la publicarea sa inițială în 1851.

Timp de mai bine de 15 ani, Trall a fost editor al Water-Cure Journal (publicat și de Fowler și Wells). În această perioadă, jurnalul a trecut prin mai multe schimbări de nume, printre care The Hygienic Teacher și The Herald of Health. Când Lust a deschis inițial Școala Americană de Naturopatie, o versiune în limba engleză a Water-cure a lui Kneipp (sau în germană Meine Wasser-kurr) nefiind disponibilă, el a folosit doar lucrările și scrierile lui Trall ca texte.

Până în 1871, Trall s-a mutat din New York la Casa Hygeian de pe râul Delaware. Unitatea sa de cura de apă din New York a devenit The New Hygienic Institute. Unul dintre coproprietari ai săi a fost Martin Luther Holbrook, care l-a înlocuit ulterior pe Trall ca editor al The Herald of Health. Profesorul Whorton a remarcat următoarele4:

Dar cel mai mare serviciu oferit de Holbrook cauzei a fost ca editor. În 1866 l-a înlocuit pe Trall în fruntea The Herald of Health, care descinsese din Water-Cure Journal and Herald of Reforms (1845-1861) prin intermediul Hygienic Teacher and Water-Cure Journal (1862). Sub conducerea lui Holbrook, periodicul avea să treacă prin alte două schimbări de nume (Journal of Hygiene Herald of Health, 1893-1897 și Omega, 18981900) înainte de a fuziona cu Physical Culture.

Trall și Holbrook au avansat atât ideea că medicii ar trebui să învețe menținerea sănătății, mai degrabă decât să ofere pur și simplu o ultimă soluție în vremuri de criză de sănătate. Pe lângă faptul că oferă o voce editorială puternică, care susține vegetarianismul, relele tutunului și drogurilor și valoarea băii și exercițiilor fizice, dietetica și nutriția, împreună cu

igiena personală, au fost puternic avansate de Holbrook și de alții din mișcarea igienică în această epocă. Whorton a descris ideea după cum urmează4:

Igieniştii ortodocşi ai anilor progresişti au fost la fel de entuziasmaţi de progresul recent al nutriţiei, desigur, și l-au exploatat în propriile lor scopuri, dar utilizarea lor a ştiinţei cu greu s-a oprit cu dietetica. Bacterologia medicală a fost un alt domeniu de descoperire remarcabilă, bacteriologii oferind, în scurtul spațiu al ultimului sfert al secolului al XIX-lea, o înțelegere, în cele din urmă, a naturii infecției. Implicațiile acestei noi științe asupra ideologiei igienice au fost profunde – când Holbrook a blocat coarnele cu moda feminină, de exemplu, el nu a atacat fustele voluminoase, lungi până la pământ, încă în stil, cu obiecția crudă grahamită că fusta era prea grea. Mai degrabă, le-a forțat cititorilor săi să sufle cu o poveste despre cum a privit o doamnă îmbrăcată elegant trăgându-și fără să vrea fusta „pe o spută virulentă și revoltătoare, pe care o expectorase un nefericit consumator. ”

Holbrook a extins lucrările lui Graham, Alcott și Trall și, lucrând cu conștientizarea conceptelor europene dezvoltate de Preissnitz și Kneipp, a pus bazele ulterioare pentru conceptele avansate mai târziu de Lust, Lindlahr și alții4:

Pentru ca boala să apară, acesta din urmă trebuia să ofere un mediu de cultură adecvat, trebuia să fie susceptibil. Până în prezent, majoritatea medicilor erau încă atât de încântați că au descoperit agenții cauzali ai infecției, încât nu acordau gazdei o notificare mai puțin decât adecvată. Igieniștii radicali au fost însă înclinați la fel de departe în cealaltă direcție. Ei erau înclinați să vadă bacteriile ca fiind doar organisme impotente, care se dezvoltă numai în indivizi a căror neglijență igienica le făcuse grămezi de compost. Tuberculoza este contagioasă, a recunoscut Holbrook, dar „gradul de rezistență vitală este elementul real de protecție. Atunci când nu există o pregătire a solului prin ereditate, predispoziție sau standard de sănătate scăzut, individul este amplu păzit împotriva atacului. ” O teorie favorizată de mulți alții a fost că germenii erau mai degrabă efectul bolii decât cauza acesteia; țesuturile corupte de igiena precară ofereau microbilor, toți inofensivi, un mediu în care puteau prospera.

Pe lângă introducerea lucrărilor lui Kneipp și a învățăturilor sale în mișcarea americană de îngrijire a sănătății igienice, Holbrook a fost un lider al luptei împotriva vivisecției și vaccinării4:

Vivisecția și vaccinarea au fost doar două dintre practicile medicinei criticate la sfârșitul secolului al XIX-lea. De asemenea, terapia a continuat să fie un obiect de protest. Deși eroismul tratamentului standard a scăzut semnificativ de la mijlocul secolului, o rețetă era totuși recompensa oricărei vizite la medic, iar alternativele fără medicamente la vindecare apăreau în semn de protest. Holbrook a publicat frecvent comentarii favorabile cu privire la sistemul revizuit de curare a apei al Kneipp din Germania. O combinație de băi, ceaiuri din plante și exerciții de întărire, sistemul a avut o oarecare modă în anii 1890 înainte de a înflori în medicina naturistă. Jurnalul lui Holbrook a dat, de asemenea, notificări pozitive cu privire la osteopatie și „chiropatie” [chiropractică], lăudându-le pentru că nu au mers la „drogherie sau jefuiesc creația pentru remedii și nici nu au încărcat] sângele cu otravă. Dar, deși îmbăierea și

manipularea musculo-scheletale erau naturale și neotrăvitoare, Holbrook a preferat să dea corpului responsabilitatea completă pentru vindecarea în sine. Odihna și dieta adecvată au fost medicamentele acestui medic care s-a autoproclamat „medic igienic" și i-a cenzurat pe medicii obișnuiți pentru că sunt absorbiți mai degrabă de boală decât de sănătate.

Începuturile „medicinei științifice"

În timp ce mișcarea igienică își făcea impact, profesia medicală ortodoxă, în alianță cu homeopatii și eclecticii, făcea progrese semnificative. Profesia ortodoxă, prin eforturile politice ale Asociației Medicale Americane (AMA), a încercat mai întâi să îndepărteze practicanții sectari și neregulari, separându-i cu totul de profesia medicală. A făcut acest lucru prin formularea și publicarea primului său cod național de etică medicală în 1847. (În 1846, profesia ortodoxă a format AMA pentru a reprezenta opiniile lor profesionale.) Codul a condamnat brevetele de proprietate (chiar transferând în dezvoltarea unui medic a instrumentelor chirurgicale sau a altor instrumente medicale, ceea ce a condus la cele mai mari critici ale sale); a încurajat adoptarea unor reguli uniforme de plată în zone geografice; a condamnat practica muncii contractuale; interzicerea publicității și a taxelor chiar și între specialiști și medici generaliști; au eliminat negrii și femeile; și, cel mai semnificativ, a interzis orice consultare sau contact cu neregulariți sau practicanți sectari. Codul spunea următoarele6:

Nimeni nu poate fi considerat un practician obișnuit, sau un asociat potrivit în consultație, a cărui practică se bazează pe o dogmă exclusivă, spre respingerea experienței acumulate a profesiei și a ajutoarelor efectiv furnizate de anatomie, fiziologie, patologie și chimie organică.

La sfârșitul anilor 1870 și în anii 1880, sectele majore - școala ortodoxă sau alopată, homeopații și eclecticii - au început să găsească mai multe motive pentru a coopera pentru a obține obiective profesionale comune. Acestea au inclus adoptarea de noi legi de licențiere și crearea unui sistem educațional medical „respectabil". Tot în acest moment, conceptul de „medicină științifică" a fost adus în America. (Deși Starr diferă de Rothstein în ceea ce privește cauzele declinului școlilor sectare homeopatice și eclectice, el a remarcat că Rothstein a documentat clar tranziția medicinei din secolul al XIX-lea într-o clasă profesională recunoscută, compusă atât din sectele minoritare, cât și din școala ortodoxă.)

Această tranziție de la conflictul dintre sectele majore a dus la erodarea implementării codului de etică, cooperarea între secte pentru a revigora standardele de autorizare medicală, admiterea medicilor sectari în societățile medicale obișnuite și, în cele din urmă, o reorganizare structurală a AMA, care a avut loc între 1875 și 1903.1,5.

Odată ce a început cooperarea între cele trei opinii medicale, clasa de medicină dominată de școala obișnuită a ajuns pe deplin la putere. Școlile de gândire homeopatice și eclectice și-au pierdut în cele din urmă din cauza a două evenimente semnificative: (1) crearea rapidă a unor noi standarde educaționale medicale între 1900 și 1910, culminând cu publicarea faimosului „Raport Flexner" (1910) și (2) infuzia eficientă a milioane de dolari în

principalele școli de medicină alopatice selectate, fondate de noile școli de medicină alopată, fondate de noile școli de medicină alopată fundații Rockefeller.

Fundațiile

Impactul banilor de la fundațiile Carnegie și Rockefeller a fost documentat în mod clar7 și descris în detaliu în Brown's Rockefeller Medicine Men] Impactul banilor de la aceste fundații, a contribuit la școlile de medicină care au îndeplinit opiniile AMA cu privire la educația și filozofia medicală, nu poate fi subestimat.

Acest proces a fost bine documentat.1,7,9,10 După cum a discutat de Burrows,10 aceste reforme educaționale au permis AMA să creeze o nouă alianță cu legislatorii de stat și să impulsioneze rapid pentru acordarea de licențe medicale menite să răsplătească expertiza educațională și medicală a „medicinei științifice” proaspăt ortodoxe și cu excluderea tuturor celorlalți.

Educația medicală în tranziție

Pe baza exemplului în creștere al medicinei științifice și a conexiunii sale necesare cu cercetarea, laboratorul educațional și o educație științifică mai aprofundată ca preambul al practicii medicale, Universitatea Harvard (sub președinția lui Charles Elliott) a creat un program de educație medicală de 4 ani în 1871. Curriculumul primar și modern de educație medicală a fost conceput și pus în mișcare mai mult de 20 de ani mai târziu sub conducerea Universității William Johns Hop și William Oskinl folosind resursele din dotarea inițială a spitalului și universității din moșia lui Johns Hopkins.1

Alte școli au urmat exemplul. Până la momentul în care AMA și-a înființat Consiliul pentru Educația Medicală în 1904, acesta era alcătuit din cinci membri ai facultăților școlilor modelate după prototipul Johns Hopkins. Acest comitet și-a propus să viziteze și să evalueze fiecare dintre cele 160 de școli de medicină aflate atunci în funcțiune în țară. Evaluările utilizate au fost clasa „A” (acceptabilă), clasa „B” (dubios) și clasa „C” (inacceptabilă).

Optzeci și două de școli au primit clasa „A”, conduse de Harvard, Rush (Chicago), Western Reserve, Universitatea din California și, în special, Johns Hopkins. Patruzeci și șase de școli au primit clasa „B” și treizeci și două de școli „C”. Școlile de clasa „C” erau în mare parte în zone rurale și multe dintre ele erau de natură proprie.

Raportul Flexner

După evaluările AMA, Consiliul pentru Educație Medicală a solicitat Fundației Carnegie să comandă un raport independent pentru a-și verifica activitatea. Abraham Flexner, un educator tânăr, energic și remarcat, a fost ales pentru această sarcină de Fundația Carnegie și însoțit de secretarul (Nathan Colwell, MD) al Consiliului pentru Educație Medicală, care a participat la toate vizitele comitetului.

Flexner a vizitat fiecare dintre cele 162 de școli de medicină din SUA. Raportul Flexner, larg mediatizat, a pus unghiile în sicriele tuturor școlilor cu evaluări de clasa „C” și multe cu

evaluări de clasa „B". În mod semnificativ, programele educaționale ale tuturor, cu excepția unei școli eclectice (din Cincinnati) și a unei școli homeopate (din Philadelphia) au fost eliminate până în 1918.

Școlile eclectice de medicină, în special, au fost grav afectate de raport. Griggs a explicat acest efect după cum urmează2:

Dintre cele opt școli eclectice, Raportul a declarat că niciuna nu avea „ceva care seamănă la distanță cu echipamentul de laborator care este revendicat în cataloagele lor. " Trei dintre ei erau sub-echipați; restul „sunt fără excepție murdare și aproape goale. Au în cel mai bun caz mici laboratoare murdare... câteva microscoape, niște sticle care conțin material patologic decolorat și neetichetat, într-un incubator scos din funcțiune și o sală de disecție oribilă. " Raportul ia considerat mai vinovați decât o școală obișnuită pentru aceste inadecvate: „... Eclecticii sunt nebuni de droguri; cu toate acestea, cu excepția școlilor din Cincinnati și New York, ei nu sunt echipați pentru a preda medicamentele sau terapia cu medicamente care constituie singurul lor motiv de existență. "

Celelalte școli obișnuite care desfășurau programe homeopatice sau eclectice le-au eliminat treptat în numele „medicinei științifice" (vezi și Haller3).

Industria farmaceutică

În același timp, AMA, prin câteva dintre eforturile sale, a început o alianță semnificativă cu industria farmaceutică organizată a Statelor Unite, modelând-o într-o manieră acceptabilă pentru profesia alopată.1,9,11.

Noile „secte"

Perioada 1890-1905 a văzut apariția a trei noi secte medicale și a altor câteva școli mai mici „neregulate" care le-au înlocuit pe cele care urmau să treacă în curând de pe scena. În Missouri, Andrew Taylor Still, pregătit inițial ca practician ortodox, a fondat școala de gândire medicală cunoscută sub numele de „osteopatie" și în 1892 a deschis Școala Americană de Osteopatie în Kirksville, Missouri. În 1895, Daniel David Palmer, inițial un vindecător magnetic din Davenport, Iowa, a efectuat prima manipulare a coloanei vertebrale, care a dat naștere școlii pe care a numit-o „chiropractică". El și-a publicat oficial descoperirile în 1910, după ce a fondat o școală de chiropractică în Davenport, Iowa. În 1902, Lust a fondat Școala Americană de Naturopatie din New York.

Deși unele dintre următoarele discuții sunt dedicate școlilor de vindecare numite osteopatie și chiropractice, este menționată doar acea parte a istoriei lor legate de istoria medicinii osteopatice.

După cum a remarcat Starr1, aceste noi secte, inclusiv Christian Science, formulate de Mary Baker Eddy14, fie au crescut, fie au căzut de la sine, fără a se alia niciodată complet cu medicina ortodoxă. Starr a teoretizat că aceste secte au apărut destul de târziu, încât profesia ortodoxă și brațul său de acțiune politică, AMA, nu aveau nevoie să se alieze cu ele

și ar prefera să lupte cu ele public. Acest lucru a făcut aceste concepții sectare separate și distincte de școlile homeopate și eclectice.

p FUNDAREA MEDICINII NATUROPATE

Benedict Lust

Lust a venit în Statele Unite în 1892, la vârsta de 23 de ani. A suferit de o afecțiune debilitantă la sfârșitul adolescenței în timp ce creștea în Michelbach, Baden, Germania și a fost trimis de tatăl său să se supună la cura Kneipp la Woerishofen. A stat acolo de la mijlocul anului 1890 până la începutul lui 1892; nu numai că a fost „vindecat" de starea sa, dar a devenit și un protejat al lui Kneipp. Trimis de Kneipp pentru a aduce în America principiile curei Kneipp cu apă, el a emigrat în New York.

Luând contact la New York cu alți germani americani care deveneau și ei conștienți de principiile Kneipp, Lust a participat la înființarea primei „Societăți Kneipp", care a fost organizată în Jersey City, New Jersey, în octombrie 1896.

Lust a participat și la prima întâlnire organizațională (la mijlocul lunii octombrie 1896) a Societății Kneipp din Brooklyn. Ulterior, prin organizarea și contactele Lust, au fost înființate Kneipp Societies în Boston; Chicago; Cleveland; Denver; Cincinnati; Philadelphia; Columb; Buffalo și Rochester, New York; New Haven, Connecticut; San Francisco; New Mexico; și Mineola pe Long Island, New York.

Membrii acestor organizații au primit copii ale Kneipp Blatter și o publicație însoțitoare în limba engleză Lust a început să scoată, numită The Kneipp Water Cure Monthly.

Primul „sanatoriu" folosind principiile lui Kneipp a fost organizat în această țară cu puțin timp înainte de sosirea lui Lust. Charles Lauterwasser, un student mai devreme al lui Kneipp, care s-a autointitulat medic hidrotic și om de știință naturală, a deschis Sanatoriul Kneipp and Nature Cure din Newark, New Jersey, în 1891.

În 1895, Brooklyn Light and Water-Cure Institute a fost înființat în Brooklyn, New York, de către L. Staden și soția sa Carola, ambii absolvenți ai Colegiului de Igienă Lindlahr din Dresda, Germania. Potrivit reclamei lor, ei s-au specializat în vindecarea naturală, tratarea apei Kneipp și principiile lui Kuhne și Preissnitz (inclusiv cura de dietă, băi electrice cu lumină [albă și albastră], masaj electric cu vibrații, masaj suedez și mișcări și masaj Thure-brandt).

În 1895, Lust a deschis Institutul Kneipp Water-Cure din New York City, prezentându-se drept proprietar și Dr. William Steffens ca medic rezident. La aceeași adresă (pe strada 59) în octombrie a acelui an, Lust a deschis primul „magazin Kneipp". În ediția inițială din noiembrie 1896 a The Kneipp Water Cure Monthly și Kneipp Blatter, el și-a făcut publicitate magazinului și sanatoriului așa cum a fost autorizat personal de Kneipp. În prima parte a anului 1896, chiar înainte de a organiza diverse societăți Kneipp în zona New York-ului, Lust s-a întors la Woerishofen pentru a studia mai departe cu Kneipp.

Kneipp a murit în Germania, la Woerishofen, în iunie 1897. Odată cu trecerea în neființă, Lust nu a mai fost legat strict de principiile curei cu apă Kneipp. Începuse să se asocieze mai devreme cu alți medici germano-americani, în principal cu Dr. Hugo R. Wendel (un Naturarzt pregătit în germană), care a început, în 1897, să profeseze în New York și New Jersey ca medic osteopat autorizat. În 1896, Lust a intrat la Colegiul Osteopat Universal din New York, a absolvit în 1898 și a obținut licența ca medic osteopat. În 1897, Lust a devenit cetățean american.

Odată ce a primit licența de a profesa ca medic de sănătate, Lust a început tranziția către conceptul de „naturopatie". Între 1898 și 1902, când a adoptat termenul „naturopat", Lust a dobândit o educație chiropractică și și-a schimbat numele magazinului Kneipp în Health Food Store (facilitatea inițială pentru a folosi acest nume și concept în această țară), specializată în furnizarea de alimente organice și materiale necesare pentru cure fără medicamente. El a început, de asemenea, Școala de Masaj din New York (listată ca fiind înființată în 1896) și Școala Americană de Chiropractică, toate în cadrul aceleiași unități - Institutul Kneipp al Lust.

Fotografiile acestei unități, făcute între 1902 și 1907, când unitatea s-a mutat într-o altă locație, arată o clădire cu cinci etaje pe lista „Benedict Lust—Naturopat, editor, importator".

S-a întors în Germania în 1907 pentru a-l vizita pe Dr. Baumgarten, succesorul medical al lui Kneipp la unitatea de la Woerishofen, care era apoi condusă, în cooperare cu Baumgarten, de reverendul prior Reily, fostul secretar al Kneipp și succesorul său laic la Woerishofen. După cum a fost regizat de Kneipp, Reily finalizase, după moartea lui Kneipp, lucrarea principală a lui Kneipp Das grosse Kneipp—Buch. Lust a menținut contactul cu parteneriatul Reily și Baumgarten pe tot parcursul primei părți a secolului XX.

În 1902, când a cumpărat și a început să folosească termenul de naturopatie și autointitulându-se „naturopat", Lust, pe lângă Școala sa de masaj din New York și Școala Americană de Chiropractică, diversele sale publicații și operarea magazinului de produse alimentare pentru sănătate, a început să opereze Școala Americană de Naturopatie, toate la aceeași adresă de pe strada 59 din New York.

Până în 1907, întreprinderile lui Lust crescuseră suficient de mari încât le-a mutat într-o clădire de 55 de camere. A găzduit Institutul, Clinica și Spitalul Naturopat; Școlile Americane de Naturopatie și Chiropractică; Magazinul de produse alimentare originale intitulat acum; Întreprinderile de editare Lust; și New York School of Massage. Operațiunea a rămas în această clădire cu patru etaje, aproximativ de două ori mai mare decât cea inițială, din 1907 până în 1915.

Din 1912 până în 1914, Lust și-a luat un „sabatic" de la operațiunile sale pentru a-și continua educația medicală. Până atunci își fondase marele sanatoriu asemănător proprietății în Butler, New Jersey, cunoscut sub numele de „Yungborn" după operațiunea sanatoriului german a lui Adolph Just.

În 1912 a urmat Colegiul de Medicină Homeopatică din New York, care, în 1913, i-a acordat o diplomă în medicină homeopatică și, în 1914, și-a luat diploma în medicină eclectică. La începutul anului 1914, Lust a călătorit în Florida și a obținut o licență de doctor pe baza absolvirii sale de la Colegiul de Medicină Homeopatică și Colegiul Medical Eclectic din New York City.

El a fondat un alt sanatoriu „Yungborn" în Tangerine, Florida, și pentru tot restul vieții, în timp ce își continua publicațiile, s-a angajat în prelegeri publice active. De asemenea, a continuat să mențină o practică în New York City și a operat sanatoriile din Florida și New Jersey. Școlile sale au fost administrate în primul rând de Hugo R. Wendel.

Din 1902, când a început să folosească termenul de naturopatie, până în 1918, Lust a înlocuit Kneipp Societies cu Naturopathic Society of America. Apoi, în decembrie 1919, Societatea Naturopatică din America a fost dizolvată oficial din cauza insolvenței sale, iar Lust a fondat Asociația Americană de Naturopat (ANA). Ulterior, 18 state au încorporat asociația.

În 1918, ca parte a efortului său de a înlocui Naturopathic Society of America (o operațiune în care a investit o mare parte din fondurile și resursele sale în încercarea de a organiza o profesie de naturopat) și de a o înlocui cu ANA, Lust a publicat primul Universal Naturopathic Directory and Buyer's Guide (un „anuar al terapiei fără medicamente").

Deși o versiune complet nouă nu a fost niciodată publicată, în ciuda intenției anunțate a Lust de a face din acest volum o publicație anuală, suplimente anuale au fost publicate fie în The Naturopath and Herald of Health, fie în publicația însoțitoare Nature's Path (care a început publicarea în 1925). Naturopat și Herald of Health, uneori tipărit cu cele două fraze inversate, a fost publicat din 1902 până în 1927 și din 1934 până după moartea lui Lust în 1945.

Acest volum a documentat îmbinarea influențelor germane și americane care l-au influențat pe Lust în dezvoltarea sa a practicii naturopatiei. Volumul volum, care cuprindea 1416 pagini, a fost dedicat:

Amintirea tuturor acelor nobili pionieri și descoperitori care au murit în credința Naturopatiei și succesorilor lor curajoși în arta vindecării fără droguri, toți care au suferit persecuții pentru salvarea unor vieți omenești pe care autocrația medicală nu le-a putut salva, această lucrare este dedicată cu respect de editorul său Benedict Lust, ND, MD, „Butler Yung New Jersey, SUA, 1 April, 18, New Jersey.

Introducerea lui Lust este retipărită aici în întregime pentru a arăta scopul directorului și statutul profesiei la începutul anilor 1900:

Introducere

Profesiei Naturopat, Profesorii de Vindecare Naturală din toate ramurile sale, Profesorii de Dietă Științifică, Hidroterapie, Helioterapie, Electroterapie, Neuropatie, Osteopatie,

Chiropractică, Naprapatie, Magnetopatie, Fitoterapie, Exercițiu, Mișcări Suedeze, Gimnastică Curativă, Cultură Fizică și Mintală, Balneopatie și Dropatie, Cultură fizică și psihică. Facultățile tuturor colegiilor, instituțiilor, școlilor și tuturor profesorilor de igienă și salubritate fără droguri; Producători de Rechizite Naturopatice; Editori de literatură de sănătate și Societăți de vindecare naturală, SALUTĂRI:

Am onoarea să vă prezint considerației și bunăvoinței, acest volum, Nr. 1, Anul 1918-1919, al Directorului Naturopatic Universal, Anuarul vindecării fără medicamente și Ghidul cumpărătorilor.

În ultimii douăzeci și doi de ani, s-a simțit nevoia unui director pentru terapia fără medicamente. Lumea medicală este într-o stare de evoluție intensă în prezent. Evoluează de la Școala de terapie a drogurilor la Școala fără droguri. Oameni cu milioane și-au pierdut încrederea în virtuțile Alopatiei și se îndreaptă cu încredere bucuroasă către Profesiile de vindecare naturală până când s-a estimat că există cel puțin patruzeci de mii de practicanți ai vindecării naturopatice în Statele Unite.

Mono care ÎN UNITATE ESTE FORTA este fundamentul întreprinderii prezente.

Până acum, profesiei fără droguri i-a lipsit acel prestigiu în ochii publicului, care provine din existența continuă a unei mari instituții, organizată în mod corespunzător și deținând imensa autoritate care derivă nu mai puțin din organizare și istorie, decât din virtuțile principiilor care sunt deținute și practicate de astfel de instituții. Publicul larg respectă instantaneu o instituție care este bine organizată și își are rădăcina în istorie.

A sosit pe deplin vremea când profesia fără droguri nu ar mai trebui să existe sub forma unor unități izolate, care nu se cunosc între ele și nu le pasă dar puțin de asemenea cunoștințe. Profesia noastră a fost, parcă, ca o oaie fără păstor, dar diverșii indivizi care constituie această mișcare atât de gravidă de beneficii pentru umanitate, sunt acum adunați pentru prima dată într-un Director și Anuar al vindecării fără droguri, care singurul va da o greutate și demnitate imensă statutului persoanelor menționate acolo.

Nu numai că cartea va spori prestigiul practicianului în ochii pacienților săi, dar atunci când membrii împrăștiați ai profesiei noastre din fiecare stat doresc să obțină acțiuni legislative în numele profesiei lor și în numele lor, atractia unei astfel de lucrări precum directorul nostru va câștiga, în ochii legiuitorilor, o audiere mult mai respectuoasă decât ar putea fi obținută altfel.

Acum, pentru prima dată, practicantul fără droguri se află unul dintr-o armată vastă de bărbați și femei profesioniști care folosesc cele mai sănătoase forțe ale naturii pentru a întineri și a regenera lumea. Dar cartea însăși aruncă o lumină puternică asupra fiecărei faze a vindecării fără medicamente și anihilează timpul și distanța în investigarea CINE ESTE CINE în domeniul terapiei fără medicamente.

S-a depus un efort sincer pentru a obține numele și adresa fiecărui aderent al Școlii Raționale de Medicină care își exercită profesia în Statele Unite, Canada și Insulele Britanice. Este

imposibil în această etapă a istoriei Naturopatiei, care este încă în mare parte în curs de elaborare, să obțineți numele și adresa fiecărui astfel de practician. Au fost unii care, chiar și atunci când au fost apelați, au refuzat să răspundă invitației noastre, neînțelegând obiectul muncii noastre. Mulți dintre chiar și cei mai inteligenți membri au refuzat să-și facă publicitate cardurilor profesionale în paginile noastre. Dar putem atribui aceste dezavantaje doar faptului că fiecare nouă instituție care a apărut brusc asupra inteligenței umane va descoperi că o anumită proporție de oameni care nu înțeleg natura întreprinderii, deoarece celulele creierului care ar aprecia beneficiile care se caută să le fie conferite, sunt nedezvoltate, dar o bună proporție dintre Naturopații noștri au primit bucuroși invitația de a-și anunța în rubricile noastre speciale. Aceștia, desigur, constituie cei mai străluciți și de succes dintre practicanții noștri, iar exemplele lor în acest sens ar trebui urmate de fiecare practicant a cărui carte nu apare în această carte.

Considerăm de la sine înțeles că fiecare dintre cei patruzeci de mii de practicieni ai Naturopatiei este în favoarea întreprinderii reprezentate de acest Director. Această lucrare este un instrument al meseriei lui și a nu poseda această carte este un handicap serios în cursa pentru succes.

Aici va fi găsit un Index al numărului de departe mai mare de Naturopati din țară aranjat pe secțiuni Alfabetice, Geografice și Naturopati. Pe lângă aceasta, există un Ghid al Cumpărătorilor clasificat care oferă informații imediate despre unde puteți găsi rechizite speciale, sau un anumit aparat, sau o anumită carte sau revistă, numele acesteia și unde este publicată. Lista instituțiilor cu curriculum-ul fiecăreia va fi considerată extrem de utilă.

Vindecarea naturală, care a evoluat atât de mult și, din cauza lipsei de organizare, a fost făcută de atâția ani fotbalul medicinei oficiale, care să fie lovit de oricine care credea de cuviință să facă acest lucru, a ajuns acum la o astfel de putere încât a zdruncinat vechiul sistem de medicină birocratică până la temelii. Profesorii de teorii iraționale ale vieții, sănătății și bolii, care caută victime pentru a fi inoculate cu medicamente periculoase și vaccinuri și seruri animalizate, au început să se teamă de creșterea acestui tânăr gigant al vindecării medicale care cere libertate medicală, dreptate socială și drepturi egale pentru noul sistem de vindecare care există singur pentru îmbunătățirea și înălțarea umanității.

Îmi doresc ca fiecare profesor de terapie fără droguri să devină prieten și coleg al meu în marea cauză căreia ne angajăm, iar cei ale căror nume nu sunt consemnate în această carte ar trebui să mi le trimită fără întârziere. Va fi de mult mai mult interes și valoare pentru ei înșiși să aibă cardul lor profesional inclus printre cei care fac reclamă cu noi decât câțiva dolari pe care îi costă o astfel de reclamă.

Se va observa că există un număr destul de mare de Vindecători fără droguri care aparțin țărilor străine (în special cele din emisfera vestică) reprezentați în acest Director. Profesia de medicină nu se limitează la nicio rasă, țară, climat sau religie. Este o profesie universală și cere recunoaștere universală. Va fi o mare onoare pentru Director, precum și pentru profesia de Naturopat în general să aibă fiecare practician Naturopat, de la Cercul Arctic până la cele

mai îndepărtate limite ale Patagoniei, reprezentat în paginile acestei lucrări imense și cele mai utile.

Mă aștept ca Directoratul pentru anul 1920 să fie mai mare și chiar mai important decât prezentul Director și să conțină numele a mii de practicanți care nu sunt incluși în lucrarea de față.

Publicarea acestui Director va ajuta la abolirea oricăror rele ale sectarismului, minții înguste și lipsei de loialitate față de cauza căreia suntem devotați, care ar putea exista. Că va promova un spirit fratern printre toți exponenții vindecării naturale și va crea o creștere a prestigiului și a puterii lor de a rezista la încălcări ale medicinei oficiale asupra drepturilor lor constituționale la libertate și căutarea fericirii, influențând favorabil legislatorii, tribunalele, consiliile municipale și consiliile de sănătate de pretutindeni, este credința sinceră a editorului și editorului.

După ce a introdus volumul, Lust începe cu articolul său intitulat „Principiile, scopul și programul sistemului de vindecare a naturii”.

Din nou, acest articol relativ scurt este reprodus aici în întregime, astfel încât se poate vedea fuziunea influențelor:

Principiile, scopul și programul sistemului de vindecare a naturii Încă din cele mai timpurii epoci, Știința Medicală a fost dintre toate știința cea mai neștiințifică. Profesorii săi, cu puține excepții, au căutat să vindece boala prin magia pastilelor și poțiunilor și otrăvurilor care atacau boala cu ideea de a suprima simptomele în loc să atace cauza reală a bolii.

Știința medicală a crezut întotdeauna în superstiția că utilizarea substanțelor chimice care sunt dăunătoare și distructive pentru viața umană se va dovedi un substitut eficient pentru încălcarea legilor și, în acest fel, încurajează credința că un om poate depăși limita în indulgențele de sine care îi slăbesc și distrug sistemul fizic și apoi spera să fie absolvit de afecțiunile fizice prin înghițirea, injecția sau supunerea câtorva comprimate. vaccin, care ar trebui să acționeze ca izbăvitori indirecti ai organismului fizic și să contracareze practicile de-a lungul vieții care sunt otrăvitoare și complet distructive pentru bunăstarea pacientului.

Din cele mai vechi epoci până în prezent, preoții medicinei au descoperit că este de zece ori mai ușor să obții zece dolari de la un om acționând după superstiția lui, decât să scoți un dolar de la el, făcând apel la rațiune și bunul simț. Având la îndemână această cheie a unei mine de aur, găsim că medicina oficială se deda în orice moment celor mai flagrante, revoltătoare, ciudate și neștiințifice metode de vindecare a bolii, deoarece metodele erau în armonie cu prestigiul medical al medicului.

În vremuri preistorice, boala era privită ca un demon care trebuia exorcizat de la victima sa, iar vraciul din tribul său a strâns corpul pacientului său cu o pungă în care zdrăngăneau oase și pene și, fără îndoială, în cazuri extreme, credința imensă în acest proces de vindecare care a

fost generată în mintea pacientului ar trebui să vindece unele oase și boli mintale pentru care ar trebui să se vindece unele oase și boli mintale. credit.

Încă din Evul Mediu, Ciorul Vrăjitoarelor – un ingredient din care a fost sângele unui ucigaș de copii tras în întunericul lunii – a fost jurat, prin medicina oficială, ca un remediu pentru fiecare boală.

Într-o perioadă ulterioară, „docteur a la mode", între luarea unor ciucuri de snuff dintr-o cutie de priză de aur, avea să ordone pacientului sângerare ca remediu pentru ceea ce el numea spirite, vapori, megrims sau miasme.

În urma acestui diagnostic pseudoștiințific și a metodei de vindecare, a venit faza de droguri în care simptomele bolii au fost atacate fără milă de tot felul de medicamente, alcaline, acizi și otrăvuri despre care se presupunea că, prin sufocarea simptomelor bolii, prin sufocarea energiei lor distructive, să sporească astfel vitalitatea individului. Toate aceste remedii și-au avut începuturile, perioada lor de aplicare extinsă și decesul lor sigur. Moda contemporană a vindecării bolilor este aceea a serurilor, inoculărilor și vaccinurilor, care, în loc să fie o îmbunătățire față de medicamentele false din vremuri trecute, nu au nicio valoare în vindecarea bolii, ci dimpotrivă introduc în corpul uman leziuni de importanță cea mai supărătoare și mortală.

Politica oportunității stă la baza vindecării medicamentelor medicale. Este pe linia autocomfanței, indiferenței, ignoranței și lipsei de autocontrol că medicina drogurilor trăiește, se mișcă și își are ființa. Porcinele adormite ale omenirii sunt exploatate în întregime printr-un sistem de tratament medical, bazat pe produse otrăvitoare și revoltătoare, a căror compoziție chimică și al căror mod de a ataca bolile, sunt la fel de necunoscute inițiatorilor lor, iar aceasta se numește „Medicina științifică. "

La fel ca alchimistul de odinioară care a vehiculat falsa credință că ar putea transmuta metalele inferioare în aur, în același mod vivisectorul pretinde că poate inventa agonia animalelor în remedii pentru bolile umane. El insistă să blesteme animalele ca să poată binecuvânta omenirea cu astfel de blesteme.

Pentru a înțelege cât de revoltătoare sunt aceste produse, să ne referim doar la materia vaccinului, care se presupune că este o prevenire eficientă a variolei. Cine ar fi îndeajuns de prost să înghită puroiul putred și corupția răzuite de la cele mai murdare răni de variolă care a fost implantată în corpul unui vițel? Chiar dacă cineva ar fi suficient de prost să bea o substanță atât de atroce, pericolul ei ar putea fi neutralizat de sucurile digestive ale tractului intestinal. Dar este un pericol mult mai mare pentru organism atunci când este inoculat direct în sânge și țesuturi, unde nicio substanță digestivă nu poate neutraliza otrava acestuia.

Sistemul natural de vindecare a bolilor se bazează pe o întoarcere la natură în reglarea dietei, respirația, exercițiile fizice, scăldat și folosirea diferitelor forțe pentru a elimina produsele otrăvitoare din sistem și astfel să ridice vitalitatea pacientului la un standard adecvat de sănătate.

Medicina oficială a atacat pur și simplu simptomele bolii, fără să acorde nicio atenție cauzelor acestora, în toate vârstele, dar vindecarea naturală se preocupă mult mai mult de eliminarea cauzelor bolii, decât de simpla vindecare a simptomelor acesteia. Aceasta este gloria acestei noi școli de medicină pe care o vindecă prin înlăturarea cauzelor bolii și este singura metodă rațională de a practica medicina. Își începe vindecarea prin evitarea utilizării medicamentelor și, prin urmare, este denumit sistemul de vindecare fără medicamente. A intrat prima în vogă în Germania, iar cei mai cunoscuți exponenți ai săi din acea țară au fost Priessnitz, Schroth, Kuhne, Kneipp, Rickli, Lahmann, Just, Ehret, Engelhardt și alții.

În Suedia, Ling și alții au dezvoltat diverse sisteme de mecanoterapie și gimnastică curativă.

În America, Palmer a inventat Chiropractica; McCormick, Oftalmologie. Încă a apărut Osteopatia; Weltmer, Terapeutică sugestivă. Lindlahr a combinat elementele esențiale ale diferitelor metode naturale, în timp ce Kellogg, Tilden, Schultz, Trall, Lust, Lahn, Arnold, Struch, Havard, Davis, Jackson, Walters, Deininger, Tyrell, Collins și alții, fiecare dintre ei a petrecut o viață întreagă studiind și punând în practică cele mai bune idei de vindecare fără medicamente și au îmbogățit foarte mult noua școală de medicină.

Viața maltratată de alopatie

Obiectivul principal al vindecării naturale este acela de a oferi principiului vieții linia de cea mai mică rezistență, astfel încât să-i permită omului să aibă cea mai abundentă sănătate.

Ce este viața?

Mintea finită a omului nu reușește să înțeleagă natura acestui principiu misterios. Filosoful spune că „Viața este suma forțelor care rezistă morții", dar această definiție nu face decât să-i sporească obscuritatea. Viața este o dotare cea mai prețioasă a protoplasmei, a diferitelor combinații de oxigen, hidrogen, carbon și azot și alte substanțe pur minerale în formarea țesuturilor organice. După cum spune Othello, referindu-se la viața Desdemonei, pe care o compară cu lumina unei lumânări...

„Dacă te sting, slujitor în flăcări,

Pot să-ți refac lumina anterioară

Ar trebui să mă pocăiesc; dar odată stins lumina TA,

Nu știu de unde este căldura aceea prometeică

Asta poate lumina ta.

Scânteia vieții pâlpâie în prizele a milioane de oameni și este pe cale să se stingă. Ce sistem de medicină va restabili cu siguranță acea scânteie pâlpâitoare la o flacără constantă, arzătoare?

Va fi sistemul care folosește vaccinuri, seruri și inoculări otrăvitoare, a cărui valoare medicală trebuie susținută de cele mai false declarații și ai cărui practicieni sunt mult mai interesați de emolumentele și faima lor decât sunt în practica umanității?

Sistemul alopatic, care include nouă zecimi din toți medicii, este cunoscut după roadele sale, dar este un fapt îngrozitor că mortalitatea infantilă, nebunia, bolile de inimă, arterioscleroza, cancerul, slăbiciunea, constituțiile sărace, degenerescența, idioția și ineficiența au crescut enorm, mai ales în ultimii douăzeci și cinci de ani, în regimul de mai sus vaccinuri.

Naturopatia, pe de altă parte, în măsura în care a fost dezvoltată și în măsura în care medicina oficială îi va permite să acționeze, nu lasă în urmă o astfel de urmă de boală, dezastru și moarte. Vindecarea naturală este emanciparea de superstiția medicală, ignoranță și tiranie. Este adevăratul Elixir al Vieții.

Alopatii s-au străduit să vindece omenirea bolnavă pe baza ideii extrem de eronate că omul poate schimba legile naturii care ne guvernează ființa și poate vindeca cauza bolii pur și simplu ignorând-o. A vindeca boala prin otrăvirea simptomelor ei este omucidere medicală.

Dr. Schwenninger din Germania spune: „Suferim sub blestemul greșelilor trecute ale profesiei noastre. De mii de ani, medicii au educat publicul în credința falsă că medicamentele otrăvitoare pot da sănătate. Această credință a devenit în mintea publică o superstiție atât de adânc înrădăcinată, încât aceia dintre noi care știm mai bine și care ar dori să adopte metode de vindecare mai sensibile, mai naturale, o pot face doar cu riscul de a pierde practica și reputația.

„Medicul obișnuit este cel mai bun, dar un fanat devotat acestei școli deșarte, pe care o numim Arta Medicală și care singura în această eră a științei nu a făcut niciun progres perceptibil de pe vremea primilor ei profesori. Ei o numesc stiinta recunoscuta! Ignoranță recunoscută! Știința de azi este ignoranța zilei de mâine. În fiecare an, o presupunere îndrăzneață se aprinde ca adevăr față de care, cu un an înainte, școlarii de știință erau orbi ca alunițele. ”

Iar dr. OW Holmes, profesor de anatomie la Universitatea Harvard, afirmă: „Rușinea medicinei a fost acel sistem colosal de auto-înșelăciune, în supunerea căruia minele au fost golite de mineralele lor năucitoare, măruntaiele animalelor taxate pentru impuritățile lor, pungile otrăvitoare ale reptilelor scurse de veninul lor și toate neînțelegerile obținute prin intermediul neînțelegerii umane. ființe, care suferă de vreo greșeală de organizare, hrană sau stimulare vitală. ”

Iar acești doctori de droguri greșiți nu numai că nu se rușinează de munca lor, dar i-au determinat pe legiuitori supuși să adopte legi care perpetuează scandalul de-a lungul timpului de importanță alopată și influența degenerativă a otrăvurilor și să facă de fapt o crimă din partea medicilor naturii să vindece un om de boala lui. Dezvăluirea dezbătută a acestor despoți medicali nu are limite. Ei se laudă că i-au făcut pe legiuitorii de stat să-i pună pisica în arestarea, amendarea și întemnițarea profesorilor de vindecare naturală pentru salvarea vieții umane.

Legislatorii nu au dreptul de a judeca pretențiile școlilor rivale de vindecare. Ei văd zeci de mii de bolnavi coborând în mormintele lor, fiindu-le refuzate leacurile pe care numai patronii forțelor naturii le pot oferi. Este treaba lor să ofere diferitelor școli de medicină un domeniu corect și nicio favoare.

Un cetățean are un drept inalienabil la libertate în căutarea fericirii. Cu toate acestea, adevărații salvatori ai omenirii sunt persecutați de oligarhia medicală care este responsabilă pentru vaccinarea obligatorie, inspecția medicală obligatorie a copiilor de școală publică și cererile pentru departamentele de sănătate de stat și federale, toate pentru binele aparent al oamenilor, dar în realitate pentru câștigul Medical Trust.

Naturistii

Naturopatii sunt dornici de libertate pentru toate școlile de medicină. Aceștia sunt practicieni responsabili care sunt dispuși să fie examinați de un consiliu imparțial, numit și care acționează pentru stat, care va depune mărturie despre viața și caracterul fiecărui medic fără droguri înainte ca acesta să fie îndreptățit să practice medicina. Nu ar trebui făcută nicio discriminare invidioasă între diferitele școli de medicină. Statul ar trebui să aibă grijă ca fiecare școală să aibă o oportunitate deplină de a face tot posibilul pentru ridicarea cetățenilor săi.

Programul de cure naturistă

ELIMINAREA OBIECTULUI RĂU, sau buruienile vieții, cum ar fi supraalimentarea, băuturile alcoolice, drogurile, consumul de ceai, cafea și cacao care conțin otrăvuri, consumul de carne, orele necorespunzătoare de viață, risipa de forțe vitale, vitalitatea scăzută, aberațiile sexuale și sociale, îngrijorarea etc.

OBICEIURI CORECTIVE. Respirație corectă, exercițiu corect, atitudine mentală corectă. Moderație în căutarea sănătății și a bogăției.

NOI PRINCIPII DE VIAȚI. Post adecvat, selecția alimentelor, hidropatie, băi de lumină și aer, băi de nămol, osteopatie, chiropractic și alte forme de mecanoterapie, săruri minerale obținute sub formă organică, electropatie, heliopatie, băi de aburi sau turcești, băi de șezut etc.

Vindecarea naturală este factorul cel mai de dorit în regenerarea rasei. Este o întoarcere la natură în metodele de viață și de tratament. Se folosește de forțele elementare ale naturii, de selecția chimică a alimentelor care vor constitui o dietă medicală corectă. Alimentația omului civilizat este devitalizată, este săracă în săruri organice esențiale. Faptul că alimentele sunt gătite în atât de multe moduri și sunt sărate, condimentate, îndulcite și altfel făcute atractive pentru palat, îi determină pe oameni să mănânce în exces, iar consumul excesiv face mai rău decât sub hrănire. Alimentele bogate în proteine și obiceiurile leneșe sunt cauza cancerului, a bolii Bright, reumatismului și a otrăvurilor auto-intoxicației.

Într-adevăr, există o singură forță vindecătoare și aceasta este Natura însăși, ceea ce înseamnă puterea inerentă de refacere a organismului de a învinge boala. Acum întrebarea este, poate această putere să fie însușită și ghidată mai ușor prin metode extrinseci sau intrinseci? Adică, este mai susceptibil să combati boala prin medicamente iritante, vaccinuri și seruri folosite de modernii superstițioși sau prin forțele blânde intrinseci ale terapiei naturale, care sunt folosite de această nouă școală de medicină, adică Naturopatia, care este singura școală ortodoxă de medicină? Nu sunt aceste forțe naturale mult mai ortodoxe decât resursele artificiale ale farmacistului? Aplicarea practică a acestor agenți naturale, adecvate cazului individual, sunt semne adevărate că arta vindecării a fost elaborată cu ajutorul unor tratamente absolut inofensive, plăcute, sub a căror administrare rata mortalității este de doar cinci procente din persoanele tratate, față de cincizeci la sută conform metodelor alopate prezente.

Influența germanică

Originile filozofice ale naturopatiei au fost germanice. Cele mai semnificative influențe, cu excepția celor ale lui Russell Trall, conceptele osteopatice ale lui AT Still (în acest moment strict corectarea leziunilor coloanei vertebrale prin ajustare) și principiile chiropractice ale lui DD Palmer, au fost inițial germanice. (Acest lucru a fost bine stabilit în editorialul din ianuarie 1902 în Water Cure Monthly.)

Influențele specifice pe care l-a atras Lust pentru opera sa, în ordinea contribuțiilor lor cronologice la sistemul naturistului, sunt următoarele:

Vincent Preissnitz (1799-1851)

Johann Schroth (1798-1856)

Părintele Sebastian Kneipp (1821-1897)

Arnold Rickli (1823-1926)

Louis Kuhne (c. 1823—1907)

Henry Lahman (nu se cunosc date)

FE Bilz (1823-1903)

Adolf Just (1859-1939).

De remarcat au fost, de asemenea, Theodor Hahn și T. Meltzer, care, în anii 1860, erau bine cunoscuți pentru munca lor în mișcarea numită, în germană, Naturatz sau „naturism”.

În fotografiile care însoțesc articolul său „Principiile, scopul și programul sistemului de vindecare a naturii”, Lust i-a descris pe fiecare dintre acești gânditori după cum urmează:

VINCENTPREISSNITZ, din Graefenberg, Silezia. Fondatorul Hydropathy. Născut la 4 octombrie 1799. Naturopat pionier, urmărit penal de autoritățile medicale din vremea lui și condamnat

pentru vrăjitorie, deoarece își vindeca pacienții folosind apă, aer, dietă și exerciții fizice. Și-a dus pacienții înapoi în Natură – în pădure, pâraie, câmpuri deschise – i-a tratat cu propriile forțe ale Naturii și i-a hrănit cu alimente naturale. Faima sa s-a răspândit în toată Europa, și chiar în America. Pacienții lui vindecați erau numărați cu mii. Compresa sau bandajul Preissnitz se află în literatura medicală. Preissnitz nu mai există, dar spiritul său trăiește în fiecare Naturopat adevărat.

JOHANN SCHROTH, un laic, care nu este descris în directorul lui Lust, dar despre care s-a vorbit adesea în lucrări ulterioare și a fost menționat în mod proeminent pentru teoriile sale curative în lucrarea de master a lui Bilz, Metoda naturală de vindecare. Schroth și-a zdrobit genunchiul drept într-un accident cu un cal și acesta a rămas rigid, în ciuda tratamentului medical repetat. În cele din urmă, un preot i-a spus lui Schroth că metodele lui Preissnitz ar putea ajuta, iar Schroth a decis să le încerce. Pentru a evita schimbarea frecventă a pachetelor care erau direcționate de Preissnitz, acesta a așezat mai multe pachete unul peste altul, înfășurând toată porția cu o cârpă de lână. El a lăsat acest pachet pe genunchiul rănit timp de câteva ore și a produs o căldură umedă, despre care a teoretizat că face ca toxinele otrăvitoare să se dizolve și să fie îndepărtate. Aceste pachete sunt încă folosite ca parte a „curei Schroth" și au devenit celebre pentru efectul lor de curățare a sângelui. (Din un articol din martie 1937 din Naturopath and Herald of Health de Dr. TM Schippel.) După cum a observat de Bilz, cura Schroth, numită de Bilz „tratamentul regenerativ", a fost dezvoltată pentru tratamentul bolilor cronice prin utilizarea unei diete extreme după post total prin retragerea tuturor alimentelor și băuturii și apoi prin utilizarea lichidelor și a lichidului complet reuscat.

Părintele SEBASTIAN KNEIPP, desigur, este mult descris, iar fotografiile includ una cu Kneipp ținând prelegeri mulțimilor la Wandelhale la Woerishofen, participând la Papa Leon al XIII-lea în 1893, remarcând că aceasta este singura consultație pe probleme de sănătate la care Kneipp a consimțit vreodată în afara Woerishofen, deși mulți indivizi celebri și aristocrați și-au dorit o imagine a lui celebru și aristocratic. Kneipp cu arhiduceii Iosif și Francisc Ferdinand al Austriei mergând desculți în zăpada proaspătă căzută în scopul întăririi constituției. S-a remarcat că arhiducele mai în vârstă a fost vindecat de boala lui Kneipp of Bright în 1892 și că arhiducele Iosif, în semn de apreciere pentru această cură, a donat un parc public în orașul Woerishofenat cu un cost de 150.000 de dolari floreni. Arhiducele Francis Ferdinand, fiul arhiducelui Iosif, a fost persoana a cărei crimă a precipitat Primul Război Mondial. Există o altă imagine a lui Kneipp înconjurat de „medici" din diferite părți ale lumii, în timp ce a consultat numeroși pacienți.

A RNOLD RICKLI, fondator al curelor cu lumină și lumină și aer (cura atmosferică). Dr. Rickli a fost unul dintre cei mai importanți exponenți ai vieții și vindecării naturale. În 1848, a înființat la Veldes, Krain, Austria, prima instituție de cură cu lumină și aer sau așa cum era numită în Europa „cura atmosferică. „Într-un mod limitat (mai degrabă foarte târziu) ideile sale au fost adoptate de profesia medicală din America pentru vindecarea consumului. A fost un discipol înfocat al dietei vegetariene și a exemplificat principiile vieții naturale în propria sa viață. Fotografia atașată îl arată la vârsta de 97 de ani, când era încă activ și sănătos. De atunci a

trecut mai departe, dar munca lui încă trăiește ca o mărturie a eforturilor sale neobosite. A fost fondatorul și timp de peste 50 de ani președintele Asociației Naționale a Vegetarienilor din Austria.

LOUIS KUHNE a scris, în 1891, Noua știință a vindecării, cea mai mare lucrare a principiilor de bază în vindecarea naturală. În tradiția de vindecare naturală și prevenire, Kuhne a fost descris ca fiind unul care „... a susținut soarele, băile de aburi, o dietă vegetariană și pâinea integrală... în aceste zile relativ timpurii. " Renumita sa lucrare constituie singura filozofie științifică adevărată pentru aplicarea tuturor Metodelor fără droguri. El a fost primul care a dat lumii ideea de înțeles de patologie și primul care a proclamat doctrina „unității de vindecare. " Cartea sa Expresia facială oferă mijloacele de diagnosticare a stării patologice a pacientului și de a determina cantitatea și localizarea sarcinii sistemice. El este fondatorul și primul Maestru de Naturopatie.

DR. H. LAHMAN. Când Universitatea din Leipzig l-a expulzat pe H. Lahman pentru răspândirea revoltei medicale în rândul studenților, a adăugat un susținător ferm al vindecării naturale. Dr. Lahman și-a terminat studiile medicale în Elveția și s-a întors în Germania pentru a respinge în practică ideile false ale științei medicale. Ulterior a fondat cea mai mare instituție Nature Cure din lume la Weisser Hirsch, lângă Dresda, Saxonia. Era un credincios puternic în cura „Lumină și aer" și a construit primele aparate pentru administrarea tratamentului cu lumină electrică și a băilor. A fost autorul mai multor cărți despre Dietă, Natură Cure și Helioterapie. După cum s-a menționat în Other Healers, Other Cures: „Heinrich Lahmann a venit să nu insiste să nu pună sare pe alimente și fără apă la mese..."15 Lucrările sale despre dietă sunt autorizate, iar „teoria sărurilor nutritive" sa constituie baza tratamentului dietetic rațional. Această lucrare a ieșit la lumină recent în America, iar dieteticienii progresiști renunță la vechile lor teorii, uzate, bogate în proteine, chimice și calorii pentru „teoria sărurilor organice". Carque, Lindlahr, McCann și alți oameni de știință în domeniul alimentației au adoptat-o ca bază pentru munca lor. Dr. Lahman a fost un nihilist medical. El a denunțat medicina ca fiind neștiințifică și în întregime experimentală în practica sa și a trăit pentru a dovedi sensul logic al ideilor sale, așa cum o dovedesc miile de pacienți vindecați.

PROFESOR FE BILZ. Că medicii adevărați se nasc, nu se fac, este bine ilustrat în cazul dr. Bilz, care a obținut primul său succes în vindecare ca medic laic. În semn de recunoștință, un pacient bogat i-a oferit un teren și un castel în care să întemeieze un sanatoriu Nature Cure. ... Instituția Bilz de la Dresda-Rdebeul, Germania, a devenit renumită în lume și a fost multă vreme considerată centrul mișcării Nature Cure. Profesorul Bilz este autorul primei enciclopedii de naturopatie, Metoda naturală de vindecare, care a fost tradusă într-o duzină de limbi și numai în germană a avut 150 de ediții. A scris multe lucrări despre Nature Cure și Natural Life, printre care se numără The Future State, în care a prezis actualul război mondial și a susținut o federație de națiuni ca singura soluție logică a problemelor internaționale.

ADOLPH JUST, celebrul autor al cărții Întoarcerea în natură și fondatorul originalului „Yungborn" în Germania.

Atât Întoarcerea în natură a lui Adolph Just, cât și Știința naturală a vindecării a lui Louis Kuhne au fost traduse în engleză de Lust și lansate prin casa sa de publicații.

Convergența cu influențele americane

Universal Naturopathic Directory a fost cu adevărat eclectic în compilarea și componența sa. Pe lângă articolele Lust, volumul a inclus: „Cum m-am familiarizat cu vindecarea naturii" de Henry Lindlahr, MD, ND (care a fost reprodus în mare parte în introducerea volumului 1 din Lindlahr16); „Leacul naturii" de Carl Strueh, MD, ND; „Naturopatie" de Harry E. Brook, ND; „Poziția actuală a naturopatiei și a măsurilor terapeutice conexe în Insulele Britanice" de Allen Pattreiouex, ND; „De ce toate metodele fără droguri?" de Per Nelson; și „Eficiency in drugless healing" de Edward Earle Purinton (o retipărire a publicației din 1917, la care se face referire mai devreme, care a fost compusă dintr-o serie de articole publicate în The Herald of Health and Naturopath între august 1914 și februarie 1916).

Volumul conținea, de asemenea, „Neo-naturopatia (noua știință a vindecării)" a lui Louis Kuhne, în prima publicație a traducerii lui Lust și articole despre electroterapie, neuropatie, dietologie, chiropraxie, mecanoterapie, osteopatie, fitoterapie, apirtrof, cultură fizică, optometrie, hidroterapie, patologie, ortopedie, astroterapie naturală, ortopedie, astroterapie naturală. frenologie și fiziologie — toate au fost comandate special pentru director de la practicieni și autori considerați experți în aceste subiecte.

De asemenea, a fost inclus un director național al medicilor fără droguri în ordine alfabetică, aranjați geografic și detaliați după profesie; note biografice despre colaboratorii americani de remarcat; catalogul de cărți naturiste; un ghid pentru vindecarea naturală și cărți și publicații periodice; o listă clasificată a lucrărilor medicale; o serie de recenzii de carte; un ghid al cumpărătorului pentru consumabile naturiste; și, pe lângă indecși extinși, un „cuvânt de despărțire" de Lust.

Volumul conținea numeroase reclame pentru școlile naturiste, sanatoriile și cabinetele individuale și s-a încheiat cu următoarea notă:

Prin urmare, acesta completează Volumul 1 al Directorului Naturopat, Anuarul fără medicamente și Ghidul cumpărătorului pentru anii 1918 și 1919.

În ea a fost pusă munca conștiincioasă a multor inimi, mâini și minți voinice. Este contribuția lor la cauza nobilă a vindecării naturale. Va sta ca un monument al eforturilor lor, precum și un memorial pentru sufletele mari, părinții vindecării naturale, care au trecut mai departe.

Fie ca aceasta, deci, să anunțe o nouă eră – era în care omul va recunoaște omnisciența Naturii și va profita conformându-se legile ei.

În secțiunile biografice, este evident că Lust datora o mare parte din sentimentul de camaraderie din mișcarea de vindecare a naturii unor practicanți americani variați. Cele mai importante dintre acestea aveau secțiunile lor biografice cuprinse în directorul din 1918. Două dintre ele merită notă și atenție specifică: Palmer și Still.

Lust l-a întâlnit pe AT Still în 1915 în Kirksville, MO, cu puțin timp înainte de moartea lui Still. Din întâlnirile lor, Lust a remarcat mai târziu în Naturopath and Herald of Health (iunie 1937) că Still credea că osteopatia prin „compromiterea cu medicina este condamnată ca școală care ar fi putut încorpora toate artele de vindecare naturale și biologice". Lust a vrut ca medicina naturistă să umple acest gol.

Lust a avut o cunoștință de lungă durată cu BJ Palmer (fiul lui DD Palmer, fondatorul chiropracticii), care, pe urmele tatălui său, a pus pe hartă Davenport, Iowa și Palmer Chiropractic College.

Lust a devenit, de asemenea, conectat cu Henry Lindlahr, MD, ND, din Chicago (așa cum este menționat în schița autobiografică conținută în director17 și retipărită în volumul 1 din Lindlahr16). Lindlahr era un om de afaceri în ascensiune în Chicago, cu toate obiceiurile proaste ale erei „gay nouăzeci". La 30 de ani, a devenit bolnav cronic. Mersese la practicanții ortodocși ai vremii sale și nu a primit nicio ușurare.

Apoi, a fost expus lucrărilor lui Schroth și, urmărindu-le, a început să se simtă oarecum mai bine. Ulterior, și-a lichidat toate bunurile și a mers la un sanatoriu german pentru a se vindeca și pentru a învăța vindecarea naturii. Sa întors la Chicago și s-a înscris la Colegiul Homeopat/Eclectic din Illinois. În 1903, el a deschis un sanatoriu, care includea un sanatoriu rezidențial, situat în Elmhurst, Illinois, o clinică (birou) „tranzitorie" pe State Street din Chicago și „Magazinul de alimente pentru sănătate Lindlahr's".

La scurt timp după aceea. a fondat Colegiul Lindlahr de Terapie Naturală, care includea stagii în spital la sanatoriu. Instituția a devenit una dintre cele mai importante colegii naturiste ale zilei. În 1908, a început să publice revista Nature Cure și a început să publice seria sa de Philosophy of Natural Therapeutics, cu volumul 1 („Filosofie") în 1918. Acesta a fost urmat de volumul 2 („Practică") în 1919, volumul 3 („Dietetică"; republicat cu revizuiri așa cum a fost publicat inițial), volumul 3, 191492 și volumul 191492. („Iridiagnostic"). Volumele 4 și 5 preconizate erau în producție la momentul morții lui Lindlahr în 1927. După cum este descris în Other Healers, Other Cures15:

Henry Lindlahr, un alt american, este amintit pentru convingerea sa că boala nu a reprezentat o invazie de molecule, ci modul în care organismul a vindecat ceva. Cu alte cuvinte, el a văzut simptomele ca pe un răspuns fiziologic pozitiv - dovada că organismul se luptă cu orice este greșit. În consecință, febra este un semn „sănătos" și trebuie lăsat în pace, cu excepția cazului în care este periculos de mare, desigur.

Impactul tuturor acestor domni asupra dezvoltării naturistei în America, sub îndrumarea lui Lust, a fost profund.

De la aceste începuturi, mișcarea naturistă și-a adunat putere și a continuat să crească prin anii 1920 și 1930, având un impact major asupra vindecării naturale și a stilului de viață natural din Statele Unite.

Pe parcurs, Lust a fost foarte influențată de scrierile lui John H. Tilden, MD (publicate în mare parte între 1915 și 1925). Tilden a fost inițial un medic practicant în Denver, care a devenit dezamăgit de medicina ortodoxă și a început să se bazeze foarte mult pe dietetică și nutriție, formulând teoriile sale despre „auto-intoxicație" (efectul materiilor fecale care rămâne prea mult timp în procesul digestiv) și „toxemie".

Lust a fost, de asemenea, foarte influențată de Elmer Lee, MD, care a devenit un naturopat practicant în jurul anului 1910 și a cărui mișcare a fost numită „sistemul igienic", după lucrările anterioare ale lui Russell Trall. Lee a publicat Health Culture de mulți ani.

În plus față de John Tilden, MD și Elmer Lee, MD, un alt medic, John Harvey Kellogg, MD, care a apelat la concepte de vindecare naturală bazate mai mult pe nutriție, a fost foarte respectat de Lust. Kellogg a fost renumit prin legătura sa cu Sanatoriul Battle Creek. Sanatoriul în sine a fost fondat inițial în anii 1860 ca o instituție adventistă de ziua a șaptea menită să perpetueze filozofiile grahamite ale lui Sylvester Graham și William Alcott. Sanatoriul a fost însă pe punctul de a fi închis, din cauza eșecului economic, când, în 1876, a fost numit Kellogg, un nou și mai dinamic medic-șef.

Kellogg, născut în 1852, a fost un „copil bolnăvicios" care, la vârsta de 14 ani, a dat peste cap lucrările lui Graham și s-a convertit la vegetarianism. La vârsta de 20 de ani, a studiat pentru un semestru la Colegiul Hygio-Therapeutic Trall și apoi a obținut o diplomă de medicină la Bellevue Medical School din New York. El și-a menținut o afiliere cu școlile obișnuite de medicină în timpul vieții, mai mult datorită practicii sale de chirurgie decât convingerilor sale în domeniul îngrijirii sănătății.4

Kellogg și-a desemnat conceptele, care erau practic sistemul igienic al vieții sănătoase, „viață biologică". În principal, Kellogg a apărat vegetarianismul, a atacat conduita sexuală greșită și relele alcoolului și a fost un scriitor prolific până la sfârșitul secolului al XIX-lea și începutul secolului XX. El a produs un periodic popular, Good Health, care a continuat să existe până în 1955. Când Kellogg a murit în 1943, la vârsta de 91 de ani, a avut peste 300.000 de pacienți prin Sanatoriul Battle Creek (pe care îl redenumite din Western Health Reform Institute la scurt timp după numirea sa în 1876), și au devenit celebre celebrități naționale, inclusiv multe.

Kellogg, împreună cu Tilden și Elie Metchnikoff (director al prestigiosului Institut Pasteur și câștigător al Premiului Nobel în 1908 pentru o contribuție la imunologie), au scris în mod prolific despre teoria auto-intoxicației. Kellogg, în special, a simțit că oamenii, în procesul de digerare a cărnii, au produs diverse auto-otrăvuri intestinale care au contribuit la auto-intoxicație.

Drept urmare, Kellogg a devenit un fanatic aproape de a ajuta oamenii să se întoarcă la o stare mai sănătoasă, naturală, prin revenirea la utilizarea naturală a colonului. El a simțit că colonul obișnuit modern a fost devitalizat de combinația dintre sedentarismul, obiceiul de a sta mai degrabă decât ghemuit pentru a face nevoile și obiceiul civilizat modern de a ignora „chemarea naturii" dintr-o preocupare nejustificată pentru politețe. Mai mult, Kellogg s-a

concentrat asupra faptului că dieta modernă nu avea suficient volum și furaj pentru a stimula intestinele la acțiunea corespunzătoare.

Kellogg era, de asemenea, extrem de interesat de hidroterapie. În anii 1890, el a înființat un laborator la San pentru a studia aplicațiile clinice ale hidroterapiei. Acest lucru a condus, în 1902, la scrisul său Hidroterapie rațională. Prefața susținea o filozofie a vindecării fără medicamente care a ajuns să fie una dintre bazele școlii de gândire medicală de hidroterapie din America.

Tilden, după cum am menționat, avea o minte similară. El trebuie să fi furnizat literatură de îngrijire a sănătății naturale cu disertația sa de peste 200 de pagini, intitulată „constipație", cu un capitol dedicat relelor de a nu răspunde când natura a chemat.

Această credință în „răutățile" îndepărtate de starea naturală a colonului a fost extrem de importantă pentru munca lui Kellogg.4 Datorită interesului lui Lust, The New Dietetics (1921) a lui Kellogg a devenit una dintre bibliile literaturii naturiste.18

Pofta a fost influențată și de lucrările lui Sidney Weltmer, părintele „terapiei sugestive". Teoria din spatele lucrării profesorului Weltmer a fost că, indiferent dacă mintea sau corpul a fost cel care a pierdut prima stăpânire asupra sănătății, cei doi erau inseparabil legați. Când problema a apărut în corp, mintea și-a pierdut totuși capacitatea și dorința de a depăși boala, deoarece pacientul „s-a simțit rău" și, în consecință, a alunecat și mai mult în starea de boală. Alternativ, dacă mintea și-a pierdut mai întâi capacitatea și dorința de a „fi sănătos" și a urmat o anumită infirmitate fizică, pacientul era susceptibil de a fi depășit de boală.

Lucrarea lui Weltmer s-a ocupat în mod specific de procesul psihologic al dorinței de a fi sănătos. Lust a susținut cu entuziasm munca lui Weltmer și l-a făcut să apară în programe la diferite convenții anuale ale Asociației Americane de Naturopat (care a început după înființarea sa în 1919).

Lust a fost, de asemenea, prieten personal și un admirator profund al lui Bernarr MacFadden.19 MacFadden a fost fondatorul școlii de sănătate și vindecare „cultură fizică", cunoscută și sub denumirea de „fizicultopatie". Această școală de vindecare a dat naștere în toată țara gimnaziilor la care au fost dezvoltate și predate programe de exerciții fizice, menite să permită bărbatului sau femeii individuale să mențină cea mai perfectă stare de sănătate și condiție umană posibilă.4 Other Healers, Other Cures l-au descris astfel15:

Următoarea vedetă a Naturopatului, după Kellogg, a fost Bernarr MacFadden, culturistul fizic care și-a construit un imperiu de editare de reviste (prima sa revistă a fost Physical Culture fondată în 1898). MacFadden face prozelitism pentru exerciții și legume proaspete, noțiuni deloc excentrice. Dar eforturile sale extravagante de a le face publice și ideile sale ocazionale (cum ar fi înghețarea șomerilor, apoi dezghețarea lor când Depresiunea s-a terminat) i-au înstrăinat pe mulți oameni. Totuși, el a fost cea mai bună reclamă a lui. El a avut nouă copii din patru soții și a făcut parașutism din avioane la 80 de ani. Unul dintre admiratorii lui

MacFadden a fost acel inamic principal al profesiei medicale, George Bernard Shaw, excentricul longeviv în sine...

Lust a fost, de asemenea, interesată și a ajutat să facă publicitate „terapiei zonelor", creată de Joe Shelby Riley, DC, un chiropractician cu sediul în Washington, DC și unul dintre primii practicanți ai „chiropracticii generale". Terapia zonelor a fost un precursor timpuriu al presopuncturii, deoarece a legat „... presiuni și manipulări ale degetelor și limbii și percuția pe coloana vertebrală, în funcție de relația degetelor cu anumite zone ale corpului. ..."17

Câțiva alți vindecători americani fără droguri au contribuit la o gamă largă de „-opatii" pe care Lust le-a contopit în viziunea sa crescândă despre naturopatie ca o compilație eclectică de metode de vindecare naturală. Directorul Universal conținea, de asemenea, o listă completă de osteopati și chiropracticieni ca vindecători fără medicamente în sfera concepției lui Lust asupra teoriei naturiste. Ceilalți compatrioți semnificativi ai săi la momentul publicării directorului au fost Carl Stueh, descris de Lust drept „unul dintre primii medici din această țară care a renunțat la medicină și operație pentru vindecarea naturală"; FW Collins, MD, DO, DC, un absolvent timpuriu al Școlii Americane de Naturopatie (1907), care a absolvit apoi Colegiul de Osteopatie din New Jersey (1909) și Școala Palmer de Chiropractică (1912); un alt „chiropractician larg," Anthony Matijaca, MD, ND, DO, expert rezident naturopat în electroterapie și editor asociat al Herald and Health Naturopath (numele inversat al revistei Lust la momentul directorului); și Carl Schultz, ND, DO, MD, președinte și director general al Institutului Naturopathic și Sanatoriului din California, în esență a doua școală din țară care a urmat educația medicilor sub numele de „naturopatie".

În Inner Hygiene: Constipation and the Pursuit of Health in Modern Society, Whorton20 a oferit primele sale evaluări ale lucrării Lust în legătură cu apariția naturopatiei la începutul secolului al XX-lea:

Majoritatea clanului fără droguri s-au identificat și ca practicieni ai naturopatiei, un sistem de practică care a apărut din hidropatie, precum și din tradițiile germane de vindecare cu apă și natură. Organizată la sfârșitul anilor 1890 sub conducerea imigrantului german Benedict Lust, medicina naturistă a căutat să vindece întreaga amploare a bolilor umane cu agenți naturali (ierburi, apă, aer, lumina soarelui, electricitate, masaj și alții), agenți care susțineau și stimulau mecanismele de vindecare proprii ale organismului.

În evaluările sale extinse ale lucrării și scrierilor lui Lust în Nature Cures: the History of Alternative Medicine in America, Whorton21 a încercat să pună dezvoltarea filozofică a naturopatiei într-un context istoric rezonabil:

Oricât de mult a fost un visător Lust în unele privințe, a fost un realist perspicace în altele. Avea dreptate când credea că pur și simplu acordarea de sprijin naturii pe măsură ce își desfășura cursul era cel mai bun lucru pe care se putea face cu multe boli în zilele sale. El a avut dreptate când a văzut auto-abuzul ca fiind sursa multor suferințe fizice și emoționale și a atacat-o cu o ardoare pe care medicii nu au putut-o aduce la această sarcină decât aproape un secol mai târziu. Plângerile medicale recente cu privire la relele fumatului, promiscuitatea

sexuală și alte comportamente riscante adoptate în goana necugetată după plăcere nu au nimic asupra jeremiadelor Lust...

Lust a avut dreptate când i-a mustrat pe alopați pentru că s-au concentrat atât de puternic pe boală, încât au pierdut din vedere importanța promovării sănătății. El a avut dreptate când a apreciat nevoia de a „individualiza" tratamentul fiecărui pacient – și în a vedea responsabilitatea de sine a pacientului ca parte a acelei individualizări.

MEDICINA ÎNCEPTURII SECOLULUI XX

Metamorfoza medicinei ortodoxe

Anii de formare ai Naturopatiei și, în unele privințe, zilele ei de halcyon, au fost între 1900 și 1917. În multe jurisdicții, legile moderne de autorizare nu erau încă în vigoare, așa că s-au practicat în mod deschis școli variate de vindecare. Până în 1920, însă, lumea medicinei americane a suferit o tranziție bruscă, culminând cu patru decenii de schimbări.

O privire asupra structurii îngrijirii medicale timpurii din Statele Unite este instructivă, chiar dacă este practicată și dominată de școala ortodoxă, atunci când se observă schimbările care au avut loc între 1875 și 1920.

În 1875, următoarele descriu practica medicală americană:

Practica, chiar și în mediul urban, trimitea medicul la pacient; „chemarea la domiciliu" era norma.

A existat puține reglementări moderne de acordare a licențelor.

Spitalele erau instituții caritabile în care persoanele prea sărace pentru a primi îngrijiri medicale erau de obicei trimise când erau bolnave.

AMA, deși formată în 1846 și, în general, reprezentativă pentru obiectivele profesionale ale școlii obișnuite sau ortodoxe de medicină, abia începuse să facă vreo incursiune politică.

Școlile de medicină au necesitat puțin sau deloc educație universitară pentru intrare și au fost în mare parte bazate pe ucenicie și de natură proprietară, schimbându-se puțin de-a lungul secolului.

Deși unii medici începuseră să se specializeze, acest lucru era departe de normă. Specialitățile majore recunoscute au fost chirurgia, obstetrica și ginecologia.

Au existat multe tipuri diferite de medici, iar reacția societății față de profesie nu a recunoscut expertiza specifică și nici nu a recompensat în mod necesar profesioniștii din practica medicală.

Deși școala ortodoxă a alcătuit aproximativ 80% din medicii profesioniști, homeopații și eclecticii erau vizibili și respectați în propriile lor comunități pentru abilitățile și expertiza lor, iar mare parte din public se baza pe alți practicieni „neregulați".

Prin comparaţie, în 1920, a avut loc o metamorfoză totală a profesiei medicale:

Până în 1920, cabinetele au devenit orientate spre birou și clinică.

Principiile moderne de acordare a licenței deveniseră pe deplin dezvoltate, iar medicii și chirurgii erau autorizați în toate jurisdicțiile. Majoritatea celorlalți furnizori de servicii medicale li s-au impus anumite restricții de licențiere, dacă au fost recunoscute deloc.

Datorită în mare măsură introducerii în chirurgie a practicii tehnicilor antiseptice și a procedurilor aseptice și scăderii corespondente a mortalității operatorii, îngrijirea instituțională în spital a devenit din ce în ce mai acceptată. De asemenea, patologia clinică și procedurile de laborator de diagnostic au devenit bine dezvoltate, iar spitalul devenise o unitate majoră de formare și cercetare clinică, care era în general mai acceptabilă pentru pacient.

AMA se apropia de apogeul puterii sale politice, exercitând, prin Consiliul său pentru Educație Medicală și Consiliul său de Farmacie și Chimie, efecte majore asupra școlilor de medicină și industriei farmaceutice.

Tranziția către școlile medicale bazate pe cercetare și educație, în loc de ucenicie pentru practicieni și educație proprie, devenise completă. Toate școlile medicale recunoscute aveau un curriculum de 4 ani, cu o diplomă de licență sau studii de licență substanțiale necesare ca o condiție prealabilă. În plus, majoritatea școlilor, împreună cu majoritatea statutelor de licență, necesitau un stagiu de un an.

Specializarea devenea bine dezvoltată, iar numărul grupelor de specialitate creștea considerabil. Acest lucru va continua prin anii 1930 și până la începutul anilor 1940.

Autoritatea și autonomia profesională trecuseră printr-o tranziție substanțială, iar medicul alopat era acum recunoscut ca expert medical.

Până în 1922, ultima școală eclectică era pe punctul de a se închide, iar la începutul anilor 1930, ultima dintre școlile homeopate din Statele Unite era, de asemenea, pe punctul de a se închide. Influența acestor secte asupra medicinei ortodoxe se diminuase aproape la nimic. Naturopatii și alți practicieni de îngrijire a sănătății alternative adoptaseră domeniile de expertiză considerate anterior teritoriul homeopaților și eclecticilor.

Anii Halcyon ai Naturopatiei

În 1924, Morris Fishbein i-a succedat lui George Simmons ca editor al Jurnalului Asociației Medicale Americane (JAMA). Fishbein sa alăturat personalului editorial al JAMA sub conducerea lui Simmons imediat după absolvirea Școlii de Medicină Rush din Chicago în 1913. Campion a subliniat următoarele9:

De-a lungul anilor, Fishbein s-a impus nu numai ca editorul talentat al celui mai citit jurnal medical din Statele Unite; a învățat și cum să-și extindă poziția editorială, cum să-și proiecteze opiniile la nivel național. A devenit, după cum se spunea în acei ani, o „personalitate. TIME s-a

referit la el ca fiind „națiunile cele mai omniprezente, cel mai defăimat și poate cel mai influent medico". "

Pe lângă dezvoltarea lui JAMA ca o voce editorială și personală, Fishbein a criticat continuu și „șarlamănismul". Lust, printre altele, inclusiv MacFadden, a devenit personajul lui Fishbein al șarlamătului. Când MacFadden a devenit un om bogat, după ce compania sa de editură a inclus reviste populare precum True Confessions și True Detective, a început să militeze pentru nominalizarea republicană la președinția din 1936. Ca răspuns, un medic a prezentat, sub inițialele „KG", o listă ironică a cabinetului care ar exista sub MacFadden, inclusiv noul „Secretar de Aviație" pentru Lust. Lust era o figură populară în acel moment, care a condus un program de prelegeri și un antrenament atât de încărcat, alternând între „Yungborns" din Butler, New Jersey și Tangerine, Florida, încât devenise aproape la fel de bine cunoscut ca un călător cu avionul. Lust a dedicat un editorial complet în Nature's Path unui răspuns.

Deși Fishbein avea JAMA ca punct editorial personal, Lust avea propriile publicații. Începând cu Naturopath and Herald of Health în 1902 (care și-a schimbat numele în Herald of Health and Naturopath în 1918), Lust a publicat continuu aceasta și alte jurnale lunare. În 1919 a devenit jurnalul oficial al ANA, trimis prin poștă tuturor membrilor. Fiecare ediție conținea rubrica editorială „Dr. Vorbind pofta."

La începutul anilor 1920, mișcarea „modului sănătății" atingea apogeul în ceea ce privește conștientizarea și interesul publicului. Așa cum este descris, oarecum melancolic, în rubrica sa din iunie 1937, Lust a anunțat apropierea celui de-al 41-lea Congres de Vindecare Naturală sub îndrumarea sa:

Progresul mișcării noastre a putut fi observat în minunatele noastre congrese, în 1914 Butler, NJ, 1915 Atlantic City, 1916 în Chicago, 1917 Cleveland, 1918 New York, 1919 Philadelphia, 1920 și 1921 din nou New York și 1922, unde am avut sprijinul deplin al Congresului Statelor Unite, unde am avut sprijinul deplin al Statelor Unite, DC. Președintele Harding l-a primit pe președinte și pe delegații convenției noastre, iar noi am fost oaspeții orașului Washington. Prin eforturile stăruitoare ale Dr. TM Schippel, Hon. Congresmană Catherine Langley din Kentucky și opt ani de muncă asiduă finanțată și susținută de Dr. Schippel și de prietenii ei puternici din Congres, Naturopatia a fost pe deplin legalizată ca artă de vindecare în Districtul Columbia, iar definiția a fost înregistrată, iar legea a fost confirmată și modificată printr-un alt act care a fost publicat pe deplin de nenumărate ori în jurnalul oficial al Naturopatului ANA.

În 1923, la Chicago, cu ajutorul și finanțarea marelui și neuitatul Dr. Henry Lindlahr, am avut o convenție grozavă. Nu numai că toți Naturopații au fost acolo, dar chiar și într-o măsură congresul nostru a fost recunoscut și recunoscut ca fiind oficial și de mare importanță de către medicii, în special de către Comisarul pentru Sănătate din Chicago. Am ținut un banchet și au existat discuții care au acoperit toate platformele artei vindecării. A fost primul congres din Statele Unite în care medicina și Naturopatia în toate ramurile sale, cum ar fi Cura Natură de altădată, Hidroterapie și Dietă, Osteopatie, Naprapatie, Chiropractică, Neuropatie și Fizioterapie au fost reprezentate pe aceeași platformă. Vorbitorii au reprezentat fiecare

școală modernă de vindecare, iar mișcarea de la acea vreme era în direcția unei școli de vindecare complet recunoscute și independente. Existau două tabere, medicina oficială și Naturopatia oficială, tabăra medicală având tot ce este bun și rău în medicină și chirurgie și toate celelalte școli de vindecare care și-au vândut dreptul de naștere și au avut încredere în ademenirea medicinei organizate, precum homeopatii, eclecticii, fiziomedicii și osteopatii în mare măsură. Osteopatii au fost întotdeauna în tabăra greșită atunci când mergeau pe table mixte, iar Dr. Andrew Taylor Still, părintele osteopatiei, mi-a spus în 1915 că prin compromiterea cu medicina Osteopatia este condamnată ca școala care ar fi putut încorpora toate artele vindecării naturale și biologice.

În anul următor am avut marele congres la Los Angeles, care nu a fost niciodată duplicat. A trebuit să ne întâlnim în două hoteluri pentru că aglomerația a alergat peste 10.000. Banchetul glorios nu va fi niciodată uitat, iar congresul a sărbătorit și a demonstrat că intenția inițială și primară a ANA de a preda publicului Viața naturală și Cura naturii a fost realizată. Nu vom uita niciodată săptămâna glorioasă din Los Angeles în care autoritățile și întregul oraș ni s-au alăturat. Succesul acelui congres s-a datorat în mare măsură talentului dr. Fred Hirsch, succesorul Prof. Arnold Ehret și nobililor și generoșilor Naturopați ai ANA din Cal. Nu a existat niciodată un al doilea congres ca acesta.

Apoi am avut marile congrese de la New York în 1925, Indianapolis 1926, Philadelphia 1927, Minneapolis 1928, Portland, Oregon 1929, New York 1930, Milwaukee 1931, Washington, DC, 1932, Chicago 1933, Denver, San Diego 1933 și 1933 1936.

În 1925, Lust a început să încerce să ajungă la mai multă populație prin publicația laică Nature's Path. Naturopat și Calea Naturii au fost fuzionate ulterior, deoarece banii de reclamă și abonament care se autosusțineau erau mai disponibili prin publicare pentru populația larg decât pentru membrii asociației (The Naturopath, 1902—1927; Nature's Path, 1925—1927; fuzionat 1927-1933; Nature-193th, 19934; Nature's Path, 1902—1927; 1939-1945).

Cât de mare mișcarea profesională a inspirat-o Lust în această perioadă de apariție a naturistei a fost greu de evaluat. Un studiu guvernamental amplu nu a fost întreprins până în 1965. Cu toate acestea, așa cum a descris Whorton în Nature Cures21, medicina naturistă a avut un impact:

Acestea erau mesaje care aveau destul de atractiv, evident, pentru a permite naturistei să se extindă constant în primele decenii ale secolului, până în 1923 Lust a putut estima că existau nouă mii de medici naturisti, o „armată vastă de bărbați și femei profesioniști” care lucra pe toate continentele pentru „întinerirea și regenerarea lumii”. Cifrele lui erau, fără îndoială, umflate. Un studiu independent [lucrarea CCMC discutată mai târziu] a stabilit numărul de medici naturisti la „posibil 1500”, permițând că dacă „grupurile aliate” care pledează pentru vindecarea fără medicamente sub alte denumiri [fizioterapie, sanipractic] ar putea ajunge la 2500. Cu toate acestea, indiferent de numărul lor, naturopații nu ar fi ajuns să fie ignorați.

Deși afirmația lui Lust de 9000 de naturopați din întreaga lume este imposibil de evaluat, 5000 de practicieni ar putea fi o estimare rezonabilă a extinderii naturistei sale în Statele Unite până la sfârșitul anilor 1920 și în anii 1930. După cum a raportat Whorton21, orientarea mixerului în cadrul chiropracticii devenea, de asemenea, o prezență în creștere. Această orientare a fost o filozofie care tindea să îmbine chiropractica și naturopatia în educație și practică.22 Deși homeopatia a suferit o mică revigorare în ultimii ani, foarte puțini medici o practică acum. În prezent, este de interes în principal pentru medici naturisti, care obțin diplome de doctor în naturopatie (ND) și pentru câțiva chiropracticieni. Naturopatii seamănă foarte mult cu chiropracticienii prin faptul că folosesc terapia de manipulare a coloanei vertebrale și pentru că așa-zișii chiropracticieni mixer folosesc și metode naturiste, cum ar fi căldura, frigul, hidroterapie, fizioterapie, suplimente alimentare și chiar unele remedii pe bază de plante și homeopate, motiv pentru care chiropracticienii tradiționali sau „directi", îi numesc în mod disprețuitor. Până la mijlocul secolului al XX-lea, câteva școli mixer ofereau atât grade DC, cât și ND, fie ca alternative, fie împreună, după un semestru suplimentar de studiu. Whorton a remarcat că „un sondaj din 1930 la care au participat aproximativ 1.800 de chiropracticieni, a constatat, de exemplu, că 1.124 au folosit hidroterapie, 1.173 au folosit terapie cu lumină, 1.257 au furnizat electroterapie și 1.352 de terapie cu vibrații de încredere."21

În ianuarie 1934, Lust a început republicarea titlului Naturopath and Herald of Health, în plus față de Nature's Path. Fiecare volum a fost deschis cu rubrica personală, diferită pentru fiecare publicație. Ambele publicații au fost publicate până în 1938, când Calea Naturii a devenit din nou singura publicație până la moartea lui Lust în 1945.

După Universal Directory, Lust a continuat să scrie volume despre principiile naturiste, deși a fost mai mult un sintetizator, organizator, lector și eseist decât un documentator științific al principiilor naturiste. Contribuțiile sale cele mai durabile ar putea rămâne traducerile sale timpurii ale operelor lui Kuhne și Just.

În anii 1920 și până în 1937, marca Lust de „șarlamăni", așa numită de Fishbein, era în cea mai populară fază. Deși marcajele instituționale ale școlii ortodoxe câștigaseră ascensiune, înainte de 1937 ea nu a avut un succes terapeutic real în tratamentul bolilor în afara progreselor largi ale sănătății publice.

Naturopatia Lust, împreună cu chiropractica și osteopatia, au continuat să fie în exterior, privind înăuntru, în ciuda acestei lipse de avansare terapeutică. Practicanții tuturor celor trei mișcări au fost urmăriți în mod continuu pentru că practicau medicina fără licență, deși adesea își câștigau cauzele, declarând juriilor că practicile lor (chiar și după mărturia medicilor) nu erau deloc la fel cu medicina. La acea vreme, practicanții ortodocși puteau oferi puține așteptări sau deloc de vindecare pentru multe boli, iar mișcarea „hrană sănătoasă și sănătate naturală" era în general populară.

În anii 1920, Gaylord Hauser, care va deveni mai târziu guru al alimentației sănătoase al platoului de la Hollywood, a venit la Lust ca un tânăr grav bolnav. Pofta, prin aplicarea remediului natural, a îndepărtat suferințele lui Hauser și a fost răsplătită de devotamentul

de-o viață a lui Hauser. Coloanele sale obișnuite din Nature's Path au fost citite pe scară largă în platourile de la Hollywood.

După cum s-a menționat în Other Healers, Other Cures15:

Ultimul nume important în Naturopatie a fost Gaylord Hauser, un om de știință în domeniul alimentației născut în Viena (cum l-a identificat una dintre cărțile sale timpurii) care sa îndreptat către Naturopatie în ultimii săi ani. El este cel mai bine amintit pentru că a sfătuit să mănânce alimente vii, nu alimente moarte și pentru că a însoțit-o pe Greta Garbo. Pe lângă fructele și legumele proaspete, „Wonder Foods” de la Hauser au fost lapte decojit, drojdie de bere, germeni de grâu, iaurt și melasă neagră.

Jurnalele naturiste din anii 1920 și 1930 sunt instructive. O mare parte din sfaturile dietetice s-au concentrat pe obiceiurile alimentare sărace, inclusiv lipsa fibrelor din dietă și dependența excesivă de carnea roșie ca sursă de proteine. Mai mult de o jumătate de secol mai târziu, în anii 1980, declarațiile profesiei ortodoxe, Institutul Național de Sănătate și Institutul Național al Cancerului au acceptat în sfârșit validitatea acestor afirmații timpurii ale medicilor naturisti că obiceiurile alimentare și de viață necorespunzătoare (în special fumatul) ar duce la boli degenerative, inclusiv cancere asociate cu plămânii, colonul și tractul digestiv.

Volumul din decembrie 1928 din Nature's Path a fost prima publicație americană a lucrărilor lui Herman J. DeWolff, un epidemiolog olandez care a fost unul dintre primii indivizi care a afirmat, pe baza studiilor privind incidența cancerului în Țările de Jos, că există o corelație între expunerea la substanțe petrochimice și diferite tipuri de cancer. El a văzut o legătură între îngrășămintele chimice și utilizarea lor în unele soluri (în principal argilă) care a dus la rămânerea otrăvurilor în legume după ce au ajuns pe piață și au fost cumpărate pentru consum. Din nou, au trecut 50 de ani până când medicina ortodoxă a început să accepte înțelepciunea unor astfel de preocupări.

După cum a remarcat Whorton în Nature Cures, naturopații au avut mai puțin succes decât osteopații și chiropracticienii în realizarea profesionalizării prin ridicarea standardelor profesionale, inclusiv educația profesională. Acest lucru s-a întâmplat în ciuda formării unui Consiliu Național al Examinatorilor Naturopati al ANA în 1940. Au existat certuri interne constante, care „în anii 1940 căpătaseră un ton mai de rău augur”. Deși „standardele la școlile naturiste au fost ridicate în mod constant începând cu anii 1940, datorită atât idealismului profesional, cât și cerințelor legilor de acordare a licențelor de stat”, bazate pe „o examinare a statutelor celor zece state în care medicii naturisti au fost autorizați la sfârșitul anilor 1940”, tendințele divizoare din cadrul naturopatiei „nu au început să fie inversate”.

Whorton21 a observat că nu a existat nicio neînțelegere în ce constă Lust însuși cu privire la necesitatea standardelor profesionale:

Obținerea propriilor statute de licență a fost percepută de practicienii alternativi ca o măsură critică pentru eliminarea incompetenței și a șarlataniei din propriul lor rang. „Acolo unde nu

există recunoaștere și reglementare oficială", a susținut fondatorul medicinei naturiste, Benedict Lust, „veți găsi complogatorii, hoții, șarlatanii... (Oportuniștii riff-raff) aduc întreaga artă în discredit. „În momentul în care Lust a spus acest lucru, cu puțin timp înainte de moartea sa în 1945, experiența frustrantă a demonstrat că „aceasta este soarta oricărei științe – oricărei profesii – pe care legile nedrepte au pus-o dincolo de limite. " În urmărirea evoluției medicinei alternative pe parcursul primei treimi a secolului XX, este esențial să ținem cont de acea luptă constantă a fiecărui sistem pentru a se aduce în palidă.

Dominanța emergentă a medicinei Asociației Medicale Americane

În 1937, statutul medicinei convenționale (alopate) a început să se schimbe. Schimbarea a venit odată cu începutul erei „medicamentului miracol". Lewis Thomas, în lucrarea sa interesantă The Youngest Science23, a comparat educația și stagiul său de medic cu viața tatălui său ca medic. Tatăl său credea că felul în care se afla la pat era mai important decât orice medicament oferit de medic. Tatăl său a intrat în operație generală, astfel încât să poată oferi pacienților săi niște servicii care au adus de fapt unele schimbări în starea lor. Thomas a subliniat că creșterea majoră a „medicinei științifice" până în 1937 a avansat mai degrabă diagnosticul decât a oferi vreo speranță de vindecare.

Această introducere a „medicamentului miraculos", impactul social al celui de-al Doilea Război Mondial asupra îngrijirii sănătății și moartea Lust în 1945, toate s-au combinat pentru a contribui la un declin abrupt al naturopatiei și vindecării naturale în Statele Unite. (În timpul războiului, necesitatea tehnicilor de intervenție chirurgicală de criză pentru condițiile de pe frontul de luptă a încurajat utilizarea morfinei, medicamentelor sulfa și penicilinei pentru boli care nu au fost întâlnite anterior în viața civilă de către soldații americani de luptă. Acest lucru a dus la dezvoltarea rapidă a abordărilor de tehnologie superioară a medicinei și succese extrem de vizibile.)

Lust a recunoscut acest lucru și editorializarea lui a devenit, dacă este ceva, și mai stridentă. De la introducerea medicamentelor cu sulfa în 1937 până la lansarea vaccinului Salk în 1955, publicul american s-a obișnuit cu dezvoltarea anuală a vaccinurilor miraculoase și a antibioticelor.

Lust a murit în septembrie 1945 la unitatea Yungborn din Butler, New Jersey, pregătindu-se să participe la cel de-al 49-lea Congres anual al ANA sa americană. În august 1945, pentru programul oficial al acelui congres desfășurat în octombrie 1945, imediat după moartea sa, a dictat următoarele remarci:

Care este starea actuală a Naturopatiei? Care este viitorul lui? Îmi pot da părerea în foarte puține cuvinte. Timp de cincizeci de ani am fost în toiul luptei pentru a aduce poporului american vindecarea naturii. În acea perioadă am avut ocazia să judec ce a făcut și poate realiza Naturopatia și tipul de bărbați și femei, din trecut și din prezent, care alcătuiesc rândurile Naturopatiei.

Să luăm mai întâi situația actuală. Ce realizează Naturopatia? Răspunsul la aceasta este: „Totul. „Naturopatia deține cheia pentru prevenirea, ameliorarea și vindecarea oricărei

afecțiuni, atât pentru om, cât și pentru fiare. Nu a eșuat niciodată în mâinile unui naturopat competent. Orice poate „prinde" corpul – același corp, cu o manipulare adecvată, poate elimina. Și asta include cancerul, tumorile, artrita, cataracta și întreaga gamă de boli și afecțiuni „medicale incurabile". Pe parcursul anilor mei de practică, personal, am văzut fiecare tip de afecțiune umană și așa-numita „boală" gravă cedau loc metodelor naturopatice simple și dovedite. Nu fac excepție de la această afirmație.

Acum să vedem tipul de bărbați și femei care sunt naturopații de astăzi. Mulți dintre ei sunt indivizi buni, de drept, care cred pe deplin în eficacitatea profesiei alese – dispuși să dea totul de dragul alinării suferinței umane și gata să lupte pentru drepturile lor până la ultimul șanț. Mai multă putere pentru ei! Dar mai sunt alții care pretind a fi naturopați care sunt nepotriviți. Da, și există falsuri de-a dreptul și trișori care se maschează ca Naturopați. Aceasta este soarta oricărei științe, a oricărei profesii, pe care legile nedrepte au pus-o dincolo de toți. Acolo unde nu există recunoaștere și reglementare oficială, veți găsi comploterii, hoții, șarlatanii funcționând pe aceeași bază ca și practicanții conștiincioși. Iar acești oportuniști scărbători aduc în discredit întreaga artă. Sincer, astfel de condiții nu pot fi remediate până când nu sunt instituite garanții adecvate prin lege sau de către profesia însăși în jurul practicii Naturopatiei. Asta va veni în timp.

Acum să ne uităm la viitor. Ce vedem? Recunoașterea treptată a acestei adevărate arte a vindecării – nu numai datorită eforturilor practicanților actuali conștiincioși, ci și din cauza greșelilor năucitoare și nebunești ale medicinei ortodoxe – cel mai mare dușman al Naturopatiei. Fiasco-ul drogurilor cu sulfa, așa cum a fost subliniat dezastruos în forțele noastre armate, este doar un pai în vânt. Testul Schick criminal – acea „prevenire" mortală a difteriei – este altul. Toate aceste crime medicale se adună în mod constant. Încet, dar inevitabil, creează o neîncredere publică în toate lucrurile medicale. Această neîncredere crescândă în infailibilitatea Medicinii Moderne se va face în cele din urmă simțită într-o asemenea măsură încât omul de pe stradă se va întoarce împotriva acestor asupritori auto-constituiți și nu numai că va cere, ci și va forța o schimbare. Poate că nu sunt aici pentru a asista la această revoluție, dar cred din tot sufletul că ea urmează. Da, viitorul Naturopatiei este într-adevăr luminos. Este nevoie doar ca fiecare Naturopat adevărat să continue – să continue – la maximum abilitățile sale și ale ei. Dumnezeu să vă binecuvânteze pe toți.

Efectele evenimentelor postbelice asupra osteopatiei și chiropracticii au fost complet diferite de efectul asupra naturopatiei. În primele zile ale osteopatiei, a existat o divizare semnificativă între sistemul strict fără medicamente susținut de AT Still (inițiatorul osteopatiei) și credințele multor medici care s-au convertit la osteopatie datorită valorii sale terapeutice. Cel din urmă grup nu a vrut să abandoneze toate tehnicile pe care le învățaseră anterior și toate medicamentele pe care le utilizaseră anterior, când acele tehnici de terapie erau uneori eficiente. În cele din urmă, majoritatea școlilor de osteopatie, începând cu școala din Los Angeles, s-au convertit la mai mult o imitație a medicinei ortodoxe moderne. Aceste evoluții au condus la o mai mare acomodare între osteopatii din California și membrii Asociației Medicale din California. (Această cooperare în curs de dezvoltare între Asociația Osteopatică și Medicală din California a fost una dintre problemele majore care au

condus la căderea, în 1949, a vocii editoriale a lui Fishbein în JAMA.) Astfel, osteopatia și-a găsit un loc în medicina profesională, cu prețul rădăcinilor și terapiilor sale de vindecare fără medicamente.9

Naturopatia devenise un element al educației și practicii chiropractice cel puțin încă din 1910, odată cu înființarea Colegiului Peerless de Chiropractică și Naturopatie din Portland, Oregon.22 Din acest moment, educația naturistă s-a dezvoltat în două direcții: școli de naturopatie deținute și administrate de medici naturisti și școli chiropractice care aveau în plus programele de natură naturiste. Aceste din urmă școli au fost o parte centrală a orientării mixerului în cadrul chiropracticii.22,24

Evaluările inițiale ale școlilor de naturopatie au avut loc în anii 1920 și 1930. Aceste evaluări au venit de la cei din alopatie sau au fost aliați cu alopatie și, prin urmare, nu erau părtinitoare, dar multe dintre informațiile din aceste evaluări păreau credibile. Evoluția educației în naturopatie ar fi de așteptat să fi fost similară cu cea a chiropracticii, deși oarecum mai mică ca anvergură. În acest sens, Wardwell a remarcat22:

Wiese și Ferguson25 au identificat 392 de școli chiropractice diferite ca fiind în Statele Unite. Când sunt eliminate cele pentru care nu există dovezi de funcționare mai mare de un an, numărul se reduce la 188. Majoritatea dintre ele au produs probabil puțini absolvenți — numărul școlilor a crescut rapid până la cel mai mare între 1910 și 1926, iar apoi sa contractat, în special în timpul crizei anilor 1930 și al celui de-al Doilea Război Mondial.

Istoria școlilor de naturopatie a urmat aproape același model. Whorton21 a notat în Nature Cures că acesta a fost cazul. Operatorii acestor școli păreau, cel puțin la suprafață, conștienți de felul de critici la care au fost supuse școlile profesionale și de comerț propriu: facilități limitate, resurse limitate și un accent pe colectarea veniturilor versus asigurarea unei educații profesionale complete.22,24 Operatorii de frunte ai școlilor de naturopatie au căutat, cel puțin pe hârtie, să răspundă acestor critici. Prin scrisoarea de acord din 7 octombrie 1922, patru dintre cei mai identificabili lideri ai medicinii naturiste – Benedict Lust, Joe Shelby Riley, FW Collins și Henry Lindlahr – s-au angajat în formarea Associated Naturopathic Schools and Colleges of America și s-au angajat ca „președinții școlilor de naturopatie din Statele Unite ale Americii, în perioada minimă de educație și după ianuarie 2020”. 1923”: „toți înmatriculații trebuie să aibă studii primare* și toate cursurile naturiste trebuie să fie compuse din patru ani a câte șase luni fiecare.” În plus, scrisoarea prevedea că „alocația de timp sau creditele pot fi acordate practicienilor din domeniu care doresc să urmeze cursurile naturiste și medicilor licențiați cu alte metode de vindecare”, valoarea acestui credit fiind lăsată la latitudinea fiecărei școli.

În vara și toamna anului 1927, reprezentanții Consiliului AMA pentru Educație Medicală și Spitale au efectuat inspecții – neanunțate și incognito – ale școlilor de „podiologie, chiropraxie, naturopatie, optometrie, osteopatie, kinetoterapie, precum și un număr mare de instituții”. În urma acestor inspecții, au fost generate mai multe rapoarte, inclusiv raportul Consiliului despre „Școlile de chiropractică și naturopatie din Statele Unite”, care a apărut mai întâi ca parte a Raportului anual al Consiliului, 1928, și mai târziu retipărit în

JAMA. Raportul a identificat 40 de școli de chiropractică și 10 școli de naturopatie și a detaliat inspecțiile „unor școli de chiropractică și naturopatie": Palmer School of Chiropractic (o școală dreaptă), National College of Chiropractic (o școală mixer despre care se spune că a achiziționat și asimilat recent Lindlahr College of Natural Therapeutics), școala combinată de chiropractică din Los Angeles (colegiul american de combinare de chiropractică), de Naturopathy, Inc. și American School of Chiropractic, Inc. (Școlile Lust din New York City, deși s-a observat că Lust se afla „în Florida" la momentul inspecțiilor) și Colegiul și Spitalul Naturopathic din Philadelphia. Rapoartele au fost previzibil negative în ceea ce privește facilitățile, resursele și natura în mod clar de proprietate a unităților.

Louis Reed de la Committee on the Costs of Medical Care, discutând despre „Școlile Naturopatice"24, s-a bazat foarte mult pe acest raport al Consiliului AMA și a observat că „în 1927, conform Asociației Medicale Americane, existau douăsprezece colegii naturiste cu nu peste 200 de studenți. Aceste cifre ar fi probabil valabile pentru momentul prezent." Reed a concluzionat, de asemenea, că existau „un număr considerabil de vindecători diverși fără medicamente de un tip similar cu cei care practică chiropracticienii în această țară" începând cu 1932 și că „naturopații formează cel mai mare grup de acești practicieni.... Dintre aceste diverse culte, numai medicii naturisti și sanipracticienii au un membru considerabil. Multe dintre (alte) culte fac cu adevărat parte din grupul naturistului."24

În ceea ce privește numărul de practicieni fără droguri, Reed a observat că „se poate face doar cea mai aproximativă estimare – probabil că sunt aproximativ 2500", dintre care medicii naturisti „număr, posibil, 1500" și medicii sanitari – „doar numele îi distinge pe medicii naturisti de medicii naturisti" – numărați aproximativ 500 de oameni în statul lor Washington. Reed a observat, de asemenea, că, începând cu 1932: „Câteva state – Connecticut, Florida, Oregon, Carolina de Sud, Utah, Washington și Districtul Columbia – prevăd acordarea de licențe a medicilor naturisti ca practicieni limitati. practicieni."24

Lucrarea lui Reed pentru CCMC, deși în mod clar părtinitoare împotriva tuturor filozofiilor de vindecare pe care le-a identificat drept „culte medicale" (a la Fishbein), în principal osteopatie, chiropractică și naturopatie, a fost singura lucrare care a încercat să cerceteze prezența și impactul acestor școli de vindecare în Statele Unite în anii 1920.

„Învăţământul primar" — în jur de 1922 — era un învăţământ de clasa a VIII-a, iar această bază educaţională ar fi fost aceeaşi cu cea cerută de chiropractică. și anii 1930. Un deceniu mai târziu, în aprilie 1945, o altă lucrare de acest fel a apărut în Rhode Island Medical Journal. Articolul, „Legislația și educația naturopatică", a fost scris de secretarul executiv al Societății Medicale din Rhode Island, John E. Farrell, pentru a expune unele dintre motivele societății pentru a se opune legislației care ar autoriza medicina naturistă în Rhode Island. Articolul menționa că, conform Raportului 1942—1943 al Comitetului pentru Educație al ANA, 13 școli de naturopatie din Statele Unite au îndeplinit criteriile ANA; articolul a continuat să facă un lung „Raport asupra școlilor" prin vizite la majoritatea școlilor identificate. Criticile previzibile la adresa acestor școli ca fiind subfinanțate, cu resurse insuficiente și de natură proprietară au apărut din nou, deși, prin detaliile reale ale

descrierii, Colegiul Național (Chicago) și Statele de Vest (Portland) păreau a fi școli mixte de chiropractică și naturopatie bine stabilite și funcționale.

Efectul asupra chiropracticii din anii de după al Doilea Război Mondial a fost oarecum diferit. Datorită recunoașterii educaționale în temeiul legii GI, numărul chiropracticienilor din țară a crescut substanțial, iar impactul lor asupra populației a crescut în consecință. În cele din urmă, secta a devenit suficient de puternică în ceea ce privește numărul și puterea economică, încât ar putea reprezenta o provocare legală pentru monopolul ortodox al AMA. Cu toate acestea, în anii imediat postbelici, AMA a câștigat o influență politică extraordinară. Combinate cu Legiunea Americană și Consiliul Național al Agenților Imobiliari26, aceste trei grupuri au reprezentat un triumvirat politic puternic în fața Congresului SUA.

Acești ani, numiți anii „marii frici" în cartea lui Caute cu acest nume27, au fost anii în care a fi neortodox însemna să fii „neamerican".

În toată țara, instanțele au început să considere că medicii naturisti nu erau cu adevărat medici, deoarece ei susțin doctrine din „evul întunecat al medicinei" (ceva din care se pare că medicina americană a apărut în 1937) și că vindecătorii fără droguri erau intenționați, prin lege, să funcționeze fără „droguri" (care a devenit definit ca orice lucru pe care o persoană ar putea folosi orice remediu medical în exterior). În această privință, cauza Kelly v. Carroll* de la Curtea Supremă a statului Washington și cazul Kuts- Cheraux v. Wilson al Curții Supreme de Stat din Arizona documentează modul în care limitări semnificative au fost impuse medicilor naturisti sub pretextul de a-i numi „vindecători fără droguri".

În statul Tennessee, ca reacție la publicarea din 1939 a cărții Back to Eden de către herbalistul Jethro Kloss, acțiunea în instanță inițiată de Asociația Medicală de Stat din Tennessee a dus mai întâi la interzicerea editorilor să facă publicitate cărții în orice scop terapeutic. Li s-a permis doar să recunoască faptul că era în stoc. Apoi, în urma unui scandal grav de acordare a licențelor în timpul anilor de război, Legislatura de stat din Tennessee a declarat că practica naturistă în statul Tennessee este o contravenție gravă, pedepsită cu până la un an de închisoare.

Deși a fost supusă unei presiuni publice considerabile în acei ani, ANA și-a întreprins unele dintre cele mai savante lucrări ale sale, coordonând toate sistemele de naturopatie sub comisie. Acest lucru a dus la publicarea unui manual de bază despre naturopatie (Basic Naturopathy publicat în 1948 de către ANA28) și o lucrare semnificativă care compila toate teoriile cunoscute ale medicinei botanice (așa cum a fost comandată de succesorul ANA după schimbarea denumirii sale din 1950 în American Naturopathic Physicians and Surgeons Association), Naturae Naturopathian Medicine a publicat. s-a fragmentat când ANA a lui Lust a fost succedat de șase organizații diferite la mijlocul anilor 1950.

Principalele organizații dintre acestea au fost succesorul ANA, care a suferit o schimbare de nume în 1950 în Asociația Americană a Medicilor Naturopati și Chirurgii și ulterior a fost schimbată în Asociația Americană a Medicilor Naturopati (AANP) în 1956, și Societatea Internațională a Medicilor Naturopati, formată la scurt timp după moartea lui Campenella

sub conducerea medicilor Naturopati din Florida, formată la scurt timp după moartea lui Campenella. ramura sa americană, Asociația Națională a Medicilor Naturopati.

În fața hotărârii AMA de a elimina chiropractica și, odată cu ea, naturopatia – filozofiile de vindecare care erau legate prin orientarea mixerului în cadrul chiropracticii (în anii 1930 și prin anii 1960 tabăra majoritară într-o chiropractică divizată) – naturopatia a trecut printr-o perioadă de declin (descrisă de Hans Bibliography).

Walter Wardwell a fost un profesor de sociologie care a devenit un lider timpuriu în ceea ce s-a dezvoltat ca subspecialitate în anii 1950: sociologia medicală. Cea mai timpurie lucrare a sa, începând cu teza sa de doctorat (1951) la Harvard, s-a concentrat pe chiropractică ca exemplu de profesie de sănătate marginalizată (vezi Bibliografie). Încă din disertația sa de doctorat, Wardwell a discutat despre naturopatie ca disciplină adjuvantă a chiropracticii în contextul divizării continue a chiropracticii în mixer și straights. După cum a observat mai târziu30:

Compararea supraviețuirii chiropracticii cu cea a osteopatiei și naturopatiei este o chestiune destul de diferită, care nu implică diferențe metafizice sau epistemologice între ele. În plus, suprapunerea în teorie între chiropractică, osteopatie și naturopatie este foarte mare. Diferențele dintre tratamentul manipulativ osteopatic și chiropractic par să fie mai mult o chestiune de cine aplică tehnica decât diferențele de tehnică în sine. Distincția dintre chiropracticieni și medici naturisti este și mai neclară pentru că deseori s-au antrenat la aceleași școli și uneori au studiat ambele domenii simultan. În 1948, trei dintre colegiile de chiropractică acreditate în prezent au oferit diplome ND (Doctor în Naturopatie) și DC (Doctor în Chiropractică).

În acest context, el a descris medicina naturistă ca o școală de vindecare care a dispărut odată cu convergerea a doi factori istorici: moartea lui Lust în 1945, lăsând medicina naturistă fără „fondatorul” ei și mandatul de la începutul anilor 1950 de către grupul profesional de mixer major, Asociația Națională de Chiropractică (NCA), că nu va mai acredita în școala de medici naturisti care a acordat:

În cazul naturopatiei, victoria chiropracticii este aproape completă. Deși s-ar putea să mai existe până la 2000 de naturopați în practică cu medici naturisti autorizați în câteva state și o școală mică din Portland, Oregon, încă oferă diplome de naturopatie, niciuna dintre școlile care ofereau anterior atât grade chiropractice, cât și naturiste nu o face în prezent. Cu practic niciun nou recrut care intră în profesie, medicina naturistă trebuie să dispară.

Până la sfârșitul anilor 1970, Wardwell aflase despre eforturile din nord-vestul Pacificului pentru a menține în viață medicina naturistă. În capitolul său din Manualul de sociologie medicală, Wardwell a notat această prezență în Nord-Vest (care nu primise nicio mențiune în primele două ediții din 1963 și 1972)31:

Acreditarea colegiilor de chiropractică încurajează uniformitatea, nu numai în planuri de studii, ci și în domeniul de practică. Acele colegii care ofereau anterior doctoratul în

naturopatie (ND), precum și gradul DC au încetat să mai facă acest lucru, lăsând medicina naturistă cu un singur colegiu mic rămas în Portland, Oregon.

Prin publicarea lucrării sale de capodalitate, Chiropractic: History and Evolution of a New Profession (19 9 2),22 Wardwell a acordat o atenție substanțială impactului naturopatiei asupra orientării mixer în chiropractice și a urmărit declinul educațional final al naturopatiei până la moartea prematură în 1954 a lui William A. Budden, președintele Colegiului Naturist din Oregon, DC, ND; După moartea lui Budden, WSCC a continuat să predea medicina naturistă până în 1958, dar a renunțat la programul ND în 1956. Aceasta a fost ultima rezistență față de poziția comitetului de acreditare al NCA și nu au mai rămas niciun program de ND chiropractic. Wardwell a observat, totuși, că semințele unei reapariții naturiste au fost plantate în nord-vest după moartea lui Budden și că medicina naturistă ar putea supraviețui.

Ultimele diplome ND au fost acordate la WSCC în 1958 studenților care erau înscriși în programul ND la momentul morții lui Budden. Brinker32 a remarcat următoarele:

Presiunea politică din partea profesiei de chiropractic a început la sfârșitul anilor 1940 pentru a forța școlile de chiropractică să renunțe la programele care acordau diplome naturiste. După ce a amenințat cu pierderea acreditării, Asociația Națională de Chiropractică a forțat în cele din urmă Western States College să renunțe la Școala de Naturopatie în 1956 și a devenit exclusiv Western States Chiropractic College.

Eforturile de a menține în viață medicina naturistă prin educație și licență au fost examinate de două rapoarte întocmite în 1958, o perioadă în care legislatura din Utah reexamina autorizarea naturistei în urma unui caz de la Curtea Supremă din Utah care le-a dat o lovitură paralizantă ND practicanților. Primul a fost Un studiu al artelor vindecării cu un accent deosebit pe naturopatie (noiembrie 1958), pregătit ca „Un raport către Consiliul Legislativ din Utah" de personalul consiliului legislativ. Ca parte a activității sale, personalul a efectuat anchete și vizite la fața locului la șapte școli acreditate de Consiliul de examinare a Naturopatiei din Utah, începând cu august 1957.

Separat, Biroul de Cercetare Economică și de Afaceri* al Universității din Utah (BEBR) a întreprins un studiu axat pe școlile care acordaseră diplome de naturopatie și au produs Survey of Naturopathic Schools („Prepared for the Utah State Medical Society," decembrie 1958). Pregătirea studiului a fost, după cum se menționează în titlu, întreprinsă de programul de cercetare universitar la solicitarea societății medicale de stat, dar pregătirea studiului a fost independentă și „nu a fost făcută nicio încercare de către acel grup de a influența rezultatele studiului" (Prefață și Mulțumiri).

*În ceea ce privește cei care se autointitulează naturopați, acest număr era considerabil prea mare, așa cum va deveni evident.

Studiul BEBR, realizat cu cooperarea solicitată a anchetatorilor din alte cinci universităţi situate în diferite secţiuni ale Statelor Unite, a chestionat toate școlile enumerate de licenţiaţii din Utah ca școli de absolvire sau școli frecventate, folosind registrele păstrate de Departamentul de înregistrare a afacerilor din Utah.

Unul dintre cele mai importante rezultate care rezultă din acest studiu este că practic nu există școli care să predea medicina naturistă.

Din cele douăzeci și șase de școli investigate în timpul acestui studiu, doar nouă existau încă în toamna anului 1958. Dintre acestea nouă, doar trei acordă acum diplome de naturopatie și alte două predau medicina naturistă.

Dintre cele trei școli care acordă diplome ND, studiul a constatat că o școală, Universitatea Sierra State din California, a început să ofere o diplomă ND „postuniversitară" după ce cel mai respectat program de chiropractică din ţară, Los Angeles College of Chiropractic, și-a întrerupt programul de diplomă ND în 1948. studenţi care începeau la NCNM și 60 s-au înscris DC „postuniversitare" care urmăreau diplome ND. Școala fusese recunoscută de comisia de examinare din Utah, dar nu acordase încă diplome. A treia școală care acordă diplome ND în perioada 1957-1958 a fost Colegiul de Fiziatrie a Statelor Centrale din Eaton, OH, în esenţă operaţia unui singur om a lui H. Riley Spitler, autorul cărţii Basic Naturopathy (publicat de ANA în 1948). Această școală a acordat o diplomă de doctor în mecanoterapie (DM), recunoscută numai în Ohio și Alabama prin lege, sau o diplomă ND oricărei persoane care a căutat licenţă într-un stat în care o diplomă ND ar califica un absolvent pentru licenţă. Cursul de studii pentru ambele grade a fost același, iar școala absolvise 10 studenţi în ultimii 2 ani. Gradele sale ND au fost recunoscute în Utah.

Până în 1955, AANP, așa cum a devenit în cele din urmă cunoscută, a recunoscut doar două școli de medicină naturistă, Colegiul de Fiziatrie a Statelor Centrale din Eaton, Ohio, sub conducerea lui H. Riley Spitler, și Colegiul de Chiropraxie și Naturopatie a Statelor Occidentale, situat în afara Portland, Oregon, sub conducerea lui RA Budden. Budden era un absolvent Lindlahr și se număra printre grupul care a preluat controlul Colegiului Lindlahr după moartea lui Lindlahr în anii 1920. S-a mutat în vest după al Doilea Război Mondial când statele din nord-vest, inclusiv Oregon, au devenit ultimul bastion al medicinei naturiste din această ţară.

Această stare de lucruri a fost descrisă cu acurateţe de Homola34 în cartea sa despre istoria și evoluţia chiropracticii:

Începând cu 1958, doar cinci state (Arizona, Connecticut, Oregon, Virginia și Utah) au clasificat separat și au furnizat dispoziţii de autorizare pentru naturopat. Câteva state, totuși, au permis acordarea de licenţe vindecătorilor fără droguri în urma examinării de către (a) consiliu. (Un număr bun de state și-au abrogat legile care acordau licenţe naturiste în ultimii ani.) Școlile de chiropractică care folosesc utilizarea fizioterapiei predau un curs care este foarte asemănător cu practica naturopatiei. La fel, cele trei sau patru școli naturiste care funcţionează și astăzi au un curriculum similar cu cel al multor colegii de chiropractică. De

fapt, cel puțin patru colegii chiropractice au acordat diplome de naturopat împreună cu gradul de chiropractică înainte de a intra sub jurisdicția Asociației naționale de chiropractică. Cu aprobarea acestei organizații, școlilor li s-a interzis eliberarea diplomelor de naturist. Aceasta a echivalat practic cu o lovitură mortală pentru profesia de naturist.34

În 1967, Departamentul de Sănătate, Educație și Bunăstare al SUA; Serviciul de Sănătate Publică; iar Centrul Național de Statistică în Sănătate (NCHS) a publicat Publicația Serviciului de Sănătate Publică cu numărul 1758, Licențierea de stat a ocupațiilor din sănătate. Cu asistența Consiliului Guvernelor de Stat, NCHS a colectat date privind acordarea de licență a profesioniștilor din domeniul sănătății la nivel de stat. „Capitolul 8: Naturopatii" a înregistrat datele disponibile pentru profesia de naturopat de la mijlocul anilor 1960. În rezumat, NCHS a identificat cinci state și Districtul Columbia ca naturisti autorizați din 1967: Arizona, Connecticut, Hawaii, Oregon și Utah. California și Florida au fost identificate ca reînnoind licențe existente, dar nu acordă noi licențe. Publicația a raportat că până în 1965, California a reînnoit 66 de licențe, iar Florida, 136. Licențele în vigoare pe state erau: Arizona (100), Connecticut (47), Hawaii (14), Oregon (148) și Utah (42). Nu au fost furnizate numere pentru Districtul Columbia. Raportul a precizat următoarele35:

Pe lângă Medicii Naturopatii (ND) există și alte ramuri limitate ale medicinei; acestea nu au fost incluse în studiu. În statul Washington funcționează Comitetul de examinare a terapiei fără medicamente (pentru o astfel de licență). Legea Ohio prevede ce sucursale trebuie specificate pe certificatele emise de Consiliul Medical de Stat pentru practicieni limitati. Nu s-a făcut nicio încercare de a colecta informații despre acești vindecători fără medicamente care sunt puțini la număr.

Practicanții activi de stat au fost, de asemenea, numerotați (deși motivul diferențierii nu este clar) ca: Arizona (53), Connecticut (29), Hawaii (13) și Oregon (121). Având în vedere existența a aproximativ 50 de practicieni la acea vreme la Washington și unii care practicau în Idaho în temeiul unei decizii a Curții Supreme din Idaho, se pare că au mai rămas până la 600 până la 700 de naturopați care practicau la sfârșitul anilor 1960.

Conform documentației furnizate Departamentului federal pentru Educație și Asistență Socială în 1968 de către asociația profesională rămasă din nou – Asociația Națională a Medicilor Naturopati – doar 17 grade au fost acordate între 1960 și 1968. Până în 1968, această asociație avea 168 de membri și estima că existau probabil 500 de medici naturisti activi în Statele Unite. Congresul a adoptat Medicare în 1965. Legislația acoperea plata pentru serviciile medicilor (în esență MD și DO), serviciile spitalicești și „alte servicii terapeutice" care ar fi furnizate în mod obișnuit prin aceste mijloace convenționale. După cum a raportat Wardwell22, în 1967, Congresul ia ordonat secretarului Departamentului de Sănătate, Educație și Asistență Socială (HEW), Wilbur Cohen, să studieze serviciile de includere a „tipurilor suplimentare de practicieni autorizați". Chirurgul general și alți membri ai personalului HEW au pregătit practicienii independenți rezultați în cadrul Medicare folosind doar comitete consultative (Wardwell a făcut parte din Comitetul de evaluare a experților pentru chiropractică și naturopatie), care de fapt au avut puține

contribuții. Acest raport a documentat refluxul „perioadei de declin” a naturopatiei, așa cum a etichetat-o Baer mai târziu.36 Secțiunea raportului Naturopathy a concluzionat că, începând cu 1968:

Teoria și practica naturopatică nu se bazează pe corpul de cunoștințe de bază legate de sănătate, boală și îngrijire a sănătății, care a fost acceptat pe scară largă de comunitatea științifică. În plus, indiferent de teoria sa, sfera și calitatea educației naturiste nu pregătesc practicianul pentru a pune un diagnostic adecvat și a oferi un tratament adecvat.

Având în vedere starea profesiei în 1968, aceste aprecieri negative nu au fost deloc neașteptate.

iar clinicile și atelierele antifumat și de slăbit atrag mii de indivizi aplecați să ducă o viață mai curată și mai slabă. Iar cei pentru care activitatea fizică în sine nu este suficientă caută bunăstare fizică și mentală prin vindecare prin credință, yoga și o mulțime de guru majori și minori.

Când nici efortul psihic, nici exercițiul fizic nu pot rezolva problemele medicale, scepticii medicinei moderne se pot îndrepta întotdeauna către cei neregulați. O estimare recentă situează un număr de americani care s-au bazat pe un practician neregulat la un moment dat în viața lor la 60 de milioane și, ajutați de costul ridicat al medicinei ortodoxe, practica medicală neregulată pare să fie în creștere...

La începutul acestei perioade de întinerire, instituțiile de învățământ ale profesiei s-au redus la unul, Colegiul Național de Medicină Naturopatică (care avea filiale în Seattle, Washington și Portland, Oregon), care a fost fondat după moartea lui RA Budden și conversia Colegiului Western State într-o școală de chiropractică. Cartea lui Kruger15 Other Healers, Other Cures a descris-o astfel în 1974:

Astăzi, Naturopații din șaptesprezece state sunt autorizați să diagnosticheze, să trateze și să prescrie orice boală umană prin utilizarea aerului, luminii, căldurii, ierburilor, nutriție, electroterapie, fizioterapie, manipulări și intervenții chirurgicale minore. În prezent, se poate obține o diplomă DN [un nume greșit, de fapt—ND] la Colegiul Național de Medicină Naturopată din Seattle și Emporia, Kansas, [unde, prin contract, s-au predat primii doi ani ai educației medicale de patru ani] sau noul Institut de Naturopat din America de Nord din North Arlington, New Jersey [există și o școală în Montreal]. Curriculumul de patru ani acoperă multe cursuri medicale standard – anatomie, bacteriologie, urologie, patologie, fiziologie, citire cu raze X etc. – dar include și medicină botanică, hidroterapie, electroterapie și tehnică manipulativă.

Publicul, la sfârșitul anilor 1970, era deosebit de pregătit pentru o altă întinerire a mărcii naturiste de îngrijire a sănătății „alternative”. După cum este descris în lucrarea lui Murphy Enter the Physician: The Transformation of Domestic Medicine, 1760—1860, când discutăm despre această întinerire ciclică la mijlocul secolului al XX-lea39:

Cruciații contemporani subliniază încă prevenția ca fiind datoria principală a laicului, dar un cor tot mai mare cheamă ca fiecare persoană să își asume noul rol proactiv în propria îngrijire a sănătății.

Ce ar presupune asta? Există probabil tot atâtea răspunsuri la această întrebare câte respondenţi există, dar este izbitor de observat câte dintre soluții ar fi fost familiare strămoșilor noștri care au trăit între 1760 și 1860. O idee recurentă, de exemplu, este că fiecare persoană își cunoaște cel mai bine istoria constituțională și, prin urmare, are datoria de a comunica aceste cunoștințe personalului medical. Un altul este un concept renovat de vis medicatrix naturae, convingerea că multe boli se autolimitează și, prin urmare, nu necesită multă intervenţie medicală – și cu siguranță nu cantitatea sau tipul cu care americanii contemporani sunt obișnuiți. Cel mai important, analiștii de astăzi fac apel la profesioniști și non-profesioniști să construiască și să cultive un parteneriat în domeniul sănătății, foarte asemănător cu cel imaginat de publiciștii în domeniul sănătății din secolul al XIX-lea: un parteneriat bazat pe respect reciproc, înțelegere clară și execuție fidelă. În acest scenariu, atât așa cum a evoluat inițial, cât și în versiunea sa actualizată, medicul este cel care dirijează tratamentul, dar esențiale pentru un rezultat de succes sunt acțiunile informate și responsabile ale pacienților, celorlalţi îngrijitori și familiei și prietenii pacientului.

În 1978, John Bastyr College of Naturopathic Medicine a fost înființat în Seattle, Washington, de Joseph E. Pizzorno, Jr., ND (președinte fondator), Lester E. Griffith, ND și William Mitchell, ND (toți absolvenți ai Colegiului Național de Medicină Naturopată), iar Sheila Quinn, care a simțit că este nevoie de mai multe instituții de medic naturist și de îngrijire naturistă. terapie naturistă. Pentru a diferenția Bastyr de celelalte școli „neregulate”38, Pizzorno a inventat termenul de „medicină naturală bazată pe știință” și a dezvoltat curriculumul pentru a-l implementa. Cofondatorul și primul președinte al lui Bastyr, Joseph Pizzorno, a recunoscut că „leacurile” anecdotice și neverificate, în special atunci când sunt asociate cu terapii neobișnuite, nu prea fac bine cauzei noastre. În consecință, instruirea la școală „s-a concentrat mai mult pe aspectele verificabile științific ale medicinei naturale și mai puțin pe aspectele relativ anecdotice ale vindecării naturii.”21

În Other Healers, Unorthodox Medicine in America,40 un volum scris pentru a oferi „o perspectivă academică asupra mișcărilor și practicilor neortodoxe care au apărut în Statele Unite” (din prefața editorului), autorul Martin Kauffman, un expert modern în homeopatie de la Departamentul de Istorie de la Westfield State College, a detaliat cerințele homeopatice ale lui Bastyr:

În 1978, trei practicieni naturisti din Seattle au fondat Colegiul de Medicină Naturopată John Bastyr. În timpul celui de-al șaselea trimestru, toți studenții de la acea școală trebuie să urmeze 44 de ore de curs în homeopatie, după care pot alege încă 66 de ore și până la 238 de ore de instruire homeopatică clinică. Semnificația școlilor naturiste pentru renașterea homeopatiei este demonstrată de faptul că „aproximativ o treime din clasa absolventă s-a specializat în practica homeopatică, în total aproximativ 50 în fiecare an în total. ”4’

La sfarsitul anilor 1970, alti medici naturisti au recunoscut si nevoia de a infiinta institutii de invatamant pentru studentii de medicina naturista; eforturile ulterioare au inclus colegii din Arizona (Colegiul de Medicină Naturopată din Arizona), Oregon (Colegiul American de Medicină Naturopată) și California (Colegiul de Medicină Naturopatică din Pacific). Din păcate, niciunul dintre acești trei nu a supraviețuit.

Pe măsură ce cererea publică pentru vindecarea naturală a crescut în anii 1980 și 1990, profesia în curs de dezvoltare a continuat să crească o amploare și o calitate a oportunităților educaționale pentru cei care caută programe acreditate la nivel de doctorat în medicină naturistă.

Cu înscrieri înfloritoare la Bastyr și la Colegiul Național, Consiliul de Medicină Naturopată a fost înființat în 1978 pentru a stabili și a supraveghea standardele educaționale, iar astăzi este recunoscut de către Secretarul Educației din SUA ca agenție națională de acreditare pentru programele care conduc la doctoratul în medicină naturopată (ND sau NMD) sau doctorul în naturopatie (ND). Pentru a construi în continuare piatra de temelie a educației acreditate și pentru a asigura calitatea educației, în 1986, examenul de autorizare a medicului naturopat a devenit primul examen național pentru absolvenți; astăzi, absolvenții trebuie să promoveze un examen medical în două părți în științe biomedicale și clinice înainte de a fi eligibili să folosească titlul „ND". Acest examen este modelat după examenul medical convențional pentru absolvenții alopați, examenul de licență medicală din SUA, care atribuie licența „MD". Această pregătire a fost descrisă în detaliu într-un raport din 2001 de către Universitatea din California San Francisco Center for Health Professions: „Medicii naturopati sunt de obicei instruiți într-o gamă largă de terapii alternative, inclusiv herbologie, homeopatie, masaj, hidroterapie, medicină fizică, medicină comportamentală, medicina tradițională chineză, medicina ayurvedică, practica de acupunctură minoră, precum și practica de acupunctură, precum și chirurgia de nutriție. farmacologie și obstetrică."41

Cu standardele educaționale stabilite, de-a lungul anilor 1990 și 2000, un grup select de programe și instituții noi au obținut statutul de acreditare cu Consiliul pentru Medicină Naturopatică: Colegiul de Medicină Naturopatică și Științe ale Sănătății de Sud-Vest, Tempe, Arizona; Colegiul de Medicină Naturopatică de la Universitatea Bridgeport, Connecticut; Colegiul Canadian de Medicină Naturopatică, Toronto, Ontario; și, în 2011, Institutul Boucher de Medicină Naturopatică, British Columbia, Canada. Stabilirea mai multor locații geografice pentru acest tip de educație oferă un viitor solid pentru profesie, oferind sute de medici naturisti proaspăt absolvenți în fiecare an în Statele Unite și Canada.

Există comentarii favorabile asupra stării actuale a medicinei naturiste. Other Healers, Unorthodox Medicine in America,40 este un volum scris pentru a oferi „o perspectivă academică asupra mișcărilor și practicilor neortodoxe care au apărut în Statele Unite". După cum este descris în Encyclopedia of Alternative Health Care de Olsen42:

În timp ce medicina naturistă este acum legală (în mai multe state), mulți medici naturisti care practică în alte state sunt vechi, practică sub licențele lor originale de „terapie fără droguri”, emise înainte ca legile care interzic noile practici naturiste să intre în vigoare.

În cooperare cu asociațiile regionale, AANP a câștigat licența și protecția domeniului de aplicare la un ritm constant, la egalitate cu creșterea școlilor acreditate de Asociația Colegiilor Medicale Naturopatice Acreditate. Începând cu 2011, 15 state din SUA, Districtul Columbia, cinci provincii canadiene și teritoriile americane Puerto Rico și Insulele Virgine americane reglementează profesia de naturopat (Caseta 4-1).

Interesul lui Baer pentru evoluția chiropracticii ca filozofie a vindecării l-a condus la munca lui Wardwell și la bursa anterioară a lui Wardwell, care fusese legată de orientarea mixeră în cadrul chiropracticii. Baer a luat notă de descrierile sale despre naturopatie ca fiind o filozofie aproape dispărută. Previziunile dispariției au fost consistente printre evaluările oamenilor de științe sociale din anii 1970

CASETA 4-1 State/Provințe care reglementează
profesia de naturopat

Canada

Alberta

Columbia Britanică

Manitoba

Nova Scotia

Ontario

Saskatchewan

Începând cu 2011, următoarele state au legislația ND în așteptare:

Colorado

Illinois

Iowa

Massachusetts

New York

Carolina de Nord

Pennsylvania

Wisconsin și a continuat până la mijlocul anilor 1980. Twaddle și Hessler, Rosengren, Whorton și, în special, Wardwell, au discutat cu toții despre naturopatie ca fiind o filosofie odată observabilă, dar marginalizată a sănătății și vindecării, în contradicție cu pretențiile medicale convenționale ale unui medicament științific (vezi Bibliografie). Acești oameni de știință socială au plasat dispariția naturopatiei cândva în anii 1950, când chiropractica și-a întrerupt legătura deschisă cu naturopatia prin încheierea programelor ND.

Baer, înaintea lui Wardwell, a luat notă în mod special de Bastyr și de profesionalizarea reprezentată de curriculum-ul său bazat pe medicina științifică și de publicarea unui proiect John Bastyr College of Naturopathic Medicine, The Textbook of Natural Medicine.

În articolul său din 1992 de antropologie medicală36 „Potențiala întinerire a naturopatiei americane ca urmare a mișcării holistice pentru sănătate", Baer a detaliat propria sa viziune asupra celor „trei etape de dezvoltare" ale naturopatiei, menționate la începutul acestui capitol. Pe lângă faptul că se bazează pe materialul abordat în capitolul original din „Istoria medicinei naturopatice", care a apărut pentru prima dată în 1985, Baer a acoperit o mare parte din materialul nou privind etapele emergente (1900-1930) și în declin (1940-1970) ale naturistei.

Baer a deschis în special un nou teren prin recunoașterea unei „potențiale întineriri" a naturopatiei ca medicină naturistă și recunoașterea că profesia a adoptat cu bună știință sau fără să știe o strategie de supraviețuire recunoscută ca o chestiune de politică organizațională: profesionalizarea. Baer a avansat, de asemenea, o teorie privind „întinerirea potențială" legată de apariția în anii 1970 a medicinei holistice. Medicina holistică, ca filozofie a vindecării, a avut o afinitate culturală cu eclectismul inerent filozofiei naturiste. În cartea sa din 2001,43 Biomedicine and Alternative Healing Systems in America, Baer a actualizat această viziune asupra statutului medicinei naturiste într-un capitol intitulat „Naturopatia și acupunctura ca sisteme medicale heterodoxe profesionalizate secundare". Odată cu trecerea celor 10 ani suplimentari, Baer a observat43:

Spre deosebire de chiropractica, care nu mai reprezintă o amenințare serioasă pentru biomedicină din cauza statutului său de specialitate care pune accent pe manipularea coloanei vertebrale, o naturopatie întinerită se află în competiție directă cu biomedicina, deoarece ambele sisteme pretind că oferă o abordare cuprinzătoare a îngrijirii sănătății.

Așa cum osteopatia și chiropractica au făcut mai devreme, naturopatia... (este) încorporează din ce în ce mai mult teoria și organizarea socială a biomedicinei.

(N)aturopatia cu (sa) filozofie reducționistă și (sa) accent pe responsabilitatea individuală pentru o viață sănătoasă poate suferi o creștere suplimentară într-o eră a costurilor în creștere pentru sănătate. se confruntă cu pericolul de a fi umbrit de un sistem biomedical puternic care încorporează din ce în ce mai mult aspecte ale sănătății holistice în propria practică."

El nu a oferit răspunsuri definitive la aceste întrebări privind viitorul medicinei naturiste, dar a evidențiat, de asemenea, domenii care necesită o atenție suplimentară din partea

oamenilor de științe sociale: explorarea continuă a motivelor declinului și întineririi naturistei și studiul continuu al profesiei de naturopat, în semn de recunoaștere a stării sale de profesionalizare.

În încheiere, Baer a observat: „În concluzie, în timp ce schimbările în ideile populare despre sănătate și vindecare au dezlănțuit forțele sociale care au permis naturopatiei profesionale să se redreseze, aceleași forțe sociale ar putea copleși pretenția sa de bază de a fi o abordare unică și naturală a vindecării."

Whorton și-a exprimat opinia că, în multe privințe, tranziția de la medicina naturistă marginalizată la medicina naturistă profesionalizată a fost acum realizată.45 El și-a urmărit viziunea asupra acestei transformări ca parte a transformării mai mari „de la medicina alternativă la medicina complementară" din partea osteopatiei, chiropracticii și naturistei. Whorton a descris factorii care au permis această transformare chiar și după moartea lui Lust în 1945: problema „lipsei unei baze științifice a domeniului" a fost determinată în interior atunci când „credincioșii morți în lână în „curarea naturii"" au fost supraviețuiți de „practicienii liberali aparținând așa-numitului grup occidental, care recunoștea în principal grupul occidental de naturiști, care recunoșteau principalul curent al naturiștilor. fundație științifică și au căutat să încorporeze știința biomedicală în propriul sistem și să o aplice în conformitate cu liniile directoare ale filozofiei naturiste."

După cum a remarcat Whorton, „o figură cheie printre pseudo-medici a fost John Bastyr – un practicant în Seattle din anii 1930 și în special cunoscut pentru susținerea nașterii naturale". Bastyr, a remarcat Whorton, „a recunoscut necesitatea terapiei naturiste să rămână la curent cu progresele din știința biomedicală și să aplice aceste progrese „în moduri conforme cu principiile naturiste". Bastyr a fost direct implicat în formarea și întreținerea NCNM în anii declinului naturopatiei și a trăit pentru a vedea o mare parte din „scurta istorie a Colegiului John Bastyr (de Medicină Naturopatică) (care) este cea mai convingătoare ilustrare a renașterii triumfale a naturopatiei ca medicină naturistă."21

Bastyr a fost numit „Părintele medicinei naturopatice moderne" de către Pizzorno, ND45, spiritul emoționant din spatele profesionalizării medicinei naturiste și președintele fondator al Universității Bastyr. Niciun individ nu a dus practica ND în Statele Unite în felul în care a făcut-o Lust, dar Bastyr și ceilalți profilați de Kirchfeld și Boyle în Nature Doctors au păstrat în viață medicina naturistă în timpul declinului ei din anii 1950 și 1960, astfel încât să poată, în timp, să reapară.

Mișcarea continuă să crească și astfel, impactul vindecării naturale s-a încheiat. Într-o epocă în care numărul statistic al persoanelor născute care se așteaptă să contracteze cancer, recunoscut acum ca o boală degenerativă, a crescut mai degrabă decât a scăzut, iar incidența altor boli degenerative (artrita, arterioscleroza, ateroscleroza, etc.) a crescut în legătură directă cu prelungirea speranței de viață produsă de îmbunătățirea igienizării și a nutriției lor (avocat prin igiena și nutriția lor în mod spațios rezultatul AMA). terapii), învățăturile timpurii ale lui Lust, Lindlahr și altele par să aibă mai multă valabilitate ca niciodată.

REFERINȚE

Starr P. Transformarea socială a medicinei americane. New York: Cărți de bază; 1983.

Griggs B. Farmacia verde. Londra: Jill, Norman și Hobhouse; 1981:180-183, 251.

Haller J. Protestanții medicali: eclecticii în medicina americană. Carbondale, IL: Southern Illinois University Press; 1994, 1825-1939.

Whorton J. Crusaders pentru fitness. Princeton, NJ: Princeton Press; 1982:138147.

Rothstein W. Medicii americani în secolul al XIX-lea. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1972.

Haller J. Medicina americană în tranziție, 1850-1910. Urbana, IL: University of Illinois Press; 1981:234-279.

Rosen G. Structura practicii medicale americane. Philadelphia: Universitatea din Pennsylvania; 1983.

Brown ER. Medicii Rockefeller. Berkeley, CA: University of California Press; 1978.

Campion F. AMA și politica de sănătate din SUA din 1940. Chicago: AMA Publishers; 1984.

Burrows J. Medicina organizată în era progresivă. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1977:31-51.

Coulter H. Moștenire împărțită. vol. II. Washington, DC: Wehawken Books; 1973:402-423.

Somon JW. Medicamente alternative. New York: Tavistock; 1984:80-113.

Gevitz N. DO-urile. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1982.

Silberger J. Mary Baker Eddy. Boston: Little Brown; 1980.

Kruger H. Alți vindecători, alte leacuri. Un ghid pentru medicina alternativă. New York: Bobbs-Merrill; 1974:182-183.

Lindlahr H. Filosofia terapiei naturale. vol. I. Maidstone, Anglia: Maidstone Osteopathic; 1918. (vol

2 — Practică: 1919; vol 3—Dietica: 1914; Retipăriri: CW Daniel Co, Essex, Anglia, 1975, 1981, 1983).

Lust B. Directorul universal de naturopatie. Butler, NJ: Lust; 1918.

Kellogg JH. Noua dietetică. Battle Creek, MI: Modern Medical Publications; 1923.

Ernst R. Slăbiciunea este o crimă: Viața lui Bernarr MacFadden. Syracuse, NY: Syracuse University Press; 1991.

Whorton J. Igiena interioară: constipație și urmărirea sănătății în societatea modernă. New York: Oxford University Press; 2000.

Whorton J. Nature Cures: The History of Alternative Medicine in America. New York: Oxford University Press; 2002.

Wardwell WI. Chiropractica; istoria și evoluția unei noi practici. St Louis: Mosby; 1992:3, 131-136, 164-168.

Thomas L. Cea mai tânără știință. Boston: Viking; 1983.

Reed L. Cultele vindecătoare. Publicația nr. 16 a Comisiei pentru costurile asistenței medicale. Chicago: University Press; 1932.

Wiese G, Ferguson A. Câte școli de chiropractică? O analiză a instituțiilor care au oferit diploma DC. Chiropractic Hist. 1988;8(1):27-36.

Goulden J. Cei mai buni ani. New York: Athenium; 1976.

Caute D. Marea frică. New York: Simon & Schuster; 1978.

Spitler HR. Naturopatia de bază. Des Moines: ANA; 1948.

Kuts-Cheraux AW. Naturae medicina. Des Moines: ANPSA; 1953.

Wardwell WI. Factori comparativi în supraviețuirea chiropracticii: o viziune comparativă. Sociol Symp. 1978;22:6-17.

Wardwell WI. Practicanți limitati și marginali. În: Freeman H, Levine S, Reeder LG, eds. Manual de sociologie medicală. a 3-a ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall; 1979:240-242.

Brinker F. Rolul medicinei botanice în 100 de ani de naturopatie americană. Gram din plante. 1998;42:49-59.

Biroul de Cercetare Economică și de Afaceri. Ancheta școlilor naturiste. Salt Lake City: Universitatea din Utah; 1958:3.

Homola S. Bonesetting, chiropractic și cultism. Panama City, FL: Cărți de critică; 1963:75.

Cohen W. Naturopatie. În: Practicieni independenți sub Medicare: un raport către Congres. Washington, DC: Departamentul de Sănătate, Educație și Bunăstare al SUA; 1968;61:126-145.

Baer HA. Potențiala întinerire a naturopatiei americane ca o consecință a mișcării holistice pentru sănătate. Med Anthropol Q. 1992;13:369-383.

Cassedy JH. Medicina în America: o scurtă istorie. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1991:147-148.

Duffy J. De la umoruri la știința medicală: o istorie a medicinei americane. a 2-a ed. Urbana, IL: University of Illinois Press; 1993:350.

Murphy LR. Intră în medic: transformarea medicinei domestice, 1760-1860. Tuscaloosa: University of Alabama Press; 1991:226-227.

Kaufmann M. Homeopatia în America. În: Gevitz N, ed. Alți vindecători: medicina neortodoxă în America. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1988:99-123.

Hough HJ, Dower C, O'Neil EH. Profilul unei profesii: practica naturistă. San Francisco: Centrul pentru profesii medicale. San Francisco: Universitatea din California; septembrie 2001.

Olsen KG. Enciclopedia asistenței medicale alternative. New York: Pocket Books; 1989:209-210.

Baer HA. Biomedicina și sisteme alternative de vindecare în America. Madison: University of Wisconsin Press; 2001a:101-102.

Baer HA. Statutul sociopolitic al naturopatiei americane în zorii secolului XXI. Med Anthropol. 2001b;15(3):329-346.

Pizzorno Jr JP, Bastyr J. Parintele medicinei naturiste moderne. Integr Med. 2004;3:28-29.

BIBLIOGRAFIE GENERALĂ

Baer HA. Întinerirea organizațională a osteopatiei. Soc Sci Med. 1981;15A:701-711.

Baer HA. O viziune comparativă a unui sistem heterodox: chiropractica în America și Marea Britanie. Med Anthropol. 1984;8:151-168.

Baer HA. Sistemul medical dominant american ca o reflectare a valorilor sociale în societatea mai largă. Soc Sci Med. 1989;28:1103-1112.

Barrett S, Herbert V. Puscătorii de vitamine: cum industria alimentară sănătoasă vinde Americii o notă de bunuri. New York: Prometheus Books; 1994.

Barrett S, Jarvis W. Tâlharii sănătății: o privire atentă asupra șarlataniei în America. New York: Prometheus Books; 1993.

Berlinger H. Un sistem de medicină: fundații filantropice în era Flexner. New York: Tavistock Publishers; 1985.

Berman A, Flannery MA. Mișcările botanico-medicale ale Americii: vox populi. Oxford, MS: Pharmaceutical Products Press; 2001: 157-159.

Bloomfield RJ. Naturopatia în medicina tradițională și acoperirea îngrijirii sănătății. În: Bannerman RH, Burton J, Wen-Chieh C, eds. Medicină tradițională și acoperire medicală. Geneva: Organizația Mondială a Sănătății; 1983.

Breiger G. Medical America în secolul al XIX-lea. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1972.

Cody G. Istoria medicinei naturiste. În: Pizzorno J, Murray M, eds. Manual de medicina naturala. a 2-a ed. Orlando FL: Churchill Livingstone; 1999:17-40.

Coward R. Întregul adevăr: mitul sănătății alternative. Londra: Faber & Faber; 1989.

Duffy J. Vindecătorii. Urbana, IL: University of Illinois Press; 1976.

Engel J. Medici şi reformatori. Columbia: University of South Carolina Press; 2001:63.

Farrell JB. Legislație și educație naturopatică. Rhode Island Med J. 1945;28:248-263.

Fishbein M. Nebuniile medicale. New York: Boni & Liveright; 1925.

Fishbein M. Călărași și șarlamăni ale cultelor vindecătoare. Girard, KS: Haldeman-Julius Publications; 1927.

Fishbein M. Noile nebunii medicale. New York: Boni & Liveright; 1928.

Fishbein M. Mofturi și șarlamăni în vindecare. New York: Covici, Friede Publishers; 1932.

Flannery MA. John Uri Lloyd: marele eclectic american. Carbondale: Southern Illinois University Press; 1998.

Goodenough J. Curele de acasă și remediile pe bază de plante ale Dr. Goodenough. New York: Crown; 1982

Gort EH, Coburn D. Naturopatia în Canada: schimbarea relațiilor cu medicină, chiropractică și stat, științe sociale și medicină. Soc Sci Med. 1988;26:1061-1072.

Green H. Fit for America: sănătate, fitness, sport și societate americană. New York: Pantheon Books; 1986.

Griggs B. Farmacia verde. Londra: Jill, Norman & Hobhouse; 1981.

Haller Jr JS. Protestanții medicali: eclecticii în medicina americană, 1825-1939. Carbondale: Southern Illinois University Press; 1994.

Haller Jr JS. Medicina bună: fizio-medicalismul în America, 1836-1911. Kent, OH: Kent State University Press; 1997.

Haller Jr JS. Un profil în medicina alternativă: Colegiul Medical Eclectic din Cincinnati, 1845-1942. Kent, OH: Kent State University Press; 1999.

Inglis B, West R. Ghid alternativ de sănătate. New York: Knopf; 1983.

Anuarul Societății Internaționale a Medicilor Naturopati. Los Angeles: ISNP; 1948.

Kaufmann M. Homeopatia în America. În: Gevitz N, ed. Alți vindecători: medicina neortodoxă în America. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1988.

Kirchfeld F, Boyle W. Medicii naturii: pionierii medicinii naturiste. Buckeye, OH: Buckeye Naturopathic Press; 1994.

Ludmerer K. Învățând să vindeci. New York: Cărți de bază; 1985.

Manger LN. O istorie a medicinei. New York: Marcel Dekker; 1992.

Maretzki TW. „Kur" din Germania de Vest. Soc Sci Med. 1987;24:12.

Maretzki TW, Seidler E. Biomedicina și vindecarea naturistă în Germania de Vest: o viziune istorică și etnomedicală a unei relații furtunoase. Cult Med Soc. 1985;9:383-421.

McKeown T. Rolul medicinei: vis, miraj sau nemesis? Londra: Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1976.

Mills D. Studiul chiropracticienilor, osteopatilor si naturopatilor din Canada. Ottawa, Canada: Comisia Regală pentru Servicii de Sănătate; 1966:2, 212-215.

Rogers N. O cale alternativă: realizarea și refacerea Colegiului și Spitalului Medical Hahnemann din Philadelphia. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press; 1998.

Rosenberg C. Îngrijirea străinilor: ascensiunea sistemului spitalicesc al Americii. New York: Cărți de bază; 1987.

Rosengren WR. Sociologia medicinei: diversitate, conflict și schimbare. New York: Harper & Row; 1980.

Roth J. Purificatoarele de sănătate și dușmanii lor: un studiu al mișcării sănătății naturale din Statele Unite. New York: Prodist; 1976.

Rothstein W. Medicii americani în secolul al XIX-lea. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1972.

Serrentino J. Cum funcționează remediile naturale. Vancouver, BC: Hartley & Marks; 1991.

Twaddle AC, Hessler RM. O sociologie a sănătății. New York: Macmillan; 1977.

Twaddle AC, Hessler RM. O sociologie a sănătății. rev ed. New York: Macmillan; 1987.

Personalul Consiliului Legislativ din Utah. Un studiu al artelor vindecării cu accent deosebit pe naturopatie (un raport către legislativ); 1958.

Vollmer HM, Mills DL, eds. Profesionalizarea. Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall; 1966.

Wardwell WI. Tensiunea socială și adaptarea socială în rolul marginal al chiropracticianului (teza de doctorat). Boston: Universitatea Harvard; 1951:137.

Wardwell WI. Un rol profesional marginal: chiropracticianul. Forțele sociale. 1952;30:339-348.

Wardwell WI. Reducerea tensiunii într-un rol social marginal. Am J Sociol. 1955;61:16-25.

Wardwell WI. Rolul prezent și viitor al chiropracticianului. În: Haldemann S, ed. Evoluții moderne în chiropractică. New York: Appleton; 1980:25-41.

Wardwell WI. Chiropracticienii: provocatori ai dominației medicale. În: Roth J, ed. Cercetări în sociologia asistenței medicale. Greenwich, CT: JAI Press; 1982: 207-250.

Wardwell WI. Chiropracticienii. În: Gevitz N, ed. Alți vindecători: medicina neortodoxă în America. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1988.

Wardwell WI. Practicanți ortodocși și neortodocși: schimbarea relațiilor și statutul viitor al chiropracticienilor. În: Wallis R, Morley P, eds. Medicina marginala. Londra: Peter Cohen; 1976.

Whorton JC. Vindecarea fără medicamente în anii 1920: cultul terapeutic al sanipracticului. Pharma Hist. 1985;28:14-25.

Wirt A. Sănătate și vindecare. New York: Houghton Mifflin; 1983.

Wohl S. Complex medical industrial. New York: Harmony; 1983.

BIBLIOGRAFIE NATUROPATĂ

stareţul JK. Elemente esenţiale ale electricităţii medicale. Philadelphia: WB Saunders; 1915.

Altman N. Alternativa chiropractică: cum sistemul chiropractic de îngrijire a sănătății vă poate ajuta să vă mențineți bine. Los Angeles: JP Tarcher; 1948.

Frizer ED. Osteopatie completă. Kansas City: Privat; 1896.

Baruch S. Un simbol al hidroterapiei. Philadelphia: WB Saunders; 1920.

Benjamin H. Ghidul tuturor pentru vindecarea naturii. a 7-a ed. Londra: Thorsons; 1981.

Bennet HC. Ghidul electro-terapeutic. Lima, OH: Colegiul Național de Electro-terapie; 1912.

Bilz FE. Metoda naturală de vindecare. vol. 1 și 2. (trad. în engleză) New York: Bilz, International News; 1898.

Dejarnette MB. Tehnica și practica chirurgiei fără sânge. Nebraska City, NE: Privat; 1939.

Downing CH. Principiile și practicarea osteopatiei. Kansas City: Williams; 1923.

Filden JH. Sănătate afectată (cauza și vindecarea acesteia). a 2-a ed. Denver: Privat; 1921.

Finkel H. Sănătate prin natură. New York: Barness Printing & Society for Public Health Education; 1925.

Foster AL. Sistemul Foster de terapie non-medicinală. Chicago: National Publishing Association; 1919.

Fuller RC. Medicina alternativă și viața religioasă americană. New York: Oxford University Press; 1989.

Goetz EW. Manual de osteopatie. Cincinnati: Nature's Cure; 1909.

Gottsschalk FB. Electroterapie practică. Hammond, IN: Frank Betz; 1904.

Graham RL. Hidro-igiena. New York: Thompson-Barlow; 1923.

Inglis B. Medicina naturala. Londra: William Collins; 1979.

Johnson AC. Principii și practică ale terapiei fără medicamente. Los Angeles: Chiropractic Education Extension Bureau; 1946.

Doar A. Întoarce-te la natură. Lust B, trad. Butler, NJ: Lust Publications; 1922.

Kellogg JF. Hidroterapia rațională. Battle Creek, MI: Modern Medical Publications; 1901, 1902.

Kellogg JH. Noua dietetică. Battle Creek, MI: Modern Medical Publications; 1923.

Regele FX. Rudolf Steiner și medicina holistică. York Beach, MA: Nicolas-Hays; 1987.

Kuhne L. Neo-naturopathy (noua știință a vindecării). Lust B, trad. Butler, NJ: Lust Publications; 1918.

Lust B. Directorul universal de naturopatie. Butler, NJ: Lust Publications; 1918.

MacFadden B. Construirea puterii vitale. New York: Publicații de cultură fizică; 1904.

MacFadden B. Puterea și frumusețea unei femei superbe. NJ: Publicații de cultură fizică; 1901.

Murray CH. Practica osteopatiei. Elgin, IL: Privat; 1909.

Murray MT, Pizzorno JE. Enciclopedia medicinei naturiste. Rocklin, CA: Prima; 1998.

Pizzorno JE. Bunăstare totală. Rocklin, CA: Prima; 1996.

Richter JT. Natura — vindecătorul. Los Angeles: Privat; 1949.

Spitler HR. Naturopatia de bază. Des Moines: ANA; 1948.

Trall RT. Enciclopedie hidropatică (vol. 1-3). New York: SR Wells; 1880.

Turner RN. Medicina naturopata: tratarea intregii persoane. Londra: Thorsons; 1984.

Weltmer E. Practica terapiei sugestive. Nevada, MO: Institutul Weltmer; 1913.

Filosofia Naturopatiei

Rachelle S. Bradley, ND

P INTRODUCERE

Acest capitol examinează fundamentul filozofic al medicinei naturiste și aplicațiile sale moderne. Spre deosebire de majoritatea celorlalte sisteme de îngrijire a sănătății, naturopatia nu este identificată prin nicio terapie sau modalități particulare (de exemplu, medicină convențională, medicamente și chirurgie; chiropractică, manipularea coloanei vertebrale). O mare varietate de stiluri și modalități terapeutice se găsesc în cadrul comunității naturiste (caseta 5-1). De exemplu, există încă practicieni care aderă la tradiția strictă de „cură în natură" și se concentrează doar pe dietă, „detoxifiere", modificarea stilului de viață și hidroterapie. Există și cei specializați în homeopatie, acupunctură sau naștere naturală. La celălalt capăt al spectrului se află medicii naturisti care folosesc în mod extensiv medicamentele botanice, nutraceutice și farmacologia pentru a manipula biochimia și fiziologia corpului. În cele din urmă, există majoritatea, care practică o practică naturistă eclectică care include puțin din toate.

De la înființarea sa, acum 120 de ani, medicina naturistă a fost un sistem eclectic de îngrijire a sănătății. Această caracteristică i-a permis să adopte multe dintre elementele mai eficiente ale medicinei naturale și alternative ale acestui secol, precum și să adopte științele de bază și clinice ale medicinei convenționale, diagnosticul și farmacologia. Prin tot acest eclectism, medicina naturistă a identificat întotdeauna expresia latină vis medicatrix naturae (puterea vindecătoare a naturii) drept piciorul său filozofic.

Cu toate acestea, expresia vis medicatrix naturae, prin ea însăși, nu oferă o imagine clară a filozofiei medicale naturiste sau o înțelegere a practicii medicinei naturiste în toate formele sale variate. Având în vedere istoria eclectismului profesiei, nici doi practicieni nu tratează un pacient în mod exact la fel. Această situație are avantajele ei (de exemplu,

individualizarea îngrijirii fiecărui pacient, mai multe opțiuni terapeutice) dar îngreunează și perceperea coeziunii filozofice a profesiei. Un alt dezavantaj major al acestui eclectism este dificultatea de a dezvolta standarde de practică consecvente.

Pentru a încerca să rezolve această problemă, profesia modernă a articulat o declarație generală a principiilor naturiste care se extind asupra vis medicatrix naturae (Caseta 5-2). Cu toate acestea, pentru a obține o înțelegere mai aprofundată a medicinei naturiste, trebuie să discutăm despre filozofia medicală în general.

p FILOZOFIE MEDICALĂ

Problemele fundamentale pentru o discuție despre filozofia medicală s-au schimbat puțin de când medicina naturistă a apărut pentru prima dată ca o profesie distinctă la sfârșitul secolului al XIX-lea. Ceea ce s-a schimbat este nivelul de înțelegere a procesului biologic și limbajul științei. Majoritatea oamenilor care studiază primii scriitori de filozofie medicală naturistă se pierd rapid în limbajul arhaic și argumentele folosite pentru a justifica teoriile. Acest capitol traduce aceste concepte și probleme în termeni moderni.

Vitalism versus mecanism

Din punct de vedere istoric, au existat două filozofii medicale principale, cele ale vitalismului și ale mecanismului. Originile lor pot fi urmărite în scrierile hipocratice din Grecia antică. De-a lungul istoriei, linia care desparte aceste două școli de gândire nu a fost întotdeauna clară, dar perspectivele lor filozofice au

a fost în general în opoziție. Scopurile conflictuale și fundamentele filozofice ale acestor două concepte rămân relevante pe măsură ce practicile moderne ale medicilor convenționali și alternativi intră în conflict. După cum se va vedea, bazele filozofiei medicale naturiste se găsesc în vitalism. Cu toate acestea, medicina naturistă recunoaște și valoarea practică a abordării mecaniciste a îngrijirii sănătății.

Mecanism

Până la începutul secolului al XX-lea, a existat o dezbatere considerabilă asupra problemei vitalismului versus mecanism în domeniul biologiei. Mecaniştii, sau materialiştii, susţineau că fenomenul vieţii putea fi explicat exclusiv ca produsul unei serii complexe de reacţii chimice şi fizice. Ei au negat posibilitatea ca animatul să aibă vreo calitate specială care să-l deosebească de neînsuflețit. A fost susținerea lor că singura diferență dintre viață și non-viață era gradul de complexitate al sistemului.

Mecanismul are câteva alte caracteristici distinctive. Cel mai evident este că este reducționist. Reducționismul este adesea folosit ca sinonim pentru mecanism. Știința mecanicistă se caracterizează și printr-un accent pus pe cauzalitatea liniară. Fără acest accent pe reducționism și cauzalitate liniară, știința și medicina occidentală probabil nu ar fi avut atât de succes. Pe măsură ce secolul al XX-lea a avansat, fiecare nouă descoperire în

știința biologică și medicală a întărit argumentele pentru mecanism, până când, la mijlocul secolului

CASETA 5-1 Modalități Naturopatice

Medicii naturopati sunt instruiți să utilizeze o serie de tehnici de diagnostic și tratament. Aceste modalități includ următoarele:

Diagnostic. Toate tehnicile convenționale de laborator clinic, diagnostic fizic și imagistică (de exemplu, radiografie), precum și tehnicile de evaluare holistică

Consiliere. Stil de viață, nutrițional și psihologic

Medicamente naturiste. Nutraceutice (adică toți constituenții alimentelor, constituenții căilor biochimice etc.), medicina botanică și homeopatie

Medicina fizica. Hidroterapie, terapie naturistă manipulativă, modalități de fizioterapie, terapie cu exerciții fizice și acupunctură

Practica de familie. Nașterea naturală, intervențiile chirurgicale minore, hormonii naturali, substanțele biologice și secolul farmaceutic, comunitatea de biologie a îmbrățișat aproape exclusiv filozofia mecanismului.

Mecanismul este fundamentul filozofic al științei biomedicale și al medicinei convenționale. Este vizibil mai ales în modalitățile de tratament ale chirurgiei și ale majorității produselor farmaceutice. Medicina mecanicistă identifică boala și semnele și simptomele care le însoțesc ca fiind pur și simplu rezultatul unei perturbări a reacțiilor chimice și activităților fizice normale. Astfel de perturbări sunt cauzate de interferența directă în aceste reacții și activități a unui „agent patogen". (În scopul acestei discuții, expresia agent patogen se referă la orice agent, influență sau stare etiologică cunoscută sau necunoscută; exemplele sunt agenți microbieni, autotoxine, defecte genetice, toxine de mediu, metaboliți non-produși finali și stres fizic și emoțional și traumă.) Un organism viu este, prin urmare, pur și simplu o mașină foarte complexă care, datorită uzării și distrugerii agenților externi. Deoarece semnele și simptomele bolii se consideră că se datorează numai acestor perturbări mecanice și interferențe cu reacțiile, ele sunt considerate a fi fenomene complet distructive și, prin urmare, urmează a fi eliminate. Dispariția semnelor și simptomelor indică faptul că agentul patogen și boala rezultată au fost eradicate sau, mai probabil, controlate. Scopurile medicinei mecaniciste tind să fie îndepărtarea rapidă a semnelor, simptomelor și a agentului patogen.

Medicina mecanicistă se practică în cazurile în care intenția terapiei este de a interveni în mecanismul perceput al bolii și/sau de a ameliora simptomele. Exemple ar fi utilizarea antihistaminice pentru ameliorarea rinitei, vitamina B6 pentru a ajuta sindromul de tunel carpian, îngrijirea de urgență pentru leziuni traumatice, intervenția chirurgicală de bypass coronarian pentru arterele blocate și insulina în diabetul cu debut juvenil. Mecanismul este, de asemenea, utilizat atunci când un agent patogen identificat este atacat direct sau

eliminat, de exemplu, utilizarea antibioticelor sau izolarea unui pacient de un anumit alergen. În mod clar, medicina mecanicistă poate fi foarte eficientă în atingerea scopurilor sale. În prezența tehnologiei medicale moderne, este ușor de observat cum această filozofie a ajuns să domine biologia, medicina și atenția publicului.

Cu toate acestea, problemele nerezolvate ale medicinei mecaniciste — în special cele ale bolilor cronice degenerative; autoritarismul, care îndepărtează pacienții de responsabilitatea pentru propria lor sănătate; și costul în creștere al îngrijirii sănătății — sugerează că există limite ale perspectivei mecaniciste și explică de ce vitalismul nu a dispărut și este în renaștere.

CASETA 5-2 Principiile medicinei naturopatice

Puterea vindecătoare a naturii: Vis Medicatrix Naturae

Natura acționează puternic prin mecanisme de vindecare în corp și minte pentru a menține și a restabili sănătatea. Medicii naturopati lucrează pentru a restabili și a sprijini aceste sisteme de vindecare inerente atunci când s-au defectat utilizând metode, medicamente și tehnici care sunt în armonie cu procesele naturale.

Mai întâi nu face rău: Primum Non Nocere

Medicii naturopati preferă tratamente neinvazive care minimizează riscurile de efecte secundare dăunătoare. Aceștia sunt instruiți să știe ce pacienți îi pot trata în siguranță și pe care trebuie să îi adreseze altor practicieni din domeniul sănătății.

Găsiți cauza: Tolle Causam

Fiecare boală are o cauză subiacentă, adesea în aspecte ale stilului de viață, dietei sau obiceiurilor individului. Un medic naturist este instruit să găsească și să elimine cauza de bază a unei boli.

Doctor ca Profesor: Docere

Un obiectiv principal al medicinei naturiste este de a educa pacientul și de a sublinia responsabilitatea de sine pentru sănătate. Medicii naturopati recunosc și folosesc și potențialul terapeutic al relației medic-pacient.

Tratați întreaga persoană

Sănătatea sau boala provine dintr-o interacțiune complexă a factorilor fizici, emoționali, dietetici, genetici, de mediu, stil de viață și alți factori. Medicii naturopati tratează întreaga persoană, ținând cont de toți acești factori.

Medicina Preventiva

Abordarea naturistă a îngrijirii sănătății poate preveni dezvoltarea bolilor minore în boli degenerative mai grave sau cronice. Pacienților li se învață principiile cu care să trăiască o viață sănătoasă; urmând aceste principii pot preveni bolile majore.

Vitalism

Filosofia vitalismului se bazează pe conceptul că viața este prea bine organizată pentru a fi explicată pur și simplu ca un ansamblu complex de reacții chimice și fizice (adică, un sistem viu este mai mult decât suma părților sale). Acest lucru este în contrast cu afirmația mecanicistului că „singura diferență dintre viață și non-viață este gradul de complexitate".

De-a lungul secolului al XIX-lea, dezbaterea dintre vitalism și mecanism a fost purtată mai ales de biologi și, în medicină, între medicii „obișnuiți" și acei medici care acum ar fi numiți alternativi. În medicina secolului al XIX-lea și începutul secolului al XX-lea, aceștia ar fi fost medici homeopati, hidroterapie, cure naturale și medici eclectici - toți medici cu acreditări echivalente în conformitate cu legile vremii. Deși termenii specifici de „vitalism" și „mecanism" nu erau neapărat nomenclatura dezbaterii lor, perspectivele erau aceleași.

Interesant, în cea mai mare parte a secolului al XIX-lea, această dezbatere în cadrul comunității medicale nu s-a bazat în mod distinct pe știință așa cum o gândim în prezent. Medicii „obișnuiți" ai epocii, reprezentați de Asociația Medicală Americană, erau încă puternic influențați de teoria bolii celor patru umori a lui Galen, cu anatomia și fiziologia sa imaginară, sângerări, lipitori, mercur și alte tratamente oribile. Atât homeopatii, cât și doctorii eclectici au argumentat pe baza dovezilor empirice; pe de altă parte, medicii obișnuiți au argumentat pe baza unei teorii dogmatice veche de peste 1500 de ani și nesusținută de nicio dovadă. Harris Coulter a produs lucrarea fundamentală a acestei dezbateri în cartea sa în trei volume The Divided Legacy.

Dezbaterea dintre vitalism și mecanism în domeniul biologiei este bine documentată în revistele de biologie ale vremii. Aceasta a fost o epocă a descoperirilor uimitoare despre modul în care funcționa viața. Desigur, aici s-a concentrat această dezbatere pentru biologi. Pe măsură ce secretele metabolismului celular au fost dezvăluite, această dezbatere a zguduit de la un argument specific la altul. Problema era unde în organismul viu avea „Dumnezeu" controlul direct. De exemplu, la un moment dat s-a susținut că „scaunul sufletului" era celula. Pe măsură ce celula era mai bine înțeleasă, locul care era punctul de intervenție a lui Dumnezeu a fost postulat a fi nucleul. Pe măsură ce cercetările au dezvăluit în continuare modul în care au funcționat organelele, biologii vitaliști au cedat teren până când vitalismul ca filozofie distinctă în biologie a fost în sfârșit abandonat.

Eroarea care i-a condamnat pe biologii cu orientare vitalistă a fost că toți erau reducționști în același mod ca biologii mecanici. Știința reducționistă pare complet capabilă să învețe cum funcționează viața dintr-o perspectivă biochimică și biofizică. În cele din urmă, toate reacțiile chimice și fizice individuale care se găsesc în procesele vieții vor fi probabil identificate. Cu toate acestea, biologii vitaliști au ratat cel mai esențial aspect al vitalismului: holismul.

În primii ani ai naturopatiei, au existat puține interacțiuni între aceasta și lumea academică și de cercetare. Marii autori și practicieni au ajuns la naturopatie prin „conversie", cu alte cuvinte, cei mai mulți fuseseră vindecați de o problemă de sănătate printr-o cură naturală și simțeau că medicina naturistă, iar vindecarea bolnavilor era acum chemarea lor. Nu există nicio dovadă că acești medici naturisti ar fi știut că această dezbatere între vitalism și mecanism are loc în literatura de biologie. Cercetările din această eră timpurie a naturopatiei au constat în observarea naturii și aplicarea acestor observații la tratarea pacienților. Acest lucru a condus la o apreciere profundă a dorinței „naturii" de echilibru și ordine (ceea ce un fiziolog ar numi homeostazie). Această perspectivă holistică, combinată cu rezultatele tratamentelor naturiste, a fost dovezile empirice care le-au determinat înțelegerea sănătății și bolii. Abia în ultima jumătate a secolului al XX-lea domeniul medicinei naturiste a început să converge cu lumea academică și cea de cercetare. Din anii 1970 această convergență s-a deplasat cu viteză vertiginoasă, până în prezent nu mai există nicio distincție reală (deși acest lucru nu este evident în unele dintre diatribele motivate politic împotriva domeniului medicinei naturiste). Cu toate acestea, până atunci lumea academică și cea de cercetare au uitat de mult de vitalism.

Complexitatea unică a unui organism - așa cum este demonstrată de capacitatea sa de a crește și de a se dezvolta, de a răspunde la stimuli, de a se reproduce și de a se repara - necesită un nivel de organizare și coordonare care sugerează o calitate distinctă care nu este ușor explicată prin mecanism. Acest lucru este studiat pe larg de toți studenții la medicină din clasa de fiziologie ca fiind procesul homeostatic „normal" comun tuturor organismelor vii. Cu toate acestea, tendința în școala medicală convențională este de a lăsa conceptul deoparte atunci când studentul trece la studiul patologia și științele clinice. Cu toate acestea, până la moarte, menținerea homeostaziei este o forță motrice principală, dacă nu primară, în toate organismele vii. A crede că homeostazia este doar un factor important în procesele fiziologice „normale" și nu are nicio relevanță în patologie înseamnă a ignora toate științele de bază. Toată viața încearcă să revină la această stare ideală ori de câte ori este rănită sau bolnavă. Singurul punct al ciclului de viață în care un organism nu mai „încearcă" să mențină homeostazia este moartea.

Știința reducționistă a făcut o treabă minunată elucidând funcțiile diferitelor componente ale vieții, dar tinde să concentreze cercetătorul și medicul asupra procesului bolii, mai degrabă ca pe un fenomen izolat, decât ca rezultatul unei reacții complexe a întregului organism la un agent patologic. Din fericire, dezbaterea dintre perspectivele vitaliste și mecaniciste în epoca modernă se concentrează pe conceptele generale mai relevante și holistice. Deși vitalismul modern este în mod inerent holistic în viziunea sa, nu există niciun

conflict cu descoperirile științei biomedicale. Ceea ce este semnificativ nu sunt reacțiile biochimice sau biofizice individuale, ci faptul că toate sunt coordonate într-o asemenea măsură încât să producă activitățile speciale ale unui organism viu. Deoarece nu există o contrapartidă neînsuflețită la acest nivel de complexitate și organizare, homeostazia este cel mai dramatic argument general în favoarea vitalismului.

Un argument mai puțin dramatic care susține perspectiva vitalistă este „problema entropiei”. Entropia este tendința oricărui sistem închis de a găsi echilibrul, adică starea de cea mai mică organizare. Cu alte cuvinte, sistemele tind să se deterioreze și să devină mai puțin complexe în timp. Sfidând această regulă universală, viața, până la moarte, creează în mod constant sisteme mai complexe din cele simple. Pentru a face acest lucru, viața urmărește în mod activ materia și energia exterioară pentru a se încorpora în ea însăși, eliminând, de asemenea, selectiv produsele secundare din utilizarea acesteia a acestei materie și energie.

Când problema entropiei este examinată la nivel molecular, aceleași procese și elemente chimice individuale pot fi găsite atât în sistemele animate, cât și în cele neînsuflețite. În sistemul neînsuflețit, totuși, există o mișcare constantă către o stare de echilibru chimic. Acest tip de sistem nu poate menține o stare chimică instabilă și caută întotdeauna stabilizarea. Chiar și după adăugarea energiei excitante externe, sistemul revine la cea mai simplă și mai puțin reactivă stare posibilă. Sistemul animat este practic opusul. Se află în permanență într-o stare de instabilitate chimică dinamică, căutând în mod activ energie pentru a menține această instabilitate și trecând constant la stări mai complexe și mai organizate (și înapoi). Abia la începutul morții un sistem animat începe să se miște spre echilibru și, desigur, atunci nu mai este animat.

Al treilea argument general în favoarea unei viziuni vitaliste asupra vieții este evoluția. Pentru ca evoluția să existe ca o forță în natură, generații de organisme vii trebuie să supraviețuiască suficient de mult pentru a crește, a se reproduce și apoi a evolua. Pentru ca această supraviețuire să aibă loc, procesele homeostatice și de reparare ale organismelor trebuie să fie în mod constant îndreptate spre menținerea unei stări de echilibru cu mediul extern (adică sănătatea). Orice organism care nu se comportă biochimic și fiziologic în acest mod moare și nu poate evolua. Astfel, fenomenul evoluției, ca acțiune a nenumăratelor organisme vii de-a lungul eonilor, multiplică calitatea anti-entropică a vieții și este incompatibil cu o viziune mecanicistă a sistemelor vii.

Aceste exemple ușor de observat ale „calității speciale” a vieții sugerează o „forță organizatoare” care depășește ceea ce este posibil din simpla chimie. Această calitate care face viața unică nu trebuie confundată ca un concept metafizic, deși aici nu este intenționat un argument pro sau împotriva unor astfel de concepte. Ideea este doar că vitalismul este o filozofie medicală bazată pe fenomene științifice observabile. Din păcate, o definiție definitivă a acestei calități (în literatura veche numită „forță vitală”, mecanism de apărare sau pur și simplu „Natura”) va trebui să aștepte cercetători cu orientare vitalistă sau holistică. Cercetările reducționiste nu au oferit prea multe lămuriri cu privire la aceste calități speciale ale vieții - doar cereți unui biolog reducționist modern să explice cum

funcționează homeostazia. Ei pot descrie ce se întâmplă la nivel biochimic și biofizic, dar nu pot descrie de ce se întâmplă.

În acest moment al discuției, nu mulți practicanți mecanici ar avea motive să se simtă incomod. Totuși, conflictul devine evident odată cu examinarea premiselor pe care se bazează practica medicinei vitaliste. Ceea ce separă cu adevărat vitalismul de mecanism și îl face util ca filozofie medicală este perspectiva sa asupra bolii și a simptomelor asociate acesteia.

Înţeles Disease

Vitalismul susține că agentul patogen nu provoacă în mod direct majoritatea simptomelor care însoțesc boala; mai degrabă, ele sunt rezultatul răspunsului sau al reacției intrinsec a organismului la agent și al încercării organismului de a se apăra și de a se vindeca. Simptomele, deci, fac parte dintr-un fenomen constructiv care este cea mai bună „alegere” pe care o poate face organismul, având în vedere circumstanțele unui anumit moment.

Aceste simptome pot fi descrise în continuare ca decurgând din două situații. Prima și cea mai comună situație este atunci când simptomele provin din ceea ce s-ar putea numi o „reacție de vindecare” – încercarea concertată și organizată a organismului de a se apăra și de a se vindeca (adică, procesul homeostatic al organismului). Aceste reacții de vindecare produc ceea ce pot fi numite „simptome benigne”. Exemple sunt febra și inflamația în infecții, aproape orice reacție a sistemului imunitar și multe dintre simptomele bolilor cronice.

Această interpretare a simptomelor este în general ignorată prin mecanism. În schimb, vede un simptom ca rezultat al unui proces distructiv și se concentrează pe intervenția prin ameliorarea simptomului sau manipularea mecanismului patologic. Prin urmare, medicina mecanicistă funcționează cel mai adesea contrar homeostaziei și încercării organismului de a se vindeca (aceasta este de obicei intenția sa). Când această abordare terapeutică este eficientă, vitaliștii numesc rezultatul „supresie” (caseta 5-3). Această abordare a îngrijirii sănătății este atât de răspândită încât

CASETA 5-3 Vindecare, suprimare, atenuare și vindecare

Vindecare: O vindecare are loc atunci când:

i se da un tratament persoanei;

semnele și simptomele bolii dispar;

tratamentul este eliminat și semnele și simptomele rămân departe; și

întreaga persoană este mai sănătoasă și mai puțin probabil să se îmbolnăvească decât înainte de îmbolnăvire.

Acest lucru se va întâmpla aproape întotdeauna numai atunci când întreaga persoană a fost tratată, și nu doar boala sau simptomele acesteia. Paliația și suprimarea nu duc niciodată la vindecare în sine.

Paliație: Paliația apare atunci când:

se administrează un tratament pentru boală;

semnele și simptomele bolii dispar; dar

când tratamentul este eliminat semnele și simptomele revin.

Simptomele bolii sunt pur și simplu controlate (nu vindecate) atâta timp cât tratamentul este continuat.

Este o eroare clasică a multor practicieni și pacienţi să echivaleze paliaţia cu trecerea către vindecare. Paliaţia se află la capătul opus al spectrului ca remediu și este mai aproape de suprimare. Paliaţia poate fi utilă, dar în sine, nu duce niciodată la vindecare - sunt necesare alte intervenții mai vitaliste și holistice și pot fi la fel de simple precum trecerea la o dietă mai sănătoasă, înlăturarea unor obstacole în calea recuperării sau reducerea stresului sau la fel de complexe precum homeopatia clasică sau medicina tradițională chineză. Atunci când ameliorarea este folosită pe o perioadă suficient de lungă de timp, suprimarea este consecința naturală.

Paliația este rezultatul cel mai frecvent al aproape tuturor intervențiilor de îngrijire a sănătății. Acest lucru este valabil mai ales pentru medicina convențională, dar și pentru o mare parte din medicina alternativă. Din păcate, atât aşteptările medicului, cât şi ale pacientului sunt adesea satisfăcute cu paliaţia. Acesta este cel mai frustrant aspect al asistenţei medicale moderne, fie că este convențională sau alternativă. Prea puţini oameni se străduiesc pentru un leac.

Suprimare: Suprimarea este atunci când:

se administrează un tratament pentru o boală;

semnele și simptomele bolii dispar;

tratamentul este eliminat și semnele și simptomele rămân departe; dar

întreaga persoană este mai puțin sănătoasă.

Deși simptomele de îngrijorare sunt mai bune, întreaga persoană este mai rău, ceea ce duce la boli din ce în ce mai grave în viitor. În medicina convențională, suprimarea este adesea un

scop. Medicina alternativă încearcă un standard mai înalt, dar pentru că deseori se întâmplă paliația, suprimarea poate apărea și aici.

Suprimarea apare frecvent deoarece se administrează un tratament pentru un simptom sau boală, mai degrabă decât pentru întreaga persoană tratată. Suprimarea duce mai târziu la o altă boală mai invazivă. Un exemplu este atunci când se administrează steroizi pentru a suprima eczemele și mai târziu se dezvoltă astmul. Dacă în acest moment ulterior persoanei i se administrează un tratament curativ, va exista o revenire a eczemei pe măsură ce astmul se îmbunătățește.

Vindecare: Vindecarea este ceea ce un organism viu (corp-minte) face sau încearcă să facă pentru el însuși. Un tratament poate doar:

controlează semnele și simptomele (atenuează sau suprima);

susține viața într-o criză (atenuează sau suprima);

ataca un organism invadator, cum ar fi bacteriile sau elimina un agent patologic, cum ar fi o toxină sau un alergen (palia);

repara mecanic țesuturile care au fost deteriorate sau sunt malformate (paliază); sau

susține și/sau stimulează procesele înnăscute de vindecare ale organismului în timp ce corpul-minte face munca de vindecare (vindecare).

Tratamentul curativ presupune stimularea întregului organism să se vindece singur. Atenuarea și suprimarea simptomelor nu ajută la stimularea autovindecării. Paliația tinde să creeze efectul opus și suprimarea de fapt împiedică eforturile întregului corp-minte de a se autovindeca.

majoritatea oamenilor, laici și profesioniști deopotrivă, încă nu se gândesc la suprimarea febrei ușoare cu antipiretice.

În schimb, vitalismul consideră aceste simptome ca fiind produsul unui fenomen constructiv și stimulează și încurajează terapeutic acest proces de vindecare dirijată. În loc să încerce pur și simplu să elimine un agent patogen, așa cum ar putea face terapia mecanicistă, vitalismul se concentrează mai mult pe creșterea rezistenței organismului la acel agent. Asta nu înseamnă că vitaliștii obiectează la eliminarea agentului, ci doar că aceasta ar trebui făcută în contextul creșterii simultane a rezistenței (cu alte cuvinte, scăderea susceptibilității). Importanța acestei abordări devine evidentă atunci când se recunoaște că boala este posibilă numai atunci când sunt prezente atât un agent patogen, cât și o susceptibilitate la acel agent.

Reacțiile de vindecare pot lua mai multe forme. În primul tip, răspunsul unui organism la un agent patogen nu produce simptome. Atunci când organismul este capabil să se apere cu ușurință de agent, niciun simptom nu este perceptibil. Acesta este un proces homeostatic comun și este demonstrat atunci când un potențial agent patogen, cum ar fi streptococul Ș-

hemolitic, este cultivat din gâtul unei persoane sănătoase. Cu toate acestea, atunci când organismul este mai susceptibil sau puterea relativă a agentului patogen este mai mare, se atinge un prag și simptomele devin perceptibile. Reacțiile de vindecare de succes de acest tip includ boli acute viguroase care se rezolvă rapid. Primii medici naturisti ar fi numit aceste reacții acute „crize de vindecare". Pe măsură ce susceptibilitatea organismului crește în raport cu puterea agentului patogen, există o probabilitate mai mare ca încercarea de vindecare să nu aibă succes. Când o astfel de reacție este nereușită, dar viguroasă, poate rezulta moartea, cu excepția cazului în care există aplicarea în timp util a terapiei vitaliste sau mecaniciste. Exemple ale acestei situații sunt meningita bacteriană acută și holera.

Când încercarea de vindecare este slabă și, prin urmare, ineficientă, reacția trece de obicei în stadiul de „boală cronică". Vitaliștii observă că suprimarea pare să mărească probabilitatea ca reacția să fie forțată să intre într-un stadiu atât de cronic. În această situație, reacția este „focnită" și cel mai adesea organismul nu poate depăși agentul patogen neasistat. Pur și simplu „se menține pe cont propriu" și pe măsură ce starea generală de sănătate a organismului scade de-a lungul anilor, reacția degenerează treptat, producând simptome care devin mai puțin benigne pe măsură ce trece la o patologie terminală. Atenuarea simptomelor în această fază a bolii contribuie la scăderea sănătății în timp, deoarece atenuarea înseamnă că susceptibilitatea sau problema de bază nu este abordată într-o manieră curativă. Dacă organismul poate fi stimulat terapeutic pentru a produce o reacție de vindecare mai viguroasă, adesea poate finaliza cu succes încercarea inițială de vindecare. Această reacție augmentată este un alt exemplu de criză de vindecare naturistă și ar fi numită și „agravare" de către vitaliștii care practică medicina homeopatică.

Intervenirea mecanică prin ameliorarea simptomelor nu stimulează sau încurajează răspunsul de vindecare; de obicei inhibă de fapt răspunsul de vindecare. În schimb, terapiile vitaliste pot fi foarte eficiente în a ajuta aceste reacții de vindecare, deoarece scopurile unor astfel de terapii sunt exact aceleași cu cele ale organismului. Astfel, se crede că medicina vitalistă funcționează deoarece, onorând acest proces și întărind astfel întregul organism, încurajează un efort de vindecare mai eficient. În mod ideal, organismul este apoi capabil să accelereze și să-și completeze reacția împotriva agentului patogen, ducând la dispariția permanentă a simptomelor pe măsură ce revine la o stare de sănătate.

Ar fi naiv să spunem că fiecare etapă a reacției de vindecare este pozitivă și în interesul organismului sau că niciun simptom nu trebuie atenuat. Vitalistul modern recunoaște că intervenția paliativă este uneori necesară. În contrast, este important de reținut că intervenția mecanicistă de rutină poate încuraja propriile scenarii cele mai defavorabile. Când terapiile mecaniciste suprimă cu succes reacția de vindecare aleasă a unui organism, este adesea produs un răspuns mai puțin eficient și mai puțin dorit. Prin urmare, atunci când apare supresia, aceasta poate duce la o situație medicală mai complicată. În consecință, însăși practica medicinei mecaniciste tinde să întărească convingerea practicianului că o astfel de intervenție este de obicei necesară. Trebuie remarcat, totuși, că nu toate intervențiile mecaniciste duc la suprimare. Se întâmplă mai rar atunci când agentul patogen poate fi eliminat cu ușurință, cum ar fi utilizarea unui antibiotic în infecțiile bacteriene acute

nerecurente sau când sunt utilizate terapii relativ neinvazive, cum ar fi medicamentele naturale.

Al doilea tip de situație producătoare de simptome apare atunci când organismul produce simptome ca răspuns la o leziune organică care decurge din influența patologică directă a unui agent patogen. Acestea ar putea fi numite „simptome morbide”, dintre care exemple sunt simptome din masa unei tumori invazive, dificultăți de respirație din cauza emfizemului și durerea unei leziuni sau infarct miocardic. Trebuie menționat că chiar și aceste simptome sunt rezultatul efortului general al organismului de a menține homeostazia, iar simptomele benigne sunt deseori prezente. În plus, un simptom morbid nu este neapărat produs dintr-un motiv negativ. De exemplu, durerea este valoroasă ca indicație a leziunilor tisulare. După cum se poate observa, multe, dacă nu majoritatea, dintre aceste situații implică boala în stadiu terminal. Aici terapiile mecaniciste pot fi foarte pozitive atunci când scopurile terapiei nu intră în conflict cu cele ale organismului.

Există cazuri în care o intervenție mecanicistă invazivă va fi probabil necesară pentru a salva „vieți și membre”. Acestea includ condiții precum defecte de naștere și genetice, leziuni traumatice grave, situații de criză, infecții copleșitoare și multe afecțiuni maligne. Din păcate, nici intervenția mecanicistă nu garantează un rezultat de succes. Chiar și în aceste situații, totuși, eficacitatea terapiei vitaliste și naturale nu trebuie subestimată, iar utilizarea lor concomitentă va spori cu siguranță orice intervenție mecanicistă.

Conceptul de simptome benigne și morbide poate fi un instrument util pentru a ajuta la înțelegerea proceselor de vindecare și boli, dar în multe situații, este posibil să nu fie posibilă clasificarea tipului de simptome produse. O regulă generală, totuși, ar fi că practic toate simptomele care însoțesc bolile reversibile sau funcționale sunt benigne. În contrast, multe dintre simptomele asociate cu leziunile traumatice și patologia în stadiu terminal ar fi simptome morbide.

Medicina stiintifica

Deși mecanismul și vitalismul reprezintă perspective opuse, sistemele de medicină care reprezintă aceste filozofii pot fi testate și examinate cu succes prin metoda științifică. Asta nu înseamnă că filosofia vitalismului a fost dovedită fără îndoială – doar că validitatea intervențiilor vitaliste poate fi demonstrată științific. Dacă o terapie poate fi dovedită eficientă, eficacitatea implică acuratețea filozofiei pe care se bazează. Din păcate, foarte puține dintre resursele vaste ale comunității biomedicale au fost direcționate către investigarea medicinei vitaliste.

Medicina convențională, ca sistem dominant de îngrijire a sănătății și reprezentant al mecanismului, și-a revendicat titlul de „medicină științifică”. Cu toate acestea, nu este în mod inerent nici mai mult sau mai puțin științific decât medicina vitalistă. Un sistem este științific numai atunci când îndeplinește criteriile metodei științifice. Această metodă necesită colectarea datelor prin observare și experimentare și formularea și testarea ipotezelor. Știința neprejudiciabilă poate studia în mod eficient orice sistem, dar

cercetătorul trebuie să înțeleagă paradigma particulară a sistemului. Experimentele pe o terapie vitalistă bazată pe un model reducționist și mecanicist nu vor fi construite pentru a arăta succes, sau dacă arată succes, va fi complet fortuit.

Criteriile metodei științifice pot fi îndeplinite de medicina vitalistă, dar numai atunci când cercetătorii recunosc că nu poate fi studiată ca și cum ar fi reducționistă sau bazată pe un model simplist de cauzalitate liniară. Atunci când modelul experimental recunoaște complexitatea unui sistem viu într-un context social (adică, holism și bucle circulare de cauzalitate/feedback), medicina vitalistă se dovedește a fi atât verificabilă, cât și reproductibilă și, prin urmare, științifică. Din păcate, din cauza dominației sale politice și economice actuale, medicina convențională este în poziția de a dicta (prin controlul economic și al publicațiilor) că cercetarea și, prin urmare, metoda științifică va fi aplicată în primul rând asupra ei înșiși. Rezultatul este că majoritatea practicienilor convenționali resping medicina vitalistă, împreună cu toate alternativele, ca neștiințifice. În mod ironic, majoritatea medicilor vitaliști au, de asemenea, o pregătire extinsă în medicina mecanicistă și/sau convențională. În general, ei sunt capabili să practice mecanic și fac acest lucru într-o măsură mai mare sau mai mică.

P FILOZOFIA NATUROPATĂ

Vis Medicatrix Naturae

Medicii naturopati susțin că toată vindecarea adevărată este rezultatul vis medicatrix naturae (puterea vindecătoare a naturii). Din păcate, unii oameni din domeniul medicinei alternative (inclusiv unii medici naturisti și studenți) au translocat în mod greșit acest concept în terapie. Acești practicieni tind să opereze ca și cum această „putere de vindecare" ar fi o proprietate intrinsecă a terapiei naturale sau a substanței medicinale în sine. În schimb, susținătorii vitalismului și medicinei naturiste au înțeles întotdeauna că „puterea de vindecare a naturii" este o proprietate inerentă a organismului viu. Vis medicatrix naturae este „dorința" și capacitatea organismului viu de a se vindeca. După cum am menționat, procesul homeostatic exemplifica cel mai bine acest lucru.

Din punct de vedere istoric, naturopatia este un sistem vitalist de medicină. Cu toate acestea, în ultimii 120 de ani, eclectismul său i-a permis să încorporeze o serie de terapii care pot funcționa mecanic. Ceea ce face ca aceste terapii mecaniciste să fie acceptabile, având în vedere fundamentul vitalistic al medicinei naturiste, este accentul pus pe satisfacerea nevoilor pragmatice de îngrijire a sănătății ale fiecărui pacient. Deci aplicarea vis medicatrix naturae în practică este ajustată constant în funcție de situația în cauză.

În mod ideal, practica naturistă presupune doar utilizarea terapiilor care susțin organismul și încurajează procesul de vindecare intrinsecă a acestuia să funcționeze mai eficient, evitând în același timp utilizarea medicamentelor și a procedurilor care interferează cu funcțiile naturale sau au efecte secundare nocive. Prin urmare, sunt preferate medicamentele și terapiile naturiste, deoarece atunci când sunt utilizate corect și în circumstanțe adecvate, sunt cele mai puțin dăunătoare, cele mai puțin invazive și cele mai

capabile să funcționeze în armonie cu procesul natural de vindecare intrinsec. În plus, constituenții lor au fost întâlniți în natură de milioane de ani. Această perioadă lungă de expunere a permis organismului să dezvolte căi metabolice capabile să utilizeze, să proceseze și să detoxifice în mod eficient aceste medicamente.

Întregul organism este implicat în încercarea de vindecare, astfel încât cea mai eficientă abordare a diagnosticului și tratamentului este să luați în considerare întreaga persoană. Pe lângă constatările fizice și de laborator, se acordă o atenție importantă atitudinii pacientului, stării psihologice și spirituale, circumstanțelor sociale, stilului de viață, alimentației, eredității și mediului. O atenție deosebită acordată individualității și susceptibilității la boală a fiecărei persoane este esențială pentru evaluarea și tratamentul adecvat al oricărei probleme de sănătate.

Medicii naturopati susțin că majoritatea bolilor este rezultatul direct al ignoranței și încălcării a ceea ce s-ar numi în mod tradițional „legile vieții naturale". Aceste reguli generale de stil de viață (inclusiv dieta) se bazează pe conceptul că există un mediu (atât intern, cât și extern) care optimizează sănătatea unui organism. Analiza stilurilor de viață paleolitice și a culturilor sănătoase, primitive și moderne, oferă medicilor naturisti și strămoșilor lor multe indicii cu privire la ceea ce ar trebui să implice un stil de viață sănătos.

În cea mai mare parte a istoriei moderne, știința biomedicală s-a concentrat în primul rând pe cercetarea bolnavilor. Recent, a început în sfârșit să evalueze ce reprezintă un stil de viață sănătos. Spre surprinderea nimănui, acest stil de viață arată ca același susținut de medicii naturisti în ultimii 120 de ani. Un stil de viață sănătos ar putea fi generalizat pentru a include următoarele:

Consumul de alimente naturale nerafinate

Obținerea unei cantități adecvate de exerciții și odihnă

Trăind un stil de viață moderat

Având atitudini constructive și creative

Conectarea socială cu alte persoane

Fiind prezent la aspectele spirituale ale vieții

Evitarea toxinelor și a mediului poluat

Menținerea eliminării corespunzătoare

De asemenea, este important să controlăm aceste zone în timpul bolii pentru a elimina cât mai multe stresuri inutile și pentru a optimiza șansele ca încercarea de vindecare a organismului să aibă succes. Prin urmare, educația și responsabilitatea pacientului, modificarea stilului de viață și medicina preventivă sunt fundamentale pentru practica naturistă.

Deși practica medicinii naturiste se bazează pe vis medicatrix naturae, ea recunoaște, de asemenea, că intervenția mecanicistă în procesul bolii este uneori eficientă și, uneori, absolut necesară. Prin urmare, medicii naturisti tratează pacienții cu o mare varietate de modalități terapeutice vitaliste și mecaniciste. Circumstanțele și scopul terapiei sunt cele care determină în cele din urmă care abordări sunt utilizate. Medicii naturopati au o tradiție îndelungată de a integra cele mai bune aspecte ale medicinei tradiționale, alternative și convenționale în interesul pacientului. După caz, pacienții sunt îndrumați către alți practicieni din domeniul sănătății. Ori de câte ori este posibil, se depun toate eforturile pentru a utiliza toate tehnicile de tratament într-o manieră armonioasă cu filosofia naturistă.

Medicamente și terapii naturiste

În mod tradițional, medicamentele administrate și prescrise de medicii naturisti au fost în primul rând naturale și relativ neprocesate. Pot fi definite patru categorii de medicamente naturiste.

Prima constă din substanțe găsite în natură care au fost doar procesate minim. Exemplele includ, dar nu se limitează la, alimente, aer curat și apă și ierburi întregi. Primii practicanți de „cură în natură" au folosit în primul rând această categorie. A doua categorie implică agenți extrași sau fabricați din produse naturale. Deși aceste medicamente au fost supuse procesării, constituenții lor sunt încă în forma găsită în substanța naturală originală. Aceste prime două tipuri de substanțe medicinale naturale au constituenți sinergici care permit utilizarea lor în doze mai mici, rezultând un indice terapeutic mai larg și mai sigur. Exemple din această categorie sunt tincturile și alte extracte botanice, medicamentele homeopatice, extractele glandulare și alte substanțe de origine animală.

A treia categorie de medicamente naturale cuprinde acele substanțe medicinale foarte procesate care sunt derivate dintr-o sursă naturală. Adesea, totul a fost eliminat din astfel de substanțe, cu excepția ingredientului activ identificat și nu mai au niciun constituent sinergic. Exemple dintre acestea sunt numeroasele nutraceutice noi obținute din substanțe vegetale, constituenți ai căilor biochimice, enzime, aminoacizi, minerale, vitamine și alte extracte alimentare.

A patra categorie care poate fi considerată naturală sunt acele medicamente fabricate despre care se presupune că sunt identice cu substanțele naturale. Acestea au avantajul de a fi mai puțin costisitoare și sunt de obicei disponibile în concentrații mai mari. Exemple de aceste medicamente naturale fabricate includ hormoni bioidentici, vitamine sintetice și analogi ai constituenților vegetali și animale. Cu toate acestea, utilizarea lor este un compromis deoarece:

Este dificil de determinat dacă sunt echivalentul produsului natural.

Le lipsesc componentele sinergice naturale.

Acestea includ contaminanți din procesul de fabricație; acești contaminanți sunt adesea similari din punct de vedere chimic și structural cu medicamentul dorit, dar în general interferează cu căile normale, mai degrabă decât să le intensifice.

Medicii naturopati folosesc, de asemenea, multe terapii naturiste. Ceea ce face o terapie naturală este că este derivată dintr-un fenomen al naturii și este folosită pentru a stimula organismul să se vindece singur. Exemple ale acestor fenomene sunt aerul, lumina, căldura, electricitatea, sunetul și forța mecanică. Unele dintre aceste terapii naturale sunt manipularea mecanică și manuală a țesuturilor osoase și moi (terapie manipulativă naturopatică), modalități de fizioterapie (de exemplu, electroterapie și ultrasunete), hidroterapie și terapie cu exerciții fizice. Medicii naturopati folosesc, de asemenea, modificarea stilului de viață, consiliere și terapii sugestive. Toate aceste terapii sunt discutate mai detaliat în alte capitole.

Practică de familie și de specialitate

Medicii naturopati, ca și alte tipuri de furnizori de asistență medicală primară, dezvoltă practici care corespund intereselor și abilităților lor personale. Deși majoritatea sunt angajați în practica generală și de familie, mulți s-au specializat și în modalități terapeutice particulare și/sau tipuri de probleme de sănătate. În toate situațiile, totuși, accentul este încă pus pe tratarea întregii persoane. Practicarea medicinei de familie necesită utilizarea unor medicamente, tehnici și dispozitive care nu sunt naturale, dar se numără printre serviciile cuprinzătoare de medicină de familie oferite de profesia de naturist.

În epoca modernă a medicinei naturiste, multe state au extins domeniul de aplicare, astfel încât medicii naturisti practică acum la fel ca alți practicieni de asistență medicală primară cu drepturi de prescripție farmaceutică. Cu toate acestea, medicii naturisti abordează, în general, utilizarea produselor farmaceutice în mod diferit față de medicii convenționali. Ele sunt văzute ca intervenții temporare care trebuie utilizate pentru a sprijini pacientul, în timp ce alte terapii naturale, mai vitaliste, sunt folosite pentru a ajuta pacientul să-și recupereze sănătatea, cu scopul final de a nu mai avea nevoie de medicament.

Mulți medici naturisti au dezvoltat, de asemenea, expertiză avansată în diferite modalități terapeutice naturale. Acești practicieni au investit de obicei în formarea postuniversitară, cum ar fi cea disponibilă prin rezidențiate. Trei specialități terapeutice care merită menționate sunt nașterea naturală, acupunctura și homeopatia. Există, de asemenea, o tendință în creștere de specializare în sisteme de organe (de exemplu, gastroenterologie) sau boli (de exemplu, cardiologie).

P CONTINUUMUL FILOZOFIC

Când diferitele sisteme de vindecare sunt examinate și plasate pe un continuum filozofic, mecanismul și vitalismul se află la capete diferite ale aceluiași spectru de îngrijire a sănătății. Ambele capete ale acestui continuum de îngrijire a sănătății au punctele lor forte și punctele slabe. Medicina mecanicistă este eficientă pentru traume, îngrijire de criză, boala în stadiu terminal și multe tulburări acute. Cu toate acestea, este în esență un eșec pentru

boala cronică. Medicina convențională consideră că majoritatea bolilor cronice sunt incurabile. Medicina vitalistă, în schimb, are cele mai dramatice succese cu bolile cronice și este eficientă cu multe tipuri de boli acute. Nu este foarte eficient în îngrijirea traumatismelor și în situații de criză sau în stadiul terminal al bolii, deși poate fi un complement foarte util pentru medicina convențională. După cum se poate observa, ambele capete ale spectrului de îngrijire a sănătății sunt necesare dacă trebuie îndeplinite nevoile de îngrijire a sănătății fiecărui pacient.

Deși aspectele medicinei naturiste (de exemplu, hidroterapie constituțională) și ale medicinei convenționale (de exemplu, chimioterapie) reprezintă arhetipurile vitalismului și mecanismului, spațiul dintre capetele acestui spectru este o zonă gri în care atât medicii naturisti, cât și medicii convenționali operează în mod continuu. Medicii naturopati integrează terapiile vitaliste cu terapiile mecaniciste, dar nu este posibil ca toată lumea să fie experți în toate. Marea majoritate a medicilor naturisti sau conventionali nu pot invata si practica cu competenta toate tipurile de ingrijire a sanatatii. În consecință, pentru a satisface în mod eficient nevoile de îngrijire a sănătății ale societății, este necesar să se creeze un sistem integrat de îngrijire a sănătății. Un astfel de sistem integrat ar avea atât practicieni vitaliști, cât și mecanici care lucrează împreună în aceleași setări clinice.

Tendințele culturii populare și ale științei biomedicale care încep în sfârșit să studieze medicina alternativă sugerează că crearea unui sistem integrat de îngrijire a sănătății este acum în curs. Cu toate acestea, nu este nevoie de o mare abilitate pentru ca un medic mecanicist să treacă de la administrarea unui medicament sintetic pentru o boală la administrarea unei substanțe medicinale naturale (ambele intervenții orientate mecanic). Dacă medicina naturistă devine doar un alt sistem mecanic care folosește substanțe medicale naturale pentru a trata boala (în loc de un sistem identificat cu tratarea întregii persoane în mod vital), își va pierde nișa unică într-un sistem integrat de îngrijire a sănătății. Pentru a supraviețui și a prospera în acest nou mediu, medicina naturistă trebuie să-și păstreze rădăcinile vitaliste. Cu o pregătire temeinică în vis medicatrix naturae, medicina naturistă modernă va înflori și va atinge o poziție de lider pe măsură ce paradigma dominantă a îngrijirii sănătății se va schimba la medicina integrată a viitorului.

P CONCLUZIE

Practica medicinei naturiste poate fi rezumată cel mai simplu ca ajutând corpul-minte să se vindece în cel mai puțin invaziv, cel mai fundamental mod curativ posibil. Această abordare nu este legată de nicio terapie sau modalitate anume, ci mai degrabă este orientată către un amestec rațional de principii vitaliste și mecaniciste care lucrează cu întreaga persoană și educă pacientul în căile sănătății.

Pe măsură ce cunoștințele naturiste despre sănătate și boli cresc, se vor adăuga noi terapii și abordări ale îngrijirii sănătății, deoarece acestea satisfac principiul vis medicatrix naturae. Odată cu integrarea sistemului mai larg de îngrijire a sănătății, locul medicinii naturiste este asigurat ca profesie care înțelege cu adevărat puterea de vindecare a fiecărei ființe umane unice.

LITTURĂ A MULTE

Baer HA. Potențiala întinerire a naturopatiei americane ca o consecință a mișcării holistice pentru sănătate. Med Anthropol. 1992;13:369-383.

Coulter HL. Moștenire împărțită. Richmond, CA: North Atlantic Books; 1975 (vol. 1), 1977 (vol. 2), 1982 (vol. 3), 1994 (vol. 4).

Coulter HL. Știința homeopată și medicina modernă. Richmond, CA: North Atlantic Books; 1980.

Dubos R. Mirajul sănătății: utopii, progres și schimbare biologică. New York: Harper; 1959:131.

Kirchfeld F, Boyle W. Medicii naturii: pionierii medicinii naturiste. Portland, OR: Medicina Biologica; 1994.

Lindlahr H. Filosofia terapiei naturale. Maidstone, Kent, Marea Britanie: Maidstone Osteopathic Clinic; 1975.

McKee J. Sănătatea holistică și critica medicinei occidentale. Soc Sci Med.

1988;26:775-784.

McKeown T. Rolul medicinei: vis, miraj sau nemesis? Oxford: Basil Blackwell; 1979.

Payer L. Medicină și cultură: varietăți de tratament în Statele Unite, Anglia, Germania de Vest și Franța. New York: Henry Holt and Company; 1988.

Schubert-Soldern R. Mecanism și vitalism: aspecte filozofice ale biologiei. South Bend, IN: University of Notre Dame Press; 1962.

Selys H. Stresul vieții. New York: McGraw-Hill; 1956.

Sinnott E. Podul vieții: de la materie la spirit. New York: Simon și Schuster; 1966.

Spitler HR. Naturopatia de bază: un manual. New York: Asociația Americană de Naturopat; 1948.

Zeff JL. Procesul de vindecare: o teorie unificatoare a medicinei naturiste. J Nat Med. 1997;7:122-125.

Placebo și puterea de a vindeca

Peter W Bennett, ND, RAc

P INTRODUCERE

Ca organisme vii, am evoluat cu o capacitate înnăscută de autovindecare. Medicii naturopati s-au bazat întotdeauna în cadrul clinic pe această capacitate de auto-vindecare a individului. Puterea de vindecare a corpului, „forța vieții", este o piatră de temelie a filozofiei și tratamentului naturist. Puterea „interioară" de a vindeca este unul dintre marile mistere ale medicinei și ne trebuie ca medici, indiferent de organismul nostru de autorizare, să înțelegem biologia și fiziologia care înconjoară procesele care ghidează și controlează acest fenomen. Urmând această logică, o problemă centrală care trebuie explorată și luată în considerare este aceea că răspunsul placebo a arătat științei medicale că mintea unui pacient are un rol puternic în terapie. Deoarece definiția și înțelegerea minții umane provoacă un consens asupra înțelegerii și înțelegerii noastre colective, este firesc ca funcția și utilizarea placebo să fie o zonă de mit și neînțelegere, mai degrabă decât o zonă de înțelepciune și perspicacitate.

Pe măsură ce timpul trece, medicina nu a reușit să stimuleze și să utilizeze capacitatea de vindecare subliminală a minții. O revizuire recentă a literaturii privind placebo în Lancet1 a concluzionat că efectul placebo are o dimensiune multisistem fiziologic complexă și ar trebui încurajat în situația clinică pentru a optimiza sănătatea și vindecarea; un rezumat la care a ajuns acest autor acum 25 de ani. În noiembrie 2000, 17 centre de sănătate și agenții s-au adunat timp de 3 zile pentru a explora știința auto-vindecării ascunsă în puterea placebo. Această conferință s-a concentrat pe fiziologia mentală puternică a placebo și pe potențialul său de a afecta cursul bolii umane.2 Una dintre concluziile conferinței a fost că „răspunsul placebo" are potențial utilizare pentru aplicații medicale și necesită o explorare suplimentară.

Cercetările au arătat că impresiile și gândurile din mintea pacientului și intenția medicului curant au un efect măsurabil asupra sănătății pacientului. Capacitatea minții pacientului de a afecta procesul practic al oricărei boli a fost bine documentată3,4, iar mecanismele și căile interne prin care mintea poate afecta pozitiv sau negativ procesele imunitare și de vindecare au fost investigate în literatura științifică a psihoneuroimunologiei. școli de medicină pentru a preda potențialul de vindecare al minții umane.

Gândirea medicală convențională și-a transformat opinia despre placebo de la cea a unui peiorativ din secolul al XIX-lea la un concept care rezumă interacțiunile complexe minte-corp care afectează puterea oamenilor de a vindeca.2 Din păcate, cel mai modern abuz al conceptului de placebo vine de la criticii părtinitori ai medicinei alternative care au ales să eticheteze efectele benefice ale acestor terapii placebo. Acești critici resping știința vindecării naturale ca fiind un fenomen imaginar și ultimă soluție pentru medicii șarlatani care nu au tratamente medicale reale de oferit pacienților lor.7

Cel mai interesant aspect al literaturii despre placebo este explorarea gradului de potențial al minții de a influența sănătatea umană. „Puterea placebo” se bazează pe capacitatea înnăscută a corpului de a se vindeca spontan, un principiu fundamental al medicinei naturiste. Acest punct separă îngrijirea oferită de medicii naturisti de abordările farmaceutice și chirurgicale ale procedurilor medicale actuale „standard de îngrijire”. Dacă sunt examinate texte medicale uzuale de medicină internă sau de îngrijire ambulatorie, cuvântul „vindecare” nu se găsește în index. Cu excepția evaluării diagnostice a „bolilor autolimitante” și „spontane”.

regresie”, capacitatea organismului uman de a se auto-îndrepta și de a se repara dintr-o stare de boală acută sau cronică nu este explorată în medicina modernă decât sub denumirea de „răspuns placebo”. Răspunsul placebo, prin urmare, reprezintă toate variabilele „necunoscute” care conspiră pentru a vindeca un pacient în ciuda intervenției farmaceutice și chirurgicale. Deși pare a fi o zonă naturală de dezvoltat în mediul clinic și spitalicesc, separarea fundamentală a minții și a corpului în gândirea medicală convențională poate încetini o standardizare a îngrijirii care implică în mod activ speranțele și convingerile tuturor pacienților care urmează tratament.

P RĂSPUNS PLACEBO

Răspunsul placebo reprezintă puterea minții, prin intenție, de a efectua (1) o schimbare în sine, (2) o schimbare a celor din jur și (3) o schimbare a mediului în care trăim. Sa observat că intenția afectează mașinile8 și sistemele biologice de la distanță.9 Sistemele influențate la distanță includ activitatea electrodermală a altei persoane, tensiunea arterială și activitatea musculară; orientarea spațială a peștilor; activitatea locomotorie a mamiferelor mici și rata de hemoliză a globulelor roșii umane. Rugăciunea, un exemplu de intenție, a fost studiată pe larg ca modalitate de vindecare terapeutică.10 Un studiu a arătat un rezultat dramatic în recuperarea unității cardiace intensive atunci când pacienții erau rugați pentru cineva dintr-o locație îndepărtată.11 Pacienții din acest studiu au fost de 5 ori mai puțin probabil să necesite antibiotice, de 3 ori mai puțin șanse să sufere de edem pulmonar, de 12 ori mai puțin probabil să sufere de edem pulmonar și de 12 ori lestudo lesstră. probabil să sufere mortalitate cardiacă.

Sistemele noastre biologice trebuie să se conformeze legile fizicii. Fizica modernă a investigat efectul unui observator asupra sistemului observat. S-a demonstrat că un electron va dobândi o axă de măsură definită în procesul de măsurare. Teorema lui Bell susține ideea că universul nostru este format din particule unificate instantaneu ca un întreg indivizibil; sistemele noastre homeostatice biologice nu pot fi analizate în termeni de părți independente. Natura interconectată a sistemelor noastre biologice este cunoscută de mii de ani; conceptul budist antic de „fenomene interdependente” descrie cu acuratețe această paradigmă.

Sistemul nostru medical actual nu sa schimbat odată cu evoluțiile fizicii moderne. Aceste idei moderne ale sistemelor biologice sunt diametral opuse paradigmelor carteziene conform cărora mediul nostru intern și extern constă din părți separate unite prin

conexiuni locale. Medicina trebuie să facă un „salt cuantic” pentru a prinde din urmă cunoştinţele pe care le deţinem despre mediul nostru prin fizica cuantică. Putem vedea clar că este imposibil ca un medic să observe un pacient fără ca observaţia să afecteze sănătatea pacientului.

Pierre Teilhard de Chardin a postulat, iar Rupert Sheldrake a demonstrat, posibilitatea unui „câmp morfogenetic” pentru comunicarea subliminală cu toţi membrii speciei noastre.12 Efectul gândirii umane asupra altor membri ai societăţii a fost descris în societatea umană încă de la începutul culturilor noastre timpurii.

Medicii naturopati cred că organismul are o capacitate puternică de a menţine sănătatea şi de a se reface la o stare sănătoasă după boală, în virtutea puterii sale inerente de vitalitate. Acest mecanism homeostatic de vindecare a fost selectat de natură în acelaşi mod în care au fost selectate organele pe care le considerăm vitale pentru supravieţuirea noastră. Vindecarea are loc fără ajutorul pur şi simplu prin menţinerea unui mediu care nu împiedică calea de vindecare.

Deoarece literatura de specialitate placebo documentează fundamentele filozofice ale modelului de îngrijire a sănătăţii naturiste, este important să revizuim întregul domeniu de aplicare al acestui subiect. Integrarea iniţiatorilor placebo cunoscuţi în practica clinică este esenţială pentru o bună îngrijire a pacientului.

P DE CE STUDII EFECTUL PLACEBO?

De sute de ani, medicii şi-au urmărit pacienţii răspunzând la terapii cu o gamă largă de rezultate. Unii pacienţi se recuperează complet, în timp ce alţii, cu boli şi terapii aparent identice, se ofilesc şi mor. Astăzi, un medic calificat poate diagnostica corect starea unui pacient prin aplicarea tehnicilor sofisticate ale medicinei moderne. Apoi, poate fi prescrisă o terapie adecvată, a cărei eficacitate a fost dovedită temeinic în cercetări şi studii clinice. Prin acest proces pacientul va fi primit cea mai bună îngrijire disponibilă prin tehnologia medicală actuală. Cu toate acestea, dacă diagnosticul, terapia şi interacţiunea terapeutică nu stimulează speranţa, credinţa şi credinţa pacientului, şansele de succes sunt diminuate măsurabil. S-a demonstrat în mod repetat în literatura de specialitate despre efectul placebo13, psihoneuroimunologie5 şi psihosomatică,14 comportamentală,15,16 şi psihiatrică17, că convingerile atât ale pacientului, cât şi ale medicului, precum şi încrederea lor unul în celălalt şi proces, generează o parte semnificativă a rezultatelor terapeutice18.

Placebo şi efectul său nu sunt separate de niciun aspect al interacţiunii terapeutice şi nici nu sunt „variabile neplăcute” care tulbură un tablou clinic clar. Mai degrabă, ei transmit medicului un mesaj puternic: este propriul sistem de credinţă al pacientului care mobilizează puterile inerente de vindecare ale minţii. Studiind efectul placebo, un medic este mai capabil să valorifice pe deplin această putere pentru a declanşa mecanismele interne de vindecare. Cu toate acestea, în ciuda cantităţii de documente, efectul placebo rămâne unul dintre domeniile cele mai greşit înţelese din medicina modernă.

Medicul ar trebui să se străduiască întotdeauna să stimuleze auto-vindecarea sau efectul placebo, cât mai deplin posibil, pentru a-și maximiza potențialul de vindecare. Într-o bună zi, medicii vor putea explora cele mai adânci adâncimi ale inconștientului pentru a accesa direct terapiile care ajută organismul în restabilirea homeostaziei interne. Modelul optim pentru îngrijirea sănătății este căsătoria tehnologiei medicale adecvate cu factorii care s-au dovedit a genera efectul placebo. Acest scenariu interesant strălucește la orizont ca îngrijirea sănătății viitorului.

Deoarece relația medic-pacient este un teren atât de fertil pentru stimularea răspunsului de vindecare19-21, este de folos medicului să înțeleagă natura fenomenului placebo pentru a realiza pe deplin acest potențial de vindecare.

P ISTORIA PLACEBO

Atât medicii moderni, cât și medicii primitivi și șamanii din trecut au folosit terapii ineficiente pentru a stimula vindecarea pacienților lor. După cum a observat Shapiro, „adevărata importanță a placebo reiese odată cu o trecere în revistă a istoriei tratamentului medical."22 S-a remarcat că terapiile istorice ale profesiei medicale și ale vindecătorilor tradiționali, „epurarea, vomitarea, otrăvirea, înțeparea, tăierea, cuparea, formarea de vezicule, sângerarea, lipitorii, încălzirea, înghețarea, transpirația, efectul șocat"23 și efectul placebo. Deși retrospectiv, aceste practici ar putea părea ridicole, toate aceste terapii au fost odată considerate eficiente. Ca un epilog jenant, literatura placebo a arătat că procedurile ineficiente sunt la fel de răspândite în medicina modernă ca și în coliba junglă a șamanului. Prin urmare, trebuie să ne întrebăm cum terapiile medicale nefondate pot supraviețui literaturii revizuite de colegi și secolelor de acceptare culturală.

Puterea credinței pacientului în potențialul de vindecare a fost observată în mod constant de-a lungul istoriei. Atât Galen, cât și Hipocrate au recunoscut efectul puternic al minții asupra bolii și au recomandat că credința, ritualul de tratament și o relație solidă medic-pacient ar putea oferi rezultate terapeutice importante.24 Recunoașterea puterii așteptării pozitive a fost consemnată frecvent în literatura medicală din secolele al XVII-lea și al XVIII-lea. În secolul al XVIII-lea, placebo a fost definit pentru prima dată ca o „metodă obișnuită de medicină".25 Pe măsură ce importanța terapiei medicamentoase a crescut în secolul al XIX-lea, termenul placebo a fost identificat cu medicamentele care implică substanțe care seamănă cu medicamente. Cu toate acestea, în anii 1940, din cauza creșterii cercetării dublu-orb, aceasta a devenit asociată cu substanțe inerte care au fost folosite pentru a înlocui medicamentele active.

P ORIGINEA TERMENULUI PLACEBO

Sensul original latin al placebo este „voi mulțumi".26 Deși termenul a avut o aplicație pur medicală în prima jumătate a secolului al XX-lea, înțelesul său a fost supus diverselor interpretări în ultimele câteva sute de ani.

Înainte de anii 1940, placebo erau substanțe inactive din punct de vedere farmacologic, precum ser fiziologic și pastilele de lactoză, folosite pentru a-i convinge pe pacienți că se

făcea ceva pentru ei - cu alte cuvinte, doctorul îi „plăcea" pacientului. Anii 1940 și 1950 au cunoscut o explozie a utilizării procedurilor experimentale dublu-orb pentru a evalua numărul tot mai mare de noi medicamente și proceduri medicale. A apărut suspiciunea că toate terapiile medicale conţin un element de fenomen placebo.27 Această nouă înţelegere a presat comunitatea ştiinţifică să ofere definiţii noi, mult mai largi.

Shapiro23 a oferit definiția clasică a unui placebo:

Orice procedură terapeutică (sau acea componentă a oricărei proceduri terapeutice) care este administrată în mod deliberat pentru a avea un efect sau, în neștire, are un efect asupra unui pacient, simptom, sindrom sau boală, dar care este în mod obiectiv fără activitate specifică pentru afecțiunea care este tratată. Procedura terapeutică poate fi administrată cu sau fără cunoștințele conștiente că procedura este un placebo, poate fi o procedură activă (non-inertă) sau inactivă (inertă) și include, prin urmare, toate procedurile medicale indiferent de cât de specifice - medicamente orale și parenterale, preparate topice, inhalante și proceduri mecanice, chirurgicale și psihoterapeutice. Placebo trebuie să fie diferențiat de efectul placebo care poate să apară sau nu și care poate fi favorabil sau nefavorabil. Efectul placebo este definit ca modificările produse de placebo. Placebo este, de asemenea, folosit pentru a descrie un control adecvat în cercetare.

O definiție mai exactă ar fi: „Efectul Placebo este procesul unui medic care lucrează cu procesele de auto-vindecare ale unui pacient. Răspunsul placebo înseamnă vindecare care rezultă din supraviețuirea naturală și mecanismele homeostatice de apărare ale pacientului."

Definiţiile moderne ale placebo se extind la natura, proprietăţile și efectele sale. Placebo poate fi cunoscut sau necunoscut, activ sau inactiv, pozitiv sau negativ în rezultate (efect placebo vs efect nocebo) și se poate extinde la toate formele de modalităţi diagnostice sau terapeutice28, așa cum este definit în continuare în Caseta 6-1.

P OBSERVAȚII CLINICE ALE TERAPIEI PLACEBO „CUNOSCUTE".

Unul dintre exemplele mai dramatice ale efectului placebo raportate în literatura medicală a implicat un pacient cu limfosarcom avansat, despre care Klopfer29 a raportat că este foarte susceptibil la credința pacientului într-un medicament experimental numit Krebozion. Când pacientul a început să administreze medicamente injectabile, entuziasmul lui era atât de intens încât „Masele tumorale se topiseră ca niște bulgări de zăpadă.

CASETA 6-1 Tipuri de placebo

Placebo cunoscut: placebo utilizat într-un experiment single-orb. Medicul știe că este placebo, dar pacientul nu.

Placebo necunoscut: Utilizarea dublu-orb a placebo. Nici medicul, nici pacientul nu știu că medicamentul este un placebo.

Placebo activ: orice substanță care are un efect fiziologic intrinsec care este irelevant pentru efectul placebo care rezultă. Efectul vasodilatator al niacinei ar face din aceasta un placebo activ bun.

Placebo inactiv: orice substanță care este utilizată cu intenție medicinală, dar care nu are un efect fiziologic inerent. În afară de efectul glucozei dintr-o pastilă de zahăr (sau, pentru a complica lucrurile, o reacție alergică la o componentă a substanței presupus inerte), nu are nici un efect fiziologic. Efect placebo: orice modificare care apare la un pacient ca rezultat al terapiei placebo.

Efectul Nocebo: orice modificări care apar ca urmare a terapiei placebo care sunt percepute ca negative sau contraproductive pentru calea de vindecare.

pe o sobă încinsă, și în doar câteva zile, aveau jumătate din dimensiunea lor inițială!"29 Injecțiile au fost continuate până când pacientul a fost externat din spital și a recăpătat o viață plină și normală, o inversare completă a bolii și a prognosticului ei sumbru.

În termen de 2 luni de la această recuperare, rapoartele conform cărora medicamentul Krebozion a fost ineficient s-au scurs presei. Aflând acest raport, pacientul a început rapid să revină la starea sa anterioară. Suspecti de recidiva pacientului, medicii lui au decis să profite de ocazie pentru a testa capacitățile dramatice de regenerare ale minții; a fost efectuat un studiu single-orb pe pacient folosind placebo pur. I s-a spus că a fost dezvoltată o nouă versiune de Krebozion care a depășit dificultățile descrise în presă și i s-a promis o parte din medicament de îndată ce a putut fi procurat.

Cu mult fast și ceremonie, s-a injectat placebo cu apă salină, crescând așteptările pacientului până la un smoală febril. Recuperarea din a doua stare aproape terminală a fost chiar mai dramatică decât prima. Masele tumorale s-au topit, lichidul toracic a dispărut, a devenit ambulator și chiar a revenit la zborul din nou. În acest moment, el era cu siguranță imaginea sănătății. S-au continuat injecțiile cu apă, deoarece făceau astfel de minuni. Apoi a rămas fără simptome timp de peste două luni. În acest moment, în presă a apărut ultimul anunț al Asociației Medicale Americane: „testele la nivel național arată că Krebozion este un medicament fără valoare în tratamentul cancerului". În câteva zile de la acest raport, pacientul a fost readmis la spital in extremis. Credința lui a dispărut acum, ultima lui speranță a dispărut și a cedat în mai puțin de două zile.29

Alte studii de caz placebo celebre sunt unul raportat de Cannon30 despre „moartea voodoo" cauzată de credință și unul raportat de Kirkpatrick,31 care a documentat regresia spontană a lupusului eritematos rezultat, parțial, din credința pacientului în îndepărtarea unui blestem.

Alte observații clinice

Credința îmbolnăvește, credința ucide, credința vindecă.32

Evans33 și Beecher34 au trecut în revistă, între ei, 26 de studii dublu-orb privind eficacitatea analgezicelor active în tratamentul durerii. În mod independent, ei au ajuns la concluzia că 35% dintre pacienții cu durere au experimentat o reducere cu 50% a simptomelor după administrarea placebo. Acestea au fost rezultate deosebit de remarcabile atunci când sunt privite în contextul observației lui Evans că

cu o doză standard de morfină, doar 75% dintre pacienți au prezentat o reducere cu 50% a durerii. La calcularea indicelui de eficiență al analgeziei placebo, o metodă adesea folosită pentru a determina eficiența relativă a medicamentelor, placebo a fost 0,56 la fel de eficient ca o doză standard de morfină. Acest lucru l-a determinat pe Evans să remarce: „Astfel, în medie, placebo nu este o treime la fel de eficient decât o injecție standard de morfină în reducerea durerii clinice severe de diferite tipuri, dar este de fapt cu 56% la fel de eficient.”33

După cum sa discutat anterior, placebo a fost evaluat într-o mare varietate de situații clinice, în plus față de gestionarea durerii (Caseta 6-2). Atunci când s-a observat că un fenomen precum placebo este activ în diverse situații clinice, cum ar fi intervenții chirurgicale, terapie medicamentoasă, psihoterapie și biofeedback și peste o serie de simptome fizice și mentale, concluzia că trebuie să fie un factor în toate aspectele medicinei este inevitabil.

Pe lângă varietatea de efecte pozitive pe care le produce placebo sunt și efectele nocebo, percepute ca fiind contraproductive pentru obiectivele terapeutice. Aceste reacții adverse sunt adesea în concordanță cu cele ale medicamentelor pe care pacienții cred că le primesc. De exemplu, studiile care măsoară efectele unei presupuse aspirine arată de obicei efecte nocebo ale durerii ulceroase.41

În homeopatie, agravările și ameliorările sunt observate în mod obișnuit atunci când se administrează un placebo pentru a respinge nevoia pacientului de a lua un medicament, în timp ce medicul homeopat așteaptă să vadă dacă un remediu cu potență ridicată va efectua o vindecare. Medicii homeopati raportează că placebo poate provoca anxietate și singurătate, precum și calm și ameliorarea imediată a insomniei.42

P MITURI PLACEBO

Investigarea înțelegerii placebo găsite în literatura medicală actuală a evidențiat concepțiile greșite care predomină cu privire la natura terapiei placebo și eficacitatea acesteia.42 Un studiu întreprins pentru a examina atitudinile medicilor și asistenților medicali cu privire la eficacitatea și utilizarea placebolor a arătat că ambele grupuri au subestimat numărul de pacienți care ar putea fi ajutați de placebo, după cum arată un model consecvent de utilizare a placebo43.

Placebo au fost folosiți pentru a dovedi că pacientul se înșeală prin diagnosticarea simptomelor psihogene la pacienții despre care se credea că exagerează, își imaginează sau își falsifică simptomele.

Placebo au fost folosiți în tratamentul pacienților alcoolici, psihotici și pretențioși, care nu erau agreați de personalul spitalului.

Placebo au fost utilizați ca tratament în situații în care tratamentele standard au eșuat sau pacientul se înrăutățea.

Aceste concepții greșite cu privire la natura placebo au explicat utilizarea greșită pe scară largă la pacienții care au fost percepuți ca necooperanți sau care au fost suspectați de falsificare.

TABELUL 6-1 Modificări fiziologice induse de placebo

NIDDM, diabet zaharat non-insulino-dependent.

Miturile despre placebo continuă să împiedice înțelegerea deplină a puterii inerente acestui aspect al îngrijirii sănătății. Cele mai comune mituri sunt discutate aici.44

Mitul 1

„Deoarece placebo tind să fie inerți din punct de vedere fiziologic, nu este posibil ca aceștia să aibă un efect asupra homeostaziei fiziologice."

Fapt. Cercetările au arătat că placebo au o gamă largă de efecte (Tabelul 6-1) care se găsesc în toate aspectele fiziologiei umane.

Mitul 2

„Placebo-urile sunt utile doar cu simptome care sunt asociate cu plângeri psihologice sau psihosomatice. Pacienții care au nevoie de un placebo sunt ipohondri cu imaginație vie și trebuie să fie atenuați cu ceva „să le mulțumească".

Fapt. Placebo s-a dovedit a fi eficient în îngrijirea tuturor tipurilor de pacienți, cu un nivel consistent de rezultate pozitive pentru o mare varietate de boli diagnosticate cu acuratețe.

Beecher18 a fost unul dintre primii care au alcătuit o listă a eficacității terapeutice a placebo, dezvăluind astfel o gamă largă de aplicații terapeutice despre care se credea anterior că se limitau doar la controlul durerii. El a concluzionat că „există prea puțină apreciere științifică și clinică a cât de importantă poate fi neconștientizarea acestor efecte placebo și cât de devastatoare poate fi pentru studiile experimentale, precum și pentru judecata clinică solidă, lipsa de atenție față de ele."18

Numărul mare și în continuă creștere de studii privind placebo și cercetarea dublu-orb (caseta 6-3) susține următoarea afirmație făcută de Beecher18 în urmă cu 30 de ani:

Multe medicamente „eficiente" au putere doar puțin mai mare decât cea a placebo. A separa chiar și efectele adevărate destul de mari față de cele ale placebo este evident dificil până la imposibil pe baza studiilor clinice.

impresie. Multe medicamente au fost lăudate pe baza impresiei clinice, când singura putere pe care o avea a fost aceea a unui placebo.

Mitul 3

„Efectul placebo se găsește numai în substanțele care sunt inerte."

Fapt. Fenomenele placebo au fost observate într-un spectru larg de discipline medicale, inclusiv chirurgie102, terapia medicamentoasă103 și biofeedback.104.

Mitul 4

„Pacientul care răspunde la placebo poate fi caracterizat ca cineva care are o dispoziție tipică nevrotică."43

Fapt. Deși multe studii au încercat să atribuie un tip de personalitate, dispoziție104,105 sau o anumită clasă epidemiologică106 pacientului care răspunde la placebo, acest lucru nu a fost încă bine demonstrat, deoarece, în condițiile potrivite, orice persoană poate deveni un reactor placebo.107,108.

După ce au analizat cea mai mare parte a cercetărilor pe acest subiect, Bush109 și Wolf și Pinsky36 au concluzionat că încercările de a încadra personalitățile într-un profil clinic au ignorat complexitatea minții umane. Gliedman et al98 au raportat în mod similar că vârsta, sexul, starea civilă, clasa socială și inteligența au fost factori neimportanti în determinarea răspunsului pacientului la placebo. Wolf a rezumat că încercările de a identifica reactorii placebo trebuie

„identifică natura simptomului tratat, motivația pacientului și a medicului, natura agentului de testare, modul de administrare al acestuia și situația de viață a subiectului la momentul testării. Punctul semnificativ aici nu este constatările aparent contradictorii ale investigatorilor cu privire la reactoarele placebo, ci mai degrabă că, în orice situație dată, răspunsurile la un placebo pot varia în comparație cu orice altă situație, iar semnificația situațiilor pentru subiecții umani nu poate fi duplicată exact. "36

P FARMACODINAMICĂ

Răspunsul fiziologic al placebo-ului „inert și inactiv" se extinde în domeniul farmacodinamicii medicamentelor. Au fost demonstrate curbele doză-răspuns, efectele cumulate (creșterea eficacității terapeutice cu doze repetate),110 puteri variabile ale analgeziei bazate pe așteptările pacientului la medicamente,64 interacțiuni medicamentoase36,111 și efecte de transfer39,105. Efectele placebo sunt atât de

pronunțate încât unii observatori au sugerat că pot depăși efectele atribuibile agenților farmacologici puternici.36

Ambalare și livrare

Mai multe studii au descoperit că eficacitatea terapiei placebo depinde de modul de administrare.48 De exemplu, un studiu a constatat că comprimatele verzi au îmbunătățit anxietatea, iar comprimatele galbene au îmbunătățit depresia,112 în timp ce un alt studiu a constatat că capsulele albastre au fost mai sedative, iar capsulele roz au fost mai stimulatoare.

Interacțiuni cu placebo

Benson113 a scris că credința pacientului a fost, de asemenea, o forță puternică în determinarea nivelului de ușurare oferit de placebo. O creștere a așteptărilor pacientului crește capacitatea medicului de a provoca un răspuns placebo. Chiar dacă pacienții știu că primesc placebo, așteptarea și ușurarea generate de interacțiunea terapeutică oferă rezultate pozitive.114 Importanța așteptării a fost demonstrată în continuare de observația că, cu cât nivelul de stres al pacientului este mai mare și cu cât nevoia acestuia de asistență este mai mare, cu atât eficacitatea placebo este mai mare. (LSD-25) nu ar putea avea niciun efect dacă i se spune pacientului că medicamentul este un placebo.104,115

Pacienții, cum ar fi eroii de război, care au suferit răni grave, dar nu au suferit multă suferință psihică legată de durere, au avut nevoie de mai puține medicamente pentru durere decât persoanele cu răni similare care au avut dureri care au generat anxietate și au conotat dezastru.116

P MECANISME DE VINDECAREA PLACEBO

Când animalele sau oamenii pot reacționa la propriile abateri de la homeostazie și când aceste abateri declanșează procese de restaurare, intervenția terapeutică, inclusiv placebo, are deja un substrat de recuperare pentru exploatare.15

O ființă umană are o capacitate intrinsecă de a se „îndrepta” – vis-a-vis medicatrix naturae (puterea vindecătoare a naturii). Aceasta este cheia de boltă a unei filozofii care a fost susținută de mii de ani de către medicii orientați către natură (vezi capitolul 5). Conceptul de mecanism homeostatic, de autoreglare este esențial pentru înțelegerea conceptelor de bază ale fiziologiei: buclele de feedback negativ controlează practic toate sistemele corpului. Potrivit lui Guyton,117 „corpul este de fapt o ordine socială de aproximativ 75 de trilioane de celule organizate în structuri funcționale diferite... [Fiecare celulă beneficiază de homeostazie și, la rândul ei, fiecare celulă își contribuie cu partea sa la menținerea homeostaziei”.

Organismul poate menține sănătatea și poate restabili o stare sănătoasă după boală în virtutea vitalității sale inerente. Aceasta face parte din definiția unui mecanism homeostatic; a fost selectat de natură în același mod în care au fost selectate organele vitale pentru

supraviețuirea noastră. Speciile supraviețuitoare sunt cele mai potrivite și cele mai capabile să facă față disfuncției. Acele organisme care pot tolera cele mai mari stresuri și mențin totuși o fiziologie normală sunt cele mai rezistente supraviețuitori și asigură abilitatea speciei de a crește limitele adaptării sale. Prin urmare, dat fiind că un organism se întreține singur atunci când se află într-un mediu pentru care a fost selectat, vindecarea are loc fără ajutor prin simpla menținere a unui mediu care nu obstrucționează calea de vindecare. Ca Norman

Cousins118 observa, „fără niciun ajutor, corpul uman este capabil să se prescrie singur. Face acest lucru datorită unui sistem de vindecare care nu este mai puțin real decât sistemul circulator, sistemul digestiv, sistemul nervos sau oricare dintre celelalte sisteme care definesc ființele umane și le permit să funcționeze."

Rolul emoțiilor

Începând cu anii 1970 și începutul anilor 1980, articolele de recenzie au început să examineze efectul minții asupra sistemului imunitar, subliniind mecanismele și căile care au dat naștere unui nou domeniu numit psihneuroimunologie. moartea subită și rapidă în timpul stresului psihologic122 și a monitorizat modificările funcției imune în timpul stresului emoțional123,124 toate au confirmat că emoțiile joacă un rol puternic în prognosticul unui pacient. Cannon30 și Tregear125 au documentat cazuri dramatice ale antropologilor pionieri care au fost martori ai puterii tabu-urilor și blestemelor de a ucide bărbați și femei puternice și sănătoase în culturile lumii a treia din Africa, America de Sud și Pacificul de Sud. Tregear125 a scris: „Am văzut un tânăr puternic murind în aceeași zi în care a fost tabuit [tabuizat]; victimele mor sub ea ca și cum forțele lor s-ar fi terminat ca apa."

Vis Medicatrix Naturae

Procesul de vindecare descris ca vis medicatrix naturae demonstrează puterea semnificativă și potențialul capacității de vindecare autogenerate. Pentru un medic, nu există un stimulator mai puternic al acestui mecanism de vindecare, efectul placebo, decât o interacțiune puternică medic-pacient. Doar trecerea prin ușa cabinetului medicului determină mecanismele homeostatice interne ale pacientului să caute niveluri mai înalte de sănătate, vindecare și adaptare. Efectul placebo este un rezultat sau efect al pacientului căutând asistența abilității medicului de a vindeca și vindeca. După cum a remarcat Benson113:

Când am disecat efectul placebo în urmă cu un număr de ani, am găsit trei componente de bază: Una, credința și așteptarea pacientului; doi, credința și așteptările medicului; și trei, interacțiunea dintre medic și pacient. Când acestea sunt în concordanță, efectul placebo este operativ. ... Poate că nimic nu se transmite de la vindecător la pacient, ci mai degrabă credința pe care pacientul o are în vindecător este cea care este de ajutor.

Controlul conștient asupra homeostaziei

Corpul are două forțe interne pentru a menține homeostazia: o unitate mai mică și una mai mare. Unitatea inferioară este mecanismul inerent de vindecare internă, forța vitală sau mecanismul primitiv de susținere și reparare a vieții care poate funcționa chiar și la o persoană care este adormită, inconștientă sau comatoasă. Unitatea superioară este puterea minții și a emoțiilor de a interveni și de a afecta cursul sănătății și bolii prin deprimarea sau stimularea capacităților interne de vindecare. Efectul acestui impuls poate fi observat în observația clinică a pacienților care se îndreaptă către remiterea spontană a unei boli care pune viața în pericol prin sprijin emoțional pozitiv13,121 și la pacienții care nu reușesc să-și exprime emoții compatibile cu încercările organismului de a supraviețui.121.

În orice proces de boală, conștiința pacientului decide eficacitatea oricărei terapii. S-a sugerat că o gamă largă de stimuli nonmedicamentali au capacitatea de a modula funcționarea umană.126 În literatura medicală se găsește că orice stimul senzorial sau activitate mentală este capabil să modifice progresia bolii. Aceasta se extinde la gândurile și intențiile celor conectați la pacient. Experimentele de vindecare și rugăciune generată de intenții de la distanță au arătat că intenția altora a fost un factor în capacitățile homeostatice ale minții și ale corpului. Faptul că mecanismul homeostatic poate simți și răspunde la aceste intenții îndepărtate este o reflectare a puterii minții umane. Unii autori cred că există o bază fiziologică pentru posibilitatea nelimitată a controlului voluntar uman.127 Concluzia că conștientizarea sau „mintea", mintea oricui – pacientul, medicul sau cineva care este conștient de pacient – poate modifica fiziologia pacientului este o dovadă a conceptului „holos" în diferite școli de medicină alternativă și complementară. Această idee zboară atât de profund în fața modelului nostru mecanicist de medicină, încât forțează o schimbare completă de paradigmă în etosul social convențional al îngrijirii medicale.

Controlul suprem al psihicului asupra somei demonstrează prioritatea minții conștiente față de procesele fiziologice precum imunitatea și controlul durerii.128 Acest lucru pune o responsabilitate enormă asupra medicului. El sau ea trebuie să țină cont pe deplin de stările mentale și emoționale ale pacientului atunci când tratează o boală cronică sau care pune viața în pericol.

Mecanisme fiziologice

Identificarea unui mecanism biochimic pentru analgezia placebo a făcut mai mult pentru a schimba imaginea placebo decât orice fel de argumente despre importanța credințelor și a minții.129

S-a sugerat că mecanismele răspunsului placebo sunt un amestec de interacțiuni psihologice care mediază răspunsurile fiziologice.17 S-a demonstrat că componentele psihologice ale efectului placebo al pacientului includ scăderea anxietății și relaxarea crescută64, condiționarea,16 așteptarea21 și bunăstarea generată de stabilirea unei relații solide cu pacientul130,131.

Articolele de revizuire au rezumat o gamă largă de mecanisme agoniste ale receptorilor care conduc căile neuronale în diferite părți ale creierului.132 Până în prezent, au fost implicate

endorfina, dopamina, colecistokinina, interleukinele, hormonul de creștere și cortizolul. S-a sugerat că mecanismele fiziologice ale efectului placebo includ substanțe chimice, catalizatori și enzime. Se crede că steroizii, catecolaminele13, sistemul nervos autonom,17.133 neuropeptidele și endorfinele134 sunt de asemenea implicate. Aceste mecanisme fiziologice se interrelaționează sinergic și sunt cercetate rapid în domeniul psihoneuroimunologiei, în curs de dezvoltare6, prin care sunt explorate legăturile dintre depresie, tulburări afective, emoții și sistemul imunitar și sistemul nervos central (SNC). S-a descoperit că susceptibilitatea la depresie și sensibilitatea la durere sunt mediate prin neurotransmițători precum catecolaminele, serotonina și dopamina.

Modelul actual pentru explicarea mecanismului prin care emoțiile, starea de spirit și stresul psihologic suprimă funcția imună implică interacțiunea cerebral-hipotalamică și hipofizară, care traduce stresul și anxietatea într-un răspuns autonom-endocrin. Acest răspuns afectează negativ funcția imunitară, în special după stimularea cronică. Stimularea stresantă este primită în cortexul senzorial al creierului și apoi este transmisă la sistemul limbic și la hipotalamus. Această interfață a funcțiilor superioare ale creierului și a centrilor de reglare homeostatică asigură legătura de comunicare între psihic și soma. Potrivit lui Rossi,17 „Hipotalamusul este, prin urmare, calea majoră de ieșire a sistemului limbic. Ea integrează funcția senzorială-perceptivă, emoțională și cognitivă a minții cu biologia corpului."

În hipotalamus se află centrii nervoși care controlează ambele ramuri ale sistemului nervos autonom (atât parasimpatic, cât și simpatic), celulele nervoase care secretă factori de eliberare a sistemului endocrin și căile neuronale care eliberează hormoni direct în hipofiza posterioară. Corticosteroizii și catecolaminele din stimularea simpatică sunt factori cheie în alterarea susceptibilității bolii ca răspuns la stres. Corticosteroizii inhibă atât funcția macrofagelor, cât și a limfocitelor, precum și proliferarea limfocitelor.135 Corticosteroizii provoacă, de asemenea, atrofia timică și limfoidă observată de Hans Selye în experimentele sale privind disfuncția imună indusă de stres.136.

Eliberarea autonomă a catecolaminelor stimulează receptorii de pe suprafața limfocitelor, crescând astfel rata de maturare a acestora. Când limfocitele sunt într-o stare de maturitate, capacitatea lor de a ucide bacteriile și celulele canceroase și de a produce interferon pare să devină paralizată.137 Astfel, se dezvoltă o populație de limfocite mature, gata să apere organismul de infecții și inflamații, dar rămâne paralizată până când semnalul de „alerta roșie" de luptă sau zbor simpatic este oprit, semnalând timpul adecvat pentru odihnă și reparare.

O serie de alte peptide, prostaglandine de tip E, somatotropina, histamina, insulina, endorfinele, hormonul antidiuretic și hormonul paratiroidian au toate situsurile receptorilor pe limfocite și pot stimula același răspuns mediat de adenozină monofosfat ciclic, ducând la maturarea și inhibarea limfocitelor. doza fiziologică de epinefrină a fost injectată într-un voluntar sănătos, a existat o creștere a numărului de limfocite T supresoare circulante și o scădere a numărului de limfocite T helper circulante (modificări similare cu cele constatate în sindromul imunodeficienței dobândite [SIDA]).135

Neurofiziologia răspunsului placebo

Cercetarea medicală a continuat să extindă înțelegerea răspunsului de vindecare placebo, extinzând înțelegerea complexității funcțiilor creierului care controlează vindecarea în organism.138 Un articol de revizuire a făcut o treabă excelentă de a rezuma mecanismele psihobiologice implicate în gama largă de afecțiuni medicale observate în literatura de răspuns la placebo. creierul implicat în generarea de placebo.139 O dezvoltare fascinantă este indicația că efectul placebo poate fi util în special în depresie, anxietate, abuz de substanțe și boli neurodegenerative precum boala Parkinson și boala Alzheimer. Cercetările au indicat că condiționarea și anticiparea pacientului au un efect puternic de stimulare a activității specifice regiunii cerebrale asociate cu modularea durerii și reglarea neurohormonală.

Activitatea regiunii creierului

Unele dintre cele mai interesante cercetări privind placebo au evoluat din noua tehnologie RMN. Acest RMN funcțional (fMRI) poate măsura fluxul de sânge în anumite zone ale creierului. Un studiu a arătat că așteptarea sau speranța a fost capabilă să stimuleze o anumită parte a creierului care este activată de medicamentele pentru durere și este asociată cu ameliorarea durerii. Sa constatat că analgezia placebo este legată de scăderea activității creierului în regiunile creierului sensibile la durere, inclusiv talamusul, insula și cortexul cingulat anterior. De asemenea, a fost asociat cu o activitate crescută în timpul anticipării durerii în cortexul prefrontal, oferind dovezi că placebo modifică experiența durerii.140

Într-un alt studiu, cercetătorii au descoperit că empatia ar putea activa o parte a creierului. Ei au arătat că unele dintre regiunile creierului implicate în simțirea durerii fizice au devenit activate atunci când cineva a empatizat cu durerea altuia. Folosind fMRI, participanții la studiu au fost observați când au experimentat un stimul dureros, iar rezultatele au fost comparate cu cele obținute atunci când participanții și-au observat soții primind un stimul similar de durere. Insula anterioară bilaterală, cortexul cingulat anterior rostral, trunchiul cerebral și cerebelul au fost activate atunci când participanții au primit durere și, de asemenea, printr-un semnal că o persoană dragă a experimentat durere.141 Un grup de cercetători de la Universitatea California din Los Angeles, folosind o nouă tehnologie numită electroencefalografie cantitativă, a arătat că tratamentul „eficient” cu placebo a indus modificări ale funcției creierului asociate cu medicamentele antidepresive, care erau diferite de cele ale medicamentelor antidepresive. Pacienții care au răspuns la placebo (cei care au prezentat un răspuns la placebo) au arătat o creștere semnificativă a activității prefrontale începând de la începutul tratamentului, care nu a fost observată la respondenții la medicație sau la participanții care nu au prezentat niciun răspuns la medicamente sau placebo. Deoarece un procent mare de medicamente antidepresive reprezintă efectul placebo, este important să se poată prezice cine vor fi respondenți la placebo.142

Placebo și fiziologia stresului

„Decăderea” stresului a unui pacient în mediul terapeutic este unul dintre mecanismele care produce efectul placebo. Rezultă din percepția pacientului că s-a produs o tranziție de la o situație stresantă la una nestresantă. Mowrer137 a observat că odată cu scăderea anxietății are loc o creștere concomitentă a speranței, ceea ce înseamnă că perioada de suferință s-a încheiat. Anumite imagini și semnale familiare, cum ar fi hainele albe, seringile, procedurile comportamentale și protocolul clinic, creează un răspuns condiționat - ușurare acum că ajutorul a sosit. Evans și Hoyle64 au observat în mod similar că „reducerea fricii prin așteptările comune că medicamentul medicului va funcționa – chiar dacă pacientului nu știe că este placebo – mediază efecte terapeutice puternice”.

Efectul placebo din mediul clinic transformă stresul emoțional și mental al pacientului. Aceste efecte, observate și descrise și de Franz Alexander,14 Hans Selye,136 George Solomon,143 și Walter Cannon,144 permit pacientului să scape de răspunsul „luptă sau fugă” care poate provoca și menține starea de boală.

Stresul fiziologic și psihologic

Selye136 a demonstrat că stresul fiziologic poate avea un efect dramatic asupra sistemului imunitar și endocrin al organismului. Laudenslager145 a continuat să arate că nu doar stresul creează aceste modificări fiziologice, ci și percepția că stresul este „inevitabil” care este esențială pentru răspuns. Mai recent, studiile privind efectele stresului psihologic au demonstrat schimbări semnificative în capacitatea imunitară. Neadaptarea la „stresul care schimbă viața” s-a corelat cu activitatea redusă a celulelor ucigașe naturale143, scăderea sensibilității celulelor T și B,123 și citotoxicitatea limfocitelor diminuată.146 De exemplu, Riley147 a observat creșterea activității tumorii într-un mediu de stres controlat și a concluzionat:

Stresul emoțional, psihosocial sau stimulat de anxietate produce concentrații plasmatice crescute de adrenalină, corticosteroizi și alți hormoni prin căi neuroendocrine bine-cunoscute. O consecință directă a acestor concentrații crescute de corticoizi este afectarea elementelor aparatului imunologic, care poate lăsa subiectul vulnerabil la acțiunea virusurilor oncogene latente, a celulelor canceroase nou transformate sau a altor procese patologice incipiente care sunt în mod normal ținute sub control de un sistem imunitar intact.

Deteriorarea sistemului imunitar de către stres, mediată prin axa hipotalamo-hipofizară, s-a dovedit a fi datorată creșterii nivelului seric de cortizol. Într-un studiu, s-a demonstrat că îngrijitorii vârstnici au niveluri mai ridicate de cortizol și un răspuns slab al anticorpilor la vaccinul antigripal.148 Impactul cortizolului asupra sistemului imunitar și asupra altor funcții de reglementare, cum ar fi zahărul din sânge, dehidroepiandrosteronul (DHEA), insulina, testosteronul și resorbția osoasă, îl semnalează ca având un potențial extrem de distructiv. Anxietatea, depresia, bolile de inima, SIDA și osteoporoza au fost toate legate de niveluri crescute de cortizol. DHEA, un alt hormon suprarenal, este, de asemenea, modulat de fiziologia stresului, deși pare să aibă efectul opus cortizolului. Nivelurile ridicate de DHEA par să protejeze organismul de efectele dăunătoare ale cortizolului crescut.

Raporturile dintre DHEA și cortizol sunt foarte predictive pentru capacitatea individului de a tolera stresul.149

Recenziile actuale ale literaturii de specialitate referitoare la stresul psihologic și disfuncția imună susțin ipoteza că mecanismele imune homeostatice, atât umorale, cât și celulare, sunt afectate semnificativ atât de stresul natural, cât și de cel experimental. Stresul are chiar capacitatea de a crește permeabilitatea barierei hemato-encefalice.155 Implicațiile modificărilor legate de stres în bariera hemato-encefalică expun perspective importante asupra bolilor enigmatice, cum ar fi sindromul de oboseală cronică și tulburările neurologice induse de stres.

Endorfine, hormoni și neuropeptide

... un mecanism psihoneuroendocrin activat rapid prin care un stimul placebo poate reduce atât depresia, cât și durerea este produs prin stimularea sistemului endorfine.

Cercetarea endorfinelor este un domeniu de studiu relativ nou în domeniul psihoneuroimunologiei. Cercetarea originală a lui Levine și colab.96 a sugerat că ameliorarea durerii observată în studiile placebo ar putea fi explicată prin mecanismul simplu al acțiunilor mediate de endorfine. Accentul inițial pe endorfine și encefaline a fost plauzibil, având în vedere modularea cunoscută a durerii și a funcțiilor dispoziției. Această poziție a fost susținută în continuare de observațiile ulterioare conform cărora depresia a crescut durerea clinică cronică156 și că scăderea activității opioidelor endogene poate face parte din patofiziologia depresiei.157 Cu informațiile că placebo poate stimula endorfinele, Levine și colab.96 au considerat că a fost găsită în sfârșit o explicație pentru acțiunea placebolor. Mai mult, cercetările au arătat că un efect placebo mediat de endorfine, de suprimare a durerii ar putea fi abolit prin utilizarea Nalaxonei, un antagonist opioid.158 Aceiași autori au continuat să demonstreze că efectele placebo mediate de endorfine au pătruns în alte sisteme fiziologice, în afară de managementul durerii. că analgezia asociată cu hipnoza nu a fost afectată de un antagonist opioid.160,161 Este important de notat că literatura ulterioară a sugerat că Levine et al96 nu au greșit în totalitate în implicarea rolului endorfinelor în mecanismul placebo; mai degrabă, acești cercetători au avut dreptate pentru un motiv greșit.

Endorfinele sunt derivate în principal din trei proteine precursoare (prin procese biochimice separate).162 Aceste peptide opioide sunt

TABELUL 6-2 Efectele endorfinelor asupra sistemului imunitar

eliberat din zonele centrale și periferice ca răspuns la durere, stres și emoții și îndeplinesc multe funcții fiziologice, dintre care analgezia este doar una.163 Totuși, devine evident că granițele dintre SNC și sistemul imunitar nu sunt atât de clare cum se credea cândva. Câteva efecte cunoscute ale endorfinelor asupra funcției sistemului imunitar sunt enumerate în Tabelul 6-2.164.

Când se constată că funcțiile neurotransmițătorilor precum endorfinele au o relație atât de intimă cu integritatea imună, paradigma unui corp cu funcții îndeplinite independent de părțile sale – un tip de gândire newtoniană – începe să-și piardă credibilitatea. Pentru a estompa și mai mult distincția deja neclară dintre SNC și sistemul imunitar, cercetările au demonstrat că endorfinele și hormonii peptidici, cum ar fi hormonul adrenocorticotrop, hormonul de stimulare a tiroidei, gonadotropina corionică umană și hormonul luteinizant, sunt produși de limfocite.164

Este clar că demarcația dintre SNC și sistemul imunitar este imposibil de distins. Creierul și sistemul imunitar sunt singurele țesuturi din organism care au memorie, iar nivelul de comunicare dintre cei doi argumentează o taxonomie care le identifică ca fiind unul singur. Dovezile inervației timusului, măduvei osoase, splinei și ganglionilor limfatici susțin constatarea că sistemul imunitar este supus informațiilor eferente ale SNC.164 În plus, studiile care demonstrează atrofia timusului și a țesuturilor limfatice în absența hormonului de creștere,165, după stimularea creșterii producției de hormoni adrenocorticotropi, hormoni adrenocorticotropi, hormoni adrenocorticotropi, creșterea hormonului de creștere165. indică faptul că „în viitor va fi dificil să distingem receptorii și semnalele care sunt utilizate în interiorul și între sistemul neuroendocrin și sistemul imunitar.”164

CASETA 6-4 Șase principii de optimizare a răspunsului placebo în practica clinică

Prima non nocerum: Prioritizează o ierarhie a intervenției terapeutice. Tollem causum: Îndepărtați obstacolele.

Susține relația terapeutică.

Îmbunătățiți stările emoționale pozitive.

Implementați condiționarea sau învățarea terapeutică.

Utilizați stări modificate de conștiință.

Aplicarea fenomenelor placebo în practica clinică nu ar trebui să fie o încercare vagă de a înlocui abilitățile medicului cu pregătire medicală cu „agitarea mâinii” obscure, incantații și pastile inerte de lactoză. În asistența medicală primară și în practica clinică de specialitate, intenția medicului ar trebui să fie de a optimiza îngrijirea pacientului prin angajarea mecanismelor de apărare restauratoare. Pentru a aplica eficient cercetarea placebo actuală, medicul trebuie să înțeleagă mai multe principii (enumerate în Caseta 6-4 și discutate aici).

Prima Non Nocerum: Prioritizarea unui program de tratament și stabilirea unei ierarhii de îngrijire

Prima non nocerum este ordinul hipocratic care impune ca un medic să aibă grijă de pacient, astfel încât mecanismele de auto-vindecare să se poată angaja. Această expresie străveche înseamnă „Nu perturbați capacitatea organismului de a se vindeca singur”. Organismului trebuie să i se ofere întreaga gamă de posibilități pentru a permite puterii homeostaziei, vis medicatrix naturae, să aibă capacitatea sa optimă. „A nu face rău” înseamnă că pacientului i

se oferă un nivel de intervenție medicală adecvat capacității sale de a-și menține susținerea vieții. Sarcina medicului este de a determina când homeostazia sau mecanismul de apărare și-a pierdut capacitatea de a răspunde la boală.

Umflarea traumatică acută și inflamația și șocul sunt exemple ale mecanismului de apărare uman care răspunde într-un mod care amenință sănătatea organismului. Cel mai interesant este că organismul ar face alegeri, ca în șoc și inflamație, care l-ar putea ucide. Pentru a practica principiul prima non nocerum, un medic trebuie să învețe când să acționeze și când să lase corpul să se vindece singur. Aceasta este cea mai înaltă artă a medicinei; fiecare caz și situație este diferită și revine medicului să interpreteze nevoile momentului. Prin implicație, medicul care încearcă să aplice acest principiu înțelege principiile fiziologiei de care depinde viața umană pentru homeostazie.

Prima non nocerum nu înseamnă neapărat că un medic renunță la terapia invazivă: este responsabilitatea medicului să determine când organismul nu poate restabili homeostazia și este indicată terapia. Dacă un braț trebuie tăiat pentru a salva viața pacientului, nu există o încălcare a prima non nocerum.

Cu toate acestea, pentru a îmbunătăți principiul prima non nocerum, un medic trebuie uneori să renunțe la terapii și trebuie să se mulțumească să lase pacientul să se autovindece. Hipocrate a înțeles înțelepciunea de a lăsa corpul să se vindece singur, ceea ce este implicit în injoncțiunea „nu face rău”. Următoarea relatare a modului de tratare al lui Carol al II-lea al Angliei este un caz la punctul 166:

Din brațul drept i s-a extras o litru de sânge și o jumătate de litru de pe umărul stâng, urmate de un emetic, două fizice și o clismă compusă din cincisprezece substanțe; capul regal a fost ras și o veziculă ridicată; apoi pudră pentru strănut, mai multe emetice și sângerări, poțiuni liniștitoare, o tencuială de smoală și bălegar de porumbei pe picioare, otrăvuri care conțin zece substanțe diferite, în principal ierburi, în cele din urmă patruzeci de picături de extract de craniu uman și o aplicare de piatră de bezoar; după care măria sa a murit.

Când acest tratament este comparat cu procedurile moderne, cum ar fi ligatura arterei mamare pentru ameliorarea anginei pectorale - o procedură care nu are mai mult beneficii decât ligatura arterelor simulate - se pare că medicii au continuat de-a lungul secolelor să se bazeze pe efectul placebo pentru îngrijirea și vindecarea pacienților lor. Deoarece acest efect joacă un rol atât de important în îngrijirea sănătății, tratamentele simple, neinvazive și eficiente ar trebui să fie scopul tuturor abordărilor terapeutice. Robert Burton167 scria în 1628, „un empiric adesea, și un chirurg prost, vindecă mai ciudate decât un medic rațional... pentru că pacientul își pune încredere în el”.

De asemenea, medicul rațional va recunoaște că vindecarea și vindecarea nu sunt neapărat aceleași. Dacă un pacient este ajutat în vreun fel de către medic, cu sau fără utilizarea placebo, calea de vindecare a fost asistată, deși boala specifică poate să nu fi răspuns. Nu toți pacienții pot fi vindecați, dar majoritatea pacienților pot fi ajutați.

Tollem Causum: Eliminați cauza bolii

Tollem causum este principiul care urmărește înlăturarea obstacolelor de vindecare. Forțele care „inhibă porțile sănătății să se deschidă" trebuie îndepărtate pentru ca toată forța credințelor pacientului să efectueze calea de vindecare. Acest concept este fundamental pentru filosofia medicinei naturiste, cu accent puternic pe dietă, detoxifiere și un model de viață care este consecvent și compatibil cu contextul în care oamenii au evoluat. Obstacolele de vindecare blochează capacitatea de auto-vindecare a organismului. Contaminarea cu metale grele și xenobiotice (vezi capitolul 35), infecțiile focale, poluarea electromagnetică, țesutul cicatricial, anomaliile metabolice genetice și afectarea organelor parenchimatoase înfrâng cele mai bune intenții terapeutice și trebuie abordate.

Habitatul pacientului este un aspect important al protocolului terapeutic, nu numai în diagnosticarea și îngrijirea disfuncției mentale și fiziologice interne, ci și în determinarea factorilor de mediu care pot contribui la disfuncție și boală. Acești factori pot include dieta, stilul de viață și mediul de viață. Este de cea mai mare importanță să îndepărtați pacientul din împrejurimile care sunt asociate cu o boală sau să îl ajutați în crearea unui mediu mai propice sănătății.

Factorii care asigură condiționarea care întărește procesul bolii pot fi asociați direct sau indirect cu mediul cuiva. De exemplu, dacă animalele sunt readuse în situații în care le-au fost induse nevrozele experimentale, comportamentul lor patologic se reactivează.168 Când un pacient părăsește mediul ofensator pentru a primi tratament de la un medic, prognosticul este în mod corespunzător mai favorabil.15 Medicul are avantajul suplimentar de așteptarea sporită a pacientului în timpul unei vizite la cabinet; asocierile pozitive ale unui pacient cu mediul de „vindecare" îi măresc receptivitatea la tratament.169 Dacă mediul de acasă sau de lucru este o sursă de „boală" și un obstacol în calea vindecării, oferirea unui mediu alternativ poate fi cea mai utilă modalitate de a elimina obstacolele de vindecare.

Susține relația terapeutică

Încrederea ar trebui să înconjoare toate aspectele interacțiunii terapeutice. Pacientul trebuie să aibă încredere în capacitatea medicului de a asista la vindecare, medicul trebuie să aibă încredere în eficacitatea terapiei sale170 și trebuie să existe o înțelegere sau o relație între medic și pacient care să favorizeze reciproc respectul, încrederea și compasiunea.

Calitatea relației medic-pacient este primordială. Abordarea terapeutică a unui pacient care optimizează încrederea pacientului în priceperea medicului stimulează mecanismele de vindecare autoreglabile inerente prin relaxarea anxietății pacientului cu privire la boală. Anxietatea este un imunosupresor binecunoscut și agravează mecanismul de apărare al organismului. O relație terapeutică optimă, atunci când este combinată cu abilitatea clinică de a elimina cauza disfuncției homeostatice, este apogeul perspicacității terapeutice. După cum a spus atât de precis Lewith171, „medicul generalist poate dori, prin urmare, să-și folosească toate cunoștințele, entuziasmul, tehnica de consultare și simpatia, pentru a crea cea mai bună atmosferă posibilă în care să obțină un răspuns placebo de la pacient".

Cercetările actuale asupra factorilor care contribuie la geneza efectului placebo documentează în mod consecvent importanța relației medic-pacient.172'174 Puterea de vindecare a interacțiunii terapeutice a fost demonstrată prin începerea efectului placebo chiar înainte de administrarea propriu-zisă a pilulei.175.

Medicul facilitează cultivarea unei relații solide prin dezvoltarea unor bune abilități de comunicare. Arta manierului de lângă pat a fost recunoscută de-a lungul istoriei drept abilitate primară de care are nevoie un medic de succes.176 Istoria medicinei este la fel de mult o istorie a relației dintre medic și pacient ca și evoluția tehnologiei și tehnicilor medicale. De-a lungul secolelor în care medicii făceau mai mult rău decât bine, puţin mai mult decât stima clientelei lor a susţinut profesia de medic. Dar, oricât de puţin ajutor real pe care doctorul l-ar fi oferit, tocmai lui s-au întors oamenii când a lovit boala.177

În studiile clinice, s-a descoperit că maniera de noptieră modifică în întregime cursul studiilor dublu-orb, iar calitatea unei întâlniri terapeutice s-a dovedit a facilita sau perturba eficacitatea unui tratament.178 Ascultarea pacientului,178 comunicarea verbală și nonverbală a medicului, cantitatea de timp petrecută cu pacientul,1809 educația pacientului178 și medicului178 abilitățile179 au fost sugerate ca factori și componente ale abilităților eficiente de comunicare a medicului.

Atingerea este o formă importantă de comunicare și este uneori uitată ca aspect cheie al relației medic-pacient. Clinicieni cu înaltă calificare, cu mulți ani de experiență, cum ar fi acum decedat Dr. John Bastyr (ale cărui abilități remarcabile de vindecare au inspirat înființarea Universității Bastyr de către cei privilegiați de a fi fost studenții săi), au impresionat frecvent clinicienilor importanța utilizării întotdeauna a atingerii diagnostice și terapeutice în timpul vizitei unui pacient. Atingerea medicului poate fi diagnostică, terapeutică și, poate cel mai important, un mijloc de a comunica că el sau ea este profund adaptat la problemele, nevoile și temerile pacientului.181 Atingerea se poate vindeca prin creșterea mobilității țesuturilor şi a schimbului de fluide, ca în masaj, sau prin ameliorarea durerii, așa cum au demonstrat cercetările asupra vindecătorilor care și-au folosit mâna dublu orb. pentru a extinde o putere de vindecare neobișnuită care poate fi transmisă prin mâini plantelor și animalelor.184

Printre alte metode de sporire a încrederii dintre medic și pacient, cadrul în care un medic oferă terapie unui pacient determină și eficacitatea acesteia. Setarea cabinetului medicului este foarte importantă pentru un tratament optim și eficient: instrumentele și sistemele de sprijin sunt mai accesibile, iar un răspuns sporit al pacientului rezultă din căutarea mediului „vindecător". Într-un studiu clinic cu pacienți hipertensivi, placebo în monoterapie nu a fost la fel de eficient ca atunci când a fost administrat împreună cu spitalizarea. Vizita la medic reprezintă o căutare a schimbărilor care nu pot fi găsite prin „autoîngrijire" sau medicamente fără prescripție medicală. Potrivit lui Frank185:

Pe scurt, s-a părut că situația placebo a atenuat în principal anxietatea și depresia, că gradul de ușurare nu are legătură cu personalitatea și măsurile autonome și că pacienții care au răspuns puternic la un placebo la un moment dat ar putea să nu fie în altă parte. În conjuncție,

aceste rezultate sugerează că gradul de răspuns la un placebo depinde de interacțiunea stării pacientului la un anumit moment cu anumite proprietăți ale situației. Constatarea că administrarea de teste și chestionare părea să aibă un efect cel puțin la fel de benefic ca și pilula implică faptul că orice interacțiune între pacient și situație care crește așteptările de ajutor poate duce la reducerea simptomelor și îmbunătățirea dispoziției. Aspectele situației care produc acest efect includ nu numai prezentarea unui simbol al puterilor de vindecare a medicului (o pastilă), ci orice atenție și interes manifestat de personalul profesionist.

Acest fenomen a fost observat și în industrie și a fost numit „efectul Hawthorne". Ca rezultat direct al atenției mai mari primite de muncitorii din fabrică în timpul investigației, calitatea muncii lor sa îmbunătățit.186 În concluzie, importanța unei relații medic-pacient și încrederea pe care o generează arată că toate ființele umane trebuie să-și împărtășească sentimentele și să experimenteze beneficiile terapeutice ale atingerii: relația medic-pacient oferă o modalitate ideală de a satisface aceste nevoi fundamentale.

Îmbunătățiți stările emoţionale pozitive

Dragostea în toate subtilitățile ei nu este nimic mai mult și nimic mai puțin decât

... convergența psihică a universului asupra lui însuși.

—Pierre Teilhard de Chardin, Fenomenul omului

Pentru îmbunătățirea optimă a sistemului psihoneuroimunitar, medicul trebuie să asiste pacientul în dezvoltarea unor practici care amplifică stările emoționale pozitive și reduc o stare emoțională negativă. O stare mentală negativă (anxietate, stres, panică, furie, depresie, comportament nevrotic, autodepreciere, sentimente și tendințe autodistructive și o slabă dorință de a trăi) împiedică funcționarea ideală a axei endocrine psihoneuroimune, perturbând homeostazia. Engle187 a numit acesta complexul de renunțare/renunțare:

Studiul situațiilor de viață în care pacienții se îmbolnăvesc dezvăluie că boala este de obicei precedată de o perioadă de tulburări psihologice, în timpul căreia individul se simte incapabil să facă față. Acesta a fost desemnat complexul renunțare/renunțare și are următoarele cinci caracteristici: un sentiment de renunțare, trăit ca neputință sau deznădejde; o imagine depreciată a sinelui; un sentiment de pierdere a satisfacției din relații sau roluri în viață; un sentiment de întrerupere a sentimentului de continuitate între trecut, prezent și viitor; și o reactivare a perioadelor anterioare de renunțare. Se propune ca această stare să reflecte eșecul temporar al mecanismelor mentale de coping cu o activare ulterioară a tiparelor de urgență biologică reglate neuronal. Modificările în economia corpului astfel evocate pot modifica capacitatea organismului de a face față proceselor patogene concurente, permițând dezvoltarea bolii.

Importanța reducerii stărilor mentale negative în afecțiunile acute și cronice a fost discutată pe larg.122 Este documentat că stresul psihologic acut provoacă diverse forme de disfuncție cardiopulmonară și chiar moarte.114.

Tensiunea mentală și emoțională cronică provoacă defectarea sistemului imunitar și boli. Procesele homeostatice devin copleșite de invazia autoimună, microbiană sau neoplazică. Principalii scriitori pe tema stresului acut și cronic au subliniat prioritatea înaltă a gestionării efectelor distructive din punct de vedere fiziologic și imunologic ale răspunsului organismului uman la stres. Pelletier188 a enumerat hipertensiunea arterială, arterioscleroza, cefaleea migrenoasă, cancerul, bronșita cronică, emfizemul, astmul și artrita drept procese boli care sunt cauzate sau exacerbate de fiziologia stresului. Un studiu care cercetează relația dintre rezistența la infecțiile streptococice în familii și încărcarea de stres în familie a găsit o corelație pozitivă.189 Un alt studiu privind susceptibilitatea psihosomatică la mononucleoza infecțioasă a constatat că doi factori psihosociali, motivația ridicată și performanța academică slabă, au crescut semnificativ riscul de infecție „de boală”190. susținând astfel suspiciunea că așteptările acționează ca un determinant al stării de spirit.191

Concluzia că nu există o boală acută, cronică sau degenerativă care să nu fie afectată de starea mentală și emoțională a pacientului trebuie trasă din efectele imunoendocrine omniprezente generate de minte și emoții. Wolf192 și Cousins193 au scris despre puterea panicii ca factor în infarctul miocardic, Marbach și colab.156 au descris depresia ca o componentă a disfuncției durerii miofasciale, iar Shekelle și colab.194 au observat, într-un studiu de urmărire de 17 ani, o creștere de două ori a incidenței cancerului la pacienții depresivi. Scenariile clinice descrise de acești observatori implică faptul că efectul placebo poate controla debutul și progresul unei boli prin oprirea gândurilor, imaginilor și sentimentelor distructive care mediază stresul.

Creșterea emoțiilor pozitive este corolarul controlului efectelor dăunătoare ale stărilor mentale și emoționale negative. S-a dovedit că râsul,21 speranța,195 acceptarea116 și reducerea suferinței196 accelerează cursul vindecării și reduc nivelul de durere și suferință raportat de pacienți. Deși durerea este uneori singurul limbaj pe care natura îl poate folosi pentru a comunica în mod adecvat pacientului că ceva are nevoie de vindecare, „ameliorarea suferinței și vindecarea bolii trebuie văzute ca obligații duble ale unei profesii medicale care este cu adevărat dedicată bolnavilor.”196

S-a observat că acceptarea este un factor cheie care ajută pacienții să-și înțeleagă mai bine durerea.116 Acceptarea nu înseamnă mulțumire în fața bolii, ci o înțelegere rațională a situației și a limitărilor care pot însoți uneori un proces de boală.

De asemenea, importanța cultivării speranței la un pacient nu poate fi subestimată.197 Faptul că un pacient caută ajutorul unui medic sau „îngrijitor” implică deja un substrat de speranță și este un semnal că pacientul poate vizualiza potențialul de recuperare. Tratamentul trebuie doar să stimuleze această dorință de a imagina un viitor al sănătății. Speranța este o întruchipare a capacității pacientului și a medicului de a vizualiza o imagine a vindecării și a recuperării. Acest proces este o temă recurentă în terapia cu imagini,198 terapia prin vizualizare,199 atingerea terapeutică,200 și vindecarea psihică.201 Speranța este atât un placebo activ, cât și un pasiv. Speranța pasivă placebo este cea care a adus cu pacientul, deoarece actul de a căuta ajutor generează un nivel de încredere nespusă într-o

imagine sau potențial de vindecare. Placebo de speranță activă este generat de medic, care insuflă în mod conștient pacientului o viziune sau o imagine de vindecare ca adjuvant al terapiei.

Frank185 a efectuat un studiu dublu-orb în care pacienții au fost împărțiți în grupuri de control și de inducție. Grupul de inducție a fost condus printr-un proces prin care speranța lor a fost întărită pentru a se conforma așteptărilor terapeutului185:

Introduce o oarecare claritate perceptivă în procesul de tratament; și în măsura în care toți terapeuții noștri au aderat aproximativ la modelul insight al terapiei, a ajutat la alinierea așteptărilor pacientului cu ceea ce s-a întâmplat de fapt în tratament și, de asemenea, l-a ajutat să se comporte în conformitate cu așteptările terapeutului de la un pacient bun.

Grupul de inducție a fost de fapt întărit în mod conștient la un nivel de răspuns optim, dar nu a fost condus la așteptări false.202

Acest tip de educație a pacientului sau placebo activ este un instrument necesar și util pentru încadrarea și direcționarea unei perspective și a unui prognostic pozitiv. Dacă un pacient poate concepe o stare de bine, atunci acea stare de bine poate fi atinsă. Este sarcina și domeniul medicului să descopere acele imagini, emoții și percepții care rezidă în mintea conștientă și subconștientă a pacientului care blochează imaginea unei stări pozitive de sănătate. El sau ea trebuie să lucreze activ pentru a le controla cu același nivel de intenție ca și în cazul oricărei plângeri grave sau disfuncție fiziologică. Găsirea acestor substraturi mentale disfuncționale și colaborarea cu pacientul pentru a încerca să le schimbe este fundamentală pentru tratarea adevăratei cauze a bolii (vezi discuția anterioară despre tollem causum).

Cercetările au demonstrat importanța gândirii pozitive și negative în bolile de inimă și cancer, cele două domenii ale bolii care cauzează cea mai mare rată de deces: protocoalele de management al îngrijirii sănătății ale medicilor ar trebui să reflecte această cercetare în același mod în care atenția acordată unei diete adecvate face parte dintr-o abordare de management a colesterolului seric ridicat. Acum este clar stabilit, de exemplu, că chiar și nivelurile scăzute de stres declanșează apariția ischemiei miocardice.203 Știm, de asemenea, din lucrările lui Steven Greer204 și David Spiegel205 că atitudinea și explorarea emoțională sunt esențiale pentru supraviețuirea cancerului de sân. Cunoscând aceste fapte științifice, toți medicii trebuie să aibă strategii pentru a-și ajuta pacienții să exploreze domeniile de gestionare a stresului, terapie de grup și grupuri de sprijin și abilități în construirea de atitudini pozitive.

Implementați condiționarea sau învățarea terapeutică

Cei care rămân cel puțin vag conștienți de faptul că tot ceea ce spun sau fac unui pacient transmite un impact psihologic major sau minor, pozitiv sau negativ și util sau dăunător, probabil că vor fi medici mai eficienți.206

Condiționarea minții a fost sugerată ca un mecanism prin care efectul placebo devine un răspuns învățat.15,17,185 Viitorul aplicării terapeutice a placebo va depinde probabil în primul rând de utilizarea condiționării. Un medic care poate înțelege acest lucru va acorda o atenție deosebită stimulilor pacienților săi și va modifica acești stimuli într-un mod științific pentru a ajuta la tratarea bolilor legate de sistemul imunitar și neurologic.

Psihologia modernă recunoaște două modele de condiționare sau de întărire a comportamentului de învățare, operantă și clasică. Condiționarea operantă este un răspuns comportamental care, teoretic, apare în prezența unui stimul care este o întărire pozitivă; de exemplu, un șobolan va învăța să apese o bară de condiționare dacă, ca rezultat, este distribuită o pelete de hrană. Condiționarea clasică este un răspuns comportamental creat de împerecherea simultană a stimulilor necondiționați și condiționati înaintea unui răspuns evocat. Acest lucru este cel mai bine ilustrat de experimentele lui Pavlov și „câinele său salivator”. În experimentul lui Pavlov cu condiționarea răspunsului salivar al unui câine la sunetul unui clopoțel, sunetul clopoțelului este stimulii condiționati, iar hrana sunt stimulii necondiționați. Salivația este răspunsul necondiționat la hrană care devine răspunsul condiționat. Când câinele asociază în cele din urmă sunetul clopoțelului cu hrana, doar sunetul provoacă salivație, răspunsul condiționat.

Principiul condiționării clasice are implicații de anvergură pentru diagnosticul și tratamentul bolii din cauza implicațiilor omniprezente și penetrante pe care condiționarea le are în toți stimulii senzoriali ai existenței cotidiene, a bolii și a sănătății: „Învățăturile, conceptele și noțiunile de bază ale lui Pavlov oferă baza reală și în cele din urmă științifică pentru recunoașterea potențialităților psihice și somatice ale științei medicale, atât din partea psihică, cât și din partea somatică.

În scopul acestei discuții, trebuie să recunoaștem că condiționarea clasică are loc aleatoriu în mediul nostru și este strâns legată de fenomenele de sănătate și vindecare. Subconștient, notăm evenimente aleatoare și le asociem cu evenimente și observații anterioare, independent de un comportament de învățare intenționat. Condiționarea operantă are loc în contextul recompensei, iar condiționarea clasică are loc în contextul stimulilor asociați. Există o predominanță și o gamă mult mai mare de stimuli asociați (condiționarea clasică) decât condiționarea operantă pentru geneza efectului placebo. Acest lucru se datorează faptului că operantul depinde de recompensă, deși condiționarea operantă se poate întâmpla în modul medical: „Medicamentele care ucid durerea pe care le-am luat în trecut ucid durerea; prin urmare, această capsulă, care este un analgezic, îmi va ucide durerea.”

Gliedman și colab.15 au remarcat că medicamentele care afectează SNC sunt ușor condiționate, în timp ce medicamentele care afectează sistemul nervos periferic și sunt stimulatoare secretorii (de exemplu, atropina și pilocarpina) nu au ca rezultat stabilirea unui răspuns condiționat. Importanța primordială a stărilor psihologice pentru excitația SNC demonstrează că locii pivot de comandă pentru condiționare rezidă în hipotalamus și sistemul limbic. Prin urmare, un medic care poate induce pacientului o stare de excitație centrală poate încuraja și condiționa pacientul să facă acele modificări care sunt considerate necesare pentru refacerea sănătății.

Condiționarea unui pacient la un răspuns placebo este modificată de stimulii de învățare asociați cu boală, stimulii medicului și cadrul terapeutic, stimulii terapiei, sănătatea anterioară, terapia medicală și experiențele legate de autoritate.208 Modul în care toți acești factori interacționează în psihicul pacientului determină natura răspunsului placebo care este obținut.

Sațiația ascunde răspunsul condiționat, în timp ce situațiile de stres crescut par să potențeze receptivitatea efectului placebo.116 Placebo, condiționarea și învățarea pot fi, prin urmare, supuse naturii stărilor centrale de excitație, precum și nivelurilor de stres și suferință.

Amploarea fiziologică a răspunsului placebo la oameni poate fi acum înțeleasă în termeni de varietate de interacțiuni și efecte pe care medicamentele, procedurile terapeutice și fenomenele senzoriale ale mediului medical le au asupra matricei psihosomatice a conștiinței unui pacient. Rossi17 a remarcat că această rețea complicată de procesare senzorială a dezvăluit modul în care orice fațetă a terapiei „care modifică orice aspect al reacției senzoriale, perceptuale sau fiziologice a corpului la orice nivel poate perturba codificarea mai mult sau mai puțin fragilă a simptomelor, dependentă de stare și, prin urmare, evoca un răspuns „nespecific", dar real de vindecare, pe care îl numim efectul de vindecare.

Baza științifică a aplicațiilor terapeutice ale psihoneuroimunologiei se bazează pe condiționarea clasică. Ader și Cohen209 au efectuat cercetări pentru a arăta că sistemul imunitar ar putea fi condiționat în scopuri terapeutice. Aceștia au condiționat imunosupresia la șobolani prin injectarea acestora cu un stimul condiționat de ciclofosfamidă (un agent imunosupresor puternic) în timp ce le-au hrănit cu o soluție de zaharină ca stimul necondiționat.209 Ideea de condiționare pentru imunomodulație la pacienții umani este, prin urmare, o modalitate terapeutică promițătoare. Aplicarea tehnicilor de condiționare pentru tratamentul lupusului eritematos sistemic implicând o doză care în mod normal avea rezultate minime a dus la o întârziere a dezvoltării bolii.210

Pentru a ține seama pe deplin de amploarea condiționării anterioare și viitoare la un pacient, medicul trebuie să ia un istoric complet și exhaustiv pentru a explora influențele familiei, muncii, accidentelor, predispozițiilor emoționale, istoricului medical și stimulilor neutri ca factori care contribuie la debutul unei boli. Stilul de viață și factorii emoționali, comportamentali sau fiziologici ar putea contribui la menținerea modelului de învățare dependent de stare a bolii și a disfuncțiilor sau pot oferi indicii pentru o intervenție terapeutică de succes. Un bun exemplu în acest sens este demonstrația de către Batterman și Lower211 a eficienței crescute a analgezicelor pe baza unei terapii anterioare similare. Un medic care știe care terapii au reușit și care au eșuat poate profita de condiționarea pacientului și încurajează căile biochimice pe care organismul le-a învățat. Intervențiile medicamentoase sau terapeutice nu sunt proceduri care pot fi prezise în același mod în care o pot face rezultatele experimentale in vivo.

Variabilele implicate în răspunsurile umane la terapie sunt în mod clar subestimate în goana actuală a evaluării terapeutice orientate spre cercetare.56 Prin urmare, un pacient care a fost tratat de un număr de medici sau practicieni pentru o plângere și nu a primit niciun rezultat sau ameliorare a fost condiționat să creadă că consultarea și tratamentul de către un medic nu vor aduce schimbări pozitive. Atunci când pacientul vizitează următorul medic, chiar dacă acest medic poate oferi un diagnostic și un tratament care sunt răspunsuri corecte la vindecarea mult căutată, există factori de condiționare a pacientului foarte reali care trebuie totuși luați în considerare.

Luați în considerare cazul unei tinere care a urmat un tratament pentru cancer de sân și evoluția clinică a metastazelor care au urmat. De fiecare dată când a avut un răspuns pozitiv la terapie, a experimentat o re-manifestare ulterioară a cancerului. Rezultatul acestei condiționări a fost că ea a ajuns să echivaleze fiecare nou curs de chimioterapie ca un vestitor al unei noi manifestări: ea „era ruptă între dorința de a trăi și teama că permiterea speranței să apară din nou ar expune-o doar la mizerie dacă tratamentul eșuează.”212

Parametrii condiționării într-un cadru clinic se extind la toate aspectele percepțiilor senzoriale ale pacientului. Conștient sau inconștient, medicul oferă un mediu pentru învățarea pacientului. Lipkin213 a subliniat că fiecare medicament, fiecare aparat, fiecare injecție și fiecare informație sau sfat poartă o sugestie de ajutor și speranță, indiferent de efectele fiziologice care îl pot însoți. Medicul trebuie să realizeze că pacienții primesc toate informațiile despre mediul înconjurător, interacțiuni și terapie și fac asocieri care pot afecta cursul răspunsului lor la terapie.

Mowrer136 a observat că „semnalele de siguranță” ale seringilor, halatelor de laborator și procedurilor comportamentale au fost toate reținute în psihicul pacientului pentru asociere viitoare. Un medic poate profita cu pricepere de aceste semnale prin încurajarea și cultivarea generalizării răspunsului sau prin asocierea situațiilor terapeutice anterioare cu tratamente ulterioare prin intermediul stimulilor necondiționați, cum ar fi muzica de birou, mirosurile și imaginile. Oferirea pacienților de un fel de stimul necondiționat care poate fi luat acasă le permite să se asocieze cu răspunsul condiționat, obținând memoria interacțiunii terapeutice în timp ce pacienții sunt departe de cabinetul medicului. Acești stimuli necondiționați sau placebo pot fi administrați în multipli simultan,131 modificați cu stimuli mai puternici69 și eliberați la sfârșitul unei proceduri de inducție, sugestie sau imagistică. Ele nu ar trebui să se limiteze la pastile sau alte medicamente aparente, ci ar trebui să se extindă la sunete, mirosuri, vizualizări și sentimente.

Trebuie amintit că condiționarea terapeutică depinde de o schimbare sau o schimbare fiziologică percepută la pacient, așa cum este descrisă în teoria și cercetarea biofeedback-ului.214 Această schimbare poate fi experimentată ca un sentiment de relaxare, creșterea căldurii sau circulației, alterarea tonusului autonom sau schimbarea unei anumite percepții senzoriale. Pacienții știu imediat când nu există nicio schimbare în boala sau disfuncția lor după ce li s-a administrat placebo.215 Prin urmare, unii pacienți au nevoie de o formă mai activă de management terapeutic care să permită un anumit nivel de schimbare percepută. În mod ideal, această percepție ar fi un sentiment de a fi lipsit de durere sau de modificare

de la o stare de funcție fiziologică anormală la o stare de funcție fiziologică îmbunătățită. Acupunctura, manipularea coloanei vertebrale, terapia medicamentoasă, fizioterapie, hidroterapia și chirurgia sunt toate terapii care pot crea un impact biochimic imediat perceput de pacient.

Modelul optim de aplicat conceptului de terapie de condiționare și selectarea unei terapii sau modalități adecvate a fost propus de Greene și Laskin216 în evaluarea disfuncției durerii miofasciale. În timpul unui studiu de urmărire de 11 ani asupra pacienților cu disfuncție a durerii miofasciale, acești cercetători au concluzionat că, atunci când au comparat eficacitatea unei game largi de terapii reversibile și nereversibile (chirurgicale), terapiile conservatoare și reversibile au fost cei mai importanți și potriviți factori de tratament pentru sănătatea și bunăstarea pacientului. Concentrarea asupra comunicării cu pacientul, educarea pacienților cu privire la reversibilitatea afecțiunii și natura disfuncției musculare în legătură cu stres-durere-spasm, dezvoltarea unei strategii terapeutice bazate pe creșterea conștientizării pacientului și a abilităților de auto-gestionare și selectarea unei strategii flexibile de tratament s-au dovedit a fi esențiale pentru obținerea unui răspuns inițial bun care ar putea duce la bunăstare pe termen lung. Greene și Laskin216 au considerat că specificul cu privire la care terapia a fost cel mai indicată nu sunt la fel de importante ca necesitatea de a se concentra pe natura prezentării problemelor musculo-scheletice și pe factorii și complexitatea mediului de tratament.

Utilizarea de rutină a substanțelor farmacologice active întărește relația dintre stimulii condiționati și necondiționați. Cu toate acestea, utilizarea de rutină a stimulilor necondiționați în absența unui răspuns condiționat slăbește eficacitatea terapeutică a practicianului și a fost descrisă drept „sag placebo."16 Prin urmare, învățarea unui răspuns condiționat de la stimuli necondiționați ar putea diminua dacă stimulii condiționati nu reușesc să producă un răspuns condiționat adecvat sau de încredere. Fără demonstrarea intermitentă a puterii active, efectul placebo va deveni din ce în ce mai slab.

Implicațiile placebo sag pentru practicienii medicinii alternative, care încearcă să lucreze cu mecanismele proprii de apărare ale organismului fără o intervenție medicală copleșitoare, sunt că utilizarea periodică a terapiei perceptive active este necesară pentru a sprijini un pacient care nu este capabil să răspundă sau care răspunde prea lent la un ghiont terapeutic mai blând. În acest caz, medicul trebuie să recondiționeze forța vitală pentru a deschide calea către homeostazie.

Într-un fel, aceasta poate fi o paradigmă a situației terapeutice, în care schimbările spre sănătate sunt induse pacientului de către un medic care este capabil să cultive o stare de bază de excitare, probabil centrală în natură. Această stare de excitare face ca pacientul să devină accesibil aşteptărilor medicului faţă de pacient.15

Explozia placebo tipică, în care o terapie este inițial eficientă după o perioadă scurtă de timp, dar apoi scade, este acum înțeleasă în termeni de scădere placebo din lipsa stimulilor eficienți necondiționați pentru a menține cadrul condiționat.

Terapeuții care își folosesc în primul rând forțele active (sau stimulii necondiționați) în mod paradoxal vor obține efecte placebo mai puternice decât șarlatanii, se vor bucura de o credibilitate crescândă și vor părea oameni miracol – când, de fapt, poate doar jumătate din miracolele lor pot fi urmărite la ingredientele lor active, în timp ce cealaltă jumătate este o funcție a caracteristicilor de răspuns anticipat (sau condiționate de condiția lor) determinate.

Deoarece vizita la medic este adesea inițiată de durerea fizică a pacientului, este de la sine înțeles că managementul abil al durerii este o prioritate ridicată în stabilirea unui răspuns condiționat terapeutic. Managementul durerii prin hipnoză, stimularea nervoasă electrică transcutanată, atingerea terapeutică, manipularea directă sau indirectă, imaginile, acupunctura, meditația217 și o înțelegere care urmărește să provoace natura suferinței212 pot fi adjuvanti terapeutici valoroși pentru stabilirea unui mediu terapeutic care condiționează pacientul pentru a-și potența deplin capacitățile. (Vezi capitolul 42 pentru o discuție completă a acestor tehnici.)

Odată cu dezvoltarea recentă a standardizării, cercetării și concentrării componentelor active ale medicamentelor din plante, vitaminelor și precursorilor biochimici, medicina naturistă, precum și alte forme de medicină alternativă se află pe o bază terapeutică mai puternică, datorită verificării din ce în ce mai mari a armamentarului său farmaceutic și terapeutic. Aceste modalități terapeutice sunt caracterizate prin substanțe și proceduri sigure, dar active din punct de vedere fiziologic; prin urmare, ele oferă o anumită apărare împotriva sag-ului placebo.

Utilizați stări alterate de conștiință

Din cele mai vechi timpuri, oamenii aborigeni au recunoscut puterea terapeutică extraordinară care stă latentă în mintea subconștientă. Timp de mii de ani, șamanii și medicii au folosit stările de transă pentru a implica cele mai subtile aspecte ale subconștientului pacientului pentru a afecta factorii în patogenia și prognosticul bolii.218 În medicina modernă, a fost documentat că vindecarea șamanistică care implică stări modificate poate oferi „remisiuni spontane” dramatice31; mecanismele acestui proces au fost explorate în teoria și aplicarea hipnozei.3.128

Cele mai multe tehnici acceptate în prezent folosite pentru a declanșa subconștientul să efectueze schimbări pozitive în sănătatea somatică sau psihică implică hipnoza. Efectul placebo a fost asociat cu hipnoza, sau „stările de excitare scăzută”, care sunt, prin urmare, considerate a fi factori critici în evaluarea mecanismelor și perimetrelor placebo.207 O revizuire a literaturii care documentează potența hipnozei și rezultatele observate ale placebo au demonstrat în mod clar că aceste două zone au dat rezultate clinice remarcabil de similare. Ancheta asupra hipnozei a luat naștere din simpla intenție de a valida eficacitatea minții în procesele de vindecare, în timp ce majoritatea literaturii placebo a apărut din intenția de a demonstra un anumit procent de șansă, accident, remisiune spontană sau boli psihosomatice ca un factor care trebuie exclus în furnizarea de îngrijiri medicale inteligente și științifice. Folosind aceste definiții învechite ale placebo și hipnoză, se poate crede că hipnoza descrie un proces de vindecare bazat pe îndrumarea pricepută a

unui medic calificat și că placebo descrie un proces bazat pe șansă, indiferent de circumstanțele profesionale. La o examinare mai atentă, distincția dintre cele două se estompează: par a fi aproape același proces.

Stările de boală, vindecare și sănătate se schimbă constant în sistemul homeostatic, un sistem care este afectat de stimuli primiți prin diferitele niveluri de conștientizare și care poate fi accesat, investigat și modificat printr-o varietate de tehnici. Acestea includ placebo, hipnoza și stările alterate de conștiență induse. Rossi17 a observat că, deoarece memoria depinde și este limitată la nivelul de conștientizare în care memoria a fost dobândită, este „informație legată de stare”:

Memoria dependentă de stare, fenomenele de învățare și comportament sunt veriga lipsă în toate teoriile anterioare ale relațiilor dintre minte și corp. ... Scopul major al acestor ipoteze este că informația minte-corp și memoria dependentă de stare, învățarea și comportamentul mediate de sistemul limbic-hipotalamic, sunt cele două procese fundamentale ale comunicării minte-corp și ale vindecării. ... Noua abordare a vindecării minte-corp și a hipnozei terapeutice poate fi conceptualizată ca procese de accesare și utilizare a memoriei dependente de stare, a sistemelor de învățare și comportament care codifică simptomele și problemele și apoi le reîncadează pentru niveluri mai integrate de adaptare și dezvoltare.

Unele fenomene psihosomatice sunt codificate în comportamentul unui individ prin modelarea indusă de stare. Până când pacientul poate accesa starea în care sunt induse plângerile somatice, eventual prin hipnoză sau alte metode care rup dominanța simpatică a șocului „codat”,219 psihicul nu le poate îndepărta de soma17:

O persoană într-un accident de mașină traumatizant se confruntă cu o intensitate a hormonilor de reacție de alarmă. Amintirile sale detaliate despre accident sunt împletite cu starea psihofiziologică complexă asociată acestor hormoni. Când revine la stările psihofiziologice obișnuite sau „normale” de conștientizare, câteva accidente devin neclare sau, în cazuri cu adevărat severe... victima poate fi complet amnezică. Amintirile accidentului au devenit „legate de stare” – adică sunt legate de starea psihofiziologică precisă evocată de reacția de alarmă, împreună cu impresiile senzoriale-perceptuale asociate acesteia.

În accesarea acestor zone psihosomatice dependente de starea disfuncției homeostatice, medicul trebuie să folosească tehnici care relaxează mintea conștientă și permit accesul la conținutul subconștient pentru reîncadrare. Natura vizitei la medic încurajează un pacient în stări inconștiente mai accesibile, așa cum demonstrează efectele placebo mai mari atunci când pacienții se prezintă într-un cadru spitalicesc.169 Aceste stări de conștiință labile sunt destul de naturale; oamenii circulă în mod constant în și din diferite stări de conștiință.169 Aceste cicluri, sau ritmuri ultradiene, sunt descrise ca cicluri alternante de dominanță emisferică care se schimbă la fiecare 1-1/2 ore.

Când aceste cicluri sunt întrerupte de stresul comportamental, se dezvoltă răspunsuri comportamentale psihosomatice, cum ar fi ulcere, gastrită, crize de astm și erupții

cutanate.220 O schimbare a acestor ritmuri se manifestă ca o perioadă de repaus psihic. Dacă o persoană se află în plină desfășurare a unei sarcini, visarea cu ochii deschiși sau nevoia percepută de odihnă sau pauză de cafea poate fi manifestarea externă a unui semnal simțit intern de schimbare a ritmului. Aceasta este, de asemenea, o perioadă în care cineva este foarte susceptibil la sugestia hipnotică. Deoarece aceste ritmuri sunt foarte flexibile și labile, ele pot fi invocate prin hipnoză, sau dacă medicul simte o pauză naturală care indică o comutare emisferică, poate fi indusă o transă „naturală".

Cu secole în urmă, în India, practicanții de hatha yoga au observat efectul stărilor mentale asupra tiparelor de respirație ale unui individ. Cu furie, frustrare și instabilitate mentală, respirația reflectă un model scurt, aritmic, care oglindește psihicul tulburat al persoanei. Dimpotrivă, atunci când o persoană se află într-o stare liniștită, relaxată, profundă meditativă, respirația este lungă, ritmică și abia perceptibilă. Descoperirea lor a stat la baza dezvoltării exercițiilor de respirație numite pranayama (literal, reglarea sau reținerea energiei vitale), care urmăreau să calmeze respirația, astfel încât să poată fi atinse stări profunde de meditație și concentrare concentrată. Cercetările actuale au afirmat efectul puternic pe care aceste exerciții îl au asupra astmului, diabetului, tulburărilor gastrointestinale cronice și disfuncțiilor psihosomatice și psihiatrice.221

Exercițiile terapeutice care folosesc stimuli somatici pentru a efectua modificări ale psihicului creează medii fertile pentru stimularea răspunsului placebo. O tehnică de respirație folosită pentru a scădea tonusul simpatic sau pentru a modifica predominanța nării pentru a provoca modificări ale activității emisferice,222 un exercițiu pentru a elibera tensiunea musculară fascială și, prin urmare, pentru a afecta fluxul de sânge care îmbunătățește starea de spirit în creier,223,224 și un tratament de biofeedback care ajută la încetinirea ritmului cardiac și la scăderea accesului negativ asupra stărilor psihice214. soma. Întregul proces de a provoca răspunsul placebo implică o încercare de a aduna toate rezervele și potențialul de vindecare prin interacțiunea medic-pacient, angajând atât mintea, cât și corpul pacientului pentru a restabili echilibrul homeostatic.

Profesioniștii din domeniul sănătății pot folosi înțelepciunea terapiilor psihosomatice ca parte centrală a protocolului lor terapeutic. Pe lângă regimul terapeutic specific, prin aceste tehnici armonioase se poate realiza tratamentul întregului pacient. Dacă medicii ar putea convinge pacienții să aibă grijă zilnic de emoțiile, mințile și spiritele lor așa cum își îngrijesc părul sau dinții, eficacitatea oricărui tratament prescris ar fi mult îmbunătățită. Ca adjuvant terapeutic primar și bază importantă pentru medicina preventivă, această linie de tratament este prea des ignorată.

P ETICA

Este important să ne amintim că există două forme de utilizare „conștientă" a placebo de către medic. Utilizarea placebo ca agent terapeutic blând de către un medic este foarte diferită de utilizarea placebo într-un studiu controlat în care posibilitatea unei terapii cunoscute este interzisă într-un grup de tratament. Unii cercetători cred că utilizarea placebo în studiile clinice încalcă Declarația de la Helsinki, care afirmă că fiecare pacient ar

trebui să fie asigurat cu cea mai bună metodă de diagnostic și terapeutică dovedită.225 Problemele etice ale furnizării de îngrijiri medicale într-un design de cercetare, în care există posibilitatea de a avea un rezultat favorabil și jumătate din grup i se interzice accesul la acest posibil rezultat favorabil, o fac o problemă.

Utilizarea etică a placebo a fost, de asemenea, pusă sub semnul întrebării, în încercarea de a determina dacă un medic ar trebui să înșele pacienții în timpul procesului de vindecare.226 Deși unii scriitori susțin o utilizare restrânsă a placebo-ului pur și impur din cauza naturii sale „înșelătoare",214 devine clar într-o scurtă trecere în revistă a literaturii actuale5 că orice argument pentru sau împotriva utilizării posibile a placebo-ului presupune existența potențialului placebo a procedurilor medicale. efect. Brody27 a concluzionat că placebo poate fi numit „minciuna care vindecă". Cu toate acestea, o examinare mai atentă arată că nu minciuna este cea care face vindecarea, ci mai degrabă relația dintre pacient și medic care stimulează un mecanism natural de autovindecare prin intervenție psihologică, simbolică și biologică27:

De ceva timp, știința medicală s-a uitat aproape exclusiv la mijloacele tehnice de diagnostic și tratament; relația medic/pacient care formează cadrul pentru aplicarea lor a fost privită în mod naiv ca un factor de fond necontributiv, relegat în domeniul amorf al „artei medicinei" sau pur și simplu ignorat. În acest context, efectul placebo a fost inevitabil privit ca o variabilă neplăcută, interferând cu capacitatea noastră de a obține „date curate" din studiile clinice; iar înșelăciunea în medicină a fost văzută fie ca o problemă secundară neimportantă, fie ca un mijloc tolerat către un scop. Dar, pe măsură ce medicul/pacientul este redescoperit ca un punct demn de cercetare medicală și educație medicală, efectul placebo își asumă centrul ca o abordare a unei înțelegeri mai sofisticate a acestei relații.

Înțelegerea corectă de către un medic a naturii terapiei placebo a fost observată ca capabilă să coexiste cu utilizarea inexactă și abuzul acesteia.43 S-a recomandat, totuși, ca: (1) placebo pur să nu fie prescris decât dacă medicul a examinat indicațiile exacte chiar mai atent decât atunci când prescrie o terapie specifică și (2) pentru a evita un proces care poate fi tratat cu ușurință empiric printr-un protocol cu vitamine B^—neuropatie periferică deficitară), medicul nu trebuie să relaxeze un protocol de diagnostic deoarece un pacient pare să răspundă la placebo.226

Obstacolul etic final al utilizării placebo sau, de altfel, orice tratament medical, este abuzul de speranță în calea de vindecare a pacientului. Una este să faci o recomandare inofensivă care nu oferă nicio valoare terapeutică, dar alta este să supui pacientul la consecințele cunoscute ale unei proceduri periculoase în căutarea unui rezultat îndoielnic. Speranța poate fi abuzată, determinând pacientul să experimenteze suferințe nerezonabile.227

P CONCLUZIE

Practicienii din domeniul sănătății trebuie să fie echipați cu o mai bună înțelegere a terapiei placebo.9,228 De mulți ani, studiul placebo a fost recomandat medicilor și altor profesioniști din domeniul sănătății. Mediul ideal pentru diseminarea implicațiilor

terapeutice ale relației medic-pacient este în școlile de medicină ca parte obligatorie a curriculumului. După ce au găsit un model de utilizare greșită și neînțelegere cu privire la natura și eficacitatea placebo, Goodwin și colab.43 au recomandat că o educație mai bună ar putea duce la o utilizare mai eficientă a placebo.

În 1938, Houston176 a scris despre necesitatea de a reafirma arta medicinei, deoarece a perceput o tendință în medicină care a investit într-un concept de interacțiune terapeutică medic-pacient ca „gândire indisciplinată". Remediul lui Houston pentru părtinirea intelectuală care privea medicina ca o „știință strictă, rapidă" a fost să sublinieze importanța psihobiologiei în școlile de medicină177:

Una dintre cele mai pline de speranță în educația medicală este predarea studenților din primul an a elementelor psihobiologiei. Un sistem de credință se implantează cel mai bine la tineri. Ar fi sugestia mea ca psihobiologia să fie predată în anii premedicali, ca relația medic/pacient să fie începutul studiilor medicale. O perspectivă profundă a acestei filozofii fundamentale este o preocupare principală a internistului.

REFERINȚE

Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F și colab. Progrese biologice, clinice și etice ale efectelor placebo. Lancet. 2010;375:686-965.

Guess H, Kleinman A, Kusek JW și colab. eds. Știința placebo: către o agendă de cercetare interdisciplinară. Londra: BMJ Books; 2002.

Hall H. Hipnoza si sistemul imunitar. Am J Clin Hypertens. 1982;25:92-103.

Rogers M, Dubey D, Reich P. Influența psihicului și a creierului asupra imunității și sensibilității la boli. Psychosom Med. 1979;41:147-164.

Ader R, ed. Psihoneuroimunologie. New York: Academic Press; 1981.

White L, Tursky B, Schwartz GE, eds. Placebo: teorie, cercetare și mecanisme. New York: Guilford Press; 1985.

Barrett S. Fraude în sănătate și șarlamăni. Consumator FDA. 1977;11:12-17.

Thompson R. Analiza numerică și modelarea teoretică a efectelor cauzale ale intenției conștiente. Energii subtile Energy Med J. 1991;2:47-70.

Braud W. Interacțiuni conștiente cu sisteme biologice la distanță: efecte anormale de intenționalitate. Energii subtile Energy Med J. 1991;2:1-46.

Dossey L. Cuvinte vindecătoare: puterea rugăciunii și practica medicinei. San Francisco: Harper Collins; 1993.

Byrd R. Efectele terapeutice pozitive ale rugăciunii de mijlocire într-o populație de unități de îngrijire coronariană. South Med J. 1988;81:826-829.

Sheldrake R. Prezența trecutului: rezonanța morfică și obiceiurile naturii. New York: Times Books; 1988.

Benson E. Efectul placebo. JAMA. 1975;232:1225-1227.

Alexander F. Medicina psihosomatică: principiile și aplicațiile sale. New York: Norton; 1987.

Gliedman LH, Gantt WH, Teitelbaum HA. Unele implicații ale studiilor reflexe condiționate pentru cercetarea placebo. Sunt J Psychol. 1957;113:1103-1107.

Wickramasekara I. Placebo ca răspuns condiționat. Avansuri. 1984;1:109-135.

Rossi E. Psihobiologia vindecării minte-corp. New York: Norton; 1986.

Beecher HK. Puternicul placebo. JAMA. 1955;159:1602-1606.

Everson TC, Cole WH. Regresia spontană a cancerului. Philadelphia: WB Saunders; 1966.

Booth G. Aspecte psihologice ale regresiilor „spontane" ale cancerului. J Am Acad Psychoanal. 1973;1:303-317.

Cousins N. Anatomia unei boli (așa cum este percepută de pacient). N Engl J Med. 1976;295:1458-1463.

Shapiro AK. O contribuție la o istorie a efectului placebo. Comportament Sci. 1960;5:109-135.

Shapiro AK. Factori care contribuie la efectul placebo: implicația lor pentru psihoterapie. Sunt J Psychother. 1964;18:73-88.

Shapiro AK. Placebogenice și iatroplacebogenice. Med Times. 1964;92:1037-1043.

Berg AO. Efectul placebo a fost reconsiderat. J Fam Pract. 1983;17:647-650.

Webster's II: noul dicționar universitar Riverside. Boston: Riverside Publishing Co; 1984.

Brody H. Minciuna care vindecă: etica administrării de placebo. Ann Intern Med. 1982;97:112-118.

Benson H. Efectul nocebo: istorie și fiziologie. Prev Med. 1997;26:612-615.

Klopfer B. Variabile psihologice în cancerul uman. J Proj Tech. 1957;21:331-340.

tun WB. Moartea „Voodoo”. Psihosomatic Med. 1957;19:182-190.

Kirkpatrick RA. Vrăjitoria și lupusul eritematos. JAMA. 1981;245(19):1937.

Hahn R. Un model sociocultural de boală și vindecare. În: White L, Tursky B, Schwartz G, eds. Placebo: teorie, cercetare și mecanisme. New York: Guilford Press; 1985.

Evans FJ. Dezlegarea efectelor placebo. Avansuri. 1984;1:11-19.

Beecher HK. Măsurarea răspunsurilor subiective: efectul cantitativ al medicamentelor. New York: Oxford University Press; 1959.

Linton HB, Langs RJ. Reacții placebo într-un studiu al dietilamidei acidului lisergic (LSD-25). Arch Gen Psihiatrie. 1962;6:53-67.

Wolf S, Pinsky RH. Efectele administrării placebo și apariția reacțiilor toxice. JAMA. 1954;155:339-341.

Cytryn L, Gilbert A. Eficacitatea medicamentelor tranchilizante plus psihoterapie de susținere în tratarea tulburărilor de comportament ale copiilor: un studiu dublu-orb pe optzeci de pacienți în ambulatoriu. Am J Ortopsihiatrie. 1960;30:113-129.

Beecher HK. Dovezi pentru eficacitatea crescută a placebolor cu stres crescut. Am J Physiol. 1956;187:163-169.

Lasagna L, von Felsinger JM, Beecher HK. Modificări induse de droguri la om. I. Observații asupra subiecților sănătoși, bolnavilor cronici și postdependenților. JAMA. 1955;157:1006-1020.

Keats AS, Beecher HK. Potenta analgezica si raspunderea actiunii secundare la om a heptazonei, WIN 1161-2, 6-metil dihidromorfina, Meptopon, levo-izometadona si pentobarbitol de sodiu ca

un efort suplimentar de rafinare a metodelor de evaluare a medicamentelor analgezice. J Pharmacol Exp Ther. 1952;105:109-129.

Traut EF, Passarellu EW. Placebo în tratamentul artritei reumatoide și a altor afecțiuni reumatice. Ann Rheum Dis. 1957;16:18-22.

Elmore D. Corespondență personală. aprilie 1988.

Goodwin JS, Goodwin JM, Vogel AV. Cunoașterea și utilizarea placebo-urilor de către ofițerii și asistentele medicale. Ann Intern Med. 1979;91:106-110.

Vogel AV, Goodwin JS, Goodwin JM. Terapia placebo. Sunt un medic de familie. 1980;22:105-109.

Kostis JB, Krieger S, Cosgrove N, et al. Mecanismul efectului placebo asupra toleranței la efort în angina pectorală. Am J Cardiol. 1982;49:1001.

Benson H, McCallie DP. Angina pectorală și efectul placebo. N Engl J Med. 1979;300:1424-1429.

Rinzler SH, Travell J, Bakst H, et al. Efectul heparinei în angina de efort. Am J Med. 1953;14:438-447.

Shevchuk YM. O minune medicală. Can Pharm Rev. 1987:597-600.

Blackwell B, Bloomfield SS, Buncher CR. Demonstrarea studenților la medicină a răspunsurilor placebo și a factorilor non-medicamentali. Lancet. 1972;1:1279-1282.

Porter JM, Cutler BS, Lee BY și colab. Eficacitatea pentoxifilinei în tratamentul claudicației intermitente: studiu multicentric controlat dublu-orb cu evaluarea obiectivă a pacienților cu boală arterială ocluzivă cronică. Am Heart J. 1982;104:66-72.

Vinar O. Dependența de un placebo: un raport de caz. Br J Psihiatrie. 1969;115:1189-1190.

Hașiș I, Harvey W. Efecte antiinflamatorii ale terapiei cu ultrasunete: dovezi pentru un efect placebo major. Br J Rheumatol. 1986;25:77-81.

Katz HM, Bissel G. Efectele de scădere a zahărului din sânge ale clorpromamidei și tolbutamidei. Diabet. 1965;14:650-657.

Singer DL, Hurwitz D. Experiență pe termen lung cu sulfoniluree și placebo. N Engl J Med. 1967;277:450-460.

Wolf S. Simpozion privind evaluarea clinică a medicamentelor și farmacologia umană. IV. Placebo: probleme și capcane. Clin Pharmacol Ther. 1962;3:254-257.

Wolf S. Efectele sugestiei și condiționării asupra acțiunii agenților chimici la subiecții umani: farmacologia placebolor. J Clin Invest. 1950;29:100-109.

Abbot FK, Mack M, Wolf S. Acțiunea bantinei asupra stomacului și duodenului omului cu observații asupra efectelor placebo. Gastroenterologie. 1952;20:249-261.

Brogden RN, Carmine AA, Heel RC și colab. Ranitidina: o revizuire a farmacologiei și utilizării sale terapeutice în boala ulcerului peptic și alte boli conexe. Droguri. 1982;24:267-303.

Grenfell RF, Briggs AH, Olanda WC. Medicamente antihipertensive evaluate într-un studiu dublu controlat. South Med J. 1963;56:1410-1416.

Reader R. Studii terapeutice în hipertensiunea uşoară. Med J Aust. 1984;140:752-754.

Gould BA, Mann S, Davies AB, et al. Placebo scade tensiunea arteriala? Lancet. 1981;2:1377-1381.

Hossmann V, FitzGerald GA, Dollery CT. Influența spitalizării și a terapiei placebo asupra tensiunii arteriale și a funcției simpatice în hipertensiunea esențială. Hipertensiune arterială. 1981;3:113-118.

Calzetti S, Findley LJ, Gresty MA, et al. Metoprolol și pro-pranolol în tremor esențial: un studiu dublu orb, controlat. J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 1981;44:814-819.

Evans W, Hoyle C. Valoarea comparativă a medicamentelor utilizate în tratamentul continuu al anginei pectorale. QJ Med. 1933;2:311-338.

Diamond EG, Kittle CF, Crockett JE. Comparație între ligatura arterei mamare interne și operația simulată pentru angina pectorală. Am J Cardiol. 1960;5:483-486.

Cobb LA, Thomas GJ, Dillard DH și colab. O evaluare a ligaturii interne-mamararei printr-o tehnică dublu-orb. N Engl J Med. 1959;269:1115-1118.

Uhlenhuth EH, Canter A, Neustadt JO, et al. Ameliorarea simptomatică a anxietății cu meprobamat, fenobarbital și placebo. Am J Psihiatrie. 1959;115:905-910.

Solomon K, Hart R. Capcane și perspective în cercetarea clinică asupra medicamentelor antianxietate: benzodiazepine și placebo - o revizuire a cercetării. J Clin Psihiatrie. 1978;39:823-831.

Morrison RA, Woodmansey A, Young AJ. Răspunsuri placebo într-un studiu de artrită. Ann Rheum Dis. 1961;20:179-185.

Cederlof S, Jonson G. Injecție intraarticulară de prednisolon pentru osteoartrita genunchiului: un test dublu orb cu placebo. Acta Chir Scand. 1966;132:532-537.

Wayne EJ. Placebo. BMJ. 1956;2:157.

Godfrey S, Konig P. Suprimarea astmului indus de efort prin salbutamol, teofilină, atropină, cromolyn și placebo într-un grup de copii astmatici. Pediatrie. 1975;56:930-934.

Luparello T, Lyons HA, Bleecher ER,

et al. Influența sugestiei asupra reactivității căilor respiratorii la subiecții astmatici. Psychosom Med. 1968;30:819-825.

Godfrey S, Silverman M. Demonstrație prin răspunsul placebo în astm prin intermediul testelor de efort. J Psihosom Res. 1973;17:293-297.

Molling PA, Lockner AW, Sauls RJ, et al. Băieți delincvenți comisi: impactul perfenazinei și al placebo. Arch Gen Psihiatrie. 1962;7:70-78.

Green FH, Andrews CH, Bain WA, și colab. Studii clinice cu medicamente antihistaminice în prevenirea și tratamentul răcelii comune. BMJ. 1950;2:425-429.

Diehl HS, Baker AB, Cowan DW. Vaccinuri împotriva răcelii: o evaluare suplimentară. JAMA. 1940;115:593-594.

Buck C, Gowdey CW. Un studiu clinic al unei pastile antiseptice cu amoniu cuaternar în tratamentul răcelii comune. Can Med Assoc J. 1962;86:489-491.

Diehl HS. Tratamentul medicinal al răcelii comune. JAMA. 1933;101:2042-2050.

Hillis BR. Evaluarea medicamentelor pentru suprimarea tusei. Lancet. 1952;1:1230-1235.

Malitz S, Kanzler M. Sunt antidepresivele mai bune decât placebo? Am J Psihiatrie. 1971;127:605-611.

Morris JB, Beck AT. Eficacitatea medicamentelor antidepresive. Arch Gen Psihiatrie. 1974;30:667-674.

Budoff PW. Zomepirac de sodiu în tratamentul sindromului de dismenoree primară. N Engl J Med. 1982;307:714-719.

Nyren O, Adami HO, Bates S, et al. Absența beneficiului terapeutic de la antiacide sau cimetidină în dispepsia non-ulceroasă. N Engl J Med. 1986;314:339-343.

Sturdevant RA, Isenberg JI, Secrist D, et al. Antiacidul și placebo au produs o ameliorare similară a durerii la pacienții cu ulcer duodenal. Gastroenterologie. 1977; 72:1-5.

Wise PG, Rosenthal RR, Killian P și colab. Un studiu controlat al tratamentului placebo al febrei fânului (rezumat). J Allergy Clin Immunol. 1979;63:216.

Baldwin H. Conferința despre terapie. Am J Med. 1954;17:72.

Frey GH. Rolul răspunsului placebo în evaluările clinice ale durerilor de cap. Durere de cap. 1961;1:31-38.

Jellinek EM. Teste clinice privind eficacitatea comparativă a medicamentelor analgezice. Biometrie Bull. 1946;2:87-91.

Sillaanpaa M. Profilaxia cu clonidină a migrenei din copilărie și a altor dureri de cap vasculare. Durere de cap. 1977;17:28-31.

Hipertensiune arterială ușoară netratată. Un raport al Comitetului de management al studiului terapeutic australian în hipertensiunea ușoară. Lancet. 1982;1: 185-191.

Patel C, Marmot MG, Terry DJ. Test controlat al metodelor comportamentale asistate de biofeedback în reducerea hipertensiunii ușoare. BMJ (Clin Res Ed). 1981;282:2005- 2008.

Liberman R. Un studiu experimental al răspunsului placebo în trei situații diferite de durere. J Psihiatru Res. 1964;33:233-246.

Maddocks S, Hahn P, Moller F, et al. Un studiu dublu-orb controlat cu placebo a supozitoarelor vaginale cu progesteron în tratamentul sindromului premenstrual. Am J Obstet Gynecol. 1986;154:573-581.

Thomsen J, Bretlau P, Tos M, et al. Efectul placebo în chirurgia bolii Meniere: urmărire de trei ani. Otorinolaringol Cap Gât Chirurgie. 1983;91:183-186.

Levine JD, Gordon NC, Fields HL. Mecanismul analgeziei placebo. Lancet. 1978;2:654-657.

Posner J, Burke CA. Efectele naloxonei asupra analgeziei opiacee și placebo la voluntari sănătoși. Psihofarmacologie. 1985;87:468-472.

Gliedman LH, Nash Jr EH, Imber SD și colab. Reducerea simptomelor prin substanțe inerte farmacologic și prin psihoterapie de scurtă durată. AMA Arch Neurol Psihiatrie. 1958;79: 345-351.

Barron A, Beckering B, Rudy LH, et al. Un studiu dublu-orb care compară RO4-0403, trifluoperazina și un placebo la pacienții cu boli mintale cronice. Am J Psihiatrie. 1961;118:347-348.

Schultz JI, Johnson JD, Freedman SO. Studiu dublu-orb care compară flunisolide și placebo pentru tratamentul rinitei perene. Alergie clinică. 1978;8:313-320.

Straus B, Eisenberg J. Efectele hipnotice ale unui antihistaminic—clorhidrat de metapirilen. Ann Intern Med. 1955;42:574-582.

Beecher HK. Chirurgia ca placebo: un studiu cantitativ al părtinirii. JAMA. 1961;176:1102-1107.

Wolf S. Farmacologia placebolor. Pharmacol Rev. 1959;11:689-704.

Linton HB, Langs RJ. Reacții placebo într-un studiu al dietilamidei acidului lisergic. Arch Gen Psych. 1962;6:369-383.

Lasagna L, Mosteller F, von Felsinger JM, et al. Un studiu al răspunsului placebo. Am J Med. 1954;16:770-779.

Moertel CG, Taylor WF, Roth A, et al. Cine răspunde la pastilele de zahăr? Mayo Clin Proc. 1976;51:96-100.

Parkhouse J. reactor placebo. Natură. 1963;199:308.

Fisher S. Reactorul placebo: teză, antiteză, sinteză și ipoteză. Dis Nerv Syst. 1967;28:510-515.

Bush P. Efectul placebo. J Am Pharm Asoc. 1974;14:671-674.

Lasagna L, Laties VG, Dohan JL. Studii suplimentare privind farmacologia administrării placebo. J Clin Invest. 1958;37:533-537.

Dinnerstein AJ, Halm J. Modificarea efectelor placebo prin intermediul medicamentelor: efectele aspirinei și placebo asupra stărilor de spirit autoevaluate. J Abnorm Psychol. 1970;75:308-314.

Schapira K, McClelland HA, Griffiths NR, et al. Studiu asupra efectelor culorii tabletei în tratamentul stărilor de anxietate. BMJ. 1970;1:446-449.

Benson H. Privind dincolo de răspunsul de relaxare. Revizuire. 1984;7:50-55.

Darko DF. Un scurt tur al psihoneuroimunologiei. Ann Alergie. 1986;57:233-238.

Reed CF, Witt PN. Factori care contribuie la reacții neașteptate în două experimente umane cu medicamente-placebo. Confin Psihiatru. 1965;8:57-68.

Beecher HK. Relația dintre semnificația rănii și durerea experimentată. JAMA. 1956;161:1609-1613.

Guyton AC. Manual de fiziologie medicală. Philadelphia: WB Saunders; 1981.

Verii N. Cuvânt înainte. În: Locke S, Colligan D, eds. Vindecătorul din interior. New York: New American Library; 1986.

Thomas CB, Duszynski KR, Shaffer JW. Atitudinile familiei raportate la tineri ca potențiali predictori ai cancerului. Psychosom Med. 1979;1:287-302.

Schekelle RB, Raynor Jr WJ, Ostfeld AM și colab. Depresia psihologică și riscul de deces din cauza cancerului la 17 ani. Psychosom Med. 1981;43:117-125.

Dreher H. Cancerul și mintea: concepte actuale în psiho-oncologie. Avansuri. 1987;4:27-43.

Bartrop RW, Luckhurst E, Lazarus L, et al. Funcția limfocitelor deprimată după deces. Lancet. 1977;1:834-836.

Schleifer SJ, Keller SE, Camerino M, et al. Suprimarea stimulării limfocitelor după deces. JAMA. 1983;250:374-377.

Engle GL. Moarte subită și rapidă în timpul stresului psihologic: folclor sau înțelepciune populară? Ann Intern Med. 1971;74:771-782.

Tregear EJ. Anthr Inst. 1890;19:100.

Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psychoneuroimmunology: intervențiile psihologice pot modula imunitatea?.

J Consult Clin Psychol. 1992 Aug;60(4):569-575.

Gough WC, Shacklett RL. Știința conectivității. Partea 3: experiența umană. Energii subtile Energy Med J. 1993;4:187-211.

Steggles S, Stam HJ, Fehr R, și colab. Hipnoza și cancerul: o bibliografie adnotată 1960-1985. Am J Clin Hyperten. 1987;29:281-290.

Weil A. Sănătate și vindecare. Boston: Houghton Mifflin; 1983.

Freund J, Krupp G, Goodenough D. Relația medic pacient și efectul medicamentului. Clin Pharmacol Ther. 1972;13:172-180.

Greene CS, Laskin DM. Evaluarea pe termen lung a tratamentului pentru sindromul de disfuncție a durerii miofasciale. J Am Dent Asoc. 1983;107:235-236.

Benedetti F. Mecanismele placebo și efectele asociate cu placebo între boli și tratamente. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008;48:33-60.

Sternbach RA. Efectele seturilor de instrucțiuni asupra responsivității autonome. Psihofiziologie. 1964;62:67-72.

Levine JD, Gordon NC, Fields HL. Mecanismul analgeziei placebo. Lancet. 1978;2:654-657.

Borysenko J. Psychoneuroimmunology: factori comportamentali și răspunsul imun. Revizuire. 1984;7:56-65.

Selye H. Sindromul general de adaptare și bolile de adaptare. J Clin Endocrinol. 1946;6:117-230.

Cositoare OH. Teoria și comportamentul învățării. New York: Wiley; 1960.

Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD,

et al. Mecanisme neurobiologice ale efectului placebo. J Neurosci. 2005 noiembrie 9;25(45):10390-10402.

Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, et al. Neuroanatomia funcțională a efectului placebo. Am J Psihiatrie. 2002;159:728-737.

Wager TD, Rilling JK, Smith EE și colab. Modificări induse de placebo în FMRI în anticiparea și experiența durerii. Știință. 2004;303:1162-1167.

Singer T, Seymour B, O'Doherty J, et al. Empatia pentru durere implică componentele afective, dar nu senzoriale ale durerii. Știință. 2004;303:1157-1162.

Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, et al. Modificări ale funcției cerebrale la subiecții depresivi în timpul tratamentului cu placebo. Am J Psihiatrie. 2002;159: 122-129.

Solomon GF. Domeniul emergent al psihoneuroimunologiei, cu o notă specială despre SIDA. Avansuri. 1985;2:6-19.

Cannon W. Stresuri și tulpini ale homeostaziei. Am J Med Sci. 1935;22:1-18.

Laudenslager ML. Coping și imunosupresie: șocul inevitabil, dar nu evadabil suprimă proliferarea limfocitelor. Ştiinţă. 1983;221:568-570.

Monjan AA, Collector MI. Modularea răspunsului imun indusă de stres. Ştiinţă. 1977;196:307-308.

Riley V. Influenţe psihoneuroendocrine asupra imunocompetenței și neoplaziei. Ştiinţă. 1981;212:1100-1109.

Vedhara K, Cox NK, Wilcock GK și colab. Stresul cronic la îngrijitorii vârstnici ai pacienților cu demență și răspunsul anticorpilor la vaccinarea antigripală. Lancet. 1999;353:627-631.

Scott LV, Salahuddin F, Cooney J, et al. Diferențele de profil de steroizi suprarenalieni în sindromul de oboseală cronică, în depresie și în sănătate. J Afect Disord. 1999;54:129-137.

Locke S, Colligan D. Vindecătorul din interior. New York: New American Library; 1986.

Schnall PL, Pieper C, Schwartz JE, et al. Relația dintre „tulpina la locul de muncă" tensiunea arterială diastolică la locul de muncă și indicele de masă ventricular stâng: rezultatele unui studiu de caz controlat. JAMA. 1990;263:1929-1935.

Bower B. Stresul emoțional legat de răceala comună. Știri Științe. 1991;140:132.

Fackelmann KA. Stresul pune strângere pe vasele înfundate. Știri Științe. 1991;140:309.

Mittlrman MA, Maclure M. Stresul psihic în timpul vieții de zi cu zi declanșează ischemia miocardică. JAMA. 1977;277:1558-1559.

Vergano D. Stresul poate slăbi bariera hematoencefalică. Știri Științe. 1996;150(24):375.

Marbach JJ, Dworkin SF. Terapie de grup cu MPD cronică și psihodinamică. J Am Dent Asoc. 1975;90:827-833.

Gold MS, Pottash AC, Sweeny D. Efectele antimaniacale, antidepresive și antipanice ale opiaceelor: dovezi clinice, neuroanatomice și biochimice. În: Verebey K, ed. Opioide în bolile mintale: teorii, observații clinice și posibilități de tratament. New York: Academia de Științe din New York; 1982.

Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Activarea somatotopică a sistemelor opioide prin așteptări direcționate către țintă de analgezie. J Neurosci. 1999;19:3639-3648.

Benedetti F, Amanzio M, Baldi S, et al. Inducerea răspunsurilor depresive respiratorii placebo la oameni prin intermediul receptorilor opioizi. Euro J Neurosci. 1999;11:625-631.

Goldstein A, Grevert P. Analgezie placebo, endorfine și naloxonă. Lancet. 1978;2(8104-5):1385.

Barber J, Mayer D. Evaluarea eficacității și mecanismului neuronal al unei proceduri de analgezie hipnotică în durerea dentară experimentală și clinică. Durere. 1977;4:41-48.

Krieger DT. Peptide cerebrale: ce, unde și de ce. Ştiinţă. 1983;222:975-985.

CJ Heijnen, Ballieux RE. Influența peptidelor opioide asupra sistemului imunitar. Avansuri. 1986;3:114-1121.

Blalock JE. Sistemul imunitar ca organ senzorial. J Immunol. 1984;132:1067-1070.

Pierpaoli W, Sorkin E. Hormonii și capacitatea imunologică. I. Efectul antiserului heterolog anti-hormon de creștere (ASTH) asupra timusului și țesutului limfatic periferic la șoareci. Inducerea unui sindrom de epuizare. J Immunol. 1968;101:1036-1043.

Haggard HW. Diavoli, droguri și doctori; povestea științei vindecării de la medic-medic până la doctor. New York: Harper & Brothers; 1929.

Burton R. Anatomia melancoliei. New York: Empire State Book Company; 1929.

Gantt WH. Principiile căderii nervoase-schizokineza și autokineza. Ann NY Acad Sci. 1953;56:143-163.

Klerman GL. Evaluarea influenței mediului spitalicesc asupra eficacității terapiei psihiatrice cu medicamente. J Nerv Ment Dis. 1963;137:143-154.

Wheatly D. Influența atitudinilor medicilor și pacienților în tratamentul bolilor nevrotice. Lancet. 1967;2:1133-1135.

Lewith GT. Fiecare medic un placebo ambulant. Comp Med Res. 1987;2:10-18.

Benson H, MD Epstein. Efectul placebo. Un atu neglijat în îngrijirea pacienților. JAMA. 1975;232:1225-1227.

Brody HL. Minciuna care vindecă: etica administrării de placebo. Ann Intern Med. 1982;97:112-118.

Jensen PS. Relația medic-pacient: îndreptați spre impas sau îmbunătățire? Ann Intern Med.

1981;95:769-771.

Nash EH, Frank JD, Imber SD și colab. Efecte selectate ale medicației inerte asupra pacienților psihiatrici. Sunt J Psychother. 1964;18(Suppl 1):33-48.

Houston WR. Medicul însuși ca agent terapeutic. Ann Intern Med. 1938;11:1416-1425.

Freund J, Krupp G, Goodenough D și colab. Relația medic-pacient și efectul medicamentului. Clin Pharmacol Ther. 1972;13:172-180.

Budd MA, Zimmerman ME. Clinicianul potențator: combinând competența științifică și lingvistică. Avansuri. 1986;3:40-45.

Bogdonoff MD, Nichols CR, Klein RF, et al. Relația medic-pacient: o abordare practică și intenționată sugerată. JAMA. 1965;192:45-48.

Egbert LD, Battit GE, Welch CE, et al. Reducerea durerii postoperatorii prin încurajarea și instruirea pacienților. N Engl J Med. 1964;270:825-827.

Bruhn JG. Atingerea medicului: comunicarea tactilă în relația medic-pacient. South Med J. 1978;71:1469-1473.

Shapiro AK. Efecte placebo în psihoterapie și psihanaliza.

J Clin Pharm. 1970;10:73-78.

Krieger D. Atingerea terapeutică. New York: Prentice-Hall; 1979.

Gradul B. Câteva efecte biologice ale „impunerea mâinilor”: o trecere în revistă a experimentelor cu animale și plante.

J Am Soc Psychical Res. 1965;59:95-127.

Frank J. Rolul speranței în psihoterapie. Int J Psihiatrie. 1968;5:383-395.

Roethlisberger FJ, Dickson WJ. Conducerea și muncitorul. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1961.

Engel GL. Un cadru de viață propice pentru boală: complexul renunțare-renuntare. Bull Menninger Clin. 1968;32:355-365.

Pelletier KR. Mintea ca vindecător, mintea ca ucigaș: o abordare holistică pentru prevenirea tulburărilor de stres. New York: Delacorte Press/S. Lawrence; 1977.

Meyer RJ, Haggerty RJ. Infecții streptococice în familii: factori care modifică susceptibilitatea individuală. Pediatrie. 1962;29:539-549.

Kasl SV. Factori de risc psihosocial în dezvoltarea mononucleozei infecțioase. Psychosom Med. 1979;41:445-466.

Olasov B, Jackson J. Efectele așteptărilor asupra rapoartelor femeilor despre starea de spirit în timpul ciclului menstrual. Psychosom Med. 1987;49:65-78.

Wolf S. Capătul frânghiei: rolul creierului în moartea cardiacă. Can Med Assoc J. 1967;97:1022-1025.

Verii N. Inima vindecatoare: antidoturi pentru panica si neputinta. New York: Norton; 1983.

Shekelle RB, Raynor Jr WJ, Ostfeld AM și colab. Depresia psihologică și riscul de deces din cauza cancerului la 17 ani. Psychosom Med. 1981;43:117-125.

Gottschalk LA. Speranța și alte elemente de descurajare a bolii. Sunt J Psychother. 1985;39:515-524.

Cassel EJ. Natura suferinței și scopurile medicinei. N Engl J Med. 1982;306:639-645.

Bruhn JG. Valoarea terapeutică a speranței. South Med J. 1984;77:215-219.

Achterberg J. Imaginile în vindecare: șamanismul și medicina modernă. Boston: New Science Library; 1985.

Simonton OC. Însănătoșirea din nou: un ghid pas cu pas, de autoajutorare pentru depășirea cancerului pentru pacienți și familiile acestora. Los Angeles: JP Tarcher; 1978.

Krieger D. Atingerea terapeutică: cum să-ți folosești mâinile pentru a ajuta sau pentru a vindeca. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1979.

Kunz D, ed. Aspecte spirituale ale artelor vindecătoare. Wheaton, IL: Theosophical Publishing; 1985.

Frank J. Rolul speranței în psihoterapie. Int J Psihiatrie. 1968;5:383-395.

Mittleman MA, Maclure M. Stresul psihic în timpul vieții de zi cu zi declanșează ischemia miocardică. JAMA. 1997;277:1558-1559.

Greer S, Moorey S, Baruch JD, et al. Terapia psihologică adjuvantă pentru pacienții cu cancer: un studiu prospectiv randomizat. BMJ. 1992;304:675-680.

Spiegel D. Aspecte psihosociale ale tratamentului cancerului de sân. Semin Oncol. 1997;24(1 Suppl 1):S136-S147.

Conferința Cornell despre terapie. Utilizarea placebolor în terapie. NY State Med J. 1946;46:1718-1726.

Volgyesi FA. „Școală pentru pacienți”, terapie cu hipnoză și psihoprofilaxie. BMJ hipertensiune. 1954;5:8-17.

Epstein JB. Înțelegerea placebolor în stomatologie. J Am Dent Asoc. 1984;109:71-74.

Ader R, Cohen N. Imunosupresie condiționată de comportament. Psychosom Med. 1975;37:333-340.

Ader R. Modularea imunității condiționată de comportament. În: Guillemin R, Cohn M, Melnechuk T, eds. Modularea neuronală a imunității: lucrările unui simpozion internațional ținut sub auspiciile Fundației de Cardiologie Prințesa Liliane la Bruxelles, Belgia, 27 și 28 octombrie 1983. New York: Raven Press; 1985.

Batterman RC, Lower WR. Reactivitatea la placebo - influența terapiei anterioare. Curr Ther Res Clin Exp. 1968;10:136-143.

Cassel EJ. Natura suferinței și scopurile medicinei. N Engl J Med. 1982;306:639-645.

Lipkin M. Sugestie si vindecare. Perspect Biol Med. 1984;28:121-126.

Schwartz GE. Biofeedback, autoreglare și modelarea proceselor fiziologice. Am Sci. 1975;63:314-324.

Modell W, Houde RW. Factorii care influențează evaluarea clinică a medicamentelor. JAMA. 1958;167:2190-2199.

Greene CS, Laskin DM. Evaluarea pe termen lung a tratamentului sindromului de disfuncție a durerii miofasciale: o analiză comparativă. J Am Dent Asoc. 1983;107:235-238.

Kabat-Zinn J. Un program de ambulatoriu în medicina comportamentală pentru pacienții cu durere cronică bazat pe practica meditației mindfulness: considerații teoretice și rezultate preliminare. Gen Hosp Psihiatrie. 1982;4:33-47.

Halifax J. Voci șamanice: un studiu al narațiunilor vizionare. New York: Dutton; 1979.

Klinghardt DK. Terapie neuronală. J Neurol Orthop Med Surg. 1993;14:109-114.

Orr WC, Hoffman HJ, Hegge FW. Ritmuri ultradiene în performanță extinsă. Aerosp Med. 1974;45:995-1000.

Goyeche J. Yoga ca terapie în medicina psihosomatică. Psychother Psychosom. 1979;31:373-381.

Werntz D. Activitatea emisferică cerebrală și funcția nervoasă autonomă, teză de doctorat. San Diego: Universitatea din California; 1981.

Zajonc RB. Emoția și eferențele faciale: o teorie revendicată. Ştiinţă. 1985;228:15-21.

Critchley EM. Chipul uman. BMJ (Clin Res Ed). 1985;291:1222-1223.

Rothman KJ, Michaels KB. Utilizarea continuă neetică a controalelor placebo. N Engl J Med. 1994;331:394-398.

Bok S. Etica oferirii de placebo. Sci Am. 1974;231:17-23.

Mukerjee S. Anatomia speranței: îngrijirea organului vital. New York Times. 22 februarie 2004.

Leslie A. Etica și practica terapiei placebo. Am J Med. 1954;16: 854-862.

CAPITOLUL 7

Atitudine mentală pozitivă

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

O atitudine mentală pozitivă este unul dintre elementele fundamentale ale unei bune sănătăți. Această axiomă a fost contemplată de filozofi și medici încă de pe vremea lui Platon și a lui Hipocrate. Pe lângă înțelepciunea convențională simplă, cercetările moderne au verificat și rolul important pe care atitudinea – colecția de gânduri și emoții obișnuite – îl joacă în determinarea duratei și calității vieții. Mai exact, studiile care utilizează diverse scale pentru a evalua atitudinea, inclusiv scala Optimism-Pesimism (PSM) din Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), au arătat că indivizii cu un stil explicativ pesimist au o sănătate mai proastă, sunt predispuși la depresie, sunt utilizatori mai frecventi ai sistemelor medicale și de îngrijire a sănătății mintale, prezintă mai multă deteriorare a funcțiilor cognitive și imunitate, au o scădere cognitivă și imunitară mai redusă. Unul dintre cele mai recente studii a implicat o cohortă mare de 5566 de persoane care au completat un sondaj la două momente, cu vârsta cuprinsă între 51-56 de ani la Timpul 1 și 63-67 de ani la Timpul 2. Acest sondaj a inclus un chestionar pentru a determina bunăstarea psihologică pozitivă prin măsurarea acceptării de sine, a autonomiei, a relațiilor pozitive cu ceilalți, a stăpânirii de mediu și a relațiilor personale cu ceilalți. Rezultatele au arătat că persoanele cu o bunăstare pozitivă scăzută au de 7,16 ori mai multe șanse de a fi depresive 10 ani mai târziu.9 Această cercetare a evidențiat faptul că, deși viața este plină de evenimente care sunt dincolo de controlul cuiva, oamenii își pot controla răspunsurile la astfel de evenimente. Atitudinea contribuie foarte mult la determinarea modului în care oamenii văd și răspund la stresul și provocările vieții.

Atitudinea este reflectată de stilul explicativ, un termen dezvoltat de renumitul psiholog Martin Seligman pentru a descrie o variabilă de personalitate cognitivă care reflectă modul în care oamenii explică în mod obișnuit cauzele evenimentelor vieții.8 Stilul explicativ a fost

folosit pentru a explica diferențele individuale ca răspuns la evenimentele negative în timpul reformularii atribuționale a modelului de neputință învățat al depresiei dezvoltat de Seligman (descris în capitolul 142).

Pentru a determina nivelul de optimism al unui pacient, cereți-i să ia Chestionarul de stil de atribuire dezvoltat de Seligman sau să folosească scala PSM a MMPI. Tehnicile pentru a ajuta pacienții să învețe să fie optimiști sunt prezentate în următoarea discuție.

p ATITUDINE, PERSONALITATE, EMOȚII ȘI FUNȚIA IMUNĂ

Importanța atitudinii față de sănătatea umană a fost examinată în legătura dintre creier, emoții și sistemul imunitar. Cercetările din domeniul psihoneuroimunologiei indică faptul că fiecare parte a sistemului imunitar este conectată la creier într-un fel, fie printr-o conexiune directă cu țesutul nervos, fie prin limbajul complex al mesagerilor chimici și hormonilor. Ceea ce descoperă oamenii de știință este că fiecare gând, emoție și experiență trimite un mesaj sistemului imunitar care fie îmbunătățește, fie îi afectează capacitatea de a funcționa. O viziune simplistă este că emoțiile pozitive, cum ar fi bucuria, fericirea și optimismul, tind să stimuleze funcția sistemului imunitar, în timp ce emoțiile negative, cum ar fi depresia, tristețea și pesimismul, tind să o suprime.

Studiile care examinează funcția imunitară la optimiști versus pesimiști au demonstrat o funcție imunitară semnificativ mai bună la optimiști. Mai exact, studiile au arătat că optimiștii au crescut funcția secretorie a imunoglobulinei A, activitatea celulelor ucigașe naturale și imunitate mediată de celule, ceea ce este demonstrat de un raport mai bun dintre celulele T helper și supresoare decât cele ale pesimiștilor.5,10'13.

Sistemul imunitar este atât de esențial pentru prevenirea cancerului încât, dacă emoțiile și atitudinea ar fi factori de risc pentru cancer, ne-am aștepta la un risc crescut de cancer la oameni.

care au o depresie de lungă durată sau o atitudine pesimistă. Cercetarea susține această asociație; de exemplu, fumătorii care sunt depresivi au un risc mult mai mare de cancer pulmonar decât fumătorii care nu sunt depresivi.14

Depresia și adăpostirea altor emoții negative contribuie la creșterea riscului de cancer în mai multe moduri. Majoritatea cercetărilor s-au concentrat pe impactul depresiei și al altor emoții negative asupra celulelor ucigașe naturale. Dovezi științifice considerabile au documentat acum legătura dintre un risc mai mare de cancer și emoții negative, stres și un nivel scăzut sau activitate al celulelor ucigașe naturale.15 Emoțiile negative și stresul paralizează multe aspecte ale funcției imunitare și pot provoca literalmente explozia celulelor ucigașe naturale. neputința — are o activitate mai mică a celulelor ucigașe naturale decât alte tipuri de personalitate.12,13 Aceste studii indică, de asemenea, că indivizii cu un tip de personalitate care este predispus la cancer au un răspuns exagerat la stres, ceea ce agravează efectele dăunătoare pe care stresul le are asupra celulelor ucigașe naturale și asupra întregului sistem imunitar.

Depresia și stresul nu numai că afectează sistemul imunitar, dar par și să împiedice capacitatea celulei de a repara deteriorarea ADN-ului. Majoritatea agenților cancerigeni provoacă cancer prin deteriorarea directă a ADN-ului din celule, producând astfel celule anormale. Unul dintre cele mai importante mecanisme de protecție împotriva cancerului din nucleul celulei sunt enzimele responsabile de repararea sau distrugerea ADN-ului deteriorat. Mai multe studii au arătat că depresia și stresul modifică aceste mecanisme de reparare a ADN-ului; de exemplu, într-un studiu, limfocitele (un tip de globule albe) de la pacienții cu depresie au demonstrat o deteriorare a capacității de a repara ADN-ul celular deteriorat prin expunerea la raze X.17,18.

Așa cum cercetările au identificat trăsăturile de personalitate, emoționale și de atitudine care sunt asociate cu funcția imunitară afectată, de asemenea, domeniul psihoneuroimunologiei a identificat o colecție de trăsături de „putere imună" care includ o atitudine mentală pozitivă, o strategie eficientă pentru a face față stresului și capacitatea de a-și încrede în sine și altora traume, provocări și sentimente15,19.

ATITUDINE ŞI SĂNĂTATE CARDIOVASCULARĂ

Pe lângă creier și sistemul imunitar, sistemul cardiovascular este o altă structură a corpului legată în mod complex de emoții și atitudine. Relația dintre un stil explicativ optimist sau pesimist cu incidența bolii coronariene a fost examinată ca parte a Studiului privind îmbătrânirea normativă a veteranilor, un studiu de cohortă în curs de desfășurare pe bărbați în vârstă.7 Acești bărbați au fost evaluați de scala MMPI PSM. Pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 10 ani, au apărut 162 de cazuri de boală coronariană incidentă: 71 de cazuri de infarct miocardic nonfatal incident, 31 de cazuri de boală coronariană fatală și 60 de cazuri de angină pectorală. Bărbații care raportau niveluri ridicate de optimism au avut un risc cu 45% mai mic de angină pectorală, infarct miocardic non-fatal și deces prin boală coronariană decât bărbații care raportează niveluri ridicate de pesimism. Interesant, a fost găsită o relație clară doză-răspuns între nivelurile de optimism și fiecare rezultat.

Pentru a ilustra cât de strâns este legat de atitudine sistemul cardiovascular, un studiu a arătat că măsurile de optimism și pesimism au afectat ceva la fel de simplu ca tensiunea arterială ambulatorie.20 Adulții pesimiști aveau niveluri mai ridicate ale tensiunii arteriale și se simțeau mai negativi și mai puțin pozitivi decât adulții optimiști. Aceste rezultate sugerează că pesimismul are consecințe fiziologice ample.

Furia excesivă, îngrijorarea și alte emoții negative s-au dovedit, de asemenea, asociate cu un risc crescut de boli cardiovasculare; cu toate acestea, aceste emoții pot reflecta pur și simplu un stil explicativ pesimist.

Nevoi de a fi

Autorealizarea

P ATITUDINE ŞI AUTOACTUALIZARE

Rolul unui medic ar trebui să includă nu numai facilitarea sănătății pacientului, ci și ajutarea pacientului să obțină autoactualizarea, care este un concept dezvoltat de Abraham Maslow, părintele fondator al psihologiei umaniste. Lucrările și teoriile sale au fost rezultatul cercetărilor intense pe oameni sănătoși din punct de vedere psihologic de peste 30 de ani. În esență, Maslow a fost primul psiholog care a studiat oamenii sănătoși. El credea cu tărie că studiul oamenilor sănătoși va crea o bază solidă pentru teoriile și valorile unei noi psihoterapii.

Maslow a descoperit că indivizii sănătoși sunt motivați către auto-actualizare, un proces de „actualizare continuă a potențialelor, capacităților, talentelor, ca îndeplinire a unei misiuni (sau chemare, soartă, destin sau vocație), ca o cunoaștere mai deplină și acceptare a naturii intrinseci a propriei persoane, ca o tendință crescândă spre unitate, integrare sau sinergie în interiorul persoanei".

Maslow a dezvoltat o piramidă în cinci trepte a nevoilor umane în care dezvoltarea personalității progresează de la un pas la altul. Nevoile nivelurilor inferioare trebuie să fie satisfăcute înainte ca următorul nivel să poată fi atins. Când nevoile sunt îndeplinite, individul se îndreaptă către bunăstare și sănătate. Figura 7-1 afișează ierarhia nevoilor lui Maslow.

Nevoile primare care formează baza piramidei sunt cerințele de bază de supraviețuire sau fiziologice: satisfacerea foametei, a setei, a sexualității și a adăpostului. Al doilea pas constă în nevoile de siguranță, care sunt esențiale pentru a face față lumii: securitate, ordine și stabilitate. Individul trece apoi la a treia etapă, care implică capacitatea de a iubi și de a fi iubit: apartenența. Al patrulea pas implică stima de sine și respectul de sine: aprobarea, recunoașterea și acceptarea. Pasul final este autoactualizarea: utilizarea potențialului creativ al cuiva pentru auto-împlinire.

În viața modernă, ocupația unei persoane se corelează adesea cu capacitatea de a îndeplini aceste nevoi. Tabelul 7-1 oferă o aplicare a ierarhiei nevoilor lui Maslow într-un mediu ocupațional.

Maslow a studiat și a observat că oamenii auto-actualizați aveau caracteristici izbitor de similare. Iată câteva dintre principalele descoperiri ale lui Maslow într-o formă prescurtată:

• Persoanele autoactualizate percep realitatea mai eficient decât alții și se simt mai confortabil cu ea. Au o capacitate neobișnuită de a detecta personalitatea falsă, falsă și necinstită. Ei judecă experiențele, oamenii și lucrurile corect și eficient. Ei au capacitatea de a fi obiectivi cu privire la propriile forțe, posibilități și limitări. Această conștientizare de sine le permite să definească în mod clar valorile, scopurile, dorințele și sentimentele. Ei nu sunt speriați de incertitudine.

Oamenii autoactualizați au o acceptare a sinelui, a celorlalți și a naturii. Ei își pot accepta propriile neajunsuri umane fără condamnare. Ei nu au o lipsă absolută de vinovăție, rușine, tristețe, anxietate și defensivă, dar nu experimentează aceste sentimente în grade inutile sau nerealiste. Când se simt vinovați sau regretați, fac ceva în privința asta. În general, ei nu se simt rău în privința discrepanțelor dintre ceea ce este și ceea ce ar trebui să fie.

Oamenii autoactualizați sunt relativ spontani în comportamentul lor și chiar mai spontani în viața lor interioară, gânduri și impulsuri. Sunt neconvenționali în impulsurile, gândurile și conștiința lor. Rareori sunt nonconformiști, dar rareori permit convenției să-i împiedice să facă ceva pe care ei consideră important sau de bază.

Oamenii autoactualizați au o orientare spre rezolvarea problemelor față de viață în loc de o orientare către sine. Ei au de obicei o misiune în viață, o problemă în afara lor, care atrage o mare parte din energiile lor. În general, această misiune este altruistă și este implicată cu ceea ce este filozofic și etic.

Persoanele autoactualizate au o calitate de detașare și o nevoie de intimitate. Adesea este posibil ca ei să rămână deasupra bătăliei, să nu fie deranjați de ceea ce îi supără pe alții. Sunt oameni care se autoguvernează, care găsesc sens în a fi activi, responsabili, autodisciplinați și hotărâți, mai degrabă decât să fie pioni sau conduși neputincioși de alții.

Oamenii autoactualizați au o capacitate minunată de a aprecia plăcerile de bază ale vieții, cum ar fi natura, copiii, muzica și sexul, din nou și din nou. Ei abordează aceste experiențe de bază cu uimire, plăcere, mirare și chiar extaz.

Persoanele autoactualizate au de obicei experiențe mistice sau „de vârf", momente de emoții intense în care transcend sinele. În timpul unei experiențe de vârf, ei au sentimente de orizont nelimitat și putere nelimitată, în timp ce se simt simultan mai neputincioși decât oricând. Există o pierdere de loc și timp, și sentimente de mare extaz, uimire și uimire. Experiența de vârf se încheie cu convingerea că s-a întâmplat ceva extrem de important și valoros, astfel încât persoana să fie transformată și întărită de experiență într-o oarecare măsură.

Persoanele autoactualizate au sentimente profunde de identificare, simpatie și afecțiune față de ceilalți, în ciuda furiei, nerăbdării sau dezgustului ocazional.

Persoanele autoactualizate au relații interpersonale mai profunde și mai profunde decât majoritatea celorlalți adulți, dar nu neapărat mai profunde decât ale copiilor. Ei sunt capabili de mai multă apropiere, de o iubire mai mare, de o identificare mai perfectă și de o ștergere mai mare a limitelor ego-ului decât ar considera alți oameni posibil. O consecință este că oamenii autoactualizați au legături deosebit de profunde cu relativ puțini indivizi, iar cercul lor de prieteni este restrâns. Ei tind să fie amabili sau cel puțin răbdători cu aproape toată lumea, totuși vorbesc realist și dur despre cei care consideră că merită, în special despre indivizi ipocriți, pretențioși, pompoși sau auto-umflați.

Oamenii autoactualizați sunt democratici în cel mai profund sens posibil. Sunt prietenoși cu toată lumea, indiferent de clasă, educație, convingeri politice, rasă și culoare. Ei cred că este posibil să înveți ceva de la toată lumea. Sunt umili, în sensul că sunt conștienți de cât de puțin știu ei în comparație cu ceea ce ar putea fi cunoscut și ceea ce este cunoscut de alții.

Oamenii autoactualizați sunt puternic etici și morali. Cu toate acestea, noțiunile lor despre bine și rău și bine și rău sunt adesea neconvenționale. De exemplu, o persoană autoactualizată nu ar considera niciodată segregarea, apartheid-ul sau rasismul drept drept din punct de vedere moral, deși poate fi legal.

Oamenii autoactualizați au un simț al umorului ascuțit și neostil. Ei nu râd de glumele care îi rănesc pe alții sau care vizează inferioritatea altora. Pot să-și bată joc de ceilalți în general sau de ei înșiși când sunt proști sau să încerce să fie mari când sunt mici. Ei sunt înclinați către umorul gânditor care stârnește un zâmbet, este intrinsec situației și este spontan.

Oamenii autoactualizați sunt foarte imaginativi și creativi. Creativitatea unui individ autoactualizat nu este de tipul talentului special, cum ar fi a lui Mozart, ci mai degrabă este similară cu creativitatea naivă și universală a copiilor nealterați.

P ASPECTE CLINICE ALE OPTIMISMUL ÎNVĂȚAT

Noua psihologie la care s-a referit lucrarea lui Maslow s-ar putea dovedi a fi „psihologie clinică pozitivă".22 Acest domeniu de practică a luat naștere în 1998, când Martin Seligman l-a ales ca temă pentru mandatul său de președinte al Asociației Americane de Psihologie.23 Psihologia clinică pozitivă urmărește să schimbe psihologia clinică pentru a avea o abordare egală ponderată pe funcția pozitivă și negativă, bazată atât pe cinci empirii pozitive, cât și pe cele negative. constatări: (1) absența bunăstării pozitive duce la dezvoltarea tulburării în timp9; (2) absența caracteristicilor pozitive prezice tulburarea peste și dincolo de prezența caracteristicilor negative9; (3) caracteristicile pozitive interacționează cu evenimentele negative ale vieții pentru a prezice tulburarea (deci studierea numai a evenimentelor negative de viață ar produce rezultate înșelătoare)25; (4) multe aspecte ale bunăstării variază de la funcționarea extrem de negativă, printr-un punct de mijloc neuronal, la bunăstarea pozitivă (incluzând eventual fericirea până la depresie și anxietatea până la continuumuri de relaxare),26 făcând imposibilă studierea exclusivă a bunăstării negative sau pozitive; și (5) intervențiile pozitive pot fi la fel de eficiente ca și alte abordări mai frecvent utilizate, cum ar fi terapia cognitivă.27

Psihologia clinică pozitivă implică în cele din urmă să ajutăm pacienții să devină optimiști, ceea ce, conform lui Martin Seligman, principala autoritate mondială în ceea ce privește atitudinea și stilul explicativ, este tendința noastră naturală.28 Optimismul nu este doar un pas necesar către atingerea sănătății optime, așa cum s-a subliniat în cele precedente, ci este și esențial pentru fericire și o calitate mai înaltă a vieții.

În multe cazuri, nu ceea ce se întâmplă în viața cuiva determină direcția cuiva; într-o mare măsură, răspunsul la acele provocări este cel care modelează calitatea vieții și determină nivelul de sănătate al cuiva. În mod surprinzător, este adesea adevărat că greutățile,

durerea, dezamăgirea și eșecul servesc drept scântei pentru bucurie, extaz, compasiune și succes. Factorul determinant este dacă aceste provocări sunt privite ca trepte sau pietre de poticnire.

Atitudinea unei persoane este ca corpul său fizic: trebuie să fie condiționată pentru a fi puternică și pozitivă. Condiționarea unei atitudini pentru a fi pozitivă și optimistă necesită adoptarea unor obiceiuri sănătoase specifice. Iată patru domenii cheie de focalizare pentru a ajuta pacienții să dezvolte o atitudine mentală pozitivă:

Ajutați-i să devină conștienți de vorbirea cu sine. Spune-le că toți oamenii conduc un dialog constant în capul lor. În timp, lucrurile pe care oamenii le spun pentru ei înșiși și pentru alții se infiltrează în subconștientul lor. Aceste gânduri interioare, la rândul lor, afectează modul în care oamenii gândesc și simt. Desigur, un flux constant de gânduri negative va avea un efect negativ asupra stării de spirit, a sistemului imunitar și a calității vieții unei persoane. Leacul este să deveniți conștienți de vorbirea de sine și apoi să lucrați în mod conștient pentru a transmite mesaje pozitive de vorbire proprie minții subconștiente.

Ajutați-i să pună întrebări mai bune. Calitatea vieții unei persoane este egală cu calitatea întrebărilor puse în mod obișnuit. De exemplu, dacă o persoană se confruntă cu un eșec, el sau ea se gândește „De ce sunt așa de prost? De ce mi se întâmplă mereu lucruri rele?" sau „Bine, ce se poate învăța din această situație ca să nu se mai întâmple niciodată? Ce pot face pentru a îmbunătăți situația?" În mod clar, ultimul răspuns este mai sănătos. Indiferent de situație, a pune întrebări mai bune este obligat să-și îmbunătățească atitudinea. Câteva exemple de întrebări care pot îmbunătăți atitudinea și stima de sine atunci când sunt adresate în mod regulat includ:

„De ce sunt cel mai fericit în viața mea acum?" „De ce sunt cel mai încântat în viața mea acum?" „Cu ce sunt cel mai recunoscător în viața mea acum?" „De ce mă bucur cel mai mult în viața mea acum?" „La ce mă angajez în viața mea acum?" „Pe cine iubesc? Cine mă iubește?"

„Ce trebuie să fac astăzi pentru a-mi atinge obiectivul pe termen lung?"

Ajutați-i să-și stabilească obiective pozitive. A învăța să stabilești obiective realizabile este o metodă puternică de construire a unei atitudini pozitive și de creștere a stimei de sine. Atingerea obiectivelor creează un ciclu de succes: o persoană se simte mai bine cu sine și cu cât se simte mai bine, cu atât are mai multe șanse de a reuși. Urmează câteva linii directoare pentru a ajuta pacienții să își stabilească obiectivele de sănătate:

Prezentați scopul în termeni pozitivi și la timpul prezent; evita cuvintele negative. Este mai bine să spui „Îmi place să mănânc alimente sănătoase, cu conținut scăzut de calorii și hrănitoare" decât să spui „Nu voi mânca zahăr, bomboane, înghețată și alte alimente care îngrășează".

Faceți obiectivul atins și realist. Începeți cu obiective care sunt ușor de atins, cum ar fi să beți șase pahare de apă pe zi sau să treceți de la pâinea albă la cea integrală. Alegerea

inițială a obiectivelor ușor de atins creează un ciclu de succes care ajută la construirea unei imagini de sine pozitive. Lucrurile mărunte se adună pentru a face o diferență majoră în felul în care o persoană se simte despre sine.

Fii specific. Cu cât obiectivul este definit mai clar, cu atât este mai probabil să fie atins. De exemplu, dacă o persoană dorește să slăbească, el sau ea ar trebui să definească greutatea dorită și procentul de grăsime corporală sau măsurătorile care trebuie realizate.

Ajutați-i să experimenteze recunoștință. O mare parte de lucrări recente au sugerat că oamenii care sunt mai recunoscători au niveluri mai ridicate de bunăstare, sunt mai fericiți, mai puțin deprimați, mai puțin stresați și mai mulțumiți de viața și relațiile lor sociale.29,30 Recunoștința pare a fi una dintre cele mai puternice legături cu sănătatea mintală a oricărei trăsături de caracter. Ajutarea la insuflarea unui sentiment de recunoștință s-a dovedit a fi o intervenție foarte reușită. Într-un studiu, participanții au fost repartizați aleatoriu la una dintre cele șase intervenții terapeutice menite să îmbunătățească calitatea generală a vieții participantului.31 Dintre aceste șase intervenții, s-a constatat că cele mai mari efecte pe termen scurt au venit dintr-o „vizită de recunoștință", în care participanții au scris și au trimis o scrisoare de recunoștință cuiva din viața lor. Acest gest simplu a arătat o creștere a scorurilor de fericire cu 10% și o scădere semnificativă a scorurilor depresiei, rezultate care au durat până la 1 lună după vizită. Acțiunea de a scrie „jurnale de recunoștință", în care participanții au notat trei lucruri pentru care erau recunoscători în fiecare zi, a avut efecte mai durabile asupra scorurilor de fericire. Cele mai mari beneficii ale acestei practici s-au descoperit de obicei la aproximativ 6 luni de la început. Practici similare au arătat beneficii comparabile. Consilierea este necesară pentru individul sever pesimist.

Formele de terapie cognitivă par a fi cea mai utilă terapie în acest moment. Cognițiile cuprind întregul sistem de gânduri, credințe, imagini mentale și sentimente. Terapia cognitivă poate fi la fel de eficientă ca și utilizarea medicamentelor antidepresive în tratamentul depresiei moderate; în plus, tinde să existe un risc mai scăzut de recidivă – revenirea depresiei – cu terapia cognitivă.32 Un motiv pentru aceasta este că terapia cognitivă învață oamenii abilități practice pe care le pot folosi pentru a combate depresia oricând, oriunde și în fiecare zi pentru tot restul vieții. Terapia cognitivă evită procesul lung, îndelungat (și costisitor) al psihanalizei. Este o psihoterapie practică, orientată spre soluții, care învață abilitățile pe care o persoană le poate aplica pentru a îmbunătăți calitatea vieții.

Specialiștii în sănătate mintală instruiți în terapia cognitivă caută să schimbe modul în care persoana deprimată gândește în mod conștient despre eșec, înfrângere, pierdere și neputință. Pentru a face acest lucru, ei folosesc cinci tactici de bază care îi ajută pe pacienți să facă următoarele:

Recunoașteți gândurile negative automate care zboară prin conștiință în momentele în care se simt cel mai rău.

Contestați gândurile negative concentrându-vă pe dovezi contrare.

Învață o explicație diferită pentru a contesta gândurile negative automate.

Evitați ruminarea (confuzia constantă a unui gând în mintea cuiva) ajutând pacientul să-și controleze mai bine gândurile.

Întrebați gândurile și convingerile negative care cauzează depresie și înlocuiți-le cu gânduri și credințe pozitive care împuternicesc.

REFERINȚE

Maruta T, Colligan RC, Malinchoc M, Offord KP. Optimism-pesimism evaluat în anii 1960 și starea de sănătate auto-raportată 30 de ani mai târziu. Mayo Clin Proc. 2002;77:748-753.

Taylor SE, Kemeny ME, Reed GM și colab. Resurse psihologice, iluzii pozitive și sănătate. Sunt psiholog. 2000;55: 99-109.

Schweizer K, Beck-Seyffer A, Schneider R. Prejudecăți cognitive ale optimismului și influența sa asupra bunăstării psihologice. Psychol Rep. 1999;84:627-636.

Chang EC, Sanna LJ. Optimismul, pesimismul și afectivitatea pozitivă și negativă la adulții de vârstă mijlocie: un test al unui model cognitiv-afectiv de ajustare psihologică. Îmbătrânirea psihologică. 2001;16: 524-531.

Segerstrom SC. Optimismul, conflictul de obiective și schimbările imune legate de stresori. J Behav Med. 2001;24:441-467.

Maruta T, Colligan RC, Malinchoc M, Offord KP. Optimiști vs pesimiști: rata de supraviețuire în rândul pacienților medicali pe o perioadă de 30 de ani. Mayo Clin Proc. 2000;75:140-143.

Kubzansky LD, Sparrow D, Vokonas P, Kawachi I. Este paharul pe jumătate gol sau pe jumătate plin? Un studiu prospectiv al optimismului și bolilor coronariene în Studiul Normative Aging. Psychosom Med. 2001;63:910-916.

Peterson C, Seligman M, Valliant G. Stilul explicativ pesimist ca factor de risc pentru boala fizică: un studiu longitudinal de treizeci și cinci de ani. J Pers Soc Psychol. 1988;55:23-27.

Wood AM, Joseph S. Absența bunăstării psihologice pozitive (eudemonice) ca factor de risc pentru depresie: un studiu de cohortă de zece ani. J Afect Disord. 2010;122:213-217.

Brennan FX, Charnetski CJ. Stilul explicativ și imunoglobulina A (IgA). Integr Physiol Behav Sci. 2000;35:251-255.

Kamen-Siegel L, Rodin J, Seligman ME, Dwyer J. Stilul explicativ și imunitatea mediată celular la bărbați și femei în vârstă. Sănătate Psih. 1991;10: 229-235.

Imai K, Nakachi K. Tipuri de personalitate, stil de viață și sensibilitate la stresul mental în asociere cu activitatea NK. Int J Hyg Environ Health. 2001;204:67-73.

Segerstrom SC. Personalitatea și sistemul imunitar: modele, metode și mecanisme. Ann Behav Med. 2000;22:180-190.

Jung W, Irwin M. Reducerea activității citotoxice a ucigașului natural în depresia majoră: interacțiunea dintre depresie și fumatul de țigară. Psychosom Med. 1999;61:263-270.

Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Emoții, morbiditate și mortalitate: noi perspective din psihoneuroimunologie. Annu Rev Psychol. 2002;53:83-107.

Maddock C, Pariante CM. Cum te afectează stresul? O privire de ansamblu asupra stresului, imunității, depresiei și bolilor. Epidemiol Psychiatr Soc. 2001;10: 153-162.

Kiecolt-Glaser JK, Stephens R, Lipitz P, et al. Distress și repararea ADN-ului în limfocitele umane. J Behav Med. 1985;8: 311-320.

Glaser R, Thorn BE, Tarr KL și colab. Efectele stresului asupra sintezei metiltransferazei: o enzimă importantă de reparare a ADN-ului. Sănătate Psih. 1985;4:403-412.

Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psychoneuroimmunology and cancer: fact or fiction? Eur J Cancer. 1999;35:1603-1607.

Raikkonen K, Matthews KA, Flory JD,

et al. Efectele optimismului, pesimismului și trăsăturilor de anxietate asupra tensiunii arteriale ambulatorii și a dispoziției în timpul vieții de zi cu zi. J Pers Soc Psychol. 1999;76:104-113.

Maslow A. Întinderile mai îndepărtate ale naturii umane. New York: Viking; 1971.

Lambert MJ, Erekson DM. Psihologie pozitivă și tradiție umanistă. J Psihother Integrare. 2008;18:222-232.

Seligman MEP, Csikszentmihalyi M. Psihologie pozitivă: O introducere. Sunt psiholog. 2000;55:5-14.

Wood AM, Tarrier N. Psihologie clinică pozitivă: o nouă viziune și strategie pentru cercetare și practică integrate. Clin Psychol Rev. 2010 Nov;30(7):819-829.

Johnson J, Gooding PA, Wood AM și colab. Reziliența la ideea suicidară în psihoză: autoevaluările pozitive amortiază impactul deznădejdii. Behav Res Ther. 2010;48(9):883-889.

Wood AM, Taylor PT, Joseph S. Măsoară CES-D un continuum de la depresie la fericire? Compararea modelelor de fond și artefactuale. Psihiatrie Res. 2010;177:120-123.

Geraghty AWA, Wood AM, Hyland ME. Atriția din intervenții auto-dirijate: Investigarea relației dintre predictorii psihologici, conținutul intervenției și abandonul de la o intervenție de insatisfacție corporală. Social Science Med. 2009;71:31-37.

Seligman M. Optimismul învățat. New York: Knopf; 1991.

Wood AM, Froh JJ, Geraghty AW. Recunoștință și bunăstare: o revizuire și o integrare teoretică. Clin Psychol Rev. 2010 Nov;30(7):890-905.

Wood AM, Joseph S, Maltby J. Recunoștința prezice bunăstarea psihologică deasupra celor cinci fațete mari, personalitatea și diferențele individuale. 2009;46: 443-447.

Seligman MEP, Steen TA, Park N, Peterson C. Progresul psihologiei pozitive: validarea empirică a intervențiilor. Sunt psiholog. 2005;60:410-421.

Casacalenda N, Perry JC, Looper K. Remisiunea în tulburarea depresivă majoră: o comparație a farmacoterapiei, psihoterapiei și condițiilor de control. Am J Psihiatrie. 2002;159:1354-1360.

Cercetare în Medicină Naturală

Carlo Calabrese, ND, MPH

P CE ESTE MEDICINA NATURALĂ?

În sensul acestui capitol, medicina naturală este definită ca o paradigmă de vindecare găsită în întreaga lume și ghidată de câteva principii distinctive. Îngrijirea este centrată pe pacient și individualizată. Subliniind îngrijirea de sine, medicina naturală susține propriile procese de vindecare ale organismului și tratează cauzele, mai degrabă decât pur și simplu ameliorarea simptomelor. Medicina naturală se distinge printr-o afinitate pentru medicamente și ajutoare de sănătate față de mediul natural (de exemplu, cele cu care ființele umane au co-evoluat). În ciuda preferinței pentru remediile din natură, medicina naturistă este o practică. O mare parte din ceea ce se numește acum medicină complementară și alternativă (CAM) se potrivește definiției medicinei naturale. Acest capitol abordează acele practici și sisteme CAM care au un set vizibil de strategii și rezultate observabile în sănătate. În condițiile unei cultivări sociale adecvate, astfel de practici pot evolua pentru a fi coerente și eficiente în interior, deși teoriile care le guvernează pot să nu fie bine articulate. Abilitățile sunt distribuite în numeroase grupuri profesionale (de exemplu, medici naturisti, sisteme medicale tradiționale din estul și sudul Asiei, chiropracticieni mixer și practicieni ai multor medicamente indigene) și sunt, de asemenea, practicate pe scară largă printre medicii convenționali (ca medicină integrativă sau funcțională) și alți vindecători eclectici. Unele practici tradiționale au evoluat paralel cu ceea ce a devenit medicina modernă, rezultând discipline reglementate. Medicina naturală poate fi de ajutor pentru ameliorarea bolii și îmbunătățirea sănătății, poate într-un mod revoluționar. În schimb, unele practici pot fi iluzii socioculturale dăunătoare. Cum se face diferența?

Au fost publicate foarte multe recenzii ale practicilor de medicină naturală, în special ale substanțelor sale și abordării bolilor, inclusiv volumul prezent.1'3 Cu toate acestea, multe

dintre practicile sale nu au suportat nivelul de control al medicinei moderne standard. Unii din rândurile CAM au rezistat evaluării științifice obișnuite ca fiind reducționiste și un mijloc nepotrivit pentru înțelegerea vindecării. Acest capitol abordează nevoile în dezvoltarea datelor originale relevante în medicina naturistă.

P SCOPUL CERCETĂRII

Îmbunătățirea practicilor de vindecare este scopul general al cercetării în domeniul sănătății. O îmbunătățire ar putea fi clinică (cu care pacienții individuali pot fi ajutați) sau economică (în care abilitățile societății de a reduce suferința totală și de a maximiza sănătatea sunt îmbunătățite). Diverse părți ale comunității (de exemplu, consumatori, practicieni, guvern, industrie) speră ca cercetarea să răspundă la întrebările „Funcționează?" „Funcționează mai bine?" și „Ce funcționează cel mai bine?" Pentru a răspunde, ar trebui să știți ce este „acesta" (învățat prin observație și cercetări calitative) și ce înseamnă „funcționează" (măsurile de reducere a suferinței și de îmbunătățire a performanței).

Instrumentele de cercetare precum statisticile descriptive și testarea ipotezelor sunt tehnici epidemiologice; duc la generalizări despre populaţii. Au limitări în practica clinică, în care accentul este pus pe un singur pacient la un moment dat. Cercetarea biomedicală actuală se concentrează din ce în ce mai mult pe strategia dezvoltată din modele moleculare (în ultimul timp genetică și „-omics") și fizice (chirurgicale și protetice). În

practica de cercetare, testarea ipotezelor este, de obicei, cea mai sensibilă la un rezultat selectat și cea mai validă intern (capabil să răspundă la întrebarea precisă pe care și-a propus-o) atunci când este cel mai reducționist. Variabilele mai discrete ale chimiei și mecanicii se pretează la testarea ipotezelor mai reducționiste. La rândul său, validitatea abordării reducționiste depinde de precizia (îngustimea) întrebării. Medicina naturală este ecologică și holistică în orientarea sa, cu numeroase intrări și ieșiri analogice largi cu ceea ce ar putea părea a fi discriminări intuitive. Modelele comune în cercetare care subliniază transferabilitatea, validitatea internă, replicabilitatea și generalizarea în sistemele moleculare și fizice pot intra în conflict cu validitatea modelului atunci când se studiază sistemele de medicină naturală.4 Validitatea modelului asigură că designul studiului reflectă structura și logica practicilor de interes. Astfel, s-ar putea întreba dacă medicina alternativă necesită știință alternativă. S-ar putea să fie așa; unii filozofi ai științei și matematicieni lucrează la metode care ar putea fi mai potrivite pentru evaluarea sistemelor de medicină naturală.5,6 Deși se așteaptă dezvoltarea unor metode de cercetare acceptate care încorporează cuante biomedicale mai complexe și mai subtile, se poate face mult cu instrumentele de cercetare biomedicală disponibile în prezent.

P PROBLEME ȘI STRATEGII METODOLOGICE

Cercetarea medicală are drept rezultat o abordare generalizată a degenerării umane și a rănilor. Astfel, se poate aștepta să facă cercetare doar cu practici medicale care sunt definite și transferabile altor practicieni și pacienți. Cercetarea de succes determină dacă este

adevărat că intervențiile produc beneficii și cât de fiabile sunt în efectele lor. Cercetarea trebuie să fie replicabilă pentru a evalua o terapie pentru o potențială promulgare și astfel să se califice pentru sprijin social. Evident este afirmat aici, deoarece studiile de medicină naturală pot avea dificultăți în atingerea acestor idealuri de cercetare bine acceptate.

Ce înseamnă replicabilitatea pentru un medicament care poate oferi tratament individualizat fiecărui pacient? Cum se mapează tratamentul individualizat pe un sistem de evaluare în care rezultatele se referă de obicei la populații? Sunt necesare instrumente mai bune pentru a înțelege și evalua aceste practici, în special instrumente informaționale care depășesc metodele fiziologice, psihologice, farmaceutice și epidemiologice mai frecvent utilizate.5 Pot fi făcute multe adaptări în cadrul metodologiei studiului clinic care vor reduce contradicțiile aparente ale diferitelor sisteme de valori medicale. De asemenea, pot fi utilizate metode de cercetare din alte domenii precum psihologia, ecologia și antropologia. Atunci când se efectuează studii de cercetare în medicina naturală care ar putea duce la o practică îmbunătățită, vor trebui abordate probleme care sunt diferite de cele din biomedicina convențională sau necesită mai mult accent decât cele din biomedicina convențională. Acest capitol abordează unele dintre problemele metodologice pentru studiile clinice, studiile observaționale și studiile științifice de bază în medicina naturală.

Studii clinice

Cercetarea clinică efectuată în mod corespunzător în medicina convențională este o disciplină solicitantă care cuprinde proiectarea studiului; determinarea dimensiunii eșantionului și a caracteristicilor populației; etică; îngrijire clinică; definirea și măsurarea sensibilă a bolilor și a rezultatelor; managementul proiectelor, recrutarea și aderarea și păstrarea participanților; și gestionarea datelor și statistici, analiză și interpretare. Toate acestea sunt secundare pentru stabilirea întrebărilor de cercetare – a scopurilor – ale studiului care va diferi, de exemplu, în studiul explicativ (dezvoltare și descoperire: Ar putea acest lucru să funcționeze în circumstanțe controlate? Cum?) versus pragmatic (aplicație și politică: Funcționează acest lucru în practica de zi cu zi? Care tratament este mai bun?). Pentru orice tip de studiu clinic al medicinei naturiste, următoarele aspecte necesită o atenție suplimentară în afara celor necesare pentru studiile farmaceutice:

Standardizare

Individualizarea tratamentului: nosologie și indicații

Terapii combinate: dimensiunea efectului și siguranță

Efecte curative nespecifice

Rezultate și măsuri

Controale și orbire

Modele întregi de practică

Ar trebui, de asemenea, luate în considerare diferite metode de studii clinice, inclusiv pentru a se potrivi cu întrebările importante în prezent în medicina naturistă: (1) studii de eficacitate care sunt randomizate și controlate cu placebo, (2) studii comparative care testează tratamentele unele față de altele și (3) studii pragmatice în care condițiile modelează practica de zi cu zi în măsura posibilului.

Standardizare

Replicabilitatea este un semn distinctiv al metodei științifice. În mod specific, ceea ce este testat (de exemplu, o substanță, o procedură de tratament sau un sistem de practică) trebuie definit, descris și stabilizat, astfel încât să poată fi transmis în mod fiabil de la pacient la pacient și de la studiu la studiu. Standardizarea este o mare putere a farmacoterapiei medicinei moderne. Medicina naturistă nu are un codex ca definitiv. Mai degrabă, practicile sale evoluează de-a lungul timpului, unele domenii fiind foarte dependente de descoperirile științifice actuale, în timp ce altele sunt folosite empiric, mai degrabă decât rațional, în proceduri care au sute sau mii de ani.

Profesiile medicale naturale organizate au articulații variabile definitive ale filozofiei și strategiilor clinice. Ceea ce constituie un practician competent într-o anumită disciplină rămâne adesea incert8 și multe abordări ale medicinei naturiste, precum cele ale practicilor indigene, este puțin probabil să fie vreodată codificate. Chiar și cu practicile licențiate (de exemplu, medicină naturistă, acupunctură și chiropractică), acoperirea asigurării de sănătate cu reglementare de către comisiile de examinare a practicienilor este recentă. Abia în ultimele două decenii, sistemele de codificare pentru practicile alternative au început să descrie gama de intervenții disponibile în Statele Unite.9 Accentul actual pus pe cercetarea în practicile CAM solicită accelerarea procesului de standardizare spre replicabilitate.

Comunicarea despre problemele de cercetare în medicina naturală poate fi problematică atunci când se utilizează practica clinică standard și metaforele cercetării biomedicale. O modalitate de a înțelege problema este de a spune că practicile critice ale medicinei naturiste lipsesc articularea și operaționalizarea memelor acceptate și, în cadrul grupurilor de practicieni respective, larg înțelese. Memele sunt concepte colective: idei, comportamente sau abilități care sunt transferate de la o persoană la alta prin imitație și pot fi reproduse pe o bază de populație (vezi cartea lui Richard Dawkins The Selfish Gene, din 1976)9a. O meme, ca frază, invocă un sens dincolo de cele ale cuvintelor în sine, cum ar fi principiul vis medicatrix naturae (puterea vindecătoare a naturii). Dicționarele de meme pot fi necesare pentru conceptele colective ale practicii medicinei naturale care pot fi identificate pe măsură ce practicile sunt investigate. Dezvoltarea memelor prin care să exprime conceptele sincretice ale medicinei naturale și care pot avea o aplicabilitate largă este unul dintre beneficiile cercetării practicilor.5 Lipsa de articulare a conceptelor medicinei naturale explică în parte variația remarcabilă a acesteia între practicieni. Transferul său de la mentor la student poate fi imprecis sau interpretat greșit chiar înainte ca preferințele și personalitățile practicianului să fie aduse în joc. Acest lucru nu înseamnă că conceptele practicii medicinei naturale nu sunt transmise în mod fiabil de la mentor la

student, doar că nu sunt încă întotdeauna articulate în moduri care au fost operaționalizate pentru studiile clinice.

Standardizarea remediilor naturale devine din ce în ce mai bine înțeleasă. Pentru a efectua un test controlat cu un singur agent de plante într-o anumită boală, ar trebui făcute numeroase alegeri cu privire la intervenție. Anunțul de politică privind calitatea produselor naturale al Centrului Național pentru Medicină Complementară și Alternativă (NCCAM) al National Institutes of Health (NIH) a adus o oarecare claritate standardelor botanice pentru studiile sponsorizate de NIH (http://www.nccam.nih.gov/research/policies/naturalproducts.htm). Studiile ar trebui să înceapă cu verificarea speciilor de plante utilizate, a condițiilor de creștere și recoltare și a stabilității pretinșilor compuși activi. Trebuie făcute selecții între părți de plante, diferite extracte brute sau constituenți chimici specifici care pot fi concentrați în diferite moduri și la diferite grade de puritate. Extractele proaspete brute, pe care le preferă herboriștii tradiționali, sunt foarte susceptibile la deteriorare. În sistemele mai sofisticate de preparare a medicinei botanice, un produs este standardizat pentru a garanta concentrația minimă sau maximă a unui număr de ingrediente pentru o perioadă dată, de exemplu, EGb 761 (Schwabe GmbH, Karlsruhe, Germania), Ginkgo biloba, care a fost cea mai cercetată botanică și este standardizat pe patru constituenți. Standardizarea pe anumiți constituenți are provocările sale. Ingredientele active din plante sunt adesea clase de molecule (de exemplu, polizaharide, saponine, terpene) care sunt greu de distins în activitatea biologică. Compuși diferiți dintr-o singură specie pot avea efecte similare, posibil complementare, cum ar fi polizaharidele și izobutiramidele din speciile de Echinacea. În timpul testelor in vitro, care ghidează fracționarea extractului brut către o singură moleculă activă, nu este neobișnuit ca activitatea să crească, dar apoi să scadă pe măsură ce se atinge o puritate mai mare a unei specii moleculare identificate, așa cum a fost cazul terpenelor de Andrographis paniculata (AndroVir, Paracelsian, Inc., Ithaca, NY) în semnalizare celulară. Câteva substanțe botanice sunt standardizate pe o activitate biologică in vitro. Standardul industriei, aplicat poros, este standardizarea chimică pe substanțe active și bunele practici de fabricație certificate.

Nutriția poate fi împărțită în practici alimentare și suplimente nutritive. Studiile privind intervențiile dietetice sunt solicitante. Standardul de aur pentru intervenția alimentară este o unitate rezidențială pentru a menține aderarea la regimul terapeutic, dar această soluție este costisitoare și recrutarea este dificilă. Un timp lung de observare este frecvent necesar în studiile dietetice, deoarece dietele sunt adesea concepute ca măsuri preventive sau reparatoare.

Unele suplimente nutritive sunt culturi, cum ar fi probioticele (bacteriile vii luate pentru a normaliza populațiile bacteriene comensale) și algele. Studiile în aceste tipuri de intervenții au unele dintre aceleași complicații ca și studiile de medicină botanică, precum și problemele viabilității organismului și interactivitatea cu microorganismele comensale și condițiile interne de proliferare.

Homeopatia este un caz special în standardizare, prin aceea că standardele chimice sunt în mare parte irelevante pentru remediile care se bazează pe remedii ultra-diluționale care pot să nu conțină molecule din materialul potențat inițial. Testarea biologică a homeopatiei este la început, iar fiabilitatea nu este asigurată. Astfel, doar procesul de fabricație poate fi standardizat în acest moment.

„Corp, minte, spirit" este un laitmotiv al medicinei naturiste. Interacțiunea fenomenelor psihodinamice și spirituale și sănătatea fizică este doar parțial cuprinsă de abordarea behavioristă a majorității cercetărilor în psihologia sănătății, dar aceasta a fost mult sporită de studii recente în medicina „minte-corp" cu numeroase recenzii în diverse specialități în publicație. S-au făcut progrese în neuroștiința așteptărilor în ceea ce privește efectul placebo, mărimea efectului placebo fiind recunoscută ca fiind diferită în diferite condiții, dar în ciuda utilizării omniprezente a placebo în practică10, operaționalizarea și manipularea efectelor placebo rămân încărcate din punct de vedere metodologic și etic. Utilizarea placebo în întâlnirile medicale continuă să fie explorată, dar ridică mai multe întrebări decât răspunsuri;11 totuși, rămâne speranța pentru progrese în studiile viitoare.12

Deși reprezintă o mică parte din toate studiile de sănătate, întrebările despre spiritualitate rămân de interes investigativ, deși cu puține metode de cercetare autorizate și utilizate pe scară largă. Operaționalizarea experienței spirituale este probabil să fie idiosincratică sau specifică culturii. Ediția a IV-a a Manualului de Diagnostic și Statistic (DSM-IV, 1995) a reintrodus posibilitatea unei probleme religioase sau spirituale. Definițiile spiritualității din literatura medicală se pot referi la speranță și semnificație sau la o relație personală cu Dumnezeu, seninătate sau conexiune, toate probabil legate de stările de conștiință ale pacientului.13,14 O serie de gânditori continuă să deplânge lipsa de definiție în domeniu.15 Deși eforturile de a prezenta definiții convingatoare, larg acceptabile, au fost făcute abordări spirituale mai bune. să fie necesare înainte ca acestea să fie accesibile cercetării replicabile. Recenzile recente ale efectelor asupra sănătății ale rugăciunii de mijlocire, un fenomen observabil, au fost echivoce.18

Individualizarea tratamentului

Taxonomiile bolilor medicamentelor naturale (clasificări ale bolilor umane) nu sunt întotdeauna congruente cu cele ale biomedicinei moleculare occidentale. Varianta primară (diferențele de rezultat) a eficacității este mai probabil să varieze în funcție de condițiile taxonomiei native a unei practici decât cu una străină. De exemplu, „întărirea sistemului imunitar", „scăderea toxicității" și „întărirea voinței de sănătate" sunt obiective comune în terapia de sănătate naturală, dar sunt rare în practica convențională. Este de așteptat ca răspunsul la tratament să aibă un profil diferit, deoarece sunt tratate diferite boli. Astfel, viteza de vindecare, precum și boala tratată, pot fi confundate în evaluarea unui sistem prin definițiile și regulile celuilalt. Aceste concepte sunt teme care trebuie descrise mai explicit în diagnosticul de medicină naturală.

Este posibil ca unele concepte de medicină naturală să nu mai aibă sau să nu fi avut niciodată un echivalent biomedical. Un exemplu este conceptul de „constituție" folosit în

naturopatie, homeopatie și sisteme medicale asiatice. Acesta este potențialul biologic, tendințele și modelele date ale unui pacient de puncte forte și slăbiciuni psihofizice de lungă durată, care sunt determinate genetic și embriologic. Altele sunt „terenul biologic” (sănătatea fizică de fundal și contextul individual pentru problema medicală imediată) și „forța vitală” (planul motiv sau spiritul care anima mintea și corpul, exprimat ca funcționalitate și adaptabilitate fiziologică și psihologică). Echivalente biomedicale există în unii parametri pentru conceptele de control al sistemului; cu toate acestea, ele sunt exploatate terapeutic mai amănunțit de către practicienii holistici. Astfel de concepte sunt echilibrul (ca în sistemul imunitar, între simbioți microbieni, hormoni și neurotransmițători); deficiență (nu doar deficiențe nutriționale, ci și de organe, cum ar fi hipoclorhidria și hipotiroidismul); rezerve funcționale; toxicități endogene și exogene; și dismetabolism (de exemplu, sindromul X). Un concept important este că un sindrom de boală poate fi o încercare a organismului de a se adapta la stresul ecologic și, prin urmare, nu ar trebui suprimat în mod inutil. Acest lucru este de interes nu numai pentru că este o variabilă independentă (factorul de bază), ci și pentru că influențează măsurarea variabilei dependente (rezultat).

Un medic specialist în medicină naturală se așteaptă în mod necesar la succes prin individualizarea regimurilor de tratament. Individualizarea înseamnă că remediile sunt prescrise nu numai pe baza entităților bolii, ci și în funcție de alte caracteristici ale pacientului. Asemenea caracteristici pot fi tranzitorii, constituționale sau reprezentative pentru întreaga constelație a problemelor de sănătate, punctele forte ale pacientului și capacitatea sa de auto-îngrijire. Lipsa de potrivire a sindromului de sănătate al unei persoane cu un model de boală convențional, exprimată poate în incapacitatea sau reticența unui medic convențional de a diagnostica o anumită problemă de sănătate, poate fi tocmai motivul pentru care pacientul apelează la medicina naturistă. Un sistem medical care nu recunoaște o entitate este puțin probabil să aibă o terapie eficientă pentru aceasta. Plângerea va fi gestionată ca altceva, ducând la un tratament ineficient în timp ce pacientul se expune la efectele secundare ale „remediului”. Dimpotrivă, un sistem medical care oferă un model explicativ adecvat pentru simptomele unui pacient - originea, agravantele și amelioratorii acestora - are o șansă mai mare de a trata sau gestiona eficient boala. Astfel, individualizarea tratamentului este un punct forte al medicinei naturale, mai degrabă decât o simplă problemă de cercetare. În practică, pot fi făcute compromisuri pentru a face posibilă o încercare a terapiei specificate, cum ar fi prin tratamente semi-protocolizate, dar acestea pot modifica efectul terapeutic. Dacă nevoia de individualizare este neglijată în proiectarea cercetării în medicina naturală, proiectul nu va reuși să aplice medicamentul așa cum este practicat și, astfel, să evalueze beneficiul său potențial.

Terapie combinată: dimensiunea efectului, rata de răspuns și siguranță Tratamentul combinat este aproape o regulă în rândul practicienilor de medicină naturistă, care folosesc mai multe remedii individualizate pentru fiecare caz. Acest lucru complică proiectarea studiilor clinice, dar evaluarea intervențiilor combinate este esențială pentru evaluarea unei practici examinate. Agenții naturali unici pot avea un efect adevărat suficient de mic încât este necesară o dimensiune foarte mare a eșantionului

de pacient pentru a detecta o diferență de tratament. Cu toate acestea, dimensiunea efectului mai multor agenți care acționează împreună, mai ales dacă aceștia acționează prin mecanisme diferite, poate funcționa prin interacțiuni cumulative sau sinergice. Tratamentul combinat poate oferi, de asemenea, latitudinea medicului în alegerea remediilor corecte pentru starea pacientului, crescând astfel rata de răspuns la tratament. O altă strategie în alegerea elementelor combinațiilor este adaptarea acestora la un caz pentru a aborda eficient mai multe condiții simultan, obținând astfel rezultate globale mai bune. Un altul este folosirea unor agenți ca „guvernatori" (termenul din medicina chineză pe bază de plante) pentru a ameliora potențialele efecte secundare ale remediilor primare.

Posibilitatea de evenimente adverse ar putea crește teoretic cu combinații. Deși problemele acțiunilor aditive și sinergetice, inhibiției și toxicității asociate cu mai multe produse farmaceutice sintetice și noi în combinație sunt atât formidabile, cât și omniprezente, istoria utilizării remediilor candidați naturale și experiența clinicienilor în utilizarea combinațiilor de produse naturale în diferite populații clinice atenuează aceste probleme în practica de zi cu zi. De exemplu, atunci când plantele botanice întregi sunt utilizate într-o doză de utilizare tradițională, toxicitatea precoce este cel mai probabil să ducă la greață și vărsături sau acțiune diuretică. Evenimentele adverse mai grave (de exemplu, reacții anafilactoide) sunt mai rare cu nutrienții și substanțele botanice de uz medicinal tradițional decât cu medicamentele noi dintr-o singură specie moleculară. Practicienii moderni ai medicinei naturiste combină, de asemenea, modalități (de exemplu, homeopatie și consiliere, sau manipulare și plante medicinale) care este extrem de puțin probabil să conducă la o interacțiune dăunătoare, dar care, dacă au succes, ar putea stimula fiecare îmbunătățire pe o cale complet diferită. Datorită lărgirii opțiunilor de afectare a unei afecțiuni, un medic calificat poate evita remediile care prezintă un risc într-un anumit caz, în timp ce atinge acțiunea farmacologică vizată. Nu există un studiu sistematic al siguranței combinațiilor, dar datele de la autoritățile de licențiere și de la companiile de răspundere profesională pentru practicile acoperite arată niveluri modeste de experiență adversă.

Efecte de vindecare nespecifice

Un factor de confuzie într-un studiu clinic este un efect terapeutic aparent care poate fi atribuit nu tratamentului de testare, ci unui factor asociat cu tratamentul, boala sau populația studiată. Acesta este un risc inerent tuturor cercetărilor și este motivul pentru care randomizarea, orbirea și măsurile obiective sunt valoroase pentru a distinge adevăratele diferențe de efect între medicamente. Cei mai cinstiți oameni de știință pot avea comportamente conștiente sau inconștiente care ar putea părtini rezultatele studiului dacă sunt aplicate diferențiat la grupurile de studiu. Cu toate acestea, comportamente similare sunt la lucru în practica clinică de zi cu zi pentru a induce afilierea, încrederea, angajamentul și satisfacția pacienților și sunt responsabilitatea și sine qua non a vindecătorilor calificați.

Un factor de confuzie important care poate fi parte integrantă a tratamentului este intenționalitatea. (Vezi capitolele 6, Placebo și puterea de a vindeca și 7, Atitudine mentală pozitivă.) Acțiunea terapeutică potențială a intenției pure, care nu este mediată de limbaj

sau de vreo forţă materială binecunoscută, ar putea fi susținută în mod explicit de doar o minoritate de practicieni holistici, deși de fapt ar putea fi practicată pe scară largă printre aceștia. Aceasta poate fi numită „vindecare psihică” sau pur și simplu „vindecare”. Dacă intenția este de a determina dacă aceste tehnici au efect asupra bolii, în mod surprinzător, este posibil să nu existe dificultăți deosebite în efectuarea unor studii decât cele deja abordate aici. Încercările de rugăciune de mijlocire pot oferi un model.19 Diferențele de proiectare pot fi cerute dacă terapeuții sunt speciali (înzestrați) față de oamenii obișnuiți sau dacă energia vindecătoare este direcționată sau voită versus invocată (ca de la Dumnezeu sau spirite). S-a scris puțin despre capacitatea intenției de a influența rezultatele fizice; există o respingere implicită a ideii bazate pe dualitatea minte-corp carteziană. Cu toate acestea, o serie de studii sugerează existența sa.20,21 Studiile despre efectul rugăciunii sau al altor practici spirituale pot fi, de asemenea, relevante aici și ridică posibilitatea ca anumite tipuri de intenționalitate să facă o diferență.22

Intuiția este o calitate la fel de nebuloasă asociată practicianului, care poate avea o influență asupra rezultatului. S-ar putea crede că are legătură cu diagnosticul ca sursă de date sau pe terapie ca ghid printre posibilele strategii alternative. Deși intenționalitatea și intuiția nu sunt de obicei enumerate în cataloagele educaționale ale instituțiilor academice de medicină naturală ca abilități necesare în domeniul sănătății care trebuie dobândite, ele pot fi concepte comune în cultura instituțiilor. În general, ele nu sunt considerate concepte antiștiințifice care ar trebui eliminate din conștientizarea studenților. Ei ar putea fi recunoscuți și chiar onorați ca posibile surse de date și direcție terapeutică, atâta timp cât „descoperirile” lor nu sunt contrazise de dovezi mai solide. Informalitatea includerii intenției și intuiției în practică agravează dificultatea includerii acestor concepte într-un mod reproductibil în protocoalele de cercetare.

Îngrijirea sănătății este practicată într-o cultură în care practicienii și pacienții au roluri și așteptări care întăresc credința în rezultatele așteptate. Unele studii au indicat că o bună comunicare medic-pacient are ca rezultat rezultate mai bune asupra sănătății. Astfel, o parte din amploarea efectului poate depinde de cadrul în care este oferită îngrijirea. Diferențele de rezultat între practicile medicale pot depinde, de asemenea, de diferența dintre mediile de cercetare și cele non-cercetare. De exemplu, este posibil ca participanții la cercetare care refuză repartizarea aleatorie să aibă o orientare psihologică care poate funcționa sinergic cu efectele fizice ale practicilor unei culturi medicale pe care o preferă sau din care sunt nativi. Dacă acest lucru este adevărat, evaluarea sistemelor de practică unul față de celălalt ar exclude simpla randomizare. Testele care ar trebui să prezinte un real interes pentru factorii de decizie politică sunt cele care determină nu doar dacă o practică funcționează pentru oricine căruia i se aplică, ci dacă funcționează (şi este rentabilă) printre cei care o aleg. Un proiect de studiu care ar putea determina valoarea adăugată a disponibilității unei forme de îngrijire naturală a sănătății la cei care o aleg ar fi unul care repartizează aleatoriu pacienții fie într-un grup care suferă o randomizare ulterioară la repartizarea strictă a îngrijirii alternative sau convenționale, fie unui grup care le oferă o alegere de îngrijire alternativă sau convențională. atribuite acestora.

Medicina naturală are puține cuvinte pentru placebo și alte efecte de vindecare nespecifice, în ciuda faptului că multe autorități științifice convenționale cred că acesta este un domeniu în care există multe de oferit. Atât efectele neintenționate de vindecare nespecifică, cât și medicina psihospirituală intenționată sunt domenii în care descoperirea și definirea memelor importante, în special a celor care pot servi cercetării, sunt slab evoluate nu doar pentru medicina naturistă, ci și pentru biomedicina occidentală.

Rezultate și măsuri

Deoarece medicina naturală se adresează holisticului, se așteaptă de către practicieni să aibă beneficii ample (de exemplu, corectarea deficiențelor, întărirea și echilibrarea proceselor metabolice și „înlăturarea obstacolelor în calea vindecării"). Dacă o intervenție de medicină naturală pentru o anumită boală este modelată și furnizată, este probabil ca un beneficiu să afecteze mai mult de o boală la un moment dat. Studiile clinice randomizate (RCT) sunt de obicei concepute pentru a oferi o valabilitate mai mare pentru câteva măsuri și tind să treacă cu vederea efectele asupra altor boli decât boala țintă, neglijând efectele asupra bunăstării generale. (Vezi discuția despre „Cura și suprimarea" în capitolul 5, Filosofia medicinei naturopatice.) Clienții, care folosesc adesea CAM pentru sănătatea generală și bunăstarea,22 se așteaptă să vadă rezultate pozitive nu numai în parametrii obiectivi ai bolii, ci și în funcțiile generale ale corpului (de exemplu, oboseală și energie, durere, inflamație, digestie, funcție mentală și emoțională) la un nivel perceptibil. Astfel, metodele de evaluare a eficacității medicamentului ar trebui să utilizeze măsuri holistice care să țină seama de efectele asupra sistemelor corpului și pe parcursul ciclului de viață, dacă este posibil, și în influența unei intervenții asupra rolurilor sociale, productivității și costurilor. Dincolo de eficacitatea medicinei pentru pacientul individual, se poate aștepta în mod rezonabil măsurile unei întregi practici holistice să abordeze sănătatea publică, precum și rezultatele de mediu, sociale și economice.

S-au făcut progrese în dezvoltarea măsurilor care evaluează sănătatea individuală la nivel global.24 S-au înregistrat progrese în dezvoltarea și adoptarea pe scară largă a instrumentelor, începând cu Studiul privind rezultatele medicale SF-36 și succesorii săi, precum și cu măsuri precum „anii de viață salvați ajustați în funcție de calitate". Cu toate acestea, rămâne o lipsă de sensibilitate la modificările bolii la niveluri mai înalte ale funcției. Lipsa de sensibilitate se referă la absența generală a măsurilor de sănătate (de exemplu, productivitatea) spre deosebire de măsurile bolii din studiile clinice. Tratamentele naturale blânde pot prezenta îmbunătățiri mai mici, mai graduale decât se poate aștepta de la intervențiile farmaceutice și chirurgicale, iar instrumentele sensibile la schimbare sunt necesare pentru ca testele să fie relativ scurte. În cele din urmă, posibilitatea de superioritate a îngrijirii naturale a sănătății în câteva domenii, cum ar fi longevitatea, incidența bolilor cronice în îmbătrânire și incidența și prevalența bolii la descendență, va necesita, în mod ideal, o evaluare pe mai multe decenii. Instrumentele online disponibile și în curs de dezvoltare pentru rezultatele raportate de pacienți au potențial pentru studii ample, pe termen lung, cu măsurători ale întregii persoane.24a

Controale și orbire

Alegerea controalelor de comparare adecvate este o problemă importantă, deoarece fiecare modificare a controlului răspunde la întrebări diferite. Diferitele întrebări în compararea unei intervenții de testare cu placebo, un standard specific de îngrijire, îngrijirea obișnuită (îngrijirea de bază a pacientului) sau controalele comportamentului de timp-atenție sunt toate de interes. Uneori, constrângerile etice pot împiedica evaluarea unei terapii de medicină naturală fără o terapie convențională concomitentă. Unele cazuri de interes special sunt dacă îngrijirea naturală a sănătății duce la o morbiditate și mortalitate generală mai scăzută (1) la pacienții care sunt repartizați aleatoriu la asistența medicală naturală în comparație cu cei care nu sunt; (2) la pacienții cărora le este disponibil în mod egal pe baza costului și accesului, în comparație cu cei cărora nu le este; și (3) la pacienții care l-ar urma în mod activ în prezența rezistenței structurale a sistemului de sănătate (de exemplu, consumatori devotați) în comparație cu cei care l-ar alege doar dacă ar fi disponibil în mod egal sau cu cei care l-ar explora doar în circumstanțe speciale. Răspunsurile la aceste întrebări implică credință, motivație, cost, restrângerea utilizării din cauza costului (din partea consumatorului), restrângerea accesului din cauza costului (din partea furnizorului) și conformitate. Aceste răspunsuri pot fi fundamentale pentru a determina atât eficacitatea, cât și eficiența includerii diferitelor forme de medicină naturală într-un sistem de furnizare a îngrijirii sănătății structurat rațional.

Tratamentele pot fi clasificate pur și simplu în substanțe (medicamente și remedii), proceduri și interacțiuni (medicina verbală și comportamentală). Sistemul de testare RCT dublu-orb este ușor de aplicat cu evaluarea substanțelor. Intervențiile proceselor nemateriale, cum ar fi manipularea, exercițiul, acupunctura, alte forme de lucru cu puncte și tratamentul psihologic și spiritual, sunt mai problematice metodologic în dezideratul RCT de orbire. Orbirea se poate dovedi dificilă pentru majoritatea manipulărilor alimentare, practicilor psihospirituale și pentru orice intervenție de practică. În aceste cazuri, orbirea poate fi adesea menținută cel puțin parțial prin separarea evaluării de tratament și orbirea evaluatorului. Luând în considerare valoarea orbirii, ar trebui să ne amintim că studiile care orbesc medicul și pacientul scad sau elimină posibilitatea ca intenționalitatea să contribuie la un rezultat pozitiv. Cu toate acestea, teoriile CAM acceptă orbirea și așteptarea ca factori care contribuie la rezultat.

Modele întregi de practică

Având în vedere că combinațiile individualizate de modalități și remedii sunt, în general, regula în medicina naturistă și că selecția lor este ghidată de principiile și liniile directoare ale unui sistem de sănătate, evaluarea modelelor de practici întregi este cel mai probabil să dezvăluie beneficiul lor potențial pentru sănătate. Principala dificultate care apare este de a obține replicabilitatea intervenției. (Vezi Capitolul 2, Medicină funcțională, pentru o prezentare a unei metodologii de sistematizare a individualizării.) Deși rămân atât inovatoare, cât și provocatoare, o serie de modele de intervenție sunt posibile în abordarea idealului.

Cea mai simplă este o combinație fixă de remedii, deși această abordare abandonează individualizarea. Dacă se aplică în studiile cu criterii specifice de includere și excludere,

totuși, pierderea individualizării poate fi tolerabilă. O abordare ceva mai ambițioasă a întregii practici este un meniu de opțiuni aplicat mai multor etiologii posibile într-o manifestare simptomatică (boală) aflată în studiu. Pe măsură ce medicamentele alternative au fost studiate în ultimii ani, studiile pragmatice au fost explorate folosind un practician cu calificări date ca unitate de intervenție, tratând practicianul și disciplina sa ca pe o „cutie neagră". Un alt pas în sofisticare este intervenția condusă de linii directoare sau algoritmi din principiile și corpul de cunoștințe ale disciplinei. Asemenea orientări pot fi derivate prin intermediul grupurilor de experți practicieni. Designul și replicabilitatea protocoalelor de bune practici derivate de experți din principiile disciplinei sunt studiate în medicina naturistă25 și chineză.26 Modelele complexe care au rezultat pot fi facilitate operațional prin manualizare pentru îndrumarea practicienilor, care trebuie să fie bine pregătiți să evalueze pacienții și să livreze o intervenție standardizată în mod flexibil. O altă metodă sunt programele de inteligență artificială care urmăresc să emuleze procesele de luare a deciziilor ale clinicienilor, astfel încât personalizarea să poată fi standardizată în funcție de algoritmii folosiți de practicieni, adesea inconștient.

Incapacitatea de a distinge efectele agenților individuali în studiile pragmatice și întregi de practică diminuează frecvent entuziasmul în rândul comitetelor de evaluare a granturilor, deoarece o întreagă practică nu este ușor de transferat altor practicieni. Cu toate acestea, studiile de practică integrală sunt esențiale pentru a determina eficacitatea și siguranța disciplinelor de medicină naturală.

Studii observaționale

Există în esență două componente ale cercetării medicale: observația și experimentarea. Observația documentează istoria naturală a stărilor clinice, abordarea sănătății și rezultatele tratamentului. În studiile observaționale se formează idei de asociere și se generează ipoteze. Experimentarea în medicină evaluează rezultatele în timp ce variază practica. Experimentarea testează ipotezele generate într-o varietate de moduri, inclusiv din studiul observațional. În CAM, unde multe variante de îngrijire a sănătății de siguranță și eficacitate necunoscute sunt deja în practică, studiul observațional ocupă un loc important. În medicină, întrebările de cercetare implică adesea urmărirea unui rezultat dorit prin manipularea variabilelor de intrare. Variabilele de intrare sunt descoperite în cele din urmă prin observație, la fel ca și modelele în care să le studieze. Atât observația, cât și experimentarea sunt necesare pentru a evalua în mod valid practicile medicale. Cu o apreciere pentru locul potrivit studiului observațional, nu trebuie să ne așteptăm ca studiile observaționale să ofere informațiile și nici să îndeplinească dezideratele metodelor pentru experimente. În practicile relativ puțin examinate ale medicinei naturiste și CAM, „până când nu știm mai multe despre practică, domeniul de aplicare, caracteristicile pacienților, ratele de utilizare și numărul de pacienți, este dificil să proiectăm studii adecvate sau chiar să știm ce aspecte merită studiate."6

Provocarea cu rezultatele observate în evaluarea practicii clinice este de a determina dacă asocierea observată reflectă o relație cauzală. Deși instrumentele statistice mai noi, cum ar fi scorurile de înclinație și analiza componentelor principale, pot ajuta, studiile observaționale

au fost considerate scăzute în ceea ce privește ierarhia validității în evaluarea practicilor medicale. Mărimile efectului găsite în studiile observaționale sunt adesea considerate umflate, dar cele din studiile clinice și studiile observaționale par a fi similare.28,29

Studiile privind rezultatele observaționale au câteva avantaje unice în studiul practicii medicale naturale. Cercetarea rezultatelor implică studii de cohortă în care evaluările repetate ale stării de sănătate în instituțiile de îngrijire obișnuită compară rezultatele variațiilor de îngrijire care apar spontan, cum ar fi îngrijirea standard și alternativele la aceasta. Variațiile pot fi remedii specifice, abordări de tratament sau chiar practici profesionale întregi. Avantajele includ lipsa conflictelor etice cu privire la reținerea tratamentului convențional, deoarece pacienții își aleg medicul. Efectul intenției din partea pacientului și a medicului nu este abrogat. Medicamentul implementat este complet individualizat, fără nicio constrângere asupra combinațiilor considerate cele mai bune pentru un pacient. Costul cercetării per caz este o constrângere mai mică decât în studiile randomizate, dacă pacienții (sau terți) acoperă costul îngrijirii. Costurile pot fi incluse ca rezultat. Metodele mixte — cantitative și calitative — în studiile observaționale sunt uzuale și utile. Mai multe studii observaționale timpurii vor ajuta la ghidarea viitoarelor studii. Seria Bestcase, o revizuire retrospectivă a cazurilor selectate, au un efect asupra direcțiilor de cercetare în CAM.30

Îngrijirea pacienților care utilizează în prezent medicina naturistă este o sursă valoroasă de date pentru evaluarea și monitorizarea caracteristicilor îngrijirii în diferite forme de practică. Acoperirea tot mai mare a practicienilor CAM de către plătitori terți în sistemele de furnizare a sănătății în ultimii 20 de ani a generat multe date privind utilizarea și costurile pentru practicienii de medicină naturistă în prezent licențiați și acoperiți de asigurări, care pot fi folosite pentru comparație cu rezultatele terapiei standard.31 Studiul lui Cherkin și colab. naturopati, acupuncturi, chiropracticieni și terapeuți în masaj.

Complexitățile medicinei naturiste (și ale oricărei practici întregi), cu intrări multiple (caracteristicile pacientului și combinații de tratamente individualizate), măsuri ample, date de standardizare și condiții complexe de control (de exemplu, îngrijire „obișnuită"), atât descriptive, cât și analitice, toate implică date utile pentru explorare. Pentru unele profesii CAM, adoptarea înregistrărilor medicale electronice și integrarea sporită a practicienilor instruiți în CAM în setările convenționale generează baze de date în creștere rapidă în care epidemiologia clinică poate deveni comună. Pentru a planifica studii (inclusiv studii cu un singur agent) și pentru a înțelege rezultatele, disciplinele beneficiază de îmbunătățirea infrastructurilor de proiectare, colectare a datelor, management, analiză și interpretare. NIH NCCAM a recunoscut nevoia și valoarea dezvoltării infrastructurii la instituțiile CAM unde există expertiză clinică în practici.33 Există un număr tot mai mare de practicieni CAM de cercetare cu pregătire încrucișată și productivă care să se angajeze în studii cu prioritate înaltă cu expertiză interdisciplinară.

Studii științifice de bază

Datele din științele de bază asigură lanțul cauzal care leagă o observație clinică fericită și o intervenție. Ele ajută comunitatea mai largă să înțeleagă și să folosească experiența profesiilor de medicină naturală. Toate disciplinele de medicină naturală ar beneficia de o expunere mai mare la gama de farmacologii de laborator și ar putea, la rândul lor, să informeze farmacologia despre propriile lor strategii utile. În explorarea teoriei medicale naturale și în rafinarea remediilor, ar fi util să avem acces la o serie de tehnici științifice de bază, de la chimia analitică la microbiologia clasică la biologia moleculară avansată. Mii de produse naturale au fost examinate pentru numeroase rezultate de laborator. Cu toate acestea, noile înțelegeri ale biologiei umane și progresele în tehnologie au făcut posibile mult mai multe tipuri de studii în domenii precum farmacodinamia combinatorie, expresia genelor, proteomica, metabolomica, glicobiologia și imunologia. Practicienii ar putea ghida rafinarea întrebărilor de studiu din cea mai bună judecată clinică pentru investigații viitoare.

O necesitate continuă este standardizarea materiei medicale, nu numai asupra constituenților chimici, ci și asupra activității biologice. NIH NCCAM arată un interes susținut în finanțarea științelor de bază în viitoarele centre de cercetare CAM.

Studiile pe animale prezintă propriile lor complexități pentru practicile de interes. Pe de o parte, acupunctura și veterinarul homeopat sunt comune, iar demonstrarea conceptelor practicilor de studiu pe animale pare o cale rezonabilă pentru îmbunătățirea practicii. Pe de altă parte, unele instituții CAM au politici care interzic cercetarea pe animale. Mulți vitaliști și practicieni holistici susțin că nici studiile pe animale și nici munca in vitro nu reflectă în mod corespunzător ființa umană. Argumentele lor pot suporta un control legitim. Când munca la animale este cea mai fructuoasă modalitate de a urmări un obiectiv clinic important, majoritatea centrelor academice de medicină naturală sunt dispuse să colaboreze cu laboratoarele animale.

Având în vedere obiectivele salugenice, mai degrabă decât cele orientate spre boală, ale majorității practicilor de medicină naturală, se poate dovedi o direcție valoroasă pentru instituțiile de medicină naturală pentru a îmbunătăți înțelegerea colectivă prin știința de bază a fiziologiei normale și optime și a efectelor și mecanismelor în care sunt cel mai probabil să fie experți. Practicienii alternativi sunt bine poziționați pentru a contribui cu cunoștințe la studiul sănătății generale, complexității în îngrijirea sănătății și comportamentului de sănătate.

P CRITERII PENTRU UN PROGRAM DE CERCETARE PRIORITIZAT

Întreaga gamă de design de cercetare are un loc în cercetarea în medicina naturală. Există o gamă largă de discuții metodologice în publicații și multe studii în curs de desfășurare, stimulate de finanțare substanțială din partea NIH. Metodologii au abordat multe probleme în evaluarea diferitelor expresii ale medicinei naturale, iar abordările și metodele au fost bine rezumate.34 Cu toate acestea, resursele sunt întotdeauna limitate; prin urmare, cercetarea ar trebui să aibă prioritate. Câteva criterii majore de luat în considerare în dezvoltarea programelor de cercetare care trebuie luate în considerare sunt următoarele:

Concentrați-vă pe bolile cu cea mai mare povară a suferinței umane și cea mai mare semnificație pentru sănătatea publică, precum și pe acelea în care terapia standard nu reușește să vindece și să fie gestionată eficientă.

Evaluați mai întâi tratamentele care au cea mai mare șansă de a reduce povara suferinței - fructul care ține jos de medicamentele terapeutice și de prevenire. Două surse pentru țintirea deciziilor în acest sens sunt dovezile deja prezente în literatura științifică și opiniile și datele practicienilor de medicină naturistă cu experiență.

Participați la evoluția metodologică și la succesiunea necesară a studiilor pentru a atinge obiective pe termen lung și pentru a explora și valida experiențe clinice pozitive. Unele întrebări de cercetare necesită inovare metodologică, deoarece nu știm încă exact cum să le răspundem (de exemplu, în evaluarea abordării întregului sistem asupra bolii, siguranța pe termen lung, efectele ultra-diluționale și combinatorii, practicile spirituale și chiar măsurile de sănătate generală). Întrebările importante pot necesita proiecte complexe care combină cercetarea observațională și experimentală. Cercetarea clinică necesită de obicei pregătire preclinică. Încrederea anchetatorilor și a finanțatorilor și claritatea direcției lor se îmbunătățesc cu datele pilot preliminare și de observație.

Participați la construirea unei infrastructuri de îmbunătățire a practicii și descoperire pentru viitor în acele discipline de practică pregătite pentru aceasta.

REFERINȚE

Jonas W, Levin J, eds. Esențiale ale medicinei complementare și alternative. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1999.

Micozzi M, ed. Fundamentele medicinei complementare și alternative. St. Louis: Saunders/Elsevier; 2010.

Medicamente naturiste: bază de date cuprinzătoare. a 5-a ed. Stockton, CA: Facultatea de Cercetare Terapeutică; 2003.

Jonas WB, Linde K. Efectuarea și evaluarea cercetărilor clinice privind medicina complementară și alternativă. În: Gallin I, ed. Principiile și practica cercetării clinice. San Diego: Academic Press; 2002.

Ahn A, Nahin R, Calabrese C, et al. Aplicarea principiilor din sisteme complexe la studierea eficacității terapiilor CAM. J Altern Comple Med. 2010 septembrie;16(9):1015-1022.

Coulter ID, Khorsan R. Este cercetarea serviciilor de sănătate Sfântul Graal al cercetării în medicina complementară și alternativă? Altern Ther Health Med. 2008;14(4):40-45.

Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, et al. Un rezumat pragmatic-explicativ al indicatorului continuu (PRECIS): un instrument pentru a ajuta proiectanții de studii. J Clin Epidemiol. 2009;62(5):464-475.

Eisenberg DM, Cohen MH, Hrbek A, și colab. Acreditarea furnizorilor de servicii medicale complementare și alternative. Ann Intern Med. 2002;137:965-973.

Dumoff A. Codificarea Terminologiei procedurale curente (CPT) și practica medicinei integrative. Seminarii de Medicină Integrativă. 2005 iunie;3(2): 61-63.

9a. Dawkins R. Gena egoistă. New York: Oxford University Press; 1976.

Tilburt JC, Emanuel EJ, Kaptchuk TJ, et al. Prescrierea „tratamentelor placebo”: rezultatele sondajului național între medici interniști și reumatologi din SUA. BMJ. 2008;337:a1938.

Lewith G, Barlow F, Eyles C, et al. Contextul și semnificația placebo-urilor pentru medicina complementară. Forsch Komplementmed. 2009 Dec;16(6): 404-412.

Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Progrese biologice, clinice și etice ale efectelor placebo. Lancet. 2010;375(9715):686-695.

Swanson CS. Un model conceptual de asistență medicală centrat pe spirit pentru asistenta de practică avansată. Probleme Compr Pediatr Nurs. 1995;18:267-275.

Roberts KT, Whall A. Serenity ca obiectiv pentru practica asistenței medicale. Imagine J Nurs Sch. 1996;28:359-364.

Levin J. „Și să ne facem un nume”: reflecții asupra viitorului domeniului religiei și sănătății. J Relig Sănătate. 2009;48(2):125-145.

Dyson J, Cobb M, Forman D. Sensul spiritualității: o revizuire a literaturii. J Adv Nurs. 1997;26:1183-1188.

Pehler SR. Răspunsul spiritual al copiilor: validarea diagnosticului de asistență medicală de suferință spirituală. Diagnostic asistent medical. 1997;8:55-66.

Roberts L, Ahmed I, Hall S, Davison A. Rugăciunea de mijlocire pentru ameliorarea stării de sănătate. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (2): CD000368.

Harris WS, Gowda M, Kolb JW și colab. Un studiu randomizat, controlat al efectelor rugăciunii de la distanță, de mijlocire, asupra rezultatelor la pacienții internați în unitatea de îngrijire coronariană. Arch Intern Med. 1999;159: 2273-2278.

Benor DJ. Cercetare de vindecare: medicină energetică holistică și spiritualitate. München: Helix Verlag; 1993.

Schlitz M, Braud W. Intenționalitate și vindecare la distanță: evaluarea dovezilor. Altern Ther Health Med. 1997;3:62-73.

Targ E. Metodologii de cercetare pentru studii de rugăciune și vindecare la distanță. În: Lewith G, Jonas WB, Walach H, eds. Cercetarea clinică în terapii complementare: principii, probleme și soluții. New York: Churchill Livingstone; 2002.

Institutul de Medicină. Academia Națională de Științe, Comitetul pentru utilizarea medicamentelor complementare și alternative de către publicul american. Medicina complementară și alternativă în Statele Unite. Washington, DC: National Academies Press; 2005.

Verhoef MJ, Vanderheyden LC, Dryden T, et al. Evaluarea intervențiilor de medicină complementară și alternativă: în căutarea unor măsuri adecvate de rezultat centrate pe pacient. Complement BMC Altern Med. 2006;6:38.

24a.Eton DT, Bauer BA, Sood A, Yost KJ, Sloan JA. Rezultate raportate de pacient în studiile de medicină complementară și alternativă: probleme, soluții și direcții viitoare. Explorați (NY). 2011 Sep- Oct;7(5):314-319.

Cooley K, Szczurko O, Perri D și colab. Îngrijire naturopatică pentru anxietate: un studiu controlat randomizat ISRCTN78958974. PLoS One. 2009;4(8):e6628.

Ritenbaugh C, Hammerschlag R, Calabrese C, et al. Un test clinic pilot cu sisteme întregi de medicină tradițională chineză și medicina naturistă pentru tratamentul tulburărilor temporomandibulare. J Complement Altern Med. 2008;14(5):475-487.

Schnyer R, Allen JJ. Reducerea decalajului în cercetarea în medicina complementară și alternativă: manualizarea ca mijloc de promovare a standardizării și flexibilității tratamentului în studiile clinice de acupunctură. J Complement Altern Med. 2002;8: 623-634.

Benson K, Hartz AJ. O comparație între studiile observaționale și studiile randomizate, controlate. N Engl J Med. 2000;342:1878-1886.

Concato J, Shah N, Horwitz RI. Studii randomizate, controlate, studii observaționale și ierarhia proiectelor de cercetare. N Engl J Med. 2000;342: 1887-1892.

Jacobson JS, Grann VR, Gnatt MA și colab. Rezultatele cancerului la clinica Hufeland (medicină complementară/alternativă): o analiză a seriei de cele mai bune cazuri. Integr Cancer Ther. 2005;4(2):156-167.

Lafferty WE, Tyree PT, Devlin SM și colab. Utilizarea furnizorului de CAM și cheltuielile pe faza de tratament al cancerului. Am J Manag Care. 2008;14(5):326-334.

Cherkin DC, Deyo RA, Sherman KJ și colab. Caracteristicile vizitelor la acupuncturi, chiropracticieni, terapeuți de masaj și medici naturisti autorizați.

J Am Board Fam Pract. 2002;15: 463-472.

NCCAM (Centrul Național pentru Medicină Complementară și Alternativă, NIH). Draft Stategic Plan 2010. http://nccam.nih.gov/ about/plans; Accesat 18.09.10.

Lewith G, Jonas WB, Walach H. Cercetare clinică în terapii complementare: principii, probleme și soluții. New York: Churchill Livingstone; 2002.

PROCEDURI SUPLIMENTARE DE DIAGNOSTIC

Patrick Hanaway

CUPRINSUL SECȚIUNII

O

În ultimii 50 de ani, s-au făcut progrese extraordinare în dezvoltarea procedurilor de laborator pentru diagnosticarea bolii. Cu toate acestea, această lucrare s-a concentrat în primul rând pe procesele patologice - s-a făcut puțin pentru a ajuta medicul să recunoască anomaliile fiziologice înainte ca acestea să progreseze în stadiul patologic. Problema se agravează și mai mult pentru medicii de medicină preventivă/integrativă/funcțională/naturală, care trebuie să evalueze în mod obiectiv starea nutrițională, stilul de viață, fiziologia, încărcătura toxică și sănătatea pacienților lor. Puținele teste disponibile pe scară largă care există tind să fie orientate spre măsurarea valorilor absolute mai degrabă decât a indicilor funcționali și indică, în general, valori anormale numai după ce se dezvoltă o disfuncție gravă.

Am compilat o serie de evaluări utile care credem că vor ajuta foarte mult medicii care ar dori să utilizeze teste mai obiective în evaluarea stării fiziopatologice a pacienților lor. Acestea nu sunt menite să înlocuiască procedurile standard, orientate patologic, de diagnostic, ci mai degrabă să le completeze și să ajute la diagnosticarea precoce a susceptibilității bolii și la cuantificarea proceselor care preced de obicei boala clinică. Acolo unde este posibil, se preferă testele care măsoară funcția, mai degrabă decât valorile absolute abstracte. În conformitate cu orientarea metabolică și științifică a acestui manual, s-a pus accent pe acele procedee care au un bun suport în literatura științifică pentru evaluarea stării nutriționale.

Cele mai multe dintre aceste proceduri de laborator sunt de vârf în înțelegerea noastră a evaluării funcției fiziologice a indivizilor unici din punct de vedere metabolic. Pentru că este un domeniu în curs de dezvoltare, există puțini experți și cei mai mulți sunt angajați de laboratoarele comerciale care efectuează și asigură procedurile.

Evaluarea apoptozei

Lise Alschuler, ND, FABNO și Aristo Vojdani, dr., MT

P INTRODUCERE

Apoptoza este o formă distinctă de moarte celulară controlată de un program de sinucidere codificat intern. Se crede că apare în majoritatea celulelor animale. Este un eveniment distinct care declanșează modificări morfologice și biologice caracteristice în ciclul de viață celular. Este frecventă în timpul embriogenezei, involuției normale a țesuturilor și organelor și a reacțiilor imunologice citotoxice și apare în mod natural la sfârșitul duratei de viață a celulelor diferențiate. Apoptoza poate fi, de asemenea, indusă în celule prin aplicarea unui număr de agenți diferiți, inclusiv activatori fiziologici, șoc termic, toxine bacteriene, oncogene, medicamente chimioterapeutice, diferite substanțe chimice toxice, radiații ultraviolete și y și hipoxie. Când apare apoptoza, nucleul și citoplasma celulei se fragmentează adesea în corpi apoptotici legați de membrană, care sunt apoi fagocitați de celulele învecinate. Alternativ, în timpul necrozei, moartea celulară are loc prin lezarea directă a celulelor, având ca rezultat liza celulară și eliberarea componentelor citoplasmatice în mediul înconjurător, inducând adesea un răspuns inflamator în țesut. Apoptoza poate apărea într-o singură celulă, lăsând celulele din jur neafectate, spre deosebire de necroza, care afectează mai multe celule simultan.

Un reper al autodistrugerii celulare prin apoptoză este activarea nucleazelor și proteazelor care degradează structura cromatinei de ordin superior a ADN-ului în fragmente de 50 până la 300 kilobaze și ulterior în bucăți mai mici de ADN, de aproximativ 200 de perechi de baze în lungime. Activarea proteazelor, în special a cisteinil proteazelor specifice aspartatului, denumite caspaze, este de importanță principală pentru apoptoză. Caspaza-3 este considerată a fi mediatorul cheie al apoptozei celulelor de mamifere, iar expresia sa poate fi măsurată prin colorare imunohistochimică. Folosind reactivi marcați cu fluorescent, este posibilă marcarea ruperii ADN și identificarea procentului de celule apoptotice cu un grad ridicat de acuratețe.1-6

Caracteristici măsurabile ale apoptozei

Una dintre caracteristicile cel mai ușor de măsurat ale celulelor apoptotice este ruperea ADN-ului genomic de către nucleazele celulare. Aceste fragmente de ADN pot fi extrase din celulele apoptotice și au ca rezultat apariția unei scări de ADN atunci când ADN-ul este

analizat prin electroforeză pe gel de agaroză. ADN-ul celulelor nonapoptotice, care rămâne în mare parte intact, nu prezintă această scară pe gelurile de agaroză în timpul electroforezei. Numărul mare de fragmente de ADN care apar în celulele apoptotice are ca rezultat o multitudine de capete 3'-hidroxil ale capetelor ADN. Această proprietate poate fi, de asemenea, utilizată pentru a identifica celulele apoptotice prin etichetarea pauzelor de ADN cu nucleotide de deoxiuridin trifosfat marcate cu fluorescent. Deoxinucleotidil transferaza terminală a enzimei catalizează o adăugare independentă de matriță de trifosfați dezoxiribonucleotid la capetele 3'-hidroxil ale ADN-ului dublu sau simplu. Un număr substanțial de aceste situsuri sunt disponibile în celulele apoptotice, oferind baza pentru marcarea fluorescentă într-o singură etapă și metoda citometriei în flux. Celulele nonapoptotice nu încorporează cantități semnificative de nucleotide de deoxiuridin trifosfat marcate fluorescent din cauza lipsei capetelor ADN-ului 3'-hidroxil expuse.

Apoptoza poate fi caracterizată și prin modificări ale structurii membranei celulare. În timpul apoptozei, asimetria fosfolipidelor membranei celulare se modifică - fosfatidilserina este expusă pe membrana exterioară, în timp ce integritatea membranei este menținută. Anexina V leagă în mod specific fosfatidilserina, în timp ce propidiu

Celulă vie

Substanțe chimice Toxine — Ultraviolete ■> Medicamente pentru cancer

Celula apoptotică timpurie

Detectarea % apoptozei prin colorarea anexinei membranare sau a ruperii monocatenarului ADN

celulă

FIGURA 9-1 Detectarea apoptozei folosind membrană deteriorată sau ruptură unică a ADN-ului și citometrie în flux.

ETAPA DE INDUCTOR

Produse chimice toxice

Radiația

Citokine

Retragerea factorilor de supraviețuire (GH)

Oxidanți

Agenți de chimioterapie

Hormonii

SENZORI/DECLICĂTORI
sau
TRANSDUCEREA
SEMNALELOR DE MOARTE

Oxigen reactiv

P53, C-myc

Mutația superoxid dismutază

Semnalizarea Fas

CALAUL

Enzima de conversie a IL1-p

Granzime

Serin proteaza

Cistein proteaza

kinaze dependente de ciclină

MOARTE CELULARĂ

ii it 11111 ii iifiii r Y r't m 11 * T i I t 11 f 1

10° 101 102 103 104

ANEXA V

FIGURA 9-2 Separarea celulelor prin citometrie în flux și detectarea populației apoptotice.

iodura este un fluorocrom care leagă ADN-ul. Când o populație celulară este expusă la ambii reactivi, celulele apoptotice colorează pozitive pentru anexina V și negative pentru iodură de propidiu; celulele necrotice colorează pozitiv pentru ambele, iar celulele vii colorează negative pentru ambele.3

Acest proces de apoptoză și analiza lui prin citometrie în flux sunt prezentate în figurile 9-1 și 9-2.

O altă evaluare a apoptozei implică analiza celulelor ex vivo. În mod specific, expresia caspazei-3 active împreună cu raportul Bcl-2/Bax ca markeri ai apoptozei poate fi măsurată. Colorația imunohistochimică va dezvălui expresia acestor proteine apoptotice, caspaza-3 și caspaza-3 scindată; acesta din urmă indică apoptoza.7 Bcl-2 este un produs genic anti-apoptotic care există în raport cu Bax și Bak, care sunt produse genice pro-apoptotice. Acest raport indică gradul de apoptoză, cu o scădere a raportului Bcl-2:Bax indicând apoptoza. Celulele de la animalele knockout Bax (-/-) și Bak(-/-) nu răspund la inductorii de apoptoză. În aceste celule, citocromul C nu este eliberat din membrana mitocondrială pentru a iniția cascada caspazei.8 Astfel, Bax și Bak sunt critice pentru apoptoză, iar expresia lor în relație cu Bcl-2 este foarte corelativă cu apoptoza.

FIGURA 9-3 Diferite stadii ale morții celulare „din interior" sau ale apoptozei.

Diferite etape ale apoptozei

Procesul de apoptoză este împărțit în trei etape diferite:

Inducţie

Sentire sau declanșare

Execuţie

Aceste etape ale apoptozei sunt descrise în Figura 9-3. Inducția reprezintă evenimentele inițiale care semnalează o celulă, astfel încât să înceapă apoptoza. Această fază de inducție poate fi indusă de diverși agenți fizici, cum ar fi substanțe chimice toxice, hipoxia, radiații, agenți de chimioterapie, hormoni și ligatura CD95 sau Fas. S-a propus că stadiul de inducție a apoptozei este prevenit de mulți antioxidanți (vitamina C, ^-caroten și vitamina E) și, de asemenea, de diverși modificatori ai răspunsului biologic, inclusiv lentinan, hormoni timici, antigeni virali și citokine.

Etapa de inducție este urmată de o decizie privind dacă celula va suferi sau nu apoptoză. Decizia de a muri este sub controlul unui număr de căi diferite sau senzori celulari care induc semnalul de apoptoză, care apoi declanșează mecanismele centrale. În timpul acestei etape, enzimele cum ar fi enzimele de conversie a interleukin1-P, serin proteaza, cistein proteaza, granzimele și kinazele dependente de ciclină devin activate. Odată activate, aceste enzime demontează celula și declanșează modificări ale suprafeței celulare care provoacă recunoașterea directă a celulelor și înghițirea celulelor muribunde de către fagocite. Aceste evenimente centrale sunt prevenite de diverși antioxidanți și modificatori ai răspunsului biologic.

Apoptoza este indusă de substanțe chimice pentru a controla malignitatea

Multe substanțe chimice au capacitatea de a se lega de ADN, de a forma aducti ADN sau de a provoca rupturi ale ADN-ului dintr-o singură catenă, ceea ce poate duce la cancer. Cu toate acestea, organismul este echipat cu mulți factori, enzime, gene supresoare și senzori celulari, toți având capacitatea de a

previne consecințele acestei leziuni ADN prin activarea semnalelor care induc apoptoza.

Rolul apoptozei în reglarea creșterii țesuturilor este ușor evident în ecuația simplă în care rata de creștere este egală cu diferența dintre ratele de proliferare și moarte celulară. Astfel, țesuturile se extind dacă rata de proliferare depășește rata morții celulare. Acesta este unul dintre motivele pentru a sugera că defectele de apoptoză pot contribui la starea transformată.

O predicție importantă a relevanței apoptozei pentru malignitate este că rata apoptozei față de mitoză ar trebui să influențeze comportamentul unei tumori. Recent, relația dintre indicii apoptotic și mitotic într-o tumoare a fost demonstrată ca predictivă a rezultatului: un raport mai mare dintre apoptoză și mitoză în cadrul tumorii este corelat cu un prognostic pozitiv. Mai mult, s-a constatat că aceasta nu a fost doar o funcție a morții celulare în sine. Tumorile cu o incidență mare de necroză, mai degrabă decât apoptoză, au fost corelate cu un prognostic prost. Prin urmare, rezultă că tratamentele sau condițiile care favorizează apoptoza ar trebui să aibă efecte dezirabile și că defectele căilor care conduc la apoptoză sunt susceptibile să joace roluri importante în procesul de oncogeneză.4,5.

Multe substanțe chimice și medicamente reactive, cum ar fi acetaminofenul, diquat, tetraclorură de carbon, chinone, cianura, polihidroxil polieter, metil mercur și organostan

au fost implicate în apoptoză (moartea celulară programată) și necroză (moartea celulară toxică).9-16.

Majoritatea cercetărilor privind inducerea chimică a apoptozei sunt efectuate cu culturi primare de linii celulare (de exemplu, neuroni, timocite, celule de carcinom, celule leucemice, neuroblastom, celule canceroase de sân, limfom); S-a publicat puțin despre efectele in vivo ale substanțelor chimice asupra celulelor apoptotice la modelele animale și niciunul la om. Prin urmare, a fost interesant să se examineze efectele expunerii la niveluri scăzute de benzen, precum și prin concentrații de apă potabilă de până la 14 ppb asupra populației de celule apoptotice, precum și să se examineze posibilele schimbări în progresia ciclului celular.9

Dovezile sunt suficiente pentru carcinogenitatea benzenului la om; prin urmare, nu există un nivel sigur de expunere la această substanță chimică sau la metaboliții săi. Rapoarte de caz publicate, o serie de cazuri, studii epidemiologice și studii de cohortă și de caz-control au arătat asocieri semnificative statistic între leucemie și expunerea profesională la benzen și solvenți care conțin benzen.17,18.

S-a indicat că, posibil, 800.000 de persoane sunt expuse la benzen din emisiile cuptoarelor de cocs la niveluri mai mici de 0,1 ppm, iar 5 milioane pot fi expuse la benzen din emisiile de la rafinărie de petrol la niveluri de 0,1 până la 1 ppm. De atunci, numeroase substanțe chimice au fost implicate în apoptoză (sau moartea celulară programată), care apare din deteriorarea ADN-ului. Unul dintre autori, Vojdani împreună cu colaboratorii, au emis ipoteza că la indivizii cu o anumită structură genetică, benzenul sau metaboliții săi acționează ca haptene, care pot induce moartea celulară programată. Studiul a implicat un grup de 60 de subiecți de sex masculin și feminin care au fost expuși la apă contaminată cu benzen (la concentrații de până la 14 ppm pentru o perioadă de 3 până la 5 ani).18a Pentru comparație, a fost recrutat un grup de control format din 30 de bărbați și femele sănătoși, cu o distribuție similară de vârstă și fără antecedente de expunere la benzen. Limfocitele din sângele periferic ale ambelor grupuri au fost testate pentru procentul populației de celule apoptotice, utilizând citometrie în flux. Când indivizii expuși au fost comparați cu grupul de control, s-au detectat diferențe semnificative statistic între fiecare grup mediu (27,5 ± 2,4 și respectiv 10 ± 2,6), indicând o rată crescută de apoptoză la 86,6% dintre indivizii expuși (P <0,0001; testul U Mann-Whitney). Analiza citometriei în flux a apoptozei la un control sănătos și la un pacient cu sindrom de oboseală cronică este prezentată în Figura 9-4.

S-a demonstrat că inducerea benzenului a apoptozei este cauzată de un bloc discret al progresiei ciclului celular.

Există o tendință ca celulele normale să se „sinucidă” atunci când sunt lipsite de factorii obișnuiți de creștere sau de contactul fizic cu vecinii lor din cauza expunerii chimice, care poate reprezenta o apărare încorporată împotriva metastazelor. Activarea promptă a apoptozei în celulele tumorale care părăsesc țesutul lor nativ elimină probabil multe celule metastatice înainte ca acestea să aibă șansa de a prolifera. În cancer, celulele tumorale sunt cele care neglijează să se sacrifice sau uită să moară. Cercetătorii descriu din ce în ce mai

mult cancerul ca fiind o boală care implică atât proliferarea excesivă a celulelor, cât și abandonarea capacității lor de a muri. Dereglarea apoptozei în celulele maligne stă la baza atât inițierii, cât și progresiei cancerului.

Cancerul se dezvoltă după ce o celulă acumulează mutații în mai multe gene care controlează creșterea și supraviețuirea celulelor. Atunci când o mutație pare ireparabilă, celula afectată se sinucide, de obicei, în loc să riscă să devină tulburătoare și potențial periculoasă. Cu toate acestea, dacă celula nu moare, ea sau descendenții ei pot trăi suficient de mult pentru a acumula mutații care îi permit să se dividă necontrolat și să metastazeze.

În multe tumori, afectarea genetică aparent nu reușește să inducă apoptoza, deoarece celulele constitutive au inactivat gena care codifică proteina p53. Această proteină poate duce la activarea mecanismului apoptotic al celulei atunci când ADN-ul este rănit de agenții de mediu, cum ar fi benzenul sau metaboliții săi. Prin urmare, este important să studiem sinuciderea celulară în sănătate și boli.

P APLICAȚII CLINICE

Apoptoza în cancer

Eșecul apoptozei în celulele maligne în contextul deteriorării ireparabile a ADN-ului duce la progresia tumorii. Terapiile pentru cancer, și anume, chimioterapia și radiațiile, controlează cancerul provocând leziuni celulare, care, la rândul lor, declanșează apoptoza. Din păcate, >50% din toate cancerele umane implică o mutație a p53, o genă centrală în apoptoză. p53 stimulează atât calea extrinsecă a receptorului de moarte a apoptozei, cât și calea mitocondrială intrinsecă implicând o scădere a raportului Bcl-2:Bax. Astfel, este imperativ să se găsească terapii care să promoveze apoptoza independent de p53. Terapiile promițătoare în acest sens includ curcumina,19 derivată din Curcuma longa și resveratrolul,20 ambele fiind în curs de studiu investigativ pentru această aplicație. Un alt tratament promițător al cancerului implică utilizarea liganzilor recombinanți de apoptoză umană pentru a induce ligand de inducere a apoptozei (TRAIL) legat de factorul de necroză tumorală. Acești liganzi induc apoptoza prin TRAIL, o cale selectivă a receptorului morții într-o gamă largă de linii de celule canceroase, scutând în același timp majoritatea tipurilor de celule normale.21

Potențialul terapeutic al liganzilor care induc TRAIL este cel mai promițător în combinație cu agenți de chimioterapie citotoxică. Este posibil ca progresele în terapia cancerului să vină în arena terapiilor țintite, dintre care majoritatea declanșează căi specifice conduse de receptori care culminează cu apoptoză. Centralitatea inducerii apoptozei în cancer nu poate fi exagerată.

Apoptoza în bolile autoimune

În cancer, celulele tumorale sunt cele care uită să moară; în autoimunitate, celulele imune nu reușesc să moară atunci când ar trebui. Practic, toate țesuturile adăpostesc celule apoptotice la un moment dat. Celulele deteriorate se sinucid de obicei pentru binele

corpului; atunci când acest lucru nu are loc, se poate dezvolta boala. Autoimunitatea apare atunci când receptorii de antigen de pe celulele imune recunosc antigeni specifici de pe celulele sănătoase și provoacă moartea celulelor care poartă acele substanțe particulare. Boala autoimună rezultă din distrugerea țesutului mediată imun perpetuat și poate implica celule imune care sunt rezistente la apoptoză. În condiții normale, organismul permite circulația unui anumit număr de limfocite autoreactive. Aceste celule fac în mod normal puțin rău, dar pot deveni hiperactive prin mai multe procese. De exemplu, dacă aceste limfocite reactive recunosc un antigen străin, cum ar fi microbii din alimente și substanțele chimice haptenice, atunci expunerea la acel antigen îi determină să devină excitați. Dacă, datorită mimei moleculare, acești antigeni sunt similari cu țesuturile normale, celulele activate își pot extinde numărul și pot ataca țesutul sănătos, provocând astfel o boală autoimună.1,22,23.

Reacțiile autoimune sunt de obicei autolimitate - dispar atunci când antigenele care le declanșează inițial sunt îndepărtate. În unele cazuri, totuși, limfocitele autoreactive supraviețuiesc mai mult decât ar trebui și continuă să inducă apoptoza în celulele normale. Unele dovezi la animale și la oameni au indicat că supraviețuirea prelungită a celulelor autoreactive este implicată în cel puțin două sindroame autoimune cronice - lupus eritematos sistemic și artrita reumatoidă. Cu alte cuvinte, limfocitele suferă prea puțină apoptoză, astfel încât celulele normale suferă prea mult.24,25.

Apoptoza în timpul infecției virale

Tulburarea în reglarea apoptozei este o componentă a diferitelor boli. Bolile virale sunt printre bolile cauzate de dereglarea apoptozei. După ce intră într-o celulă, virușii încearcă să închidă capacitatea celulei de a produce orice proteine, cu excepția celor necesare pentru a produce mai mult virus. Acest act de blocare a sintezei proteinelor gazdei este suficient pentru a induce multe tipuri de celule să sufere apoptoză. Dacă celula gazdă moare, virusul este de asemenea eliminat. Prin urmare, anumiți viruși au dezvoltat modalități de a inhiba apoptoza în celulele pe care le infectează.

Virusul Epstein-Barr, care provoacă mononucleoză și a fost legat de limfoame la oameni, folosește un mecanism care a fost observat în alte viruși. Virusul Epstein-Barr produce substanțe care inhibă apoptoza. Virusul papiloma, o cauză majoră a cancerului de col uterin, inactivează p53, un mediator central al apoptozei. Virusul cowpox, o rudă a căruia este folosit ca vaccin împotriva variolei, este un alt virus care inhibă activarea caspazei și apoptoza asociată. Investigatorii interesați de terapia antivirală explorează acum modalități de a bloca activitatea moleculelor antiapoptotice produse de viruși.24

Apoptoza în sindromul imunodeficienței dobândite

Se crede că inducerea apoptozei de către viruși în celulele sănătoase contribuie la deficiența imună întâlnită la pacienții cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). La acești pacienți, infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) determină moartea celulelor T-helper. Pe măsură ce celulele T-helper dispar treptat, celulele citotoxice, cum ar fi celulele

natural killer, pierd și prin apoptoză, deoarece nu pot supraviețui fără semnalele de creștere produse de celulele T-helper. Când numărul de celule T scade, la fel scade și capacitatea organismului de a lupta împotriva infecțiilor, în special a infecțiilor virale și parazitare. Cercetătorii au arătat că mult mai multe celule ajutătoare cedează în plus față de cele care sunt infectate cu HIV. De asemenea, este foarte probabil ca un număr mare de celule să moară prin apoptoză. Aparent, Fas joacă un rol crucial în acest proces.

În mod normal, celulele T produc Fas funcțional numai după ce au fost active timp de câteva zile și sunt gata să moară. Cu toate acestea, celulele helper de la pacienții cu SIDA pot prezenta cantități mari de Fas funcțional chiar înainte ca celulele să fi întâlnit un antigen. Această afișare a Fas ar fi de așteptat să determine celulele să sufere apoptoză prematur ori de câte ori întâlnesc ligand Fas pe alte celule (cum ar fi pe celulele T deja activate împotriva HIV sau a altor microbi). În plus, dacă celulele amorsate întâlnesc antigenul recunoscut de receptorii lor, ele pot declanșa propria lor moarte.

De asemenea, este posibil ca radicalii fără oxigen să declanșeze sinuciderea celulelor T fără virus. Aceste substanțe foarte reactive sunt produse de celulele inflamatorii atrase de ganglionii limfatici infectați la pacienții cu HIV. Radicalii liberi pot deteriora ADN-ul și membranele celulelor. Ele vor provoca necroză dacă fac daune extinse, dar pot induce apoptoza dacă daunele sunt mai subtile. În sprijinul teoriei radicalilor liberi, cercetătorii au descoperit că moleculele capabile să neutralizeze radicalii liberi previn apoptoza în celulele T obținute de la pacienții cu SIDA.24,25.

Terapiile cu medicamente antiapoptotice, cum ar fi Trolox, un analog solubil în apă al vitaminei E, care previne stresul oxidativ, și ditiocarbamatul de pirolidină, un inhibitor puternic al factorului nuclear-KB, sunt acum în centrul studiilor privind SIDA și bolile autoimune.26,27.

În plus, inhibitorii de protează, care sunt pilonul terapiei HIV, inhibă apoptoza în celulele imune.28

Mecanismul care stă la baza inhibării apoptozei este încă necunoscut, dar în mod interesant, dozele supraterapeutice de inhibitori de protează au un efect opus, pro-apoptotic.

Apoptoza în inimă și creier

Spre deosebire de cancer, unde celulele uită să moară și apare o apoptoză insuficientă, apoptoza excesivă reprezintă o mare parte din moartea celulelor care urmează atacurilor de cord și accidentelor vasculare cerebrale. În inimă, blocarea vaselor decimează celulele care erau complet dependente de vas. Aceste celule mor prin necroză, parțial pentru că sunt lipsite de oxigen și glucoză de care au nevoie pentru a se menține, parțial pentru că ionii de calciu, care sunt în mod normal pompați din celulă, se ridică la niveluri toxice.

În decurs de câteva zile, celulele din jurul zonei moarte, care supraviețuiesc inițial deoarece continuă să primească hrană din alte vase de sânge, pot muri și ele. Mai târziu, însă, multe celule mor prin necroză după ce au fost copleșite de radicalii liberi distructivi care sunt

eliberați atunci când celulele inflamatorii roiesc în zona moartă pentru a îndepărta țesutul necrotic. Celulele mai puțin rănite se sinucid prin apoptoză.

Dacă pacientul este tratat prin restabilirea fluxului sanguin, încă mai multe celule pot muri prin necroză sau apoptoză, deoarece reperfuzia duce la o creștere tranzitorie a producției de radicali liberi. În mod similar, în accidentele vasculare cerebrale cauzate de inflamație, eliberarea unor neurotransmițători precum glutamatul duce la necroză și apoptoză. Înțelegerea factorilor care duc la moartea țesuturilor care însoțesc atacul de cord, accidentul vascular cerebral și reperfuzia a condus la noi idei de tratament. În special, moartea celulară ar putea fi limitată de medicamente și alți agenți care blochează producția de radicali liberi sau inhibă proteazele.

Apoptoza reprezintă, de asemenea, o mare parte din patologia observată în boli precum Alzheimer, Parkinson, Huntington și scleroza laterală amiotrofică (boala Lou Gehrig), care sunt marcate de pierderea neuronilor cerebrali. Apoptoza crescută în aceste boli neurologice pare să fie legată de lipsa de producție a factorului de creștere a nervilor și de deteriorarea radicalilor liberi. Se pare că o combinație de astfel de factori ar putea determina distrugerea multor celule. Manipularea acestui proces de ucidere a celulelor poate ajuta la tratarea acestor boli neurologice. Studiile pe modele animale sugerează că livrarea pe termen lung a factorilor de creștere a nervilor ar putea proteja împotriva morții celulare programate în aceste condiții. Prin urmare, o mai bună înțelegere a mecanismelor implicate în moartea celulelor ar trebui să sporească mult acești pași importanți.22,26,29.

P CONCLUZII

Apoptoza și proliferarea celulară joacă un rol important în dezvoltare, diferențiere, homeostazie și îmbătrânire.2-6 Echilibrul stabilit între aceste două procese depinde de diferite semnale de creștere și moarte care sunt influențate de dietă, nutriție, stil de viață și alți factori de mediu. Atunci când echilibrul dintre viață și moarte este perturbat de semnale aberante (de exemplu, niveluri scăzute de antioxidanți în sânge sau în celulele țesuturilor), are loc fie creșterea țesuturilor, fie atrofia.

În condiții normale cu factori nutriționali optimi, homeostazia tisulară este susținută prin echilibrarea efectelor mitozei și apoptozei. Importanța acestui echilibru poate fi văzută clar atunci când unul dintre aceste procese devine predominant (Figura 9-5). Potențialul apoptotic din fiecare celulă este critic pentru sănătatea gazdei. Apoptoza este un răspuns elegant la stresul copleșitor care dăunează ADN-ului. Acest sacrificiu aparent eroic al sinelui pentru binele mai mare stă la baza vieții sănătoase. Dezechilibrul regulatorilor apoptozei, mutațiile genetice și infecțiile virale împiedică impactul de vindecare al apoptozei. Găsirea modalităților de a restabili echilibrul apoptotic este esențială pentru sănătate.

FIGURA 9-5 Echilibrul sau dezechilibrul dintre rata apoptozei și mitozei determină homeostazia tisulară, atrofia, proliferarea celulară și dezvoltarea cancerului.

REFERINȚE

Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR. Moartea celulară: semnificația apoptozei. Int Rev Cytol. 1980;68:251-306.

White E. Viața, moartea și urmărirea apoptozei. Genes Dev. 1996;10:1-15.

Jarvis WD, Kolesnick RN, Fornari FA,

et al. Inducerea deteriorării ADN-ului apoptotic și a morții celulare prin activarea căii sfingomielinei. Proc Natl Acad Sci US A. 1994;91:73-77.

Green DR, Martin SJ. Ucigașul și călăul: cum apoptoza controlează malignitatea. Curr Opin Immunol. 1995;7:694-703.

Arends MJ, McGregor AH, Wyllie AH. Apoptoza este invers legată de necroză și determină creșterea netă în tumorile care poartă oncogene myc, ras și HPV exprimate constitutiv. J Pathol. 1994;144:1045-1057.

Marchetti P, Hirsch T, Zamzami M, et al. Permeabilitatea mitocondrială declanșează apoptoza limfocitelor. J Immunol. 1996;157:4830-4836.

Amatya JL, Takeshima Y, Shrestha L, și colab. Evaluarea apoptozei și a expresiei imunohistochimice a proteinelor legate de apoptoză în mezoteliom. Hiroshima J Med Sci. 2010;59(2):27-33.

Kandasamy K, Srinivasula SM, Alnemri ES, et al. Implicarea moleculelor proapoptotice Bax și Bak în perturbarea și apoptoza mitocondrială indusă de ligand de inducere a apoptozei asociate cu factorul de necroză tumorală (TRAIL): reglarea diferențială a citocromului c și eliberarea Smac/DIABLO. Cancer Res. 2003;63(7):1712-1721.

Vojdani A, Mordechai E, Brautbar N. Apoptoză anormală și progresia ciclului celular la oamenii expuși la apa contaminantă cu metil terțiar-butil eter și benzen. Human Exp Toxicol. 1997;16:485-494.

Walker PR, Smith C, Youdale T, et al. Medicamentele chimioterapeutice reactive la topoizomeraza II induc apoptoza în timocite. Cancer Res. 1991;51:1078-1085.

Brown DB, Sun XM, Cohen GM. Apoptoza indusă de dexametazonă implică scindarea ADN-ului în fragmente mari înainte de fragmentarea inter-cleozomală. J Biol Chem. 1993;268:3037-3039.

Reynolds ES, Kanz MF, Chicco P, Moslen MT. 1.1-Dicloretilenă: o hepatotoxină apoptotică? Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1984;57:313-320.

Aw TY, Nicotera P, Manzo L, Orrenius S. Tributyltin stimulează apoptoza în timocitele de șobolan. Arch Biochem Biophys. 1990;283:46-50.

Rossi AD, Larsson O, Manzo L, et al. Modificarea semnalizării Ca2+ prin mercur anorganic în celulele PC12. FASEB. 1993;7:1507-1514.

Kunimoto M. Metilmercurul induce apoptoza neuronilor cerebelosi de șobolan în cultura primară. Biochem Biophys Res Commun. 1994;204:310-317.

Vivian B, Rossi AD, Chow SC, Nicotera P. Compușii organotin induc supraîncărcarea cu calciu și apoptoza în celulele PC12. Neurotoxicologie. 1995;16:19-25.

Ledda-Columbano GM, Coni P, Curto M, et al. Inducerea a două moduri diferite de moarte celulară, apoptoză și necroză în ficatul de șobolan, după o singură doză de tioacetamidă. Sunt J Pathol. 1991;139:1099-1109.

ATSDR (Agenția pentru Registrul Substanțelor Toxice și Bolilor). Profil toxicologic pentru benzen, proiect de raport. Atlanta, GA: Departamentul de Sănătate și Agenția Serviciilor Umane; 1987.

18a. Vojdani A, Mordechai E, Brautbar N. Apoptoză anormală și progresia ciclului celular la oamenii expuși la apa contaminantă cu metil terțiar-butil eter și benzen. Hum Exp Toxicol. 1997 Sept;16(9):485-494.

Saha A, Kuzuhara T, Echigo N, Fujii A, et al. Apoptoza celulelor canceroase pulmonare umane de către curcumină mediată prin reglarea în sus a „genelor 45 și 153 inductibile de oprire a creșterii și deteriorarea ADN-ului". Biol Pharm Bull. 2010;33(8): 1291-1299.

Fulda S, Debatin KM. Sensibilizarea pentru apoptoza indusă de ligand de apoptoză legată de factorul de necroză tumorală de către agentul chimiopreventiv resveratrol. Cancer Res. 2004;64(1):337-346.

Ashkenazi A, Holland P, Eckhardt SG. Dirijarea apoptozei pe bază de ligand în cancer: potențialul ligandului 2 recombinant de apoptoză umană/ligand de inducere a apoptozei legat de factorul de necroză tumorală (rhApo2L/TRAIL). J Clin Oncol. 2008;26(21):3621-3630.

Institutul Național de Științe ale Sănătății Mediului. Al șaselea raport anual privind agenții cancerigeni. Benzen Case No. 71-43-2: 35. Research Triangle Park, NC: Institutul Național de Științe ale Sănătății Mediului; 1991.

Golstein P, Ojcius DM, Ding-E Young J. Mecanismele de moarte celulară și sistemul imunitar. Immunol Rev. 1991;121:29-65.

Cohen JJ, Duke RC, Fadok VA, Sellins KS. Apoptoza și moartea celulară programată în imunitate. Ann Rev Immunol. 1992;10:267-293.

Duke RC, Ojcius DM, Ding-E Young J. Cell suicide in health and disease. Sci Am. 1996;275:80-87.

Martin SJ, Green DR. Activarea proteazei în timpul apoptozei: moartea cu o mie de tăieturi. Celulă. 1995;82:349-352.

Forrest VJ, Kang Y, McClain DE și colab. Apoptoza indusă de stres oxidativ prevenită de Trolox. Free Radic Biol Med. 1994;16:675-684.

Rizza SA, Badley AD. Inhibitorii de protează HIV influențează apoptoza. Med Chim. 2008;4(1):75-79.

Schreck R, Meier B, Mannel DN, et al. Ditiocarbamații ca inhibitori puternici ai activării factorului nuclear kB în celulele intacte. J Exp Med. 1992;175:1181-1194.

Creșterea excesivă bacteriană a testului de respirație a intestinului subțire

Mary James, ND

P INTRODUCERE

Supracreșterea bacteriană a intestinului subțire (SIBO) este o colonizare anormală în intestinul subțire de către bacteriile care se găsesc în mod normal în colon, gură sau faringe. permeabilitatea și pierderea osoasă.4 Testarea respirației pentru hidrogen (H2) și metan (CH4) oferă un mijloc simplu neinvaziv de detectare a SIBO. Odată ce SIBO a fost identificat, antimicrobienele sunt de obicei administrate pentru a eradica bacteriile. Atenția ulterioară acordată cauzelor subiacente este, de asemenea, esențială pentru prevenirea recidivei.

Frecvența creșterii bacteriene intestinale subțiri

Creșterea excesivă bacteriană a intestinului subțire este un factor care contribuie cu vederea în mai multe tulburări comune.5 Mai multe studii, de exemplu, au demonstrat prezența SIBO la pacienții cu sindrom de intestin iritabil (IBS).6 Într-un astfel de studiu, în care 84% dintre pacienții cu IBS au fost testați pozitivi pentru SIBO (față de 20% din controalele sănătoase), s-a îmbunătățit cu succes la eradicarea SIBO5% o îmbunătățire cu 36,7% la cei cu eradicare incompletă și o îmbunătățire cu 11% la participanții care au primit placebo).7 SIBO a fost observată și la pacienții cu sindrom de oboseală cronică8 și/sau fibromialgie.9 SIBO tinde să crească permeabilitatea intestinală (numită „intestin permeabil”). antigenele luminale și modularea imună ulterioară ca mecanism probabil pentru sindromul durerii.11 O varietate de tulburări anatomice și motorii ale intestinului subțire pot duce la SIBO, inclusiv anse chirurgicale, diverticuli, stricturi, aderențe, tumori, fistule,2 sclerodermie,12 pseudoobstrucție intestinală,13 și jejunteropatie diabetică. bolile15 au fost ambele asociate cu SIBO, în special la pacienții cu intervenții chirurgicale intestinale anterioare. Deși concentrația de bacterii crește în mod normal exponențial spre capătul distal al intestinului subțire2, mult mai puține bacterii locuiesc în intestinul subțire

decât în colon.16 O caracteristică comună a majorității acestor tulburări este staza conținutului intestinului subțire, care permite concentrațiilor bacteriene să semene din ce în ce mai mult cu cele ale intestinului gros (caseta 10-1). microorganismele pot avea efecte dăunătoare în mediul delicat al intestinului subțire.

Interesant este că mulți pacienți cu boală celiacă ale căror simptome persistă în ciuda unei diete fără gluten s-au dovedit a avea SIBO, cu ameliorare numai după eradicarea bacteriilor.18 Incidența SIBO crește, de asemenea, odată cu vârsta.19 S-a descoperit că 64% dintre persoanele cu vârsta peste 75 de ani cu diaree cronică au flora de tip colonic și cea mai frecventă cauză a intestinului subțire este cea mai frecventă clinică a SIBO5. malabsorbţie la persoanele în vârstă.2

Fiziopatologia

Doi factori majori controlează numărul și tipurile de bacterii din intestinul subțire: peristaltismul intestinal și secreția de acid gastric.2,16 În consecință, SIBO a fost asociat atât cu staza intestinală, cât și cu hipoclorhidrie.17 Alți factori care influențează SIBO includ secreția de enzime pancreatice,20 producția de dizaharidază de către

CASETA 10-3 Semne și simptome ale creșterii excesive bacteriene

Gaze, balonare și flatulență

Diaree

Crampe abdominale

Steatoree

Intoleranță la lactoză

Anemia megaloblastică

microvilozități,21 funcția valvei ileocecale,22 săruri biliare, pH luminal și potențial de oxidare-reducere.16

Pentru ca SIBO să producă consecințe clinice, este necesară o concentrație adecvată de organisme cu proprietăți metabolice speciale în anumite locații ale intestinului subțire. De exemplu, o concentrație mare de anaerobi și coliformi stricti în intestinul subțire proximal este mai probabil să fie asociată cu malabsorbție decât o floră constând din mai puțini anaerobi sau coliformi stricti sau când anaerobii sau coliformii stricti sunt localizați în

intestinul subțire distal. Caseta 10-2 prezintă semnele și simptomele clinice care avertizează medicul să ia în considerare testarea pentru SIBO.

Diagnostic

Semne și simptome

Sindromul SIBO clasic este caracterizat de anemie megaloblastică rezultată din deficiența de vitamina B12 și scădere în greutate și diaree secundară malabsorbției grăsimilor.16 Cu toate acestea, mulți pacienți prezintă simptome nespecifice la 1 până la 2 ore după masă, inclusiv balonare, flatulență și dureri abdominale rezultate din fermentația bacteriană a producției de zahăr,10 și intraluminală asociată18.

Prin procese secretoare și osmotice, diareea poate apărea chiar și în absența unei steatoree semnificative. Grăsimile neabsorbite și sărurile biliare sunt modificate de bacteriile din colon în grăsimi hidroxilate și

FIGURA 10-1 În creșterea excesivă a bacteriilor din intestinul subțire, acizii biliari liberi pot deteriora marginea periei, ducând la reducerea activității enzimelor și la o digestie proastă. (Cu amabilitatea Genova Diagnostics, Asheville, NC.)

acizii biliari liberi, respectiv, care stimuleaza secretia colonica de apa si electroliti.16

Sărurile biliare, esențiale pentru emulsificarea și asimilarea grăsimilor, trebuie conjugate cu taurină sau glicină pentru a funcționa corect. În SIBO, bacteriile din intestinul subțire proximal deconjug sărurile biliare pentru a forma acizi biliari liberi.16 Acest lucru poate avea două repercusiuni clinice majore: (1) acizii biliari liberi pot promova deteriorarea mucoasei (Figura 10-1), ducând la reducerea activităților enzimatice de la marginea periei (în special lactază),23 defecte ale mucoasei, pierderilor enterice și aminoacizilor din sânge, mucoase enterice și aminoacizi. enteropatie cu pierdere de proteine; sau (2) concentrația de sare biliară conjugată poate scădea sub concentrația necesară pentru formarea eficientă a micelelor, ducând la malabsorbția grăsimilor, steatoree16,17 și deficiențe de vitamine liposolubile.3

Malabsorbția grăsimilor în SIBO poate rezulta și din interferența mecanică, în special formarea unei pseudomembrane, despre care se crede că reprezintă un mecanism de apărare dezadaptativ împotriva creșterii excesive a bacteriilor.24

Acizii grași neabsorbiți pot forma săpunuri insolubile cu calciu și magneziu, făcându-le indisponibile.3 Osteomalacia, orbirea nocturnă, tetania hipocalcemică2 sau boala metabolică a oaselor4 se pot dezvolta ca o consecință a malabsorbției lipidelor la pacienții cu SIBO. Deși rară, anemia cu deficit de fier poate rezulta din pierderea de sânge.3

SIBO poate duce, de asemenea, la deficit de vitamina B12, cu anemie megaloblastică și niveluri scăzute de cobalamină serice.2,16 Deși factorul intrinsec nu este alterat de bacteriile anaerobe, microbii sunt capabili să desprindă vitamina B]2 de factorul intrinsec, precum și să utilizeze direct B12.22 Oricare mecanism are ca efect de a face vitamina indisponibilă. În mod paradoxal, valorile serice de folat sunt de obicei normale sau chiar crescute în SIBO, rezultat al sintezei bacteriene a vitaminei.25

Hipoproteinemia poate apărea și în SIBO, secundară enteropatiei cu pierdere de proteine și malabsorbției proteinelor.3,17 În plus, bacteriile pot metaboliza proteinele în amoniac și acizi grași, făcându-le astfel indisponibile gazdei.23

EVALUARE DE LABORATOR

Compoziția populațiilor bacteriene care contaminează intestinul subțire este complexă și variabilă.2 Cu toate acestea, diagnosticul SIBO tinde să fie orientat mai puțin către identificarea microorganismelor specifice și mai mult către concentrațiile bacteriene generale.2

Endoscopie

Cultura unui aspirat de intestin subțire prin endoscopie este o metodă directă de diagnosticare a SIBO; un număr de bacterii anormal de mare confirmă diagnosticul.17 Această metodă oferă o sensibilitate bună, dar o specificitate scăzută. Deoarece aspiratul este de obicei prelevat dintr-o singură locație, SIBO în capătul mai distal al intestinului subțire sau concentrat într-un diverticul mare sau o ansă oarbă poate fi omisă.26 Metodele de intubare sunt invazive, consumatoare de timp, inconfortabile și costisitoare.

Testarea respirației

Testele de respirație au fost concepute ca alternative mai puțin invazive la intubare și cultură, oferind mai mult confort și comoditate pentru pacient. De asemenea, oferă o bună sensibilitate27; o meta-analiză a sugerat că testul de respirație cu lactuloză identifică SIBO la aproximativ 54% dintre pacienții cu IBS, comparativ cu doar 4% dintre pacienți prin aspirație și cultură jejunală.28

Testele de respirație se bazează pe capacitatea microbilor intestinali de a fermenta carbohidrații, producând H2 sau CH4 în acest proces. O parte din aceste gaze difuzează în mod natural din intestin în circulație și sunt excretate cu aerul expirat. Deoarece nu există altă sursă metabolică de H2 și CH4, excreția pulmonară a acestor gaze este utilizată ca măsură a fermentației bacteriene în timpul trecerii prin intestin.29

Un test de respirație cu lactuloză este folosit în mod obișnuit pentru a diagnostica SIBO. De obicei, pacienții ingerează o doză de provocare de lactuloză (o dizaharidă sintetică, neabsorbită) după două zile de restricție de fibre și un post de 12 ore.30 Glucoza a fost, de asemenea, utilizată ca agent de provocare, deși absorbția sa rapidă reduce sensibilitatea testului în ileonul distal27 și agentul nu este potrivit pentru pacienții cu diabet zaharat, cum

ar fi zahărul din sânge. În toate cazurile, bacteriile intestinale modifică substanța provocată, producând un vârf precoce al valorilor gazelor respiratorii la pacienții cu SIBO. În cazul lactulozei, care oferă avantajul de a parcurge întreaga lungime a intestinului subțire, vârful precoce H2 și CH4 este de obicei urmat de un vârf prelungit reprezentând activitatea bacteriană a colonului (aproximativ 90 de minute în procesul de colectare).27,31.

În testul de respirație cu lactuloză, probele de respirație sunt colectate prin expirare într-un muștiuc special conectat la un tub de colectare sigilat în vid. Se recoltează o probă de respirație a jeun (preprovocare), se ingerează 10 g de lactuloză și apoi se recoltează încă cinci probe de respirație la intervale de timp pe o perioadă de 2 ore. Nivelurile respiratorii ale H2 și CH4 sunt reprezentate grafic în timp; Creșterile mai devreme ale valorilor gazelor respiratorii se corelează cu porțiuni mai proximale ale intestinului subțire.

Hidrogen versus metan

Multe studii care utilizează provocări cu carbohidrați au măsurat doar respirația H2. Cu toate acestea, 30% până la 50% dintre producătorii de H2 produc, de asemenea, CH4,32 cel mai probabil ca rezultat al bacteriilor „metanogene", care consumă H2, producând CH4 în acest proces.30 Persoanele ale căror intestine adăpostesc bacterii metanogene produc de obicei cantități mai mari de respirație CH4 în timpul testului, astfel încât pot fi omise doar H2 la o examinare.33

S-au observat corelații clinice între diferitele tulburări și producția de H2 versus CH4. Într-un studiu, indivizii care produc cantități mai mari de H2 în comparație cu CH4 au raportat o creștere semnificativă a balonării și crampei după ingestia de carbohidrați, în timp ce persoanele care produc un nivel ridicat de CH4 nu au raportat o creștere semnificativă a acestor simptome.34 Simptomele specifice IBS variază, de asemenea, în funcție de valorile gazelor respiratorii. De exemplu, producția de CH4 a fost asociată cu IBS predominant constipație, în timp ce producția de H2 a fost asociată cu diareea.35 SIBO, în general, pare a fi mai frecventă în IBS predominant diaree decât în IBS predominant constipație.28

Interpretare

Lactuloza nu este în mod normal fermentată până când ajunge în colon. Ca rezultat, proba tipică de respirație a jeun conține mai puțin de 20 ppm de H2 sau CH4. O creștere a nivelului gazelor respiratorii în probele de respirație ulterioare (90 și 120 de minute) reflectă de obicei fermentația bacteriană a colonului și este considerată normală. Lipsa vârfului colonic așteptat poate rezulta din antibiotice sau un pH acid colonic.36,37 La pacienții cu SIBO, lactuloza este fermentată în intestinul subțire, rezultând un vârf precoce al valorilor gazelor respiratorii.27

Un rezultat pozitiv al testului (care indică SIBO) este definit fie de (1) prezența unui vârf total de gaz H2 și CH4 cu mai mult de 15 ppm peste nivelurile inițiale, care apare la mai puțin de 90 de minute după ingestia de lactuloză, fie (2) o concentrație de gaze respiratorii inițiale crescută (a jeun), chiar dacă nu există o creștere mare de la valoarea inițială în

următoarele câteva probe de valori de bază crescute până la o treime de la pacienți. SIBO36 și se crede că se referă la fermentarea glicoproteinelor endogene de la marginea periei.39

Rezultate fals-pozitive și fals-negative

Diferiți factori pot interfera cu testul respirator, rezultând rezultate fals-negative sau fals-pozitive. Instrucțiuni detaliate pentru colectarea respirației ajută la minimizarea acestei interferențe.

Rezultate fals-pozitive. Următorii factori pot explica un rezultat fals pozitiv la un test de respirație:

• Nerespectarea postului cu cel puțin 12 ore înainte de test sau evitarea fibrelor alimentare cu o zi înainte de colectare poate duce la „zgomot de fond" excesiv care contribuie la concentrația totală a gazelor respiratorii.29

Dormitul, fumatul sau mâncatul cu puțin timp înainte sau în timpul recoltării probei pot crește concentrațiile de gaze respiratorii.40

Fermentarea de către flora orofaringiană poate duce la creșteri precoce, tranzitorii ale gazelor respiratorii după ingestia de carbohidrați.41 Ca urmare, se recomandă periajul dinților și al limbii înainte de recoltarea probei.

Rezultate fals-negative. Rezultatele fals pozitive la un test de respirație pot fi cauzate de următorii factori:

Diareea sau administrarea recentă de antimicrobiene pot reduce temporar concentrația bacteriilor intestinale42, ascunzând astfel SIBO. Laxativele și clismele prezintă un risc similar.43 Pacienții sunt sfătuiți să aștepte cel puțin 1 săptămână după terapia cu antibiotice înainte de a efectua testul.

SIBO limitat la ileonul distal poate rămâne nedetectat dacă vârful gazului respirator produs în ileon se îmbină cu gazele respiratorii produse de flora colonică.27

Tranzitul intestinal rapid poate determina creșteri întârziate ale gazelor respiratorii, ducând la o creștere numai după ce lactuloza a ajuns deja în cecum.44 Acest lucru este deosebit de relevant pentru pacienții cu SIBO care au suferit rezecție de intestin subțire.

p TRATAMENTUL SUPLIMENTĂRII BACTERIENE

Eradicarea bacteriană

Din păcate, abordarea numai a factorilor care contribuie la SIBO, de obicei, nu reușește să o inverseze; prin urmare, tratamentul primar al SIBO este îndreptat spre alterarea florei intestinale cu antimicrobiene.17 În schimb, investigarea și tratamentul cauzei fundamentale sunt necesare pentru a preveni reapariția cronică a SIBO.

Majoritatea pacienților cu SIBO semnificativ clinic găzduiesc o floră intestinală constând în mare parte din anaerobi; totuși, unii pacienți prezintă o predominanță de aerobi gram-negativi, cum ar fi Escherichia coli, Klebsiella și Pseudomonas.45 Ca urmare, cel mai eficient agent antimicrobian este cel care vizează atât microorganismele aerobe, cât și anaerobe.2

Antibiotice

Antibioticul de primă linie pentru SIBO a fost tetraciclina (250 mg de patru ori pe zi timp de 7 zile).2 Cu toate acestea, prevalența ridicată a rezistenței bacteriene la acest medicament (până la 60% dintre pacienții cu SIBO)2 a condus la utilizarea de antibiotice alternative. Alternativele obișnuite includ chinolonele, amoxicilină cu acid clavulanic (Augmentin), clindamicină și metronidazol.46,47 Deși sunt incluse în unele dintre aceste liste, antibioticele cu activitate slabă împotriva anaerobilor ar putea fi cel mai bine evitate în tratamentul SIBO (de exemplu, penicilină, ampicilină și neaminoglicomicina orală).

Antibioticul cu absorbție minimă, rifaximina, este deosebit de eficient, reducând, de asemenea, riscul de reacții adverse. Într-un studiu, o cură de 7 zile de rifaximină (Xifarxan) la 400 mg de trei ori pe zi a normalizat excreția de hidrogen din respirație la 70% dintre pacienții cu SIBO, în timp ce tetraciclina a normalizat excreția de H2 la doar 27% dintre pacienți. simptome.49

Un răspuns slab la antibiotice poate indica o boală a mucoasei, rezistență la antibiotice, diaree asociată antibioticelor sau un diagnostic incorect.22,50 Recurența simptomelor după tratament sugerează necesitatea testării ulterioare și a posibilului retratament. Vârsta înaintată, antecedentele de apendicectomie și utilizarea cronică a inhibitorilor pompei de protoni cresc probabilitatea de recidivă.51 Deoarece terapia prelungită cu antibiotice crește semnificativ riscul de diaree, infecție cu Clostridium difficile și rezistență bacteriană,2 administrarea de probiotice este recomandată pentru a minimiza astfel de efecte secundare.21

Alternative la antibiotice

Uleiul de mentă, care a fost folosit cu succes la pacienții cu IBS, este un ulei volatil cu proprietăți antimicrobiene.52 Uleiul de mentă cu acoperire enterică (doză de 0,2 ml de trei ori pe zi) a redus dramatic simptomele gastrointestinale la un pacient cu SIBO. adăugarea unui agent antimicrobian consacrat, cum ar fi berberina, ar putea ajuta la îmbunătățirea rezultatelor.54 Sunt necesare cercetări suplimentare privind utilizarea agenților botanici în SIBO.

Un mic studiu dublu-orb a examinat efectul probioticelor orale (tulpinile combinate de Lactobacillus acidophilus și L. casei) asupra SIBO. O scădere semnificativă a concentrației de H2 în respirație a fost observată încă de la 1 săptămână de tratament, oferind dovezi că tulpinile de Lactobacillus ar putea fi utile în SIBO.55

Abordarea cauzei de bază

Creșterea excesivă bacteriană a intestinului subțire poate reapare cu ușurință dacă cauzele fundamentale nu sunt abordate.

Restabilirea acidității gastrice

Deoarece aciditatea gastrică este un factor de descurajare critic pentru SIBO, restabilirea pH-ului normal al stomacului la pacienții cu hipoclorhidrie sau aclorhidrie este esențială. Aceasta poate include utilizarea clorhidratului de betaină în timpul meselor sau întreruperea medicamentelor antiacide. SIBO a fost găsit atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu ulcer, chiar și după administrarea de omeprazol pe termen scurt (5 săptămâni).

Normalizarea motilității intestinale

După cum am menționat, staza intestinală este un alt factor major care contribuie la SIBO. Atunci când nu rezultă din cauze anatomice sau organice, motilitatea redusă poate fi îmbunătățită cu măsuri precum creșterea fibrelor alimentare, apă, probiotice, managementul stresului și exerciții fizice. Corectarea chirurgicală a cauzelor anatomice ale stazei intestinale, cum ar fi diverticulii intestinului subțire, poate fi justificată.57

Măsuri de sprijin

Pacienții cu SIBO pot deveni intoleranți la lactoză ca urmare a deficitului de dizaharidază. Acest lucru este adesea ameliorat prin eradicarea bacteriilor58; cu toate acestea, evitarea temporară a tuturor dizaharidelor poate ajuta, de asemenea, la „fometarea” bacteriilor în exces și permite vindecarea mucoasei intestinale.59

Înlocuirea trigliceridelor cu lanț mediu mai ușor de absorbit cu majoritatea grăsimilor alimentare poate fi utilă la pacienții cu diaree și steatoree.2

Probioticele și prebioticele sunt recomandate pentru a ajuta la restabilirea echilibrului normal al florei intestinale, în special la pacienții cu antecedente de utilizare a antibioticelor.21,55.

REFERINȚE

Bouhnik Y, Alain S, Attar A, et al. Populațiile bacteriene care contaminează intestinul superior la pacienții cu sindrom de creștere excesivă a bacteriilor intestinale subțiri. Am J Gastroenterol. 1997;94:1327-1331.

Toskes PP. Creșterea excesivă bacteriană a tractului gastrointestinal. Adv Intern Med. 1993;38:387-407.

Keusch GT, Solomons NW. Microorganisme, malabsorbție, diaree și disnutriție. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 1985;5:165-209.

Di Stefano M, Veneto G, Malservisi S,

et al. Creșterea excesivă a bacteriilor din intestinul subțire și boala metabolică a oaselor. Dig Dis Sci. 2001;46:1077-1082.

Thomas PD, Forbes A, Green J și colab. Ghid pentru investigarea diareei cronice. Intestin. 2003;52(Suppl 5):v1-v15.

Reddymasu SC, Sostarich S, McCallum RW. Creșterea bacteriană intestinală subțire în sindromul de colon iritabil: există predictori? BMC Gastroenterol.

2010;10:23.

Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalizarea testelor de respirație cu lactuloză se corelează cu îmbunătățirea simptomelor în sindromul colonului iritabil. Un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Am J Gastroenterol. 2003;98(2):412-419.

Logan AC, Venket Rao A, Irani D. Sindromul de oboseală cronică: bacteriile lactice pot avea valoare terapeutică. Ipoteze Med. 2003;60(6):915-923.

Pimentel M, Wallace D, Hallegua D, et al. O legătură între sindromul colonului iritabil și fibromialgie poate fi legată de rezultatele testelor de respirație cu lactuloză. Ann Rheum Dis. 2004;63(4):450-452.

Riordan SM, McIver CJ, Thomas DH și colab. Bacteriile luminale și permeabilitatea intestinului subțire. Scand J Gastroenterol. 1997;32:556-563.

Goebel A, Buhner S, Schedel R, et al. Permeabilitatea intestinală alterată la pacienții cu fibromialgie primară și la pacienții cu sindrom de durere regională complexă. Reumatologie (Oxford). 2008;47(8):1223-1237.

Rose S, Young MA, Reynolds JC. Manifestări gastrointestinale ale sclerodermiei. Gastroenterol Clin North Am. 1998;27:563-594.

Camilleri M. Tulburări de motilitate intestinală. Rev Gastroenterol Mex. 1994;59:120-126.

Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, et al. Diaree cronică și diabet zaharat: prevalența creșterii bacteriene intestinale subțiri. Diabet Metab. 1998;24:530-536.

Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A, et al. Timpul de tranzit orocecal și creșterea bacteriană excesivă la pacienții cu boala Crohn. J Clin Gastroenterol. 2000;31:63-66.

Anonim. Sindromul excesului bacterian intestinal subțire. Gastroenterol. 1981;80:834-845.

Kirsch M. Creșterea excesivă bacteriană. Am J Gastroenterol. 1990;85:231-237.

Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G. Prevalența ridicată a excesului bacterian intestinal subțire la pacienții celiaci cu persistență a simptomelor gastrointestinale după retragerea glutenului. Am J Gastroenterol. 2003;98:839-843.

Riordan SM, McIver CJ, Wakefield D, et al. Creșterea bacteriană intestinală subțire la vârstnicii simptomatici. Am J Gastroenterol. 1997;92:47-51.

Hill M. Flora microbiană normală și patologică a tractului gastrointestinal superior. Scand J Gastroenterol.

1985;111(Suppl):1-6.

Rolfe RD. Rolul culturilor probiotice în controlul sănătății gastrointestinale. J Nutr. 2000;130(Suppl):396S-402S.

King CE, Toskes PP. Creșterea excesivă a bacteriilor din intestinul subțire. Gastroenterol. 1979;76:1035-1055.

Sherman P, Lichtman S. Sindromul de supracreștere bacteriană a intestinului subțire. Dig Dis Sci. 1987;5:157-171.

Fagundes-Neto U, De Martini-Costa S, Pedroso MZ, Scaletsky IC. Studii ale suprafeței intestinului subțire prin microscopie electronică cu scanare la sugarii cu diaree persistentă. Braz J Med Biol Res. 2000;33:1437-1442.

Camilo E, Zimmerman J, Mason JB, et al. Folatul sintetizat de bacterii din intestinul subțire superior uman este asimilat de gazdă. Gastroenterol. 1996;110:991-998.

O'Leary C, Quigley EM. Creșterea bacteriană a intestinului subțire, boala celiacă și IBS: care sunt asocierile reale? Am J Gastroenterol. 2003;98:720-722.

Rhodes JM, Middleton P, Jewell DP. Testul de respirație cu hidrogen cu lactuloză ca test de diagnostic pentru creșterea bacteriană excesivă a intestinului subțire. Scand J Gastroenterol. 1979;14:333-336.

Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, Moayyedi P. Creșterea excesivă a bacteriilor intestinale subțiri în sindromul intestinului iritabil: revizuire sistematică și meta-analiză. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(12):1279-1286.

Brummer RJ, Armbrecht U, Bosaeus I, et al. Testul de respirație cu hidrogen (H2): metode de prelevare a probelor și influența fibrelor alimentare asupra nivelului de post. Scand J Gastroenterol. 1985;20:1007-1013.

Hamilton LH. Teste de respirație și gastroenterologie. a 2-a ed. Milwaukee: QuinTron Instrument Company; 1998.

Cloarec D, Bornet F, Gouilloud S, et al. Răspunsul hidrogenului din respirație la lactuloză la subiecții sănătoși: relație cu starea producătoare de metan. Intestin. 1990;31:300-304.

Rumessen JJ, Nordgaard-Andersen I, Gudmand-Hoyer E. Malabsorbția carbohidraților: cuantificare prin teste respiratorii cu metan și hidrogen. Scand J Gastroenterol. 1994;29:826-832.

Corazza G, Strocchi A, Sorge M, et al. Prevalența și consistența excreției scăzute de H2 în respirație după ingestia de lactuloză: posibile implicații pentru utilizarea clinică a testului respirator H2. Dig Dis Sci. 1993;38:2010-2016.

Kajs TM, Fitzgerald JA, Buckner RY, et al. Influența unei flore metanogenice asupra respirației H2 și răspunsul simptomelor la ingestia de sorbitol sau fibre de ovăz. Am J Gastroenterol. 1997;92:89-94.

Pimentel M, Mayer AG, Park S, et al. Producția de metan în timpul testului de respirație cu lactuloză este asociată cu prezentarea bolii gastrointestinale. Dig Dis Sci. 2003;48:86-92.

Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Utilizarea cu înțelepciune a testelor de respirație într-o practică de gastroenterologie: o revizuire bazată pe dovezi a indicațiilor și a capcanelor în interpretare. Am J Gastroenterol. 2002;97: 1113-1126.

Vogelsang H, Ferenci P, Frotz S, et al. Microclimat acid al colonului - motiv posibil pentru testele de respirație cu hidrogen fals negative. Intestin. 1988;29:21-26.

Kerlin P, Wong L. Testarea hidrogenului respirației în creșterea excesivă bacteriană a intestinului subțire. Gastroenterol. 1988;95: 982-988.

Perman JA, Modler S. Glicoproteinele ca substraturi pentru producerea de hidrogen și metan de către flora bacteriană colonică. Gastroenterol. 1982;83:388-393.

Solomons N. Evaluarea absorbției carbohidraților: testul respirator cu hidrogen în practica clinică. Clin Nutr J. 1984;3: 71-78.

Thompson DG, O'Brien JD, Hardie JM. Influența microflorei orofaringiene asupra măsurării hidrogenului expirat. Gastroenterol. 1986;91:853-860.

Gilat T, Ben Hur H, Gelman-Malachi E, et al. Alterări ale florei colonice și efectul acestora asupra testului respirator cu hidrogen. Intestin. 1978;19:602-605.

Solomons NW, Garcia R, Schneider R,

et al. Teste de respirație H2 în timpul diareei. Acta Pediatr Scand. 1979;68:171-172.

Caride VJ, Prokop EK, Troncale FJ, et al. Determinarea scintigrafică a timpului de tranzit intestinal subțire: comparație cu tehnica respirației cu hidrogen. Gastroenterol. 1984;86:714-720.

Kocoshis SA, Schletewitz K, Lovelace G, Laine RA. Acizi biliari duodenali în rândul copiilor: derivați ceto și creșterea bacteriană aerobă a intestinului subțire.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1987;6: 686-696.

Meyers JS, Ehrenpreis ED, Craig RM. Sindromul excesului bacterian intestinal subțire. Curr Treat Options Gastroenterol. 2001;4:7-14.

Attar A, Flourie B, Rambaud JC, et al. Eficacitatea antibioticelor în diareea cronică legată de creșterea excesivă a bacteriilor intestinale subțiri: un studiu încrucișat, randomizat. Gastroenterol. 1999;117:794-797.

Di Stefano M, Malservisi S, Veneto G, et al. Rifaximină versus clortetraciclină în tratamentul pe termen scurt al excesului bacterian intestinal subțire. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:551-556.

Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Terapia cu rifaximină pentru pacienții cu sindrom de colon iritabil fără constipație. N Engl J Med. 2011;364:22-32.

Bjorneklett A, Hoverstad T, Hovig T. Creșterea excesivă a bacteriilor. Scand J Gastroenterol. 1985;109(Suppl):123-132.

Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Recurența excesului bacterian intestinal subțire după terapia cu antibiotice. Am J Gastroenterol. 2008;103(8):2031-2035.

Shapiro S, Meier A, Guggenheim B. Activitatea antimicrobiană a uleiurilor esențiale și a componentelor uleiurilor esențiale față de bacteriile orale. Microbiol Immunol oral. 1994;9:202-208.

Logan AC, Beaulne TM. Tratamentul excesului bacterian intestinal subțire cu ulei de mentă acoperit enteric: raport de caz. Alt Med Rev. 2002;7:410-417.

Birdsall T, Kelly G. Berberine: potențialul terapeutic al unui alcaloid găsit în mai multe plante medicinale. Alt Med Rev. 1997;2:94-103.

Gaon D, Garmendia C, Murrielo NO, et al. Efectul tulpinilor de Lactobacillus (cereale din tulpinile L. casei și L. acidophilus) asupra diareei cronice legate de creșterea excesivă a bacteriilor. Medicina (Brazilia). 2002;62:159-163.

Shindo K, Machida M, Fukumura M, et al. Omeprazolul induce metabolismul alterat al acidului biliar. Intestin. 1998;42:266-271.

Drude Jr RB, Finkelman D, Davis WD, Ferrante WA. Malabsorbție în diverticuloza jejunală tratată cu rezecția diverticulilor. Dig Dis Sci. 1980;25:802-806.

Nucera C, Lupascu A, Gabrielli M, et al. Intoleranța la zahăr în sindromul colonului iritabil: rolul creșterii bacteriene a intestinului subțire. Gastroenterol. 2004;126(4 Suppl 2):A511.

Gottschall E. Ruperea cercului vicios. Baltimore: Kirkton Press; 1994.

Analiza de semnalizare celulară

Lise Alschuler, ND, și Aristo Vojdani, PhD, MT

P INTRODUCERE

Căile de semnalizare în celulele normale constau în mesaje de creştere şi control de la suprafaţa exterioară adânc în nucleu. În nucleu, ceasul ciclului celular colectează mesaje diferite, care sunt folosite pentru a determina când celula ar trebui să se dividă. Celulele canceroase adesea proliferează excesiv, deoarece mutaţiile genetice provoacă inducerea căilor de stimulare şi emit prea multe semnale de „a continua", sau căile inhibitorii nu mai pot controla căile de stimulare.1

În ultimii 5 ani, s-au adunat dovezi impresionante cu privire la destinaţia căilor stimulatoare şi inhibitorii în celulă. Aceste căi converg către un aparat molecular din nucleul celular, care este adesea denumit ceasul ciclului celular. Ceasul este decidentul executiv al celulei; aparent, funcţionează practic în toate tipurile de cancer uman. Într-o celulă normală, ceasul integrează amestecul de semnale de reglare a creşterii primite de celulă şi decide dacă celula ar trebui să treacă prin ciclul său de viaţă. Dacă răspunsul este pozitiv, ceasul conduce procesul.

P CICLUL CELULUI

O schemă a ciclului celular clasic este prezentată în Figura 11-1. Compartimentele ciclului celular sunt desenate astfel încât poziţia lor orizontală să reflecte conţinutul lor ADN respectiv. Celulele care conţin un singur complement de ADN de la fiecare părinte (2C) sunt denumite celule diploide. Celulele care şi-au duplicat genomul şi, prin urmare, au 4C cantităţi de ADN, se numesc celule tetraploide.

Ciclul celular este împărţit în mod clasic în următoarele faze:

G0

G1

S

G2

M

Faza ciclului celular a G1 a fost considerată istoric a fi un moment în care celulele diploide (2C) aveau activitate observabilă redusă. Deoarece acest timp precede sinteza ADN-ului, a fost inventat termenul Gap 1 (G1). Se ştie că există destul de multă transcripţie şi sinteza proteinelor în această fază. La un anumit moment al vieţii celulei, mecanismul de sinteză a ADN-ului porneşte. Această fază a vieţii celulei este etichetată 5 pentru sinteza. Pe măsură ce celula trece prin această fază, conţinutul său de ADN creşte de la 2C la 4C. La sfârşitul lui S, celula îşi dublează genomul şi acum este în stare tetraploidă. După faza S, celula intră din nou într-o fază despre care istoricul se credea a fi repaus. Deoarece această fază este a doua regiune de gol, se numeşte G2. În faza G2, celula produce proteinele necesare care joacă un rol major în citokineza. După o perioadă foarte variabilă de timp, celula intră în mitoză (M). Conţinutul de ADN rămâne constant la 4C până când celula se divide efectiv la sfârşitul telofazei.

Celula mamă mărită ajunge în cele din urmă la punctul în care se împarte în jumătate pentru a produce cele două fiice ale sale, fiecare dintre acestea fiind înzestrată cu un set complet de cromozomi. Noile celule fiice intră imediat în G1 și pot trece din nou prin ciclul complet. Alternativ, ele pot opri ciclul temporar sau permanent.2-4 Telomerii, capacele de cromatina condensate de la capetele cromozomilor, dicteaza numarul final de diviziuni celulare care pot avea loc. Odată cu fiecare diviziune celulară, telomerii se scurtează, în cele din urmă până la punctul în care nu permite continuarea mitozei. Astfel, telomerii sunt

G2 + M

FIGURA 11-1 Etapele ciclului celular (fazele G0, G1, S, G2 și M) (A) și histograma ADN (B) generate prin citometrie în flux.

considerat a fi „ceasul mitotic". Scurtarea telomerilor este legată de îmbătrânire, boli asociate cu vârsta, inclusiv cancer, boala coronariană și insuficiență cardiacă. Capacitatea de proliferare celulară, mediul celular și factorii epigenetici afectează lungimea telomerilor și, prin urmare, capacitatea mitotică a celulelor.

Lungimea telomerilor poate fi evaluată și este disponibilă ca test clinic. Lungimea telomerilor este raportată ca un scor al telomerilor, care este un calcul al lungimii telomerilor derivat din celulele albe din sânge nucleate. Acest rezultat este apoi comparat cu lungimea medie a telomerilor a unei populații de eșantion de vârstă similară. Aceste informații pot fi utilizate pentru a prioritiza intervențiile care măresc lungimea telomerilor, cum ar fi terapiile dietetice, de reducere a stresului, antioxidanți și vitamine.5

O altă influență asupra ceasului ciclului celular este ritmurile circadiene sau ceasul circadian. Ceasul circadian este rezultatul ceasurilor moleculare din fiecare celulă, al fiziologiei circadiane și, în cele din urmă, al nucleilor suprachiasmatici din hipotalamus. Ceasul circadian reglează activitatea și expresia proteinelor legate de punctul de control al ciclului celular și, la rândul lor, aceste puncte de control reglează proteinele din ceasul circadian. Acest lucru are implicații clinice semnificative, în special în domeniul tratamentului cancerului. Atât toxicitatea, cât și eficacitatea agenților citotoxici pot varia cu mai mult de 50% în funcție de momentul în care sunt dozați în modele experimentale.6 Administrarea agenților citotoxici în conformitate cu activitatea indusă circadiană a celulelor țintă câștigă teren ca abordare terapeutică rezonabilă.

F

citometrie în flux pentru evaluarea celulei

STARE CICLU

Citometria în flux este o metodă de măsurare a proprietăților celulelor pe măsură ce acestea „curg" printr-un detector în timp ce sunt iluminate cu lumină intensă. Țesuturile sunt în general dezagregate în suspensii unicelulare și colorate cu unul sau mai mulți coloranți

fluorescenți. Celulele sunt forțate să curgă într-o înveliș de fluid, fiind în cele din urmă intersectate și interogate de o sursă de lumină intensă, cum ar fi un fascicul laser. Pe măsură ce celula intră în fasciculul laser, ea împrăștie lumina în toate direcțiile. Măsurarea luminii împrăștiate în direcția înainte oferă informații despre dimensiunea particulei. Lumina împrăștiată în unghi drept față de fasciculul de lumină incidentă oferă informații despre granularitatea internă a celulei. Dacă celula a fost colorată cu unul sau mai mulți coloranți fluorescenți, se poate obține o măsurare corelată a mai multor parametri celulari.

p APLICAȚIE CLINICĂ

Pacienți expuși la substanțe chimice cancerigene și pacienți cu sindrom de oboseală cronică

Pentru a determina dacă limfocitele din sângele periferic (PBL) izolate de la indivizii cu sindrom de oboseală cronică (SFC) și de la pacienții expuși chimic reprezintă un bloc discret în progresia ciclului celular, PBL-urile izolate din CFS și indivizii de control au fost cultivate, recoltate, fixate, colorate cu iodură de propidiu și analizate prin citometrie în flux. Populația de celule nonapoptotice din PBL izolate de la indivizii CFS a constat din celule oprite la granițele S și G2/M târziu, în comparație cu martorii sănătoși. Oprirea a fost caracterizată prin creșterea fazelor S și G2/M ale ciclului celular (de la 9% la 33% și, respectiv, de la 4% la 21%) (Tabelul 11-1 și Figura 11-2) în detrimentul lui G0/G|. O astfel de anomalie în progresia ciclului celular indică o diviziune anormală a celulelor mitotice la pacienții care au fost expuși la substanțe chimice și care au CFS. Din aceste rezultate, am concluzionat că PBL-urile pacienților cu expunere chimică și CFS cresc inadecvat, nu numai pentru că căile de semnalizare din celule sunt perturbate, ci și pentru că ceasul ciclului celular devine deranjat și mesajele stimulatoare devin mai mari decât căile inhibitorii.7,8.

Cu toate acestea, pentru a limita proliferarea celulară și pentru a evita cancerul, corpul uman echipează celulele cu anumite sisteme de rezervă care protejează împotriva diviziunii fugare. Un astfel de sistem de rezervă prezent în limfocitele pacienților cu CFS provoacă celula să sufere apoptoză. Această moarte celulară programată are loc dacă unele dintre componentele esențiale ale celulei sunt dereglate sau deteriorate. De exemplu, leziunea ADN-ului cromozomial poate declanșa apoptoza.1,7,8

TABELUL 11-1 Procentul de diferite faze ale ciclului celular la martorii sănătoși și la pacienții expuși la substanțe chimice

G0/G1

S

■ G2/M

FIGURA 11-2 Analiza ciclului celular a limfocitelor din sângele periferic de la martori sănătoși (A) și pacienți expuși la benzen (B). Rețineți că în probele pacienților, majoritatea celulelor au trecut de la fazele G0/G1 la fazele S și G2/M.

Rata de sedimentare a eritrocitelor

Michael T. Murray, ND

p INTRODUCERE

Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), viteza cu care eritrocitele se depun din sângele necoagulat în 1 oră, a fost unul dintre cele mai efectuate teste de laborator din ultimii 65 de ani. Folosit în principal pentru a detecta procesele oculte și pentru a monitoriza stările inflamatorii, testul ESR s-a schimbat puțin din 1918, când Fahraeus a descoperit că eritrocitele femeilor însărcinate se sedimentau în plasmă mai repede decât la femeile care nu erau însărcinate. De la încorporarea sa în diagnosticul standard de laborator, ESR a fost învăluit cu mituri medicale și este adesea interpretat greșit sau utilizat greșit. Acest capitol oferă un ghid rațional pentru utilizarea sa ca măsură nespecifică a bolilor inflamatorii, infecțioase, neoplazice și cardiovasculare.1-4

p AGREGARE ERITROCITARĂ

În mod normal, eritrocitele se stabilesc destul de lent, deoarece forța gravitațională a masei eritrocitelor este contracarată de forța de plutire a volumului eritrocitelor. Cu toate acestea, atunci când eritrocitele se agregează, ele sedimentează relativ rapid deoarece creșterea proporțională a masei lor totale depășește creșterea proporțională a volumului lor.1-4

Prin urmare, determinantul major al vitezei de sedimentare a eritrocitelor este agregarea eritrocitară, care are loc de obicei de-a lungul unei singure axe (formarea rouleaux). Agregarea eritrocitelor este determinată în mare măsură de forțele electrostatice. În condiții normale, eritrocitele au o sarcină negativă și, prin urmare, se resping reciproc. Cu toate acestea, multe proteine plasmatice sunt încărcate pozitiv și neutralizează sarcina de suprafață a eritrocitelor, reducând astfel forțele de respingere și promovând agregarea.1-3.

Contribuția relativă a diferitelor proteine reactante de „fază acută” la agregare este prezentată în Tabelul 12-1. O proteină care nu are efect direct asupra VSH în concentrații fiziologice, dar care este asociată cu anumite boli inflamatorii, degenerative și neoplazice, este proteina C reactivă (CRP). Funcția sa majoră este facilitarea sistemului de complement. Ca și VSH, măsurarea CRP este utilizată în monitorizarea pacienților cu afecțiuni inflamatorii cronice.1 O CRP crescută oferă dovezi ale unui proces inflamator în ciuda unui VSH normal. Prin urmare, atunci când este utilizat împreună cu VSH, crește foarte mult sensibilitatea în detectarea proceselor inflamatorii și/sau infecțioase, în special atunci când variabile precum anemia confundă VSH.

VSH este, de asemenea, crescut la pacienții cu proteinemii (mielom, macroglobulinemie, crioglobulinemie și boală de aglutinină rece).1-4 Tulburările eritrocitelor, cum ar fi diferite anemii, vor altera VSH și pot interfera cu interpretarea corectă. sedimentează mai rapid decât celulele mai mici. Prin urmare, în anemia macrocitară, există o VSH crescută, iar în anemia microcitară, există o VSH scăzut.

Deși utilitatea determinării VSH a scăzut pe măsură ce au fost dezvoltate noi metode de evaluare a bolii, aceasta rămâne destul de utilă în diagnosticul unor boli, cum ar fi arterita temporală și polimialgia reumatică. Poate mai utilă este capacitatea sa de a monitoriza aceste afecțiuni, precum și altele, inclusiv bolile inflamatorii cronice, cum ar fi artrita reumatoidă (RA), boala Hodgkin și alte tipuri de cancer. Deși utilizarea ESR ca test de screening pentru identificarea pacienților

TABELUL 12-1 Contribuția relativă a proteinelor reactante în fază acută
la agregarea eritrocitară

CASETA 12-1 Rezultatele metodelor Westergren și Wintrobe

Westergren (rezultate normale)

Barbati: 0-10 mm/h

Femei: 0-15 mm/h

Copii: 0-10 mm/h

Wintrobe (rezultate normale)

Bărbați: <6,5 mm/h

Femei: <16 mm/h

care au o boală gravă nu este susținută de literatură, aceasta oferă o măsură generală a proceselor inflamatorii din organism. Este bine acceptat că o creștere extremă a VSH este puternic asociată cu o boală de bază gravă, cel mai adesea infecție, boală vasculară de colagen sau malignitate metastatică. Recent, a existat o apreciere din ce în ce mai mare a valorii VSH ca marker pentru ateroscleroză și boala coronariană.5,6 În plus, ca semn al inflamației cronice de grad scăzut, poate fi util ca marker și pentru alte afecțiuni. De exemplu, într-un studiu pe 49.321 de bărbați suedezi cu vârsta cuprinsă între 18 și 20 de ani, examinați pentru sănătatea generală și pentru capacitatea mentală și fizică la examenul

obligatoriu de recrutare înainte de serviciul militar, a existat o corelație inversă între VSH și performanța la un test de IQ.

P INTERPRETAREA

Mai mulți factori pot avea ca rezultat valori VSH fals pozitive sau fals negative; cele mai semnificative dintre acestea sunt enumerate în Caseta 12-2. În plus, este important să recunoaștem că în boala acută, modificarea vitezei de sedimentare poate rămâne în urmă cu creșterea temperaturii și leucocitoza timp de 6 până la 24 de ore, iar în apendicita acută neruptă rata poate fi normală. În convalescență, rata crescută tinde să persistă mai mult decât febra sau leucocitoza. Caseta 12-3 enumeră cele mai frecvente implicații clinice ale modificărilor VSH. O valoare a VSH care depășește 100 mm/h are o valoare predictivă de 90% pentru boala de bază gravă - cel mai adesea infecție, boală vasculară de colagen sau tumoră metastatică.

Rată crescută de sedimentare a eritrocitelor

Pacienți asimptomatici

Prezența unui VSH crescut ca singura manifestare a procesului bolii este destul de rară. Cu toate acestea, atunci când este prezent, poate fi foarte semnificativ. De exemplu, într-un studiu pe 17 pacienți al căror VSH crescut a fost singurul indiciu inițial al bolii, doi au avut tuberculoză, unul a avut cancer de colon, unul a avut lupus eritematos sistemic, trei au avut spondilită anchilozantă (diagnostice care devin de obicei evidente numai după câțiva ani de observație) și patru bărbați au avut o VSH crescută persistent cu câțiva ani înainte de infarct miocardic. Pacienții rămași au dezvoltat mielom, cancer de prostată, psoriazis, gammapatie monoclonală benignă și cancer pancreatic.

Deși VSH-ul are în general o mică contribuție la detectarea bolii la persoanele asimptomatice, prezența unui VSH crescut ca singurul indiciu al bolii la o persoană asimptomatică indică necesitatea unui diagnostic atent; poate fi primul semn al unei malignități oculte sau al unei boli inflamatorii cronice. Evaluarea de laborator pentru un pacient asimptomatic cu o VSH crescută ar trebui să includă număr total de celule sanguine cu diferențe, azot ureic și creatinina din sânge, măsurarea fosfatazei alcaline, electroforeza proteinelor serice, analize de urină, teste guaiac ale scaunului și radiografie toracică.2

O VSH care depășește 100 mm/h este cu siguranță asociată cu infecție, malignitate sau boală a țesutului conjunctiv. Rareori boala rămâne nediagnosticată când VSH este foarte crescut.1'4 Dacă, după o evaluare clinică ulterioară, o VSH crescută nu poate fi explicată, VSH trebuie repetat în 1 lună.

Ca un predictor al bolii coronariene

Un VSH crescut la bărbații albi cu vârste cuprinse între 45 și 64 de ani s-a dovedit a fi un factor de risc independent pentru boala coronariană în Sondajul Național de Sănătate și

Nutriție Examination Survey-I.5 Riscul a fost cel mai mare atunci când VSH a fost mai mare de 22 mm/h. Studiile ulterioare și conștientizarea tot mai mare că ateroscleroza

este asociată cu inflamația cronică a susținut utilizarea VSH ca indicator de prognostic al riscului de boală coronariană.6,8 S-a emis ipoteza și ulterior a arătat că o VSH crescută reflectă un nivel crescut de fibrinogen din sânge (vezi capitolul 148 pentru discuții suplimentare despre fibrinogen). Asocierea unei VSH crescute ca precursor al bolii coronariene precede o CRP crescută și poate fi privită ca o metodă ușor de utilizat și ieftină, care indică indirect nivelul de fibrinogen și ajută la detectarea precoce a microinflamației și a eventualelor sarcini aterosclerotice, chiar și la persoanele aparent sănătoase.9,10.

Pacienți simptomatici

ESR este uneori folosit pentru a oferi confirmarea unui proces de boală atunci când istoricul și constatările fizice indică un diagnostic specific. Deși ESR în sine nu diagnostichează o anumită boală, atunci când este combinat cu informațiile adunate într-un istoric și fizic, precum și împreună cu alte teste de laborator, poate fi de mare ajutor în formarea unui diagnostic specific.

La pacienții cu o boală vagă, nefondată, VSH oferă beneficii limitate datorită lipsei de specificitate și prezenței unei VSH normale într-o mare varietate de boli. Cu toate acestea, ESR oferă un mare beneficiu de diagnostic atunci când sunt prezente alte semne, simptome și constatări de laborator. Acest lucru este valabil mai ales în afecțiunile maligne, arterita temporală și polimialgia reumatică, artrita inflamatorie și infecția suspectată.

Rata de sedimentare a eritrocitelor în cancer

Malignitatea este destul de frecventă la pacienții simptomatici cu VSH crescut. Într-un studiu, 70 (8,8%) din 790 de pacienți clinici cu o VSH crescută au avut cancer.1 Cu toate acestea, dintre cei 70 de pacienți cu malignitate și VSH crescut, 68 au avut semne locale care au condus direct la diagnostic. Astfel, malignitatea ocultă a fost prezentă la doar 2 din cei 790 de pacienți. În plus, VSH este adesea normal la pacienții cu cancer, ceea ce indică faptul că VSH nu ar trebui să fie bazat pe un test pentru a exclude malignitatea ocultă la pacienții cu simptome vagi.

Într-o urmărire prospectivă a 300 de pacienți cu cancer de prostată, o VSH mai mare de 37 mm/h a fost asociată cu o incidență mai mare a progresiei bolii și a decesului. Aceste constatări au fost paralele cu alți indicatori de prognostic, cum ar fi stadializarea tumorii, ganglionilor și metastazelor, gradul, starea de performanță și vârsta, dar au indicat, de asemenea, că VSH a oferit o valoare suplimentară în monitorizarea acestor pacienți și, probabil, a altora cu cancer invaziv.3

Arterita temporală și polimialgia reumatică

Arterita temporală și polimialgia reumatică sunt sindroame înrudite care pot apărea împreună sau singure. Ambele apar la persoanele în vârstă și sunt asociate cu o VSH crescută. Simptomele arteritei temporale includ cefalee pulsatorie unilaterală, sensibilitate a scalpului, simptome vizuale, claudicarea maxilarului și îngroșarea localizată sau pierderea pulsației arterei temporale. Polimialgia reumatică este o afecțiune cu dezvoltare rapidă, caracterizată prin durere și rigiditate a pelvisului și/sau a centurii scapulare, în asociere cu febră, anemie, stare de rău și scădere în greutate. De obicei, este autolimitat la 1 până la 2 ani.

Determinarea VSH-ului este de o importanță critică în diagnosticul și managementul pacienților cu arterită temporală, afecțiune care poate duce la orbire din cauza obstrucției arterelor oftalmice. Când dovezile clinice pentru arterita temporală sunt limitate, o VSH normală reduce probabilitatea bolii la mai puțin de 1%. Când dovezile clinice sunt puternice, este extrem de rar să aveți o VSH normală. Obținerea unui VSH normal prin utilizarea agenților antiinflamatori, cum ar fi cortizonul sau medicamentele naturale (de exemplu, Curcuma longa, Uleiuri de pește, Ginkgo biloba), reduce foarte mult riscul de a dezvolta orbire.1,2

Artrita inflamatorie

ESR este uneori folosit pentru a distinge artrita inflamatorie de alte cauze ale simptomelor articulare. Acest lucru este valabil mai ales în diferențierea RA, care are un VSH crescut și osteoartrita, care are de obicei un VSH normal. Deoarece VSH nu este un indicator specific al RA, nu este adecvat să îi acordăm prea multă valoare ca predictor independent de diagnostic al RA. O VSH crescută la pacienții cu simptome articulare indică pur și simplu un proces inflamator activ.1,2

Infecție suspectată

Leucocitoza și febra sunt indicatori mai buni decât VSH ai unui proces infecțios acut, deoarece VSH este de obicei normal în primele etape ale infecției. Cu toate acestea, ESR are o oarecare valoare în diferențierea unui apendice intact față de rupt. Cercetătorii au demonstrat că doar 2 din 25 de pacienți cu apendicită neruptă au avut o VSH mai mare de 20 mm/h. În schimb, 67% dintre pacienții cu apendice rupte au avut o VSH crescută. CRP, cu toate acestea, a apărut ca o măsură mai precisă. Valoarea CRP pentru indicația chirurgicală a apendicitei este de 4,95 mg/dL. De asemenea, sa demonstrat că CRP se corelează mai bine cu sepsisul articular decât VSH.11

Scăderea ratei de sedimentare a eritrocitelor

Cauzele unei VSH scăzute (0 până la 1 mm/h) sunt enumerate în Casetele 12-2 și 12-3. Un VSH scăzut este în general de mică importanță și poate indica de fapt o stare sănătoasă.1-4

Monitorizarea activității bolii

VSH este bine recunoscut ca un ajutor în monitorizarea activității unor astfel de boli inflamatorii precum arterita temporală, polimialgia reumatică și RA.1-3 În general, îmbunătățirile nivelurilor VSH reflectă în general îmbunătățirea clinică și invers.

Arterita temporală și polimialgia reumatică

ESR este cel mai utilizat test pentru evaluarea activității bolii la pacienții cu arterită temporală și polimialgie reumatică, deoarece aceste afecțiuni au puțini indicatori clinici specifici ai activității bolii. Cu toate acestea, atât VSH, cât și starea clinică trebuie monitorizate la acești pacienți și trebuie instituită o terapie adecvată dacă VSH crește sau dacă există o agravare a tabloului clinic1,2,12.

Artrita reumatoidă

Deși 5% până la 10% dintre pacienții cu PR au o VSH normală; VSH este în general paralel cu activitatea bolii. Prin urmare, monitorizarea VSH-ului pacientului oferă un feedback neprețuit asupra efectului terapeutic. O VSH crescută izolată nu este utilă pentru prognostic, dar o creștere extremă susținută a VSH este asociată cu un prognostic prost.1'3 Este important de menționat că într-o meta-analiză a 63 de studii clinice sau studii observaționale ale tratamentului PR, autorii au concluzionat că VSH a fost mai sensibilă la modificare decât CRP și a fost măsura preferată a răspunsului în faza acută în PR în practica clinică13.

Alte boli inflamatorii

Alte boli inflamatorii, în special bolile autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, pot fi monitorizate de ESR într-un mod similar cu cel pentru RA.1'3

P REZUMAT

ESR este o procedură de laborator simplă, valoroasă și utilă. Deși este un indicator nespecific al inflamației, un VSH crescut (adică, mai mare de 80 mm/h) indică prezența unei boli semnificative la mai mult de 95% dintre indivizi. ESR nu trebuie utilizat niciodată ca unic test de diagnostic. Prezentarea clinică, istoricul cuprinzător, investigația de laborator și alte proceduri de diagnostic trebuie întotdeauna luate în considerare atunci când se interpretează rezultatele VSH. ESR poate fi utilizat ca un indicator nespecific al eficacității terapeutice și ca instrument de monitorizare în mai multe afecțiuni inflamatorii, inclusiv arterita temporală, polimialgia reumatică, RA, anumite afecțiuni maligne și ateroscleroza.

REFERINȚE

Erikssen G, Liestol K, Bjornholt JV, și colab.

Viteza de sedimentare a eritrocitelor: un posibil marker al aterosclerozei și un predictor puternic al mortalității bolii coronariene. Eur Heart J. 2000;21:1614-1620.

Karlsson H, Ahlborg B, Dalman C și colab. Asocierea dintre rata de sedimentare a eritrocitelor și IQ la bărbații suedezi cu vârsta cuprinsă între 18 și 20 de ani. Comportamentul creierului Imun. 2010;24(6):868-873.

Danesh J, Collins R, Peto R, et al. Hematocrit, vâscozitate, viteza de sedimentare a eritrocitelor: meta-analize ale studiilor prospective ale bolii coronariene. Eur Heart J. 2000;21:515-520.

Natali A, L'Abbate A, Ferranini E. Rata de sedimentare a eritrocitelor, ateroscleroza coronariană și mortalitatea cardiacă. Eur Heart J. 2003;24(7):639-648.

Steinvil A, Shapira I, Arbel Y, et al. Determinanți ai ratei de sedimentare a eritrocitelor în era microinflamației: excluderea subiecților cu niveluri crescute de proteină C-reactivă. Am J Clin Pathol. 2008;129(3):486-491.

Ernst AA, Weiss SJ, Tracy LA, et al. Utilitatea CRP și ESR în predicția articulațiilor septice. South Med J. 2010;103(6):522-526.

Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Viteza de sedimentare a eritrocitelor și proteina C-reactivă în evaluarea activității și severității bolii în polimialgia reumatică: un studiu prospectiv de urmărire. Semin Artrita Rheum. 2000;30:17-24.

Secția MM. Sensibilitatea relativă la modificarea vitezei de sedimentare a eritrocitelor și a concentrației serice de proteină C reactivă în artrita reumatoidă. J Reumatol. 2004;31:884-895.

Testul Fantus

Dirk Powell, BS, ND

P INTRODUCERE

Testul Fantus este un test simplu pentru măsurarea clorurilor urinare. Este utilizat pentru estimarea aportului alimentar de clorură de sodiu. În acest scop, s-a demonstrat că oferă rezultate utile din punct de vedere clinic dacă sunt luați în considerare doi factori1-3:

Concentrația de clorură urinară este proporțională cu sodiul urinar, cu excepția ingerării crescute de săruri de clorură de sodiu (de exemplu, clorură de amoniu sau clorură de potasiu).

Producția urinară de clorură de sodiu poate să nu fie un indicator de încredere al aportului de sodiu atunci când o persoană are o tulburare de pierdere de sare (Caseta 13-1).

CASETA 13-1 Condiții de risipă de sodiu în care restricția de sare poate fi dăunătoare

Insuficiență adrenocorticală

sindromul Addison

Boală renală care pierde sare

Creșterea pierderii de electroliți prin transpirație

Exerciții fizice intense

Pierderi neobișnuite de lichide din tractul gastrointestinal

Sindromul de oboseală cronică

a persoanelor care ingeră cantități excesive de sare. Acești indivizi pot fi fără simptome sau semne evidente de boală. S-a observat în studiile pe animale că un aport ridicat de clorură de sodiu scade longevitatea ca factor separat de tensiunea arterială.16 Într-un alt studiu, s-a constatat că creșterea angiotensinei indusă de sare afectează negativ miocardul la oameni, chiar și atunci când tensiunea arterială a rămas în limite normale.

Identificarea persoanelor expuse riscului de efecte nocive din cauza consumului excesiv de sare este un aspect important al medicinei preventive. Persoanele cu factori de risc pentru hipertensiune arterială pot restricționa prudent aportul de sare. În acest grup de persoane cu risc sunt incluse persoanele cu boală renală cronică, cei cu antecedente familiale de hipertensiune arterială și persoanele cu vârsta peste 50,20 de ani.

Într-o eprubetă se adaugă o picătură de soluție de cromat de potasiu (K_2CrO_4) 20% la 10 picături din proba de urină de 24 de ore.

Se titează (se adaugă câte o picătură) cu soluția de azotat de argint ($AgNO_3$) 2,9%.

Înregistrați numărul de picături necesare pentru a transforma culoarea de la galben la maro, ca g sodiu/L.

(Dacă clorura de sodiu este prezentă într-o concentrație prea mică pentru a măsura cu precizie, puteți utiliza 20 de picături de urină. Fiecare picătură de $AgNO_3$ este atunci egală cu 0,5 g Na/L.)

Reactivi

$AgNO_3$: soluție apoasă 2,9%.

K_2CrO_4: soluție apoasă 20%.

Rezultate

Dieta occidentală tipică: 12 până la 27 g Na/24 h

Dietă cu conținut limitat de sare: 0,6 până la 3,5 g Na/24 h

p INTERPRETAREA

În mod normal, sodiul urinar variază în funcție de aportul de clorură de sodiu, reflectând conținutul de sare din dietă. Dieta tipică occidentală conține 12 până la 27 g de sodiu într-o perioadă de 24 de ore (80 până la 180 mEq/24 ore).21 Într-o dietă cu restricții de sare, scopul este de obicei reducerea sodiului din urină de 24 de ore la aproximativ 3 g Na/24 ore. funcția adrenocorticală intactă (vezi Caseta 13-1).

Un aport de sare de 3 g Na/zi cu un aport de 2750 mL de apă atât din solide, cât și din lichide corespunde volumului mediu de apă pentru un adult de 70 kg. După evaporarea din plămâni și alte pierderi, cantitatea de apă excretată de rinichi este de aproximativ 1500 mL/24 h.5 Aceasta produce o excreție urinară de sodiu de 3 g în 24 de ore și o concentrație urinară de sodiu de 2 g/L. O probă de urină de 24 de ore poate fi utilizată pentru a estima mai precis aportul de sodiu pe 24 de ore (adică, volumul de urină pe 24 de ore x concentrația urinară de sodiu = aportul de sodiu pe 24 de ore).

REFERINȚE

Luft FC, Fineberg NS, Sloan RS. Colecții de urină peste noapte pentru a estima aportul de sodiu. Hipertensiune arterială. 1982;4:494-498.

DeGowin E, DeGowin R. Examinare diagnostică la pat. New York: Macmillan;1969:37-38.

Krupp M, Sweet N, Jawetz E, și colab. Manualul medicului. Los Altos, CA: Lange Medical;1973:213.

Fantus J. Fluide postoperator. JAMA. 1936;107:14-17.

Marriott H. Epuizarea apei și a sării. Springfield, IL: CC Thomas;1950:55-56.

Ambard L, Beaujard E. Causes de l'hypertension arteriole. Arch Gen Med. 1904;1:520-533.

Kempner W. Tratamentul bolilor renale și al bolilor hipertensive cu dieta cu orez. NC Med J. 1944;5:125-133.

Chapman CB, Gibbons T, Henschel A. Efectul dietei cu orez-fructe asupra compoziției organismului. N Engl J Med. 1950;243:899-905.

Grohman A, Harrison T, Mason M, et al. Restricție de sodiu în dieta pentru hipertensiune arterială. JAMA. 1945;129:533-537.

Dustan HP, Bravo EL, Tarazi RC. Hipertensiune esențială și steroizi dependentă de volum. Am J Cardiol. 1973;31:606-615.

Dustan HR, Tarazi RC, Bravo EL. Tratamentul diuretic și dietetic al hipertensiunii arteriale. Arch Intern Med. 1974;133:1007-1013.

Parijs J, Joossens JV, Van der Linden L, și colab. Restricție moderată de sodiu și diuretice în tratamentul hipertensiunii arteriale. Am Heart J. 1973;85:22-34.

Kotchen TA, Luke RG, Ott CE, et al. Efectul clorurii asupra răspunsurilor reninei și tensiunii arteriale la clorura de sodiu. Ann Intern Med. 1983;98:817-822.

Kurtz T, Morris Jr R. Clorura dietetică ca factor determinant al hipertensiunii dependente de sodiu. Știință. 1983;222:1139-1141.

Hunt J, Margie J. Influența dietei asupra managementului hipertensiunii. În: Hunt J, ed. Actualizare hipertensiune arterială. Bloomfield, NJ: Health Learning Systems;1981:197-207.

Meneely GR, Batterbee HD. Mediu ridicat de sodiu-scăzut în potasiu și hipertensiune arterială. Am J Cardiol. 1976;38:768-785.

Khairallah P, Sen S, Tarazi R. Angiotensin, biosinteza proteinelor și hipertrofia cardiovasculară (abstr). Am J Cardiol. 1976;37:148.

Tobian L, Ishii M, Duke M. Relația granulelor citoplasmatice în celulele interstițiale papilare renale cu hipertensiunea „postsală". J Lab Clin Med. 1969;73:309-319.

Dahl LK. Efectele hrănirii cronice cu sare în exces. Inducerea hipertensiunii arteriale autosusținute la șobolani. J Exp Med. 1961;114:231-236.

Scribner BH. Sare și hipertensiune arterială. JAMA. 1983;250:388-389.

Davidson I, Henry J. Todd-Sanford. Diagnosticul clinic prin metode de laborator. Philadelphia: WB Saunders;1974:1386.

Profilarea acizilor grași

Richard S. Lord, PhD, și J. Alexander Bralley, PhD

P INTRODUCERE

Analiza acizilor grași din sânge oferă informații utile despre deficiențele și dezechilibrele acizilor grași și poate dezvălui și o nevoie funcțională de anumite vitamine și minerale. Intervențiile clinice implică modificări ale selecției alimentelor sau suplimentarea cu uleiuri

de extract de nuci sau semințe selectate și micronutrienții necesari. Rapoartele de laborator ale profilurilor de acizi grași listează de obicei acizii grași după tipul structural în următoarea ordine: W-3 - polinesaturați, W-6 - polinesaturați, mononesaturați, saturați cu numere pare, saturați cu numere impar și, în final, transmonosaturați. Pot fi calculate mai multe rapoarte, iar pentru plasmă, concentrația totală de acizi grași poate fi calculată prin însumarea componentelor individuale și exprimând totalul în miligrame per decilitru, în concordanță cu unitățile pentru trigliceridele serice care sunt direct legate de conținutul total de acizi grași.

P ASPECTE METODOLOGICE

Profiluri plasmatice versus eritrocite ale acizilor grași

Un profil de acizi grași din plasmă este o amplificare a analizei standard a trigliceridelor serice. În ambele cazuri, acizii grași sunt prezenți în particulele de lipoproteine. În loc să măsoare doar totalul tuturor acizilor grași prezenți, testul de profil raportează concentrațiile individuale ale fiecărui acid gras. Un individ cu trigliceride serice ridicate are niveluri mai mari de mulți acizi grași individuali în plasmă. Desigur, orice afecțiune asociată cu trigliceridele serice crescute este, de asemenea, dezvăluită ca acizi grași plasmatici crescuti. Modelele de concentrații mari sau scăzute în plasmă depind de aportul alimentar recent, de compoziția grăsimii adipoase și de ratele de conversie metabolică. Plasma este specimenul preferat pentru evaluarea de rutină a stării acizilor grași esențiali (EFA), deoarece interpretarea este mai puțin complicată de problemele metabolice care se referă la nivelurile de acizi grași găsite în eritrocite.

În schimb, profilarea acizilor grași din membrana eritrocitară este utilizată în mod obișnuit pentru a investiga problemele de conversie metabolică și bolile genetice. Membrana eritrocitară este 45% acizi grași sub formă de diverse fosfatide și glicolipide. Procedura utilizată pentru profilare măsoară concentrațiile totale de acizi grași individuali per mililitru de celule împachetate. Nivelurile eritrocitelor reflectă cele prezente în majoritatea țesuturilor. Atât eritrocitele, cât și plasma au fost folosite pentru a monitoriza echilibrul acizilor grași din creier în sindromul Zellweger.1 Ambele specimene au evidențiat, de asemenea, necesitatea suplimentării formulelor pentru sugari cu acizi grași ro-3.2

Medicamentul de scădere a trigliceridelor gemfibrozil provoacă o suprimare profundă a acizilor grași nesaturați eritrocitari, chiar și în prezența concentrațiilor mari ale acelorași compuși în plasmă. Efectul se datorează aparent stimulării sistemului peroxizomal ['-oxidare.3 Datorită efectului metabolic al medicamentului, un pacient care consumă o dietă bogată în ulei de măsline (în mare parte acid oleic) poate prezenta niveluri scăzute de acid oleic în membranele eritrocitelor, menținând în același timp un nivel ridicat de acid oleic în plasmă. Astfel, profilele plasmatice arată modificările dietetice, iar acizii grași eritrocitari arată impactul metabolic al medicamentului.

Concentrație versus procent

Înainte de 1996, practic toate laboratoarele clinice care raportau nivelurile de acizi grași exprimau rezultatele ca procent din concentrația totală. Concentrațiile individuale nu au putut

să fie raportate din cauza lipsei standardelor pure necesare pentru a construi curbele de calibrare. Raportarea datelor din „zona relativă” are o oarecare utilitate, dar lasă puncte importante ascunse. Cei mai abundenți acizi grași sunt prezenți la concentrații de 50 de ori mai mari decât cele ale componentelor mai mici.4 Calculele procentuale de suprafață fac ca componentele cele mai abundente să aibă un impact disproporționat asupra componentelor minore. Dacă acidul a-linolenic (ALA) este același în două cazuri, de exemplu, în timp ce acidul palmitic este scăzut în primul și mare în al doilea, procentul de ALA poate apărea ridicat în primul și normal în al doilea, deoarece acidul palmitic reprezintă atât de mult din total, iar rapoartele sunt calculate prin împărțirea la total.

Odată cu disponibilitatea standardelor pure, acum este posibil să se măsoare concentrațiile fiecărui acid gras. Deoarece greutățile moleculare se întind pe un interval de peste șaptezeci de ori pentru acești compuși omologi, unitățile molare permit comparații mai semnificative. Această unitate simplifică, de asemenea, interpretarea acizilor grași din plasmă, unde totalul tuturor acizilor grași este direct proporțional (și aproape echivalent) cu valorile pentru trigliceridele totale dintr-un test standard de chimie serică. Pentru eritrocite, concentrația se bazează pe volumul celular compact sau pe volumul total al extractului lipidic.

P INTERPRETAREA ANORMALA

REZULTATE ACIDI GRAS

Tabelul 14-1 rezumă anomaliile comune ale acizilor grași și intervențiile pentru corectare folosind uleiuri dietetice specifice. Tabelul 90-4 din capitolul 90 enumeră simptomele și bolile tipice asociate cu diferite anomalii ale acizilor grași.

Acizi grași Omega-3 (n-3).

Acid alfa linolenic (18:3rn-3)

Multe plante comestibile produc acest acid gras polinesaturat cu 18 atomi de carbon, dar din cauza cantităților mici de legume proaspete consumate de mulți oameni, este unul dintre cele mai puțin abundente dintre EFA în majoritatea dietelor. Se găsește în cantități relativ mari în uleiurile de in, cânepă, semințe de canola, soia, nucă și frunzele de culoare verde închis. Trebuie să fie furnizat de astfel de alimente deoarece țesuturile umane nu au enzimele necesare pentru formarea sa. Insuficiențele alimentare ale ALA și omologul său w-6, acidul y-linolenic (GLA), joacă un rol central în mai multe boli (vezi Tabelele 90-4 și 90-5 din Capitolul 90). Gama largă de simptome și asocieri de boli se datorează funcțiilor lor în procesele de integritate a membranei și de reglare a activității celulare de către eicosanoizi (acizi grași cu 20 de atomi de carbon). Corectarea fondurilor joase de ALA necesită

modificări ale dietei sau utilizarea suplimentelor alimentare care conțin ALA. Tabelul 14-2 enumeră sursele alimentare de ALA. Originea alimentară a tulburărilor de deficit de ALA poate fi văzută prin inspectarea conținutului de ALA al uleiurilor de porumb, șofrăn și arahide care sunt atât de predominante în dietele moderne.

Acid eicosapentaenoic (20:5^3)

Insuficiența acidului eicosapentaenoic (EPA) este probabil cea mai răspândită anomalie a acizilor grași care afectează sănătatea indivizilor din societățile occidentale. Nivelurile scăzute din plasmă, eritrocite sau specimene de pete de sânge indică insuficiență. Artrita, bolile de inimă și îmbătrânirea accelerată rezultă din efectele directe sau indirecte ale răspunsurilor inflamatorii care pot fi modulate de

TABELUL 14-2 Distribuția acidului a-linolenic (ALA) și acidului linoleic (LA) în alimentele cu predominant acizi grași cu 18 atomi de carbon

ridicarea nivelului EPA. Suplimentarea cu uleiuri de pește bogate în EPA (Tabelul 14-3) ajută la prevenirea aritmiilor cardiace.5 Reducerea semnificativă a colesterolului total și a trigliceridelor a fost obținută cu o combinație de concentrat de usturoi (900 mg/zi) și suplimente cu ulei de pește. Seria 2 derivată din acidul arahidonic (AA). Deși EPA poate fi produs din acidul gras esențial ALA, aportul alimentar al acestui acid gras este în general sărac. Conversia necesită, de asemenea, acțiunea enzimei 8-6 desaturaze, care poate fi scăzută din cauza zincului, magneziului sau vitaminelor inadecvate B3, B6 și C.7 O astfel de afectare a enzimei ar fi indicată dacă EPA este scăzut și ALA este normal sau ridicat. Nivelurile ridicate de acizi grași saturați, mononesaturați și trans și colesterol încetinesc, de asemenea, conversia ALA în EPA (precum și GLA în acid dihomogammalinolenic [DGLA]). Suplimentarea alimentară cu EPA este o parte importantă a suportului nutrițional la pacienții cu răspunsuri imunitare compromise, inclusiv postoperator și traumatism.8 Suplimentarea cu ulei de pește scade trigliceridele fără efect asupra controlului glicemic în diabetul de tip 2.9

Acid docosapentaenoic (22:5m3), docosahexaenoic

Acid (22:6rn3)

Creșterea și dezvoltarea sistemului nervos central depind de prezența unei cantități adecvate de lanț lung, înalt.

TABELUL 14-3 Acidul eicosapentaenoic (EPA) și

Conținutul de acid docosahexaenoic (DHA) al fructelor de mare

acizii grași nesaturați acidul docosapentaenoic (DPA) și acidul docosahexaenoic (DHA).10,11. Tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție și eșecurile în dezvoltarea sistemului vizual în deficiențele EFA sunt două exemple ale acestei dependențe.12 DHA este

un membru important al acizilor grași cu lanț foarte lung (C26), care apar în acizii grași cu lanț foarte lung (C22), care apar din în special cele din creier. Nivelurile din laptele matern sunt corelate cu aportul mamei de uleiuri de pește, care sunt surse bogate de DHA și DPA.13 Nivelurile plasmatice de DHA trebuie verificate cât mai devreme posibil în timpul sarcinii. Constatarea unui nivel scăzut de DHA în plasmă sau eritrocite justifică, de asemenea, utilizarea DHA suplimentară pentru depresie.14

Acizi grași Omega-6 (n-6).

Acid linoleic (18:2m6)

Acidul linoleic (LA) este cel mai abundent acid gras polinesaturat (PUFA) în majoritatea țesuturilor umane. Nivelurile scăzute din plasmă sau eritrocite indică insuficiență alimentară, ceea ce duce la diferite simptome (vezi Tabelul 90-4 din Capitolul 90). Unele dintre aceste simptome rezultă din lipsa de LA în membrane, unde are un rol în integritatea structurală. Majoritatea, totuși, provin din eșecul de a produce prostanoizi din seria 1 și seria 3. Statutul LA neonatal al acestui acid gras poate fi insuficient.15 AL fetal și DHA sunt corelate cu nivelurile sanguine roșii materne.16 Cu toate acestea, deoarece sursele alimentare (în special uleiul de porumb) sunt abundente, LA poate fi peste limitele normale la unii adulți. LA excesivă poate contribui la o supraproducție a hormonilor locali proinflamatori din seria 2 derivați din AA.

Deși acizii grași n-6, în special LA, sunt considerați pe scară largă ca factori de risc pentru sănătate din cauza supraabundenței lor relative în dietele moderne, este important să recunoaștem că imperativul clinic este de a discrimina excesul de starea de deficiență. Singura modalitate sigură de a ști dacă un pacient are deficit sau exces de acizi grași n-6 este de a efectua o evaluare de laborator a stării de acizi grași.

Acid gamma-linolenic (18:3rn6)

GLA este precursorul DGLA, părintele prostanoizilor din seria 1. GLA se găsește în uleiurile de cânepă, borage, coacăze negre și primulă. Poate fi produs în țesuturile umane prin acțiunea enzimelor desaturaze asupra LA. Utilizarea a 1,4 g/zi sub formă de ulei de semințe de borage a dus la o reducere importantă clinic a semnelor și simptomelor poliartritei reumatoide.17 În cazurile de cancer, este deosebit de important ca nivelurile scăzute de GLA să nu fie suplimentate fără adăugarea de acizi grași ro-3, deoarece acizii grași ro-6 pot îmbunătăți formarea și creșterea tumorilor, unde acizii grași ro-3 tind să inhibe tumorile. corectează majoritatea efectelor biologice ale deficitului de zinc.19

Acid dihomogammalinolenic (18:3rn6)

Dietele sărace în LA sunt, de obicei, sărace în DGLA. O insuficiență a acestui acid gras afectează o gamă largă de funcții celulare și răspunsuri tisulare. DGLA este precursorul prostanoizilor din seria 1 care moderează efectele proinflamatorii din seria 2. Atunci când testele relevă niveluri scăzute de DGLA, trebuie luată în considerare suplimentarea cu uleiuri de borage sau de primulă.

Acid arahidonic (18:4rn6)

Datorită prevalenței porumbului și a produselor din ulei de porumb în hrana pentru bovine și porci, dietele bogate în aceste cărni roșii sunt de obicei bogate în

AA. AA este un acid gras cu 20 de atomi de carbon sau eicosanoat care servește ca substrat pentru enzimele ciclooxigenază și lipoxigenază, conducând la producerea prostanoidelor și leucotrienelor din seria 2. Câteva dintre aceste produse au activitate proinflamatoare și trombogenă puternică. AA ridicată promovează, de asemenea, formarea de calculi biliari prin stimularea producției de mucină în mucoasa vezicii biliare.20 AA crescută este o constatare frecventă în profilurile acizilor grași din plasmă sau eritrocite. Astfel de constatări ar trebui să declanșeze consiliere cu privire la reducerea dietei AA și suplimentarea adecvată pentru a restabili echilibrul n-3/n-6. Cu toate acestea, deficiența de AA produce semne de deficiență de EFA, așa că este necesară adăugarea de uleiuri ro-6 atunci când se găsesc niveluri scăzute. Nivelurile de AA scad rapid atunci când nivelurile de EPA sunt crescute prin utilizarea excesivă a uleiurilor de in sau de pește.

Acid de hidromel (20:3rn9)

Persoanele cu o stare bună de acizi grași au niveluri scăzute de PUFA ro-9 numit acid Mead. Acidul Mead este produs în țesuturile umane prin desaturarea repetată a acidului stearic atunci când există o deficiență cronică a acizilor grași n-3 și n-6.15 Deși acidul Mead nu poate participa la formarea eicosanoidului, el servește la imitarea contribuțiilor la fluiditatea membranei ale PUFA derivate din precursori esențiali. Deoarece enzimele pentru formarea acidului Mead sunt conținute în peroxizomi, condițiile care provoacă proliferarea peroxizomului pot produce niveluri crescute de Mead. Deoarece o astfel de afecțiune are niveluri ridicate de acizi grași n-3 și n-6, creșterea acidului Mead nu este un indiciu al deficienței de EFA atunci când se găsesc astfel de modele. Acidul de hidromel este triena menționată în discuția despre raportul triенă/tetraenă aproape de sfârșitul acestui capitol.

Acizi grași mononesaturați

Acid vaccenic (14:1 m9), acid palmitoleic (16:1rn9) și acid miristoleic (18:1rn 7)

Raportul dintre acidul vaccenic și acidul palmitoleic este un marker al deficienței de biotină.21 Acidul vaccenic are efecte asupra fluidității membranei, posibil datorită faptului că legătura dublă ro-7 nu se aliniază cu pozițiile mult mai abundente ro-9 ale majorității acizilor grași prezenți în membrană. Acizii miristoleic și palmitoleic se găsesc în mod normal în cantități mici, deoarece enzimele desaturate au o afinitate slabă pentru precursorii lor de acizi grași saturați, acizii miristic și palmitic. În deficiența de EFA pe termen lung, concentrațiile scăzute de PUFA permit rate mai mari de formare a acizilor miristoleic și palmitoleic.

Acid oleic (18:1<<>9)

Acidul oleic este prezent în aproape toate alimentele integrale și este ușor produs de căile sintetice ale acizilor grași prezente în celulele hepatice umane normale. Constituie 15% din acizii grași din membranele eritrocitare. Datorită prezenței dublei legături în centrul moleculei, ajută la guvernarea fluidității matricei membranei.

Patogenia aterosclerozei implică acumularea de celule de spumă de-a lungul peretelui arterial. Lipidele care transformă macrofagele în aceste celule spumoase sunt furnizate de lipoproteinele oxidate de joasă densitate (LDL). Acidul oleic este principala lipide a unei clase care face LDL-urile rezistente la oxidare și, prin urmare, o dietă bogată în acest acid gras reduce ratele de acumulare a celulelor spumoase și, prin urmare, scade șansele de ateroscleroză22 (vezi capitolul 148 pentru o discuție mai completă).

În tumori, expresia genelor pentru metabolizarea acizilor grași este modificată, astfel încât nivelurile de acid stearic cresc în comparație cu acidul oleic, determinând o reducere profundă a raportului dintre acizii stearic și oleic.23 Un rezultat probabil al acestei schimbări este o fluiditate crescută a membranei celulelor tumorale, ducând la o mișcare mai rapidă a nutrienților și a produselor reziduale și permitând o rată metabolică mai rapidă. Raportul stearic/oleic este utilizat pentru a monitoriza eficacitatea terapiei cancerului.24

Aportul ridicat de acid oleic (de obicei sub formă de ulei de măsline) poate crește conținutul total de acid oleic al plasmei peste intervalul de referință. Această constatare în sine nu este foarte semnificativă, deoarece acidul oleic este un acid gras neutru în colesterol și este produs la oameni din stearic, deci nu este un EFA.

Acid erucic (22:1a9)

Acest acid gras este aparent unul dintre componentele responsabile pentru răspunsul favorabil al persoanelor cu leucodistrofie suprarenală (ALD) la preparatele care conțin uleiuri de canola și semințe de muștar.25 Alte studii care utilizează uleiul Lorenzo care conține trierucat de glicerol nu au evidențiat modificări apreciabile ale conținutului de lipide ale creierului. acumulează. Se speculează că fie enzimele anabolice sunt inhibate să producă sfingolipide, fie că enzimele catabolice sunt stimulate pentru eliminarea mai rapidă a produșilor ofensatoare.27

Acid nervonic (24:1n9)

Acidul nervonic conține cel mai lung lanț de atomi de carbon dintre toți acizii grași monoenoici prezenți la niveluri apreciabile în plasmă și eritrocite. Structura unică a acidului nervonic conferă proprietăți speciale membranelor nervoase, unde se găsește în cele mai mari concentrații. Învelișul de mielină este deosebit de bogat în acid nervonic. Acumularea acidului nervos în celulele roșii din sânge furnizează informații despre maturizarea creierului la sugarii prematuri.28 Demielinizarea în ALD este asociată cu o acumulare de acizi grași saturați cu lanț lung, cum ar fi 26:0, care provin dintr-un defect genetic în sistemul de oxidare peroxizomal responsabil de scurtarea lanțului acestor acizi grași. Acizii monoenoici cu lanț lung, cum ar fi acidul erucic, 22:1(n9), pot normaliza nivelurile serice

crescute de 26:0 în ALD prin scăderea biosintezei lor de la acizii grași saturați cu lanț mai scurt. acizii pot fi benefici in astfel de conditii.

Acizi Grași Saturați

Acid capric (10:0), acid lauric (12:0), acid miristic (14:0)

Acești acizi grași saturați cu lanț mediu corespund acizilor dicarboxilici care se acumulează în tulburările catabolice ale acizilor grași cunoscute sub denumirea de tulburări de dehidrogenare multiple a acil-coenzimei-A (CoA) (MAD). nivelurile de acizi grași cu lanț mai lung pot indica o dietă restricționată în acizi grași, caz în care există o stimulare a sintezei hepatice și a enzimelor de alungire.

Acid palmitic (16:0) și acid stearic (18:0)

Ficatul poate transforma acizii grasi in colesterol. Deși orice acid gras poate intra în această cale, acidul palmitic este cel mai stimulator cunoscut, iar nivelurile ridicate duc la creşterea nivelului seric de colesterol și, prin urmare, la un risc crescut de ateroscleroză, boli cardiovasculare și accident vascular cerebral. Majoritatea celorlalți acizi grași sunt fie neutri în colesterol, fie au efecte inverse, ca în cazul EPA. Uleiurile de miez de palmier și de nucă de cocos sunt surse bogate de acid palmitic. Acidul palmitic este, de asemenea, principalul produs al acizilor grași din sinteza acizilor grași umani, care este stimulat de hiperinsulinemie și de dietele bogate în carbohidrați simpli.

Acidul stearic este un acid gras saturat care este cu doi atomi de carbon mai lung decât acidul palmitic și este în mod similar colesterogen. Nivelurile ridicate în plasmă sunt, prin urmare, un factor de risc în boala vasculară aterosclerotică. Nivelurile anormale în membranele eritrocitare determină alterarea fluidității membranei. Nivelurile scăzute oferă o fluiditate crescută, care este asociată cu proliferarea activă a tumorii.

Acid behenic (22:0), acid lignoceric (24:0), acid hexacosanoic (26:0)

Acumularea anumitor acizi grași cu lanț lung este asociată cu boli degenerative ale sistemului nervos central, cum ar fi ALD. Un număr mare de tulburări genetice cunoscute implică acumularea de sfingolipide, de obicei din cauza lipsei de enzime necesare pentru a menține turnover-ul componentelor membranei. Acizii behenic, lignoceric și hexacosanoic, precum și membrii nesaturați din clasele C22-24, în special acidul nervonic, se găsesc crescute în astfel de cazuri.

Acizi grași cu număr impar

Acid pentadecanoic (15:0), acid heptadecanoic (17:0), acid nonadecanoic (19:0), acid heneicosanoic (21:0) și acid tricosanoic (23:0)

Acizii grași cu un număr impar de atomi de carbon sunt produși în primul rând prin inițierea căii de sinteză cu compusul cu trei atomi de carbon acid propionic. Vitamina B12 este necesară pentru conversia propionatului în succinat pentru oxidare în căile energetice

centrale.32 Deficiența vitaminei B12 are ca rezultat acumularea de propionat și acumularea ulterioară a acizilor grași cu număr impar. Inițierea sintezei acizilor grași este o etapă dependentă de biotină. În deficiența de biotină, viteza în care acetil-CoA este convertită în malonil-CoA este redusă, permițând propionatului să intre în cantități mai mari. S-a demonstrat că niveluri crescute de acizi grași cu număr impar apar în fosfolipidele plasmatice umane și în plasma, inima și ficatul animalelor experimentale cu deficit de biotină.33,34.

Bacteriile din intestinul rumegătoarelor produc cantități mari de propionat, care este absorbit și intră în metabolism. În consecință, aportul de produse animale și lactate favorizează niveluri mai mari de acizi grași cu număr impar. Alternativ, este posibil ca bacteriile din intestinul uman să producă cantități suficiente de propionat pentru a duce la o creștere a acizilor grași cu carbon impar.35 Acest lucru s-ar produce numai în condiții de disbioză intestinală semnificativă.

Asocierea dintre vitamina B12 și sinteza anormală a acizilor grași oferă o justificare pentru neuropatia deficitului de cobalamină. Acizii grași cu lanț ciudat se acumulează în lipidele membranare ale țesutului nervos, ducând la modificarea integrității mielinei și la demielinizare, ceea ce duce la funcționarea afectată a sistemului nervos.36

Acizi grași trans

Acid palmitelaidic (16:1w9t), acid elaidic (18:1m9t) și alți acizi grași trans

Acizii grași trans, acizii elaidic și palmitelaidic, sunt predominați în majoritatea dietelor din cauza utilizării pe scară largă a uleiurilor hidrogenate în produsele alimentare. Deoarece acești acizi grași conțin o legătură dublă trans, se comportă ca niște grăsimi saturate, ceea ce duce la niveluri mai ridicate de colesterol.37 În schimb, ei imită grăsimile nesaturate în legarea de enzimele desaturate și interferând cu ratele normale de desaturare. Efectul net crește LDL plasmatic și scade lipoproteinele de înaltă densitate.

Consensul dintre experții în nutriția lipidelor este acum atât de puternic încât ingestia de alimente care conțin uleiuri hidrogenate reprezintă un risc pentru sănătate, încât produsele care le conțin au fost interzise în unele zone. Bacteriile din intestinul animalelor rumegătoare produc cantități mici din acești acizi grași, motiv pentru care carnea de vită și laptele conțin 1% până la 3% acid elaidic. Dacă nivelurile plasmatice sau eritrocite ale acizilor grași trans sunt crescute, alimentele care conțin uleiuri hidrogenate trebuie evitate. Alimentele care contribuie în general cu cele mai mari cantități de acizi grași trans includ margarina, untul de arahide și produsele de panificație, cum ar fi pâinea, chiflele, prăjiturile, biscuiții, plăcintele și prăjiturile.

Alți doi izomeri cu 18 atomi de carbon, acizii petroselinic și trans-vaccenic, sunt de obicei prezenți în cantități mai mici decât acidul elaidic. Deoarece preocuparea clinică este doar acumularea totală de acizi grași trans, unele laboratoare raportează concentrația totală de acizi grași trans C18, mai degrabă decât să încerce să izoleze fiecare izomer.

Proporții de acizi grași

Aceste valori calculate oferă un ghid rapid pentru echilibrul dintre doi parametri. Uneori, informații valoroase asupra dezechilibrelor se găsesc în valorile raportului, deși componentele individuale sunt în limite normale.

Raportul acid linoleic/acid dihomogammalinolenic

Raportul dintre LA și DGLA crește atunci când deficiența de zinc sau excesele de acizi grași saturați, monoenoici sau trans inhibă enzima 8-6 desaturază. În aceste condiții, enzima nu poate converti suficient de rapid substratul (LA) în produs (DGLA). Producția tuturor produselor de desaturare este afectată, inclusiv EPA și AA. Acești acizi grași polinesaturați cu lanț mai lung trebuie apoi să fie furnizați din dietă sau din forme suplimentare.

Raportul acid dihomogammalinolenic/acid eicosapentaenoic

Echilibrul de acizi grași cu 20 de atomi de carbon sau eicosanoic este esențial pentru furnizarea adecvată a hormonilor locali din seria 1, 2 și 3 de prostanoid și leucotriene care controlează o serie de funcții și răspunsuri celulare. Raportul DGLA/EPA este de obicei ridicat datorită faptului că DGLA este crescut în comparație cu EPA, ceea ce indică nevoia de surse EPA, cum ar fi uleiurile de pește. Cand raportul este scazut, sunt indicate sursele de DGLA (ulei de borage sau de primula).

Raportul acid arahidonic/acid eicosapentaenoic

Acest raport permite o comparație rapidă a cantităților relative ale acestor doi precursori eicosanoizi. O abundență de AA este destul de comună în dietele occidentale bogate în carne și ulei de porumb și poate duce la creșterea raportului AA/EPA. Acesta este unul dintre indicatorii că acizii grași ro-3 suplimentari, inclusiv EPA din uleiurile de pește, ar fi benefice.

Raportul trien/tetraen (pied/acid arahidonic)

Raportul dintre acidul trien Mead și tetraenul AA a fost utilizat ca un alt marker al deficienței de EFA. Acest raport este utilizat în mod obișnuit în studiile deficienței de EFA.38 În cazurile în care suplimentarea pe termen lung cu EFA a stimulat producția de acid Mead cu creșterea concomitentă a AA, raportul dintre cei doi nu este peste limita normală de referință. Doar atunci când elevația Mead este găsită fără niveluri ridicate de PUFA, este un raport ridicat trien/tetraen indicativ al deficienței de EFA.

Indicele stearic/oleic de celule roșii

Raportul dintre acizii stearic și oleic din membranele celulelor roșii s-a dovedit a fi un indicator puternic al prezenței țesutului malign, deoarece reflectă raportul scăzut găsit în membranele celulelor tisulare maligne.39 Valorile sub 1,1 au fost asociate cu prezența malignității. S-a descoperit că raportul răspunde la terapia hormonală pentru cancerul de prostată și, în studiile după cure chirurgicale, persoanele care au menținut acest raport peste 1,1 nu au avut recidive tumorale.

Indexul Omega-3

Indicele ro-3 este definit ca suma EPA și DHA exprimată ca procent din conținutul total de acizi grași din membranele celulelor roșii din sânge. Deoarece timpul de înjumătățire al indicelui ro-3 este de 4 până la 6 ori mai lung decât EPA și DHA în ser sau plasmă, reflectă mai bine expunerea pe termen lung la acești acizi grași. Are şi avantajul de a nu fi influenţat de starea de post sau de hrănit.40

O analiză a datelor de laborator și clinice aferente a constatat că indicele ro-3 a fost invers asociat cu riscul de mortalitate din cauza bolilor cardiovasculare. Un indice ro-3 de peste 8% a fost asociat cu cea mai mare protecție, în timp ce un indice de mai puțin de 4% a fost asociat cu cea mai mică protecție.41 Deși mai puțin precis, conținutul de ro-3 din sânge integral a fost, de asemenea, asociat în mod semnificativ cu riscul de moarte subită. Într-un studiu prospectiv folosind date din Physicians' Health Study, bărbații ale căror niveluri sanguine de acizi grași ro-3 se aflau în quartilele a treia și a patra au avut riscuri relative de moarte subită de 0,28 și, respectiv, 0,19, în comparație cu cei din cel mai mic quartila.42. realizarea unui indice optim ro-3 poate anula o parte din riscul asociat cu excesul de greutate.43

P REZUMAT

Progresele recente în metodologiile de laborator permit acum măsurarea nivelurilor absolute, precum și relative, de tipuri de acizi grași din sânge esențiali, neesențiali și potențial dăunători. Literatura de cercetare oferă acum îndrumări pentru interpretarea semnificației clinice a diferitelor modele de acizi grași. Manipularea acizilor grași prin dietă și suplimente este o resursă terapeutică puternică (vezi capitolul 90).

REFERINȚE

Martinez M. Acizi grași polinesaturați în creierul uman în curs de dezvoltare, eritrocite și plasmă în boala peroxizomală: implicații terapeutice. J Moștenire Metab Dis. 1995;18:61-75.

Hoffman DR, Uauy R. Esențialitatea acizilor grași omega-3 dietetici pentru sugarii prematuri: compoziția acizilor grași în plasmă și celule roșii din sânge. Lipidele. 1992;27: 886-895.

Hashimoto F, Ishikawa T, Hamada S, et al. Efectul gemfibrozilului asupra biosintezei lipidelor din acetil-CoA derivat din beta-oxidarea peroxizomală. Biochem Pharmacol. 1995;49:1213-1221.

Manku MS, Horrobin DF, Huang YS și colab. Acizi grași din plasmă și membranele celulelor roșii la oamenii normali. Lipidele. 1983;18:906-908.

Nair SS, Leitch JW, Falconer J, și colab. Prevenirea aritmiei cardiace prin acizi grași polinesaturați din dietă (n-3) și mecanismul lor de acțiune. J Nutr. 1997;127:383-393.

Adler AJ, Holub BJ. Efectul suplimentelor cu usturoi și ulei de pește asupra concentrațiilor serice de lipide și lipoproteine la bărbații hipercolesterolemici. Am J Clin Nutr. 1997;65:445-450.

Tsuge H, Hotta N, Hayakawa T. Efectele vitaminei B-6 asupra metabolismului acizilor grași polinesaturați (n-3). J Nutr. 2000;130: S333-S334.

Grimm H, Kraus A. Imunonutriție — aminoacizii suplimentari și acizii grași ameliorează deficiența imună la pacienții în stare critică. Langenbecks Arch Surg. 2001;386:369-376.

Montori VM, Farmer A, Wollan PC, et al. Suplimentarea cu ulei de pește în diabetul de tip 2: o revizuire sistematică cantitativă. Îngrijirea diabetului. 2000;23:1407-1415.

Mischoulon D, Fava M. Acid docosahexanoic și acizi grași omega-3 în depresie. Psihiatru Clin North Am. 2000;23:785-794.

Innis SM. Necesarul de acizi grași N-3 al nou-născutului. Lipidele. 1992;27:879-885.

Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL și colab. Metabolismul acizilor grași esențiali la băieții cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție. Am J Clin Nutr. 1995;62: 761-768.

Henderson RA, Jensen RG, Lammi-Keefe CJ, et al. Efectul uleiului de pește asupra compoziției de acizi grași a laptelui uman și a eritrocitelor materne și infantile. Lipidele. 1992;27:863-869.

Hibbeln JR, Salem Jr N. Acizi grași polinesaturați dietetici și depresie: când colesterolul nu satisface. Am J Clin Nutr. 1995;62:1-9.

Lee EJ, Simmer K, Gibson RA. Deficiența de acizi grași esențiali la nou-născuții prematuri hrăniți parenteral. J Pediatr Sănătatea Copilului. 1993;29:51-55.

van Houwelingen AC, Puls J, Hornstra G. 31. Statutul acizilor grași esențiali în timpul timpuriu

dezvoltarea umană. Dev. uman timpuriu. 1992;31:97-111.

Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB.

Tratamentul artritei reumatoide cu acid gammalinolenic. Ann Intern Med. 1993;119:867-873. 32.

Noguchi M, Rose DP, Earashi M, et al. Rolul acizilor grași și al inhibitorilor sintezei eicosanoidelor în carcinomul mamar. 33. Oncologie. 1995;52:265-271.

Huang YS, Cunnane SC, Horrobin DF și colab. Majoritatea efectelor biologice ale deficitului de zinc sunt corectate de gama-linolenic

acid (18:3w6) dar nu prin acid linoleic 34. (18:2w6). Ateroscleroza. 1982;1: 193-207.

Hayes KC, Livingston A, Trautwein EA.

Impactul dietei asupra lipidelor biliare și calculilor biliari. Ann Rev Nutr. 1992;12: 35.

299-326.

Liu YY, Shigematsu Y, Bykov I, și colab. Compoziția anormală de acizi grași a limfocitelor de șobolani cu deficit de biotină. J Nutr 36. Sci Vitaminol. 1994;40:283-288.

Anonim: Cum mononesaturatele pot salva arterele. Știri Științe. 1990:367.

Wood CB, Habib NA, Thompson A, et al. 37. Creșterea acidului oleic în eritrocite asociată cu afecțiuni maligne. BMJ. 1985;291:163-165.

Apostolov K, Barker W, Catovsky D și colab. Reducerea raportului de acid stearic la acid oleic 38. în celulele leucemice — un posibil marker chimic al malignității. Blut. 1985;50: 349-354.

Rizzo WB, Leshner RT, Odone A, et al. 39. Terapia dietetică cu acid erucic pentru adrenoleucodistrofia legată de X. Neurologie. 1989;39:1415-1422.

Poulos A, Gibson R, Sharp P, et al. Foarte 40. acizi grași cu lanț lung în creierul adrenoleucodistrofie legat de X după

tratament cu uleiul lui Lorenzo. Ann Neurol. 1994;36:741-746.

Christensen E, Hagve TA, Christophersen 41. BO. Sindromul Zellweger: scurtarea deficitară a lanțului de acid erucic (22:1)

(n-9)) și acid adrenic (22:4 (n-6)) în 42. fibroblaste cutanate cultivate. Biochim Biophys Acta. 1988;959:134-142.

Babin F, Sarda P, Limasset B, et al.

Acidul nervos în sfingomia celulelor roșii din sânge- 43. elina la prematuri: un indice al maturării mielinei? Lipidele. 1993;28: 627-630.

Sargent JR, Coupland K, Wilson R. Acidul nervos și boala demielinizantă. Ipoteze Med. 1994;42:237-242.

Saudubray JM, Mitchell G, Bonnefont JP și colab. Abordarea pacientului cu o tulburare de oxidare a acizilor grași. În: Coates PM, Tanaka K, eds. Noi evoluții în oxidarea acizilor grași. New York: Wiley-Liss; 1992:271-288.

CAPITOLUL 15

Alergii alimentare

Wendy Hodsdon, ND

CUPRINS CAPITOLUL

afectează aproape orice sistem din organism. Simptomele pot include diaree, constipație, balonare abdominală, gaze, iritații urinare, erupții cutanate (inclusiv eczemă și psoriazis), tinitus, congestie nazală, infecții cronice ale sinusurilor sau ale urechii, dureri articulare, dureri de cap, gândire încețoșată, oboseală și tulburări de dispoziție.25-28. Datorită varietatii de simptome și a timpului necesar oamenilor pentru a manifesta o reacție la unele alimente, testarea alergiilor alimentare poate fi utilă.

Diferite tipuri de metode de testare a alergiilor alimentare sunt folosite ca instrumente pentru a identifica alimentele reactive ale unei persoane. Diferite teste sunt adecvate în funcție de reacția imunologică pe care o persoană încearcă să o descopere. Testele de alergie sau sensibilitate la alimente pot fi un instrument motivațional excelent pentru a încuraja schimbările dietetice, arătând oamenilor în plin culoare alimentele lor reactive specifice. Oamenii sunt adesea mai dispuși să-și schimbe dieta după ce un test oferă „dovada” că un anumit aliment este reactiv. Testele de alergie alimentară pot fi utile și atunci când pacienții nu pot sau nu doresc să facă o dietă de eliminare completă sau atunci

când nu sunt conștienți de simptomele fizice legate de alimente prezente în corpul lor. Deși o dietă de eliminare este încă standardul de aur pentru testarea sensibilității alimentare, timpul și diligența necesare pentru a face o dietă de eliminare adecvată sunt adesea copleșitoare. Un test de alergie alimentară precis și reproductibil permite alimentelor nutritive să rămână în dieta pacientului, eliminând în același timp alimentele reactive. Acest capitol oferă o trecere în revistă a imunologiei alergiilor alimentare și apoi examinează în mod specific diferitele metode de testare a alergiilor alimentare.

p IMUNOLOGIA ALERGIILOR ALIMENTARE

Persoanele sănătoase nu au alergii sau sensibilități alimentare. În schimb, mănâncă alimente, le digeră bine, absorb ceea ce au nevoie, iar sistemul lor imunitar dezvoltă „toleranță orală" la alimente. Toleranța orală descrie modul în care organismul învață să nu reacționeze la un antigen (aliment) atunci când acesta este administrat pe cale orală.29-31 Factorii care influențează toleranța includ genetica persoanei, funcția digestivă și natura și forma alimentului atunci când este consumat. Proteinele induc toleranță mai mult decât lipidele și carbohidrații32, iar proteinele administrate într-o formă solubilă induc toleranță mai mult decât cele care sunt agregate.29 Dozele mici de antigen activează celulele T reglatoare/supresoare, în general descrise ca celule Th3 (care pot fi atât celule CD4, cât și celule T CD8T). (celule Th3) în plasturi Peyer și ganglioni limfatici mezenterici care produc factor de creștere transformator-Ș (TGF-Ș). Rolul TGF-Ș în organism este de a promova trecerea clasei de celule B la IgA și de a acționa ca un imunosupresor general atât pentru răspunsurile celulelor T, cât și ale celulelor B.35,36 În acest fel, putem accepta alimente în organism în timp ce luptăm cu agenții patogeni (bacterii, viruși, paraziți sau toxine).

Creșterea permeabilității intestinale este legată de creșterea inflamației agresive și de lipsa de toleranță. Se pare că permeabilitatea crescută în tot intestinul permite antigenelor alimentare să treacă prin joncțiunile strânse perturbate și, la modelele animale, induce anafilaxia37-39 (vezi Capitolul 20, Evaluarea permeabilității intestinale). Când antigenele sunt absorbite prin spațiile paracelulare, țesutul limfoid asociat mucoasei nu primește stimularea adecvată pentru a induce un răspuns de toleranță. Datele sunt contradictorii cu privire la integritatea barierei mucoase la copiii cu diverse boli gastrointestinale.40-42 Rolul permeabilității intestinale este esențial pentru înțelegerea noastră a alergiilor alimentare și poate juca un rol într-o varietate de tipuri de reacții alimentare mediate imun. Practicienii medicinei naturiste vorbesc adesea despre vindecarea intestinelor, intestinul permeabil și scăderea inflamației. Aceste tipuri de tratamente au cel mai probabil ca scop creșterea răspunsului de toleranță în intestine.

Alergiile alimentare se pot dezvolta atunci când sistemul de reglare se clătește din cauza defectelor TGF-Ș sau când bariera epitelială intestinală este încălcată. Ambele pot contribui la un individ reactiv să dezvolte o reacție alimentară mediată de anticorpi. Când un aliment este preluat de plasturii lui Peyer într-un individ reactiv, celulele CD4T specifice alimentelor produc citokine TH2, inclusiv IL-4 și IL-13. Aceste citokine determină celulele B specifice proteinei din alimente să producă IgE și să inducă activarea și creșterea mastocitelor (IL-4 și IL-9).43,44 IgG este de asemenea produsă ca răspuns la antigenele alimentare, deși

mecanismele care conduc la producerea de IgG totale și subclasele sale nu sunt pe deplin elucidate în acest moment. Sensibilizarea alergică la alergeni a fost inițial atribuită unei dereglări a echilibrului Th1/Th2. S-a demonstrat că noi subseturi de celule T induc alergii sau au un efect asupra echilibrului de reglare imunitar. Aceste celule includ celule Th1743 și celule T neclasice, cum ar fi celulele T natural killer,45 celule T y8 și subseturi de celule CD8T (celule Tc1 și Tc2).43,44.

Pentru reacțiile de hipersensibilitate de tip I, IgE specifică antigenului este produsă de celulele B. Niveluri crescute de alergii la IgE specifice la antigen se găsesc la persoanele alergice chiar și cu evitarea antigenului timp de câțiva ani.46,47 Odată ce anticorpii IgE sunt fabricați la un anumit aliment, se atașează la receptorii Fc de pe mastocite și eozinofile. Atunci când anticorpul se leagă de alimentele sale de declanșare, celulele se degranulează, provocând simptome alergice tradiționale, inclusiv urticarie, diaree și suferință gastrică.48

Tipuri de reacții de hipersensibilitate

Tipul I

Reacțiile de hipersensibilitate de tip I care implică anticorpi IgE sunt tipul cel mai frecvent recunoscut de alergie alimentară.2 Anticorpii IgE sunt formați la antigenele solubile care se leagă de anticorpi, reticulă și activează degranularea mastocitelor. Sindromul de alergie orală este o reacție imună mediată de IgE; simptomele sunt de obicei limitate la orofaringe, care apare la ingerarea anumitor fructe proaspete, nuci sau legume la persoanele sensibilizate la polen. Proteinele din polen și anumite alimente sunt similare în ceea ce privește provocarea unei reacții atunci când anumite fructe, nuci sau legume crude sunt consumate. Simptomele comune includ mâncărime, furnicături, eritem și angioedem la nivelul buzelor, gurii și gâtului și apar de obicei în decurs de 5 minute de la consumarea alimentelor. Alimentele gătite induc rareori același răspuns, deoarece formele proteinelor se schimbă atunci când alimentele sunt încălzite sau digerate.49,50

Tipul II

Reacțiile de sensibilitate de tip II implică anticorpi IgG care sunt asociați cu celule sau receptori celulari. Anticorpii modifică semnalul către celulă sau afectează organismul prin sistemul complementului. Cel mai adesea, această reacție este observată în reacții la antibiotice sau la alte medicamente, atunci când anticorpii IgG se atașează la globulele roșii, provocând distrugerea celulelor roșii din sânge sau a trombocitelor.48

Tipul III

Reacțiile de sensibilitate de tip III (reacțiile Arthus) implică anticorpi IgG și antigeni solubili. În mod normal, dacă un anticorp IgG este produs și se leagă de antigenul său solubil în agregate mari, complementul este fixat și complexul este ușor curățat de sistemul fagocitar mononuclear. Complexele mici se formează atunci când există mult antigen în sistem; aceste complexe sunt adesea depuse în vasele de sânge. Aceste complexe mici se pot lega de receptorii de pe globulele albe, ceea ce duce la activarea celulelor albe din sânge și leziuni

tisulare. O reacție localizată se numește reacție Arthus și poate fi declanșată la o persoană sensibilizată care are anticorpi IgG împotriva unui anumit antigen. Când acel antigen este injectat sub piele, anticorpii IgG induc un răspuns inflamator local în piele, provocând umflare și roșeață. Mastocitele induc acest răspuns în piele și în mucoasa articulațiilor (sinoviale). Acest proces are loc în epiteliul pulmonar indus de macrofage în alveole.48 Depunerea patologică a complexului imun este observată în situațiile în care antigenele persistă și când organismul nu este capabil să curețe complexele. Acest mecanism poate fi ceea ce apare în endocardita bacteriană subacută sau în hepatita virală cronică. Agentul patogen care se replica furnizeaza continuu noi antigene, iar organismul continua sa formeze anticorpi care au ca rezultat aceste mici complexe care se depun in vasele de sange. Leziunile tisulare pot apărea într-o varietate de țesuturi și organe, inclusiv piele, rinichi și nervi.48 Nu s-au făcut cercetări pentru a studia complexele anticorp-antigen care se formează atunci când alimentele sunt consumate în mod continuu la persoanele cu anticorpi IgG persistenti. Acesta ar putea fi un posibil mecanism pentru reacțiile de sensibilitate alimentară observate care afectează oamenii într-o varietate de țesuturi.

Tipul IV

Reacțiile de hipersensibilitate de tip IV sunt un răspuns de hipersensibilitate de tip întârziat (DTH) care este mediat prin celulele T care produc citokine Th1 (interferon-y, factor de necroză tumorală-a și factor de necroză tumorală-Ş), mai degrabă decât anticorpi. În general, antigenele solubile sunt prezentate de către macrofage celulelor T efectoare specifice antigenului. Aceste celule T răspund ca la orice agent patogen care provoacă o reacție a citokinei Th1. Citokinele, chemokinele, speciile reactive de oxigen, prostaglandinele și leucotrienele formate de aceste celule T provoacă distrugerea locală și sistemică a țesutului. Acest tip de reacție este studiat ca mecanism al eczemei atopice.51-54

p METODE DE TESTARE A ALERIGII ALIMENTARE

Sistemul imunitar are o varietate de moduri posibile prin care poate reacționa care ar putea induce o reacție alergică alimentară. Diferite metode de testare sunt cele mai bune pentru anumite reacții alergice la alimente. Există variabile în cadrul unei metode de testare care pot face îndoielnică fiabilitatea și relevanța clinică a acesteia. Toți acești factori trebuie luaţi în considerare atunci când alegeți o metodă de testare a alergiilor alimentare.

Există o varietate de modalități de testare a sensibilității alimentare, inclusiv eliminarea/provocarea, testarea cutanată, testarea plasturelui, testele de anticorpi ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) pentru anticorpi IgE, IgG, IgG4 și IgA, tehnologia biocipurilor și metode de testare energetică. Pe măsură ce metodele imunologice devin mai sofisticate, în viitor sunt probabil teste mai specifice și mai precise. Toate metodele privesc un anumit aspect al reacțiilor alimentare și au avantaje și dezavantaje specifice. Interpretarea clinică este necesară indiferent de tipul de testare utilizat.

Eliminare/Provocare

Cea mai des folosită modalitate de identificare și verificare a reacțiilor alimentare este eliminarea și provocarea alimentelor specifice. Provocarea alimentară dublu-orb, controlată cu placebo este standardul de aur pentru identificarea alergiilor și sensibilităților alimentare pentru medicina occidentală.55,56 Adesea, hrana este deghizată pentru a elimina potențialele părtiniri din partea pacientului și este folosită pentru a identifica reacțiile de hipersensibilitate de tip I.57 Mulți clinicieni folosesc eliminarea alimentelor și provocarea ca o modalitate de a confirma o reacție alimentară. Proiectul de bază este de a elimina un aliment suspect pentru o perioadă de timp pentru a vedea care simptome dispar. Când alimentele sunt reintroduse în dietă, clinicienii observă ce simptome reapar.12,56.

Metodă: Eliminați alimentele sau alimentele testate din dietă. Această metodă depinde de prezentarea clinică, capacitatea persoanei de a adera la o dietă restrictivă și preferința clinicianului.

Elimina:

Un singur aliment suspect.

Un grup de alimente frecvent alergene (lactate, ouă, gluten, citrice, nuci/semințe și crustacee etc.) sau un grup de alimente alergene identificate.

Majoritatea alimentelor, cu excepția celor considerate în general a fi „sigure". (Începeți să mâncați un singur aliment sigur, adăugați altul dacă nu există nicio reacție. Continuați procesul.)

Udă rapid pentru un timp pentru a reduce încărcarea simptomelor alergene înainte de a adăuga alimente înapoi în dietă.

Reintroducere: (Atenție: acest tip de testare nu trebuie efectuat cu alimente despre care se știe că induc răspunsuri severe sau anafilactice la o persoană.)

Adăugați înapoi un aliment la fiecare 3 zile la dietă.

Urmăriți-vă să înceapă orice reacție de sensibilitate la alimente.

Dacă începe o reacție, așteptați până când simptomele se rezolvă înainte de a încerca un alt aliment.

Tip de reacție: Acest test are potențialul de a identifica orice tip de reacție alimentară care provoacă simptome fizice, cu condiția ca persoana să aibă capacitatea de a recunoaște simptomele fizice atunci când acestea apar. Deoarece testul are loc la persoană (in vivo) mai degrabă decât cu lichidul corporal (in vitro), orice tip de răspuns imun ar putea prezenta o reacție.

Avantaje: Această metodă identifică orice tip de reacție la alimente și poate fi utilizată pentru a confirma o reacție și a motiva respectarea eliminării alimentelor,

precum și pentru a identifica sensibilitățile alimentare. Metoda este foarte adaptabilă și poate găzdui o mare varietate de oameni.

Dezavantaje: Această metodă nu este potrivită pentru persoanele cu reacții alergice severe. Oamenii pot influența rezultatele pe baza ideilor lor, mai degrabă decât a reacțiilor reale. Metoda poate consuma mult timp și necesită abilitatea de a ține o dietă restricționată. De asemenea, unii pacienți nu sunt dispuși să nu mai consume alimentele preferate fără un motiv obiectiv.

Evaluare clinică: clinicienii pot lua în considerare severitatea răspunsului alergiei alimentare, momentul și tipul simptomelor prezente și reacțiile anterioare atunci când elaborează un protocol specific, individualizat. Dieta de eliminare/provocare poate fi folosită pentru a confirma o reacție alimentară, precum și pentru a identifica alergiile alimentare.

Testarea pielii

Testarea cutanată (SPT) este cel mai frecvent test efectuat de alergologii convenționali pentru a confirma alergiile mediate de IgE. Acest tip de răspuns alergic este de obicei observat în reacțiile alergice la mediu, dar poate fi văzut și în alergiile alimentare.

Metodă: SPT se realizează prin plasarea unei picături de alergen preparat în comerț pe piele și „înțeparea" sau înțeparea ușoară a pielii. Persoana este alergică la alergen atunci când are eritem sau umflături mai mari decât cele ale controlului. Această metodă identifică reacțiile la alergeni care produc un răspuns alergic de tip I, mediat de IgE.58,59 Imunologic, anticorpii IgE pe care organismul i-a produs în urma expunerii anterioare la alergen sunt legați de mastocite care se degranulează atunci când alergenul este întâlnit în timpul testului.

Avantaje: SPT este mai sensibil decât testarea radioalergosorbenților (RAST), care este un test in vitro care caută în mod specific anticorpii IgE. Testul este foarte precis pentru identificarea alergiilor de mediu.

Dezavantaje: SPT necesită ca o persoană să fie expusă la alergen înainte de a fi testată, astfel încât organismul să poată produce anticorpi IgE. O persoană nu poate lua antihistaminice sau alte suprimante imunitare în momentul testului. Unele sensibilități alimentare nu sunt mediate de anticorpi IgE și, prin urmare, nu pot fi identificate folosind această metodă. Extractele comerciale utilizate pentru SPT se pot degrada și varia în funcție de producător.60,61 Deși unii oameni reacționează la alimentele gătite sau crude, extractele comerciale pot să nu aibă capacitatea de a afișa proteinele labile implicate.62

Evaluare clinică: Acest test este de obicei efectuat de un alergolog certificat de consiliu. Persoanele care raportează că au fost testate pentru alergii alimentare au fost deja testate prin SPT pentru alergiile alimentare mediate de IgE. Dacă nu există o reacție cu SPT, atunci reacția alimentară este aproape sigur că nu este mediată de IgE

(valoare predictivă negativă excelentă).24 Testarea cutanată intradermică este un test similar, mai sensibil și implică injectarea în piele a alergenului suspectat. Acest test este uneori folosit de alergologi atunci când suspectează o alergie, dar nu au răspuns la SPT.

Testul de plasture atopie

Testul de plasture atopie (APT) este cel mai frecvent utilizat pentru a distinge dermatita de contact iritantă de dermatita de contact alergică. APT este folosit pentru a identifica alergiile care durează câteva zile să apară, cunoscute și sub numele de reacții clinice de fază târzie.54 Dermatita de contact iritantă nu are un răspuns imun și este observată atunci când o persoană intră în contact cu substanțe iritante ale pielii, cum ar fi detergenții de uz casnic, vopsele, uleiuri, adezivi și ciment.

Metodă: APT se efectuează folosind bandă adezivă pentru a adera anumiți potențiali alergeni pe piele. Plasturii sunt lăsați pe loc timp de 48 de ore, iar pielea este examinată la 48 și 72 de ore pentru un răspuns. Dacă pielea dezvoltă roșeață sau vezicule, persoana este alergică la substanță.63,64 Această metodă de testare identifică reacția de hipersensibilitate de tip IV, cunoscută și sub numele de răspuns DTH. Acest tip de răspuns imun este mediat mai degrabă prin celulele T decât prin anticorpi și durează 2 până la 3 zile pentru a arăta un răspuns. APT începe să fie explorat la sugarii cu eczemă atopică ca o modalitate de a descoperi sensibilitățile alimentare ratate de testele SPT și RAST.65

Avantaje: APT oferă o modalitate de a analiza reacțiile mediate de celulele T la alimente. Acest tip de test poate fi făcut la persoanele care iau antihistaminice, deoarece nu depinde de degranularea mastocitelor pentru un rezultat.

Dezavantaje: Cercetarea care examinează APT pentru eczema atopică este recentă, dar rezultatele par promițătoare.64,66'68 Studiile care examinează bolile gastrointestinale au avut rezultate mixte.67,69 Testul plasturelui se efectuează cel mai adesea cu produse cosmetice, produse de curățare, bijuterii și metale care vin în contact cu pielea. Deși majoritatea clinicienilor vor folosi extracte preparate comercial, este posibil să se facă extracte alimentare din alimente proaspete. Acest lucru poate consuma timp și poate face interpretarea mai dificilă. Testul necesită o piele care nu este afectată de erupție cutanată sau eczemă și cel puțin trei vizite la medic pentru aplicare și interpretare.

Evaluare clinică: APT este utilizat experimental pentru eczema atopică și este de obicei utilizat împreună cu alte teste. O provocare alimentară orală controlată este încă necesară pentru a verifica simptomele din alimentele reactive.24

Testarea radioalergosorbanților

Testarea radioalergosorbenților (RAST) a fost primul test raportat în literatură pentru identificarea anticorpilor IgE la alergeni specifici.70 Acest test a permis testarea in vitro a

alergiilor. De-a lungul anilor, specificul alergenilor s-a schimbat, iar metoda s-a dezvoltat considerabil. Metoda de bază a testului RAST este urmată în diferite forme pe măsură ce tehnologia de testare a anticorpilor a evoluat.

Metodă: Testarea RAST este efectuată folosind ser uman pentru a măsura cantitatea de anticorpi IgE prezenți. Pe scurt, metoda implică legarea unui alergen specific la un substrat solid și adăugarea de ser uman. Anticorpii specifici din ser se leagă de alergen. Serul este clătit, lăsând în urmă anticorpii legați. Se adaugă un marker radioactiv pentru a se lega de anticorpii IgE legați de substrat. Semnalul radioactiv poate fi măsurat și este proporțional cu cantitatea de anticorp IgE specific alergenului din ser. RAST identifică reacțiile de hipersensibilitate de tip I mediate de anticorpii IgE.

Avantaje: Acest tip de testare permite identificarea alergenilor din sânge, mai degrabă decât utilizarea unui SPT. RAST pune bazele testelor de anticorpi specifici alergenilor de a doua generație, folosind aceeași metodă de bază.71 Testele de anticorpi mai noi pot măsura diferite tipuri de anticorpi, pot folosi extracte de alergeni de calitate superioară și pot folosi substraturi matrice diferite care îmbunătățesc acuratețea și sensibilitatea testului.

Dezavantaje: Testarea anticorpilor este limitativă, deoarece o persoană trebuie să fie expusă la un alergen pentru a avea anticorpi și un rezultat pozitiv. Acest tip de testare analizează în mod specific doar anticorpii IgE și este împiedicat de proteinele reactive încrucișate și agenții de testare de calitate scăzută.72,73

Evaluare clinică: testarea RAST în forma sa originală nu este utilizată în prezent. A fost înlocuită cu tehnologie cantitativă, automatizată, aducând mai multă acuratețe și precizie acestui tip de testare.70

Testul imunosorbant legat de enzime

Testul imunoabsorbant legat de enzime (ELISA) este un test de anticorpi specifici alergenului de a doua generație, cunoscut și ca imunotest în fază solidă. Tehnologia a avansat semnificativ de când RAST a fost dezvoltat în 1961, permițând o varietate de schimbări în acest tip de testare. Cele mai multe rezultate ale testelor ELISA sunt raportate calitativ (pozitiv sau negativ) sau semi-calitativ (valorile sunt repartizate în diferite clase de reactivitate).

Metodă: Testarea ELISA este similară cu RAST prin aceea că un antigen (alergen) este legat de un substrat solid și se adaugă ser sau sânge integral pentru a permite anticorpilor să se lege de alergenul testat. Proba este clătită pentru a îndepărta anticorpii nelegați și se adaugă un marker fluorescent pentru a se lega de anticorpul dorit. Testele ELISA pot fi utilizate pentru a identifica anticorpii IgE, IgG, IgA și IgM, în funcție de markerul fluorescent care este adăugat. Când se măsoară anticorpii IgE, testul analizează răspunsurile de hipersensibilitate de tip I. La măsurarea IgG, răspunsurile pot fi legate de răspunsurile de hipersensibilitate de tip II sau de tip III,

deși semnificația acestor răspunsuri la alimente nu a fost pe deplin elucidată. Testele ELISA pot fi efectuate pentru probe de sânge integral (IgG, IgA, IgM), ser (IgE, IgG, IgA, IgM), saliva (IgA) și scaun (IgA).

Avantaje: Testarea ELISA este versatilă, relativ ieftină și ușor disponibilă, ceea ce o face un instrument util de screening pentru alergiile alimentare. Relevanța clinică a anticorpilor IgG pentru alimente este încă în dezbatere.74,75 Testarea IgG este în general acceptată în literatura de specialitate pentru boala celiacă și sindromul de colon iritabil,76 dar nu și pentru alte boli.

Dezavantaje: o persoană trebuie să mănânce alimentele în cauză pentru ca aceasta să devină pozitivă la un test de anticorpi. Fără expunerea la alimente, celulele albe din sânge nu se activează și produc anticorpi. Expunerea mai frecventă la sensibilități alimentare specifice induce niveluri mai mari de anticorpi la indivizii reactivi. Dacă o persoană încetează să mănânce hrana reactivă, răspunsul anticorpilor va crește inițial, deoarece anticorpii sunt încă produși, dar nu sunt utilizați. Cantitățile de anticorpi vor scădea în timp, atâta timp cât sistemul imunitar nu este reactivat de alimente. Reacțiile încrucișate între antigeni alimentari specifici și alți agenți pot provoca o reacție pozitivă la test chiar și atunci când o persoană nu a mâncat niciodată alimentele. Semnificația acestor tipuri de reacții încrucișate este în general necunoscută.

Calitatea și forma antigenului (alimentului) testat afectează foarte mult rezultatele. Un studiu de cercetare care analizează diferențele dintre alergenii alimentari cruzi și cei procesați a arătat o reactivitate mai mare în alimentele procesate.77,78 Majoritatea antigenelor disponibile comercial sunt fabricate din alimente crude, subliniind importanța tipului și calității antigenului alimentar utilizat în testare.

Injecțiile antialergice sunt administrate special pentru a induce un răspuns de anticorpi IgG la un aliment. Dacă o persoană a primit vaccinuri împotriva alergiilor ca tratament pentru o alergie mediată de IgE, anticorpul IgG o poate proteja de un răspuns anafilactic mai sever la acel aliment.70

Evaluare clinică: Testele ELISA pentru anticorpii IgG sau IgA sunt adesea folosite de către practicienii de medicină alternativă pentru a identifica alergiile alimentare care nu au fost identificate cu metode mai convenționale, dar limitate, de examinare a anticorpilor IgE. Persoanele cu antecedente de injecții alergice sau răspunsuri anafilactice în trecut ar trebui monitorizate îndeaproape pentru o creștere a anticorpilor IgE după eliminarea alimentelor, deoarece anticorpii IgG pot crește ca mecanism de protecție la aceste persoane. Dacă o persoană are reacții multiple extrem de ridicate la o varietate de alimente, poate fi o reacție nespecifică la un reactiv de testare, mai degrabă decât reacții la alimente specifice.79 Testarea nivelurilor totale de anticorpi poate fi esențială pentru a determina dacă persoana are o încărcătură mare de anticorpi sau o reacție nespecifică la reactivii de testare.

Testele ELISA de a treia generație

Testele ELISA de a treia generație ImmunoCAP (Phadia, Uppsala, Suedia), Immulite (Deerfield, Ill.) și Turbo RAST (Hycor, Garden Grove, California) sunt sisteme automate care utilizează tehnologia de imunotestare în fază solidă pentru a identifica anticorpii IgE. efectuat examinat latex și alți alergeni de mediu. Progresele tehnologice au permis cuantificarea anticorpilor IgE și calibrarea, astfel încât diferite teste au putut fi comparate.70

Metodă: Metoda este similară cu testarea RAST și ELISA, dar utilizează o mașină automată și diferite substraturi solide pentru a crește sensibilitatea și specificitatea.

Avantaje și dezavantaje: Această tehnologie îmbunătățește tehnologia ELISA, dar este mai scumpă și, în general, este disponibilă numai pentru anticorpii IgE. Aceste a treia generație de teste ELISA IgE s-au îmbunătățit pe RAST prin dezvoltarea unei curbe doză-răspuns a IgE. Acest lucru le-a permis clinicienilor să studieze modul în care cantitatea de anticorp IgE seric a fost legată de sensibilitatea clinică prin corelarea cantităților de anticorp IgE cu rezultatele provocărilor alimentare dublu-orb, controlate cu placebo.83,84 Curbele doză-răspuns nu au fost create pentru anticorpii IgG, IgA sau IgM. Relația dintre cantitatea de anticorpi non-IgE și simptomele clinice nu a fost corelată în studiile de cercetare. Diferite sisteme nu pot fi comparate cu acuratețe în mod direct,81 deși, spre deosebire de testarea IgG și IgA, există literatură care compară diferitele metode85,86.

Evaluare clinică: Pentru identificarea alergenilor specifici IgE, aceste metode sunt mai puțin sensibile decât testarea cutanată, dar mai sensibile și mai specifice decât testarea ELISA. Testele serologice de anticorpi IgE pot ajuta la prezicerea prezenței alergiilor alimentare semnificative clinic și, prin urmare, pot reduce nevoia de provocări alimentare.84

Tehnologia Chip Microarray

Tehnologia microarray chip (ImmunoCAP-ISAC [Phadia, Uppsala, Sweden]) este o tehnologie de anticorpi IgE care utilizează serul pentru a identifica anticorpii IgE.87 Proteinele recombinante sunt utilizate ca sursă purificată de proteine alergice, permițând identificarea specifică a alergenilor.88

Metodă: Alergenii sunt legați în trei exemplare la un cip microarray. Pe cip se adaugă ser și anticorpii specifici pentru alergeni se atașează la suprafața cipului. IgE este detectată cu o IgE marcată fluorescent și citită pentru a oferi o estimare semicantitativă a cantităților de IgE.88

Avantaje și dezavantaje: Această tehnologie este utilizată pentru a identifica proteinele specifice din alimente la care o persoană reacționează. Acest lucru poate permite clinicienilor să coreleze reactivitatea clinică cu anticorpii IgE la proteine specifice din alimente73 sau să le identifice dacă apare reactivitate încrucișată cu

alimentele care poartă proteine omoloage.89'91 Acest tip de testare ar putea fi adaptat cu ușurință pentru a identifica anticorpii IgE, IgG, IgA și IgM în paralel. răspunsul la alergie.92 Testele cu microarray nu sunt considerate la fel de sensibile ca testele ELISA de a treia generație (ImmunoCAP) atunci când se folosesc aceiași alergeni.82

Evaluare clinică: Identificarea proteinelor alergice specifice din alimente ar putea permite o corelație mai mare între răspunsurile anticorpilor și răspunsurile clinice și ar putea permite o imunoterapie mai specifică.92,93.

Metode Energetice

Metodele energice de testare a sensibilității alimentare (electroacupunctură conform Voll, testarea Vega, testarea Carroll, kinesiologia aplicată, screeningul electrodermic [EDS] și terapia de biorezonanță) sunt câteva dintre modalitățile prin care unii practicieni de medicină alternativă testează sensibilitățile sau intoleranțe alimentare. Ei măsoară răspunsul energetic la alimente sau alte substanțe, cum ar fi medicamente, suplimente și hormoni.

Metode: Metodele acestor tipuri de teste variază și, în general, nu sunt elucidate. Majoritatea par să măsoare rezistența galvanică a pielii printr-un circuit electric.

Avantaje și dezavantaje: Unii practicieni au raportat un succes bun cu aceste tipuri de dispozitive în identificarea sensibilităților alimentare. Studiile clinice care utilizează testarea Vega și EDS nu au arătat că acestea sunt de încredere în comparație cu testarea alergică tradițională.94,95 O revizuire a literaturii de kinesiologie aplicată a arătat că studiile nu sunt de încredere, deși multe dintre studiile citate într-o revizuire au arătat rezultate favorabile.96

Evaluare clinică: Din punct de vedere științific, metodele de testare energetică nu sunt susținute în literatură. Unii practicieni pot considera că aceste tehnici sunt instrumente utile, dar nu ar trebui să se bazeze exclusiv pe acest tip de testare pentru diagnosticarea și tratamentul sensibilităților alimentare.

Alte metode de testare

Alte metode de testare, inclusiv testarea răspunsului limfocitelor (ELISA/ACT), testarea variabilității dimensiunii celulelor (ALCAT), testarea neutralizării provocării, testarea alergiilor alimentare citotoxice și tehnicile Nambudripad de eliminare a alergiilor (NAET), au fost utilizate pentru testarea și tratamentul sensibilității alimentare. Dovezile anecdotice sunt pozitive pentru multe dintre aceste metode de testare,97,98, dar studii științifice sistematice fie nu au fost efectuate pentru a verifica relevanța clinică a acestor metode, fie au arătat că testele sunt nesigure și discutabile din punct de vedere clinic. într-un studiu care examinează reproductibilitatea și fiabilitatea acestei metode de testare.105

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE PENTRU TESTAREA ALERGIEI ALIMENTARE

Lista simptomelor alergiilor alimentare crește tot timpul. Acesta variază de la simptome acceptate în mod tradițional, cum ar fi anafilaxia și urticaria, până la simptome mai puțin acceptate în general, cum ar fi dureri de cap, diaree, oboseală și dureri articulare. Testele pentru alergii alimentare pot oferi clinicienilor instrumente bune pentru dezvoltarea unui plan de tratament pentru persoanele cu o mare varietate de simptome. Tratamentul oricărui tip de alergie sau sensibilitate alimentară depinde de o varietate de factori. Un istoric medical detaliat, un examen fizic și teste de laborator trebuie întotdeauna luate în considerare atunci când alegeți un test de alergie alimentară și interpretați rezultatele.

Atunci când alegeți ce tip de test de alergie alimentară să efectuați, luați în considerare tipurile de reacții pe care pacientul le-a avut în trecut. Dacă există antecedente de anafilaxie sau dificultăți de respirație asociate cu alimente, atunci ar trebui luat în considerare un test care evaluează un răspuns de sensibilitate de tip I. Testarea ELISA pentru anticorpi IgG (și posibil IgA și IgM) poate fi utilă pentru o mare varietate de simptome. Consultați Caseta 15-1 pentru o listă a posibilelor reacții. Răspunsurile anticorpilor IgG la alimente sunt observate clinic6,106, dar relevanța este încă dezbătută în literatura științifică.107'111 O persoană poate avea simptome legate de sensibilitatea alimentară și să nu aibă alimente reactive la un test.

Multe dintre testele de alergie alimentară disponibile nu sunt standardizate de Institutul de Standarde Clinice și de Laborator, astfel încât rezultatele între companii nu pot fi comparate. Unele teste nu sunt coerente intern și nu sunt comparabile cu alte laboratoare, așa cum se arată într-un mic studiu care a examinat mai multe probe trimise la două laboratoare diferite.105 Un clinician poate testa dacă un laborator este consecvent intern trimițând la același laborator două probe de la aceeași persoană și aceeași prelevare de sânge, dar sub nume diferite. Rezultatele ar trebui să fie aproape identice. Acest lucru se poate face și pentru a testa acuratețea unora dintre metodele energetice de testare a sensibilității alimentare. Acest lucru poate ajuta clinicianul să fie mai încrezător în reproductibilitatea și consistența rezultatelor testelor.

Relația dintre metodele de testare non-IgE și boală nu este bine reprezentată în literatura de cercetare. Clinicienii încep să recunoască importanța abordării alergiilor alimentare atunci când tratează o varietate de plângeri. Alimentele au rol în scăderea inflamației din organism și pot fi folosite pentru a trata bolile inflamatorii. Sistemul imunitar are o prezență extinsă în intestine și, lucrând cu modul în care organismul acceptă alimentele, toleranța orală ar putea fi restabilită cu implicații în multe procese ale bolii (vezi Caseta 15-1).

P CONCLUZII

Testele pentru alergii alimentare ar trebui utilizate în practica clinică pentru a confirma sau exclude un diagnostic suspect de alergii alimentare și ca instrument de motivare a modificărilor dietei. Selectarea testelor de diagnosticare a alergiilor și interpretarea rezultatelor trebuie să fie dirijată de istoricul clinic al persoanei. Studiile viitoare de cercetare ar trebui să abordeze semnificația clinică a anticorpilor IgG, IgA și IgM la anumite alimente și să coreleze simptomele fizice cu eliminarea alergiilor alimentare. Alimentele pot

fi un medicament în bolile cronice atunci când alimentele care cauzează inflamații sunt eliminate din dietă. Diagnosticarea bolilor legate de alimentație va deveni mai ușoară pe măsură ce metodele de diagnosticare a alergiilor alimentare continuă să se îmbunătățească.

CASETA 15-1 Reacții de sensibilitate la alimente

Reacții cutanate: mâncărime, arsuri, urticarie, pete roșii, transpirații, eczeme, psoriazis, alte erupții cutanate.

Ureche, nas și gât: strănut, nas care curge, durere sau uscăciune în gât, răgușeală, zgomot în urechi, amețeli.

Ochi: încețoșare, pete în fața ochilor, lăcrimare, durere, zvâcnire, sensibilitate la lumină, roșeață, umflarea pleoapelor.

Respiratorie: respirație șuierătoare, formare de mucus, dificultăți de respirație, constricție în piept, astm.

Cardiovasculare: bătăi inimii, ritm cardiac crescut, înroșire, furnicături, leșin.

Gastrointestinal: Salivație crescută, afte, indigestie, balonare, dureri de stomac, arsuri la stomac, colici, constipație, dureri abdominale, diaree, gaze, mâncărime sau arsuri ale rectului sau anusului. De asemenea, cineva poate experimenta o creștere în greutate din cauza sensibilităților alimentare.

Genito-urinar: urinare frecventă, urgentă sau dureroasă; incapacitatea de a controla vezica urinară; mâncărime; deversare; durere; retenție de apă.

Musculo-scheletice: oboseală, slăbiciune, durere, umflături, rigiditate a articulațiilor, dureri de spate.

Sistem nervos: cefalee, migrenă, somnolență, incapacitate de concentrare, depresie, iritabilitate, neliniște, hiperactivitate, amețeli, amorțeală, tremor.

Această listă este doar o listă parțială a simptomelor care pot răspunde la eliminarea alergiilor sau sensibilităților alimentare. Multe dintre aceste reacții au o varietate de cauze posibile și trebuie evaluate în funcție de tabloul clinic prezentat. Unele reacții pot fi mediate neimun și să nu fie pozitive la un test de sensibilitate alimentară.

REFERINȚE

Sampson HA. Actualizare despre alergia alimentară.

J Allergy Clin Immunol. 2004;113: 805-819:quiz 820.

Sicherer S, Sampson H. Alergie alimentare.

J Allergy Clin Immunol. 2006;117: S470-S475.

Osterballe M, et al. Prevalența hipersensibilității alimentare la o populație neselectată de copii și adulți. Pediatr Alergy Immunol. 2005;16:567-573.

Johansson SG și colab. O nomenclatură revizuită pentru alergie. O declarație de poziție EAACI din partea grupului operativ al nomenclaturii EAACI. Alergie. 2001;56:813-824.

Johansson SG și colab. Nomenclatură revizuită pentru alergie pentru uz global: Raport al Comitetului de revizuire a Nomenclaturii Organizației Mondiale pentru Alergie, octombrie 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004;(113):832-836.

Bernardi D, et al. E timpul să reconsiderăm valoarea clinică a imunoglobulinei G4 pentru alimente? Clin Chem Lab Med. 2008;46:687-690.

Bock S, şi colab. Studii ale reacțiilor de hipersensibilitate la alimente la sugari și copii. J Allergy Clin Immunol. 1978;62:327-334.

Sampson HA, Burks AW. Mecanisme de alergie alimentară. Annu Rev Nutr. 1996;16:161-177.

Burks AW, et al. Dermatită atopică și reacții de hipersensibilitate alimentară. J Pediatr. 1998;132:132-136.

Sampson HA, McCaskill CC. Hipersensibilitate alimentară și dermatită atopică: evaluarea a 113 pacienți. J Pediatr. 1985;107:669-675.

Eigenmann PA, şi colab. Prevalența alergiei alimentare mediate de IgE în rândul copiilor cu dermatită atopică. Pediatrie. 1998;101(3):E8.

Sicherer SH. Manifestări ale alergiei alimentare: evaluare şi management. Am Fam Phys. 1999;59:415-424, 429-430.

James JM. Manifestări respiratorii ale alergiei alimentare. Pediatrie. 2003;111:1625-1630.

Toskala E, et al. Astmul și rinita profesională cauzate de proteinele din lapte. J Occup Environ Med. 2004;46:1100-1101.

Liacouras CA, et al. Esofagită eozinofilă: o experiență de 10 ani la 381 de copii. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3:1198-1206.

Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Esofagită eozinofilă. N Engl J Med. 2004;351:940-941.

Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Esofagită eozinofilă: nu sunt doar lucruri pentru copii. Gastro-intestin Endoscop. 2002;56:260-270.

Talley NJ, și colab. Gastroenterita eozinofilă: un studiu clinicopatologic al pacienților cu boală a mucoasei, stratului muscular și țesuturilor subseroase. Intestin. 1990;31:54-58.

Hjorth N, Roed-Petersen J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. Dermatita de contact. 1976;2:28-42.

Heiner DC, Sears JW, Kniker WT. Precipitine multiple în laptele de vacă în bolile respiratorii cronice. Un sindrom care include o creştere slabă, simptome gastrointestinale, dovezi de alergie, anemie cu deficit de fier și hemosideroză pulmonară. Am J Dis Copil. 1962;103:634-654.

Lee SK, şi colab. Boala pulmonară indusă de lapte de vacă la copii. Adv Pediatr. 1978;25:39-57.

ID-ul dealului. Care sunt sensibilitatea și specificitatea testelor serologice pentru boala celiacă? Sensibilitatea și specificitatea variază în diferite populații? Gastroenterol. 2005;128(4 suppl 1):S25-S32.

Sicherer SH. Sindromul de enterocolită indusă de proteine alimentare: prezentări de caz și lecții de management. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:149-156.

Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA. Alergia alimentară: reacții adverse la alimente și aditivi alimentari. a 4-a ed. Malden, MA. Editura Blackwell;2008:613, xv.

Bentley SJ, Pearson DJ, Rix KJ. Hipersensibilitate alimentară în sindromul colonului iritabil. Lancet. 1983;2:295-297.

Firer MA, Hosking CS, Hill DJ. Alergia la laptele de vacă și eczema: modele ale răspunsului anticorpilor la laptele de vacă în bolile alergice ale pielii. Clin Alergy. 1982;12:385-390.

Jones VA, şi colab. Intoleranța alimentară: un factor major în patogeneza sindromului de colon iritabil. Lancet. 1982;2:1115-1117.

Vojdani A. Detectarea anticorpilor IgE, IgG, IgA și IgM împotriva antigenelor alimentare crude și procesate. Nutr Metab (Londra). 2009;6:22.

Mayer L, și colab. Toleranță orală la antigenele proteice. Alergie. 2001;56(suppl 67): 12-15.

Weiner HL, Mayer LF. Toleranța orală: mecanisme și aplicații. Introducere. Ann NY Acad Sci. 1996;778:xiii-xviii.

Strober W, Kelsall B, Marth T. Toleranţă orală. J Clin Immunol. 1998;18:1-30.

Garside P, Mowat AM. Mecanisme de toleranţă orală. Crit Rev Immunol. 1997;17(2):119-137.

Friedman A, Weiner HL. Inducerea anergiei sau supresia activă în urma toleranței orale este determinată de doza antigenului. Proc Natl Acad Sci US A. 1994;91:6688-6692.

Hafler DA, et al. Administrarea orală a mielinei induce celule T secretoare de TGF-beta 1 antigen-specific la pacienții cu scleroză multiplă. Ann NY Acad Sci. 1997;835:120-131.

Strobel S. Toleranta orala neonatala. Ann NY Acad Sci. 1996;778:88-102.

Kunimoto DY, Ritzel M, Tsang M. Rolurile IL-4, TGF-beta și LPS în comutarea IgA. Eur Cytokine Netw. 1992;3:407-415.

Brandt EB, et al. Mastocitele sunt necesare pentru diareea orală experimentală indusă de alergeni. J Clin Invest. 2003;112(11):1666-1677.

Li XM, şi colab. Un model murin de hipersensibilitate la laptele de vacă mediată de IgE. J Allergy Clin Immunol. 1999;103: 206-214.

Berin MC, et al. Influența mastocitelor asupra căilor de transport al antigenului transepitelial în intestinul de șobolan.

J Immunol. 1998;161:2561-2566.

Jakobsson I. Permeabilitatea intestinală la copii de diferite vârste și cu diferite boli gastrointestinale. Pediatr Alergy Immunol. 1993;4(3 suppl):33-39.

Troncone R, și colab. Creșterea permeabilității zahărului intestinal după provocare la copiii cu alergie sau intoleranţă la laptele de vacă. Alergie. 1994;49:142-146.

Laudat A, et al. Testul de permeabilitate intestinală aplicat la diagnosticul alergiei alimentare în pediatrie. West Indian Med J. 1994;43:87-88.

Larche M, Akdis CA, Valenta R. Imunologice mecanismes of allergenspecific immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2006;6:761-771.

Akdis M. Răspuns imunitar sănătos la alergeni: celule de reglare T și multe altele. Curr Opin Immunol. 2006;18:738-744.

Umetsu DT, DeKruyff RH. Un rol pentru celulele T ucigașe naturale în astm. Nat Rev Immunol. 2006;6:953-958.

Golden DB, et al. Rezultatele alergiei la înțepăturile de insecte la copii, cu și fără imunoterapie cu venin. N Engl J Med. 2004;351:668-674.

Mitre E, Nutman TB. Memoria IgE: persistența răspunsurilor IgE specifice antigenului la ani după tratamentul infecțiilor filariale umane. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:939-945.

Murphy KP, și colab. Imunobiologia lui Janeway. a 7-a ed. New York: Garland Science; 2008:887, xxi.

Hannuksela M, Lahti A. Reacții imediate la fructe și legume. Dermatita de contact. 1977;3:79-84.

Amlot PL și colab. Sindromul de alergie orală (OAS): simptome de hipersensibilitate mediată de IgE la alimente. Clin Alergy. 1987;17(1):33-342.

Isolauri E, Turjanmaa K. Testarea combinată a pielii și a plasturelui îmbunătățește identificarea alergiei alimentare la sugarii cu dermatită atopică. J Allergy Clin Immunol. 1996;97:9-15.

Kekki OM, Turjanmaa K, Isolauri E. Diferențele de reactivitate la înțeparea pielii și la patch-test sunt legate de eterogenitatea eczemei atopice la sugari. Alergie. 1997;52:755-759.

Mitchell EB, et al. Bazofile în locurile de testare a plasturelui induse de alergen în dermatita atopică. Lancet. 1982;1:127-130.

Turjanmaa K, și colab. Document de poziție EAACI/GA2LEN: starea actuală a testului de plasture atopie. Alergie. 2006;61: 1377-1384.

Bernstein M, Day JH, Welsh A. Provocarea alimentară dublu-orb în diagnosticul sensibilității alimentare la adult. J Allergy Clin Immunol. 1982;70:205-210.

Bock SA, et al. Provocare alimentară dublu-orb, controlată cu placebo (DBPCFC) ca procedură de birou: un manual. J Allergy Clin Immunol. 1988;82:986-997.

Bock SA, Atkins FM. Tipare de hipersensibilitate alimentară pe parcursul a șaisprezece ani de provocări alimentare dublu-orb, controlate cu placebo. J Pediatr. 1990;117:561-567.

Sampson HA. Alergie alimentară. Partea 2: diagnostic și management. J Allergy Clin Immunol. 1999;103:981-989.

Hârtia de poziție. Standardizarea alergenilor și teste cutanate. Academia Europeană de Alergologie și Imunologie Clinică. Alergie. 1993;48(14 suppl):48-82.

Hefle SL, et al. Comparație dintre extractele comerciale de testare a pielii de arahide. J Allergy Clin Immunol. 1995;95:837-842.

Herian AM, Bush RK, Taylor SL. Conținutul de proteine și alergeni al extractelor comerciale de testare a pielii pentru boabe de soia. Clin Exp Alergie. 1992;22:461-468.

Ortolani C, et al. Compararea rezultatelor testelor de prick cutanat (cu alimente proaspete și extracte alimentare comerciale) și RAST la 100 de pacienți cu sindrom de alergie orală.

J Allergy Clin Immunol. 1989;83:683-690.

Niggemann B, Ziegert M, Reibel S. Importanța dimensiunii camerei pentru rezultatul testării cu plasture atopie la copiii cu dermatită atopică și alergie alimentară. J Allergy Clin Immunol. 2002;110:515-516.

Niggemann B, Reibel S, Wahn W. The atopy patch test (APT)- un instrument util pentru diagnosticarea alergiei alimentare la copiii cu dermatită atopică. Alergie. 2000;55:281-285.

Langeveld-Wildschut EG, et al. Evaluarea testului de plasture atopie și a reacției cutanate în fază târzie ca modele relevante pentru studiul inflamației alergice la pacienții cu eczemă atopică. J Allergy Clin Immunol. 1996;98:1019-1027.

Majamaa H, și colab. Alergia la grâu: acuratețea diagnosticului testelor de înțepătură și plasture cutanate și IgE specifice. Alergie. 1999;54:851-856.

Seidenari S, et al. Testarea combinată a pielii și a plasturelui îmbunătățește identificarea pacienților alergici la arahide cu dermatită atopică. Alergie. 2003;58:495-499.

Vanto T, și colab. Testul plasturelui, testul cutanat și IgE specifice laptelui seric ca instrumente de diagnosticare în alergia la laptele de vacă la sugari. Alergie. 1999;54:837-842.

De Boissieu D, Waguet JC, Dupont C. Testele de plasture atopie pentru detecția alergiei la lapte de vacă cu simptome digestive.

J Pediatr. 2003;142:203-205.

Hamilton RG, Adkinson Jr NF. Teste in vitro pentru diagnosticul tulburărilor mediate de IgE. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:213-225.

Hamilton R. Evaluarea clinică de laborator a hipersensibilității dependente de IgE. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:687-701.

Adkinson Jr NF. Testul de radioalergosorbent în 1981-limitări și perfecționări. J Allergy Clin Immunol. 1981;67:87-89.

Steckelbroeck S, Ballmer-Weber BK, Vieths S. Potențialul, capcanele și perspectivele de diagnosticare a alergiilor alimentare cu alergeni recombinanți sau epitopi secvențiali sintetici. J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1323-1330.

Niggemann B, Gruber C. Proceduri de diagnostic neprobate în bolile alergice mediate de IgE. Alergie. 2004;59: 806-808.

Stapel SO, şi colab. Testarea IgG4 împotriva alimentelor nu este recomandată ca instrument de diagnostic: Raportul EAACI Task Force*. Alergie. 2008;63:793-796.

Atkinson W. Eliminarea alimentelor bazată pe anticorpi IgG în sindromul intestinului iritabil: un studiu controlat randomizat. Intestin. 2004;53:1459-1464.

Lemon-Mule H, și colab. Modificări imunologice la copiii cu alergie la ouă care ingerează ou intens încălzit. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:977-983.

Vojdani A. Detectarea anticorpilor IgE, IgG, IgA și IgM împotriva antigenelor alimentare crude și procesate. Nutr Metab. 2009;6(1):22.

Ortolani C, et al. Probleme de diagnostic datorate reacțiilor încrucișate în alergia alimentară. Alergie. 1998;53:58-61.

Biagini RE, et al. IgE specifice latexului: caracteristicile de performanță ale testului IMMULITE 2000 3gAllergy în comparație cu testarea cutanată. Ann Alergy Astm Immunol. 2006;97:196-202.

Cox L, și colab. Perle și capcane ale testării de diagnosticare a alergiilor: raport de la Colegiul American de Alergie, Astm și Imunologie/Academia Americană de Alergie, Astm și Imunologie Specific IgE Test Task Force. Ann Alergy Astm Immunol. 2008;101:580-592.

Eckman J, Saini SS, Hamilton RG. Evaluarea diagnostică a bolilor alergice legate de alimente. Alergie Astm Clin Immunol. 2009;5(1):2.

Sampson HA. Utilitatea concentrațiilor de IgE specifice alimentelor în prezicerea alergiei alimentare simptomatice. J Allergy Clin Immunol. 2001;107:891-896.

Sampson HA, Ho DG. Relația dintre concentrațiile de IgE specifice alimentelor și riscul provocărilor alimentare pozitive la copii și adolescenți. J Allergy Clin Immunol. 1997;100:444-451.

Paganelli R, et al. Anticorpi IgE specifici în diagnosticul bolii atopice. Evaluarea clinică a unui nou sistem de testare in vitro, UniCAP, în șase clinici europene de alergie. Alergie. 1998;53:763-768.

Li TM, și colab. Dezvoltarea și validarea unui test IgE specific alergenilor de a treia generație pe analizorul IMMULITE 2000 cu acces aleatoriu continuu. Ann Clin Lab Sci. 2004;34:67-74.

Hiller R, și colab. Molecule de alergen microarrayed: gatekeepers de diagnostic pentru tratamentul alergiilor. FASEB J. 2002;16:414-416.

Harwanegg C, și colab. Alergeni recombinați microarrayed pentru diagnosticarea alergiei. Clin Exp Alergie. 2003;33:7-13.

Sicherer SH. Implicațiile clinice ale alergenilor alimentari reactivi încrucișați. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:881-890.

Jones SM și colab. Reactivitate încrucișată imunologică între cerealele și ierburi la copiii cu hipersensibilitate alimentară. J Allergy Clin Immunol. 1995;96:341-351.

Soeria-Atmadja D, et al. Analiza statistică multivariată a măsurătorilor anticorpilor IgE la scară largă dezvăluie relații cu extractul de alergen la indivizii sensibilizați. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:1433-1440.

Steckelbroeck S, Ballmerweber B, Vieths S. Potențialul, capcanele și perspectivele de diagnosticare a alergiilor alimentare cu alergeni recombinanți sau epitopi secvențiali sintetici. J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1323-1330.

Jahn-Schmid B, și colab. Microarray de alergeni: comparație între microarray folosind alergeni recombinanți cu metodele convenționale de diagnosticare pentru a detecta imunoglobulina E. Clin Exp Allergy serică specifică alergenilor. 2003;33:1443-1449.

Lewith GT și colab. Este testarea electrodermică la fel de eficientă ca și testele cutanate pentru diagnosticarea alergiilor? Un studiu de proiectare bloc randomizat, dublu orb. BMJ. 2001;322:131-134.

Semizzi M, și colab. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, privind acuratețea diagnosticului unui test electrodermic la subiecții alergici. Clin Exp Alergie. 2002;32:928-932.

Klinkoski B, Leboeuf C. O revizuire a lucrărilor de cercetare publicate de Colegiul Internațional de Kinesiologie Aplicată din 1981 până în 1987.

J Manipulative Physiol Ther. 1990;13:190-194.

Deuster PA. Un nou tratament pentru fibromialgie îmbunătățește rezultatele clinice într-un studiu comunitar. J Dureri musculo-scheletale. 1998;6(2):133-149.

Terwee CB. Tratamentul de succes al alergiei alimentare cu tehnicile Nambudripad de eliminare a alergiilor (NAET) la un copil de 3 ani: un raport de caz. Jurnalul de cazuri. 2008;1:166.

Bindslev-Jensen C, Poulsen LK. Ce știm în prezent despre testul ALCAT și ce ne lipsește? Alergie Monogr. 1996;32:228-232.

Lieberman P, și colab. Studiu controlat al testului alimentar citotoxic. JAMA. 1975;231(7):728-730.

Beyer K, Teuber SS. Diagnosticarea alergiilor alimentare: proceduri științifice și nedovedite. Curr Opin Alergie Clin Immunol. 2005;5:261-266.

Gerez IF, și colab. Teste de diagnostic pentru alergie alimentară. Singapore Med J. 2010;51:4-9.

Teuber SS, Porch-Curren C. Abordări diagnostice și terapeutice nedovedite ale alergiei și intoleranței alimentare. Curr Opin Alergie Clin Immunol. 2003;3:217-221.

Wuthrich B. Tehnici nedovedite în diagnosticul alergiei. J Investig Allergol Clin Immunol. 2005;15:86-90.

Hodsdon W, Zwickey H. NMJ Original Research. Reproductibilitatea și fiabilitatea a două metode de testare a alergiilor alimentare. Natural Med J. 2010;2:8-13.

Aalberse RC, et al. Imunoglobulina G4: un anticorp ciudat. Clin Exp Alergie. 2009;39:469-477.

Lilja G, și colab. Nivelurile serice ale subclaselor de IgG în raport cu IgE și boala atopică la începutul sugarului. Clin Exp Alergie. 1990;20(4):407-413.

Morgan JE, Daul CB, Lehrer SB. Relațiile dintre anticorpii IgG specifici pentru creveți și reacțiile adverse imediate la provocarea creveților. J Allergy Clin Immunol. 1990;86:387-392.

Barnes RM. Anticorpi IgG și IgA la antigenele dietetice în alergia și intoleranța alimentară. Clin Exp Alergie. 1995;25(suppl 1):7-9.

Sletten GB, et al. Modificările răspunsurilor umorale la beta-lactoglobulină la pacienții toleranți sugerează un rol special pentru IgG4 în alergia întârziată, non-mediată de IgE, la laptele de vacă. Pediatr Alergy Immunol. 2006;17:435-443.

Shek LP, și colab. Răspunsuri umorale și celulare la proteinele din laptele de vacă la pacienții cu tulburări mediate de IgE induse de lapte și non-mediate de IgE. Alergie. 2005;60:912-919.

Genomica, nutrigenomica, nutrigenetica și calea medicinei personalizate

T. Michael Culp, MA, NMD și Patrick Hanaway, MD

P INTRODUCERE

Cu aproximativ 3 miliarde de ani în urmă, experimentul cunoscut sub numele de „viață” a început pe Pământ. Toate creaturile vii din cele cinci regate descind dintr-un singur strămoș comun. Știm că toate creaturile de pe această planetă sunt înrudite între ele, deoarece toți împărtășim același „limbaj al vieții” digital, cunoscut sub numele de ADN și ARN, format din cinci acizi nucleici simpli, conectați de-a lungul unui lanț de fosfat de zahăr. Dacă l-am putea întâlni pe progenitorul nostru primordial, s-ar putea să nu-l recunoaștem deloc ca fiind viu. Bănuim că nu a fost altceva decât un receptor-catalizator ARN care s-a replicat cumva prin consumul de substanțe chimice în mediul său imediat. Aceste „ribo-organisme” simple au fost în mod inerent instabile, formându-se și destrăgându-se destul de ușor. Doar peste sute de milioane de ani, aceste organisme au câștigat mai multă stabilitate atunci când ARN-ul

monocatenar a evoluat în ADN dublu catenar și chiar mai multă stabilitate când ADN-ul a început să codifice proteine care vor evolua în cele din urmă în structură celulară.1

Inerent acestei narațiuni este un fapt central care este ușor de trecut cu vederea: viața a început și continuă să evolueze în medii specifice. Cu toții cunoaștem ghicitoarea clasică, „Care a fost primul, găina sau oul?" Din perspectiva biologiei evoluționiste, aceasta nu este o ghicitoare, deoarece strămoșii puiului și ouăle lor au precedat sosirea puiului cu cel puțin 100 de milioane de ani. Cu toate acestea, la o reflecție mai atentă, ghicitoarea pune o întrebare mult mai profundă și mai nedumerită: „Care este relația dintre individ și mediul său, între pui și oul său?" Un mediu primitor trebuia să preceadă dezvoltarea vieții și nicio viață nouă nu poate evolua dacă nu există un mediu care să o susțină, dar mediile se schimbă în timp, iar o specie trebuie să se schimbe pentru a se adapta noilor schimbări din mediul său sau să dispară invariabil, așa cum au făcut marea majoritate a speciilor care au trăit pe această planetă. Premisa centrală a marii teorii a lui Charles Darwin despre originea speciilor vorbește despre supraviețuirea celui mai apt, dar de-a lungul timpului specia cea mai aptă este cea care se poate adapta cel mai bine unui mediu în schimbare. Adaptarea nu este exclusivă pentru dezvoltarea de noi specii, dar joacă, de asemenea, un rol critic în supraviețuirea oricărui individ din cadrul unei specii.

Secolul XXI poate fi amintit ca fiind secolul în care știința a început cu adevărat să înțeleagă interacțiunea complexă dintre informația genetică inerentă fiecărui individ și mediul la care este expus acel individ.

P GENE ȘI MEDIU-NATURA ȘI CREȘTIREA

„Mediul" este înțeles în general în genetică pentru a include tot ceea ce nu este informația genetică sau genomul în sine. Mediul include clima, mediul fizic, substanțele chimice sau toxine exogene și agenți infecțioși, dar include și dieta, stilul de viață și factorii comportamentali. Oamenii de știință credeau cândva că genele erau arhive imuabile de informații digitale care codificau pur și simplu proteinele, care, la rândul lor, determinau structura și funcția corpului (analogic) al unui individ. Cu toate acestea, acum este de necontestat faptul că expresia genelor este afectată în mod substanțial și sensibilă la schimbările de mediu. Genele răspund literalmente la mediul la care sunt expuse.2 Deoarece genele răspund la mediul în care le supunem, mediul însuși poate fi manipulat în mod proactiv pentru a modifica expresia genelor și, prin urmare, pentru a schimba starea de sănătate a individului. Aceasta este premisa centrală a genomicii preventive sau funcționale.

În simfonia interactivă dintre gene și mediu, echilibrul dintre cele două poate fi alterat ori de câte ori oricare se schimbă. Deoarece mediul este în mod inerent imprevizibil, o strategie eficientă pentru a crește șansele de supraviețuire a fost promovarea variației genetice în cadrul unei specii, deoarece indivizii ușor modificați pot supraviețui schimbărilor de mediu, în timp ce alții nu. Este mai degrabă ca o strategie pentru câștigarea la loterie: șansele de câștig cresc liniar odată cu varietatea mai mare de numere pe care o poți alege. Varietatea poate fi cu adevărat condimentul vieții. Dacă populațiile dintr-o singură specie diverg în

medii diferite, presiunea selectivă în timp poate duce în cele din urmă la crearea de specii separate.

Genomul uman este compus din aproximativ 3 miliarde de nucleotide de cod genetic. Dacă îți compari ADN-ul cu următoarea persoană pe care se întâmplă să o întâlnești, vei descoperi că aproximativ 1 din 1000 de nucleotide sunt diferite. Asta înseamnă că există 3 milioane de motive pentru care voi doi nu sunteți la fel. Aceste variații subtile ale codului genetic sunt cunoscute sub denumirea de polimorfisme (literalmente, „multe forme", deoarece dacă modificarea codului genetic are ca rezultat o substituție de aminoacizi, proteinele rezultate vor avea forme diferite și funcții ușor modificate). Aceste polimorfisme sunt în mare măsură responsabile pentru individualitatea noastră biochimică. Polimorfismele noastre ne ajută să ne facem indivizi unici. Există multe tipuri de polimorfisme, dar de departe cel mai comun este polimorfismul cu o singură nucleotidă (abreviat SNP și pronunțat „snip"), în care o singură nucleotidă a ADN-ului este alterată. Suma totală a tuturor polimorfismelor unui individ afectează în mod semnificativ sinteza proteinelor și funcția fiziologică, făcând fiecare individ unic din punct de vedere biologic și biochimic.

P DE CE EXISTĂ POLIMORFISME?

Teoria selecției naturale are două principii centrale: (1) toate organismele concurează pentru resurse limitate și (2) organismele cu un anumit avantaj în achiziționarea acestor resurse au mai multe șanse să supraviețuiască, să prospere și să transmită acest avantaj descendenților lor. Variațiile polimorfe sunt sursa finală a acestor avantaje. Toate polimorfismele care se dovedesc a fi comune la o specie trebuie să ofere un avantaj adaptiv pentru supraviețuirea într-un anumit mediu. Polimorfismele genetice se păstrează și devin mai răspândite la o specie atunci când oferă o șansă mai bună de supraviețuire sau de reproducere. Greutatea cumulativă a ușoarelor variații genetice în timp este mijlocul prin care apare variabilitatea în cadrul unei specii și prin care apar și noi specii. Totuși, ceea ce poate fi bun pentru o specie și evoluția ei poate să nu fie bine pentru un anumit individ, deoarece presiunile de mediu exercitate asupra unei specii de-a lungul a milioane de ani pot fi foarte diferite de mediul întâlnit în prezent.

La indivizi, genele polimorfe modificate (moștenirea evoluției) produc proteine modificate, iar proteinele modificate prezintă funcții modificate. Pentru orice individ, funcția modificată a proteinei poate fi benefică, neutră sau dăunătoare, în funcție de mediul la care este expus. Polimorfismele predominante sunt susceptibile de a fi benefice în anumite medii, dar dăunătoare în altele. Deoarece nu ne putem schimba genele, scopul genomicii preventive este de a modifica mediul unui individ pe baza variațiilor genetice specifice ale acestuia, pentru a-și optimiza potențialul genetic. Genele în sine nu pot fi modificate, dar expresia genelor poate fi. Una dintre concepțiile greșite comune ale polimorfismelor este că ele dezvăluie doar limitări, dar, în realitate, dezvăluie potențialul unui individ.

P NUTRIGENETICA SI NUTRIGENOMICA

Dintr-o perspectivă clinică, schimbările în dietă reprezintă o modalitate majoră de a modifica echilibrul genei-mediu și de a îmbunătăți sănătatea unui individ. Două domenii distincte, dar interconectate de cercetare și cunoaștere sunt în curs de dezvoltare. Nutrigenetica, denumită și nutriție personalizată, se bazează pe înțelegerea faptului că polimorfismele noastre genetice schimbă modul în care răspundem fiziologic la anumite nutrienți. Studiind polimorfismele specifice și răspunsul lor fiziologic la nutrienți specifici, putem determina un regim nutrițional mai optim pentru un anumit individ pe baza polimorfismelor sale specifice. Nutrigenomica, dimpotrivă, se concentrează asupra efectelor unor nutrienți specifici (atât macro, cât și micro) asupra genomului în ansamblu și, ulterior, asupra fondului total de proteine rezultat al organismului (proteomul) și asupra întregii activități metabolice ulterioare a acestuia (metabolomul).2,3.

Hrana este, prin definiție, derivată din alte organisme vii. Inerent oricărui aliment este un cod de informare pe care îl citim și îl interpretăm mâncând acel aliment. Există un schimb literal de informații care trece între cel mâncat și cel care mănâncă. Deloc surprinzător, esențial pentru viață este capacitatea noastră de a ne coordona activitățile metabolice cu disponibilitatea nutrienților. Semnalele din lumea exterioară (mâncare, toxine, vreme, stres etc.) pornesc și dezactivează anumite procese metabolice pentru a ne îmbunătăți șansele de supraviețuire într-o lume în continuă schimbare.4

Cel mai extrem exemplu al interacțiunii dintre disponibilitatea hranei și schimbarea metabolică este situația, obișnuită în natură, când nu este disponibil deloc hrană, adică foametea. Clive McCay de la Universitatea Cornell în anii 1930 a descoperit că, prin restricția aportului de calorii la șobolani cu cel puțin 25% față de nivelul de hrănire gratuită, el ar putea crește substanțial speranța de viață medie și extremă a acestora, a întârzia vârsta de apariție a tumorii, a întârzia încetarea funcției de reproducere și a păstra homeostazia funcțională sau capacitatea de răspuns la stres nu a demonstrat. longevitate de la restricția calorică. Restricția calorică scade nivelul de expunere la insulină, care, la rândul său, scade expunerea globală la factorul de creștere, îmbunătățește menținerea funcției mitocondriale în scădere în vârstă și ajută la menținerea unui echilibru favorabil pe termen lung al antagonismului insulină-hormon de creștere.6 Dintr-o perspectivă evolutivă, acest lucru are sens intuitiv. Doar atunci când caloriile sunt abundente, o persoană are resursele metabolice pentru creștere și reproducere. Supraviețuirea în perioadele de foamete necesită schimbări metabolice care conservă resursele și promovează repararea, deoarece creșterea nu este o opțiune.7

Reducerea aportului de calorii nu numai că scade expunerea generală la insulină, dar acum se știe că activează transcripția unei familii de gene cunoscute sub numele de sirtuine (SIRT). Enzimele SIRT par să fi apărut pentru prima dată în eucariotele primordiale, posibil pentru a le ajuta să facă față condițiilor adverse, cum ar fi foametea, iar astăzi se găsesc în toate plantele, drojdiile și animalele. Ca răspuns la restricția calorică, SIRT-1 stimulează producerea de noi mitocondrii în mușchii scheletici și celulele hepatice, crescând astfel capacitatea de reparare metabolică și producere de energie. Noile mitocondrii produc mai puțini radicali liberi decât mitocondriile vechi, ceea ce duce la mai puține leziuni ale

radicalilor liberi și la debutul întârziat al îmbătrânirii metabolice. SIRT-1 are, de asemenea, un efect în cascadă asupra mai multor gene, ceea ce duce la creșterea activității catalazei, la creșterea oxidării acizilor grași liberi pentru energie și la reducerea inflamației prin suprimarea enzimei factor nuclear-kȘ (NF-kȘ).8

Problema evidentă cu restricția calorică este însă că ne place mâncarea. Studii recente privind efectele compusului polifenolic resveratrol (izolat inițial din cojile de struguri) asupra șoarecilor obezi și sedentari, au sugerat că acesta ar putea imita efectele benefice asupra sănătății ale restricției calorice chiar și în timp ce șobolanii continuau să mănânce o dietă bogată în calorii și grăsimi și nu făceau exerciții fizice. Suplimentarea alimentară cu resveratrol s-a dovedit a se opune efectelor dietei bogate în calorii în 144 din 153 de căi biochimice modificate, dintre care majoritatea ar putea fi atribuite activării sale a transcripției enzimei SIRT-1. Resveratrolul a crescut sensibilitatea la insulină, a redus producția de factor de creștere asemănător insulinei-1, a crescut protein kinaza activată cu adenozin monofosfat, a crescut activitatea receptorului-coactivator-1 activat de proliferatorul peroxizomului (PPAR-1), a crescut numărul de mitocondrii și a îmbunătățit funcția motorie generală. consecințe pentru supraalimentare. Cu toate acestea, cel mai bun sfat nutrițional actual pentru longevitate și sănătate rămâne pur și simplu „mânâncă mai puțin”. Nu numai că scade încărcătura de insulină, dar activează transcrierea numeroaselor enzime care promovează regenerarea mitocondrială, sănătatea și longevitatea.

Nu numai că nutrigenomica ajută la elucidarea nenumăratelor efecte ale unor nutrienți specifici asupra genomului nostru, dar ne ajută și să regândim și să înțelegem mecanismele prin care alți nutrienți acționează asupra fiziologiei noastre. Ginkgo biloba este o plantă medicinală prescrisă în mod obișnuit despre care se știe că crește microcirculația periferică și conține antioxidanți destul de puternici. Vasodilatația permite livrarea acestor compuși antioxidanti în zonele slab vascularizate, cum ar fi creierul. Deloc surprinzător, ginkgo este folosit în mod obișnuit pentru tulburări de memorie și funcție mentală pe măsură ce îmbătrânim. Folosind teste de cipuri genetice, cercetătorii au examinat extracte celulare pentru a căuta niveluri modificate de ARN mesager, o măsură exactă a activității genelor. Studiile in vitro cu celule canceroase ale vezicii urinare umane care au fost incubate cu ginkgo au dus la suprimarea transcripției genelor cu mai mult de 50% în 16 gene și inducerea a 139 de gene cu mai mult de 100%. Efectul general al adăugării de ginkgo a fost de a activa genele care codifică funcția mitocondrială îmbunătățită și protecție antioxidantă. Studiile ulterioare in vitro la șoareci au arătat o activitate a peste 12.000 de gene și o activare preferențială a genelor în creier, cu inducerea a peste 200% din 43 de gene în cortex și 13 gene în hipocamp, inclusiv acele gene care promovează creșterea, diferențierea, reglarea și funcționarea celulelor nervoase, precum și creșterea activității mitocondriale și a protecției antioxidante10.

Această cercetare elegantă indică o nouă înțelegere a de ce și a modului în care medicamentele pe bază de plante sau alți nutrienți specifici pot acționa pentru a ne schimba fiziologia, dar ajută și la explicarea de ce anumite ierburi sau nutrienți acționează în mod preferențial asupra anumitor țesuturi sau sisteme de organe. Nu doar Ginkgo biloba

acționează pentru a modifica transcripția genelor. Fiecare plantă medicinală, fiecare nutrient, fiecare aliment și fiecare medicament farmaceutic este probabil să acționeze într-un mod similar. Acești compuși nu au doar un efect chimic grosolan asupra fiziologiei noastre, ci modifică de fapt expresia genelor. Nutrigenomica ne obligă să regândim modurile în care corpurile noastre răspund la stimulii din mediu sub formă de alimente, ierburi sau medicamente.

În unele zone, nutrigenomica și nutrigenetica se pot suprapune. Propunem utilizarea termenului „genomică preventivă" pentru a include atât nutrigenomica, cât și nutrigenetica, deoarece acestea nu pot fi întotdeauna separate cu ușurință. Pentru a ilustra, PPAR-y este un receptor hormonal nuclear care reglează multe funcții celulare, cum ar fi metabolismul nutrienților, proliferarea celulară și diferențierea celulară ca răspuns la macronutrienții dietetici, în special la aportul de carbohidrați și grăsimi. PPAR-Y integrează controlul celular al homeostaziei energiei, lipidelor și glucozei. Activarea sa prin aportul crescut de grăsimi sau zahăr din dietă este în mod clar un exemplu de interacțiune nutrigenomică. Cu toate acestea, există un polimorfism comun în genă care codifică PPAR-y în care la al doisprezecelea aminoacid din proteină, o alanină este înlocuită cu o prolină (polimorfismul este denumit PPAR-y P12A). Persoanele cu varianta 12A prezintă o toleranță metabolică mai mare la o dietă bogată în grăsimi, ceea ce duce la un risc semnificativ redus de a dezvolta rezistență la insulină, diabet de tip 2, boală coronariană și obezitate centrală atunci când consumă o dietă occidentală tipică. purtători de alele pentru a preveni obezitatea, diabetul și bolile de inimă.12

Există multe polimorfisme precum variația prolinei PPAR-y care există într-un procent mare din populație și par să crească riscul anumitor boli grave. Ei ridică întrebarea, de ce există aceste polimorfisme aparent dăunătoare? Este important să ne amintim că variația de prolină PPAR-y este dăunătoare doar persoanelor care consumă o dietă tipic occidentală bogată în calorii și grăsimi saturate. Se cuvine să ne amintim că în cea mai mare parte a naturii și în cea mai mare parte a istoriei omenirii, prea multă mâncare a fost rareori un factor de risc major. Dimpotrivă, era adevărat atunci când iarna și foametea erau evenimente comune. În aceste medii, capacitatea de a extrage mai multă nutriție din același aport caloric ar fi un avantaj distinct pentru supraviețuire. Abia în ultimii 50 până la 100 de ani în cultura noastră de prosperitate, aceste variații au început să prezinte riscuri semnificative pentru sănătatea noastră. Numim aceste gene „gene economizoare", un termen inventat pentru prima dată de DL Coleman pentru a explica de ce indienii Pima din deșertul din sud-vestul Americii erau predispuși să dezvolte obezitate și diabet. Mii de ani de supraviețuire în acel mediu dur selectat pentru gene care au făcut acest grup incredibil de eficient în reținerea caloriilor din alimente – un avantaj adaptiv distinct atunci când aprovizionarea cu alimente era limitată. Cu toate acestea, cu băcănia de 24 de ore la doar o călătorie cu mașina, genele lor sunt semnificativ mai puțin bine adaptate pentru a supraviețui.13 Vedem variații similare ale genelor care cresc inflamația în întregul corp. Acest lucru pare contraproductiv până când ne dăm seama că boala infecțioasă a reprezentat un risc major de mediu de-a lungul evoluției, iar inflamația și activarea imunității sunt în esență același proces biologic. Este imperativ să ne amintim că fiecare

polimorfism care există la oameni cu prevalență semnificativă conferă protecție și avantaje supraviețuirii într-un anumit mediu. Sarcina noastră ca medici este să identificăm acel mediu și să îl recomandăm acelor pacienți cu acea variație genetică specială.

P NATURA VERSUS NUTRIREA

Realitatea este că prevenirea și vindecarea bolilor și sindroamelor complexe nu se regăsesc exclusiv în genele sau mediul nostru, ci în simfonia interactivă dintre cele două. Natura (genele noastre) oferă un șablon de plastic care este în mare măsură adaptabil la o gamă largă de medii („supraviețuirea celor mai adaptabili"), iar variațiile ușoare ale acelor gene pot provoca răspunsuri modificate la medii specifice (nutrigenetică). În schimb, nurture (mediul nostru) activează și dezactivează genele, controlând în mare măsură expresia genelor (nutrigenomică).

Pentru a ilustra această idee a interacțiunii genă-mediu, luați în considerare cercetările lui Caspi și colab.14 Ei au studiat variațiile secvenței promotorului pentru gena care codifică monoaminoxidaza-A (MAO-A) și au descoperit că un polimorfism promotor a determinat ca unii oameni să aibă gene MAO-A cu activitate ridicată, iar alții să aibă gene cu activitate scăzută. Cei cu activitate ridicată MAO-A ar dezactiva neurotransmițătorii catecolaminei, cum ar fi dopamina și noradrenalina, mai rapid. Ei au examinat apoi dacă aceste gene au jucat un rol în comportamentul antisocial și violent la bărbații care au fost abuzați în copilărie. În mod remarcabil, ei au descoperit că bărbații cu gena MAO-A cu activitate înaltă erau practic imuni la efectele maltratării în copilărie, devenind rar, dacă vreodată, infractori violenți, în timp ce bărbații cu gena MAO-A cu activitate scăzută erau mult mai antisociali și violenți, dar numai dacă ei înșiși erau abuzați în copilărie. Cu alte cuvinte, pentru ca comportamentul violent să se manifeste la vârsta adultă, atât gena cu activitate scăzută (natura), cât și maltratarea din copilărie (creșterea) trebuiau să fie prezente. Dacă oricare dintre ele lipsea din ecuație, era foarte probabil ca adultul să fie bine socializat și nonviolent.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) au publicat o fișă informativă privind interacțiunea genă-mediu în august 200015, care a subliniat principiile de bază ale unei înțelegeri ample a interacțiunii cauzale a genelor și a mediului în bolile umane. În el, CDC evidențiază următoarele patru puncte principale:

Practic, toate bolile umane rezultă din interacțiunea dintre susceptibilitatea genetică și factorii de mediu modificabili.

Variațiile în structura genetică sunt asociate cu aproape toate bolile.

Variațiile genetice nu provoacă boli, ci mai degrabă influențează susceptibilitatea unei persoane la factorii de mediu.

Informațiile genetice pot fi utilizate pentru a viza intervențiile.

În această scurtă lucrare, CDC a subliniat în esență principiile principale ale nutrigeneticii și ale genomicii preventive.

În mod ironic, aceste idei nu sunt deloc noi. În 1909, Archibald Garrod16 a publicat Erori înnăscute ale metabolismului, în care, după ce a identificat prima boală umană care s-a comportat ca o adevărată trăsătură recesivă mendeliană (alcaptonurie), a mers mai departe pentru a construi o ipoteză generală conform căreia ereditatea alterată era „sediul individualității chimice". „Erorile înnăscute ale metabolismului", a scris el, „se datorează eșecului unui pas din secvența metabolică din cauza pierderii sau funcționării defectuoase a unei enzime". Examinând produsele finale subtile ale metabolismului, a continuat el, ar trebui să putem identifica diferențele pe care ereditatea alterată le produce la fiecare individ. Aceasta este o perspectivă remarcabilă, având în vedere că cuvintele genă și genetică nu existau în 1909 și ar fi trecut aproximativ 50 de ani până când structura și adevărata funcție a ADN-ului să fie confirmate. Mai mult, cartea lui Garrod a fost publicată cu 3 ani înainte de descoperirea primei vitamine, așa că nu ar fi avut nicio noțiune de vitamine ca cofactori în reacțiile enzimatice. El și-a încheiat lucrarea profetică imaginând interacțiunea complexă dintre constituția noastră genetică unică și factorii de mediu în afirmația extrem de simplă „Aceste idiosincrazii pot fi rezumate în proverbiala zicală că carnea unui om este otrava altuia".

P UTILITATEA CLINICĂ A NUTRIGENOMICII

ȘI NUTRIGENETICĂ

Scopul utilizării informațiilor genetice și genomice într-un cadru clinic este de a personaliza regimul terapeutic și de a dezvolta o strategie eficientă pentru prevenirea adevărată a bolii. Este o greșeală comună, totuși, să credem că, cumva, noile informații genomice preventive pe care le putem accesa vor face ca toate terapiile anterioare să fie depășite. Acest lucru este evident în mentalitatea care crede că putem atribui riscul de boală polimorfismelor fără referire la mediu (citiți orice titlu de ziar genetic). Mai simplu spus, informațiile genetice nu sunt nici mai mult și nici mai puțin valoroase decât informațiile de mediu. Avem nevoie de amândoi pentru a face diferența optimă. Mai mult, în această etapă a cercetării genomice preventive există în cel mai bun caz doar 100 de polimorfisme despre care avem suficiente informații clinice pentru a face recomandări nutriționale personalizate.17 Este o informație utilă, desigur, dar este insuficientă pentru recomandări nutriționale și terapeutice cuprinzătoare.

Carl Sagan a spus odată: „Dacă vrei să faci o plăcintă cu mere de la zero, trebuie mai întâi să creezi universul". Din fericire pentru a face o plăcintă cu mere, universul a fost deja creat, iar din fericire pentru a face recomandări nutriționale cuprinzătoare, selecția naturală a fost activă încă de la începutul vieții pe această planetă. Ca oameni, noi și strămoșii noștri ne-am adaptat la medii în ultimii 3 miliarde de ani, dacă vreți să vă gândiți la toată viața, sau pentru doar 600 de milioane de ani, dacă vreți să vă gândiți la celulele eucariote cu respirație aerobă. Oricum, multe încercări și erori experimentale ne-au adus în prezent. Punctul de plecare adecvat al nutrigenomicii și nutrigeneticii nu este genetica în sine, ci

epidemiologia bună. Epidemiologia bună ne poate spune care este cea mai bună alimentație și stil de viață pentru o persoană obișnuită. Polimorfismele genetice specifice ne pot ajuta să modificăm aceste recomandări pentru a satisface nevoile genetice specifice ale unui pacient individual.

Descoperirea alimentației optime și a stilului de viață pentru un anumit individ va depinde de dezvoltarea unei matrice funcționale care este compusă minim din:

Date epidemiologice bune despre dieta și stilul de viață

Polimorfisme genomice specifice care modifică cerințele specifice de macronutrienți și micronutrienți

Evaluarea funcțională de laborator a funcției individuale, fiziologiei și stării micronutrienților

În ceea ce privește dietele occidentale, dieta mediteraneană este una dintre cele mai bine studiate și care, din perspectivă epidemiologică, este, fără îndoială, cea mai bună pentru prevenirea bolilor și sănătatea optimă. S-a demonstrat că reduce colesterolul și trigliceridele, previne ateroscleroza și hipertensiunea arterială, reduce riscul de senilitate, accident vascular cerebral, boli de inimă, rezistență la insulină, diabet de tip 2 și numeroase tipuri de cancer, inclusiv cele de sân, prostată și colon. trecerea la această dietă și stil de viață mai sănătos la vârsta de 70 de ani a redus ratele mortalității cu 50%.19

În mod clar, aceste rezultate sunt impresionante, dar principiul central al genomicii preventive este că aceste riscuri pot fi reduse în continuare prin aplicarea judicioasă a informațiilor nutrigenetice colectate din analiza polimorfismelor individuale. Nu toate polimorfismele sunt relevante clinic. Cea mai mare parte a variației noastre genetice interindividuale apare în secțiuni ale ADN-ului care nu codifică de fapt proteine. Aproximativ 97% din ADN-ul nostru este fie de origine virală, se repetă, fie pur și simplu ADN nedorit care codifică nimic. Pentru a face informațiile genomice utile din punct de vedere clinic, polimorfismele trebuie să îndeplinească patru criterii esențiale: trebuie să fie relevante, predominante, modificabile și măsurabile.

În primul rând, singurele polimorfisme din genomul de interes clinic sunt cele care exercită un efect asupra unui aspect specific al biochimiei și fiziologiei noastre (relevante).

În al doilea rând, având în vedere cunoștințele noastre actuale despre genomul uman, numai polimorfismele care există într-o parte substanțială a populației pot fi demonstrate în studii epidemiologice și controlate de caz ca fiind relevante din punct de vedere clinic - în esență, comparăm polimorfismele care apar în număr substanțial în ambele grupuri (prevalente).

În al treilea rând, sunt utile clinic numai polimorfismele a căror expresie genetică este modificabilă prin intervenție clinică rezonabilă. O astfel de intervenție poate fi orice modificare a mediului, inclusiv dieta, stilul de viață și nutraceutice sau produse

farmaceutice vizate. Deși genele în sine nu sunt modificabile, fenotipul pe care îl generează este modificabil prin schimbări de mediu, deoarece mediul activează și dezactivează genele.

În cele din urmă, deoarece genele noastre nu se schimbă în sine, trebuie să fim capabili să măsurăm schimbările în fiziologia noastră funcțională pentru a determina că schimbările de mediu implementate au fost eficiente în modificarea expresiei fenotipice sau fiziologice a genelor noastre unice. În acest scop, testarea funcțională trebuie să fie disponibilă și utilizată împreună cu testarea genomică pentru polimorfisme (măsurabile).

Pentru a ilustra acest model de utilitate clinică, să luăm în considerare exemplul de detoxifiere și protecție antioxidantă oferite de enzima glutation-S-transferaza (GST). Nivelurile ridicate de toxine și stresul oxidativ sunt asociate cu numeroase boli degenerative și cu procesul de îmbătrânire în sine. Deci, o enzimă precum GST care protejează împotriva unor astfel de daune oxidative este foarte relevantă pentru sănătatea noastră. Polimorfismele GST au fost asociate cu numeroase tipuri de cancer în studiile epidemiologice și caz-control.20 Deși există mai multe izoforme de GST în organism, izoforma p, GSTM1, este cea mai comună în ficat. Cincizeci la sută din populație nu are nicio copie a genei GSTM1, așa că în mod clar este răspândită. Deoarece există alte izoforme ale GST și alte căi antioxidante, este posibil să se îmbunătățească protecția antioxidantă prin menținerea unui potențial ridicat de reducere prin căi exogene, inclusiv antioxidanții dietetici. În plus, bărbații și femeile cărora le lipsește gena GSTM1 pot crește nivelurile lor de glutation seric cu 16%, respectiv 38%, iar cealaltă activitate GST cu 6% și, respectiv, 8%, pur și simplu mâncând patru sau mai multe porții de legume brassica pe săptămână. Interesant, indivizii care posedă o genă GSTM1 au prezentat beneficii semnificativ mai mici.21 Beneficii similare au fost observate din consumul regulat de legume brassica în reducerea cancerului colorectal cu 53%22 și a cancerului pulmonar la fumători cu 70%23, dar din nou numai la indivizii lipsiți de gena GSTM1. Astfel, stresul oxidativ crescut este atenuat de consumul regulat de legume brassica. În cele din urmă, putem valida eficacitatea clinică a strategiei noastre de intervenție prin măsurarea nivelurilor funcționale ale stresului oxidativ prin orice număr de teste de laborator simple, cum ar fi peroxizi lipidici de tip ușurină, 8-hidroxi-deoxiguanozină, glutation seric, urină sau raportul cisteină/cisteină în plasmă etc. Efectele biologice ale intervențiilor noastre sunt măsurabile.

Nutriție personalizată și nutrigenetică

În prezent, majoritatea informațiilor nutrigenomice relevante clinic disponibile se referă la relația dintre polimorfismele cu risc crescut de boală cronică și terapiile și suplimentele alimentare care s-au demonstrat că tratează eficient dezechilibrul fiziologic. Acest lucru este valabil mai ales pentru SNP-uri. În până la o treime din polimorfismele genetice, enzima corespunzătoare are o afinitate de legare scăzută pentru o coenzimă de vitamine sau minerale, rezultând o viteză mai mică de reacție și modificarea funcției enzimatice. Într-un articol de revizuire, Ames și colab.24 au furnizat dovezi ale a peste 50 de boli umane care implică enzime defecte care ar putea fi remediate sau ameliorate prin administrarea de doze mai mari de vitamine sau minerale, care restabilesc cel puțin parțial activitatea

enzimatică. Astfel, este stabilită validitatea clinică a terapiei cu nutrienți în doze mari, dar numai la indivizii susceptibili genetic.

P APLICAREA CLINICĂ A NUTRIGENETICII

Exemplul bolilor cardiovasculare

Bolile cardiovasculare reprezintă aproximativ 40% din toate decesele în majoritatea țărilor industrializate și sunt, de asemenea, responsabile de morbiditate semnificativă și scăderea calității vieții. Mai mult, folosind date de la peste 84.000 de femei care au fost monitorizate timp de 14 ani, cercetătorii în epidemiologie de la Universitatea Harvard au estimat că aproximativ 83% din bolile cardiovasculare ar putea fi reduse dacă toată lumea ar urma o dietă rezonabil de sănătoasă, făceau exerciții zilnice, nu fumau, își mențineau greutatea normală și consumau 1 până la 2 băuturi alcoolice pe zi. 3,1% dintre femeile din studiu le-au adoptat efectiv. Nu numai conformitatea este o problemă, dar studiile epidemiologice ridică întrebări filozofice mai profunde, deoarece astfel de studii presupun că toți participanții sunt în esență similari între ei. Sunt aceleași terapii la fel de eficiente pentru toți indivizii? Toți indivizii au nevoie de aceleași cantități din aceste modificări ale dietei și stilului de viață? Ne poate ajuta testarea genomică preventivă să ne individualizăm protocoalele terapeutice?

Să începem prin a întreba ce proporții de carbohidrați, proteine și grăsimi din dietă sunt cele mai eficiente în menținerea nivelurilor normale de colesterol seric. Este o dietă cu conținut scăzut de grăsimi și colesterol, așa cum au spus Nathan Pritikin și Dean Ornish? Sau poate o dietă „Zone” cu conținut scăzut de calorii (40% carbohidrați, 30% proteine, 30% grăsimi), așa cum a propus Barry Sears? Sau o dietă săracă în carbohidrați, bogată în proteine și bogată în grăsimi, cum ar fi cea făcută populară de Robert Atkins? În mod logic, nu pot fi toate cea mai bună dietă pentru toată lumea, totuși unii oameni jură pe fiecare dintre ele ca fiind răspunsul pentru o dietă optimă.

Există tot mai multe dovezi că proporțiile optime de macronutrienți din dietă pot fi o funcție de polimorfisme specifice. Apolipoproteina-E (Apo-E) este o moleculă care mediază interacțiunea resturilor de chilomicron și a particulelor de lipoproteine cu densitate intermediară cu receptorii de lipoproteine, inclusiv receptorul de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) și restul de chilomicron sau receptorul Apo-E. Există trei variații ale genei Apo-E, cunoscute sub numele de Apo-E2, -E3 și -E4, iar aceste variante polimorfe sunt modificatori genetici importanți ai răspunsurilor lipidelor serice, care, în consecință, pot afecta semnificativ riscul unui individ de a dezvolta boala coronariană. (Din punct de vedere tehnic, fiecare dintre aceste polimorfisme este un haplotip: două SNP-uri individuale în puncte diferite ale genei Apo-E care sunt legate.) Genotipul E3/E3 este cel mai comun în toate populațiile și servește ca genotip de referință pentru comparație cu orice alt genotip posibil. Alela E4 este asociată cu un risc moderat crescut de ateroscleroză și boală coronariană (odds ratio [OR] = 1,53 pentru bărbați și 1,99 pentru femei într-un studiu).26 Alela E2 este asociată cu niveluri mai scăzute de colesterol LDL. Nivelurile de colesterol LDL

au scăzut cu fiecare alelă Apo-E2 cu 8,8 mg/dl la hispanici, cu 25,6 mg/dl la persoanele albe non-hispanice și cu 18,1 mg/dl la afro-americani.27

Având în vedere că fiecare persoană moștenește două alele, există șase genotipuri posibile: E2/E2, E2/E3, E3/E3, E2/E4, E3/E4 și E4/E4. La pacienții cu colesterol total și LDL crescut, răspunsul de scădere a colesterolului la o dietă cu conținut scăzut de grăsimi și colesterol a crescut pe măsură ce suma numerelor de alele a crescut (cu alte cuvinte, răspunsul s-a îmbunătățit în ordinea în care genotipurile sunt enumerate în prima propoziție din acest paragraf). colesterolul.30

În schimb, nivelurile serice de trigliceride s-au dovedit a fi semnificativ mai mari la bărbați și, într-o măsură mai mică, la femeile care au o alela E2. Mai mult, nivelurile de trigliceride ale indivizilor cu o alelă E2 au arătat o relație dependentă de doză cu consumul de zahăr de masă, o asociere care nu este împărtășită cu celelalte variații genetice.31 Consumul alimentar de zaharoză a crescut, de asemenea, colesterolul și trigliceridele de lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL) la purtătorii Apo-E2. În schimb, indivizii E3/E3 s-au dovedit a avea cele mai scăzute niveluri de trigliceride, iar purtătorii E4 au niveluri intermediare.32 Într-un alt studiu multietnic, nivelurile de trigliceride plasmatice au fost invers corelate cu numărul de alele Apo-E4 (175, 159 și 143 mg/dL, respectiv, cu 0,3 alele E3, respectiv cu 0,3 alele E3). să aibă creșteri ale trigliceridelor, dar numai celor care consumau alcool în mod regulat.34 Un studiu efectuat pe bărbații turci care nu consumau alcool nu a găsit valori crescute ale trigliceridelor la purtătorii E4.35 Cea mai eficientă terapie alimentară pentru scăderea trigliceridelor este restricționarea consumului de carbohidrați, în special zahăr. Deoarece bărbații cu Apo-E2 sunt predispuși la creșteri semnificative ale trigliceridelor și nivelurile lor sunt mai puțin sensibile la aportul de grăsimi din dietă, o dietă cu carbohidrați mai scăzute, mai multe proteine și mai multe grăsimi poate fi de dorit din punct de vedere terapeutic pentru ei.

Indivizii cu genotipul E3/E3 sunt moderat afectați de aportul de grăsimi din dietă, dar tind să aibă niveluri mai scăzute de trigliceride decât celelalte genotipuri. Într-un studiu, indivizii cu valori ridicate ale colesterolului și trigliceridelor au fost tratați cu un suc foarte scăzut de calorii pe termen scurt (7 zile) (208 calorii/zi), iar răspunsurile lor au fost stratificate în funcție de genotipul Apo-E36. La acești indivizi, este tentant să se speculeze că dieta „Zonă" cu un raport moderat de carbohidrați-proteine-grăsimi 40-30-30 cu conținut scăzut de calorii ar putea fi mai eficientă în tratarea atât a hipercolesterolemiei, cât și a hipertrigliceridemiei, deși nu au fost încă publicate studii clinice care să valideze această ipoteză. De asemenea, în acest studiu, purtătorii de E2 au experimentat o scădere cu 31% a nivelurilor de LDL, dar o creștere cu 15% a nivelurilor de trigliceride, oferind un sprijin suplimentar pentru ipoteza trigliceridelor sensibile la carbohidrați. Purtătorii E4 au avut un răspuns opus față de purtătorii E2: o reducere dramatică a nivelului de trigliceride cu 49%, dar o creștere a nivelului de LDL cu 13%, în timp ce mănâncă doar 200 de calorii/zi.

Alte intervenții alimentare care au afectat nivelul colesterolului au fost fibrele și alcoolul. Aportul ridicat de fibre solubile (5,7 g/zi) a redus colesterolul LDL cu 6,6% și, respectiv, 5,6% la purtătorii de alele E3 și E4, dar a avut un efect redus asupra purtătorilor E2.37 În

mod similar, un studiu pe pacienții coreeni cu boală coronariană a constatat că înlocuirea orezului alb cu cereale integrale a produs cel mai mare beneficiu la reducerea triglicidelor E3%/E3 scăderea colesterolului LDL și creșterea cu 8% a nivelului colesterolului lipoproteinelor de înaltă densitate [HDL], precum și beneficii moderate la purtătorii E4 (inclusiv o creștere cu 15% a valorilor colesterolului HDL), dar nu a existat absolut niciun efect asupra nivelului de colesterol la purtătorii E2. Purtători E2.

Consumul modest (1 până la 2 băuturi) de alcool pe zi s-a dovedit epidemiologic a fi extrem de protector împotriva bolii coronariene în populația generală. Cu toate acestea, genotipizarea Apo-E dezvăluie că beneficiile nu sunt aceleași pentru toată lumea. Într-o comparație între cei care nu consumă alcool și cei care consumă alcool, femeile care au consumat alcool au avut un colesterol mai scăzut (total și LDL) decât femeile care nu au băut, indiferent de genotipul Apo-E. La bărbați, totuși, purtătorii de Apo-E2 care erau băutori aveau colesterol mai scăzut, dar purtătorii de Apo-E4 aveau colesterol mai mare, iar consumul de alcool nu a avut un efect semnificativ pentru indivizii Apo-E3/E3.39

Merită observat că exercițiile fizice moderate, deși nu terapia dietetică, s-au dovedit a fi eficiente în îmbunătățirea lipidelor serice la genotipurile E2 și E3, dar nu și la purtătorii E4.40 Într-un alt studiu, exercițiul fizic de mare intensitate a fost cel mai eficient la purtătorii E4.41 Astfel, purtătorii E2 și E3 pot beneficia de pe urma unui exercițiu zilnic modest, dar pentru un exercițiu de mare intensitate trebuie să beneficieze de efort zilnic.

În mod similar, cunoașterea genotipului Apo-E poate permite o utilizare mai discriminativă și mai eficientă a medicamentelor vizate pentru pacienții cu anomalii lipidice. Medicamentele cu statine au prezentat un efect mai mare de scădere a colesterolului la purtătorii Apo-E2, urmat de

TABELUL 16-1 Terapii hipolipemiante stratificate în funcție de genotipul Apolipoprotein-E (Apo-E)

* Genotipul E2/E4 este extrem de rar și, prin urmare, nu are putere statistică atât în studiile de asociere, cât și în studiile prospective.

Apo-E3/E3, cu mai puțină eficacitate pentru purtătorii Apo-E4. Purtătorii Apo-E2 au prezentat, de asemenea, un răspuns mai bun la gemfibrozil și colestiramină decât celelalte genotipuri. Cele mai mari efecte de scădere a colesterolului pentru purtătorii de Apo-E4 au venit de la probucol, un antioxidant puternic.26 Cu toate acestea, deși statinele au avut un efect de scădere a colesterolului mai slab la purtătorii de Apo-E4, statinele au fost cele mai protectoare în prevenirea unui al doilea atac de cord la bărbații cu o alelă E4. Utilizarea statinelor a redus riscul unui al doilea atac de cord la purtătorii E4 cu 64%, comparativ cu doar 33% pentru alte genotipuri, în ciuda faptului că statinele au redus nivelul colesterolului LDL cel mai puțin la genotipurile Apo-E4.42

Sunt necesare mai multe studii clinice prospective pentru a elucida pe deplin intervențiile dietetice terapeutice optime pentru a proteja împotriva bolii coronariene la indivizi, pe baza stării lor de genotip Apo-E. Cu toate acestea, încep să apară modele distincte în ceea ce privește managementul dietei și al stilului de viață pentru tratamentul bolii coronariene; acestea sunt rezumate în Tabelul 16-1.

Polimorfismele Apo-E sunt cele mai bine studiate în ceea ce privește asocierea lor cu ateroscleroza și boala coronariană, dar alte polimorfisme exercită efecte similare. Proteina de transfer al esterului de colesteril (CETP) este responsabilă de transferul esterilor de colesteril insolubili de la HDL la alte lipoproteine.43 Polimorfismele Taq1B ale genei CETP au ca rezultat creșterea nivelului de CETP, cu capacitatea afectată de a elimina colesterolul din celule și din fluxul sanguin. Polimorfismul Taq1B apare cu niveluri mai scăzute de colesterol HDL și un risc crescut de dezvoltare a aterosclerozei și a bolii coronariene.44,45 Într-un studiu, indivizii care erau homozigoți pentru polimorfismul Taq1B au avut reduceri mai mari ale nivelurilor de LDL și VLDL prin consumul unei diete cu conținut scăzut de grăsimi, cu un raport ridicat de alcool polinesaturat, moderat și saturat zilnic. consumul a crescut substanțial nivelul HDL, dar numai la indivizii cu polimorfismul CETP.47,48.

E-selectina (SELE) este o moleculă de glicoproteină care aderă neutrofilele circulante de căptușeala endotelială a vaselor de sânge. E-selectina este exprimată pe suprafața celulelor endoteliale după stimularea de către mediatori inflamatori (mediată de NF-kȘ). Mai multe polimorfisme ale genei SELE cresc activitatea de aderență a E-selectinei, crescând dramatic riscul de ateroscleroză și boală coronariană prematură.49,50

Scopul terapeutic principal pentru purtătorii unui polimorfism SELE este de a scădea stimularea NF-kȘ, reducând la rândul său expresia SELE. S-a demonstrat că menținerea potențialului antioxidant ridicat reduce activarea NF-kȘ.51,52 Astfel, niveluri mai mari de antioxidanți dietetici și, eventual, antioxidanți suplimentari pot fi benefice. Citokinele proinflamatorii factor de necroză tumorală-a și interleukina-1 cresc, de asemenea, activarea NF-kȘ. S-a demonstrat că suplimentele cu antioxidanți, ulei de pește53 și ciulin de lapte (silimarină) suprimă direct producția de interleukina-1 și factor de necroză tumorală-a și, prin urmare, ar scădea activarea NF-kȘ.

Electroliții și hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială este un factor de risc independent pentru boala coronariană și pentru accident vascular cerebral. Răspunsul terapeutic la restricția de sodiu la persoanele hipertensive este foarte variabil. Un SNP din gena angiotensinogenului (AGT) permite o substituție a aminoacizilor în care treonina (T) înlocuiește metionina (M) la aminoacidul 235. Alela T este asociată cu producția crescută de angiotensină, cu tendință de creștere a tensiunii arteriale. Există o creștere treptată a genotipurilor AGT serice de la MM la MT la TT în rândul persoanelor cu hipertensiune arterială54 și celor cu tensiune arterială normală.55 Deși au existat unele discrepanțe între studii, o meta-analiză a tuturor studiilor publicate între 1992 și 1996 a arătat că alela 235T a avut o asociere consistentă, ușoară cu hipertensiune arterială (OR = 1 = antecedente familiale de hipertensiune arterială (OR).

1,42), și hipertensiune arterială mai severă (OR = 1,34).56 Alela 23 5T a genei AGT este asociată cu scăderi mai mari ale tensiunii arteriale decât alela 235M după o intervenție de reducere a aportului de sodiu (>5 mg/zi).57 Persoanele cu genotipurile TT și MT au prezentat scăderi semnificative ale tensiunii arteriale sistolice și ale subiecților de control la consumul de sare minerală <2. <0,001, respectiv), dar persoanele cu genotipul MM nu au făcut-o (P <0,10). Reducerea netă ajustată a tensiunii arteriale sistolice și diastolice a fost de —8,6 mm Hg sistolic/—3,9 mm Hg diastolică pentru persoanele cu genotipul TT, -9,0/-5,2 mm Hg pentru cele cu genotipul MT și -5,3/-1,0 mm Hg pentru genotipul MM.

Exercițiul aerobic a fost eficient în reducerea tensiunii arteriale, dar numai la genotipurile MM (-3,7 mm Hg) și MT (-3,4 mm Hg), și nu la indivizii TT (-0,4 mm Hg), printre 477 de americani albi sedentari anterior. MT) decât în genotipul MM,59,60 ilustrând ideea că diverse modificări în „mediu" (dietă, exerciții fizice, produse farmaceutice vizate) pot produce modificări similare ale fenotipului (în acest caz, tensiunea arterială) în rândul indivizilor susceptibili genetic.

Homocisteină și micronutrienți

După cum s-a menționat anterior, un efect fiziologic comun al SNP-urilor este o afinitate de legare scăzută a unei coenzime vitamine sau minerale pentru enzima modificată structural. Există tot mai multe dovezi că, în cele mai multe cazuri, rata redusă de reacție a acelei enzime polimorfe poate crește odată cu suplimentarea cu doze mari de micronutrienți cofactor.61 Poate cel mai bine studiat exemplu al acestui model este enzima 5,10-metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR), care este responsabilă pentru remetilarea homocisteinei, permițând metilionarea reacției organismului în mod eficient. Când reacțiile de metilare sunt afectate, nivelurile plasmatice de homocisteină cresc. Valorile crescute ale homocisteinei au fost asociate cu risc crescut de ateroscleroză62, riscul de boală coronariană incipientă,63,64 risc crescut de hemostază și tromboză venoasă,65,66 scăderea densității osoase67, defecte ale tubului neural, spina bifida68,69 și riscul de leucemie acută la adulți ca și heterogozi70 pentru boli de inimă. 677T/T homozigoți.71 Acidul folic, vitaminele B2 (sub formă de flavin adenin dinucleotide [FAD]), B6 și B12 sunt toți cofactori ai ciclului de metilare, iar o deficiență alimentară a oricăreia dintre aceste vitamine poate duce la niveluri crescute de homocisteină. Cu toate acestea, nivelurile crescute de homocisteină pot rezulta și din două polimorfisme comune în MTHFR: o substituție de nucleotide 677C-T și o substituție de nucleotide 1298A-C. Cineva cu un genotip 677T/T are o reducere de 50% a activității enzimei MTHFR, în timp ce un genotip 1298C/C are o reducere de 32%. Într-un studiu, aproximativ 28% dintre pacienții cu homocisteină crescută nu au răspuns la suplimentarea cu acid folic, vitamina B12 și vitamina B6 deoarece aveau genotipul 677T/T și activitatea MTHFR afectată sever.72 Este de remarcat faptul că polimorfismul 677C-T apare în situsul FAD al MTHFR2, ceea ce sugerează că suplimentarea cu vitamina BTHFR27 poate fi o componentă critică.

Trei strategii terapeutice raționale pot ajuta la rezolvarea nivelurilor crescute de homocisteină. În primul rând, suplimentarea în doze mari a cofactorilor de vitamine ai MTHFR, care se bazează pe logica simplă a legii acțiunii în masă în reacția chimică:

concentrațiile mai mari de substraturi conduc reacția chimică înainte. În al doilea rând, produsele metabolice ai enzimei MTHFR, și anume 5-metiltetrahidrofolatul, pot fi suplimentate. În al treilea rând, căile alternative de remetilare pot fi stimulate, și anume, prin suplimentarea trimetilglicinei sau betainei ca donatori alternativi de grup metil. În practică, din cauza costului scăzut și a gradului ridicat de siguranță asociat cu fiecare dintre aceste opțiuni, toate cele trei strategii pot fi utilizate simultan. Indiferent, măsurătorile seriale ale homocisteinei plasmatice permit medicului să determine dacă terapia utilizată a avut succes.

Deși știința nutrigenomică este încă la început, mai multe principii au devenit clare cu un impact potențial enorm pentru medicina clinică. Nutrienții acționează ca semnale alimentare care modifică expresia genelor (nutrigenomică). La indivizii cu polimorfisme specifice, variația lor genetică specifică poate face individul mai mult sau mai puțin sensibil la nutrienți specifici sau stimuli de mediu și, prin urmare, poate ajuta la determinarea dietei și stilului de viață optim (nutrigenetică). Cunoașterea efectelor acestor stimuli de mediu asupra expresiei genelor ne permite să utilizăm aceste informații în mod proactiv pentru a modifica expresia genelor și pentru a atenua riscul de a dezvolta diferite forme de boli cronice, cum ar fi bolile cardiovasculare. Aceste principii de nutrigenomică și nutrigenetică sunt valabile pentru echilibrul macronutrienților din dietă, precum și pentru micronutrienți, cum ar fi vitaminele, mineralele și electroliții. Deși atenția noastră principală aici a fost pe interacțiunile nutrienți-gene, aceleași principii sunt valabile pentru schimbările stilului de viață și produsele farmaceutice vizate. Intervenția nutrițională este doar o aplicare mai specifică a modificării mediului pentru a modifica expresia genelor. Ceea ce ar trebui să fie clar este că, pe măsură ce cunoștințele noastre despre interacțiunile genă-genă și genă-mediu cresc, la fel va crește și capacitatea noastră de a furniza o prevenire primară din ce în ce mai personalizată.

P TESTE GENOMICE

De la detectarea precoce la prevenire

Folosim termenul genă de susceptibilitate pentru a ne referi la un polimorfism care ne poate face mai susceptibili la dezvoltarea unei boli cronice atunci când suntem expuși la un mediu advers. Majoritatea genelor de susceptibilitate au o valoare predictivă pozitivă scăzută (probabilitatea ca o boală să se dezvolte la o persoană cu un rezultat pozitiv al testului) și un risc atribuit scăzut (proporția de cazuri de boală care poate fi atribuită unei gene de susceptibilitate). relevanță clinică. Genele de susceptibilitate, la fel ca și antecedentele familiale, trebuie văzute ca contribuitori importanți, dar incompleti, în ceea ce este invariabil o evaluare multifactorială a riscului. În ceea ce privește rezultatele sănătății, polimorfismele genomice preventive ridică riscul în mod modest și sunt aditive în efectele lor (interacțiuni genă-genă), iar expresia reală a fenotipului este puternic afectată de dietă, stil de viață și mediu (interacțiuni genă-mediu). În loc să nege utilitatea lor clinică din cauza unei valori predictive pozitive scăzute și a unui risc atribuit scăzut, aceste polimorfisme încep să ofere o bază moleculară pentru înțelegerea patofiziologiei bolilor multifactoriale

complexe, iar înțelegerea factorilor de mediu care afectează expresia genelor începe să evoce strategii terapeutice eficiente.

Deoarece mediul este înțeles pe scară largă ca referindu-se la orice în afara genomului însuși, regimurile terapeutice pot fi construite pentru a include orice parte a mediului care s-a dovedit că afectează expresia genelor și fenotipul. Aceasta este cu adevărat o abordare holistică, deoarece strategiile terapeutice eficiente pot implica dietă, nutriție și suplimente farmaceutice țintite; stilul de viață și modificarea comportamentului; și evitarea sau eliminarea toxinelor, xenobioticelor și microbilor. Intervenția la orice nivel al „mediului" nostru se poate dovedi benefică din punct de vedere clinic.

Medicina funcțională este disciplina clinică menită să promoveze sănătatea, să anticipeze și să prevină boala sau să corecteze o boală existentă prin îmbunătățirea funcției fiziologice. Presupunerea de bază este că sănătatea și boala se află pe același continuum, iar firul de legătură al continuumului este funcția fiziologică. Înainte de manifestarea oricărei boli sincere, apare o pierdere progresivă a homeostaziei și o disfuncție în creștere. Intervenția clinică în această strategie poate începe de la cele mai timpurii semne de dezechilibru.76 Promisiunea genomicii preventive este că punctul de intervenție eficientă poate începe chiar mai devreme, înainte de începutul disfuncției fiziologice.

Provocări clinice

Testele genomice preventive și nutriționale în practica clinică au criticii săi, care susțin în principal că există un număr insuficient de studii clinice pentru a demonstra eficacitatea diagnostică și terapeutică a profilurilor genomice. perspectiva împărtășită aici. Și anume, tocmai pentru că boala cronică este multifactorială, cu interacțiuni complexe genă-genă și genă-mediu, utilitatea diagnostică și terapeutică a testării genomice preventive trebuie să îndeplinească cele patru criterii de a fi relevante, prevalentă, modificabilă și măsurabilă. Ultimul criteriu, măsurabil, este critic în acest stadiu incipient al testării genomice preventive. Trebuie să fim capabili să măsurăm schimbările fenotipice, fiziologice benefice la indivizi care rezultă din strategia terapeutică folosită. Va rămâne întotdeauna posibilitatea ca alte polimorfisme genetice sau alte influențe ale mediului pe care nu le-am identificat încă să afecteze riscul de îmbolnăvire al unui individ.

Un argument similar de precauție ar trebui făcut în cazurile în care cunoștințele genomice actuale oferă sfaturi terapeutice contradictorii. Un bărbat cu o alelă Apo-E4 probabil că nu ar trebui să bea alcool, dar ce se întâmplă dacă are și un polimorfism CETP TaqlB pentru care s-a demonstrat că alcoolul crește dramatic nivelul colesterolului HDL? În prezent, nu știm răspunsul la această enigma clinică. Din fericire, deoarece nivelurile de lipide fracționate sunt ușor de măsurat, efectele consumului moderat de alcool zilnic asupra profilului lipidic al unui anumit individ pot fi ușor constatate. Astfel, medicina trebuie să fie în cele din urmă empirică, bazându-se pe încercări și erori până la obținerea rezultatului dorit (de exemplu, scăderea colesterolului seric).

Considerații bioetice: oportunități și potențial de discriminare

Informația genetică, deoarece reprezintă o stare de neschimbat, are potențialul cel puțin teoretic de a fi utilizată într-un mod de către asigurători, angajatori și societate în general. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că paradigma unei astfel de discriminări vede informațiile genetice ca reprezentând limitările imuabile ale unui individ, așa cum sunt caracterizate de bolile cu o singură genă (de exemplu, boala Tay-Sachs, boala Huntington, anemia cu celule secera).

O piatră de temelie fundamentală a genomicii preventive este ideea că rezultatul fenotipic al oricărui genotip unic este modificabil prin schimbarea mediului. Testarea genomică preventivă, mai degrabă decât să dezvăluie limitările genetice ale unui individ, reflectă mai exact potențialul genetic al unui individ, având în vedere mediul potrivit. Polimorfismele genetice au potențialul de a ghida un individ să adopte schimbări adecvate în alimentație, stil de viață și mediu care pot optimiza sănătatea și longevitatea.

Acum că știm că există conexiuni de necontestat între gene și mediu și aflăm nenumăratele lor efecte asupra sănătății și bolilor, ignoranța nu mai este neutră din punct de vedere etic. Alegerea de a nu folosi informațiile genomice în tratarea pacienților, acum că implicațiile sale asupra sănătății sunt documentate în mod eficient, este insuportabilă din punct de vedere etic. Pentru prima dată în istoria medicinei, testarea genomică preventivă ne permite să evaluăm riscul individual de dezvoltare a bolilor cronice, să dezvoltăm strategii cuprinzătoare de reducere a riscului înainte de apariția dezechilibrelor în homeostazie și să instituim intervenții terapeutice optime pentru pacienții care sunt deja bolnavi. Această nouă medicină personalizată, făcută posibilă prin apariția genomicii preventive și a nutrigenomicii, oferă practicienilor și pacienților noi oportunități pentru prevenirea și tratarea bolilor și pentru promovarea sănătății optime.

P REZUMAT

Testarea genomică preventivă care explorează atât nutrigenomica, cât și nutrigenetica este atât nouă, cât și incitantă. Oferă practicienilor atât căi noi, cât și eficiente pentru a dezvolta regimuri terapeutice personalizate și pentru a promova strategii optime de prevenire a bolilor. Deși ceea ce știm este micșorat de ceea ce nu știm, acest dezechilibru nu nega puterea terapeutică actuală pe care au relevat-o ultimii 20 de ani de cercetare genomică. Suntem de acord cu următoarele afirmații făcute recent de Loktionov79:

Există multe exemple de cercetări eficiente privind interacțiunile genă-mediu.

Există suficiente dovezi pentru a face recomandări clinice pe baza predispoziției genomice individualizate.

Este nevoie de cercetări asupra trăsăturilor care protejează și predispun la boli.

Modificarea mediului, în special modificările dietei, poate fi cea mai ușoară și eficientă modalitate de a influența riscurile multor boli comune astăzi.

Nu este de mirare că Paul Berg, cercetătorul de pionier în ADN recombinant și inginerie genetică și câștigător al Premiului Nobel pentru Chimie în 1980, a glumit odată: „Toată boala este genetică chiar și atunci când este și altceva”. Cu toate acestea, este la fel de adevărat să spunem că toate bolile sunt de mediu chiar și atunci când sunt și genetice. Simfonia dintre natură și hrănire este însăși esența vieții și a sănătății pentru toate creaturile care își numesc acest Pământ casa lor.

REFERINȚE

Gesteland RF, Atkins JF, eds. Lumea ARN. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1993.

Ridley M. Natura prin hrănire: gene, experiență și ceea ce ne face umani. New York: Harper Collins; 2003.

Muller M, Kersten S. Nutrigenomics: obiective și strategii. Nat Rev Genet. 2003;4: 315-322.

Yun AJ, Lee PY, Doux JD. Mâncăm mai mult decât credem? Semnalizarea ilegitimă și xenohormeza ca participanți la patogeneza obezității. Ipoteze Med. 2006;67:36-40.

McCay CM, Crowell MF. Prelungirea duratei de viață. Lunar științific. 1934;39:405-414.

Parr T. Expunerea la insulină și teoria îmbătrânirii. Gerontologie. 1997;43:182-200.

Frame LT, Hart RW, Leakey JE. Restricția calorică ca mecanism de mediere a rezistenței la bolile de mediu. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1998;106(suppl 1): 313-324.

Elliott PJ, Jirousek M. Sirtuins: obiective noi pentru boli metabolice. Curr Opin Investig Drugs. 2008;9:371-378.

Baur JA, Pearson KJ, et al. Resveratrolul îmbunătățește sănătatea și supraviețuirea șoarecilor cu o dietă bogată în calorii. Natură. 2006;444: 337-342.

Gohil K. Răspunsuri genomice la extractele din plante: lecții din studiile in vitro și in vivo cu un extract de Ginkgo biloba. Biochem Pharmacol. 2002;64:913-917.

Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, et al. O substituție Pro12Ala în PPARgamma2 asociată cu scăderea activității receptorului, indicele de masă corporală mai scăzut și sensibilitatea îmbunătățită la insulină. Nat Genet. 1998;20:284-287.

Robitaille J, Despres JP, Perusse L, et al. Polimorfismul PPAR-gamma P12A modulează relația dintre aportul de grăsimi din dietă și componentele sindromului metabolic: rezultate din Studiul de familie Quebec. Clin Genet. 2003;63:109-116.

Coleman DL. Diabet și obezitate: mutanți economisiți? Nutr Rev. 1978;36:129-132.

Caspi A, McClay J, Moffitt TE, et al. Rolul genotipului în ciclul violenței la copiii maltratați. Ştiinţă. 2002;297: 851-854.

Centre pentru Controlul Bolilor. Biroul de Sănătate Publică Genomică. Fișă informativă despre genomică. http://www.cdc.gov/genomics/public/eFactSheet/transcript.htm#menu. Accesat la 21.02.2012.

Garrod AE. Erori înnăscute ale metabolismului. Londra: H Frowde și Hodder & Stoughton; 1909.

Costa V, Casamassimi A, Ciccodicola A. Era genomică nutrițională: oportunități către un regim nutrițional adaptat genomului. J Nutr Biochem. 2010;21:457-467.

Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Dovezi științifice ale intervențiilor folosind dieta mediteraneană. Nutr Rev. 2006;64:S27-S47.

Knoops KT, de Groot LC, et al. Dieta mediteraneană, factorii stilului de viață și mortalitatea pe 10 ani la bărbații și femeile europeni în vârstă: proiectul HALE. JAMA. 2004;292:1433-1439.

Hayes JD, Strange RC. Polimorfismele glutation S-transferazei și consecințele lor biologice. Farmacologie. 2000;61:154-166.

Lampe JW, Chen C, Li S și colab. Modularea glutation S-transferazelor umane prin diete cu legume definite botanic. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2000;9: 787-793.

Lin HJ, Probst-Hensch NM, Louie AD, și colab. Genotipul nul de glutation transferază, broccoli și prevalența mai scăzută a adenoamelor colorectale. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 1998;7:647-652.

Zhao B, Seow A, Lee EJ și colab. Izotiocianați dietetici, polimorfismele glutation S-transferaza -M1, -T1 și riscul de cancer pulmonar în rândul femeilor chineze din Singapore. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2001;10:1063-1067.

Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. Terapia cu vitamine în doze mari stimulează enzimele variante cu afinitate scăzută de legare a coenzimei (K(m) crescută): relevanță pentru boala genetică și polimorfisme. Am J Clin Nutr. 2002;75: 616-658.

Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al. Prevenirea primară a bolii coronariene la femei prin dietă și stil de viață. N Engl J Med. 2000;343:16-22.

Wilson PW, Myers RH, Larson MG și colab. Alelele apolipoproteinei E, dislipidemia și boala coronariană: Studiul Framingham Offspring. JAMA. 1994;272: 1666-1671.

Pablos-Mendez A, Mayeux R, Ngai C,

et al. Asocierea polimorfismului apo E cu nivelurile lipidelor plasmatice la o populație multietnică în vârstă. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1997;17:3534-3541.

Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Mata P, et al. Interacțiunea genă-dietă în determinarea răspunsului lipidelor plasmatice la intervenția alimentară. Ateroscleroza. 1995;118(suppl): S11-S27.

Gylling H, Miettinen TA. Absorbția și sinteza colesterolului legate de metabolismul lipoproteinelor cu densitate scăzută în timpul aportului variabil de colesterol la bărbații cu fenotipuri diferite de apoE. J Lipid Res. 1992;33:1361-1371.

Tikkanen MJ, Huttunen JK, Ehnholm C, și colab. Homozigoza apolipoproteinei E4 predispune la creșterea colesterolului seric în timpul dietei bogate în grăsimi. Arterioscleroză. 1990;10:285-288.

Erkilla AT, Sarkkinen ES, Perez-Jimenez F, și colab. Polimorfismul APOE și efectul hipertrigliceridemic al zaharozei alimentare. Am J Clin Nutr. 2001;73: 746-752.

Wilson PW, Myers RH, Larson MG și colab. Alelele apolipoproteinei E, dislipidemia și boala coronariană: Studiul Framingham Offspring. JAMA. 1994;272: 1666-1671.

Pablos-Mendez A, Mayeux R, Ngai C,

et al. Asocierea polimorfismului apo E cu nivelurile lipidelor plasmatice la o populație multietnică în vârstă. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1997;17:3534-3541.

Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Agerholm-Larsen B, et al. Asocieri dependente de context și invariante între lipide, lipoproteine și apolipoproteine și genotipul apolipoproteinei E.

J Lipid Res. 2000;41:1812-1822.

Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, et al. Studiu turcesc asupra inimii: lipide, lipoproteine și apolipoproteine. J Lipid Res. 1995;36:839-859.

Lehtimaki T, Frankberg-Lakkala H, Solakivi T, et al. Efectul postului pe termen scurt, polimorfismul genei apolipoproteinei E și sexul asupra lipidelor plasmatice. Am J Clin Nutr. 1997;66:599-605.

Wolever TM, Hegele RA, Connelly PW, et al. Efectul pe termen lung al alimentelor cu fibre solubile asupra metabolismului grăsimilor postprandiale la subiecții dislipidemici cu genotipuri apo E3 și apo E4. Am J Clin Nutr. 1997;66:584-590.

Jang Y, Kim OY, Park HY și colab. Efectul polimorfismului apolipoproteinei E asupra răspunsului lipidelor serice și a insulinei la consumul de cereale integrale la pacienții cu boală coronariană. Nutr Res. 2001;21: 1463-1473.

Corella D, Tucker K, Lahoz C, et al. Consumul de alcool determină efectul locusului APOE asupra concentrațiilor de colesterol LDL la bărbați: studiul Framingham Offspring. Am J Clin Nutr. 2001;73:736-745.

Hagberg JM, Wilund KR, Ferrell RE. Gena APO E și efectele genelor-mediu asupra nivelurilor lipoproteinelor-lipidice plasmatice. Physiol Genomics. 2000;4:101-108.

Bernstein MS, Costanza MC, James RW și colab. Activitatea fizică poate modula efectele genotipului ApoE asupra profilului lipidic. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2002;22:133-140.

Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K, et al. Alela apolipoproteinei epsilon4 determină prognosticul și efectul asupra prognosticului simvastatinei la supraviețuitorii infarctului miocardic: un substudiu al studiului de supraviețuire a simvastatinului scandinav. Circulaţie. 2000;101:1366-1371.

Oliveira HC, Ma L, Milne R, et al. Activitatea proteinei de transfer al esterului de colesteril îmbunătățește formarea esterului de colesteril în plasmă: studii la șoareci transgenici CETP și deficiența genetică a CETP umană. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1997;17:1045-1052.

Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, et al. Rolul unei variante comune a genei proteinei de transfer al esterului de colesteril în progresia aterosclerozei coronariene: Grupul de studiu al statinei de evaluare a creșterii regresiei. N Engl J Med. 1998;338:86-93.

Zhong S, Sharp DS, Grove JS și colab. Creșterea bolii coronariene la bărbații japonez-americani cu mutație în gena proteinei de transfer a esterului de colesteril, în ciuda nivelurilor crescute de HDL. J Clin Invest. 1996;97:2917-2923.

Dullaart RP, Hoogenberg K, Riemens SC, et al. Polimorfismul genei proteinei de transfer al esterului de colesteril este un determinant al colesterolului HDL și al răspunsului lipoproteic la o dietă hipolipemiantă în diabetul de tip 1. Diabet. 1997;46:2082-2087.

Fumeron F, Betoulle D, Luc G, et al. Consumul de alcool modulează efectul unui polimorfism al genei proteinei de transfer al esterului de colesteril asupra lipoproteinelor cu densitate mare a plasmei și riscul de infarct miocardic. J Clin Invest. 1995;96:1664-1671.

Hannuksela ML, Liinamaa MJ, Kesaniemi YA, et al. Relația polimorfismelor din gena proteinei de transfer a esterului de colesteril cu activitatea proteinei de transfer și nivelurile de lipoproteine plasmatice la băutorii de alcool. Ateroscleroza. 1994;110:35-44.

Wenzel K, Felix S, Kleber FX și colab. Polimorfismul E-selectină și ateroscleroza: un studiu de asociere. Hum Mol Genet. 1994;3:1935-1937.

Zheng F, Chevalier JA, Zhang LQ și colab. Un polimorfism HphI în gena E-selectină este asociat cu boala arterială coronariană prematură. Clin Genet. 2001;59: 58-64.

Bowie AG, O'Neill LA. Vitamina C inhibă activarea NF-kappa B de către TNF prin activarea protein kinazei activate de mitogen p38. J Immunol. 2000;165:7180-7188.

Bowie A, O'Neill LA. Stresul oxidativ și activarea factorului nuclear-kappaB: o reevaluare a dovezilor în lumina descoperirilor recente. Biochem Pharmacol. 2000;59:13-23.

Meydani SN, Endres S, Woods MM, et al. Suplimentarea orală cu acizi grași (n-3) suprimă producția de citokine și proliferarea limfocitelor: comparație între femeile tinere și cele mai în vârstă. J Nutr. 1991;121:547-555.

Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, et al. Baza moleculară a hipertensiunii umane: rolul angiotensinogenului. Celulă. 1992;71:169-180.

Winkelmann BR, Russ AP, Nauck M, et al. Polimorfismul angiotensinogenului M235T este asociat cu angiotensinogenul plasmatic și cu boli cardiovasculare. Am Heart J. 1999;137:698-705.

Kunz R, Kreutz R, Beige J și colab. Asocierea dintre varianta angiotensinogenului 235T și hipertensiunea esențială la albi: o revizuire sistematică și o evaluare metodologică. Hipertensiune arterială. 1997;30:1331-1337.

Hunt SC, Geleijnse JM, Wu LL, et al. Răspuns îmbunătățit al tensiunii arteriale la o scădere ușoară a sodiului la subiecții cu varianta 235T a genei angiotensinogenului. Sunt J hipertens. 1999;12:460-466.

Rankinen T, Gagnon J, Perusse L, et al. Polimorfismele AGT M235T și ACE ID și tensiunea arterială la exercițiu în Studiul de familie HERITAGE. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000;279: H368-H374.

Hingorani AD, Jia H, Stevens PA, et al. Polimorfismele genelor sistemului renină-angiotensină influențează tensiunea arterială și răspunsul la inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei. J Hipertens. 1995;13: 1602-1609.

Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB,

et al. Farmacogenetică antihipertensivă: introducerea medicamentului potrivit la pacientul potrivit. J Hipertens. 2001;19:1-11.

Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. Terapia cu vitamine în doze mari stimulează enzimele variante cu afinitate scăzută de legare a coenzimei (K(m) crescută): relevanță pentru boala genetică și polimorfisme. Am J Clin Nutr. 2002;75: 616-658.

Bova I, Chapman J, Sylantiev C, et al. Polimorfismul genei A677V metilentetrahidrofolat reductază și ateroscleroza carotidiană. Accident vascular cerebral. 1999;30: 2180-2182.

Gallagher PM, Meleady R, Shields DC,

et al. Homocisteina și riscul de boală coronariană prematură: dovezi pentru o mutație genetică comună. Circulaţie. 1996;94:2154-2158.

Kluijtmans LA, Kastelein JJ, Lindemans J, et al. Metilentetrahidrofolat reductază termobilabilă în boala coronariană. Circulaţie. 1997;96:2573-2577.

Kluijtmans LA, Boers GH, Verbruggen B, et al. Deficitul homozigot de cistationin betasintază, combinat cu factorul V Leiden sau metilentetrahidrofolat reductază termolabil în riscul de tromboză venoasă. Sânge. 1998;91:2015-2018.

Gemmati D, Previati M, Serino ML, et al. Niveluri scăzute de folat și metilentetrahidrofolat reductază termolabilă ca determinant primar al hiperhomocistinemiei ușoare la subiecții normali și tromboembolici. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1999;19:1761-1767.

Miyao M, Morita H, Hosoi T, et al. Asocierea polimorfismului metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR) cu densitatea minerală osoasă la femeile japoneze aflate în postmenopauză. Calcif Tissue Int. 2000;66:190-194.

Martinez de Villarreal LE, Delgado-Enciso I, Valdez-Leal R, et al. Nivelurile de folat și genotipul N(5), N(10)-metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR) la mamele descendenților cu defecte ale tubului neural: un studiu caz-control. Arch Med Res. 2001;32:277-282.

Ou CY, Stevenson RE, Brown VK și colab. Polimorfismul genetic 5,10-metilentetrahidrofolat reductază ca factor de risc pentru defecte de tub neural. Am J Med Genet. 1996;63:610-614.

Skibola CF, Smith MT, Kane E și colab. Polimorfismele genei metilentetrahidrofolat reductazei sunt asociate cu susceptibilitatea la leucemie acută la adulți. Proc Natl Acad Sci US A. 1999;96:12810-12815.

Kluijtmans LA, Whitehead AS. genotipuri de metilentetrahidrofolat reductază și predispoziție la boala aterotrombotică; dovezi că toate cele trei genotipuri MTHFR C677T conferă niveluri diferite de risc. Eur Heart J. 2001;22:294-299.

Engbersen AM, Franken DG, Boers GH și colab. 5,10-metilentetra-hidrofolat reductază termobilabilă ca cauză a hiperhomocisteinemiei ușoare. Am J Hum Genet. 1995;56:142-150.

Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. Terapia cu vitamine în doze mari stimulează enzimele variante cu afinitate scăzută de legare a coenzimei (K(m) crescută): relevanță pentru boala genetică și polimorfisme. Am J Clin Nutr. 2002;75:616-658.

Khoury MJ, Newill CA, Chase GA. Evaluarea epidemiologică a screening-ului pentru factorii de risc: aplicare la screening-ul genetic. Am J Sănătate Publică. 1985;75:1204-1208.

Holtzman NA, Marteau TM. Va revoluționa genetica medicina? N Engl J Med. 2000;343:141-144.

Bland JS. Utilizarea medicinei complementare pentru îmbătrânirea sănătoasă. Altern Ther Health Med. 1998;4:42-48.

Haga SB, Khoury MJ, Burke W. Profilare genomică pentru a promova un stil de viață sănătos: nu este pregătit pentru prime time. Nat Genet. 2003;34:347-350.

Khoury MJ. Genetica și genomica în practică: continuumul de la boala genetică la informațiile genetice în sănătate și boală. Genet Med. 2003;5:261-268.

Loktionov A. Polimorfisme ale genelor comune și nutriție: legături emergente cu patogeneza bolilor cronice multifactoriale (recenzie). J Nutr Biochem. 2003;14:426-451.

Analiza mineralelor părului

Steve Austin, ND și Nick Soloway, LMT, DC, LAc

P INTRODUCERE

În ciuda multor studii de cercetare de la publicarea inițială a acestui capitol în 1985, au existat puține schimbări în valoarea diagnostică a analizei părului (HA). În afara utilizării sale acceptate pentru diagnosticarea toxicității metalelor grele, în acest moment, HA are încă doar o aplicație clinică limitată.

În ultimii ani, s-au făcut mai multe încercări de standardizare a tehnicilor de testare a HA,1 dar laboratoarele încă nu au un acord cu privire la procedurile de manipulare a unei mostre de păr.2-4

Multe afecțiuni și boli au fost testate pentru modele anormale de HA și s-a demonstrat că un număr de modele diferă semnificativ de normă, inclusiv următoarele:

Dificultăţi de învăţare5-7

Defecte congenitale8,9

Hiperactivitate10-12

Sindromul Down13,14

Nevroza si psihoza15

Demența senilă16

Autism17

Alopecia areata18

Diabet zaharat insulino-dependent19,20

Fibroza chistica21

['-Talasemie22

Spasticitatea la copii23

Expunerea repetată la radiografii24-26

Cancer nazofaringian27,28

Anemia aplastică29

Sindromul metabolic30

Cancerul mamar31

Densitatea minerală osoasă32

Diabetul de tip 233

HA a fost folosit cu succes pentru a testa abuzul de droguri,34-41 și au fost efectuate studii în mai multe locații care examinează validitatea utilizării HA pentru a testa consumul de droguri înainte de reintroducerea permiselor de conducere.42,43 Cu toate acestea, metaboliții medicamentelor nu se găsesc pe majoritatea HA comerciale.

HA pare să ofere potențial ca instrument de diagnostic corelat în câteva dintre condițiile enumerate, deși modelele minerale ale părului nu ar trebui utilizate exclusiv pentru diagnostic. De exemplu, valorile ridicate ale sodiului din păr la sugarii cu fibroză chistică arată o suprapunere foarte mică cu cele din grupul de control și un studiu a demonstrat că copiii cu dificultăți de învățare pot fi diagnosticați cu o acuratețe de 98% datorită unui model consistent de valori ridicate ale părului de cadmiu, mangan și crom în combinație cu valori scăzute ale litiului și cobaltului. Cu toate acestea, există o controversă semnificativă cu privire la utilizarea metodei pentru diagnosticul clinic al altor boli decât toxicitatea metalelor grele și ca indicator al stării nutriționale. Mai mult, mai multe studii pun la îndoială acuratețea inter și intralaboratoare a HA.44-48 Diferența dintre cercetare și utilizarea clinică este semnificativă. Deși poate fi de interes într-un cadru de cercetare în care pacienții cu diferite afecțiuni ale pielii au niveluri medii mai scăzute de magneziu în păr decât martorii, cele două grupuri se suprapun atât de mult încât procedura este inutilă din punct de vedere diagnostic.18 Mai mult, chiar și atunci când un model HA alterat a fost asociat cu un

boala, în general, au existat puține investigații pentru a stabili dacă suplimentarea cu minerale ar afecta starea clinică sau chiar ar reveni la normal tiparul mineral al părului.

O suprapunere largă a valorilor în grupurile de boală și de control este frecvent cazul cu HA, rezultând rezultate fals-pozitive și fals-negative excesive. De exemplu, s-a constatat că pacienții cu retard mintal au valori ale părului de plumb, sodiu și potasiu de aproximativ două ori mai mari decât ale martorilor, dar abaterile standard sunt extrem de mari pentru unele minerale (pentru sodiu, 1644,71 ± 1814,93 față de 744,43 ± 1987,00; și pentru potasiu față de 1,091,98 ± 744,71 ± 1814,93; 408,35 ± 689,99), iar suprapunerea mare reduce foarte mult utilizarea clinică a HA. În plus, multe dintre modelele modificate de HA asociate cu bolile enumerate anterior sunt încă neconfirmate.

Deși intervalele normale și deficiențe ar trebui să fie definite mai clar, conținutul de crom al părului pare să aibă o potențială utilizare în viitor în medii clinice. Cu toate acestea,

cunoștințele actuale rămân inadecvate pentru a ajuta clinicienii să trateze pacienții pe baza nivelurilor anormale de crom al părului.

Cupru

Utilizarea contraceptivelor orale este asociată cu scăderea cuprului de păr și creșterea cuprului seric.66 Nivelurile ridicate de cupru din păr sunt asociate cu a fi femeie, alăptarea, scolioza idiopatică și sarcina în unele studii, dar nu în toate.67-70 În mod surprinzător, s-a demonstrat că afecțiunile care afectează starea sistemică a cuprului nu afectează nivelul părului. Deficiența de cupru71, boala Wilson72,73 și ciroza74 nu modifică semnificativ conținutul de cupru al părului. Nivelurile de cupru din păr variază, de asemenea, în funcție de locația geografică.75 Cu toate acestea, s-a constatat că valorile blănii și ale cuprului din ficat se corelează la șobolani,74 și un studiu a raportat că cuprul suplimentar crește nivelul de cupru din păr.76 S-a constatat, de asemenea, că culoarea părului influențează nivelurile de cupru din păr.70,77.

În acest moment, măsurarea cuprului părului pare nesigură pentru aplicarea clinică.67

Mangan

Nivelurile de mangan din păr la mamele copiilor cu malformații congenitale și la descendenții acestora au fost semnificativ mai scăzute într-un studiu,8 ceea ce poate permite ca nivelurile de mangan din părul matern să fie utilizate ca indicator al riscului de malformații. Atât nivelurile nesemnificative modificate78, cât și cele normale79 au fost raportate la pacienții cu epilepsie.78 Valorile manganului de păr au fost raportate a fi crescute la persoanele cu comportament violent, cu niveluri diferite de semnificație.79,80 Dovezile că suplimentarea cu mangan afectează comportamentul nu par să existe în prezent.

Manganul de păr poate servi ca instrument de cercetare util în studiul comportamentului alterat, dar cea mai promițătoare valoare a manganului de păr poate sta în predicția malformațiilor congenitale.

Seleniu

Nivelurile de seleniu din apa de fântână și păr prezintă o corelație bună.81 Nivelurile ridicate de seleniu din păr sunt observate în toxicitate,82,83 și niveluri scăzute sunt observate în deficiență.84 Valori scăzute ale seleniului din păr au fost raportate la copiii cu defecte ale tubului neural și la mamele lor9, precum și la pacienții cu fenilcetonurie.85 nivelurile elementului cresc semnificativ după suplimentare. 86'88

Ca și în cazul cromului, acum sunt disponibile date insuficiente pentru a stabili norme fiabile pentru măsurarea valorilor seleniului din păr, iar incidența rezultatelor fals pozitive și fals negative rămâne necunoscută. Măsurarea seleniului de păr arată promițătoare pentru utilizare clinică atunci când aceste probleme sunt rezolvate.

Sodiu și potasiu

Este în general acceptat, chiar și de către susținătorii HA, că sodiul și potasiul părului nu reflectă starea alimentară. Creșterile mari ale sodiului din păr pot fi diagnostice în fibroza chistică, dar necesită confirmare. Un raport relativ scăzut de sodiu/potasiu a fost raportat în boala celiacă.88 Deși mulți susținători ai HA citează un nivel scăzut de sodiu și potasiu în păr ca indicând „epuizarea suprarenală", singurul studiu (preliminar) care a explorat acest subiect a raportat că sodiul și potasiul părului nu s-au corelat cu funcția suprarenală.

Zinc

Nivelurile de zinc din păr au primit mai multă atenție în cercetare decât orice alt mineral. Zincul scăzut al părului a fost asociat cu deficiență de zinc, anorexie nervoasă, hiperactivitate, sex, vârstă, ateroscleroză, Ş-talasemie, vegetarianism, cancer pulmonar, leucemie, boala celiacă, epilepsie la bărbați, epilepsie în general, statură mică în copilărie, sărăcie, insulino-dependent în defectele de tub neural și diabet zaharat. De asemenea, a fost raportat la nou-născuți dacă timpul dintre sarcini este scurt.108

Deoarece câteva dintre aceste afecţiuni au fost asociate cu potențiale deficiențe de zinc și s-a dovedit că zincul suplimentar crește nivelul de zinc din păr, practicienii care folosesc HA se bazează adesea pe zincul din păr ca indicator al stării zincului. Cu toate acestea, un studiu a raportat că nivelurile de zinc din păr au scăzut după suplimentare. ţ

Alți factori care afectează nivelul de zinc al părului, de asemenea, interferează cu utilizarea clinică a acestui instrument. Șamponarea și moartea afectează nivelul de zinc al părului,111 la fel ca sexul subiectului,111'115 vârsta,70 și rata de creștere a părului. Copiii subnutriți au prezentat atât zinc din păr scăzut105,116,117, cât și ridicat118.

Au fost raportate, de asemenea, corelații slabe între zincul părului și înălțimea, greutatea și consumul de zinc76,112, deși un studiu a raportat o corelație între zincul părului, greutatea și consumul de zinc.119 Un alt studiu a constatat că persoanele obeze de ambele sexe au zinc din păr mai mare decât cele cu greutate normală și că a existat o corelație între gradul de obezitate și niveluri mai mari de zinc din păr.

Deși au fost raportate niveluri scăzute de zinc în păr la pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent,109, în general, există o suprapunere considerabilă între cazuri și martori. Pentru a complica și mai mult imaginea, într-un studiu asupra copiilor de sex feminin cu părinți cu diabet zaharat nedependenți de insulină, s-a constatat că zincul din păr este semnificativ mai mare în comparație cu femeile fără antecedente familiale de diabet zaharat nedependent de insulină.121

În acest moment, nu există o înțelegere definitivă a semnificației nivelurilor anormale de zinc din păr. Ipoteza că nivelurile ridicate de zinc în păr reflectă deficiența acută, în timp ce nivelurile scăzute indică deficiența cronică rămâne nedovedită.

Alte minerale

S-a descoperit că fierul de păr se corelează pozitiv cu feritina serică122, deși relevanța clinică a acestei descoperiri este neclară.123 S-a raportat că litiul din păr arată un răspuns liniar la sursele extradietetice.7 Nivelurile scăzute de litiu în păr au fost raportate, de asemenea, împreună cu boli de inimă, dizabilități de învățare și comportament violent. sau tratați aceste afecțiuni.

P Abuzul de droguri

HA a fost folosită pentru a detecta drogurile de abuz și metaboliții acestora atunci când testele de urină au fost negative.34,36 HA a fost folosită ca probă într-o instanță de judecată cu privire la abuzul de droguri din trecut.35 Deși există îngrijorări cu privire la rolul HA în testarea abuzului de droguri,124 HA ♦ Referințele 11, 19, 22, 510-513, 35. ^ Referințele 52, 90, 91, 102, 109, 110. pare a fi un instrument valoros în screeningul medicamentelor.37,38,49,50 După cum sa menționat, metaboliții medicamentelor, nu nivelurile de minerale, sunt măsurați în aceste studii, iar metaboliții medicamentelor nu sunt raportați de obicei pe majoritatea HA disponibile comercial.

P RATIOS

Documentația experimentală pentru majoritatea rapoartelor „ideale" care au fost publicate de mai multe companii HA nu a fost găsită. Raportul zinc/cupru a fost raportat a fi modificat la pacienții violenți.80 Acest raport a fost, de asemenea, crescut la supraviețuitorii infarctului miocardic.125 S-au raportat, de asemenea, corelații puternice între mai multe rapoarte minerale și ateroscleroză126; cu toate acestea, semnificația clinică a acestor rapoarte nu este cunoscută. Raporturile magneziu/zinc au ajutat la separarea subiecților sănătoși (mai puțin de 1:1) de cei epileptici (mai mult de 1:1) într-un studiu.99

Utilizarea pe scară largă a procedurilor de diagnostic speculativ invită la condamnare, mai ales atunci când povara acestor speculații cade pe buzunarul și psihicul pacientului. HA este un instrument de screening valid și util pentru expunerea la metale toxice (plumb, mercur, cadmiu, arsenic și seleniu). Are potențialul de a deveni un instrument clinic de utilizare considerabilă în alte domenii. Abuzul actual și nestandardizarea procedurilor de laborator sunt mai probabil să împiedice această dezvoltare decât să o ajute.

REFERINȚE

Passwater RA, Cranton EM. Oligoelemente, analiza părului și nutriție. New Canaan, CT: Keats Publishing; 1983.

Blaurock-Busch E. Analiza mineralelor pentru atacul și apărarea părului. Scrisoare Townsend pentru medici și pacienți.

2001;251:86-89.

Sen J, Das Chaudhuri AB. Comunicare scurtă: alegerea metodei de spălare a mostrelor de păr pentru analiza oligoelementelor în studiile de mediu. Am J Phys Anthropol. 2001;115:289-291.

Bass DA, Hickok D, Quig D și colab. Analiza oligoelementelor în păr: factori care determină acuratețea, precizia și fiabilitatea. Altern Med Rev. 2001;6:472-481.

Pihl RO, Parkes M. Conținutul elementului de păr în copiii cu dizabilități de învățare. Ştiinţă. 1977;198:204-206.

Marlowe M, Moon C. Concentrația de aluminiu a părului și comportamentul neadaptativ la clasă. J Adv Med. 1988;1:135-142.

Schrauzer GN, Shrestha KP, Flores-Arce MF. Litiu în părul scalpului adulților, studenților și criminalilor violenți. Efectele suplimentării și dovezi pentru interacțiunile litiului cu vitamina B12 și cu alte oligominerale. Biol Oligoelem Res. 1992;34:161-176.

Saner G, Dagoglu T, Ozden T. Concentrațiile de mangan din păr la nou-născuți și mamele lor. Am J Clin Nutr. 1985;41:1042-1044.

Guvenc H, Karatas F, Guvenc M, et al. Niveluri scăzute de seleniu la mamele și nou-născuții lor în sarcinile cu un defect de tub neural. Pediatrie. 1995;95:879-882.

Barlow PJ. Un studiu pilot asupra nivelului de metal din părul copiilor hiperactivi. Ipoteze Med. 1983;11:309-318.

Barlow PJ, Francois PE, Goldberg IJ, et al. Anomalii metalice de urmărire la copiii cu handicap mintal hiperactivi de lungă ședere și demente senile agitate.

JR Soc Med. 1986;79:581-583.

Kozielec T, Starobrat-Hermelin B. Evaluarea nivelurilor de magneziu la copiii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD). Magn Res. 1997;10:143-148.

Marlowe M, Moon C, Errera J și colab. Conținutul de minerale din păr ca un predictor al retardului mintal. J Orthomol Psihiatrie. 1983;12:26-37.

Shrestha KP, Carrera AE. Oligoelemente de păr și retard mental în rândul copiilor. Arch Environ Health. 1988;43:396-398.

Kracke K. Baze biochimice pentru tulburările de comportament la copii.

J Orthomol Psihiatrie. 1982;11:289-297.

Vobecky J, și colab. Conținutul de crom în păr și urină la 30 de paciente psihogeriatrice internate și controale sănătoase din punct de vedere mintal. Nutr Rep Int. 1980;22:49-55.

Marlowe M, Cossairt A, Stellern J, et al. Scăderea magneziului în părul copiilor cu autism. J Orthomol Psihiatrie. 1984;13:117-122.

Cotton DW, Porters JE, Spruit D. Conținutul de magneziu al părului în alopecia areata atypica. Dermatologica. 1976;152:60-62.

Amador M, Hermelo M, Flories P, et al. Concentrațiile de zinc din păr la copiii diabetici. Lancet. 1975;2:1146.

Hambidge KM, Rodgerson DO, O'Brien D. Concentrația de crom în părul copiilor normali și al copiilor cu diabet zaharat juvenil. Diabet. 1968;17:517-519.

Kopito L, Elian E, Shwachman H. Sodiu, potasiu, calciu și magneziu în părul nou-născuților cu fibroză chistică și în lichidul amniotic de la mamele unor astfel de copii. Pediatrie. 1972;49:620-624.

Dogru U, Arcasoy A, Cavdar AO. Nivelurile de zinc din plasmă, eritrocite, păr și urină în beta-talasemia homozigotă. Acta Haematol. 1979;62:41-44.

Man CK, Zheng YH, Mak PK. Analiza părului copiilor spastici din Hong Kong. Sci Total Environ. 1996;191: 291-295.

Majumdar S, Chatterjee J, Chaudhuri K. Studii ultrastructurale și urmelor de metal pe părul și unghiile radiografilor. Biol Oligoelem Res. 1999;67:127-136.

Chatterjee J, Mukherjee BB, De K și colab. Urmăriți nivelurile de metal din sângele și părul tehnicienilor cu raze X. Biol Oligoelem Res. 1994;46:211-227.

Man AC, Zheng YH, Mak PK. Modificări structurale și oligoelemente în părul scalpului radiografilor. Biol Oligoelem Res. 1998;63:11-18.

Leung PL, Huang HM. În urma recuperării pacienților cu cancer nazo-faringian prin oligoelemente în păr folosind metode statistice de recunoaștere a modelelor. Biol Oligoelem Res. 1998;62: 235-253.

Leung PL, Huang HM. Analiza oligoelementelor din părul voluntarilor care suferă de cancer nazofaringian. Biol Oligoelem Res. 1997;57:19-25.

Wang J, Yang S, Chen G și colab. Conținutul de oligoelemente din părul pacienților cu anemie aplastică și tratamentul acestora pe baza unei analize generale a simptomelor și semnelor. J Trad Chin Med. 1994;14:98-100.

Park SB, Choi SW, Nam AY. Analiza minerală a țesutului de păr și sindromul metabolic. Bio Trace Elem Res. 2009;130(3):218-228.

Joo NS, Kim SM, Jung YS și colab. Nivelul fierului de păr și al altor minerale la pacientele cu cancer de sân. Biol Oligoelem Res. 2009;129(1-3):28-35.

Song CH, Barrett-Connor E, Chung JH, et al. Asocieri de calciu și magneziu din ser și păr cu densitatea minerală osoasă la femeile aflate în premenopauză. Biol Oligoelem Res. 2007;118:1-9.

Huang H, Hu W, Han Z și colab. Algoritm hibrid progresiv pentru recunoașterea diabeticilor de tip II pe baza conținutului de elemente minerale din păr. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2005;5:4716-4718.

Graham K, Koren G, Klein J, et al. Determinarea expunerii gestaționale la cocaină prin analiza părului. JAMA. 1989;262:3328-3330.

Strang J, Marsh A, DeSouza N. Analiza părului pentru droguri de abuz. Lancet. 1990;335:740.

Gaillard Y, Vayssette F, Pepin G. Interes comparat între analiza părului și analiza urinei în controalele antidoping. Rezultate pentru amfetamine, corticosteroizi și steroizi anabolizanți la cicliștii de curse. Forensic Sci Int. 2000;107: 361-379.

Nakahara Y. Analiza părului pentru medicamentele abuzate și terapeutice. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1999;733:161-180.

Gaillard Y, Pepin G. Testarea părului pentru produse farmaceutice. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1999;733:231-246.

Rivier L. Există un loc pentru analiza părului în controalele antidoping? Forensic Sci Int. 2000;107:309-323.

Klien J, Karaskov T, Koren G. Aplicații clinice ale testării părului pentru droguri de abuz: experiența canadiană. Forensic Sci Int. 2000;107: 281-288.

Kintz P, Villain M, Cirimele V. Analiza părului pentru detectarea drogurilor. Ther Drug Monit. 2006;28:442-446.

Kronstrand R, Nystrom I, Forsman M, et al. Analiza parului pentru droguri in reacordarea permisului de conducere. Un studiu pilot suedez. Forensic Sci Int. 2010;196:55-58.

Polla M, Stramesi C, Pichini S, et al. Testarea părului este superioară urinei pentru a dezvălui consumul de cocaină în reeliberarea permisului de conducere. Forensic Sci Int. 200;189:e41-e43.

Barrett S. Analiza comercială a părului. Știință sau înșelătorie? JAMA.

1985;254:141-145.

Seidel S, Kreutzer R, Smith D, et al. Evaluarea laboratoarelor comerciale care efectuează analize minerale ale părului. JAMA. 2001;285:67-72.

Morley N, Ford R. Analiza elementului de păr-încă la margine. Îngrijirea copilului Sănătate Dev. 2002;28(Suppl 1): 31-34.

Shamberger RJ. Valabilitatea testării mineralelor de păr. Biol Oligoelem Res. 2002;87(1-3):1-28.

Drasch G, Roider G. Evaluarea analizei minerale a părului oferite comercial în Germania. J Trace Elem Med Biol. 2002;16(1):27-31.

Ng SY. Nivelurile de calciu și magneziu din păr la pacienții cu fibromialgie: un studiu de centru de caz. J Manipulative Physiol Ther. 1999;22:586-593.

Nobil RE. Absorbția de calciu și magneziu de către părul scalpului uman din apele din diferite locații geografice. Sci Total Environ. 1999;239:189-193.

Huang HM, Leung PL, Sun DZ și colab. Nivelurile de calciu, fier, cupru și zinc din păr și ser în timpul sarcinii normale la trei trimestre. Biol Oligoelem Res. 1999;69:111-120.

Leung PL, Huang HM, Sun DZ și colab. Concentrațiile de calciu, fier și zinc în păr la femeile însărcinate și efectele suplimentelor. Biol Oligoelem Res. 1999;69:269-282.

Sahin G, Ertem U, Duru F, et al. Prevalența ridicată a deficienței cronice de magneziu în leucemia limfoblastică cu celule T și a deficitului cronic de zinc la copiii cu leucemie limfoblastică acută și limfom malign. Limfom leuc. 2000;39:555-562.

Capel ID, Pinnock MH, Dorrell HM, et al. Comparații ale concentrațiilor unor urme, în vrac și metale toxice în părul copiilor normali și dislexici. Clin Chem. 1981;27:879-881.

Marlowe M, Medeiros DM, Errera J, et al. Mineralele părului și dieta tinerilor cu sindrom Prader-Willi. J Autism Dev Disord. 1987;17:365-374.

Miekeley N, de Fortes Carvalho LM, Porto da Silveira CL, et al. Anomalii elementare ale părului ca indicatori ai patologiilor endocrinologice și deficiențe în metabolismul calciului și osos.

J Trace Elem Med Biol. 2001;15: 46-55.

Bland J. Calciul alimentar, fosforul și relațiile lor cu formarea oaselor și activitatea paratiroidiană. J John Bastyr Col Nat Med. 1979;1:185-189.

Kozielec T, Salacka A, Radomska K, et al. Influența suplimentelor de magneziu asupra concentrațiilor de magneziu și calciu din părul copiilor cu deficit de magneziu. Magn Res. 2001;14:33-38.

Guillard O, Mettey R, Lecron JC, et al. Hipomagnezemia congenitală: alternative la biopsiile tisulare pentru monitorizarea stării de magneziu în organism. Clin Biochem. 1992;25:463-465.

Hambidge KM, Franklin ML, Jacobs MA. Modificări ale concentrațiilor de crom al părului odată cu creșterea distanțelor față de rădăcinile părului. Am J Clin Nutr. 1972;25:380-383.

Aharoni A, Tesler B, Paltieli Y, et al. Conținutul de crom al părului la femeile cu diabet gestațional în comparație cu femeile însărcinate nediabetice. Am J Clin Nutr. 1992;55:104-107.

Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB și colab. Deficiența de crom, intoleranța la glucoză și neuropatia inversate prin suplimentarea cu crom, la un pacient care primește nutriție parenterală totală pe termen lung. Am J Clin Nutr. 1977;30: 531-538.

Rowland A. Urmele de metale lasă mai mult decât urme de efecte. Știri științifice. 1984; 125:373.

Hunt AE, Allen KGD, Smith BA. Efectul suplimentării cu crom asupra concentrației de crom în păr și a stării diabetice. Nutr Res. 1985;5:131-140.

Hambidge KM, Franklin ML, Jacobs MA. Concentrația de crom al părului. Efectele spălării probelor și ale mediului extern. Am J Clin Nutr. 1972;25:384-389.

Deeming SB, Weber CW. Analiza părului a urmelor minerale la subiecții umani, influențate de vârstă, sex și medicamentele contraceptive. Am J Clin Nutr. 1978;31:1175-1180.

Klevay LM. Părul ca material de biopsie. II. Evaluarea nutriției cuprului. Am J Clin Nutr. 1970;23:1194-1202.

Pratt WB, Phippen WG. Niveluri crescute de cupru în păr în scolioza idiopatică. Observații preliminare. Coloana vertebrală. 1980;5:230-233.

Vir SC, Love AH, Thompson W. Concentrații de cupru în ser și păr în timpul sarcinii. Am J Clin Nutr. 1981;34:2382-2388.

Bertazzo A, Costa C, Biasiolo M, et al. Determinarea nivelurilor de cupru și zinc în părul uman: influența sexului, vârstei și pigmentării părului. Biol Oligoelem Res. 1996;52:37-53.

Bradfield RB, Cordano A, Baertl J, et al. Cupru de păr în deficiență de cupru. Lancet. 1980;2:343-344.

Medeiros D, Sturniolo GC, Martin A, et al. Oligoelemente în părul uman. Lancet. 1982;2:608.

Watt F, Landsberg J, Powell JJ, et al. Analiza cuprului și plumbului din păr folosind microscopul nuclear; rezultate de la subiecți normali și pacienți cu boala Wilson și otrăvire cu plumb. Analist. 1995;120:789-791.

Epstein O, Boss AM, Lyon TD și colab. Cupru de păr în ciroza biliară primară. Am J Clin Nutr. 1980;33:967.

Iyengar V, Woittiez J. Oligoelemente în specimenele clinice umane: evaluarea datelor din literatură pentru a identifica valorile de referință. Clin Chem. 1988;34:474-481.

Jacob RA, Klevay LM, Logan Jr GM. Părul ca material de biopsie. V. Metalul părului ca indice al metalului hepatic la șobolani: cupru și zinc. Am J Clin Nutr. 1978;31:477-480.

Sturaro A, Parvoli G, Doretti L, et al. Influența culorii, vârstei și sexului asupra conținutului de zinc, cupru, nichel, mangan și plumb din părul uman. Biol Oligoelem Res. 1994;40:1-8.

Papavasilious PS, Kutt H, Miller ST,

et al. Tulburări convulsive și urme de metale: niveluri ale țesuturilor de mangan la epilepticii tratați. Neurologie. 1979;29:1466-1473.

Gottschalk LA, Rebello T, Buchsbaum MS, et al. Anomalii ale oligoelementelor părului ca indicatori ai comportamentului aberant. Comp Psihiatrie. 1991;32:229-237.

Cromwell PF, Abadie BR, Stephens JT, et al. Analiza mineralelor părului: dezechilibre biochimice și comportament criminal violent. Psychol Rep. 1989;64: 259-266.

Valentine JL, Kang HK, Spivey GH. Nivelurile de seleniu din sângele uman, urină și păr, ca răspuns la expunerea prin apă potabilă. Mediu Res. 1978;17:347-355.

Yang GQ, Wang SZ, Zhou RH și colab. Intoxicația endemică cu seleniu a oamenilor în China. Am J Clin Nutr. 1983;37:872-881.

Srivastava AK, Gupta BN, Bihari V, et al. Seleniul de păr ca instrument de monitorizare a expunerilor profesionale în raport cu profilul clinic. J Toxicol Environ Health. 1997;51:437-445.

Grupul de cercetare a bolii Keshan al Academiei Chineze de Științe Medicale, Beijing. Studii epidemiologice privind relațiile etiologice dintre seleniul și boala Keshan. Chin Med J.

1979;92:477-482.

Jochum F, Terwolbeck K, Meinhold H, et al. Efectele unei stări scăzute de seleniu la pacienții cu fenilcetonurie. Acta Pediatr. 1997;86:775-777.

Gallagher ML, Webb P, Crounse R, et al. Nivelurile de seleniu în părul nou în creștere și în sângele integral în timpul ingerării unui supliment de seleniu timp de șase săptămâni. Nutr Res. 1984;4:577-582.

Terada A, Nakada M, Nakada K, et al.

Administrarea de seleniu la un pacient de zece ani care primește nutriție parenterală totală pe termen lung (TPN): modificări ale concentrației de seleniu în sânge și păr. J Trace Elem Med Biol. 1998;10: 1-5.

Maugh II TH. Părul: un instrument de diagnostic pentru a completa serul de sânge și urina. Ştiinţă. 1978;202:1271-1273.

Wright JV, Severtson RB. Observații asupra interpretărilor analizei mineralelor părului în medicina umană. J Intl Acad Prev Med. 1982; aprilie: 13-16.

Pekarek RS, Sandstead HH, Jacob RA, et al. Răspunsuri imune celulare anormale în timpul deficitului de zinc dobândit. Am J Clin Nutr. 1979;32:1466-1471.

Secția NI. Evaluarea statusului zincului și a suplimentării orale în anorexia nervoasă. J Nutr Med. 1990;1:171-177.

Gibson RS, Heywood A, Yaman C și colab.

Creșterea copiilor din subdistrictul Wosera, Papua Noua Guinee, în raport cu aportul de energie și proteine și starea zincului. Am J Clin Nutr. 1991;53:782-789.

Zachwieja Z, Chlopicka J, Schlegel- Zawadzka M, și colab. Evaluarea conținutului de zinc din părul copiilor. Biol Oligoelem Res. 1995;47:141-145.

Bales CW, Freeland-Graves JH, Askey S, et al. Concentrațiile de zinc, magneziu, cupru și proteine în saliva umană: diferențe legate de vârstă și sex. Am J Clin Nutr. 1990;51:462-469.

Tulpina WH, Pories WJ. Nivelurile de zinc ale părului ca instrumente în metabolismul zincului. În: Prasad A, ed. Metabolismul zincului. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1966:363.

Freeland-Graves JH, Bodzy PW, Eppright MA. Statutul de zinc al vegetarienilor. J Am Dieta Asoc. 1980;77:655-661.

Piccinini L, Borella P, Bargellini A, et al. Un studiu caz-control asupra seleniului, zincului și cuprului în plasmă și păr la subiecții afectați de cancer de sân și cancer pulmonar. Biol Oligoelem Res. 1996;51:23-30.

Varkonyi A, Boda M, Endreffy E, et al. Boala celiacă: întotdeauna ceva de descoperit. Scand J Gastroenterol Suppl. 1998;228:122-129.

Ashraf W, Jaffar M, Mohammed D și colab. Utilizarea părului scalpului pentru evaluarea epilepsiei la grupurile masculine și feminine ale populației pakistaneze. Sci Total Environ. 1995;164:69-73.

Ilhan A, Uz E, Kali S, et al. Nivelurile de oligoelemente în ser și păr la pacienții cu epilepsie și la subiecții sănătoși: terapia antiepileptică afectează concentrația elementului de păr? Eur J Neurol. 1999;6:705-709.

Bradfield RB, Hambidge KM. Probleme cu starea zincului părului ca indicator al stării zincului corpului. Lancet. 1980;

1:363.

Anonim. Suplimentarea cu zinc la copiii mici sănătoși. Int Clin Nutr Rev. 1984;4:28-29.

Perrone L, Salerno M, Gialanella G, et al. Suplimentarea pe termen lung cu zinc și fier la copiii de statură mică: efectul creșterii și asupra conținutului de oligoelemente în țesuturi. J Trace Elem Med Biol. 1999;13:51-56.

Hambidge KM, Walravens PA, Brown RM și colab. Nutriția cu zinc a copiilor preșcolari în programul Denver Head Start. Am J Clin Nutr. 1976;29: 734-738.

Weber CW, Nelson GW, Vasquez de Vaquera M, et al. Oligoelemente în părul copiilor sănătoși și malnutriți. J Trop Pediatr. 1990;36:230-234.

Gibson RS, Vanderkooy PD, MacDonald AC și colab. Un sindrom de deficit de zinc care limitează creșterea, la unii băieți din sudul Ontario, cu percentile de înălțime scăzute. Am J Clin Nutr. 1989;49:1266-1273.

Srinivas M, Gupta DK, Rathi SS și colab. Asocierea dintre nivelurile scăzute de zinc din păr și defecte ale tubului neural. Indian J Pediatr. 2001;68:519-522.

Rathi SS, Srinivas M, Grover JK și colab. Nivelurile de zinc la femei și nou-născuți. Indian J Pediatr. 1999;66:681-684.

Greger JL, Geissler AH. Efectele suplimentelor cu zinc asupra acuității gustului la vârstnici. Am J Clin Nutr. 1978;31:633-637.

Sandstead HH, Penland JG, Alcock NW și colab. Efectele alimentării cu zinc și alți micronutrienți asupra performanței neuropsihologice și a creșterii copiilor chinezi. Am J Clin Nutr.

1998;68:470S-475S.

Clanet P, DeAntonio SM, Katz SA, et al. Efectele unor produse cosmetice asupra concentrațiilor de cupru și zinc din părul scalpului uman. Clin Chem. 1982;28:2450-2451.

McKenzie JM. Conținut de zinc în ser, urină, păr și unghii de la picioarele adulților din Noua Zeelandă. Am J Clin Nutr. 1979;32:570-579.

Heinersdorff N, Taylor TG. Concentrația de zinc în părul școlarilor.

Arch Dis Copil. 1979;54:958-960.

Smit Vanderkooy PD, Gibson RS. Modelele de consum de alimente ale copiilor preșcolari canadieni în raport cu zincul și starea de creștere. Am J Clin Nutr. 1987;45:609-616.

Meng Z. Diferențele legate de vârstă și sex în nivelurile de zinc și plumb din părul uman. Biol Oligoelem Res. 1998;61:79-87.

Weber CW, Nelson GW, Vasquez de Vaquera M, et al. Oligoelemente în părul copiilor sănătoși și malnutriți. J Trop Pediatr. 1990;36: 230-234.

Saner G. Concentrațiile de oligoelemente de păr la pacienții cu malnutriție proteico-energetică. Nutr Rep Int. 1985;32:263-268.

Erten J, Arcasoy A, Cavdar AO, et al. Nivelurile de zinc din păr la copiii sănătoși și subnutriți. Am J Clin Nutr.

1978;31:1172.

Hogan SE. Aportul alimentar și starea zincului părului la persoanele cu dizabilități fizice și de dezvoltare severe. Nutr Res. 1996;16:401-412.

Taneja SK, Mahajan M, Arya P. Biodisponibilitatea în exces a zincului poate provoca obezitate la oameni. Experienta. 1996;52:31-33.

Taneja SK, Mahajan M, Gupta S, et al. Evaluarea statusului cuprului și zincului în păr și urină la tinerele descendențe ale părinților NIDDM. Biol Oligoelem Res. 1998;62:255-264.

Bisse E, Renner F, Sussmann S, et al. Conținutul de fier de păr: posibil marker pentru a completa terapia de monitorizare a deficitului de fier la pacienții cu boală inflamatorie cronică intestinală? Clin Chem. 1996;42:1270-1274.

Beutler E. Conținutul de fier de păr: posibil marker pentru a completa terapia de monitorizare a deficitului de fier la pacienții cu boală inflamatorie cronică intestinală? Clin Chem. 1997;43:1099-1100.

Bailey DN. Screeningul medicamentelor într-o matrice neconvențională: analiza părului. JAMA. 1989;262:3331.

Bialkowska M, Hoser A, Szostak WB,

et al. Concentrația de zinc și cupru din păr la supraviețuitorii infarctului miocardic. Ann Nutr Metab. 1987;31:327-332.

Fernandez-Britto JE, de la Fuente F, Meitin JJ, et al. Ateroscleroza coronariană și oligoelemente chimice în păr. Un studiu canonic de corelare a subiecților autopsiei, folosind un sistem artrometric și analiza fluorescenței cu raze X. Zentralbl Pathol. 1993;139:61-65.

Miekeley N, Dias Carneiro MT, da Silveira CL. Cât de fiabile sunt intervalele de referință pentru părul uman pentru oligoelemente? Sci Total Environ. 1998;218:9-17.

Druyan ME, Bass D, Puchyr R și colab. Determinarea intervalelor de referință pentru elementele din părul scalpului uman. Biol Oligoelem Res. 1998;62:183-197.

Austin S. Analiza părului: o reevaluare. NCNM Rev. 1982;3:21-26.

Sakai T, Wariishi M, Nishiyama K. Modificări în concentrațiile de oligoelemente în părul copiilor în creștere. Biol Oligoelem Res. 2000;77:43-51.

Perrone L, Moro R, Caroli M, et al. Oligoelemente în părul copiilor sănătoși eșantionate în funcție de vârstă și sex. Biol Oligoelem Res. 1996;51:71-76.

Nowak B, Kozlowski H. Metale grele în părul și dinții umani: corelația cu concentrația de metal în mediu. Biol Oligoelem Res. 1998;62:213-228.

Tommaseo Ponzetta M, Nardi S, Calliari I, et al. Oligoelemente în părul și solul scalpului uman în Irian Jaya. Biol Oligoelem Res. 1998;62:199-212.

Batzevici VA. Analiza oligoelementelor de păr în studiile de ecologie umană. Sci Total Environ. 1995;164: 89-98.

Spilker BA, Maugh II TH. Cât de utilă este analiza părului? J Energy Med. 1980;1:15-19.

Attar KM, Abdel-Aal MA, Debayle P. Distribuția oligoelementelor în materia lipidică și non-lipidă a părului. Clin Chem. 1990;36:477-480.

Senofonte, Violante N, Caroli S. 140

Evaluarea valorilor de referință pentru

elemente din părul uman al școlarilor urbani. J Trace Elem Med Biol. 141

2000;14:6-13.

Taylor A. Utilitatea măsurătorilor de

oligoelemente în păr. Ann Clin 142

Biochim. 1986;23:364-378.

Rivlin RS. Folosirea greșită a analizei părului pentru evaluarea nutrițională. Am J Med. 1983;75:489-493.

Analiza gastrică a capsulei de pH Heidelberg

Michael T. Murray, ND și Stephen Barrie, ND

P INTRODUCERE

Digestia corectă este o condiție prealabilă pentru o sănătate optimă, iar digestia incompletă sau dezordonată poate contribui major la dezvoltarea multor boli. Problema nu este doar că ingestia celor mai bune substanțe nutritive poate fi de puțin beneficiu atunci când descompunerea și asimilarea sunt inadecvate, ci și că macromoleculele incomplet digerate pot fi absorbite inadecvat în circulația sistemică. Acest proces poate duce la diferite boli de depunere a complexului imun și acum este teoretizat că este o parte integrantă a etiologiei alergiilor alimentare.

Hidrogenul clorhidric gastric (HCl) adecvat este, de asemenea, necesar pentru protejarea tractului gastrointestinal de agenții patogeni ingerați și pentru menținerea florei intestinale adecvate. Se știe că o floră sănătoasă este importantă pentru buna funcționare a sistemului imunitar, pentru absorbția vitaminelor și pentru prevenirea infecțiilor oportuniste, cum ar fi Candida albicans, în intestin.

Tehnica de analiză gastrică Heidelberg a fost dezvoltată pentru a măsura concentrația ionilor de hidrogen (pH) a tractului digestiv și pentru a determina capacitatea de secreție acidă a celulelor parietale. Utilizarea sa de radiotelemetrie permite colectarea acestor informații importante într-un mod convenabil și precis.

Sistemul de capsule de pH Heidelberg și-a avut originea în urmă cu aproximativ 50 de ani la Universitatea Heidelberg din Germania. Într-un studiu sponsorizat de Telefunken, o firmă de electronice din Germania de Vest, inventatorul HG Noeller a studiat aciditatea gastrică la 10.000 de oameni. De atunci, aproximativ 140 de studii, conform unei anchete PubMed, au folosit sistemul Heidelberg pentru a investiga diferite aspecte ale digestiei.1-7 Medicii și cercetătorii folosesc acum această tehnică pentru măsurarea pH-ului sistemului digestiv.

FIZIOLOGIA DIGESTIEI ÎN STOMIC

Epiteliul stomacului conține multe glande gastrice. Aceste glande tubulare constau din celule parietale, principale și mucoase. Porțiunea antrală a stomacului produce hormonul digestiv gastrină, a cărui eliberare este stimulată de următoarele:

Stimularea nervului vagal

Majoritatea fizică a alimentelor ingerate distend stomacul

Proteine parțial digerate

După ce gastrina este absorbită în sânge, este transportată în glandele gastrice, unde stimulează celulele parietale să producă acid HCl și, într-o măsură mai mică, celulele principale să producă enzime digestive (cum ar fi pepsina și factorul intrinsec). Cu o stimulare adecvată, celulele parietale își măresc producția de HCl de până la opt ori.

Când pH-ul stomacului ajunge la aproximativ 2, mecanismul gastrinei se blochează și feedback-ul face ca celulele parietale să scadă producția de HCl. Această concentrație de ioni de hidrogen (cu un factor de 100.000) este un proces dependent de energie.

Proteina dietetică este compusă din aminoacizi ținuți împreună prin legături peptidice. Pepsina A, principala protează gastrică, le scindează în stomac și este cea mai activă la valori ale pH-ului cuprinse între 2 și 3. Este inactivă la un pH de 5 și peste. In consecinta, pentru a avea vreun efect digestiv semnificativ in stomac, sucurile gastrice trebuie sa fie acide.

Tripsina (o enzimă de divizare a proteinelor secretată de pancreas) completează procesul, dând aminoacizi și dipeptide. Mesagerul biochimic care

stimulează această secreție pancreatică este bolusul acid al alimentelor care se deplasează din stomac în duoden.

p PROCEDURA

Echipamente

Sistemul Heidelberg constă din următoarele echipamente:

Capsula de radiotelemetrie - o capsulă din plastic dur (aproximativ 2 cm lungime x 0,8 cm în diametru) care conține un transmițător radio miniatural, un dispozitiv de detectare a pH-ului și o baterie activată cu soluție salină.

Antenă cu bandă — primește semnalul de la capsulă și îl transmite la receptor.

Receiver/recorder — primește și traduce semnalul. Citirea pH-ului este afișată pe un contor și înregistrată de o imprimantă continuă pentru o înregistrare permanentă. Receptorul conține, de asemenea, o sondă de calibrare utilizată pentru a calibra fiecare capsulă cu soluții cunoscute de pH 1 și 7.

Bloc de încălzire - menține soluțiile de calibrare la 37o C.

Metode

Testul poate fi efectuat în două moduri: provocarea repetă a capsulei legate și metoda fluxului. Fiecare oferă informații diferite și are avantajele și dezavantajele sale. Pentru ambele proceduri, testul începe după ce pacientul a postit (mâncare și lichid) timp de 8 ore.

Tethered Capsule Repeat Challenge

În această procedură, capsula este legată astfel încât să rămână în stomac în timp ce stomacul este provocat de ingestia unei soluții saturate de bicarbonat de sodiu (adică, bicarbonat de sodiu).8 Soluția de provocare declanșează o creștere a pH-ului stomacului și o încercare ulterioară a celulelor parietale de a restabili aciditatea corespunzătoare. Majoritatea oamenilor au un pH inițial normal între 1 și 2,3. Anomaliile secrețiilor stomacale sunt de obicei găsite numai după ce stomacul este provocat. (Un protocol mai implicat poate fi găsit în Wright.8)

Procedura este următoarea:

Antena pentru talie este fixată în jurul taliei pacientului, iar receptorul/recorderul este pornit și calibrat.

Pacientul înghite capsula, care este atașată de un fir de bumbac lung și subțire de 1 metru (este permisă o cantitate mică de apă distilată). Citirea pH-ului începe de obicei la 7 și scade spre 1. După aproximativ 5 minute, capsula ajunge la fundul stomacului (care afișează în mod normal un pH între 1 și 2), iar firul rămas este lipit de obraz pentru a preveni mișcarea capsulei din stomac și în intestin.

Dacă pH-ul a jeun este normal, pacientul înghite prima provocare de 5 ml de soluție alcalină. În 30 de secunde, pH-ul crește în mod normal la 7 și pacientul este rugat să se întindă pe partea stângă (pentru a menține conținutul stomacului cât mai mult posibil).

Dacă funcția stomacului este normală și acidul este secretat suficient ca răspuns la provocarea cu alcalii, pH-ul revine la normal (între 1 și 2) în 20 de minute.

Provocarea se repetă de până la patru ori, atâta timp cât timpul de răspuns este în 20 de minute.

Capsula cu flux direct

În această procedură, capsula nu este legată de un fir și este lăsată să se miște liber din stomac în duoden și în restul intestinului subțire. Susținătorii acestei metode

FIGURA 18-1 Gastrograma Heidelberg normală.

FIGURA 18-2 Gastrograma hipoclorhidric.

susțin că acest lucru permite măsurarea timpului de golire gastrică și a pH-ului intestinal, ambele fiind parametri importanți.

p INTERPRETAREA

Rezultatele pot fi clasificate ca normale, hipoclorhidrie, aclorhidrie și hiperclorhidrie.

Normal. Pacientul reacidifică cu succes după patru provocări (Figura 18-1). Curba numărul 1 arată capsula care intră în tubul digestiv; numărul 2 arată că capsula ajunge la fundul stomacului și are loc provocarea alcalină; iar numărul 3 arată o creștere a pH-ului după înghițire și reacidificarea ulterioară în 20 de minute.

hipoclorhidrie. Pacientul are nevoie de mai mult de 20 de minute pentru a se reacidifica (Figura 18-2). Curba numărul 1 arată că un pH de 1 este atins după 30 de minute. Rețineți că la a treia provocare, pH-ul revine doar la aproximativ 4.

Aclorhidrie. Stomacul pacientului prezintă o secreție acidă mică și nu este capabil să secrete suficient acid pentru a aduce pH-ul sub 4, chiar și la prima provocare (Figura 18-3). pH-ul rămâne la aproximativ 4,2 timp de aproape 2 ore.

Hiperclorhidrie. Gastrograma arată o reacidificare extrem de rapidă (în 5 minute) după fiecare provocare.

În funcție de componentele curbei specifice, unii cercetători cred că uneori pot fi identificate cantitatea de mucoasă, ulcere proaspete sau cronice și afecțiunile de gastrită acută.

P APLICAȚIE CLINICĂ

Deși se vorbește multe despre condițiile de hiperaciditate, probabil că problemele de sănătate mai semnificative sunt cauzate de hipoclorhidrie și aclorhidrie. Măsurarea directă a secreției de acid gastric

CASETA 18-2 Semne frecvente de aciditate gastrică scăzută

Unghii slabe, decojite și crăpate

Capilare dilatate în obraji și nas (la nealcoolici)

Acneea postadolescentă

Deficit de fier

Paraziți intestinali cronici sau floră anormală

Alimente nedigerate în scaun

Infecții cronice cu candidoză

Gazoarea tractului digestiv superior

CASETA 18-1 Simptome frecvente ale acidității gastrice scăzute

CASETA 18-3 Boli asociate cu aciditate gastrică scăzută

Balonare, eructații, arsuri și flatulență imediat după masă

Un sentiment de „plinătate” după masă

Indigestie, diaree sau constipaţie

Alergii alimentare multiple

Greață după administrarea de suplimente

Mâncărime în jurul rectului

Modificat de la Wright JV. Vindecarea prin nutriție. Emmaus, PA: Rodale Press, 1985.

prin intubare și aspiraţie este incomod și inacceptabil pentru mulți pacienți. Sistemul de capsule Heidelberg pH oferă un sistem de testare ambulatoriu convenabil și precis pentru clinicienii interesaţi de evaluarea funcției gastrice.

HCl, pepsina și factorul intrinsec sunt implicaţi direct în digestie și contribuie la modificările chimice din intestine care ajută la absorbția multor factori nutriționali. De exemplu, absorbția vitaminei B]2 necesită factor intrinsec, în timp ce zincul, calciul și fierul sunt slab asimilate atunci când aciditatea gastrică este scăzută.9-11

P INDICAȚII

Multe simptome și semne sugerează afectarea capacității de secreție a acidului și s-a descoperit că o serie de boli specifice sunt asociate cu aclorhidrie și hipoclorhidrie (în special bolile autoimune legate de antigenul leucocitar uman B8). Acestea sunt enumerate în Casetele 18-1, 18-2 și 18-3.12-23 Se pare că prezența Helicobacter pylori este un factor major atât în aclorhidrie, cât și în hipoclorhidrie.24,25.

Îmbătrânire

Numeroase studii au arătat că capacitatea de secreție acidă scade odată cu vârsta. Aciditatea scăzută a stomacului a fost găsită la mai mult de jumătate dintre cei mai în vârstă de 60 de ani.26,27 Un studiu asupra vârstnicilor a constatat că nivelurile lor de nutrienți din țesut ar putea fi saturate numai prin utilizarea suplimentelor intramusculare; suplimentarea orală a fost ineficientă. Autorii au speculat că aceasta s-a datorat atrofiei diferitelor organe digestive.28

boala Addison

Astm

boala celiacă

Dermatita herpetiformă

Diabet zaharat

Eczemă

Boala vezicii biliare

boala lui Grave

Tulburări autoimune cronice

hepatită

Virusul imunodeficienței umane/sindromul imunodeficienței dobândite

Urticarie cronică

Infecția cu Helicobacter pylori

Lupus eritematos

Miastenia gravis

Osteoporoza

Anemia pernicioasă

Psoriazis

Artrita reumatoidă

Rozaceea

sindromul Sjogren

Tireotoxicoza

Hipertiroidismul și hipotiroidismul

Vitiligo

Date din referințele 13-24.

P CONCLUZIE

Sistemul de capsule de pH Heidelberg este o metodă eficientă și convenabilă de a determina capacitatea de secreție a acidului gastric în condiții care simulează ingestia de alimente. Rezultatele sunt extrem de valoroase în identificarea numărului mare de persoane care au funcția de secreție afectată. Ramificațiile secreției de acid afectate sunt larg răspândite. Această tehnologie a devenit o metodă acceptată de evaluare a pH-ului gastric în mai multe medii de cercetare.

REFERINȚE

Noeller HG. Utilizarea unei capsule radiotransmițătoare pentru măsurarea pH-ului gastric. German Medical Monthly. 1961;6:3.

Noeller HG. Rezultatele examinărilor funcțiilor stomacului cu capsula endo-radio-un nou aparat pentru asistarea diagnosticului stomacului. Fortschritte der Medizin. 1962;80:351-363.

Steinberg WJ, Mina FA, Pick PG. Capsula Heidelberg. Evaluarea in vitro a unui nou instrument pentru măsurarea pH-ului intragastric. J Pharm Sci. 1965;54:772-778.

Stavney LS, Hamilton T, Sircus W. Evaluation of the pH-sensitive telemetry capsule in the estimation of gastric secretory capacity. Am J Dig Dis. 1966;11:753-760.

Dabney R, Yarbrough I, McAlhany JC. Evaluarea metodei capsulei Heidelberg de analiză gastrică fără tub. Am J Surg. 1969 Feb;117(2):185-192.

Andres MR, Bingham JR. Analiză gastrică fără tub cu o pastilă de radio-telemetrie. CMA. 1970;102:1087-1089.

Mojaverian P, Ferguson RK, Vlasses PH și colab. Estimarea timpului de rezidență gastrică a capsulei Heidelberg la om. Gastroenterol. 1985;89:392-397.

Wright J. O propunere pentru testarea standardizată de provocare a capacității de secreție a acidului gastric folosind sistemul de radiotelemetrie al capsulei Heidelberg. J John Bastyr Coll Nat Med. 1979;1:3-11.

Berărie GJ. Efectul pH-ului intragastric asupra absorbției orale a acetatului de zinc și a oxidului de zinc la tinerii voluntari din sănătate. J Parent Ent Nutr. 1995;19:393-397.

Mahoney AW, Hendricks DG. Rolul acidului gastric în utilizarea calciului alimentar de către șobolan. Nutr Metab. 1974;16:375-382.

Jacobs A, Rhodes J. Factori gastrici care influențează absorbția fierului la pacienții anemici. Scan J Hematol. 1967;4:105-110.

Wright JV. Vindecarea prin nutriție. Emmaus, PA: Rodale Press; 1985.

Howitz J, Schwartz M. Vitiligo, aclorhidrie și anemie pernicioasă. Lancet. 1971;i:1331-1334.

Bray GW. Hipoclorhidria astmului în copilărie. BMJ. 1930;i:181-197.

Hosking DJ, Moody F, Stewart IM și colab. Insuficiența vagală a secreției gastrice în neuropatia autonomă diabetică. BMJ. 1975;i:588-590.

Rabinowitch IM. Aclorhidria și semnificația sa clinică în diabetul zaharat. Am J Dig Dis. 1949;18:322-333.

Carper WM, Butler TJ, Kilby JO, et al. Litiază biliară, secreție gastrică și dispepsie flatulentă. Lancet. 1967;i:413-415.

Rawls WB, Ancona VC. Urticarie cronică asociată cu hipoclorhidrie sau aclorhidrie. Rev Gastroent. 1950;18:267-271.

Gianella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Influența acidității gastrice asupra infecțiilor enterice bacteriene și parazitare. Ann Intern Med. 1973;78:271-276.

De Witte TJ, Geerdink PJ, Lamers CB. Hipoclorhidrie și hipergastrinemie în artrita reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1979;38:14-17.

Ryle JA, Barber HW. Analiza gastrică în acnee rozacee. Lancet. 1920;i: 1195-1196.

Ayres S. Secretia gastrica in psoriazis, eczeme si dermatite herpetiforme. Arch Derm. 1929;20:854-859.

Dotevall G, Walan A. Secreția gastrică de acid și factor intrinsec la pacienții cu hiper și hipotiroidism. Acta Med Scand. 1969;186:529-533.

Shelton MJ, Adams JM, Hewitt RG, Morse GD. Infecția anterioară cu Helicobacter pylori este principalul determinant al hipoacidității gastrice spontane la pacienții ambulatorii infectați cu virusul imunodeficienței umane. Clin Infect Dis. 1998;27:739-745.

Adamu MA, Weck MN, Gao L, et al. Incidența gastritei atrofice cronice: revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor de urmărire. Eur J Epidemiol. 2010;25(7):439-448.

Rafsky HA, Weingarten M. Un studiu al răspunsului secretor gastric la vârstnici. Gastroenterol. 1946;8:348-352.

Davies D, James TG. O investigație asupra secreției gastrice a o sută de persoane normale de peste șaizeci de ani. Brit J Med. 1930;i:1-14.

Baker H, Frank O, Jaslow SP. Suplimentarea vitaminică orală versus intramusculară pentru hipovitaminoză la vârstnici. J Am Geriat Soc. 1980;48:42-45.

Evaluarea funcției imune

Heather Zwickey, PhD

P EVALUAREA SISTEMULUI IMUNO

Fundal

Fiziologia imună implică interacțiuni complexe între celule și proteine pentru a media un răspuns eficient la bolile infecțioase. Un sistem imunitar sănătos elimină microbii patogeni creând simultan o relație biodinamică cu microflora normală. Deoarece sistemul imunitar trebuie, de asemenea, să facă distincția între invadatorii străini periculoși și auto-antigenele, disfuncția imunitară poate duce la autoimunitate, cancer, alergii și astm, pe lângă infecție. Funcția imunitară sănătoasă este afectată de vârstă, sex, somn, nutriție și exerciții fizice. Terapiile naturale, cum ar fi ierburile, meditația, hidroterapia și suplimentele pot, de asemenea, îmbunătăți și manipula reacțiile imune.

O varietate de teste pot fi utilizate pentru a evalua sistemul imunitar. Pentru a determina ce tip de evaluare imunitară să se folosească pentru fiecare diagnostic clinic, este important să înțelegem modul în care fiziologia imună de bază contribuie la un tablou clinic. Clinicienii pot evalua activitatea calitativă sau funcțională a celulelor imune. Datele calitative pot include lucruri precum tipurile, numărul și stările de activare ale celulelor. Celulele sistemului imunitar exprimă diferite proteine pe suprafața lor. Aceste proteine, numite biomarkeri, ne permit să identificăm diferite celule, precum și starea lor de activare. Pentru a evalua imunodeficiența și bolile limfoproliferative, trebuie cuantificat numărul de celule T și celule B. Activitatea funcțională a celulelor imune implică introducerea celulelor într-un sistem de testare in vitro, adăugarea de antigen sau mitogen și măsurarea unei funcții cum ar fi citotoxicitatea, producția de citokine sau secreția de anticorpi. Nivelurile de proteine care sunt produse de limfocite și monocite, cum ar fi citokinele și anticorpii, pot fi de asemenea analizate. Testele de predispoziție genetică la boală pot fi evaluate cu teste genetice. O prezentare generală a testelor utilizate pentru măsurarea celulelor este găsită în Tabelul 19-1. O descriere a acestor teste se găsește în Caseta 19-1.

MĂSURAREA P ANTICORPILOR

Anticorpul (numit și imunoglobulină) este o proteină produsă de celulele B ca răspuns la antigen. Fiecare celulă B are specificitate pentru un antigen. Această specificitate este determinată de rearanjarea genei cu mult înainte ca o celulă B să întâlnească vreodată antigenul. Anticorpul se găsește atât pe suprafața celulelor B și este secretat. Celulele B se găsesc în principal în ganglionii limfatici, plasturi Peyer din intestin și splină (80%); cu toate acestea, anticorpul este ușor detectabil în sânge și în alte fluide corporale.

Anticorpii arată ca litera „Y”. Fiecare parte a anticorpului are o funcție diferită: brațele se leagă în mod specific de antigen, în timp ce baza (regiunea Fc) permite anticorpului să se lege de receptori. Această regiune de bază este numită „izotip”. Anticorpii vin în mai multe izotipuri pe baza regiunii constante a lanțului lor greu. Aceste izotipuri diferite au importanță funcțională. Unele izotipuri sunt mai bune decât altele la declanșarea cascadei complementului. Receptorii Fc ai altor izotipuri le permit să activeze celule specifice, cum ar fi mastocitele și eozinofilele.

Anticorpii sunt esențiali pentru măsurarea funcției imune, deoarece pot acționa atât ca un indicator al bolii, cât și ca un instrument de măsurare a nivelurilor altor proteine și celule. Anticorpii monoclonali sunt un instrument puternic (vezi Caseta 19-2).

Măsurarea anticorpilor seric este esențială la pacienții care au infecții repetate sau severe. Nivelurile scăzute de anticorpi la acești pacienți pot indica faptul că aceștia au o imunodeficiență. Pacienții cu mieloame și tulburări limfoproliferative pot

au niveluri ridicate de anticorpi. De exemplu, pacienții cu boală hepatică alcoolică au adesea o expansiune policlonală a imunoglobulinei-A (IgA), în timp ce pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și sindrom Sjogren au expansiune policlonală IgG.1

Tipul de izotip produs de celulele B poate oferi indicii cu privire la starea imunologică a pacientului (vezi Tabelul 19-2).

Calea și durata expunerii, tipul de antigen și fundalul genetic pot afecta izotipul anticorpului care este produs, precum și subclasa de anticorp produs. La expunerea imediată la un nou organism infecțios, organismul produce IgM. După ce celula B produce IgM, clasa trece la un alt izotip, determinat de o combinație de proteine de activare și citokine. Dacă pacientul a fost expus la un agent infecțios, anticorpul va trece de obicei la IgG.

TABELUL 19-1 Prezentare generală a testelor pentru măsurarea specifică

Imunitate

TIPUL TESTELE DE IMUNITATE

Imunitate umorală Producția de anticorpi: ELISA, matrice de bile citometrice

Imunitatea celulară Citokine: ELISA, ELISPOT, matrice de bile citometrice,

RIA, colorare intracelulară cu citokine

Citotoxicitate: test de eliberare a cromului 51

Proliferare: CFSE, test de proliferare a limfocitelor

Micromatrice genetică SNPs genetică

CFSE, ester succinimidilic al carboxifluoresceinei; ELISA, test imunosorbent legat de enzime;

ELISPOT, spot imunosorbent legat de enzime; RIA, radioimunotest; SNP, polimorfisme cu o singură nucleotidă.

IgG este anticorpul major găsit în sânge și este format din patru subclase, descrise inițial în anii 1980 în funcție de abundența lor în ser. IgG1 și IgG2 sunt prezente în concentrații mult mai mari decât IgG3 și IgG4. Toate subclasele de IgG sunt scăzute în populațiile pediatrice. Deficiența în unele subclase de IgG are ca rezultat o susceptibilitate crescută la infecții bacteriene.2 Subtipurile de IgG variază în ceea ce privește capacitatea de a activa

complementul și legarea receptorilor Fc. IgG3 are o afinitate puternică pentru receptorii Fc și are cea mai mare capacitate de a activa complementul. Tipul de antigen poate influența subclasa răspunsului anticorpilor. De exemplu, anticorpii IgG2 par să influenţeze antigenele polizaharide, în timp ce antigenele proteice și bacteriile întregi provoacă de preferință IgG1.3'5

Anticorpii IgG4, găsiți la cea mai mică concentrație în ser, sunt generaţi pentru antigenele prezentate în mod repetat. Persoanele cu deficit de IgG4 pot fi mai susceptibile la infecțiile piogene ale tractului respirator. Anticorpii împotriva antigenelor dietetice sunt frecvent IgG4. Într-un sondaj comunitar efectuat pe 40 de indivizi, anticorpii antialimentari la lapte, ou și pește din subclasa IgG4 au fost găsiți într-o proporție semnificativă a unei populații sănătoase, ceea ce indică faptul că anticorpii IgG4 împotriva antigenelor alimentare nu pot servi ca markeri ai bolii atopice. Deoarece IgG4 nu poate activa complementul, s-a emis ipoteza că poate servi pentru mecanisme de clearance de protecție și poate fi un răspuns de dorit la antigenele dietetice.6 IgG1 și IgG2 au fost găsite și pentru antigenele dietetice, dar rezultatul imunologic al acestor subclase poate fi intoleranța alimentară care nu este cauzată de IgE mediată de IgE. 15.

Anticorpii fiecăreia dintre subclasele de IgG pot fi detectați printr-o varietate de tehnici, inclusiv marcarea cu iod radioactiv, antigen

CASETA 19-1 Metode de testare

ELISA

Testul imunosorbent legat de enzime (ELISA) este un test utilizat pentru a măsura proteinele sistemului imunitar. În ELISA, un antigen este fixat pe suprafața unei plăci cu 96 de godeuri, apoi un anticorp specific este incubat cu antigenul astfel încât acesta să formeze un imunocomplex. Acest anticorp este legat de o enzimă care permite ca antigenul să fie convertit într-un semnal detectabil, cel mai adesea o schimbare de culoare. Cu cât este mai mult antigen, cu atât culoarea este mai închisă.

ELISPOT

O variație a testului ELISA este testul imunosorbent legat de enzime (ELISPOT). Celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC) sunt placate pe o placă cu 96 de godeuri cu fundul filtrului acoperită cu anticorp anticitokină. Placa este cultivată timp de 24 până la 48 de ore pentru a permite secreția și captarea citokinelor pe placă. Celulele sunt spălate și se

adaugă anticorpul detector, urmat de substrat enzimatic. Celulele secretoare de citokine sunt identificate ca pete de citokină secretată.

Matrice de mărgele citometrice

O matrice de bile citometrică utilizează bile multiplexate etichetate cu anticorpi de captare pentru analiți specifici, cum ar fi citokine sau alte proteine serice. Serul este adăugat împreună cu anticorpul detector marcat cu ficoeritrină (PE). Complexul anticorp-antigen este trecut prin citometrul de flux, iar software-ul calculează nivelul fiecărui analit pe baza fluorescenței PE a fiecărei populații de bile în raport cu o curbă standard.

Colorarea intracelulară cu citokine

Această tehnică folosește citometrul de flux pentru a asigura producția de citokine în sânge integral stimulat pe termen scurt sau PBMC înainte ca citokinele să fie secretate din celule. Un avantaj al acestui test este că suprafața celulară și markerii intracelulari multipli pot fi analizați în combinație folosind citometria în flux multiparametrică.

Testul de eliberare a crom-51

Pentru a testa capacitatea celulelor T CD8 sau a ucigașilor naturali (NK) de a ucide, celulele țintă sunt incubate cu izotop radioactiv de crom-51, care poate fi eliberat atunci când celula moare. Celulele T CD8 sau NK sunt apoi plasate în diluție în serie cu celulele prezentatoare de antigen. Antigenul este adăugat în cazul celulelor T CD8. Când celulele țintă sunt ucise de CD8, cantitatea de radioactivitate sau enzimă poate fi analizată.

Testul de proliferare a limfocitelor

Capacitatea de proliferare a celulelor T poate fi măsurată prin izolarea PBMC-urilor, separarea celulelor T și incubarea cu timidină tritiată (3H). Un mitogen, cum ar fi lipopolizaharida, este adăugat la cultura celulară. Acest mitogen poate induce proliferarea celulară. Pe măsură ce celulele se divid, ele încorporează 3H în ADN, iar analiza radioactivității poate determina câte diviziuni celulare au avut loc. Un ELISA poate fi, de asemenea, efectuat pentru a măsura producția de citokine de către celula T CD4.

Carboxifluorescein succinimidil ester

Esterul succinimidilic al carboxifluoresceinei (CFSE) poate fi utilizat pentru a măsura diviziunea celulară. În acest test, celula părinte este incubată cu CFSE, care este încorporat în ADN în timpul diviziunii celulare. Pe măsură ce celula se divide, fiecare dintre celulele fiice conține jumătate din colorarea CFSE. Fiecare diviziune celulară ulterioară reduce la jumătate cantitatea de CFSE din celulele fiice. Când aceste celule sunt trecute printr-un citometru în flux, se vede un model caracteristic (vezi Figura 19-2).

celule roșii acoperite, imunofluorescență cu sepharoză acoperită cu antigen, radioimunotest (RIA) și test imunosorbent legat de enzime (ELISA) cu anticorpi monoclonali (Figura 19-1).8

IgA poate fi, de asemenea, produsă de agenți infecțioși și apare sub două forme, IgA1 și IgA2. IgA în ser există predominant sub formă monomerică, IgA1. Raportul IgA1:IgA2 în ser este de aproximativ 9:1. IgA găsită în secreții, denumită IgA secretorie, apare sub formă de dimeri. Raportul IgA1:IgA2 în secreții variază, dar este de aproximativ 6:4 în salivă.9 Deoarece IgA se găsește la suprafețele mucoasei și căptușește suprafața mucoasei intestinale, nu este neobișnuit să se găsească anticorpi IgA specifici pentru antigenele alimentare. Deoarece IgA este la niveluri ridicate în secreții, aceasta poate fi găsită în salivă în plus față de ser, iar testele IgA salivare sunt ușor disponibile.10,11

Un răspuns imun la paraziți, în special viermi, declanșează un răspuns IgE.12 IgE provoacă un răspuns imun prin legarea de

CASETA 19-2 Anticorpi monoclonali

Unul dintre instrumentele principale utilizate în multe dintre testele pentru funcția imună este anticorpul monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt produsul unei singure celule B. Pentru a genera un anticorp monoclonal, un antigen este injectat într-un animal și celulele B rezultate sunt izolate. Aceste celule B sunt diluate și o singură celulă B este fuzionată cu o linie celulară de mielom nesecretoare pentru a forma hibrizi. Acești hibrizi produc apoi anticorpi monoclonali foarte specifici pentru antigenul injectat. În schimb, atunci când oricărui animal este injectat cu un antigen, sunt generați anticorpi policlonali. Multe celule B diferite specifice pentru acel anticorp eliberează antigen, care este recoltat și purificat. Această colecție de anticorpi este numită policlonală deoarece, spre deosebire de anticorpii monoclonali, are multe specificități față de același antigen. Anticorpii policlonali și monoclonali pot fi marcați cu enzime pentru fluorescență pentru a detecta antigenele proteice originale pentru care sunt specifici.1

Multe proteine au anticorpi monoclonali specifici pentru ele, inclusiv markeri de suprafață celulară, citokine și chiar alți anticorpi. Calitatea anticorpului monoclonal poate determina sensibilitatea și specificitatea testului utilizat.

Receptorii Fc de pe mastocite, eozinofile și bazofile, provocând degranulare și eliberare de citokine. La indivizii atopici, IgE este produsă și la alergeni. IgE este la niveluri scăzute în sânge. Măsurarea IgE totale serice este utilă la pacienții la care se suspectează infecția parazitară, dar nu este valoroasă pentru măsurarea alergiilor. Astfel, cea mai comună metodă de testare a alergiilor este testul cutanat prick.13 În acest test, o cantitate mică din alergenul suspectat este plasată pe piele. Apoi pielea este înțepată astfel încât alergenul să treacă sub suprafața pielii. Dacă pacientul este alergic la alergen, umflarea și roșeața vor apărea în decurs de 15 până la 20 de minute.

Măsurarea anticorpului total din sânge implică electroforeza proteică sau ELISA și este valoroasă. Cu toate acestea, cuantificarea cantității totale de anticorp specific pentru un antigen este și mai de dorit. Pot fi comandate titruri de anticorpi pentru antigenele comune, cum ar fi cele găsite în vaccinuri. Fiecare laborator are propriile niveluri de referință pentru

titruri, deoarece sensibilitatea testului este legată de specificitatea și afinitatea reactivilor pe care îi utilizează.

Anticorpii specifici, mai degrabă decât nivelurile totale, sunt de asemenea măsurați pentru autoanticorpii circulanți. Acești anticorpi pot fi detectați prin imunofluorescență, RIA și ELISA.14 Imunofluorescența implică examinarea țesutului direct cu microscopie și este cel mai puțin sensibil dintre aceste teste. Țesutul pacientului este înghețat și secțiunile tăiate pe un criostat. Acest țesut este incubat cu serul pacientului, astfel încât autoanticorpii din ser se pot lega. Un anticorp secundar marcat fluorescent specific pentru imunoglobulina umană este apoi utilizat pentru a detecta autoanticorpii. Examinarea prin imunofluorescență a probelor de biopsie de țesut deteriorat sau normal poate evidenția depozite de imunoglobuline cauzate de anticorpi care reacţionează cu antigenele specifice unui organ sau țesut. Această abordare este deosebit de importantă în diagnosticarea bolii cu anticorpi antiglomerulari bazali și a tulburărilor cutanate buloase, dar poate prezenta rezultate fals pozitive atunci când este utilizată pentru LES. (Consultați Tabelul 19-3 pentru o listă a autoanticorpilor comuni.)

RIA este un test mult mai sensibil utilizat pentru măsurarea anticorpilor care sunt în concentrații scăzute. În RIA, un anticorp specific pentru anticorpul uman este marcat cu un izotop radioactiv. Când acest anticorp este incubat cu un autoanticorp, contactul detectează chiar și niveluri scăzute de autoanticorp. ELISA este foarte asemănător cu RIA; cu toate acestea, substratul enzimatic este legat de anticorpul de detectare.

TABELUL 19-2 Funcția anticorpilor

Ig, imunoglobulina.

* Nivelurile serice prezentate în grame pe litru.

Placă acoperită cu Adăugați probă Adăugați anticorp de detectare Adăugați anticorp de captare a substratului

FIGURA 19-1 ELISA. Un anticorp de captare specific pentru un antigen dintr-o probă este atașat la fundul unei plăci. Se adaugă proba (sânge, salivă etc.) și se spală probă în exces din farfurie. Un anticorp secundar, de asemenea, specific pentru antigen este adăugat în placă. Acest anticorp secundar este marcat cu o enzimă. Când substratul pentru enzimă este adăugat pe placă, acesta provoacă o schimbare de culoare. Intensitatea culorii, măsurată prin spectrofotometrie, indică cantitatea de antigen prezentă. Cu amabilitatea Heather Schiffke.

Urină

Când se produce un anticorp, lanțurile ușoare de anticorpi, K și X, sunt produse în exces. Acestea sunt prezente sub formă liberă în ser și urină. Deși cantități mici de lanțuri ușoare se găsesc la toată lumea, persoanele cu leziuni renale excretă niveluri mai mari de lanțuri ușoare în urină. Lanțurile ușoare libere sunt asociate cu discrazie plasmatică malignă și alte tulburări imuno-roliferative legate de limfocite. Imunoglobulina intacta poate fi gasita si in urina.15

Lichidul cefalorahidian

IgG poate fi măsurată în lichidul cefalorahidian (LCR), care este important în bolile autoimune precum scleroza multiplă.16 Albumina poate fi măsurată și în LCR; cu toate acestea, albumina nu este sintetizată în creier. Prin urmare, o comparație a IgG cu nivelurile de albumină din LCR oferă o indicație indirectă a câte IgG au fost sintetizate în creier.1

MĂSURAREA COMPLEMENTULUI ȘI A PROTEINEI C-REACTIVE DE SENSIBILITATE MARE

Complementul este o serie de proteine care au ca rezultat distrugerea microbilor. Testele pentru complement pot fi fie cele care recunosc componente individuale ale complementului (cum ar fi ELISA pentru C3 sau C4) sau activitatea funcțională a complementului, cum ar fi liza. Măsurarea nivelurilor C3 și C4 este suficientă, cu excepția pacienților rari cu deficiențe genetice, cum ar fi angioedem ereditar. Nivelurile scăzute de complement sunt mai semnificative decât nivelurile ridicate. De exemplu, nivelurile complementului pot fi scăzute la pacienții cu glomerulonefrită sau LES.17,18 Cu toate acestea, nivelurile complementului revin la normal atunci când pacienții sunt în remisie.

Proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate

Proteina C reactivă (CRP) este implicată în calea complementului. CRP funcționează prin opsonizarea bacteriilor, marcându-le pentru distrugere de către cascada complementului. Deoarece este ușor de detectat în sânge, CRP a devenit un marker important al inflamației. CRP este eliberat la începutul infecției (primele 4 până la 24 de ore) în aceeași fereastră în care sunt activate multe alte componente ale inflamației. Cu toate acestea, deoarece este mult mai ușor de măsurat decât citokinele sau alte proteine, nivelurile ridicate de CRP sunt un marker mai consistent al unei infecții recente.19 Laboratoarele oferă în mod constant un test de înaltă sensibilitate pentru CRP, numit hs-CRP. Acest test este mai sensibil decât testul original pentru CRP, permițând detectarea unor niveluri mai scăzute de CRP. Niveluri constant ridicate de hs-CRP pot fi diagnostice de inflamație cronică.

MĂSURAREA P CELULELE

Subpopulații de limfocite

Celulele T

Celulele CD4T produc citokine care direcționează diferite brațe ale sistemului imunitar. Celulele T CD8 ucid celulele infectate. Proteinele de pe suprafața celulelor T care le permit să fie identificate sunt enumerate în Tabelul 19-4. Pentru a identifica calitativ celulele T și a le separa de alte tipuri de celule, se folosesc două proteine: CD3 și CD4 sau CD8. CD3 este o moleculă de semnalizare asociată cu receptorul celulelor T și se află pe toate celulele T. CD4 și CD8 funcționează pentru a crește interacțiunea dintre celula T și celula prezentatoare de antigen. Se află un eșantion al modului în care celulele T apar pe un diagramă cu puncte de citometrie în flux

CASETA 19-3 Graficul punctual al citometriei în flux de probă

Citometrie în flux

Citometria în flux este o tehnică de numărare a celulelor și a altor particule microscopice, cum ar fi citokinele și proteinele. Similar cu microscopia, citometria în flux permite identificarea celulelor pe baza morfologiei lor și a proteinelor de suprafață celulară; cu toate acestea, citometria în flux evaluează populațiile de celule, mai degrabă decât celulele individuale. Celulele sunt incubate cu anticorpi monoclonali specifici pentru anumite proteine de pe suprafața lor. Fiecare anticorp este marcat cu o culoare diferită de fluorocrom. Celulele sunt apoi suspendate în lichid și trecute prin citometrul de flux. Lumina de la laserele din citometrul de flux trece prin celule, permițând detectorilor de pe cealaltă parte să citească împrăștierea luminii din celule în funcție de granularitatea și dimensiunea lor. Detectoarele evaluează, de asemenea, culorile fluorescenței asociate fiecărei celule individuale. Datele rezultate sunt reprezentate grafic folosind un software specializat.

Caseta 19-3. La persoanele sănătoase, raportul CD4/CD8 ar trebui să fie de aproximativ 2:1. Acest raport poate diferi în anumite grupuri etnice.20 Raporturile CD4/CD8 pot fi utilizate pentru a evalua pacienții cu progresia bolii cu infecție cu virusul imunodeficienței umane.

Când un clinician abordează un pacient cu suspiciune de imunodeficiență, el sau ea poate decide să recomande un test funcțional. Imunodeficiența ar putea fi cauzată de incapacitatea celulei de a prolifera. În acest caz, ar fi finalizat un test de proliferare a limfocitelor sau un test de ester succinimidilic al carboxifluoresceinei (CFSE).

Subseturi CD4 T Helper

Celulele CD4T secretă modele discrete de citokine. Fiecare model este bun pentru diferite tipuri de răspunsuri imune. O singură celulă T CD4 specifică pentru un singur antigen poate secreta orice tipar de citokine, dar va fi înclinată spre secretarea unui model sau altul, în funcție de infecția inițială care declanșează. Subseturile de ajutor CD4T nu pot fi identificate prin markeri de suprafață. Cu toate acestea, deoarece subseturile CD4 T helper secretă

modele diferite de citokine, colorarea intracelulară cu citokine poate discrimina între subseturi.

Modelul Th0 este secretat de o celulă T naivă, adică una care nu a văzut încă antigenul. Este modelul de citokine care este conceput pentru a menține pur și simplu celulele T în viață. Celulele Th0 secretă interleukină (IL-2).

Modelul Th1 este secretat de celulele T expuse la antigene bacteriene sau virale. Hiperactivitatea celulelor Th1 T a fost legată de multe boli autoimune. Celulele Th1T secretă interferon-y, precum și alte citokine.

Modelul Th2 este secretat de celulele T expuse la viermi și paraziți, dar este implicat și în alergii și astm. Celulele T Th2 secretă IL-4, IL-5 și IL-13.

Modelul Th3 este secretat ca răspuns la alimente. Deoarece răspunsul imun la alimente ar trebui să fie relativ inert, celulele Th3 sunt considerate un tip de celule T reglatoare (Treg) și sunt implicate în toleranța imunologică. Celulele T Th3 secretă factor de creștere tumorală-Ș.

Modelul Th17 este secretat ca răspuns la mucegaiuri și bacterii extracelulare. Această populație de celule T a fost recent legată de multe boli autoimune. Celulele Th17T secretă IL-17.

Celulele T reglatoare

Tregs joacă un rol cheie în menținerea toleranței. Pierderea Tregs este asociată cu boli, în special cu boli autoimune. Studiile Tregs au fost limitate în mare parte din cauza diversității lor considerabile și a lipsei de markeri unici de suprafață; starea actuală a științei se găsește în Tabelul 19-4.21 O mare parte din cunoștințele despre Tregs provin din modele de șoarece. Treg-urile umane au fost identificate fenotipic ca celule CD4 + CD25+, CD4 + CD25high sau CD4 + CD25 + FoxP3+, pe baza modului în care se colorează și se prezintă în citometria în flux. CD39 este o altă proteină de pe suprafața Tregs, care poate permite o identificare fiabilă.22 Deși majoritatea celulelor CD4T exprimă CD127, Treg-urile prezintă o expresie de suprafață mai scăzută a acestui marker.23 Treg-urile se comportă în mod similar cu alte celule de reglare, cum ar fi celulele Th3 găsite în intestin și celulele Tr1 găsite la periferie, dar tregthymusul își are originea în alte tipuri de stimulare decât aceste tipuri de stimulare. a celulelor reglatoare. Activarea Th1, Th2 și Tregs poate fi măsurată cu expresia CD69.24

Celulele B

Celulele B sunt identificate prin markerii de suprafață CD19 și CD20 (vezi Tabelul 19-5). Pe lângă faptul că sunt markeri pentru celulele B, CD20 este un marker al limfomului non-Hodgkin și este o țintă actuală a medicamentului.25 Anticorpii monoclonali direcționați către CD19 sunt ținte terapeutice în artrita reumatoidă.26 Produșii celulelor B sunt anticorpi și pot fi măsurați așa cum este descris mai devreme în „Măsurarea anticorpilor”.

Monocite și neutrofile

Neutrofilele și monocitele acționează la începutul bolii. Prinse de pereții mușchilor din sânge, neutrofilele sunt unele dintre primele celule care ajung la agenții infecțioși. Monocitele se pot extravaza rapid în țesuturi, diferențiandu-se în macrofage și alăturându-se macrofagelor tisulare deja prezente la locul infecției. Dacă monocitele și neutrofilele nu funcționează corect, pot apărea infecții severe. Ea

este rar întâlnit pacienți cu monocite funcționale scăzute, deoarece consecințele pot fi extreme.

Când pacienții au infecții stafilococice sau fungice severe, numărul de neutrofile trebuie evaluat și trebuie testată funcția. Neutropenia este mai frecventă în disfuncția neutrofilelor. CD18 este un marker consistent și de încredere pentru neutrofile și poate fi utilizat ca marker pentru citometria în flux.27 La indivizii sănătoși, numărul de neutrofile depășește în mod normal 1,5 x 109/L. Neutropenia ușoară este de obicei asimptomatică, în timp ce reducerile moderate până la severe ale numărului sunt asociate cu o creștere progresivă a riscului și a severității infecțiilor. Este posibil ca episoadele de infecție să pună viața în pericol atunci când numărul de neutrofile scade sub 0,5 x109/L. Neutropenia este un efect secundar frecvent al chimioterapiei.28

Funcția neutrofilelor constă în aderență, migrare, chemotaxie, fagocitoză și o explozie respiratorie. Defecte ale exploziei respiratorii pot provoca boala cronică de granulomatoză. O metodă simplă de evaluare a funcției neutrofilelor implică un test de tetrazol cu nitro albastru. În acest test, neutrofilele ingerează și reduc un colorant galben solubil la un cristal albastru intracelular. Neutrofilele sunt separate și apoi stimulate cu endotoxină (lipopolizaharidă) și celulele sunt privite microscopic.

Neutrofilele și monocitele pot ucide microbii cu o explozie respiratorie. Un alt test al funcției neutrofilelor profită de această activitate. Neutrofilele sau monocitele sunt incubate cu microbi vii, cum ar fi Staphylococcus aureus. După ce celulele au fagocitat organismele, acestea sunt spălate pentru a elimina organismele extracelulare. Celulele sunt apoi lizate, iar lizatul este cultivat pe agar nutritiv. Bacteriile vii vor crește pe agar. Numărul de organisme viabile reflectă invers gradul de ucidere intracelulară.

Celulele Natural Killer

Când celulele sunt infectate cu un virus sau devin canceroase, ele exprimă adesea un complex de histocompatibilitate mai puțin major pe suprafața lor. Acest lucru le face o țintă pentru celulele ucigașe naturale (NK). NK-uri

TABELUL 19-6 Modele de citokine

EVENIMENT IMUNOLOGIC NUMELE CITOKINELOR DE MODEL

GM-CSF, factor de stimulare a coloniilor de macrofage granulocite; IFN, interferon; IL, interleukină;

factorul de creștere a tumorii TGF; factorul de necroză tumorală TNF; Treg, celula T reglatoare.

*IL-8 este o chemokină.

exprimă receptori de suprafață care le permit să recunoască absența complexului major de histocompatibilitate pe o celulă țintă și să o omoare. În plus față de acest mecanism, celulele NK pot fi identificate cu CD56.29 Ca și activitatea CD8, funcția NK poate fi măsurată cu un test de eliberare a 51-crom (vezi Caseta 19-3).

P CITOKINE

Citokinele sunt molecule imunomodulatoare care joacă un rol esențial în comunicarea celulă-celulă și în reacțiile imune. Ele sunt produse de majoritatea tipurilor de celule imunitare, iar multe simptome fizice ale disfuncției imune sunt declanșate de citokine. Expresia citokinelor a fost studiată pe larg în tulburările autoimune, inflamația cronică și alte boli. Expresia citokinei este cea mai precisă atunci când este măsurată local la locul țesutului; cu toate acestea, nivelurile sistemice de citokine pot fi detectate în ser și salivă. Citokinele pot contribui la progresia bolii și, prin urmare, sunt ținte potențiale pentru intervenția terapeutică.30,31.

Nivelurile de citokine pot fi testate cu ELISA sau matrice de bile citometrice. Deoarece testarea clinică pentru citokine este relativ nouă, testarea clinică a citokinelor nu este la fel de validată ca și alte forme de testare. În plus, nivelurile de citokine sunt afectate de exerciții fizice, dietă, somn, vârstă și sex. Citokinele tind să fie secretate în modele (vezi Tabelul 19-6). Deoarece multe terapii naturale pot modifica expresia citokinelor, medicii calificați pot schimba oamenii de la un model de citokine la altul.

Celulele canceroase

ARNm

Izolarea ARN

Celulele normale

ARNm

Verso

Transcriptaza

Etichetarea

TABELUL 19-7 Semnele distinctive ale inflamației

IL, interleukină; TNF, factor de necroză tumorală.

cADN

Sonde „Red Fluorescent” Sonde „Green Fluorescent”.

Combinați ținte

FIGURA 19-2 Micromatrice ADN. ARN-ul este preparat dintr-o colecție de celule, normale și/sau bolnave. ARN-ul este tradus în cADN in vitro. ADNc-ul din fiecare tip de celulă este marcat cu o culoare diferită de colorant fluorescent. Aceste ADNc sunt apoi adăugate la un cip sau mărgele care a fost hibridizat anterior cu sonde de ADN. Un computer analizează culoarea petelor de ADN de pe cip sau mărgea. Diferența relativă de culoare indică o diferență în expresia genelor între cele două tipuri de celule. Cu amabilitatea Heather Schiffke.

iar genele receptorilor de citokine sunt asociate cu variabilitatea răspunsului imun între indivizi la boli infecțioase.32 Unele laboratoare clinice oferă acum testare pentru SNP. SNP-urile sunt detectate folosind reacția în lanț a polimerazei (PCR).33 Perechile de primeri de gene pentru gena candidată sunt utilizate pentru a amplifica secvența ADN a genei pacientului. Gena pacientului este apoi secvențiată și comparată cu o secvență standard.

Micromatricea genetică oferă un al doilea test pentru variabilitatea genetică și poate permite medicilor să identifice genele care sunt actori cheie în diferite boli (vezi Figura 19-2). Pe lângă determinarea tiparelor de expresie a genelor care contribuie la tulburări complexe, micromatrice ar putea elucida interacțiunile genelor care duc la simptome clinice sau ar putea spune unui medic dacă un pacient răspunde la o terapie. Microarray implică

izolarea ARN-ului din țesut, etichetarea acestuia cu o sondă fluorescentă și apoi compararea acestuia cu un țesut standardizat sau de control prin combinarea probelor de ARN și hibridizarea acestora cu un cip. Modelele de culoare sunt citite de un computer. Expresia unor gene (gene menajere) tinde să fie mai stabilă și poate acționa ca un control. Există încă câteva obstacole de depășit cu tehnologia microarray genetică, dar utilitatea clinică este probabilă.34

P SIMPTOME CLINICE

Ar fi o neglijență să excludem simptomele clinice ca una dintre modalitățile principale prin care sistemul imunitar este evaluat. Simptomele clinice apar de obicei după ce un răspuns imun este în curs de desfășurare, dar sunt adesea primul semn pentru pacient și medic că ceva poate fi în neregulă. Medicii au recunoscut un răspuns imun cu mult înainte ca primele celule și proteine imunitare să fie descoperite. Simptomele clasice ale inflamației: calor (căldură), dolor (durere), rubor (roșeață) și tumoră (umflare) au fost descrise și înregistrate inițial de Aulus (Aurelius) Cornelius, un medic și scriitor medical roman care a trăit între 30 î.Hr. și 45 d.Hr. Aceste semne distinctive ale inflamației sunt cauzate de multe interacțiuni complexe dintre celulele și citokinele sistemului imunitar și nervos și permit unui clinician să facă anumite presupuneri despre procesele imunitare fără măcar a extrage sânge. De exemplu, caloria (caldura) se refera la febra. Dacă un pacient are febră, un medic poate presupune că IL-10 este crescută. Tabelul 19-7 ilustrează ce procese imune stau la baza semnelor distinctive ale inflamației.

Comportament de boală

Citokinele proinflamatorii acționează în creier pentru a induce simptome nespecifice de infecție. Pe lângă declanșarea febrei, citokinele provoacă schimbări psihologice și comportamentale profunde. Persoanele bolnave prezintă mai multe simptome, inclusiv stare de rău, oboseală, slăbiciune, incapacitatea de a se concentra și apatie. Devin somnoroși (hipersomnie) și experimentează o activitate deprimată și o dorință de a fi izolați. Aceste modificări induse de infecție sunt denumite „comportament de boală".35 Comportamentele de boală au o varietate de avantaje atât pentru individul bolnav, cât și pentru populație în general. Starea de rău, oboseala și apatia determină o persoană să se odihnească și, astfel, să economisească energia. Odihna ajută în continuare organismul prin scăderea pierderilor de căldură, în timp ce frisonul crește producția de căldură. Izolarea socială poate ajuta la prevenirea răspândirii infecției la alții.36

Majoritatea comportamentelor de îmbolnăvire sunt cauzate de citokine și pot ajuta un clinician observator să pună un diagnostic. De exemplu, oboseala și starea de rău sunt cel mai frecvent declanșate de IL-10. Interesant este că la unii oameni, factorul de necroză tumorală-a și IL-6 pot provoca furie sau ostilitate, iar acest răspuns emoțional duce la izolarea socială.37

P REZUMAT

Alegerea testelor imunologice adecvate necesită considerații fiziologice, economice și etice. Pentru a alege testul potrivit pentru pacient, trebuie luate în considerare fiabilitatea testelor, precum și specificitatea și sensibilitatea acestora. Evaluarea sistemului imunitar este și mai complicată de sensibilitatea acestuia la mediu. Astfel, rularea testelor în dublu sau în trei exemplare poate fi necesară pentru a valida rezultatele.

REFERINȚE

Chapel H, Haeney M, Misbah S, et al. Tehnici în imunologie clinică. Esențiale ale imunologiei clinice. Hoboken, NJ: Editura Blackwell; 2006:306-625.

Ferrante A, Rowan-Kelly B, Beard LJ,

et al. Un test de imunosorbție legat de enzime pentru cuantificarea subclaselor de IgG umane folosind anticorpi monoclonali. J Immunol Methods. 1986;93:207-212.

Bird P, Calvert JE, Lowe J, et al. Măsurarea ELISA a producției de subclase IgG în supernatanții de cultură folosind anticorpi monoclonali. J Immunol Methods. 1987;104:149-158.

Ruths S, Driedijk PC, Weening RS, et al. Proceduri ELISA pentru măsurarea anticorpilor din subclasa IgG la antigenele bacteriene. J Immunol Methods. 1991;140:67-78.

Persson MAA, Hammarstrom L, Edvard Smith CI. Test de imunosorbție legat de enzime pentru distribuția subclaselor de anticorpi umani IgG și IgA specifici antigenului. J Immunol Methods. 1985;78:109-121.

Husby S, Jensenius JC, Svehag SE. Cuantificarea ELISA a anticorpilor din subclasa IgG la antigenele dietetice. J Immunol Methods. 1985;82:321-331.

Hvatum M, Scott H, Brandtzaeg P. Capcanele în determinarea anticorpilor de subclasă IgG și IgG la antigenele alimentare. J Immunol Methods. 1992;148:77-85.

Kemeny DM, Urbanek R, Richards D,

et al. Dezvoltarea unui test imunosorbent semicuantitativ legat de enzime (ELISA) pentru detectarea anticorpilor de subclasa IgG umane. J Immunol Methods. 1987;96:47-56.

De Fijter JW, Van den Wall Bake AWL, Braam CA, et al. Măsurarea subclasei imunoglobulinei A în ser și salivă: sensibilitatea detectării IgA2 dimerice în ELISA depinde de anticorpul utilizat. J Immunol Methods.

1995;187:221-232.

Landry RG. Titruri specifice de IgA serice ca indicatori realiști ai prognosticului tratamentului. Int Dent J. 1995;45:267-274.

Friedman MG. Radioimunotest pentru detectarea anticorpilor IgA specifici virusului în salivă. J Immunol Methods. 1982;54:203-211.

Feary J, Britton J, Leonardi-Bee J. Atopia și infecția curentă cu paraziți intestinali: o revizuire sistematică și meta-analiză. Alergie. 2011;66:569-578.

Lieberman JA, Sicherer SH. Diagnosticul alergiei alimentare: teste cutanate epicutanate,

teste in vitro și provocare alimentară orală. Curr Allergy Asthma Rep. 2011 Feb;11(1): 58-64.

Safi MA. O prezentare generală a diferitelor teste etichetate utilizate în diagnosticul de laborator medical. Teste imune și non-imune. Saudi Med J. 2010;31:359-368.

Nakano T, Nagata A. ELISA pentru lanțuri ușoare de imunoglobuline umane libere în ser: îmbunătățirea specificității testului prin utilizarea a doi anticorpi specifici într-o metodă de detectare tip sandwich. J Immunol Methods. 2004;293:183-189.

Fredrikson S. Utilitatea clinică a evaluării lichidului cefalorahidian. Int MS J. 2010;17:24-27.

Kao AH, Navratil JS, Ruffing MJ și colab. Eritrocitele C3d și C4d pentru monitorizarea activității bolii în lupusul eritematos sistemic. Artrita Rheum. 2010;62:837-844.

Ponticelli C, Coppo R, Salvadori M. Boli glomerulare și transplant: asemănări în mecanismele patogenetice și opțiunile de tratament. Transplant Nephrol Dial. 2011 ianuarie;26(1):35-41.

Genest J. Proteina C reactivă: factor de risc, biomarker și/sau țintă terapeutică? Can J Cardiol. 2010;26(suppl A):41A-44A.

Jiang W, Kang L, Lu HZ și colab. Valori normale pentru subseturile de limfocite CD4 și CD8 la adulții chinezi sănătoși din Shanghai. Imunologie clinică a vaccinurilor. 2004;11:811-813.

Venken K, Hellings N, Liblau R, et al. Homeostazia celulelor T reglatoare perturbate în scleroza multiplă. Trends Mol Med. 2010;16:58-68.

Mandapathil M, Lang S, Gorelik E, et al. Izolarea celulelor T regulatoare umane funcționale (Treg) din sângele periferic pe baza expresiei CD39. J Immunol Methods. 2009;346:55-63.

Hartigan-O'Connor DJ, Poon C, Sinclair E, et al. Celulele T de reglare CD4+ umane exprimă niveluri mai scăzute ale lanțului alfa al receptorului IL-7 (CD127), permițând identificarea și sortarea consecventă a celulelor vii.

J Immunol Methods. 2007;319:41-52.

Ziegler SF, Ramsdell F, Alderson MR. Antigenul de activare CD69. Celulele stem. 1994;12:456-465.

Van Meerten T, Hagenbeek A. Terapia țintită pentru CD20: următoarea generație de anticorpi. Semin Hematol. 2010;47:199-210.

Fânător TF. CD19: o țintă promițătoare a celulelor B pentru artrita reumatoidă. Nat Rev Rheumatol. 2009;5:572-577.

Stroncek D. Aloantigene neutrofile. Transfus Med Rev. 2002;16:67-75.

Lyman GH. O comparație a ghidurilor internaționale pentru prevenirea neutropeniei induse de chimioterapie. Curr Opin Hematol. 29 octombrie 2010: e-pub înainte de tipărire.

Timmons BW, Cieslak T. Subseturi de celule umane ucigașe naturale și exerciții acute: o scurtă trecere în revistă. Exerc Immunol Rev. 2008;14:8-23.

Fox PC, Brennan M, Sun PD. Expresia citokinelor în celulele epiteliale ale glandelor salivare minore labiale umane în sănătate și boală. Arhive Biologie orală. 1999;44:S49-S52.

Suh KI, Kim YK, Kho HS. Nivelurile salivare de IL-1 β, IL-6, IL-8 și TNF-α la pacienții cu sindromul gurii arsuri. Arhive Biologie orală. 2009;54:797-802.

Pankratz VS, Vierkant RA, O'Byrne MM,

et al. Asocieri între SNP-uri în genele candidate relevante pentru imunitate și nivelurile de anticorpi pentru rubeolă: o evaluare multigenică. BMC Imunologie. 2010;11:48. doi:10.1186/1471-2172-11-48.

Germer S, Holland MJ, Higuchi R. Determinarea frecvenței alelelor SNP de mare performanță în probe de ADN reunite prin PCR cinetică. Cercetarea genomului.

2000;10:258-266.

Kim K, Zakharkin SO, Allison DB. Așteptări, validitate și realitate în profilarea expresiei genice. J Epidemiologie clinică. 2010;63:950-959.

Kent S, Bluthe RM, Kelley KW, et al. Comportamentul de boală ca o nouă țintă pentru dezvoltarea medicamentelor. Trends Pharmacol Sci. 1992;13:24-28.

Kelley KW, Bluthe RM, Dantzer R, et al. Comportament de boală indus de citokine. Creier, Comportament, Imunitate. 2003;17:112-118.

Eisenberger NI, Inagaki TK, Mashal NM și colab. Inflamație și experiență socială: o provocare inflamatorie induce sentimente de deconectare socială pe lângă starea de spirit depresivă. Creier, Comportament, Imunitate. 2010;24:558-563.

Evaluarea permeabilității intestinale

Corene Humphreys, BHSc, ND, DipMedHerb, DipHom

P INTRODUCERE

Intestinul subțire este un organ cu mai multe fațete, care joacă un rol major în procesele digestive și de absorbție și acționează ca o barieră împotriva macromoleculelor dăunătoare. Cu toate acestea, atunci când această capacitate de absorbție sau funcție de barieră este compromisă, sănătatea unui individ poate fi afectată negativ. Modificările patologice ale permeabilității mucoasei intestinale au fost identificate într-o serie de boli locale și sistemice. Acest capitol se concentrează asupra consecințelor clinice care pot rezulta dintr-o încălcare a integrității mucoasei intestinale și asupra modului în care acestea se raportează la stări specifice de boală. De asemenea, prezintă utilizarea testelor neinvazive pentru a identifica permeabilitatea intestinală și rezumă opțiunile terapeutice pentru a restabili integritatea mucoasei.

P INTEGRITATEA MUCOSULUI INTESTINAT: MECANISME DE DISRUPTARE

O funcție cheie a mucoasei intestinale sănătoase este de a împiedica bacteriile și endotoxinele lor să ajungă în circulația portală. În acest scop, o barieră fiziologică naturală este formată din stratul mucos, celulele epiteliale și complexul joncțional apical și lamina propria (Figura 20-1, A). Când una sau mai multe dintre aceste componente sunt afectate, poate rezulta deteriorarea barierei intestinale, permițând toxinelor luminale să se transloce din intestin în circulația sistemică.1,2

Intestinul subțire este format din factori intrinseci specifici care ajută la protejarea gazdei de agenții patogeni de mediu. Acestea sunt enterocitele, precum și spațiile paracelulare compuse din structuri numite joncțiuni strânse, joncțiuni aderente și desosomi (Figura 20-1, B). Joncțiunile strânse înconjoară porțiunea superioară a suprafețelor laterale și celulele epiteliale adiacente pentru a crea puncte de fuziune. Acest lucru creează compartimente fluide distincte care mențin polaritatea celulară și reglează mișcarea transepitelială pasivă a moleculelor.3

Zonula occludins de joncțiune strânsă (ZO1) este situată chiar sub baza microvilozităților și acționează ca barieră primară de permeabilitate între mediul extern și cel intern al corpului.2 Proteinele transmembranare care fac parte din joncțiunea strânsă includ familiile de claudine și ocludine. Proteinele Claudins acționează ca proteine de etanșare, formând pori selectivi pentru ioni în cadrul catenelor de joncțiune strânsă, în timp ce proteinele de ocludină se crede că au proprietăți adezive și de transducere. Atât claudinele, cât și ocludina interacționează cu complexe citosolice precum actina și miozina, care servesc ca elemente contractile pentru deschiderea și închiderea joncțiunilor paracelulare.4 Proteinele transmembranare pot fi afectate de citokine, iar defecte minore ale căii paracelulare pot crea un cerc vicios, prin care celulele prezentatoare de antigen (de exemplu, producția de celule dendritice) stimulează producția de celule tumorale. factorul

de necroză-y (TNF-y) și interferon-y (IFN-y) și crește în continuare permeabilitatea joncțiunii strânse.3

Sistemul imunitar al tractului gastrointestinal ajută, de asemenea, la prevenirea translocării moleculelor dăunătoare prin mucoasa intestinală. Țesutul limfoid asociat intestinului cuprinde aproximativ 25% din masa mucoasei intestinului. Este considerat cel mai mare organ imunitar al corpului, conținând 40% din celulele sale efectoare imune.

Imunitatea intestinală constă din două mecanisme distincte de apărare a mucoasei: sistemul specific și sistemul nespecific. Sistemul specific este compus din imunoglobulina A secretorie (sIgA). Sistemul nespecific cuprinde aciditatea gastrică, motilitatea, mucusul, enzimele digestive, flora bacteriană normală și antagonismul bacterian.

Apical

complex jonctional

Mucus

celule iale

Limfocite intraepiteliale

Celulă caliciforme

Basemeni mfembrani

Limfocitul din celulă plasmatică Lamina propria

Strat neagitat

Intersecție strânsă

Joncţiunea Adherens

Desmosom

FIGURA 20-1 Anatomia barierelor mucoase. (Retipărit cu permisiunea de la Macmillan Publishers Ltd. De la Turner J. Funcția de barieră a mucoasei intestinale în sănătate și boli. Nature Rev Immunol 2009:9:799-809. http://www.nature.com/nri.)

Perturbarea funcției de barieră intestinală poate rezulta din imunitatea afectată a gazdei, modificări ale florei intestinale sau leziuni directe ale mucoasei.5

În mod obișnuit, microflora intestinală normală oferă „rezistență la colonizare", împiedicând aderarea organismelor patogene la peretele intestinal și translocarea ulterioară a acestora.6 Schimbările în ecologia intestinală, totuși, pot reduce această rezistență naturală și pot încuraja colonizarea speciilor bacteriene potențial dăunătoare.

Bacteriile și toxinele pe care le produc pot modifica integritatea membranei prin diferite mecanisme. Bacteriile pot secreta enzime, cum ar fi elastaza și proteaza, care hidrolizează membrana epitelială și provoacă desprinderea celulelor de pe stratul epitelial. Toxinele bacteriene pot acționa asupra sau în interiorul membranelor și pot compromite integritatea joncțiunii strânse prin legarea de receptorii membranari. Unele toxine pot traversa membrana celulară și pot inhiba creșterea celulară prin modificarea sintezei proteinelor. De asemenea, pot modifica compoziția lipidelor membranei, pot acționa ca detergenți sau pot forma pori transmembranari. Efectul net este umflarea celulară, liza, pierderea constituenților intracelulari și afluxul necontrolat de substanțe toxice.7

S-a demonstrat că endotoxinele și citokinele bacteriene afectează funcția de barieră prin activarea sintetazei de oxid nitric inductibil. Suprareglarea acestei enzime crește cantitatea de oxid nitric. Se crede că expunerea prelungită a celulelor la oxid nitric inhibă respirația celulară, scade fluxul de sânge mezenteric și modifică permeabilitatea intestinală.8

Aplicații clinice

Deoarece mucoasa intestinală joacă un rol esențial în apărarea imună și absorbția nutrienților, o mare varietate de boli și afecțiuni sunt asociate cu permeabilitatea intestinală anormală (Casa 20-1). Permeabilitatea anormală este adesea identificată prin evaluarea ratei relative la care două zaharuri nedigerabile, lactuloză și manitol, pătrund în mucoasa intestinală. Un raport mai mare lactuloză-manitol (L/M) indică o permeabilitate intestinală crescută (vezi secțiunea „Măsurarea permeabilității intestinale" la pagina x).

CASETA 20-1 Condiții asociate cu permeabilitatea anormală a intestinului

Boala inflamatorie intestinală Boala celiacă

Diabet zaharat de tip 1 Boală inflamatorie a articulațiilor Artrită reumatoidă Spondilita anchilozantă Sindrom Reiter

Alergii alimentare Alcoolism

Boala inflamatorie intestinală

Până în prezent, nu este sigur dacă permeabilitatea intestinală alterată observată la pacienții cu boala Crohn este o consecință sau o cauză a bolii.9 Cercetări recente ale lui Takeuchi și colab.10 au favorizat ideea că creșterea permeabilității intestinale este secundară inflamației intestinale. În evaluarea rudelor sănătoase, de gradul întâi, ale pacienților cu boala Crohn, au găsit o prevalență de 50% a inflamației subclinice, evidențiată de o creștere a calprotectinei fecale (un marker proteic care reflectă infiltrarea globulelor albe în lumenul intestinal). Extinderea acestor date, Meddings11 a propus un model pentru dezvoltarea bolii inflamatorii intestinale (IBD) care necesită prezența a cel puțin trei condiții: (1) un sistem imunitar anormal care interacționează inadecvat cu antigenele de mediu, (2) prezența unui agent antigenic și (3) o încălcare a funcției de barieră intestinală care permite antigenului să ajungă la sistemul imunitar.11

Măsurarea permeabilității intestinale la pacienții asimptomatici cu boala Crohn poate ajuta la monitorizarea progresului și la prezicerea recăderii bolii. O recuperare normală a lactulozei și un raport L/M sunt asociate cu un prognostic bun pe termen scurt (6 până la 12 luni), în timp ce creșterea permeabilității intestinale indică o recidivă în decurs de 6 luni.10

Boala celiacă

Funcția barierei intestinale este alterată la aproape toți pacienții cu boală celiacă netratată. Testarea permeabilității intestinale este, prin urmare, un test de screening neinvaziv ideal, oferind o sensibilitate de 89%, o specificitate de 54% și o valoare predictivă negativă de 95% în comparație cu biopsia jejunală.12 Deși biopsia jejunală este considerată standardul de aur pentru identificarea bolii celiace, acest test consumă timp, este neplăcut, fiind un instrument de screening general neplăcut pentru populație13. Un raport L/M crescut ajută la identificarea pacienților care ar trebui să fie supuși biopsiei jejunale atunci când caracteristicile clinice sunt compatibile cu boala celiacă. De asemenea, poate ajuta la determinarea momentului biopsiei de urmărire și a monitoriza recuperarea mucoasei.14

Permeabilitatea afectată tinde să se normalizeze în decurs de 5 luni când pacienții respectă cu strictețe o dietă fără gluten. Testarea în serie a permeabilității intestinale poate fi folosită și pentru a monitoriza respectarea dietei la acești pacienți.12

Diabet

Un corp de dovezi în curs de dezvoltare sugerează că modificarea funcției de barieră intestinală poate fi un factor etiologic în patogeneza diabetului de tip 1.4,15-17 Bosi și colab.18 au evaluat permeabilitatea intestinală la 81 de subiecți cu autoimunitate celulelor insulare, dintre care 18 se aflau în faza preclinică, 28 cu diabet de tip nou diagnosticat și de lungă durată51. Cercetătorii au descoperit o creștere a lactulozei și a raportului L/M în toate grupurile, cele mai ridicate niveluri raportate în grupul preclinic. Aceste rezultate sugerează că permeabilitatea crescută urmărește cursul procesului autoimun și precede debutul clinic al diabetului de tip 1.

Se crede că modificările permeabilității intestinale la diabeticii de tip 1 apar din antigenele luminale, cum ar fi insulina bovină din laptele de vacă, gliadina din grâu, virusurile enterale (de exemplu, enterovirusurile și rotavirusurile) și/sau microbiota perturbată. Încărcătura antigenică crescută pare să activeze celulele T atât în intestinul subțire, cât și în ganglionii limfatici pancreatici, provocând leziuni ale celulelor [' prin autoimunitate și reglarea ascendentă a citokinei Th-1.19 Diabetul de tip 2 nu pare să fie asociat cu modificări primare ale epiteliului mucoasei intestinale.20

Boli inflamatorii ale articulațiilor

Numeroase studii au arătat o corelație între diferitele tipuri de artride și creșterea permeabilității intestinale.21,22 Se estimează că între 30% și 60% dintre astfel de pacienți au inflamație intestinală ocultă.23 Până în prezent, însă, nu a fost pe deplin determinat dacă această corelație rezultă din procesul bolii în sine sau se datorează leziunilor mucoasei cauzate de tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene (NSA27).24.

Dovezile pentru o cauză primară a disfuncției barierei intestinale pot fi legate de infecțiile microbiene intestinale. Organisme patogene specifice (Campylobacter, Klebsiella, Proteus, Shigella, Salmonella și Yersinia) au fost găsite la pacienți cu diferite artride care au alterat permeabilitatea intestinală.28-31 S-a postulat că antigenele bacteriene intestinale, atunci când sunt absorbite de mucoasa intestinală, provoacă un răspuns imunitar, cu lezarea moleculară a țesutului și permeabilitatea intestinală28-31. după terapia AINS la pacienții cu boală inflamatorie a articulațiilor ajută la stabilirea dacă perturbarea mucoasei este doar un răspuns iatrogen.

Alergii alimentare

Suprafața mucoasei a intestinului subțire este cea mai mare suprafață a corpului care intră în contact direct cu mediul extern și este estimată a fi mai mare de 200 m2.33 Avantajul unei suprafețe interne atât de vaste este că nutrienții din dietă pot fi absorbiți rapid.34 Când există o încălcare a funcției de barieră intestinală, antigenele dietetice și alte toxine luminale

pot fi, de asemenea, translocate peste peretele intestinal. Cercetări recente sugerează că factorii de mediu, cum ar fi infecția sau stresul, cresc permeabilitatea intestinală, care la persoanele susceptibile poate contribui la alergii alimentare.17

Pentru ca alergiile alimentare să se manifeste, antigenele intraluminale trebuie să pătrundă mai întâi în bariera epitelială intestinală înainte de a obține acces la mastocite din compartimentul subepitelial și de a declanșa reacții de hipersensibilitate. Acest model a fost observat la copiii cu eczemă atopică asociată cu alergia la laptele de vacă.33 În condiții normale, majoritatea proteinelor din dietă sunt digerate de proteazele gastrice și pancreatice și de enzimele de la marginea periei și transformate în peptide și aminoacizi înainte de a fi absorbite de enterocite. și defalcate în interiorul compartimentelor lizozomale, ceea ce împiedică pătrunderea proteinelor nedigerate în compartimentul subepitelial.35,36 La indivizii atopici, CD23 (receptorul cu afinitate scăzută situat pe membrana apicală a celulei epiteliale) este supraexprimat, ceea ce duce la transferul protejat al IgE/pasajului complexilor alergeni transepiteliali.

Expunerea repetată la antigenele mediate de IgE impune solicitări semnificative asupra mucoasei intestinale și crește și mai mult permeabilitatea intestinală, instituind un ciclu de auto-perpetuare care menține starea alergenă.33,36 Pe lângă producția de IgE, faza de sensibilizare a alergiei implică reglarea în sus a citokinelor Th-2 (interleukine și IL-13-4], [13-4], IL-13-4 animală). model, s-a descoperit că producția crescută de IL-4 reglează expresia CD23. Această descoperire poate explica în parte rolul IL-4 în creșterea permeabilității intestinale.36

Având în vedere descoperirile științifice recente, a fost propusă o abordare multifactorială a managementului alergiilor alimentare; include eliminarea alergenilor, precum și reducerea reacțiilor inflamatorii și stabilizarea barierei mucoasei intestinale.33

Alcoolism

Consumul de alcool poate duce la modificări pronunțate ale ultrastructurii stratului epitelial din intestinul subțire. Într-o lucrare recentă a lui Cariello et al37, permeabilitatea intestinală a fost crescută la 15% până la 35% dintre pacienții fără ciroză, sugerând că permeabilitatea intestinală alterată poate fi un cofactor patogen în progresia bolii hepatice cronice. O încălcare a funcției de barieră intestinală permite endotoxinelor bacteriene gram-negative să intre în circulația sistemică, contribuind la apariția hipertensiunii portale și a producției de citokine proinflamatorii cu afectarea hepatică rezultată.38

Factori care afectează permeabilitatea intestinală

O varietate de tratamente și afecțiuni pot afecta integritatea mucoasei și pot declanșa modificări ale permeabilității intestinale (caseta 20-2). Mai recent, s-a propus, de asemenea, că modificările genetice ale proteinelor din joncțiunea strânsă ar putea fi, de asemenea, un factor precipitant în funcția alterată a barierei intestinale.15

CASETA 20-2 Cauzele modificărilor permeabilității

Infecție intestinală

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene Depleție nutrițională

traume

Chimioterapia

CASETA 20-3 Infecții gastrointestinale asociate cu creșterea permeabilității intestinale

Infecții bacteriene

Clostridium perfringens

Clostridium difficile Escherichia coli Helicobacter pylori Vibrio cholerae

Infecții virale

Enterovirusuri

Rotavirus

Infecții parazitare

Blastocystis hominis Entamoeba histolytica Giardia lamblia

Infecții intestinale

Se știe că un număr de organisme bacteriene interferează cu integritatea joncțiunilor strânse (caseta 20-3). Expunerea epiteliului intestinal la aceste organisme este asociată cu o reducere a rezistenței transepiteliale și dezordine a tiparelor proteinelor joncționale transmembranoase (claudine și ocludină) și ZO1.39 intracelulară.

Rotavirusul este cea mai frecventă cauză de diaree la copii și este asociat cu o creștere a permeabilității intestinale. Infecțiile rotavirale repetate în timpul copilăriei pot crește, de asemenea, riscul de alergie și atopie mai târziu în viață.36

S-au observat modificări ale permeabilității intestinale la pacienții cu infecții cu protozoare, în special cele cauzate de Entamoeba histolytica39, Giardia lamblia40 și Blastocystis hominis.41 Protozoarele clasificate în mod convențional drept nepatogeni (de exemplu, Entamoeba coli) nu par să altereze permeabilitatea intestinală.

O schimbare a raportului L/M a fost, de asemenea, observată la pacienții cu supra-creștere bacteriană intestinală subțire. Riordan et al42 au descoperit o creștere a permeabilității intestinale asociată cu o creștere excesivă a bacteriilor de tip colon, în special Enterobacteriaceae, în intestinul subțire.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS sunt cele mai frecvent prescrise medicamente antireumatice, iar enteropatia AINS este estimată a apărea la 65% dintre utilizatorii pe termen lung. S-a demonstrat că chiar și terapia pe termen scurt cu AINS provoacă modificări ale permeabilității intestinale similare cu cele observate la pacienții cu IBD activă.43

Ingestia de AINS afectează inițial enterocitele și crește permeabilitatea intestinală. Mucoasa deteriorată este apoi expusă la substanțe endogene, cum ar fi acizii biliari, produșii bacterieni și enzimele hidrolitice și proteolitice, care generează un răspuns neutrofil chemotactic. Leziuni secundare cu sângerare ulterioară și pierderi de proteine asociate cu enteropatia AINS apar numai atunci când un chemoatractant neutrofil are acces la mucoasă.44

Inițial s-a crezut că agenții selectivi ai ciclooxigenazei-1 (COX-1) au fost implicați în principal în enteropatia AINS; cu toate acestea, cercetări recente au sugerat că utilizarea pe termen lung a inhibitorilor COX-2 ar putea duce la leziuni severe ale intestinului subțire. Se crede că inhibarea COX-2 poate declanșa o reacție imună proinflamatoare în intestinul subțire, cu leziuni ulterioare ale mucoasei.44

Epuizarea nutrițională

S-a demonstrat că nutriția parenterală și înfometarea enterală la oameni cresc permeabilitatea intestinală și reduc înălțimea vilozităților. Aceste efecte pot fi asociate cu concentrații reduse de aminoacid glutamină în mucoasa intestinală.1

traume

Pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore sau care se confruntă cu traume severe susținute sunt mai susceptibili de a avea un răspuns inflamator sistemic intens care poate fi urmat de disfuncție de organ și insuficiență multiplă de organe.45 Cu toate acestea, pacienții care prezintă astfel de complicații nu prezintă adesea nicio dovadă de sepsis necontrolat. Din acest motiv, s-a postulat că permeabilitatea paracelulară modificată secundară leziunii mucoasei intestinale poate fi factorul etiologic.46 În această teorie, o permeabilitate mai mare are ca rezultat translocarea bacteriană și penetrarea peretelui intestinal de către toxine intraluminale, inițiind astfel răspunsul inflamator sistemic secundar.

Chimioterapia

La fel ca celulele hemopoietice, enterocitele sunt celule cu diviziune rapidă care sunt sensibile la efectele agenților chimioterapeutici. Pledger et al47 au demonstrat o reducere semnificativă a absorbției de manitol și o creștere a raportului L/M la copiii tratați pentru tumori solide. Un studiu realizat de Fazeny-Dorner et al48 a constatat o creștere acută, tranzitorie, a permeabilității intestinale după inițierea terapiei medicamentoase, permeabilitatea revenind la normal la toți pacienții la 2 săptămâni după tratamentul cu chimioterapie.

Această toxicitate pentru tractul gastrointestinal este un factor important care limitează în general doza de medicamente antineoplazice pe care o poate primi o persoană. Din acest motiv, monitorizarea permeabilității intestinale la pacienții cu cancer poate fi un mijloc valoros de a determina momentul optim și doza de medicație.49

P MĂSURAREA PERMEABILITĂŢII INTESTINALE

Permeabilitatea intestinală alterată sau „intestinul scurs" poate fi evaluată cu un test de provocare care măsoară recuperarea a două zaharuri nemetabolizate: lactuloză și manitol. Diferitele greutăți moleculare ale acestor zaharuri permit evaluarea atât a absorbției transcelulare, cât și a paracelulare.

Manitolul este o moleculă mică (greutate moleculară [MW] 182) despre care se crede că traversează epiteliul prin porii umpluți cu apă din membrana lipidică a enterocitelor. Lactuloza este o moleculă mai mare (MW 342) care trece prin epiteliul intestinal pe cale paracelulară. Bolile și tratamentele care modifică compoziția membranei și afectează joncțiunile strânse dintre celule cresc transportul pe calea paracelulară.12

Basolateral

FIGURA 20-2 O foaie de celule epiteliale. (De la Naish J, Revest P, Court DS. Medical sciences. Edinburgh: Saunders Ltd., 2009.)

Deși o serie de substanțe provocatoare au fost utilizate pentru a evalua permeabilitatea intestinală, toate au anumite limitări. În mod ideal, o substanță de provocare ar trebui să fie netoxică, complet absorbabilă prin difuzie pasivă și ușor de măsurat în urină. Nu ar trebui să fie o substanță produsă endogen, degradată enzimatic sau consumată în dietă.15,16 Alte sonde zaharide utilizate în mod obișnuit pentru a evalua căile paracelulare și transcelulare sunt celobioză/manitol, lactuloză/ramnoză și celobioză/ramnoză. enzima de la marginea periei, lactaza.13 Ramnoza (o alternativă pentru manitol) este excretată incomplet după o încărcare orală.12 Prin urmare, lactuloza și manitolul sunt cele mai bine documentate substanțe pentru evaluarea permeabilității intestinale și îndeplinesc cel mai bine criteriile precedente pentru o substanță de provocare ideală.17,51,52.

Deoarece toate sondele de zaharide sunt degradate de bacteriile colonice, ele pot oferi doar informații despre intestinul subțire. Sonde precum sucraloza și acidul crom-etilendiaminotetraacetic (Cr-EDTA) sunt stabile în întregul tract intestinal și, ca atare, sunt markeri adecvați pentru a evalua permeabilitatea colonului (Figura 20-2).15

Procedura de testare

Pacientul recoltează o primă probă de urină de dimineață înainte de provocare după un post de peste noapte (8 ore). O băutură de lactuloză/manitol premăsurată este apoi

ingerată, iar urina este colectată pentru următoarele 6 ore. Se înregistrează volumul total de urină și se returnează ambele probe la laborator pentru evaluarea recuperării individuale a celor două zaharuri și a raportului acestora (L/M).

Interpretare

La indivizii sănătoși, există o recuperare de 20% până la 30% a manitolului și o recuperare mai mică de 1% a lactulozei pe o perioadă de 6 ore.12 În condiții patologice, cantitatea de lactuloză care pătrunde în bariera intestinală crește și cantitatea de manitol nu se modifică sau scade. Aceasta are ca rezultat o creștere a raportului L/M, care reflectă tulburări ale integrității intestinului subțire.15

Factori care afectează excreția de lactuloză și manitol

Excreția de lactuloză și manitol depinde de mulți factori, care pot fi clasificați după cum urmează:

Factori premucoși: digestia adecvată, diluarea și golirea gastrică, diluția intestinală, timpul de tranzit și degradarea bacteriană

Factori mucoși: hidroliza la marginea periei, căile de permeație și fluxul sanguin

Factori post-mucoși: producția endogenă de zahăr, metabolismul, distribuția tisulară, excreția renală și colectarea adecvată a testelor de urină

Sensibilitatea și specificitatea testului sunt semnificativ crescute dacă sunt utilizate două substanțe de provocare și este colectată o probă pretest.53 Când ambele substanțe de provocare sunt administrate simultan și raportul lor determinat, factorii externi precum golirea gastrică și a vezicii urinare, bolile renale și hepatice și motilitatea intestinală sunt eliminați.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Agenții naturali cu cele mai mari dovezi pentru utilizarea lor în protejarea epiteliului intestinal includ aminoacidul glutamina și anumite probiotice. Agentul farmacologic cromoglicat de sodiu are cercetări bune pentru a susține utilizarea sa în permeabilitatea intestinală mediată de alergii (vezi Tabelul 20-1 pentru indicații specifice stării).

Glutamina este un combustibil preferențial pentru intestinul subțire și este considerată vitală pentru menținerea creșterii, structurii și funcției mucoasei.54 Ajută la prevenirea deteriorării permeabilității intestinale în condiții catabolice (de exemplu, arsuri, sepsis, traumatisme și după intervenții chirurgicale majore).55 Glutamina protejează, de asemenea, împotriva rolului său inițial în permeabilitatea intestinală indusă de chimioterapie, în metabolismul intestinal și în imunitatea intestinală. promit ca nutraceutic pentru pacienții cu IBD. Cu toate acestea, cercetările din această cohortă sunt contradictorii și acum se crede că glutamina poate exacerba simptomele IBD.55,58 Suplimentarea cu glutamină poate îmbunătăți funcția celulelor T, ceea ce poate duce la reglarea în creștere a

citokinelor proinflamatorii și agravarea bolii Crohn. De asemenea, glutamina poate crește indirect sinteza de oxid nitric prin metabolismul său de la citrulină la arginină, rezultând inflamație și leziuni tisulare la pacienții cu colită ulceroasă și boala Crohn.59

S-a descoperit că probioticele (alimente microbiene vii benefice pentru sănătate) protejează mucoasa intestinală prin mai multe mecanisme propuse (Figura 20-3).

Ele exercită efecte directe asupra epiteliului prin creșterea expresiei și secreției mucinei și Ş-defensinei, ceea ce previne proliferarea organismelor comensale și patogene și restricționează mișcarea bacteriilor în stratul mucos.

Probioticele sporesc imunitatea mucoasei prin creșterea producției și secreției de sIgA, care se leagă de bacterii și antigenele bacteriene și protejează împotriva colonizării epiteliale.

Probioticele prezintă efecte asupra bacteriilor învecinate prin modificarea expresiei genelor și/sau compoziția microbiotei și creșterea bacteriilor comensale.

Anumite tulpini probiotice pot produce, de asemenea, factori antimicrobieni (de exemplu, bacteriocine) care inhibă sau ucid bacteriile patogene.60 În plus, numeroase studii au arătat că probioticele pot proteja împotriva modificărilor joncțiunii strânse epiteliale asociate cu infecții, stres și citokine proinflamatorii.

TABELUL 20-1 Agenți terapeutici pentru îmbunătățirea funcției de barieră intestinală

Colostrul bovin63

125 ml de 3 ori pe zi.

Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo.

Modificări induse de AINS în permeabilitatea intestinului subțire.

Glutamina56

IV alanil-glutamină dipeptidă 0,3 g/kg/zi timp de 5 zile începând cu ziua 1 de chimioterapie.

Studiu încrucișat, randomizat, dublu-orb.

Glutamina57

30 g/zi timp de 12 zile începând din ziua chimioterapiei.

Studiu controlat randomizat.

Glutamina65

Glutamina66

30 g/zi timp de 7 zile postoperator (luat oral sau prin sonda nazogastrica).

30,5 g/zi timp de 10 zile (prin sondă nazogastrică sau jejunală).

Studiu randomizat, dublu-orb, controlat.

Studiu randomizat, single-orb, multicentric.

Glutamina67

20 g/zi de alanil-glutamină (8,18 g alanină și 13,42 g glutamină) administrate parenteral.

Studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat, paralel.

Leziuni epiteliale intestinale induse de chimioterapie la pacienții cu cancer gastric sau colorectal cu vârsta cuprinsă între 46-68 de ani.

Permeabilitatea intestinală indusă de chimioterapie la pacienții cu cancer de sân în vârstă de 45-58 de ani.

Pacienți postoperatori (chirurgie abdominală) cu vârsta cuprinsă între 16-85 ani.

Pacienți în stare critică spitalizați cu sindrom de răspuns inflamator sistemic cu vârsta cuprinsă între 18 și 85 de ani.

Pacienți postoperatori (chirurgie abdominală) cu vârsta cuprinsă între 44-66 de ani.

A prevenit o creștere de trei ori a permeabilității intestinale după utilizarea pe termen scurt a AINS. Nu a influențat integritatea intestinului subțire la utilizatorii de AINS pe termen lung.

Creșterea rezervelor de glutamina și reducerea nivelului de endotoxine plasmatice. (P: 19549287)

Deficitul de glutamină este asociat cu o reducere a claudin-1, ocludină și ZO1.

Creșteri ameliorate ale permeabilității intestinale induse de chimioterapie. Nu a interferat cu efectul antitumoral al chimioterapiei.

Scăderea permeabilității intestinale (raport L/M redus). Niveluri reduse de endotoxine serice.

Rata redusă a infecțiilor nosocomiale.

Glutamina68

30 g/zi timp de 28 de zile.

Studiu controlat randomizat.

Băutură din lapte fermentat cu mai multe tulpini care conţine: Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus și Bifidobacterium longum69

Lactobacillus plantarum 29971

S. thermophilus (20 miliarde CFU), L. acidophilus (2 miliarde CFU), L. bulgaricus (2 miliarde CFU), B. longum (2 miliarde CFU) administrate de două ori pe zi timp de 4 săptămâni.

randomizat, single-orb,
controlat cu placebo.

Pacienți cu cancer esofagian avansat care au fost supuși radiochimioterapiei, cu vârsta cuprinsă între 56-66 de ani.

Diaree predominant IBS la adulții cu vârsta cuprinsă între 32-57 de ani.

Scăderea permeabilității intestinale (raport L/M redus), spitalizare redusă (cu 4 zile mai puțin decât martorii), rezerve crescute de glutamină, echilibru crescut de azot.

Scăderea permeabilității intestinale și menținerea numărului de limfocite după radiochimioterapie. Creșterea sIgA salivară.

Scăderea permeabilității intestinului subțire și îmbunătățirea scorurilor medii globale IBS.69

Poate îmbunătăți permeabilitatea intestinală
prin creșterea expresiei
proteinelor de joncțiune strânsă ZO1 și
ocludină (Bifidobacterium).70

10 miliarde CFU/zi (prin sondă nazo-jejunală) timp de 7 zile.

Studiu paralel randomizat, single-orb.

Pancreatita acută la adulți cu vârsta cuprinsă între 25 și 75 de ani.

Reducerea incidenței complicațiilor septice prin menținerea integrității barierei mucoasei intestinale.71

L. plantarum (tulpina WCFS1) mărește localizarea

ocludină şi ZO1 în joncţiunile strânse ale epiteliului intestinal.72

TABEL 20-1 Agenți terapeutici pentru îmbunătățirea funcției de barieră intestinală—continuare

DSM 1224 673 Proliferarea celulelor T-helper,

CFU, unități formatoare de colonii; IBS, sindromul colonului iritabil; Ig, imunoglobulina; IL, interleukină; LGG, Lactobacillus rhamnosus GG; L/M, lactuloză/manitol; NF-kP, factor nuclear-KP; AINS, medicament antiinflamator nesteroidian; slg, imunoglobulină secretorie; TNF, factor de necroză tumorală; ZO1, zonula ocludine.

Alți nutrienți cu dovezi preliminare pentru susținerea integrității barierei endoteliale includ: ^-acetilcisteina, acizii grași polinesaturați, zincul și polifenolii quercetina și ceaiul verde. Se crede că aceste substanțe naturale își exercită efectele benefice prin îmbunătățirea expresiei proteinelor de joncțiune strânsă.61,62 Colostrul bovin poate fi promițător ca agent natural de protecție împotriva modificărilor induse de AINS în integritatea mucoasei prin reglarea în jos a citokinelor proinflamatorii.63,64.

P CONCLUZIE

Funcția de barieră intestinală are implicații importante pentru etiologia și patogeneza a numeroase boli intestinale și sistemice. Utilizarea lactulozei și manitolului ca markeri pentru a măsura permeabilitatea intestinală este o modalitate sigură, bine tolerată și neinvazivă de a evalua integritatea intestinului subțire. Testarea permeabilității intestinale poate fi folosită ca instrument de screening pentru a identifica pacienții care necesită

investigații suplimentare și mai agresive sau pentru a evalua progresul clinic și răspunsul la terapie.

Efecte asupra imunității mucoasei

REFERINȚE

van der Hulst RR, von Meyenfeldt MF, van Kreel BK, et al. Permeabilitatea intestinală, morfologia intestinală și epuizarea nutrițională. Nutriţie. 1998;14:1-6.

Hossain Z, Hirata T. Mecanismul molecular al permeabilității intestinale: interacțiunea la joncțiuni strânse. Mol Biosyst. 2008;4:1181-1185.

Turner JR. Funcția barierei mucoasei intestinale în sănătate și boală. Nat Rev Immunol. 2009;9:799-809.

Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. „Furtuna perfectă” pentru diabetul de tip 1: interacțiunea complexă dintre microbiota intestinală, permeabilitatea intestinală și imunitatea mucoasei. Diabet. 2008;57:2555-2562.

Chen LW, Hsu CM, Huang JK și colab. Efectele bombesinului asupra imunității mucoasei intestinale la șobolani după leziuni termice.

J Formos Med Conf. univ. 2000;99:491-498.

Gasbarrini G, Montalto M. Structura și funcția joncțiunilor strânse. Rol în bariera intestinală. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999;31:481-488.

Lewis SA, Berg JR, Kleine TJ. Modularea permeabilității epiteliale de către macromolecule extracelulare. Physiol Rev. 1995;75:561-589.

Mishima S, Xu D, Deitch EA. Creșterea permeabilității mucoasei indusă de endotoxină este legată de creșterea activității oxidului nitric sintazei folosind camera Ussing. Crit Care Med. 1999;27:880-886.

Shen L, Su L, Turner JR. Mecanisme și implicații funcționale ale defectelor de barieră intestinală. Dig Dis. 2009;27:443-449.

Takeuchi K, Maiden L, Bjarnason I. Aspecte genetice ale permeabilității intestinale în boala inflamatorie intestinală. Novartis a găsit Symp. 2004;263:151-158, discuţia 159-163, 211-258.

Meddings J. Semnificația barierei intestinale în boală. Intestin. 2008;57:438-440.

Johnston SD, Smye M, Watson RP. Teste de permeabilitate intestinală în boala celiacă. Laboratorul Clin. 2001;47:143-150.

Juby LD, Rothwell J, Axon AT. Testul lactuloză/manitol: un ecran ideal pentru boala celiacă. Gastroenterol. 1989;96:79-85.

Ukabam SO, Cooper BT. Permeabilitatea intestinală subțire ca indicator al refacerii mucoasei jejunale la pacienții cu sprue celiacă cu o dietă fără gluten. J Clin Gastroenterol. 1985;7:232-236.

Teshima CW, Meddings JB. Măsurarea și semnificația clinică a permeabilității intestinale. Curr Gastroenterol Rep. 2008;10:443-449.

Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Modificări ale permeabilității intestinale. Intestin. 2006;55:1512-1520.

Menard S, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Fațete multiple ale permeabilității intestinale și manipularea epitelială a antigenelor dietetice. Imunol mucoase. 2010;3: 247-259.

Bosi E, Molteni L, Radaelli MG, et al. Creșterea permeabilității intestinale precede debutul clinic al diabetului de tip 1. Diabetologia. 2006;49:2824-2827.

Vaarala O. Leaking gut in diabetul de tip 1. Curr Opin Gastroenterol. 2008;24:701-706.

Secondulfo M, de Magistris L, Sapone A, et al. Permeabilitatea intestinală și diabetul zaharat tip 2. Minerva Gastroenterol Dietol. 1999;45:187-192.

Picco P, Gattorno M, Marchese N, et al. Creșterea permeabilității intestinale în artritele cronice juvenile. O analiză multivariată a parametrilor de diagnostic. Clin Exp Rheumatol. 2000;18:773-778.

Smith MD, Gibson RA, Brooks PM. Permeabilitate anormală a intestinului în spondilita anchilozantă și artrita reumatoidă.

J Reumatol. 1985;12:299-305.

Dal Pont E, D'Inca R, Caruso A, et al. Investigație non-invazivă la pacienții cu boală inflamatorie articulară. World J Gastroenterol. 2009;15:2463-2468.

Jenkins RT, Rooney PJ, Jones DB și colab. Creșterea permeabilității intestinale la pacienții cu artrită reumatoidă: un efect secundar al terapiei orale cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene? Br J Rheumatol. 1987;26:103-107.

Bjarnason I, Williams P, So A, et al. Permeabilitatea intestinală și inflamația în artrita reumatoidă: efectele medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Lancet. 1984;2:1171-1174.

Martinez-Gonzalez O, Cantero-Hinojosa J, Paule-Sastre P, et al. Permeabilitatea intestinală la pacienții cu spondilită anchilozantă și rudele lor sănătoase. Br J Rheumatol. 1994;33:644-647.

Morris AJ, Howden CW, Robertson C și colab. Creșterea permeabilității intestinale în spondilita anchilozantă-leziune primară sau efect medicament? Intestin. 1991;32:1470-1472.

Ebringer A, Rashid T, Wilson C. Artrita reumatoidă, proteus, anticorpi anti-CCP și Karl Popper. Autoimmun Rev. 2010;9:216-223.

Ebringer A, Rashid T. Boala B27 este o nouă boală autoimună care afectează milioane de oameni. Ann NY Acad Sci. 2007;1110:112-120.

Cooper R, Fraser SM, Sturrock RD, et al. Titruri crescute de IgA anti-klebsiella în spondilita anchilozantă, artrita reumatoidă și boala inflamatorie intestinală. BMJ (Clin Res Ed). 1988;296:1432-1434.

Townes JM. Artrita reactivă după infecții enterice în Statele Unite: problema definiției. Clin Infect Dis. 2010;50:247-254.

Bjarnason I, Peters TJ. Permeabilitatea intestinală, enteropatia cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și boala inflamatorie intestinală: o prezentare generală. Intestin. 1989;30 (Spec No):22-28.

Laitinen K, Isolauri E. Managementul alergiei alimentare: vitamine, acizi grași sau probiotice? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:1305-1311.

Shimizu M. Interacțiunea dintre substanțele alimentare și epiteliul intestinal. Biosci Biotechnol Biochim.

2010;74:232-241.

Yu LC. Gardianul epitelial împotriva alergiei alimentare. Pediatr Neonatol. 2009;50:247-254.

Heyman M. Disfuncția barierei intestinale în alergia alimentară. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:1279-1285.

Cariello R, Federico A, Sapone A, et al. Permeabilitatea intestinală la pacienții cu boli hepatice cronice: relația sa cu etiologia și entitatea leziunii hepatice. Dig Liver Dis. 2010;42:200-204.

Purohit V, Bode JC, Bode C, et al. Alcoolul, creșterea bacteriilor intestinale, permeabilitatea intestinală la endotoxină și consecințele medicale: rezumatul unui simpozion. Alcool. 2008;42:349-361.

Cereijido M, Contreras RG, Flores-Benitez D, et al. Boli noi derivate sau asociate cu joncțiunea strânsă. Arch Med Res. 2007;38:465-478.

Buret AG, Mitchell K, Muench DG, et al. Giardia lamblia perturbă joncțiunea strânsă ZO-1 și crește permeabilitatea în monostraturile epiteliale intestinale subțiri umane netransformate: efectele factorului de creștere epidermică. Parazitologie. 2002;125: 11-19.

Dagci H, Ustun S, Taner MS, et al. Infecții cu protozoare și permeabilitate intestinală. Acta Trop. 2002;81:1-5.

Riordan SM, McIver CJ, Thomas DH și colab. Bacteriile luminale și permeabilitatea intestinului subțire. Scand J Gastroenterol. 1997;32:556-563.

Aabakken L. Efectele secundare ale intestinului subțire ale medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999;11:383-388.

Bjarnason I, Takeuchi K. Permeabilitatea intestinală în patogeneza enteropatiei induse de AINS. J Gastroenterol. 2009;44(suppl 19):23-29.

Derikx JP, van Waardenburg DA, Thuijls G, et al. O nouă perspectivă asupra pierderii barierei intestinale în timpul intervențiilor chirurgicale majore non-abdominale. PLoS One. 2008;3:e3954.

Hietbrink F, Besselink MG, Renooij W, și colab. Inflamația sistemică crește permeabilitatea intestinală în timpul endotoxemiei umane experimentale. Şoc.

2009;32:374-378.

Pledger JV, Pearson AD, Craft AW, et al. Permeabilitatea intestinală în timpul chimioterapiei pentru tumorile copilăriei. Eur J Pediatr. 1988;147:123-127.

Fazeny-Dorner B, Veitl M, Wenzel C, et al. Modificări ale permeabilității intestinale în urma polichimioterapiei intensificate IFADIC (ifosfamidă, Adriamicină, dacarbazină). Cancer Chemother Pharmacol. 2002;49:294-298.

Inutsuka S, Takesue F, Yasuda M, et al. Evaluarea permeabilității intestinale după chimioterapia postoperatorie pentru boala malignă umană. Eur Surg Res. 2003;35:22-25.

Bland JS, și colab. Nutriția clinică: o abordare funcțională. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcțională Inc.; 1999.

Johnston SD, Smye M, Watson RG și colab. Testul de permeabilitate intestinală lactuloză-manitol: un test de screening util pentru boala celiacă la adulți. Ann Clin Biochim. 2000;37:512-519.

van Elburg RM, Uil JJ, Kokke FT, et al. Repetabilitate a testului de absorbție a zahărului, folosind lactuloză și manitol, pentru măsurarea permeabilității intestinale pentru zaharuri. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995;20:184-188.

Bjarnason I. Permeabilitatea intestinală. Intestin. 1994;35(1 aprovizionare):S18-S22.

Tang ZF, Ling YB, Lin N și colab. Glutamina și hormonul uman recombinant de creștere protejează funcția barierei intestinale în urma intervenției chirurgicale pentru hipertensiune portală. World J Gastroenterol. 2007;13:2223-2228.

Akobeng AK, Miller V, Stanton J, și colab. Studiu controlat randomizat dublu-orb al dietei polimerice îmbogățite cu glutamină în tratamentul bolii Crohn active. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30: 78-84.

Li Y, Ping X, Yu B și colab. Studiu clinic: profilactic intravenos alanil-glutamina reduce severitatea toxicității gastrointestinale induse de chimioterapie - un studiu randomizat încrucișat. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30:452-458.

Li Y, Yu Z, Liu F și colab. Glutamina orală ameliorează modificările induse de chimioterapie ale permeabilității intestinale și nu interferează cu efectul antitumoral al chimioterapiei la pacienții cu cancer de sân: un studiu prospectiv randomizat. Tumori. 2006;92:396-401.

Den Hond E, Hiele M, Peeters M, et al. Efectul suplimentelor orale de glutamină pe termen lung asupra permeabilității intestinale subțiri la pacienții cu boala Crohn. J Parenter Enteral Nutr. 1999;23:7-11.

Akobeng AK, Miller V, Thomas AG, Richmond K. Suplimentarea cu glutamină și permeabilitatea intestinală în boala Crohn. J Parenter Enteral Nutr. 2000;24:196.

Ohland CL, Macnaughton WK. Bacteriile probiotice și funcția de barieră epitelială intestinală. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2010;298:G807-G819.

Maeda T, Miyazono Y, Ito K, et al. Stresul oxidativ și permeabilitatea paracelulară îmbunătățită în intestinul subțire al șobolanilor tratați cu metotrexat. Cancer Chemother Pharmacol. 2010;65:1117- 1123.

Amasheh M, Andres S, Amasheh S, et al. Efectele de barieră ale factorilor nutriționali. Ann NY Acad Sci. 2009;1165:267-273.

Playford RJ, MacDonald CE, Calnan DP, et al. Administrarea concomitentă a suplimentului alimentar sănătos, colostrul bovin, reduce creșterea acută a permeabilității intestinale indusă de antiinflamatorii nesteroidieni. Clin Sci (Londra). 2001;100:627-633.

Choi HS, Jung KH, Lee SC și colab. Colostrul bovin previne translocarea bacteriană într-un model de șobolan afectat de ischemie/reperfuzie intestinală. J Med Food. 2009;12:37-46.

Quan ZF, Yang C, Li N și colab. Efectul glutaminei asupra modificării permeabilității intestinale postoperatorii timpurii și a relației sale cu răspunsul inflamator sistemic. World J Gastroenterol. 2004;10:1992-1994.

Conejero R, Bonet A, Grau T, et al. Efectul unei diete enterale îmbogățite cu glutamină asupra permeabilității intestinale și a morbidității infecțioase la 28 de zile la pacienții critici cu sindrom de răspuns inflamator sistemic: un studiu randomizat, unic-orb, prospectiv, multicentric. Nutriţie. 2002;18:716-721.

Jian ZM, Cao JD, Zhu XG și colab. Impactul alanil-glutaminei asupra siguranței clinice, echilibrului de azot, permeabilității intestinale și rezultatului clinic la pacienții postoperatori: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat pe 120 de pacienți. J Parenter Enteral Nutr. 1999;23(5 suppl):S62-S66.

Yoshida S, Matsui M, Shirouzu Y, et al. Efectele suplimentelor de glutamină și radiochimioterapiei asupra funcției imune sistemice și a barierei intestinale la pacienții cu cancer esofagian avansat. Ann Surg. 1998;227:485-491.

Zeng J, Li YQ, Zuo XL și colab. Studiu clinic: efectul bacteriilor active de acid lactic asupra funcției barierei mucoase la pacienții cu sindrom de colon iritabil cu predominanță diaree. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:994-1002.

Strowski MZ, Wiedenmann B. Carbohidrații probiotici reduc permeabilitatea intestinală și inflamația în bolile metabolice. Intestin. 2009;58:1044-1045.

Qin HL, Zheng JJ, Tong DN și colab. Efectul hrănirii enterale cu Lactobacillus plantarum asupra permeabilității intestinale și a complicațiilor septice la pacienții cu pancreatită acută. Eur J Clin Nutr. 2008;62:923-930.

Karczewski J, Troost FJ, Konings I, et al. Reglarea proteinelor din joncțiunea strânsă a epiteliului uman de către Lactobacillus plantarum in vivo și efectele protectoare asupra barierei epiteliale. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2010;298:G851-G859.

Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH,

et al. Efectul probioticelor asupra simptomelor gastrointestinale și a permeabilității intestinale subțiri la copiii cu dermatită atopică. J Pediatr. 2004;145:612-616.

Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S. Efectul ingestiei de Lactobacillus asupra modificărilor barierei mucoasei gastrointestinale induse de indometacină la om. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:11-17.

Majamaa H, Isolauri E. Probiotice: o abordare nouă în managementul alergiei alimentare. J Allergy Clin Immunol. 1997;99:179-185.

Garcia Vilela E, De Lourdes De Abreu Ferrari M, Oswaldo Da Gama Torres H, et al. Influența Saccharomyces boulardii asupra permeabilității intestinale a pacienților cu boala Crohn în remisie. Scand J Gastroenterol. 2008;43:842-848.

Andre F, Andre C, Feknous M, et al. Permeabilitatea digestivă la molecule de diferite dimensiuni și la cromoglicat de sodiu în alergia alimentară. Alergie Proc. 1991;12: 293-298.

Falth-Magnusson K, Kjellman NI, Magnusson KE, et al. Permeabilitatea intestinală la copiii sănătoși și alergici înainte și după tratamentul cu cromoglicat de sodiu evaluată cu polietilenglicoli de diferite dimensiuni (PEG 400 și PEG 1000). Clin Alergy. 1984;14:277-286.

Teste de laborator pentru determinarea stării vitaminei

Joseph E. Pizzorno, ND

P INTRODUCERE

Evaluarea de laborator a stării vitaminelor este o provocare semnificativă pentru clinician. Deși măsurarea nivelurilor din sânge și ser este ușor disponibilă, valoarea lor clinică este limitată la detectarea deficiențelor severe. Detectarea deficiențelor funcționale necesită mult mai multă sofisticare.

p EVALUAREA STADIULUI VITAMINIC

Consultați Tabelul 21-1 pentru teste de laborator și intervale optime pentru vitaminele comune.1-5

Vitamine solubile în apă

Acid ascorbic (vitamina C)

Evaluarea vitaminei C este deosebit de dificilă deoarece ascorbatul se oxidează ușor în probele de analiză. În plus, nivelurile serice reflectă absorbția recentă din dietă, mai degrabă decât nivelurile reale ale țesuturilor. Cercetări recente într-un model animal de deficiență de vitamina C (șoarecele Gulo) au demonstrat în mod clar că un aport alimentar care nu duce la saturația serică a vitaminei C are ca rezultat deficite tisulare.6 Saturația în ser a vitaminei C a fost necesară pentru a obține concentrații tisulare similare cu animalele de tip sălbatic, care pot sintetiza ascorbat. La om, saturația maximă a serului de la administrarea orală a fost estimată a fi de aproximativ 1/60 din cea atinsă cu administrarea intravenoasă, evidențiind incapacitatea nivelurilor serice de a prezice funcția fiziologică optimă. Popularul test de ascorbat lingual nu pare a fi de încredere, deoarece nu se corelează bine cu nivelurile leucocitelor sau serice. Testul de încărcare, dacă este controlat cu atenție, este probabil cel mai precis, deși intervalele standard bune nu au fost încă determinate. În cele din urmă, descoperirea enzimelor dependente de ascorbat implicate în

căile de semnalizare celulară și modularea epigenetică oferă posibilitatea unei analize mai funcționale în viitor, deși, din păcate, nu este disponibilă în prezent o analiză definitivă.9

Biotina

Biotina este un complex de vitamine B afectat în special de antibioticele orale. Mâncarea este o sursă săracă a acestei vitamine, făcându-i pe oameni mai dependenți de sursele florei intestinale. Creșterea 3-hidroxiizovaleratului (3-HIA) din cauza deficienței enzimei dependente de biotină pare o măsură utilă. În plus, două studii recente în care voluntari sănătoși au fost deficienți în mod intenționat de biotină au sugerat că nivelurile urinare crescute de 3-HIA-carnitină ar putea fi un indicator sensibil, chiar și pentru o deficiență marginală. Acest lucru oferă o precizie mai mare și este mai puțin predispus la erori de laborator decât 3-HIA urinară tradițională.10,11 Nivelurile plasmatice de 3-HIA-carnitină se pot dovedi, de asemenea, a fi un marker sensibil și reduc dependența de funcția renală pentru o determinare precisă, un aspect important în timpul sarcinii.12

Folat

Folatul seric este prea mult afectat de consumul recent pentru a fi util din punct de vedere clinic. Nivelurile de homocisteină pot fi crescute din cauza deficienței de vitamine B6 și/sau B12, precum și de acid folic. Folatul eritrocitar este mai precis și este considerat un indicator mai fiabil al stării țesuturilor. Evaluarea stării altor vitamine B, în special B12,

TEST DE NUTRIENTI	NIVEL ACEPTABIL	TEST DE NUTRIENTI	NIVEL ACEPTABIL
Solubil în apă			

Date de la referințele 1-5.

ALT, alanin aminotransferaza; AST, aspartat aminotransferaza; EGOT, transaminaza oxaloacetică glutamică eritrocitară; EGPT, transaminaza piruvică glutamică eritrocitară: FAD, dinucleotidă flavină adenină; H2O2, peroxid de hidrogen; NAD, nicotinamidă adenin dinucleotidă; NADR, nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat; RBC, globule roșii; globule albe WBC.

poate fi necesar pentru a exclude o deficiență de folat. Deși prezența hipersegmentării neutrofilelor a fost folosită pentru a identifica deficitul de folat, acest lucru apare și în cazul deficitului de B12 și fier, făcându-l un marker foarte nespecific.13

niacina

Deși măsurarea acidului nicotinic din sânge nu este foarte fiabilă, măsurarea metaboliților săi oferă o evaluare a funcției utilă clinic. Mai multe teste pentru metaboliți sunt acum disponibile, inclusiv nivelurile urinare de 2-piridonă 5-carboximidă și w-metilnicotinamidă.14,15.

Acid pantotenic

Acidul pantotenic seric nu corespunde bine cu aportul alimentar, deși nivelurile eritrocitelor sunt mai strâns corelate.16 Măsurarea excreției urinare a acidului pantotenic pare fiabilă.

Piridoxina

Sunt disponibile mai multe proceduri pentru evaluarea stării vitaminei B6. Din păcate, nu a fost stabilit un acord substanțial cu privire la cea mai bună metodologie, deoarece variațiile fenotipurilor modifică semnificativ rezultatele testelor funcționale și de încărcare. Forma activă a piridoxinei (piridoxal 5'-fosfat [P5P]) este implicată în aproximativ 60 de enzime, astfel încât activitatea deficitară a acestor enzime poate fi măsurată ca evaluare funcțională a piridoxinei. Nivelurile plasmatice ale P5P par a fi un indicator funcțional mai bun decât nivelurile eritrocitelor, cel puțin la pacienții cu poliartrită reumatoidă. P5P nu pare a fi de încredere în timpul sarcinii sau în faza acută a infarctului miocardic și ar trebui utilizate alternative. Acidul 4-piridoxic urinar este un marker util numai al aportului recent, în timp ce activarea eritrocitar aminotransferazei (EAST) și eritrocitar alaninaminotransferazei (EALT) de către piridoxal fosfat poate fi un indicator mai bun al stării pe termen lung.

Riboflavină

Cea mai comună măsură a riboflavinei este activitatea glutation reductazei celulelor roșii din sânge (RBC). Enzima este stimulată in vitro prin adăugarea de flavin adenin dinucleotid și exprimată ca coeficient de activare a glutation reductază eritrocitară (EGRAC). Un EGRAC mai mare de 1,30 este de obicei folosit ca limită (cu valori mai mari care indică o stare suboptimă), deși un studiu recent a sugerat că acest prag pentru deficiență ar putea fi necesar să fie crescut. Același studiu a demonstrat, de asemenea, că suplimentarea cu riboflavină a provocat o creștere a statusului hemoglobinei în rândul femeilor cu cel mai mic aport de riboflavină, în ciuda faptului că nu se modifică aportul sau absorbția de fier.22 EGRAC nu este de încredere la persoanele cu deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază. În această populație, piridoxamină fosfat oxidaza poate fi mai adecvată.23 Nivelurile riboflavinei din sânge nu sunt de încredere din cauza dificultăților tehnice de măsurare. În cele din urmă, nivelurile de homocisteină pot fi relevante pentru cei cu variații genetice în gena etilentetrahidrofolat reductază. Persoanele cu genotipul TT al polimorfismului C677 T pot avea nevoi crescute de riboflavină.24

Tiamina

Cea mai comună măsură a tiaminei este activitatea transketolazei eritrocitare. Enzima este stimulată in vitro prin adăugarea de tiamină pirofosfat. Creșterea activității mai mare de

15% indică o deficiență funcțională. Testul nu este de încredere la pacienții cu diabet zaharat, anemie pernicioasă sau un bilanț negativ semnificativ de azot. De exemplu, dovezi tot mai mari au indicat că la pacienții cu diabet zaharat există o deficiență tisulară de tiamină și poate crește riscul de complicații vasculare și neurologice. În ciuda reducerii semnificative a nivelurilor plasmatice de tiamină în rândul persoanelor cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2, activitatea transketolazei eritrocitare a rămas normală, în mare parte din cauza unei reglări în creștere a nivelurilor de transportor de tiamină RBC.25,26 Progresele în tehnologia cromatografiei lichide de înaltă performanță permit acum măsurarea directă fie a sângelui integral, fie a eritrocitei, alternativă care poate fi eritrovaluabilă.

În plus, se utilizează măsurarea aminoacizilor și a analogilor lor cetoacizi care sunt excretați în deficiența de tiamină. (Vezi Brally și Lord4 pentru o discuție mai completă.)

Vitamina B12

Nivelurile serice de vitamina B]2 sunt de o oarecare valoare, deși nu urmăresc foarte bine nivelul lichidului cefalorahidian și doar o mică parte (20% până la 30%) din nivelurile totale de cobalamină sunt legate de transcobalamină și absorbite prin captarea celulară mediată de receptor. De asemenea, dimensiunea celulelor eritrocitare nu este de încredere, deoarece semnele și simptomele neurologice pot preceda macrocitoza cu 6 până la 12 luni.

O analiză recentă a constatat că nivelurile serice de holotranscobalamină pot fi procedura optimă de diagnostic de primă linie, cel puțin în rândul pacienților vârstnici. S-a sugerat că este unul dintre cei mai timpurii markeri ai echilibrului B]2 negativ, iar acuratețea sa diagnostică nu este afectată de insuficiența renală, o problemă cu nivelurile totale de cobalamină și acid metilmalonic.29,30.

Măsurarea acidului metimalonic urinar sau seric este considerată destul de sensibilă și specifică la cei cu funcție renală sănătoasă, mai ales atunci când este exprimată ca raport cu măsurarea creatininei urinare.31,32 Concentrațiile crescute de homocisteină pot indica deficiență, dar nu este specifică B]2.

Vitamine solubile în grăsimi

Vitamina A

Deși biopsia hepatică este cea mai precisă metodă de evaluare a vitaminei A, alte metodologii mai puțin invazive și mai puțin costisitoare sunt mai potrivite. Ca și în cazul majorității altor nutrienți, nivelurile serice de vitamina A scad semnificativ numai după ce rezervele tisulare au fost epuizate și sunt supuse numeroaselor provocări de laborator, precum și altor factori (de exemplu, infecție, starea proteinei). Proteina seric de legare a retinolului este uneori folosită ca alternativă la retinolul seric, deoarece evită multe dintre aceste complicații, deși este, de asemenea, susceptibilă la scăderi artificiale din cauza inflamației sau a malnutriției proteice. testul detectează precoce deficiența acestui nutrient și oferă o alternativă utilă (vezi capitolul 26). În cele din urmă, având în vedere variația

capacității de a converti Ș-carotenul în retinol, utilizarea nivelurilor plasmatice de caroten nu este probabil un marker util al stării vitaminei A.36

Vitamina D

Deficiența larg răspândită de vitamina D a câștigat un grad mult mai mare de recunoaștere, majoritatea recomandărilor fiind bazate pe nivelurile de vitamina D 25(OH). Majoritatea indicatorilor funcționali, cum ar fi nivelurile de hormon paratiroidian, indică un nivel de 25(OH) vitamina D mai mare sau egal cu 80 nmol/L ca fiind suficient, deși unele dovezi au sugerat că niveluri mai mari ar putea fi optime, în special pentru prevenirea cancerului.37-39.

Vitamina E

În ciuda faptului că aportul alimentar de y-tocoferol este de zece ori mai mare decât a-tocoferol, preferința proteinei de transfer de a-tocoferol pentru a-tocoferol are ca rezultat niveluri serice mult mai mari, motiv pentru care acesta din urmă este adesea folosit ca biomarker. Dovezile emergente sugerează că, în ciuda ușurinței în măsurare și a suplimentării pe scară largă cu a-tocoferol, tocoferolii amestecați (cum ar fi forma Y) sunt probabil de o importanță fiziologică mai mare.40,41 Din păcate, nivelurile optime ale altor biomarkeri nu au fost încă stabilite, deși o analiză a raportat un nivel de Y-tocoferol ajustat pentru a ajusta, de asemenea, nivelul de vitamina E/L2. nivelurile la nivelurile de lipide, cum ar fi trigliceridele sau colesterolul, acesta din urmă fiind mai frecvent utilizat.

Nivelurile adipoase și trombocitelor au fost sugerate a fi biomarkeri mai buni, la fel ca și celulele cu receptori de lipoproteine cu densitate scăzută, cum ar fi leucocitele mononucleare și celulele mucoasei bucale.43

Vitamina K

În ultimii ani, a fost recunoscută importanța vitaminei K pentru alte funcții fiziologice decât coagularea sângelui, inclusiv funcții legate atât de bolile osoase, cât și de cele vasculare. Din acest motiv, metodele tradiționale de evaluare, cum ar fi testele de protrombină și de coagulare, pot să nu fie markeri suficienți ai statusului vitaminei K, cel puțin în ceea ce privește aceste alte funcții.44 Markeri funcționali mai buni pot fi nivelurile serice de osteocalcină necarboxilată (ucOC) sau poate un raport seric OC carboxilat și OC total seric. O analiză a sugerat că un procent de ucOC mai mare de 20 este probabil optim, deși variațiile genetice pot modifica acest lucru într-o oarecare măsură.45-47

P CONCLUZIE

După cum este descris aici, multe proceduri sunt acum disponibile pentru evaluarea stării funcționale a vitaminelor. Deși cercetările continuă în acest domeniu important, cititorul este sfătuit să studieze cu atenție discuția despre profilarea acizilor organici urinari (vezi capitolul 28). Utilizarea produselor metabolice excretate prin urină permite clinicianului o

specificitate mult mai mare în recunoașterea sistemelor enzimatice disfuncționale, fie că acestea se datorează deviațiilor genetice sau deficiențelor nutriționale.

REFERINȚE

Tierney LM, McPhee SJ, Papdakis MA. Diagnostic medical și tratament actual. Stamford, CT: Appleton & Lange; 2001:1239-1244.

Rubenstein E, Federman DD. Medicină științifică americană. New York: Scientific American; 2004:1-15.

Werbach domnule. Manual de medicina nutritionala. Tarzana, CA: Third Line Press; 1999.

Brally J, Lord RS. Evaluări de laborator în medicina moleculară. Norcross, GA: Institutul pentru Progrese în Medicină Moleculară; 2001.

Colaborarea cercetătorilor de reducere a homocisteinei. Scăderea homocisteinei din sânge cu suplimente pe bază de acid folic: meta-analiză a studiilor randomizate. BMJ. 1998;316:894-898.

Vissers MC, Bozonet SM, Pearson JF, et al. Aportul alimentar de ascorbat afectează concentrațiile tisulare la starea de echilibru la șoarecii cu deficit de vitamina C: deficiență tisulară după un aport suboptim și biodisponibilitate superioară dintr-o sursă de hrană (kiwi). Am J Clin Nutr. 2011;93(2):292-301.

Padayatty SJ, Sun H, Wang Y. Farmacocinetica vitaminei C: implicații pentru utilizarea orală și intravenoasă. Ann Intern Med. 2004;140(7):533-537.

Cullen JJ. Ascorbatul induce autofagie în cancerul pancreatic. Autofagie. 2010;6(3):421-422.

Page EL, Chan DA, Giaccia AJ, et al. Stabilizarea factorului 1alfa inductibil de hipoxie în condiții nonhipoxice: rolul oxidării și epuizarea ascorbatului intracelular. Celulă Mol Biol. 2008;19(1):86-94.

Horvath TD, Stratton SL, Bogusiewicz A, și colab. Măsurarea cantitativă a excreției urinare a 3-hidroxiizovaleril carnitinei prin LC-MS/MS ca indicator al statusului biotinei la om. Anal Chim. 2010;82(22):9543-9548.

Stratton SL, Horvath TD, Bogusiewicz A, et al. Excreția urinară a 3-hidroxiizovarilcarnitinei este un indicator precoce și sensibil al deficienței marginale de biotină la om. J Nutr. 2011;141(3):353-358.

Stratton SL, Horvath TD, Bogusiewicz A, et al. Concentrația plasmatică de 3-hidroxi-izovaleril carnitină este un indicator precoce și sensibil al deficienței marginale de biotină la om. Am J Clin Nutr. 2010;92(6):1399-1405.

Sipahi T, Tavil B, Unver Y. Hipersegmentarea neutrofilelor la copiii cu anemie cu deficit de fier. Pediatr Hematol Oncol. 2002;19(4):235-238.

Seal AJ, Creeke PI, Dibari F, et al. Statutul scăzut și deficitar de niacină și pelagra sunt endemice în Angola postbelică. Am J Clin Nutr. 2007;85(1):218-224.

Fu CS, Swendseid ME, Jacob RA, et al. Markeri biochimici pentru evaluarea statusului niacinei la bărbați tineri: nivelurile coenzimelor niacină eritrocitară și triptofan plasmatic. J Nutr. 1989;119(12):1949-1955.

Eissenstat BR, Wyse BW și colab. Statutul de acid pantotenic al adolescenților. Am J Clin Nutr. 1986;44(6):931-937.

Chiang EP, Bagley PJ, Roubenoff R și colab. Concentrația plasmatică de piridoxal 5'-fosfat este corelată cu indicii funcționali ai vitaminei B-6 la pacienții cu poliartrită reumatoidă și starea marginală a vitaminei B-6. J Nutr. 2003;133(4):1056-1059.

Lin PT, Cheng CH, Liaw YP și colab. Nivelul scăzut de piridoxal 5'-fosfat este asociat cu risc crescut de boală coronariană. Nutriţie. 2006;22(11-12):1146-1151.

Cheng CH, Lin PT, Liaw YP și colab. Piridoxalul 5'-fosfat plasmatic și proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate sunt asociate în mod independent cu un risc crescut de boală coronariană. Nutriţie. 2008;24(3):239-244.

Hansen CM, Shultz TD, Kwak HK și colab. Evaluarea statusului vitaminei B-6 la femeile tinere care consumă o dietă controlată care conține patru niveluri de vitamina B-6 oferă o necesitate medie estimată și alocația alimentară recomandată. J Nutr. 2001;131(6):1777-1786.

Woolf K, Manore MM. Homocisteină plasmatică crescută și statut scăzut de vitamina B-6 la femeile în vârstă care nu suplimentează cu artrită reumatoidă. J Am Dieta Asoc. 2008;108(3):443-453:discuție 454.

Powers HJ, Hill MH, Mushtaq S, și colab. Corectarea unui deficit marginal de riboflavină îmbunătățește starea hematologică la femeile tinere din Regatul Unit (RIBOFEM). Am J Clin Nutr.

2011;Iun;93(6):1274-1284.

Mushtaq S, Su H, Hill MH, et al. Activitatea eritrocitară piridoxamină fosfat oxidază: un potențial biomarker al statusului riboflavinei? Am J Clin Nutr. 2009;90(5):1151-1159.

Hoey L, McNulty H, Strain JJ. Studii ale răspunsurilor biomarkerilor la intervenția cu riboflavină: o revizuire sistematică. Am J Clin Nutr. 2009;89(6):1960-1980.

Rabbani N, Thornalley PJ, et al. Rolul emergent al terapiei cu tiamină pentru prevenirea și tratamentul nefropatiei diabetice în stadiu incipient. Diabet Obes Metab. 2011;iul; 13(7):577-583.

Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, et al. Prevalența ridicată a concentrației plasmatice scăzute de tiamină în diabet este legată de un marker al bolii vasculare. Diabetologia. 2007;50(10):2164-2170.

Lima LF, Leite HP, Taddei JA. Concentrații scăzute de tiamină în sânge la copii la internarea în secția de terapie intensivă: factori de risc și semnificație prognostică. Am J Clin Nutr. 2011;93(1):57-61.

Talwar D, Davidson H, Cooney J, și colab. Starea vitaminei B(1) evaluată prin măsurarea directă a pirofosfatului de tiamină în eritrocite sau sânge integral prin HPLC: comparație cu testul de activare a transketolazei eritrocitare. Clin Chem. 2000;46(5):704-710.

Valente E, Scott JM, Ueland PM și colab. Acuratețea diagnosticului a holotranscobalaminei, acidului metilmalonic, cobalaminei serice și a altor indicatori ai stării vitaminei B12 din țesut la vârstnici. Clin Chem. 2011;Iun;57(6):856-863.

Bamonti F, Moscato GA, Novembrino C,

et al. Determinarea concentrațiilor serice de holotranscobalamină cu testul AxSYM activ B(12): evaluarea punctului de limită în laboratorul clinic. Clin Chem Lab Med. 2010;48(2):249-253.

Clarke R, Sherliker P, Hin H, și colab. Detectarea deficitului de vitamina B12 la persoanele în vârstă prin măsurarea vitaminei B12 sau a fracției active a vitaminei B12, holotranscobalamina. Clin Chem. 2007;53(5):963-970.

Vogiatzoglou A, Oulhaj A, Smith AD. Determinanți ai acidului metimalonic plasmatic într-o populație mare: implicații pentru evaluarea stării vitaminei B12. Clin Chem. 2009;55(12):2198-2206.

de Pee S, Dary O. Indicatori biochimici ai deficitului de vitamina A: retinolul seric și proteina de legare a retinolului seric. J Nutr. 2002;132(suppl 9):2895S-2901S.

Gorstein JL, Dary O, Pongtorn și colab. Fezabilitatea utilizării proteinei de legare a retinolului din probele de sânge capilar pentru a estima concentrațiile serice de retinol și prevalența deficienței de vitamina A în medii cu resurse reduse. Sănătate Publică Nutr. 2008;11(5):513-520.

Baeten JM, Richardson BA, Bankson DD și colab. Utilizarea proteinei serice de legare a retinolului pentru predicția deficienței de vitamina A: efectele infecției cu HIV-1, malnutriția proteică și răspunsul în faza acută. Am J Clin Nutr. 2004;79(2):218-225.

Leung WC, Hessel S, Meplan C, et al. Două polimorfisme obișnuite de un singur nucleotide în gena care codifică beta-carotenul 15,15'-monoxigenaza modifică metabolismul beta-carotenului la femeile voluntare. FASEB J. 2009;23(4):1041-1053.

Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM și colab. Vitamina D și sănătatea musculo-scheletică, boli cardiovasculare, autoimunitate și cancer: recomandări pentru practica clinică. Autoimmun Rev. 2010;9(11):709-715.

Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Stare scăzută de vitamina D: definiție, prevalență, consecințe și corecție. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(2):287-301.

Garland CF, French CB, Baggerly LL și colab. Doze de supliment de vitamina D și 25-hidroxivitamina D seric în intervalul asociat cu prevenirea cancerului.

Anticancer Res. 2011;31(2):607-611.

Usoro OB, Mousa SA. Formele de vitamina E în boala Alzheimer: o revizuire a experiențelor controversate și clinice. Crit Rev Food Sci Nutr. 2010;50(5):414-419.

Devaraj S, Leonard S, Traber MG, et al. Suplimentarea cu gamma-tocoferol în monoterapie și în combinație cu alfa-tocoferol modifică biomarkerii stresului oxidativ și ai inflamației la subiecții cu sindrom metabolic. Free Radic Biol Med. 2008;44(6):1203-1208.

Traber MG. Mecanisme de reglare a vitaminei E. Annu Rev Nutr. 2007;27:347-362.

Morrissey PA, Sheehy PJ. Nutritie optima: vitamina E. Proc Nutr Soc. 1999;58(2):459-468.

Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C, et al. Vitamina de coagulare care a devenit omnipotentă. Tromb Haemost. 2007;98(1):120-125.

Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, et al. Suplimentarea cu doze mari de vitamina K reduce incidența fracturilor la femeile aflate în postmenopauză: o revizuire a literaturii. Nutr Res. 2009;29(4):221-228.

McKeown NM, Jacques PF, Gundberg CM. Determinanți dietetici și non-dietetici ai măsurilor biochimice ale vitaminei K la bărbați și femei. J Nutr. 2002;132(6):1329-1334.

Nimptsch K, Nieters A, Hailer S, et al. Asocierea dintre aportul alimentar de vitamina K și osteocalcina subcarboxilată seric este modulată de genotipul epoxid reductazei vitaminei K. Br J Nutr.

2009;101(12):1812-1820.

CAPITOLUL 22

Testarea malabsorbției lactozei

Tina Kaczor ND, FABNO și Jeff Baker, ND, DHANP, CCH

CUPRINS CAPITOLUL

P INTRODUCERE

Malabsorbția lactozei rezultă din incapacitatea de a digera corect lactoza, dizaharida găsită în laptele de mamifere. Lactaza este o enzimă din marginea periei (microvili) a intestinului subțire, responsabilă pentru scindarea lactozei în monozaharide absorbabile. Deficitul de enzimă lactază duce la malabsorbția lactozei, deoarece intestinul nu este capabil să absoarbă diazaharida mai mare. Când simptome precum diareea, balonarea, flatulența sau disconfortul abdominal rezultă din această malabsorbție, se pune diagnosticul de intoleranță la lactoză. Intoleranța la lactoză afectează aproximativ 25% dintre americani și 75% dintre adulți din întreaga lume.1 După cum se arată în tabelul 22-1, afecțiunea apare la oameni de toate mediile etnice, cu o prevalență de aproape 100% observată la asiatici. În Statele Unite, prevalența este similară cu țara de origine, cu cele mai mari rate la afro-americani, hispanici americani, asiatici americani și nativi americani.2

Natura generalizată a simptomelor abdominale de intoleranță la lactoză poate întuneca diagnosticul adecvat3, rezultând în gestionarea simptomelor prin intervenție medicală. Cu toate acestea, atunci când este diagnosticată corect, intoleranța la lactoză poate fi tratată prin educarea pacientului, suplimentare cu lactază și modificări ale dietei4, eliminând necesitatea intervențiilor medicale. La pacienții care prezintă simptome, un istoric nutrițional și măsuri obiective de malabsorbție la lactoză pot duce la diagnosticul de

intoleranță la lactoză. Măsurile obiective pentru apariția inadecvată a lactozei includ testarea pH-ului scaunului, testarea toleranței la lactoză și testarea respirației la hidrogen/metan. În plus, testele genomice sunt, de asemenea, disponibile pentru a evalua prezența sau absența polimorfismelor legate de deficiența enzimei lactază.

Controverse înconjoară subiectul intoleranței la lactoză care decurge din scăderea dramatică a consumului de lactate care poate rezulta în urma diagnosticului acesteia. Numeroase studii au arătat o corelație între scăderea consumului de lactate și o creștere a afecțiunilor dependente de calciu, cum ar fi osteoporoza, bolile de inimă și cancerul de colon. Deoarece lactatele sunt cele mai bogate și mai bine absorbite surse alimentare de calciu, trebuie făcut un diagnostic atent înainte ca aceste alimente să fie eliminate din dieta pacientului. Limitarea alimentară a alimentelor bogate în calciu ar trebui făcută numai în contextul intoleranței la lactoză dovedite în mod obiectiv. Mulți pacienți cu malabsorbție a lactozei sunt capabili să consume cantități moderate de lactoză fără

Prevalența intoleranței la lactoză în funcție de grupul etnic

TABELUL 22-1

simptome, astfel încât atât diagnosticul cât și tratamentul trebuie urmărite sub îndrumări profesionale.11

p FIZIOLOGIE

Lactoza este o dizaharidă care poate fi hidrolizată de enzima lactază lactază-florizin hidrolază (LPH) în glucoză și galactoză, care sunt absorbite activ în intestinul subțire (Figura 22-1). Când activitatea LPH este scăzută în marginea periei (microvili) a duodenului distal și a jejunului proximal, atunci rezultă malabsorbția lactozei. Prezența malabsorbției lactozei nu duce întotdeauna la intoleranță la lactoză. Numai atunci când cantitatea de lactoză ingerată depășește capacitatea digestivă, lactoza persistă în lumen, ajungând în cele din urmă la colon, unde poate duce la reținerea osmotică a lichidelor și la fermentația bacteriană, provocând astfel simptomele caracteristice intoleranței la lactoză (vezi Figura 22-1).12 Prin urmare, simptomele intoleranței la lactoză necesită adesea mai mulți factori care contribuie la deficitul de LPH1 la deficiența relativ mare la lactoză (vezi Figura 22-1). încărcătură, (2) dismotilitate intestinală13 (3) tranzit rapid al intestinului subțire, (4) sensibilitate viscerală crescută14 și/sau (5) flora intestinală alterată.15

p DEFICIENTA DE LACTOZA DE TIP ADULT (PRIMAR).

Majoritatea populației lumii are o scădere normală a sintezei LPH după înțărcare. Acest genotip comun autozomal recesiv conferă fenotipul deficitului primar de lactază (nonpersistența lactază). Din punct de vedere genetic, secvențele de nucleotide din regiunea de amplificare distală a genei LCT (cromozomul 2), care codifică LPH, par responsabile pentru această pierdere programată de dezvoltare a transcripției.16

Se teoretizează că menținerea capacității de a digera lactoza la vârsta adultă (persistența lactazei) este rezultatul unei mutații genetice evolutive relativ noi, care a apărut după domesticirea animalelor de fermă.17 Conservarea sintezei lactazei a fost asociată cu mai multe polimorfisme nucleotidice distincte (SNP) în regiunea distală de amplificare a genei LCT3910C—>1T3910. —13915T>G, —14010G>C). Deși prezența oricăror acestor SNP sugerează persistența lactază, absența lor nu echivalează cu nepersistența lactază, deoarece se pare că există și alte SNP care nu au fost încă determinate.18

P DEFICIENTĂ DE LACTAZĂ DOBĂTITĂ (SECONDARĂ).

Deoarece LPH este situat la marginea periei (microvili) a celulelor mucoasei intestinale, deficiența de LPH poate fi secundară bolilor care afectează aceste celule. Intoleranța la lactoză a fost observată ca o trăsătură secundară în boala celiacă, sprue tropicală, gastroenterita acută, mucozită indusă de chimioterapie, 20 fibroza chistică, alcoolism, 21 radioterapia pelvină22 și boala Crohn. activitate.24

P DEFICIT CONGENITAL DE LACTAZĂ

Deficitul congenital de lactază este o eroare congenitală rară a metabolismului, caracterizată prin activitate lactază foarte scăzută sau absentă în microvilozitățile intestinale la naștere.

Spre deosebire de mutațiile de non-persistență a lactază, care afectează regiunile amplificatoare din amonte ale LCT, mutațiile în gena LCT în sine par să fie responsabile pentru deficitul congenital de lactază.25 Simptomele clinice includ diaree severă, deshidratare și malnutriție și apar adesea în prima săptămână cu consumul de lactoză. Separat, copiii prematuri pot prezenta simptome de deficit de lactază dacă se nasc înainte de 34 de săptămâni de gestație, o afecțiune numită deficit de lactază de dezvoltare.26 După cum era de așteptat, prematurii pot dobândi funcția enzimei lactază în timp.

INTOLERANȚA LA P LACTOZĂ VERSUS ALERGIA LA LACTE

Intoleranța la lactoză și alergia la lactate sunt patologii separate. Intoleranța la lactoză rezultă din digestia defectuoasă a carbohidraților din lactate (lactoză), în timp ce alergia la lactate este un răspuns imun la proteinele lactate (de exemplu, cazeină, lactalbumină, zer). Alergia la lactate poate implica reacții (de exemplu, anafilaxia sistemică) care afectează tractul gastrointestinal, pielea, tractul respirator sau mai multe sisteme. Aceste reacții imediate sunt adesea mediate de imunoglobulina-E (IgE) și pot provoca morbiditate severă și chiar deces; totuși, în astfel de cazuri, eliminarea alimentară a produselor lactate este asociată cu un prognostic bun.27 Prevalența reacției alergice mediate de IgE la proteinele lactate în populația generală este estimată la 1% până la 3%, fiind cea mai mare la sugari și cea mai scăzută la adulți. Cu toate acestea, prevalența reacțiilor alergice mediate de IgG poate fi mai mare.

p DIAGNOSTICUL INTOLERANȚEI LA LACTOZĂ

Suspiciunea clinică de intoleranță la lactoză trebuie crescută atunci când alimentele care conțin lapte sau produse lactate produc simptome de gaze, balonare, crampe sau diaree (Caseta 22-1). Un curs scurt de manipulare alimentară, cu îndepărtarea atentă a produselor care conțin lapte, poate întări cazul intoleranței la lactoză ca diagnostic. Pentru a confirma diagnosticul ar trebui să se utilizeze testarea acidității scaunului, testarea orală a toleranței la lactoză, testele respiratorii pentru hidrogen și metan și/sau evaluarea genomică pentru haplotipurile LCT. Deoarece prezența deficitului de lactază nu duce întotdeauna la intoleranță la lactoză, testarea genomică nu ar trebui să fie niciodată folosită ca unic determinant în diagnostic. Testarea respirației oferă cel mai fiabil mijloc neinvaziv de a determina malabsorbția la lactoză, dar trebuie utilizat în contextul simptomologiei pentru a stabili diagnosticul de intoleranță la lactoză. În schimb, un test de respirație pozitiv cuplat cu absența haplotipării LCT care indică deficiența primară de lactază sugerează o cauzalitate secundară, al cărei diagnostic trebuie urmărit.

Au existat rezultate contradictorii în ceea ce privește prezența intoleranței la lactoză la pacienții cu sindrom de colon iritabil (IBS). Prin definiție, diagnosticul de IBS este un diagnostic funcțional care se face atunci când toate cauzele organice ale simptomelor au fost excluse. Cu toate acestea, studiile au arătat că pacienții cu IBS au o rată ridicată de intoleranță la lactoză, cu rezoluția simptomelor IBS după

CASETA 22-1 Simptome ale intoleranței la lactoză

Indigestie Balonare Flatulență Greață

Diaree Eșecul de a prospera

Crampe abdominale limitarea sau eliminarea lactozei.28-30 Rana et al31 au descoperit că pacienții cu IBS predominant diaree au avut o incidență mai mare a intoleranței la lactoză (82%) decât pacienții care aveau fie IBS de tip spastic, fie caracteristici ale ambelor tipuri de IBS. Din acest motiv, intoleranța la lactoză trebuie investigată întotdeauna în cazurile de IBS, afecțiune care afectează până la 20% dintre americani.32

O serie de studii au sugerat că intoleranța tranzitorie la lactoză este, de asemenea, asociată cu colica infantilă.33,34 Pentru copiii susceptibili cu maldigestie a lactozei, doar 12 grame de lactoză (~1 cană de lapte) pe zi s-a dovedit a fi asociată cu dureri abdominale crescute.35

Istoricul nutrițional

Trebuie obținut un istoric detaliat al consumului mediu al pacientului de alimente care conțin lactoză. Adesea, pacienții nu consideră iaurtul, înghețata, laptele cu ciocolată și laptele ingerat cu cereale ca surse importante de lactoză. De asemenea, s-ar putea să nu știe că lactoza este adăugată la multe produse nelactate pentru a oferi textură, aromă și rumenire și pentru a absorbi arome, arome și coloranți alimentari (caseta 22-2). În plus, datorită capacității sale excelente de legare, lactoza este conținută în multe medicamente și produse fără prescripție medicală (caseta 22-3). Identificarea tuturor surselor de lactoză este necesară pentru (1) a identifica potențiala relație dintre simptomele gastrointestinale și consumul de lactoză și (2) pentru a dezvolta o dietă eficientă fără lactoză, dacă este necesar.

Testare empirice (probă de eliminare a produselor lactate din dietă)

Dacă pacientul prezintă simptome după ce a consumat produse alimentare care conțin lactoză, o excludere temporară a tuturor produselor care conțin lactoză din dietă ca procedură de diagnostic preliminară poate fi utilă. Cu toate acestea, diagnosticul de intoleranță la lactoză nu trebuie să se bazeze doar pe eliminarea produselor lactate. Acest test subiectiv poate induce în eroare dacă sursele ascunse de lactoză (vezi Caseta 22-3) nu sunt îndepărtate sau dacă simptomele care nu au legătură scad în mod coincident în această perioadă.36

CASETA 22-2 Surse de lactoză

Surse evidente

Lapte (intreg, degresat, praf uscat, evaporat)

Brânzeturi

Unt, multe margarine

Lapte de capră

Jumătate și jumătate de cremă

Înghețată și multe șerbeturi

Iaurt

Surse ascunse

Îndulcitori artificiali care conțin lactoză

Paine, biscuiti si biscuiti, gogosi facute cu lapte

Pâine pe alimente prăjite

Micul dejun și cereale pentru copii care conțin substanțe solide din lapte

Alimente cu unt sau cremă (supe și legume)

Amestecuri de prajituri si budinca, multe glaturi

Bomboane cu ciocolata cu lapte

Prajituri facute cu lapte

Hot-dogs, carne de prânz, cârnați, haș, carne procesată și conserve Maioneza și sosuri de salată făcute cu lapte

Creme nelactate (cu excepția cafelei bogate)

CASETA 22-3 Medicamente eliberate pe bază de rețetă și fără prescripție medicală care conțin lactoză

Testarea scaunului

Fermentarea dizaharidelor nedigerate de orice fel în interiorul colonului are ca rezultat supraproducția de acizi grași de către bacteriile colonice, ceea ce scade pH-ul scaunului. pH-ul scaunului normal este între 6,0 și 7,0 la copiii mici și la adulți. Deși sugarii pot avea, în mod normal, un pH mai scăzut din cauza unei diete bogate în lactoză, pH-ul mai mic de 5,3 sugerează o maldigestie. Deși testarea pH-ului poate fi utilizată pentru a ridica suspiciunea clinică de malabsorbție, este necesară o analiză suplimentară pentru a stabili un diagnostic de intoleranță la lactoză.

Testarea respirației

Testarea respirației este metoda de alegere pentru diagnosticarea defectuoasă a digestiei lactozei.37 Este sensibilă și specifică38, simplu de efectuat, neinvaziv și ieftin.36 Testarea respirației se bazează pe capacitatea microbilor intestinali de a fermenta carbohidrații, în acest caz lactoză, producând hidrogen sau metan în acest proces. O parte din aceste gaze

difuzează în mod natural din intestin în circulație și este eliminată prin plămâni. Deoarece nu există altă producție metabolică de hidrogen și metan, excreția pulmonară a acestor gaze poate fi utilizată ca măsură indirectă a digestiei inadecvate a lactozei, indicând deficiența de lactază.39

Beneficiile testării respirației sunt următoarele:

Rezultatele sale se corelează puternic cu simptomele de intoxicație la lactoză.

40

erance.40

Se poate face la domiciliu de către pacient sau în cabinetul medicului.41

Doza de provocare mai mică de lactoză provoacă reacții adverse semnificativ mai puține decât dozele mari utilizate în testele de galactoză în sânge și urină.42

Testul cu hidrogen/metan în respirație este standardul în cazurile pediatrice în care alte teste ar fi dificil de efectuat.43-45 Din punct de vedere istoric, testarea respirației măsura doar hidrogenul. Cu toate acestea,

Tormo et al46 au arătat că metanul este produs în loc de hidrogen la unii pacienți cu malabsorbție a lactozei. Ei au ajuns la concluzia că măsurarea ambelor gaze a fost necesară pentru diagnosticarea corectă a digestiei lactozei. Alți cercetători au sugerat că, deși metanul a fost produs predominant în unele cazuri, producția de hidrogen s-a corelat mai puternic cu simptomele; prin urmare, doar testarea hidrogenului ar putea fi suficientă pentru diagnosticarea intoleranței la lactoză.47,48 Testarea respirației folosind o moleculă de carbon marcată radioactiv (13C) în structura lactozei, a arătat o corelație slabă cu intoleranța la lactoză, așa cum este evidențiată de emisia slabă de 13CO2 de către plămâni.40

Procedură

După un post peste noapte, o probă de respirație de bază este colectată la 30 de minute după creștere. Pacientul ingerează apoi o doză de provocare de lactoză (până la maximum 25 de grame), iar probele de respirație sunt colectate la 1,2 și 3 ore după ingestia dozei de provocare.49,50.

Interpretare

Dacă este prezentă o digestie defectuoasă a lactozei, nivelurile de hidrogen sau metan din respirație vor crește în decurs de 1 până la 2 ore după ingerarea provocării cu lactoză. Doar 2 grame de carbohidrați care ajung în colon produc o creștere detectabilă a hidrogenului în respirație.51

Răspunsuri cu hidrogen și metan

Nivelul normal de hidrogen în respirație la un pacient sănătos, aflat în jeun este mai mic de 10 ppm. Pacienții cu malabsorbție a lactozei prezintă o creștere a concentrației de hidrogen în respirație de 20 ppm sau mai mult în timpul testului.52,53

Nivelul normal de metan din respirație la un pacient aflat în jeun este de 0 până la 7 ppm. O creștere de cel puțin 12 ppm de metan singur în timpul testului este considerată pozitivă pentru malabsorbția lactozei, indiferent de răspunsul la hidrogen.54'56

Dacă atât hidrogenul respirator cât și metanul cresc după o provocare cu lactoză, cele două răspunsuri sunt adăugate pentru a estima gradul de malabsorbție. Creșterea nivelurilor de hidrogen și metan în respirație împreună trebuie să fie de 20 ppm sau mai mult pentru a sugera malabsorbția lactozei.56 Gradul de creștere se referă la gradul de malabsorbție.

Rezultate fals-pozitive

Rezultatele fals pozitive apar rar și sunt de obicei o consecință a următorilor factori de interferență:

Aportul de fibre. Fibrele trebuie evitate cu 24 de ore înainte de test.

Ingerarea fibrelor în alimente sau în suplimente crește fermentația și producția de hidrogen.57-59

Expunerea la fumul de tutun. Fumul de tutun crește nivelul de hidrogen și trebuie evitat imediat înainte și în timpul testării.60

Dormit. Dormitul între colectările de probe de respirație poate crește atât nivelul hidrogenului, cât și al metanului.61

Rezultate fals-negative

Testarea hidrogenului/metanului în respirație are o rată fals-negativă de aproximativ 5%; rata fals-negative este de 10% dacă se măsoară doar hidrogenul. Rezultate fals negative pot apărea din cauza următorilor factori:

Utilizarea suplimentelor de lactază.42

Utilizarea antibioticelor înaintea testului. Antibioticele scad bacteriile care fermentează lactoza.62

Utilizarea de laxative sau clisme înaintea testului. Acestea scad răspunsurile la hidrogen și metan la pacienții cu malabsorbție a lactozei și reduc fermentația în colon.63

Diaree severă sau conținut hiperacid de colon. Hiperaciditatea inhibă producerea de hidrogen și favorizează producerea de metan de către bacteriile colonice.64,65.

Niveluri de referință ridicate

Un nivel de bază ridicat al hidrogenului respirator indică prezența unuia sau mai mulți factori de interferență. Testarea trebuie repetată pentru a obține rezultate fiabile. Un nivel de bază de hidrogen în respirație mai mare de 10 ppm se poate datora:

Post neadecvat.

Consumul de alimente bogate în fibre cu o zi înainte de testare.

Efectuarea testului imediat după trezire.54

Un nivel de bază de hidrogen în respirație mai mare de 20 ppm se poate datora:

Posibilă creștere bacteriană a intestinului subțire.66 Niveluri crescute de hidrogen în jeun apar la până la o treime dintre pacienții cu creșterea excesivă a bacteriilor din intestinul subțire67 și pot fi cauzate de fermentarea glicoproteinelor endogene de la marginea periei.68

Creșterea excesivă a bacteriilor din intestinul subțire poate crește și valorile inițiale ale metanului.54,66,68,69.

Testarea genomică

Testarea genomică necesită o singură probă de sânge și evită restricțiile legate de dietă, regimul prelungit de colectare și potențialul de simptome abdominale care sunt asociate cu utilizarea unei provocări orale cu lactoză. Gena LCT de pe cromozomul 2 codifică enzima LPH, iar tipul sălbatic este asociat cu nepersistența lactază. Persistența lactază este asociată cu două polimorfisme pe regiunea de amplificare în amonte de LCT, C/T13910 și G/A22018. Heterozigoții sunt considerați a avea persistență lactază, dar cu activitate lactază intermediară. Omozigoții T/T13910 și G/G22018 au genotip de persistență lactază, în timp ce homozigoții C/C și G/G poartă genotipul de nonpersistență de tip sălbatic. Testarea genomică, deși utilă, stabilește doar o deficiență a enzimei lactază, a cărei prezență nu duce întotdeauna la simptome de intoleranță la lactoză. Heterozigoții, deși sunt considerați purtători ai genotipării persistente a lactază, pot avea accese de afectare a activității lactazei din cauza stresului sau infecției, producând accese intermitente de intoleranță la lactoză.70 Prin urmare, testarea malabsorbției lactozei printr-o măsură obiectivă a malabsorbției lactozei, cum ar fi testarea respirației cu hidrogen, este încă justificată.

Prelevarea de țesut

O biopsie endoscopică a jejunului poate evalua prezența lactază precum și a altor dizaharidaze, deși acest test este rar utilizat din cauza cheltuielilor și disconfortului implicat. Din punct de vedere morfologic, enterocitele nu ar prezenta anomalii în cazurile de deficit primar de lactază, dar pot prezenta tocirea microvilozităților sau modificări inflamatorii asociate cu cauze secundare ale intoleranței la lactoză.

Teste de sânge

Testarea toleranței la lactoză (LTT) a fost folosită anterior, dar a fost înlocuită cu teste respiratorii mai sensibile, așa cum a fost descris anterior. LTT a necesitat o doză mare de provocare cu glucoză, de până la 50 de grame, ceea ce a dus adesea la simptome abdominale care sunt evitate cu dozele mai mici utilizate în testarea respirației. Dacă creșterea glucozei serice după provocare a fost mai mică de 26 mg/dL în timpul celor 2 ore care au urmat, atunci s-a presupus maldigestia lactozei. Un alt test similar folosește lactoză radiomarcată, 13 C-lactoză. Deși s-a dovedit că are capacitatea de a face diferența între cei care pot digera lactoza și cei cu digestie necorespunzătoare, această metodă nu a fost evaluată pentru capacitatea ei de a identifica simptomele legate direct de intoleranța la lactoză66 și nu este disponibilă clinic.

p ALTE TIPURI DE INTOLERANȚE LA ZAHĂR

Incapacitatea de a digera corect alte tipuri de zaharide poate produce simptome similare cu cele cauzate de intoleranța la lactoză. Din acest motiv, poate fi necesară investigarea altor tipuri de intoleranță la zahăr, în special la pacienții ale căror rezultate ale testelor clinice nu susțin un diagnostic de intoleranță la lactoză. Zaharurile ingerate în mod obișnuit, cum ar fi fructoza, zaharoza și maltoza, ar trebui luate în considerare dacă se suspectează intoleranța la zahăr în prezența respirației normale și a testelor genetice.

p REZUMAT

Majoritatea populației lumii are deficit de lactază. Cu toate acestea, este posibil ca intoleranța la lactoză să nu se dezvolte la toți acești indivizi. O evaluare cuprinzătoare care încorporează teste de diagnosticare, istoricul nutrițional al pacientului și relația dintre dietă și simptomele gastrointestinale este necesară pentru un diagnostic precis. Diagnosticarea corectă a intoleranței la lactoză permite modificări ale dietei care pot permite o cantitate limitată de produse lactate la unele persoane cu intoleranță la lactoză. Excluderea totală a alimentelor care conțin lactoză ar trebui făcută numai pentru cei care necesită o evitare strictă, cu o atenție deosebită înlocuirii nutrienților pierduti, cum ar fi calciul. Testarea respirației a producției de hidrogen/metan după o provocare cu lactoză este metoda de diagnostic de alegere.

REFERINȚE

Srinivasan R, Minocha A. Când să suspectați intoleranța la lactoză: indicii simptomatice, etnice și de laborator. Postgrad Med. 1998;104:109-111,115-116, 122-123.

National Digestive Diseases Information Clearinghouse. Un serviciu al Institutului Național de Diabet și Boli Digestive și de Rinichi (NIDDK) Intoleranță la lactoză. Ultima actualizare 24 februarie 2010. http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/lactoseintolerance. Accesat 28.11.2010.

Vernia P, Di Camillo M, Marinaro V. Malabsorbție de lactoză, sindrom de colon iritabil și intoleranță auto-raportată la lapte. Dig Liver Dis. 2001;33:234-239.

Rusynyk RA, încă CD. Intoleranță la lactoză.

J Am Osteopat Asoc. 2001;101: S10-S12.

Park YK, Yetley EA, Calvo MS. Nivelurile de aport de calciu în Statele Unite: probleme și considerații. http://www.fao.org/ DOCREP/W7336T/w7336t06.htm. Accesat 30.08.2011.

Lipkin M, Newmark H. Calciul și prevenirea cancerului de colon. J Cell Biochem Suppl. 1995;22:65-73.

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. Un studiu clinic al efectelor tiparelor alimentare asupra tensiunii arteriale. Grupul de cercetare colaborativă DASH. N Engl J Med. 1997;336:1117-1124.

Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, et al. Influența suplimentelor dietetice și nedietetice de calciu asupra tensiunii arteriale: o metaanaliză actualizată a studiilor controlate randomizate. Sunt J hipertens. 1999;12:84-92.

Lupton JR. Produse lactate și cancer de colon: mecanisme ale efectului protector. Am J Clin Nutr. 1997;66: 1065-1066.

Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Suplimente de calciu pentru prevenirea adenoamelor colorectale. Grupul de studiu pentru prevenirea polipilor de calciu. N Engl J Med. 1999;340:101-107.

Aurisicchio LN, Pitchumoni CS. Intoleranță la lactoză: recunoașterea legăturii dintre dietă și disconfort. Postgrad Med. 1994;95:113-116, 119-120.

Berkow R, Fletcher AJ, eds. Manualul Merck. a 16-a ed. Rahway, NJ: Merck; 1992:822-830.

Yamada T, Alpers DH. Manual de Gastroenterologie. a 4-a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.

Di Stefano M, Miceli E, Mazzocchi S, et al. Simptome de hipersensibilitate viscerală și intoleranță în malabsorbția lactozei. Neurogastroenterol Motil. 2007;19:887-895.

Almeida JA, Kim R, Stoita A, et al. Malabsorbția lactozei la vârstnici: rolul creșterii bacteriene intestinale subțiri. Scand J Gastroenterol. 2008;43:146-154.

Ingram C, Mulcare C, Itan Y, et al. Digestia lactozei și genetica evolutivă a persistenței lactazei. Genetica umană. 2009;124:579-591.

Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, et al. Identificarea unei variante asociate cu hipolactazie de tip adult. Nat Genet. 2002;30:233-237.

Ingram C, Raga T, Tarekegn A, et al. Variante multiple rare ca o cauză a unui fenotip comun: mai multe alele asociate cu persistența lactază într-un singur grup etnic. J Evoluția moleculară. 2009;69:579-588.

Ojetti V, Nucera Ga, Migneco A, et al. Prevalența ridicată a bolii celiace la pacienții cu intoleranță la lactoză. Digestie. 2005;71:106-110.

Osterlund P, Ruotsalainen T, Peuhkuri K, et al. Intoleranța la lactoză asociată cu chimioterapia adjuvantă pe bază de 5-fluorouracil pentru cancerul colorectal. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2:696-703.

Keshavarzian A, Iber FL, Dangleis MD, Cornish R. Tranzit intestinal și intoleranță la lactoză la alcoolici cronici. Am J Clin Nutr. 1986;44:70-76.

Henriksson R, Franzen L, Sandstrom K,

et al. Efectele adăugării active a culturilor bacteriene în laptele fermentat la pacienții cu disconfort intestinal cronic după iradiere. Suport Care Cancer. 1995;3:81-83.

von Tirpitz C, Kohn C, Steinkamp M, et al. Intoleranța la lactoză în boala Crohn activă: valoarea clinică a analizei lactază duodenală. J Clin Gastroenterol. 2002;34:49-53.

Kanabar D, Randhawa M, Clayton P. Îmbunătățirea simptomelor în colici la sugari după reducerea încărcăturii de lactoză cu lactază. Dieta J Hum Nutr. 2001;14: 359-363.

Torniainen S, Freddara R, Routi T, et al. Patru mutații noi în gena lactază (LCT) care stau la baza deficienței congenitale de lactază (CLD). BMC Gastroenterol. 2009;9:8.

Heyman MB, Nutriție. Intoleranța la lactoză la sugari, copii și adolescenți. Pediatrie. 2006;118:1279-1286.

Bahna SL. Alergia la laptele de vacă versus intoleranța la laptele de vacă. Ann Alergy Astm Immunol. 2002;89:56-60.

Bernardessilva C, Pereira A, Defati- maalvesdamota G, et al. Variante de persistență/non-persistență lactază, C/T_13910 și G/A_22018, ca instrument de diagnostic pentru intoleranța la lactoză la pacienții cu IBS. Clin Chimica Acta. 2007;386:7-11.

Gremse DA, Nguyenduc GH, et al. Sindromul colonului iritabil și maldigestia lactozei în durerile abdominale recurente în copilărie. South Med J. 1999;92:778-781.

Vernia P, Ricciardi MR, Frandina C, et al. Malabsorbția lactozei și sindromul intestinului iritabil: efectul unei diete pe termen lung fără lactoză. Ital J Gastroenterol. 1995;27:117-121.

Rana SV, Mandal AK, Kochhar R, și colab. Intoleranța la lactoză în diferite tipuri de sindrom de intestin iritabil la indienii de nord. Trop Gastroenterol. 2001;22:202-204.

Zaman A. Sindromul intestinului iritabil. Clin Cornerstone. 2002;4:22-33.

Moore DJ, Robb TA, Davidson GP. Răspunsul de hidrogen al respirației la laptele care conține lactoză la sugarii cu colici și necolici. J Pediatr. 1988;113:979-984.

Gremse DA, Greer AS, Vacik J, et al. Dureri abdominale asociate cu ingestia de lactoză la copiii cu intoleranță la lactoză. Clin Pediatr. 2003;42:341-345.

Murphy MS, Sood M, Johnson T. Utilizarea testului respirator cu lactoză H2 pentru a monitoriza vindecarea mucoasei în boala celiacă. Acta Pediatr. 2002;91:141-144.

Montes RG, Perman JA. Intoleranță la lactoză. Identificarea sursei simptomelor gastrointestinale nespecifice. Postgrad Med. 1991;89:175-178,181-184.

Moore BJ. Lactate: sunt corecte din punct de vedere politic? Nutr Astăzi. 2003;38:82-90.

Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ, et al. Comparația prospectivă a metodelor indirecte de depistare a deficitului de lactază. N Engl J Med. 1975;293:1232-1236.

Brummer RJ, Armbrecht U, Bosaeus I, et al. Testul de respirație cu hidrogen (H2). Metode de eșantionare și influența fibrelor alimentare asupra nivelului de post. Scand J Gastroenterol. 1985;20:1007-1013.

Zhong Y, Yin W, Huang C și colab. Studiu asupra gazului expirat la subiecții cu intoleranță la lactoză prin utilizarea testului respirator H2/13CO2 [în chineză]. Wei Sheng Yan Jiu. 2002;31:180-183.

Metz G, Jenkins DJ, Peters TJ și colab. Hidrogenul respirator ca metodă de diagnosticare a hipolactaziei. Lancet. 1975;1:155-157.

Lerch MM, Rieband HC, Feldberg W, și colab. Concordanța metodelor indirecte de depistare a malabsorbției lactozei la subiecții diabetici și nediabetici. Digestie. 1991;48:81-88.

Barillas-Mury C, Solomons NW. Reproductibilitatea test-retest al testului de respirație cu hidrogen pentru digestia defectuoasă a lactozei la copiii preșcolari. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1987;6: 281-285.

Barillas-Mury C, Solomons NW. Variația concentrațiilor de hidrogen din respirația a jeun la copiii preșcolari din Guatemala.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1987;6: 109-113.

Solomons NW, Barillas C. Criteriul limită pentru un test de respirație cu hidrogen pozitiv la copii: o reevaluare. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1986;5:920-925.

Tormo R, Bertaccini A, Conde M, et al. Expirația de metan și hidrogen la copiii normali și în malabsorbția lactozei. Early Hum Dev. 2001;65(suppl):S165-S172.

Vernia P, Camillo MD, Marinaro V, et al. Efectul florei metanogenice predominante asupra rezultatului testului de respirație cu lactoză la pacienții cu sindrom de colon iritabil. Eur J Clin Nutr. 2003;57:1116-1119.

Montes RG, Saavedra JM, Perman JA. Relația dintre producția de metan și excreția de hidrogen în respirație la indivizii care absorb malabsorbție a lactozei. Dig Dis Sci. 1993;38:445-448.

Bond JH, MD Levitt. Măsurarea cantitativă a absorbției de lactoză. Gastroenterol. 1976;70:1058-1062.

Robb TA, Davidson GP. Test de hidrogen lactoză în respirație de două ore. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1987;6:481-482.

Dr. Levitt. Producerea și excreția de hidrogen gazos la om. N Engl J Med. 1969;281:122-127.

Nou venit AD. Teste de screening pentru malabsorbția carbohidraților. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1984;3:6-8.

Jain NK, Patel VP, Pitchumoni CS. Eficacitatea cărbunelui activat (AC) în reducerea gazelor intestinale: un studiu clinic dublu orb. Am J Gastroenterol. 1986;81:532-535.

Hamilton LH. Teste de respirație și gastroenterologie. Milwaukee: Compania QuinTron Instruments; 1998.

Cloarec D, Bornet F, Gouilloud S, et al. Răspunsul hidrogenului din respirație la lactuloză la subiecții sănătoși: relație cu starea producătoare de metan. Intestin. 1990;31:300-304.

Fritz M, Siebert G, Kasper H. Dependența de doză de hidrogen și metan în respirație la voluntari sănătoși după ingestia unui amestec comercial de dizaharide, Palatini. Br J Nutr. 1985;54:389-400.

Behall KM, Scholfield DJ, van der Sluijs AM și colab. Respirația hidrogenului și a metanului expiră la bărbați și femei după consumul de extract de ovăz. J Nutr. 1998;128:79-84.

Behall KM, Howe JC. Producția de hidrogen în respirație și conținutul de amiloză din dietă. Am J Clin Nutr. 1997;65:1783-1789.

Kondo T, Nakae Y. Respirația hidrogenului și excreția de metan produsă de băuturile comerciale care conțin fibre alimentare.

J Gastroenterol. 1996;31:654-658.

Rosenthal A, Solomons NW. Cursul de timp al contaminării cu fumul de țigară a testelor clinice de analiză respiratorie cu hidrogen. Clin Chem. 1983;29:1980-1981.

Solomons N. Evaluarea absorbției carbohidraților: testul respirator cu hidrogen în practica clinică. Clin Nutr J. 1984;3: 71-78.

Gilat T, Ben Hur H, Gelman-Malachi E, et al. Alterări ale florei colonice și efectul acestora asupra testului respirator cu hidrogen. Intestin. 1978;19:602-605.

Solomons NW, Garcia R, Schneider R,

et al. Teste de respirație H2 în timpul diareei. Acta Pediatr Scand. 1979;68:171-172.

Vogelsang H, Ferenci P, Frotz S, et al. Microclimat acid al colonului - motiv posibil pentru testele de respirație cu hidrogen fals negative. Intestin. 1988;29:21-26.

Perman JA, Modler S, Olson AC. Rolul pH-ului în producția de hidrogen din carbohidrați de către flora bacteriană colonică: studii in vivo și in vitro. J Clin Invest. 1981;67:643-650.

Kerlin P, Wong L. Testarea hidrogenului respirației în creșterea excesivă bacteriană a intestinului subțire. Gastroenterol. 1988;95: 982-988.

Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Utilizarea cu înțelepciune a testelor de respirație într-o practică de gastroenterologie: o revizuire bazată pe dovezi a indicațiilor și a capcanelor în interpretare. Am J Gastroenterol. 2002;97: 1113-1126.

Perman JA, Modler S. Glicoproteinele ca substraturi pentru producerea de hidrogen și metan de către flora bacteriană colonică. Gastroenterol. 1982;83:388-393.

Kerlin P, Wong L. Toleranța la lactoză în ciuda hipolactaziei în boala celiacă adulților. J Gastroenterol Hepatol. 1987;2:233-237.

Matthews SB, Waud JP, Roberts AG și colab. Intoleranța sistemică la lactoză: o nouă perspectivă asupra unei probleme vechi. Postuniversitar Med J. 2005;81:167-173.

Waud JP, Matthews SB, Campbell AK. Măsurarea hidrogenului și metanului din respirație, împreună cu genotipul lactază, definește cea mai bună practică actuală pentru investigarea sensibilității la lactoză. Ann Clin Biochim. 2008;45:50-58.

Toxicitatea metalelor: evaluarea expunerii și retenției

David Quig, dr

P INTRODUCERE

Incidența expunerii la nivel înalt la metale toxice și a „otrăvirii” acute este rară și este cel mai frecvent asociată cu expunerea profesională. Simptomele asociate sunt bine definite și acceptate. O multitudine de cercetări publicate au definit în mod clar multe dintre mecanismele biochimice precise prin care metalele specifice provoacă o gamă largă de efecte adverse care pot culmina în neurotoxicitate, nefrotoxicitate, boli cardiovasculare și pulmonare, cancer, teratogenitate și dereglarea funcției imune. În ciuda cunoașterii efectelor metalelor asupra celor mai elementare procese biochimice care afectează sănătatea umană, conceptul că nivelurile „subprag” ale metalelor din organism pot afecta negativ sănătatea și funcționarea zilnică nu este în general acceptat de comunitatea medicală dominantă. Cu toate acestea, în ceea ce privește plumbul, mercurul și cadmiul, un consultant al Institutului Național de Științe ale Sănătății Mediului a declarat că marja dintre nivelurile de expunere pentru oamenii din țările industrializate și nivelurile de expunere care sunt recunoscute în prezent ca producând cele mai scăzute niveluri de efecte adverse este mică.1,2

Metodele de evaluare a toxicității metalelor stabilite ca standarde pentru practica medicală sunt cele mai potrivite pentru detectarea otrăvirii acute cu metale sau a expunerii recente sau în curs de desfășurare, dar nu oferă o estimare precisă a nivelurilor reale de metale care s-au acumulat în organism. Scopul acestui capitol este de a oferi o privire de ansamblu asupra diferitelor teste de laborator pentru evaluarea (1) expunerii la metale toxice și (2) a retenției nete a metalelor toxice. Este dincolo de scopul acestui capitol să discutăm sursele și simptomele asociate cu expunerea pe termen lung la metalele cel mai frecvent întâlnite. Recenzii amănunțite ale acestor subiecte au fost publicate în altă parte.3-7

Cele mai frecvent întâlnite metale toxice (mercur, plumb, cadmiu și arsen) sunt constituenți naturali ai scoarței terestre, dar abundența lor crescândă în aer, apă și sol de suprafață rezultă în principal din cererea industrială și producția de energie (poluare). În consecință, mediul de astăzi a devenit contaminat până la punctul în care suntem cu toții, indiferent de ocupație, expuși unui risc mai mare de expunere pe termen lung, la nivel scăzut, la metale toxice. Cu toate acestea, în concordanță cu principiile de bază ale toxicologiei, confirmarea expunerii nu este în niciun caz o documentație validă a retenției și toxicității semnificative clinic. Pentru un anumit individ, toxicitatea se manifestă atunci când nivelul de retenție depășește toleranța fiziologică, iar retenția netă (povara corporală) este determinată de ratele relative de asimilare și excreție a metalelor toxice.

Două concepte importante care au fost în mare măsură trecute cu vederea în ceea ce privește toxicitatea metalelor pot explica discrepanțele de opinie exprimate de practicienii medicinii tradiționale și ai medicinei preventive. Primul este potențialul pentru efectele combinate ale multiplelor metale toxice, care pot avea nu numai efecte aditive, ci și sinergice, fiziologice adverse.8,9

Acest concept ar trebui extins în continuare pentru a include luarea în considerare a potențialelor efecte combinate ale substanțelor chimice toxice și ale metalelor toxice, sarcina toxică totală. Titlul larg al entităților chimice toxice include nu numai compușii exogeni naturali și sintetici, ci și compușii endogeni nocivi derivați dintr-un sistem

gastrointestinal (GI) sever disbiotic sau care funcționează prost. Al doilea este variabilitatea individuală remarcabilă în susceptibilitatea sau toleranța la metalele toxice. Precedenta stabilită pentru fenomene a fost oferită de observații precum răspunsul alergic de contact rapid care este provocat de mercur într-un mic procent din populație.10 Variabilitatea individuală a susceptibilității este determinată în parte de polimorfismele genetice, starea nutrițională și încărcătura toxică totală.7,9

Factorii de toxine multiple și variabilitatea individuală împiedică interpretarea simplă a oricărui rezultat al testului pentru un pacient individual.

Nu este disponibil un singur test perfect pentru diagnosticarea toxicității cronice cu metale; orice rezultat al testului trebuie interpretat împreună cu o revizuire amănunțită a constatărilor fizice ale pacientului, a istoricului expunerii și a simptomelor. Cu toate acestea, simptomele asociate cu o retenție cronică de metale toxice par a fi diverse și destul de nedescrise și este posibil să nu fie pe deplin exprimate decât mai târziu în viață. Exemple clare de astfel de latență a exprimării simptomelor au fost oferite pentru plumb și hipertensiune arterială11 și mortalitate cardiovasculară.12 Prin urmare, pentru a răspunde nevoilor clinicienilor care se concentrează pe medicina preventivă, spre deosebire de managementul crizelor, următoarea revizuire a testelor de laborator subliniază testarea care are o sensibilitate mai mare în ceea ce privește detectarea bioacumulării metalelor toxice cel mai frecvent întâlnite. S-a pus accent pe distincția dintre testarea care este cea mai adecvată pentru evaluarea expunerii versus retenția netă.

P EVALUAREA EXPUNERII LA METALUL TOXIC

Analiza elementară a părului

Când este efectuată corect, analiza elementară a părului poate servi ca test de screening calitativ pentru expunerea la metale toxice, dar nu este o metodă fiabilă pentru diagnosticarea toxicității metalelor. Părul este un țesut excretor care poate oferi o înregistrare cronologică a oligoelementelor biodisponibile în organism, iar conținutul de păr de mercur, arsenic, plumb și taliu a fost folosit ca dovadă pentru cauza morții.13 Odată ce metalele sunt încorporate în părul în creștere, nu există schimb de spate în organism; prin urmare, concentrația de metale din păr este de obicei mult mai mare decât cea din sânge sau urină. Lungimea specimenului de păr analizat dictează durata de timp în care a avut loc expunerea, iar analiza segmentară a părului poate fi utilizată criminalistic pentru a estima cursul cronologic al expunerii. Un studiu al conținutului de plumb și mercur al părului de la un președinte al Statelor Unite decedat de mult timp a fost efectuat la Institutul de Patologie al Forțelor Armate din Washington, DC, exemplificând utilitatea potențială a analizei părului pentru expunerea la metale toxice.14 Detectarea metalelor toxice în păr este de fapt anterioară celei din sânge și urină.15

Un număr tot mai mare de publicații evaluate de colegi susțin valoarea analizei elementare a specimenelor de păr pentru detectarea expunerii la metale toxice. De exemplu, creșterea arsenicului atât în păr, cât și în urină a confirmat expunerea la arsen de la un pesticid la un individ cu neuropatie periferică și macrocitoză. Analiza părului a fost folosită pentru a identifica expunerea anterioară, spre deosebire de cea actuală, la plumb.18 Copiii de școală cu niveluri relativ ridicate de plumb în păr au avut timpi de reacție mai lenți și mai puțină flexibilitate în a-și schimba focalizarea atenției decât copiii cu concentrații relativ scăzute de plumb în păr.19

Agenția pentru Substanțe Toxice și Registrul Bolilor (ATSDR), Agenția pentru Protecția Mediului din SUA și Academia Națională de Științe recunosc validitatea științifică a nivelurilor de mercur din păr ca un indicator al expunerii materne și fetale la metilmercur. Într-un studiu de performanță cognitivă a copiilor din Insulele Feroe, au existat efecte detectabile asupra funcției creierului la copiii ale căror mame aveau niveluri ridicate de mercur din păr. zona24 a fost corelată pozitiv cu nivelurile de mercur din păr și din sânge. Rețineți că analiza elementară a părului oferă cu siguranță informații utile despre expunerea la metilmercur (consumul de pește); cu toate acestea, nu este nici pe departe la fel de util pentru dezvăluirea informațiilor despre expunerea la mercur anorganic ca cele derivate din amalgame dentare.24 Concentrația de metilmercur din păr este de aproximativ 300 de ori mai mare decât cea din sânge.25 În contrast puternic, aproximativ 75% din arsenul total din păr este prezent sub formă anorganică.26

Deși un număr tot mai mare de rapoarte revizuite de colegi susțin utilitatea clinică a analizei elementare a părului pentru evaluarea expunerii la anumite metale toxice, unele considerații împiedică acceptarea acesteia de către agențiile guvernamentale din Statele Unite. În iunie 2001, ATSDR a convocat un grup de oameni de știință cu o anumită experiență în analiza părului sau evaluarea riscurilor pentru a explora „starea științei analizei părului”.27 În general, discuția a fost obiectivă și s-a concentrat pe datele științifice existente. O declarație rezumată a reuniunii a concluzionat: „În general, rezultatele analizei părului pot oferi informații calitative limitate asupra expunerilor la mediu și rareori pot răspunde la întrebări despre potențiale efecte asupra sănătății.”28 Preocupările primare ridicate de grup se refereau la incertitudinile cu privire la relația cantitativă dintre „doza internă” reală, rata de încorporare în păr și lipsa actuală de date bine stabilite într-o concentrație specifică de metal pentru a prezice un efect specific asupra sănătății. părul. Suprainterpretarea rezultatelor analizei elementare a părului este o preocupare serioasă împărtășită de laboratoarele bazate pe știință și de clinicienii pricepuți, precum și de ATSDR. Trebuie reținut că ATSDR a fost interesat de utilizarea analizei părului ca instrument inițial de screening pentru biomonitorizarea expunere ieftină a grupurilor de persoane care sunt expuse la toxine în locurile suspectate de contaminare. Scopul ATSDR de a putea utiliza analiza elementară a părului ca confirmare a toxicității este destul de diferit de utilizarea procedurii în medicina preventivă sau cuprinzătoare pur și simplu pentru a oferi o indicație inițială a expunerii.

Raportul de consens al ATSDR este în concordanță cu afirmația menționată mai sus că analiza părului poate oferi unele informații calitative despre expunerea la metale toxice, dar nu oferă o bază pentru diagnosticarea toxicității metalelor. Ca atare, analiza părului poate fi utilă pentru clinicieni ca un pas către identificarea potențialelor probleme de sănătate care pot fi asociate cu expunerile la metale toxice înainte ca simptomele semnificative să fie exprimate. Trebuie efectuate teste suplimentare înainte de a lua în considerare opțiunile de tratament. Clinicianul ar trebui să se ferească de laboratoarele care efectuează analiza părului ca vehicul pentru a vinde suplimente nutritive și ar trebui să fie conștient de variațiile interlaboratoare.29 Clinicienilor li se recomandă să folosească numai laboratoare care își pot valida certificarea sau acreditarea și să încorporeze metodologii de ultimă generație pentru spălarea, digerarea și analiza mostrelor de păr.30 au fost descrise precizia și fiabilitatea analizelor de păr de ultimă generație.31-33

Analiza sângelui: expunerea la metale toxice

Pentru metalele toxice cel mai frecvent întâlnite, standardul actual pentru diagnosticarea toxicității metalelor este concentrațiile anormal de mari în sângele integral sau urină. Cu toate acestea, analiza de sânge pentru metale toxice este un indicator mai bun al expunerii decât toxicitatea în majoritatea cazurilor. Distribuția metalelor, cum ar fi plumbul, în organism a fost recunoscută de mult timp ca fiind inițial dependentă de rata de livrare prin sânge către diferite țesuturi și organe.34 Redistribuirea ulterioară depinde apoi de afinitățile relative ale țesuturilor pentru metale.

CAPITOLUL 23 și toxicodinamica, care poate varia semnificativ între indivizi. Afinitățile tisulare pentru metale sunt determinate în mare parte de concentrațiile intracelulare relative ridicate de glutation și metalotioneină reduse.35 În plus, nivelurile sanguine pot fluctua considerabil cu expunerea intermitentă și asimilarea. Astfel, așa cum a afirmat ATSDR/Centrele pentru Controlul Bolilor, concentrația de plumb în sânge reflectă în principal istoricul expunerii din ultimele luni și nu reflectă neapărat sarcina mai mare și cinetica mult mai lentă de eliminare a plumbului în oase.9

Examinarea modelelor cinetice ale metabolismului metalelor arată că compartimentul metalic din sânge are cel mai scurt timp de înjumătățire biologică. Metalele părăsesc sângele prin excreție (urină, bilă și transpirație) și se transferă în țesuturi. Retenția de către țesuturi, cum ar fi oasele, rinichii și creierul, reprezintă timpii de înjumătățire biologic mult mai lung al majorității metalelor toxice din organism. Acest concept simplu a fost ocolit în studiile prezentate în Physicians Desk Reference?6 Pacienții adulți și copii care au fost diagnosticați cu toxicitate cu plumb pe baza valorilor crescute ale plumbului din sânge au prezentat reduceri marcate ale nivelurilor de plumb din sânge după terapia de chelare cu succimer. Cu toate acestea, la 2 săptămâni după încetarea chelarii, nivelurile de plumb din sânge au revenit între 60% și 85% din nivelurile pretratament (efectul de rebound a fost asociat într-o oarecare măsură cu toți chelatorii farmacologici). Relația dintre nivelurile de plumb din sânge și cantitatea de plumb excretată în urină după acidul etilendiaminotetraacetic de calciu (Ca-EDT) sau chelarea succimerului a fost neliniară, prin

aceea că creșterile aritmetice ale plumbului din sânge au fost asociate cu creșteri exponențiale ale excreției de plumb.1,37.

Corelația dintre plumbul din sânge și plumbul chelatabil este slabă la adulții cu expunere anterioară.1

În condiții extreme de acumulare masivă de metale (expunere profesională pe termen lung), echilibrul dintre depozitele de țesuturi și sânge poate duce la niveluri de metale din sânge care sunt la sau peste valorile prag stabilite pentru diagnosticarea toxicității metalelor, dar care nu indică totuși amploarea retenției totale a corpului. Actualul standard de aur pentru măsurarea plumbului din sânge pentru evaluarea toxicității plumbului la copii este deranjant: nu au fost stabilite niveluri minime de răspuns pentru plumb, deoarece nu a fost încă definit un prag pentru cel mai sensibil efect al neurotoxicității plumbului.38

În mod interesant, fracționarea sângelui în plasmă față de compartimentele de celule roșii din sânge poate oferi clinicianului informații valoroase despre sursele primare de expunere la mercur. Aproximativ 95% din metilmercur, cel mai frecvent derivat din pește contaminat, este asociat cu celule roșii din sânge,39,40, în timp ce aproximativ 90% din mercurul anorganic (amalgame, expunere profesională) se găsește în compartimentul plasmatic legat de albumină, cisteină și proteine nespecifice.40 Deoarece primul pas al expunerii primare este documentarea cu succes a expunerii primare. la mercur poate fi instrumental pentru o detoxifiere eficientă. Nivelurile de arsen din sânge, deși cu un timp de înjumătățire foarte scurt (aproximativ 6 ore), reflectă expunerea la arsenul anorganic și metaboliții metilati ai arsenului, dar nu și arsenul alimentar (crustacee), care este excretat rapid prin urină.41,42.

Analiza sângelui integral, a plasmei și a celulelor roșii din sânge poate oferi informații valoroase despre expunerea la forme specifice ale unor metale, fără a fi necesară determinarea costisitoare a subspeciei.

Analiza de urină a metalelor toxice: neprovocată

În general, și în ciuda standardelor actuale pentru îngrijirea medicală, analiza urinei pentru metale toxice nu oferă o bază validă științific pentru diagnosticarea toxicității metalelor. Cu toate acestea, în unele cazuri, oferă un indiciu al expunerii recente sau în curs de desfășurare la anumite metale.

Nu este cazul plumbului, deoarece plumbul urinar nu este, în general, un biomarker util pentru a estima expunerea la nivel scăzut la plumb. Cu toate acestea, complexe urinare crescute plumb-chelat rezultate din testul de mobilizare Ca-EDTA oferă un mijloc bun de a evalua retenția crescută a plumbului.9

Există un scenariu diferit pentru arsenicul organic, precum și pentru mercurul anorganic și organic. Cel mai frecvent acceptat biomarker pentru expunerea la mercur anorganic este nivelul urinar al mercurului anorganic.43 Cu toate acestea, standardul Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru expunerea la locul de muncă este foarte ridicat (50 mcg/g creatinină).44 Acest standard ridicat a fost contestat deoarece afectarea neurologică

a fost raportată la subiecții expuși profesional cu mercur45,46 cu mult sub standardele OMS. Au fost publicate, de asemenea, dovezi că nivelurile de mercur urinare indică expunerea la amalgamuri de mercur implantate.47 Într-un studiu pe 1127 de veterani din epoca Vietnamului raportat de Institutul Național de Cercetări Stomatologice, a fost detectată o corelație extrem de semnificativă statistic între nivelul de expunere la amalgam și nivelurile de mercur urinar, deși nivelurile medii de mercur urinare au fost doar aproximativ/creatină mcg. Mai multe alte studii au raportat o asociere între expunerea la amalgam și nivelurile de mercur urinar.48-51 Au fost detectate creșteri ale arsenului urinar la lucrători în perioadele de expunere profesională, inclusiv topirea cuprului, pulverizarea cu insecticide sau erbicide și aplicarea de tratamente pentru lemn.52

Arsenicul poate fi crescut semnificativ și tranzitoriu la indivizi în decurs de 48 de ore după consumul de crustacee care conțin niveluri ridicate de specii relativ netoxice de arsenic organic.53 Mercurul urinar este frecvent crescut la persoanele care consumă niveluri ridicate de pește.22,54 Prin urmare, analiza unui specimen de urină neprovocat este foarte recomandată pentru a evita interpretarea alarmismului de metal și a rezultatelor confundate în urinare. testul de provocare, iar pacienții trebuie instruiți să se abțină de la consumul de pește și crustacee timp de aproximativ o săptămână înainte de efectuarea unei provocări de chelare. Valorile urinare crescute ale arsenului și mercurului asociate cu condițiile alimentare și profesionale specifice reflectă expunerea recentă sau continuă la nivel înalt, dar nu reflectă neapărat încărcătura corporală a metalelor specifice. Deși nivelurile de metale din sânge reflectă transportul tranzitoriu în organism, nivelurile urinare reflectă calitativ excreția unei fracțiuni necunoscute din totalul rezervoarelor corporale de metale asimilate.

Analiza urinei: biomarkeri ai toxicității renale

Metalele toxice precum cadmiul, mercurul și plumbul sunt cunoscute a fi nefrotoxice la niveluri ridicate de asimilare. Cadmiul este deosebit de îngrijorător din cauza timpului său de rezidență extrem de lung în rinichi.55 Prin urmare, pe lângă nivelurile urinare de cadmiu, biomarkerii urinari ai afectarii renale ar trebui să fie evaluați pentru documentarea toxicității cadmiului. Markerii precoce ai afectarii renale induse de cadmiu includ proteinuria, glucozuria, aminoaciduria, hipercalciuria și poliuria.56 Biomarkerii urinari sensibili pentru leziuni tubulare induse de cadmiu mai avansate includ niveluri crescute ale proteinei cu greutate moleculară mică | (NAG).57 Au fost raportate niveluri urinare anormale de NAG, de asemenea, în asociere cu niveluri semnificativ ridicate de mercur urinar (35 mcg/g creatinină) la lucrătorii cloralcali cu expunere pe termen lung la mercur anorganic.58 Este demn de remarcat faptul că nivelurile urinare de NAG au fost corelate cu mercurul urinar și nu s-au măsurat concomitent doza de mercur în sânge7, dar nu s-au măsurat concomitent cu doza de mercur în sânge. se pare că evaluarea biomarkerilor urinari ai afectarii renale poate fi utilă în diagnosticul toxicității în cazurile de expunere foarte mare la cadmiu și poate la mercur. Cu toate acestea, constatările negative pentru biomarkerii renali nu exclud posibilitatea de toxicitate cronică a metalelor la nivel scăzut, care este cel mai frecvent întâlnită în practica clinică generală.

EVALUAREA RETENȚIEI: ANALIZE DE URINĂ, TESTE DE PROVOCARE

Cea mai bună metodă disponibilă în prezent pentru a estima nivelul de retenție a metalelor toxice în organism este analiza urinei pentru metale toxice după administrarea unui agent de chelare. În anii 1970, valoarea unui test provocator de calciu-disodiu EDTA (Ca-Na2-EDTA) a fost recunoscută ca fiind sensibilă pentru a determina depozitele mobile și potențial toxice de plumb din organism și pentru a evalua răspunsul la terapia de chelare la pacienții pediatrici cu niveluri ridicate de plumb în sânge. un număr mai mare de pacienţi calificaţi.

Conceptul și valoarea utilizării agenților de complexare a metalelor pentru a estima greutatea corporală a depozitelor de țesut ușor disponibile de alte metale toxice au câștigat o acceptare din ce în ce mai mare în Statele Unite, iar în prezent, câțiva alți agenți farmaceutici sunt utilizați pe scară largă în acest scop. Agenții farmaceutici cei mai des utilizați sunt Ca-Na2-EDTA, Dimaval,-(R,S)-2,3-dimercapto-propan-1 sulfonat (DMPS) și acidul mezo-2,3-dimercaptosuccinic (DMSA). Compușii nefarmaceutici care au fost utilizați și ca agenți posibili de provocare includ N-acetil-cisteină (N-AC) și citrat de potasiu (K-citrat). Aceștia din urmă compuși nu sunt chelatori prin definiție și nu au fost studiati pe larg.63

EDTA

Ca-EDTA a fost aprobat de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) și utilizat intravenos de mulți ani ca agent de provocare și agent terapeutic de electie pentru pacienții cu niveluri ridicate de plumb în sânge. Compusul este, de asemenea, bine cunoscut ca fiind eficient pentru creșterea excreției urinare de fier, cupru, nichel, cadmiu și mangan.64 Ca-EDTA are, de asemenea, o mare afinitate pentru zinc și, dacă nu este utilizat în mod corespunzător, poate provoca deficiență de zinc. Viteza maximă de perfuzie recomandată de Ca-EDTA (50 mg/kg, < 3 g) este de 1 g/h, iar clinicienii sunt încurajați cu tărie să evalueze funcția glomerulară înainte de utilizare (metalele mobilizate de Ca-EDTA sunt excretate prin urină). Înainte de a încerca să se angajeze în utilizarea sigură și eficientă a Ca-EDTA, clinicienii ar trebui să participe la cursuri de formare specifice. Deși protocolul Ca-Na2-EDTA „slow-push” introdus în Statele Unite pare a fi eficient pentru creșterea excreției urinare a plumbului65, acesta nu a fost evaluat oficial pentru siguranță. Ca-EDTA nu este un chelator de mercur la fel de eficient precum sunt chelatorii ditiol. Prin urmare, acest capitol se concentrează pe agenții de complexare a metalelor care sunt mai noi în Statele Unite, agenții ditiol DMPS și DMSA.

DMPS

DMPS pare a fi cel mai productiv agent pentru mobilizarea mercurului, după cum a fost determinat in vitro66 și într-un studiu comparativ în timpul crizei mercurului din Irak, în care oamenii au fost otrăviți acut după consumul de cereale contaminate cu un fungicid care conținea metilmercur. Subiecților cu și fără obturații cu amalgam li sa administrat 300 mg DMPS (oral) și toată urina a fost colectată în următoarele 9 ore. DMPS a crescut nivelul

mediu de mercur urinar pentru grupul nonamalgam de la 0,27 la 5,1 mcg și cel al grupului cu amalgam de la 0,7 la 17,2 mcg pe o perioadă de 9 ore. O corelație pozitivă foarte semnificativă a fost detectată între cantitatea de mercur excretată după provocarea cu DMPS și aria suprafeței amalgamului.

Un studiu suplimentar susține valoarea testelor de provocare pentru persoanele expuse profesional la vapori de mercur. O comparație a nivelurilor de mercur urinar a fost făcută înainte și după administrarea orală a unei doze de 300 mg de DMPS la tehnicienii dentari, stomatologi și martori neexpuși profesional.49 Nivelurile de mercur în urină neprovocate au fost comparabile pentru tehnicienii dentari și stomatologi și au fost de aproximativ cinci ori mai mari decât cele de la control. Comparativ cu valorile dinaintea provocării, mercurul urinar indus de DMPS (micrograme pe 6 ore) a crescut cu un factor de 87, 49 și 34 pentru tehnicieni, stomatologi și, respectiv, controale. Nivelurile de mercur urinar post-DMPS au fost de 16 și de 6 ori mai mari decât în controale pentru tehnicieni și, respectiv, stomatologi. Mercurul urinar mediu pentru tehnicieni după DMPS a fost de 424 ± 85 mcg/6 h. Nivelurile inițiale ale coproporfirinei urinare, care sunt biomarkeri ai biosintezei hemului aberanți, au fost corelate semnificativ cu nivelurile de mercur urinar după DMPS, dar nu au fost corelate cu nivelurile de mercur urinare inițiale. Cercetătorii au concluzionat că nivelurile de mercur urinar post-DMPS au fost indicatori mai buni de expunere și retenție decât nivelurile de mercur urinar neprovocate.

Farmacocinetica DMPS a fost bine definită69,70, iar eficacitatea DMPS pentru detoxifierea mercurului,71 arsenicului72 și plumbului (pediatric)73 a fost documentată. Deși DMPS nu este aprobat de FDA, este înregistrat în Germania la autoritățile germane de reglementare a medicamentelor și este disponibil sub formă orală fără prescripție medicală.69 În Statele Unite, DMPS este disponibil pe bază de rețetă numai de la farmaciile de combinare pentru injecție orală și IV sau intramusculară. Se recomandă perfuzia lentă (aproximativ 10 minute) când se administrează DMPS IV (3 până la 5 mg/kg, să nu depășească 250 mg) pentru a evita hipotensiunea arterială. Deoarece DMPS nu este un medicament aprobat de FDA, dar este permis să fie combinat pentru utilizare de către medici, clinicianul este sfătuit să obțină un formular de consimțământ informat semnat de la fiecare pacient înainte de a administra DMPS. DMPS este asociat cu o incidență foarte scăzută a reacțiilor adverse grave69, iar siguranța sa, în general, a fost evidentă din observațiile făcute în timpul administrării IV extinse (250 mg la fiecare 4 ore timp de 12 zile consecutiv) la o femeie tânără care a avut toxicitate severă pentru arsenic. eritem multiform și creșteri ale transaminazelor.70,72,73 Este disponibilă o revizuire extinsă a literaturii germane despre farmacocinetica, afinitățile pentru diferite metale și efectele secundare ale DMPS.73

A fost prezentată o descriere detaliată a unui protocol de provocare DMPS oral utilizat pe scară largă69, precum și un protocol de provocare DMPS intravenos.5 Pentru a stabili debitul urinar bazal de excreție de metal, pacientul este instruit să posteze peste noapte și să colecteze o probă de urină. Dimineața, cu stomacul gol și după golirea vezicii urinare, pacientului i se administrează 300 mg (sau 10 mg/kg) DMPS pe cale orală, iar toată urina este colectată pentru următoarele 6 ore.69 O masă ușoară (fără fructe de mare sau pește)

poate fi consumată după aproximativ 2 ore și este încurajat consumul de lichide. Trebuie respectate instrucțiunile specifice de laborator pentru păstrarea și expedierea specimenului. Metalele mobilizate de DMPS sunt excretate în primul rând de rinichi și într-o măsură mult mai mică de ficat (biliară/fecală).69 A fost prezentată o discuție amănunțită a protocoalelor de detoxifiere cu mercur bazată pe experiența clinică.5

Au fost prezentate constante de echilibru și stabilitate (in vitro) pentru diverse complexe DMPS-metal.74 În cadrul clinic, DMPS este eficient pentru mobilizarea și excreția bismutului, mercurului (organic și anorganic), cuprului, plumbului, arsenului, antimoniului, nichelului, staniului, wolframului și aurului, dar nu afectează excreția de aluminiu sau uraniu. La majoritatea pacienților adulți, mercurul este metalul predominant excretat după DMPS, iar creșterea cuprului este normală. Pe măsură ce nivelurile de mercur scad în timpul terapiei de detoxifiere, este obișnuit să observați niveluri urinare crescute ale altor metale, cum ar fi plumbul și staniul, cu provocări ulterioare. Modelul de schimbare a speciilor de metal excretate se bazează pe o combinație de afinități ale DMPS pentru diferite metale, precum și pe competiția de masă pentru locurile de legare a metalelor. Nu există linii directoare bine stabilite pentru interpretarea rezultatelor testului de provocare DMPS. Prin urmare, concluziile despre toxicitate nu pot fi făcute numai din rezultatele testului DMPS. Trebuie luate în considerare examenul medical general, istoricul medical și de expunere și prezentarea simptomelor. Dacă se ia decizia de a continua cu o formă de terapie de detoxifiere, rezultatul provocării inițiale poate servi ca punct de referință față de care rezultatele provocării ulterioare pot fi comparate pentru a evalua eficacitatea tratamentului. Nivelurile altor metale toxice excretate ar trebui să fie întotdeauna luate în considerare și ar trebui să rețineți că DMPS nu oferă informații directe cu privire la nivelul de mercur prezent în sistemul nervos central. Este dincolo de scopul acestui capitol să discutăm protocoalele pentru detoxifierea metalelor, dar se subliniază că, dacă urmează să fie utilizat un agent farmaceutic de complexare a metalelor, rata de filtrare glomerulară trebuie evaluată înainte de inițierea terapiei de chelare.

DMSA

Un alt agent de complexare a metalelor ditiol, DMSA, este, de asemenea, utilizat pe scară largă pentru testarea provocării, precum și terapia de detoxifiere pentru plumb, specii de mercur și alte metale reactive cu sulfhidril (de exemplu, arsen, antimoniu). Mai multe studii au demonstrat eficacitatea DMSA de a crește excreția urinară de plumb75-77 și mercur și de a scădea nivelurile din sânge ale acestor metale.37,78'80.

DMSA a fost aprobat de FDA pentru detoxifierea plumbului și este un agent de alegere pentru detoxifierea plumbului la copii și adulți. DMSA este disponibil numai pentru administrare orală și numai aproximativ 20% din DMSA administrat oral este disponibil sistemic după o singură doză.36 DMSA, atunci când este utilizat în asociere cu Ca-Na2-EDTA, crește excreția urinară cumulativă de plumb și ameliorează redistribuirea plumbului și mercurului către țesuturile moi.81,82 o barieră hemato-encefalică sănătoasă. Cu toate acestea, la modelele de rozătoare, s-a demonstrat că DMSA este eficient în scăderea nivelurilor de plumb și mercur din creier.78,83'85 Studiile pe animale au indicat, de

asemenea, o eficacitate mai mare a DMSA pentru detoxifierea plumbului atunci când compusul a fost administrat concomitent cu antioxidanți. Cu toate acestea, antioxidanții acid lipoic și N-AC singuri nu au avut niciun efect asupra excreției de plumb. Până în prezent, nu au fost publicate studii de încredere care să indice că acidul lipoic este un agent eficient de legare a metalelor, care are un efect net asupra excreției de metal la om, iar potențialul de redistribuire a mercurului indusă de acidul lipoic, în special la nivelul creierului, este o considerație semnificativă.86

DMSA este, în general, bine tolerat, cu efecte secundare comune, dar ușoare, inclusiv balonare și/sau gaze gastrointestinale, scaune moale ocazionale și erupții cutanate. Se recomandă evaluarea nivelurilor enzimelor hepatice înainte și periodic în timpul administrării prelungite. În comparație cu DMPS și Ca-EDTA, DMSA are efecte minime asupra elementelor esențiale precum cuprul și zincul, dar DMSA este excretat în principal sub formă de disulfură amestecată cu două molecule de cisteină.87 Au fost prezentate recenzii amănunțite ale farmacocineticii și utilizării clinice a DMSA.5,69,70,88 intoxicația acută cu plumb77 și cea utilizată în mod obișnuit pentru retenția cronică de plumb.

Au fost sugerate diferite protocoale pentru testarea provocării DMSA.5,89 Cu toate acestea, a fost descris un protocol de provocare convenabil și productiv care presupune administrarea orală a unei singure doze de DMSA (30 mg/kg, nu mai mult de 2 g) pe stomacul gol și colectarea întregii urine pentru următoarele 6 ore. Protocolul este bine tolerat, îmbunătățește conformitatea și reduce semnificativ expunerea la compus. Cu toate acestea, ar trebui luat în considerare potențialul ca o singură doză mare de DMSA să lase în urmă unele metale care au fost mobilizate, dar neexcretate. Poate fi benefic să continuați să administrați DMSA în doza standard de tratament de 5 până la 10 mg/kg de trei ori pe zi pentru a doua zi sau două pentru a „curăța” metalele care ar fi putut fi lăsate în urmă. Pacienții trebuie informați în prealabil că urina lor va avea temporar un miros urât, sulfuros și pot apărea neplăceri tranzitorii ale GI.

Agenți nefarmaceutici

Compușii nefarmaceutici, cum ar fi N-acetil-L-cisteina (N-AC) și citratul de potasiu (K-citrat) au fost testați pentru eficacitatea ca agenți de provocare pentru mercur într-un studiu publicat. apă), DMSA (30 mg/kg) sau DMPS (Unithiol, 250 mg în 5 ml apă). Nivelurile bazale de mercur urinar (aproximativ 5 mcg/L) au fost comparabile pentru toate grupurile de tratament, fiecare dintre acestea conținând 16 până la 65 de subiecți polisimptomatici. Toți subiecții fie au avut amalgame dentare, fie au suferit recent îndepărtarea amalgamelor. Urina a fost colectată timp de 3 ore după ce s-au administrat compușii de provocare, cu excepția faptului că urina a fost colectată doar timp de 2 ore după DMPS. Timpul diferit de colectare pentru DMPS interzice comparațiile valide ale efectelor celorlalți agenți cu cele ale DMPS. Dozele mari în bolus de N-AC și K-citrat au crescut semnificativ mercurul urinar, cu 131% și, respectiv, 83%, comparativ cu valorile bazale. În aceste condiții de timpi de colectare diferiți, DMSA și DMPS au crescut excreția de mercur cu 163%, respectiv 135%. Nu s-a făcut nicio mențiune despre volumele de urină asociate cu diferitele grupuri de

testare și, în mod clar, datele ar fi fost mai ușor de interpretat dacă rezultatele ar fi fost standardizate pe gram de creatinină urinară.

Valorile extrem de înșelătoare pentru metalele urinare pot fi asociate cu exprimarea metalelor excretate pe unitate de volum, deoarece debitul urinar poate varia considerabil. În prezent, nu sunt disponibile alte date care să permită o evaluare suplimentară a valorii compușilor nefarmaceutici ca agenți de provocare. Acești doi compuși ar trebui, de asemenea, testați pe modele animale pentru a determina dacă sunt asociați cu redistribuirea semnificativă a metalelor între diferite țesuturi, deoarece niciunul nu este un adevărat chelator și constantele lor de stabilitate sunt relativ scăzute. În prezent, nu sunt disponibile studii definitive pentru a evalua utilitatea glutationului redus administrat parental ca agent de complexare a metalelor. Ca o notă finală despre alte căi de administrare a diverșilor agenți autentici și potențiali de detoxifiere a metalelor, în special în ceea ce privește testarea provocării: autorul nu a reușit să găsească nicio cercetare publicată care să abordeze biodisponibilitatea sistemică sau eficacitatea oricărui agent care este administrat printr-un sistem de livrare transdermică.

P ANALIZA METALELOR FECALE

Mai multe metale toxice, inclusiv mercur, plumb, taliu și cadmiu, sunt excretate în mod natural în principal sau parțial în bilă. Prin urmare, în anumite condiții analiza metalelor fecale, fără provocare, poate oferi informații cel puțin calitative despre rata de excreție biliară a metalelor asimilate. Cu toate acestea, alimentele contaminate prezintă o sursă semnificativă de expunere la metale, iar metalele care nu au fost asimilate de tractul gastro-intestinal pot contribui la un procent semnificativ din cantitatea totală de metale măsurată într-un eșantion fecal.

În plus față de contaminarea alimentară, mercurul fecal este foarte mult influențat de cantitatea de mercur prezentă în gură sub formă de amalgam de mercur.90 Concentrațiile de mercur fecal, exprimate pe gram de greutate uscată, sunt cu un ordin de mărime mai mari la persoanele care au o medie de șase până la opt amalgame de dimensiuni medii decât la persoanele care au variabilitate amalgamică. nivelurile la purtătorii de amalgam este remarcabil de scăzut. Nivelurile de mercur fecal sunt foarte corelate cu numărul de amalgame (Figura 23-1). Mai mult, s-a demonstrat că nivelurile de mercur fecal scad semnificativ după extracția amalgamelor.91 Prin urmare, nivelurile de metale fecale în general sunt mai mult o reprezentare a expunerii la metale decât un indiciu al retenției totale a corpului. Eforturile actuale de cercetare se concentrează pe identificarea agenților de complexare a metalelor sau a fitonutrienților care cresc excreția biliară sau fecală a metalelor.

Metalele fecale au fost analizate la copiii cu autism (n = 54) și, în medie, nivelurile de metale au fost semnificativ mai mari în comparație cu cele de la controalele non-autiste de vârstă egală (n = 83).84 Motivul nivelurilor mai ridicate în asociere cu autismul nu este cunoscut, iar pica este o posibilă problemă care poate contribui la niveluri mai mari de expunere la pacienții cu autism.

P CONCLUZIE

Expunerea pe termen lung, la nivel scăzut la toxinele din mediu, este o problemă globală în creștere și se acumulează dovezi pentru a lega bioacumularea de metale toxice la oameni de efectele subtile și evidente asupra sănătății. Un număr tot mai mare de pacienți nemulțumiți de îngrijirea oferită de clinicienii care se bazează doar pe metodele de evaluare a intoxicației acute cu metale caută clinicieni progresivi care sunt conștienți de valoarea instrumentelor care nu au fost încă acceptate pentru evaluarea toxicității subacute cu metale. Analizele metalelor din păr, sânge și urină au toate avantaje și dezavantaje și nici un singur test nu este de natură să permită diagnosticul fără echivoc al toxicității „subclinice" a metalelor. Cu toate acestea, luarea în considerare a rezultatelor diferitelor teste discutate în acest capitol, precum și un examen medical complet, istoricul expunerii și alte constatări pot fi folosite pentru a concepe un program cuprinzător de detoxifiere terapeutică. Tabelul 23-1 oferă o imagine de ansamblu asupra valorii diferitelor teste pentru evaluarea problemei potențiale ale unui pacient cu metalele.

Conc. (ppm)

Numărul de amalgame

FIGURA 23-1 Nivelurile de mercur fecal față de numărul de amalgame dentare. Mercurul fecal (microgram pe kilogram de greutate uscată) a fost reprezentat grafic în funcție de numărul de amalgame pentru 200 de subiecți. (Date de la Bass DA, Urek K, Quig D. Clin Chem 1999;45:A164. Poster prezentat la Conferința American Association of Clinical Chemistry, Measurement of Mercury in Feces, New Orleans, iulie 1999.)

TABELUL 23-1 Rezumatul valorii potențiale a analizei părului și a urinei

Rezumatul valorii potențiale a analizei părului (expunere) și a agenților de provocare cei mai des utilizați, utilizați împreună cu analiza de urină pentru detectarea retenției unor metale specifice. Se subliniază că retenția nu este neapărat asociată cu toxicitatea evidentă. Orientările calitative se bazează pe percepția autorului asupra afinităților (in vivo) derivate din examinarea a mii de rezultate ale testelor și pe constantele de stabilitate determinate în condiții foarte definite in vitro. Informațiile furnizate nu includ utilizarea potențială a agenților și/sau protocoalele adjuvante și nu acoperă toți agenții de complexare a metalelor cunoscuți.

Ca-Na2-EDTA, acid etilendiaminotetraacetic calciu-disodic; DMSA, acid mezo-2,3-dimercaptosuccinic; DMPS, Dimaval,-(R,S)-2,3-dimercapto-propan-1 sulfonat.

REFERINȚE

Goyer R. Chelarea metalelor toxice: interese actuale. Env Health Persp. 1995;103:988-989.

Goyer RA, Cherian MG, Jones MM, et al. Rolul agenților de chelare pentru prevenirea, intervenția și tratarea expunerilor la metale toxice. Env Health Persp. 1995;11:1048-1341.

Patrick L. Toxicitatea mercurului și antioxidanții. Partea I. Rolul glutationului și acidului alfa-lipoic în tratamentul toxicității mercurului. Altern Med Rev. 2002;7:456-471.

Patrick L. Metale toxice și antioxidanți. Partea a II-a. Toxicitatea arsenului și a cadmiului. Altern Med Rev. 2003;8:106-128.

Crinnion WJ. Medicina mediului. Partea a III-a. Efectele pe termen lung ale expunerii cronice la mercur. Altern Med Rev. 2000;5:209-223.

Quig D. Metabolismul cisteinei și toxicitatea metalelor. Altern Med Rev. 1998;3:262-270.

Grandjean P. Perspective internaționale ale expunerii la plumb și toxicității plumbului. Neurol Toxicol. 1993;14:9-14.

Schubert J, Riley EJ, Tyler SA. Efecte toxice combinate în toxicologie, procedură rapidă de testare sistematică: cadmiu, mercur și plumb. J Toxicol Environ Med. 1978;4:763-776.

Profil toxicologic ATSDR pentru plumb. 2007: Actualizare www.atsdr.cdc.gov/toxprofile. Accesat 18.06.2007.

Finne K, Goransson K, Winkler L. Lichen plan oral și alergie de contact la mercur. Int J Oral Surg. 1982;11:236-239.

Nash D, Magder L, Lustberg M, et al. Plumbul din sânge, tensiunea arterială și hipertensiunea arterială la femeile aflate în perimenopauză. JAMA. 2003;289:1523-1532.

Lustberg M, Silbergeld E. Nivelurile de plumb din sânge și mortalitatea. Arch Intern Med. 2002;162:2443-2449.

Bencze K. Determinarea metalelor în părul uman. În: Seiler HG, Sigel A, Sigel H, eds. Manual despre metale în chimia clinică și analitică. New York: Dekker; 1994:201-216.

Deppisch LM, Centeno JA, Gemmel DJ, et al. Expunerea lui Andrew Jackson la mercur și plumb: președinte otrăvit? JAMA. 1999;282:569-571.

Bencze K. Determinarea metalelor în părul uman. În: Seiler HG, Sigel A, Sigel H, eds. Manual despre metale în chimia clinică și analitică. New York: Dekker; 1994:201-216.

Heaven R, Duncan M, Vukelja S. Intoxicație cu arsenic prezentând macrocitoză și neuropatie periferică, fără anemie. Acta Haematol. 1994;92:142-143.

Rose J, ed. Toxicologia mediului. New York: Gordon și Breach; 1997.

Marlow M, Vukelja S. Corelații ale interacțiunilor metal-metal măsurate în păr pe inteligența copilăriei. J Advancement Med. 1988;1:195-203.

Minder B, Das-Smaal EA, Brand EF și colab. Expunerea la plumb și probleme specifice atenționale la școlari. J Learn Disabil. 1994;27:393-399.

Grandjean P, Weihe P, White RF, et al. Performanța cognitivă a copiilor expuși prenatal la niveluri „sigure" de metilmercur. Mediu Res. 1998;77:165-172.

Malm O, Branches FJ, Akagi H, et al. Mercur și metilmercur în pești și păr uman din bazinul râului Tapajos. Brazilia Sci Total Environ. 1995;175:141-150.

Salonen JT, Seppanen K, Nyssonen K, et al. Aportul de mercur din pește, peroxidarea lipidelor și riscul de infarct miocardic și coronarian, cardiovascular și orice deces la bărbații din estul Finlandei. Circulaţie. 1995;91:646-655.

Holsbeek L, Das HK, Joiris CR. Mercur în părul uman și relația cu consumul de pește în Bangladesh. Sci Total Environ. 1996;186:181-188.

Harada M, Nakanishi J, Kunuma S. Conținutul prezent de mercur al părului scalpului și simptomele clinice la locuitorii din zona Minamata. Mediu Res.

1998;77:160-164.

Phelps RW, Clarkson TW, Kershaw TG și colab. Interrelațiile dintre concentrațiile de mercur din sânge și păr la o populație nord-americană expusă la metilmercur. Arch Environ Health. 1980;35:161-168.

Yamato N. Concentrația și speciile chimice ale arsenului în urina și părul uman. Bull Environ Contam Toxicol. 1988;40: 633-640.

Grupul de Cercetare de Est. Analiza părului Discuție de grup: explorarea stării științei. Lexington, MA: Agenția pentru Substanțe Toxice și Registrul Bolilor; 2001.

Agenția pentru Registrul Substanțelor Toxice și al Bolilor (ATSDR). Document 03-0330: Testare Prelevare de păr-Stiințific. PM65. http://www.atsdr.cdc.gov/hair_analysis. Accesat la 5/3/2003.

Seidel S, Kreutzer R, Smith D, et al. Evaluarea laboratoarelor comerciale care efectuează analize minerale ale părului. JAMA. 2001;285:67-72.

Steindel SJ, Howanitz PJ. Incertitudinea analizei părului pentru urmele de metale. JAMA. 2001;285:83-85.

Puchyr RF, Bass DA, Gajewski R. Pregătirea părului pentru măsurarea elementelor prin spectrometrie de masă cuplată inductiv (ICP-MS). Biol Oligoelem Res. 1998;62:167-182.

Bass DA, Hickok D, Quig D și colab. Analiza oligoelementelor în păr: factori care determină acuratețea, precizia și fiabilitatea. Altern Med Rev. 2001;6:472-481.

Druyan ME, Bass DA, Puchyr R, et al. Determinarea intervalelor de referință pentru elementele din părul scalpului uman. Biol Oligoelem Res. 1998;62:183-197.

Agenția pentru Registrul Substanțelor Toxice și al Bolilor (ATSDR). Profil toxicologic pentru plumb. Atlanta: Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, Serviciul de Sănătate Publică; 1993:1-307.

Sanders BM, Goering PL, Jenkins KJ. Rolul răspunsurilor celulare generale și specifice metalelor în protecția și repararea daunelor induse de metale: proteinele de stres și

metalotioneine. În: Chang LW, ed. Toxicologia metalelor. New York: CRC Press; 1996:165-187.

Referință la biroul medicilor, ed. 54. Montvale, NJ: Economie medicală; 2000.

Hoet P, Buchet JP, Decerf L, et al. Evaluarea clinică a unui test de mobilizare a plumbului folosind agentul de chelare acid dimercaptosuccinic. Clin Chem. 2006;52:88-96.

Agenția pentru Registrul Substanțelor Toxice și al Bolilor (ATSDR). Profil toxicologic pentru plumb. Atlanta: Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, Serviciul de Sănătate Publică; 1993:1-307.

Gehardsson L, Skerfving F. Concepte privind markerii biologici și biomonitorizarea toxicității metalelor. În: Chang L, ed. Toxicologia metalelor. New York: CRC Press; 1996:81110.

Ishihari N. Mercur anorganic și organic în sânge, urină și păr în expunerea la vapori de mercur cu nivel scăzut. Int Arch Occup Environ Health. 1978;40:249-253.

Foa V, Colombi A, Maroni M, et al. Speciația și formele chimice ale arsenului în monitorizarea biologică a expunerii la arsenul anorganic. Sci Total Environ. 1984;34:241-259.

Iffland R. Arsenic. În: Seiler HG, Sigel A, Sigel H, eds. Manual despre metale în chimia clinică și analitică. New York: Dekker; 1994:237-245.

Clarkson TW. Principii de evaluare a riscurilor. Adv Dent Res. 1992;6:22-27.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Mercur anorganic. Criterii de sănătate a mediului 118. Geneva: Organizația Mondială a Sănătății, Programul internațional pentru siguranța chimică; 1991.

Echeverria D, Heyer NJ, Martin MD și colab. Efectele comportamentale ale expunerii la nivel scăzut la HgO în rândul stomatologilor. Neurotoxicol Teratol. 1995;17:161-168.

Langworth S, Almkvist O, Soderman E, et al. Efectele expunerii profesionale la vapori de mercur asupra sistemului nervos central. Br J Indust Med. 1992;49:545-555.

Kingman A, Albertini T, Brown LJ. Concentrațiile de mercur în urină și sânge total asociate cu expunerea la amalgam la o populație militară din SUA. J Dent Res. 1998;77:461-471.

Skare J, Engqvist A. Expunerea umană la mercur și argint eliberat din restaurările cu amalgam dentar. Arch Environ Health. 1994;49:384-394.

Gonzalez-Ramirez D, Maiorino RM, Zuniga-Charles M. Test de provocare cu 2,3-dimercapto-propan-1-sulfonat de sodiu pentru mercur la om. II. Mercur urinar, porfrine și modificări neurocomportamentale ale lucrătorilor stomatologici din Monterey, Mexic. J Pharmacol Exper Ther. 1995;272:264-274.

Schweinsberg F. Estimarea riscului aportului de mercur din diferite surse. Toxicol Lett. 1994;72:345-351.

Begerow J, Zander D, Freier I, et al. Excreția de mercur pe termen lung în urină după îndepărtarea obturațiilor de amalgam. Int Arch Occup Environ Health. 1994;66:209-212.

Apostoli P, Bartoli D, Alessio L, et al. Monitorizarea biologică a expunerii profesionale la arsenic anorganic. Occup Environ Med. 1999;56:825-832.

Buchet JP, Pauwels J, Lauwerys R. Evaluarea expunerii la arsenic anorganic după ingestia de organisme marine. Mediu Res. 1994;66:44-51.

Consiliul Naţional de Cercetare. Efectele toxicologice ale metilmercurului. Washington, DC: National Academy Press; 2000:31-70.

Lauwerys R, Bernard A, Roels HA, et al. Markerii de expunere la cadmiu ca predictori ai efectelor nefrotoxice. Clin Chem. 1994;40:1391-1394.

Herber RFM. Cadmiu. În: Seiler HG, Sigel A, Sigel H, eds. Manual despre metale în chimia clinică și analitică. New York: Dekker; 1994;202:289-290.

Verschoor M, Herber R, Van Hemmen J, et al. Funcţia renală a lucrătorilor cu expunere scăzută la cadmiu. Scand J Work Environ Health. 1987;13:232-238.

Barregard L, Hultberg B, Schutz A, et al. Enzimuria la lucrătorii expuși la mercur anorganic. Int Occup Environ Health. 1988;61:65-69.

Centre pentru Controlul Bolilor. Prevenirea intoxicației cu plumb la copiii mici. J Pediatr. 1978;93:709-714.

Chisolm Jr JJ. Terapia de chelare la copiii cu plumbism subclinic. J Pediatr. 1974;53:441-449.

Chisolm Jr JJ. Utilizarea agenților chelatori în tratamentul intoxicației acute și cronice cu plumb în copilărie. J Pediatr. 1968;73:1-15.

Markowitz ME, Rosen JF. Evaluarea depozitelor de plumb la copii: validarea unui test provocator CaNa2EDTA de 8 ore. J Pediatr. 1984;104:337-341.

Hibberd AR, Howard MA, Hunnisett AG. Mercur din obturații cu amalgam dentare: studii asupra agenților de chelare orală pentru evaluarea și reducerea poverii de mercur la oameni. J Nutr Environ Med. 1998;8:219-231.

Rozema TC. Protocoale pentru terapia de chelare. J Adv Med. 1997;10:3-100.

Quig DW. Evaluarea sistematică și funcțională a stării nutriționale și a expunerii la toxine. Lucrare prezentată la Conferința de sănătate și medicină ortomoleculară, San Francisco, 21-23 martie 2002.

Keith RL, Setiarahardojo I, Fernando Q,

et al. Utilizarea feliilor renale pentru a evalua eficiența agenților de chelare pentru îndepărtarea mercurului din rinichi. Toxicologie. 1997;116:67-75.

Clarkson TW, Magos L, Cox C și colab. Teste de eficacitate a antidoturilor pentru îndepărtarea metilmercurului în intoxicațiile umane în timpul focarului din Irak. J Pharmacol Exp Therap. 1981;218:74-83.

Aposhian HV, Bruce DC, Alter W și colab. Mercur urinar după administrarea acidului 2,3-dimercaptopropan-1-sulfonic: corelație cu amalgamele dentare. FASEB J. 1992;6:2472-2476.

Aposhian HV, Maiorino RM, Gonzalez- Ramirez D, et al. Mobilizarea metalelor grele cu agenți de chelare mai noi, utili din punct de vedere terapeutic. Toxicologie. 1995;97: 23-38.

Aposhian HV. DMSA și DMPS: antidoturi solubile în apă pentru otrăvirea cu metale grele. Ann Rev Toxicol. 1983;23:193-215.

Campbell JR, Clarkson TW, Omar MD. Utilizarea terapeutică a 2,3-dimercaptopropan-1-sulfonatului în două cazuri de intoxicație anorganică cu mercur. JAMA. 1986;256:3127-3130.

Wax PM, Thorton CA. Recuperarea după neuropatia periferică severă indusă de arsenic cu acid 2,3-dimercapto-1-propansulfonic. Clin Toxicol. 2000;38:777-780.

Dimaval® (DMPS). Monografia științifică a produsului. a 7-a ed. Berlin: Heyl; 2008.

Dimival (DMPS). Rezumat al literaturii științifice. Houston: Heyltex Corp; 1991:6237-6793.

Graziano JH, Siris ES, Lolacono NJ, et al. Acidul 2,3-dimercaptosuccinic ca antidot pentru intoxicația cu plumb. Clin Pharmacol Ther. 1985;37:431-438.

Grandjean P, Jacobsen IA, Jorgensen PJ. Intoxicatia cronica cu plumb tratata cu acid dimercaptosuccinic. Pharmacol Toxicol. 1991;68:266-269.

Roels HA, Boeckx M, Ceulemans E. Excreția urinară a mercurului după expunerea profesională la vapori de mercur și influența agentului de chelare a acidului mezo-2,3-dimercaptosuccinic (DMSA). Br J Ind Med. 1991;48:247-253.

Smith D, Bayer L, Strupp B. Eficiența chelației succimerului pentru reducerea nivelurilor de plumb din creier într-un model de rozătoare. Mediu Res. 1998;78:168-176.

Pande M, Mehta A, Pant BP, et al. Administrarea combinată a unui agent chelator și a unui antioxidant în prevenirea și tratamentul intoxicației acute cu plumb. Environ Toxicol Pharmacol. 2001;9:173-184.

Pande M, Flora SJS. Daune oxidative induse de plumb și răspunsul său la administrarea combinată de acid alfa-lipoic și succimer la șobolani. Toxicologie. 2002;177:187-196.

Lee B, Schwartz BS, Stewart W, și colab. Chelarea provocarii cu DMSA și EDTA: dovezi pentru accesul diferențial la locurile de depozitare a plumbului. Occup Environ Med. 1995;52:13-19.

Beunder JB, Super DM, Anderson RL. Comparația acidului dimercaptosuccinic și acidului etilendiaminotetraacetic calciu disodic față de dimercaptopropanol și acid etilendiaminotetraacetic la copiii cu intoxicație cu plumb. J Pediatr. 1997;130:966-971.

Aaseth J. Tratamentul intoxicațiilor cu mercur și plumb cu acid dimercaptosuccinic și sulfat de dimercaptopropan de sodiu. Analist. 1995;120:853-854.

Jones MM, Singh PK, Kostial K și colab. Mobilizarea comparativă a plumbului in vivo cu acizi mezo- și rac-2,3-dimercapto-succinic la șobolani Albino Wistar. Pharmacol Toxicol. 1997;186:182-186.

Gong Z, Evans HL. Efectele chelației cu acid mezo-dimercaptosuccinic (DMSA) înainte și după apariția neurotoxicității induse de plumb la șobolan. Toxicol Appl Pharmacol. 1997;144:205-214.

Gregus Z, Stein AF, Varga F, et al. Efectul acidului lipoic asupra excreției biliare a glutationului și a metalelor. Toxicol Appl Pharmacol. 1992;114:88-96.

Maiorino RM, Aposhian MM, Xu ZF, et al. Determinarea și metabolizarea agenților de chelare tiol. XV. Disulfura mixtă mezo-2,3-dimer-captosuccinic-cisteină (1:2), un metabolit urinar major al DMSA la om, crește excreția urinară de plumb la șobolan. J Pharmacol Exp Therap. 1993;267:1221-1226.

Miller A. Acid dimercaptosuccinic (DMSA), un tratament netoxic, solubil în apă pentru toxicitatea metalelor grele. Altern Med Rev. 1998;3:199-207.

Frumkin H, Manning CC, Williams PL,

et al. Provocare de chelare diagnostică cu DMSA: un biomarker al expunerii pe termen lung la mercur? Environ Health Persp. 2001;109:167-171.

Bass DA, Urek K, Quig D. Măsurarea mercurului în fecale. Clin Chem 1999;45: A164. Poster prezentat la Conferința Asociației Americane de Chimie Clinică, New Orleans, 25-29 iulie 1999.

Bjorkman L, Sandborg-Englund G, Ekstrand J. Mercur în saliva și fecale după îndepărtarea obturațiilor de amalgam. Toxicol Appl Pharmacol. 1997;144:156-162.

Evaluarea stării minerale

Charles Masur, MD

P INTRODUCERE

Studiile care evaluează biodisponibilitatea mineralelor la om au apărut pentru prima dată în literatura științifică în anii 1960,1'3 și în anii următori a devenit clar că mineralele joacă un rol important în biochimia corpului uman.4,5 Nivelurile anormale de minerale pot avea efecte dăunătoare asupra mai multor sisteme enzimatice, structuri neuronale, organe, tiroidă, liver, inimă, rinichii și pielea.4 Astfel, analiza mineralelor poate fi un instrument important de evaluare a sănătății pentru mulți pacienți. Opiniile variază considerabil în ceea ce privește țesutul sau fluidul corporal care poate fi „cel mai bun" pentru evaluarea oricărui sau a tuturor elementelor nutriționale.

În general, elementele nutritive sunt mai bine evaluate în sânge sau în urină. Starea mineralelor din sânge poate fi evaluată dintr-o perspectivă intracelulară (de exemplu, potasiu în eritrocite, zinc în leucocite) sau extracelular (de exemplu, cupru în ser) sau global în sângele total (componente celulare totale și ser). Nivelurile de elemente din ser vor varia de la o zi la alta, în funcție de aportul alimentar. Mulți factori, cum ar fi purtătorii proteici specifici și încărcătura ionică a unui element și capacitatea acestuia de a fi în echilibru, pot afecta utilitatea și reproductibilitatea unei metode de analiză specifice și adecvarea unui țesut ales. Durata de viață a componentelor celulare ale sângelui este de aproximativ 3 până la 4 luni, așa că orice analiză care utilizează aceste componente celulare trebuie interpretată ținând cont de acest interval de timp; valorile raportate vor reflecta expunerea și absorbția care au avut loc în acea perioadă.

Atunci când analizele minerale implică componentele celulare ale sângelui, clinicianul trebuie să se asigure că probele sunt centrifugate imediat după colectare, separând astfel celulele de ser. Dacă sângele integral este lăsat să stea pentru o perioadă lungă de timp sau este expediat fără o astfel de separare, unele dintre componentele celulare se vor descompune, permițând elementelor conținute să se disperseze în componenta lichidă a probei. Centrifugarea ulterioară va elimina toată componenta lichidă, lăsând celulele rămase intacte să fie analizate pentru elementele lor. În acest scenariu, ar fi raportate niveluri eronat scăzute de elemente intracelulare.

Deși analiza părului (vezi capitolul 17) are avantajul comodității și al costului scăzut, interpretarea este îngreunată de ușurința cu care părul poate fi contaminat de la surse externe de expunere. Cu această condiție, analiza părului poate reflecta cu acuratețe expunerea și absorbția unui număr limitat de elemente (de exemplu, crom) sau deficiențe ale altora (de exemplu, cupru). Cea mai adecvată utilizare a analizei părului pare să fie în evaluarea expunerii la metale toxice, dar chiar și atunci, utilitatea acesteia rămâne foarte controversată („o practică nedovedită", conform Asociației Medicale Americane).6

Majoritatea clinicienilor folosesc analiza sângelui integral sau a urinei în evaluarea stării minerale, deoarece aceste fluide sunt cele mai simple și mai economice de colectat și transportat. Sângele integral nu necesită centrifugare și, la fel ca urina, nu necesită tratament special, în afară de colectarea și transportul în containere aprobate. Analiza globulelor roșii (RBC) poate fi utilizată cel mai bine în evaluarea elementelor care sunt mai

frecvent reprezentate intracelular (de exemplu, fier, potasiu). Laboratoarele de renume folosesc tehnologia actuală (de exemplu, spectroscopie de masă cu plasmă cuplată prin inducție) operată de personal cu înaltă pregătire pentru a efectua aceste teste și pentru a produce rezultate exacte și precise. Sunt disponibile date excelente ale intervalului de referință pentru a permite interpretarea adecvată a constatărilor analitice.

P MINERALE ȘI BOLI

Nivelurile serice ale diferitelor minerale au fost implicate ca markeri clinici ai bolii.4 Pacienții cu ciroză au demonstrat un nivel scăzut de seleniu seric,7 calciu,8 magneziu,9 și zinc.10 Cei cu emfizem și cancer au prezentat concentrații serice crescute de cupru; nivelurile de cupru și mangan sunt adesea crescute în insuficiența cardiacă congestivă, infecții și psihoze.11 Au fost observate alte asocieri între oligominerale și cancerul de sân,12 malignitate gastrointestinală13 și ascita malignă14, deși în alte studii, seleniul, cuprul, zincul și magneziul păreau să nu aibă valoare diagnostică pentru a distinge cancerul malign de inimă15 sau cancerul de col uterin15 malign. nivelurile de seleniu, fier, cupru, zinc și fosfor au fost asociate cu fracția de ejecție și indicele cardiac.17 La bărbații infectați cu virusul imunodeficienței umane, celulele T helper de tip 4 păreau strâns corelate cu concentrația serică de magneziu.18

Raporturile dintre oligoelemente pot fi indicatori pentru diferite stări de boală. Concentrațiile de cupru, zinc și seleniu și nivelurile lor relative din sângele integral și țesutul tiroidian urmează modele specifice pentru diferite afecțiuni ale tiroidei, inclusiv cancerul tiroidian. Mai mult, și deși mecanismele sunt neclare, s-a constatat că raportul cupru-zinc a fost semnificativ crescut la pacienții cu cancer de sân, dar nu și la pacienții cu boli benigne ale sânului.19 Într-un studiu, raportul seric cupru-zinc s-a dovedit a fi de valoare diagnostică și prognostică în cancerul de cap, față și gât, cu modificări ale raportului cupru, zinc și boli legate de stadiul 2 cupru și alte studii. au identificat diferențe distincte în raporturile cupru/zinc între diferitele niveluri de severitate a bolii de piele.21

MINERALE ESENTIALE

Există o serie de minerale care sunt comune tuturor organismelor vii, prin faptul că susțin procesele biochimice în roluri structurale și funcționale. Aceste elemente esențiale sunt calciul, clorura, cuprul, iodul, fierul, magneziul, manganul, molibdenul, fosforul, potasiul, seleniul, sodiul și zincul (și poate, bor, cobalt, nichel și sulf). Alte minerale, deși nu sunt discutate aici, au fost, de asemenea, descrise ca „esențiale”, inclusiv crom,22 fluor,23 și vanadiu.24

Calciu

Sursele alimentare de calciu includ produse lactate, conserve de pește cu oase (de exemplu, somon, sardine), legume cu frunze verzi, nuci și semințe. Evaluarea aportului alimentar de calciu este confundată de factori multipli care afectează absorbția, cum ar fi cantitatea de fibre și alți chelatori naturali din dietă; aciditate gastrica; raportul dintre calciu alimentar și fosfor (și magneziu alimentar); precum și timpul de tranzit intestinal și alți factori.

Calciul seric este atât de strâns reglat (de către glanda paratiroidă) încât utilizarea sa ca indicator al echilibrului de calciu nu este de încredere atunci când este luată în considerare izolat. Măsurarea calciului ionizat poate fi utilă în evaluarea stării calciului. Calciul urinar este de valoare la un pacient cu un aport scăzut de calciu total cunoscut și calciurie persistentă. Nivelurile de calciu din păr sunt supuse unei variații considerabile și nu trebuie luate ca o determinare cantitativă a statusului de calciu (deși a fost raportată o relație între nivelul de calciu din păr și boala coronariană).25,26 La pacienții cu aport ridicat de fosfor și aport scăzut de calciu, nivelul de calciu din păr a fost raportat în mod constant de trei ori mai mare decât în mod normal. Calciul din păr a revenit la normal cu suplimentarea adecvată și modificările dietetice.27

Într-un studiu care a evaluat nivelurile intracelulare, plasmatice și membranoase de calciu și magneziu la pacienții hipertensivi, nu au existat diferențe între control și pacienți. Cu toate acestea, nivelurile absolute de calciu și magneziu au fost mai scăzute, iar raportul calciu/magneziu din membrane a fost semnificativ mai mare la pacienții cu hipertensiune arterială esențială decât la subiecții sănătoși.28

Cel mai bun test pentru a evalua suficiența de calciu corporală poate fi analiza sângelui integral, deoarece aceasta va evalua calciul prezent în ser, intracelular și în membranele celulare.

Clorură

Clorura este necesară pentru producerea acidului clorhidric în stomac și este, de asemenea, esențială în funcțiile de pompă celulară. Principala sursă alimentară de clorură este sarea de masă. Clorura este ușor de evaluat în ser și în urină.

Creșterea clorurii serice poate fi asociată cu deshidratare, dar poate fi prezentă fie cu o acidoză metabolică, fie cu o alcaloză respiratorie. Clorura ridicată poate fi prezentă, de asemenea, împreună cu sodiu crescut în condiții precum boala Cushing. Analiza clorurii din urină, și adesea analiza sodiului din urină, poate fi importantă atunci când se ia în considerare alcaloză sau acidoză sau când se evaluează nivelurile ridicate sau scăzute de clorură serice. Clorura serică scăzută însoțește un nivel scăzut de sodiu seric; clorura scăzută poate fi asociată cu alcaloză metabolică și este adesea observată cu vărsături prelungite sau în condiții care provoacă acidoză respiratorie, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică.

Nivelurile de clorură din organism sunt cel mai bine evaluate în ser împreună cu alți electroliți, cum ar fi sodiul. Clorura de urină este o componentă necesară a unei evaluări complete a electroliților și/sau a unui panou metabolic.

Cobalt

Cobaltul este esențial în producerea vitaminei B12, care este sintetizată de bacterii. Metabolismul și testarea cobaltului sunt mai bine discutate în altă parte, mai ales în contextul deficienței de vitamina B12.

Cupru

În condiții normale, este absorbit mult mai mult cupru decât este necesar organismului. Sursele alimentare includ fasole, ouă, pește, fructe proaspete, ficat, lapte, ciuperci, nuci, stridii, mazăre, păsări de curte și cereale integrale. Aproape tot cuprul alimentar este stocat inițial în ficat, lăsând doar un mic procent în sânge. Principalul mecanism de control al homeostaziei cuprului este excreția prin sistemul biliar.

Deoarece 95% din cuprul din ser se leagă de proteina ceruloplasmină, aproape că nu există cupru ionic, astfel încât producția de cupru urinară este de obicei minimă. În prezent, analiza cuprului din ser poate fi cel mai bun indicator al nivelului de cupru din organism, cu condiția să fie excluse condițiile clinice despre care se știe că cauzează metabolismul anormal al cuprului (de exemplu, boala Wilson, ciroza hepatică). metabolismul și retenția. Când se observă niveluri ridicate de cupru la analiza părului, contaminarea externă cu cupru (de exemplu, expunerea la apa din piscină și cada cu hidromasaj, care sunt adesea dezinfectate cu substanțe chimice care conțin cupru) trebuie întotdeauna luată în considerare.

Iod

Iodul este necesar pentru sinteza hormonilor tiroidieni; Deficitul de iod poate duce la mărirea glandei tiroide (gușă). Deși iodul este ușor de măsurat în urină, nivelurile sunt foarte variabile31; astfel, evaluarea iodului din urină nu este o metodă fiabilă pentru a evalua starea iodului în organism. În contrast, s-a sugerat că suficiența de iod a întregului organism poate fi evaluată în urină folosind un „test de încărcare cu iod".32 Interpretarea rezultatelor acestui test presupune receptori/locuri de stocare specifice care preiau și depozitează iod/iodură. Atunci când depozitarea corpului de iod/iodură este optimă, procentul de excreție a unei doze de încărcare orală de iod/iodură excretat în urină este maxim; unii autori susțin că rezervele corporale sunt optime atunci când excreția este de 90% sau mai mult.33 O evaluare emergentă a statusului iodului este tiroglobulina serică, care pare a fi o măsură mai bună a statusului iodului pe parcursul săptămânilor și lunilor34.

Fier

Fierul este esențial pentru funcționarea multor enzime și are un rol în producerea de proteine (de exemplu, hemoglobina). Sursele alimentare includ fasole, legume cu frunze de culoare verde închis, curmale și smochine, fructe uscate, gălbenuș de ou, pește, melasă, nuci, organe, carne roșie, crustacee, precum și cereale integrale și îmbogățite. Concentrația de fier seric a fost folosită de mult timp ca indicator al deficitului de fier. În practică, nu este de mare valoare atunci când este luată izolat, deoarece există o variație considerabilă a nivelurilor de fier seric, chiar și atunci când probele sunt prelevate de la aceeași persoană la aceeași oră în fiecare zi. Măsurarea fierului seric este mult mai fiabilă atunci când este combinată cu alți indicatori, cum ar fi transferrina serică sau feritina.

Feritina este o proteină de depozitare a fierului, reprezentând 20% din fierul total din organism la adulții normali. Se găsește în principal în citoplasma celulelor

reticuloendoteliale și hepatice și, într-o oarecare măsură, în dezvoltarea precursorilor de celule roșii din măduva osoasă. Această proteină este implicată atât în absorbția, cât și în reciclarea fierului și este un indicator convenabil și, în general, de încredere al rezervelor totale de fier din organism.

O scădere a nivelului de feritină seric (normal 12 până la 300 ng/ml) este un semn precoce că rezervele de fier din organism sunt scăzute. Pe măsură ce deficitul de fier progresează, anemia (hemoglobină normală 13 până la 15 g/100 ml), scăderea concentrației de fier seric (normal 75 până la 150 mcg/100 ml) și capacitatea crescută de legare a fierului (normal 300 până la 400 mcg/100 ml) devin evidente.35,36 infecții, inflamații și boli hepatice acute și cronice, unde ar putea fi crescute. Când supraîncărcarea cu fier este asociată cu hemocromatoză, hemosideroză sau talasemie, feritina serică este, de asemenea, crescută.

Cel mai bun mod de a evalua rezervele de fier din organism poate fi cu analiza RBC cuplată cu fier seric, feritina serică și capacitatea totală de legare a fierului.

Magneziu

Magneziul este esențial pentru producția de adenozin trifosfat (ATP) și ca componentă structurală a oaselor. Sursele alimentare bune includ nucile, boabele de soia și masa de cacao. Măsurarea stării de magneziu prezintă unele dificultăți, dar testul de retenție a magneziului este probabil cea mai precisă, deși greoaie, metodă de evaluare.37 Cu toate acestea, analiza conținutului de magneziu din celulele albe din sânge poate fi aproape la fel de precisă ca testul de retenție a magneziului.38

Concentrația serică de magneziu poate fi influențată de mulți factori; constituie doar aproximativ 1% până la 3% din totalul magneziului din organism și nu reflectă nivelurile de magneziu din alte țesuturi.39 Nivelul de legare, complexare sau chelare a magneziului de proteinele serice și alte fracții este supus multor variabile necontrolabile. Nivelurile de magneziu seric de până la 1,2 mEq/L au fost măsurate la pacienții cu magneziu corporal total normal.40

Testele membranelor eritrocitare pot fi, de asemenea, utile în testarea stării de magneziu (vezi discuția anterioară despre calciu) și pot fi mai relevante din punct de vedere clinic decât studiile cu plasmă sau intracelulare. Cu toate acestea, s-a sugerat că nivelurile de magneziu sunt scăzute la pacienții hipertensivi.40

Cel mai bun test pentru a evalua suficiența magneziului în organism poate fi analiza sângelui integral, deoarece aceasta va evalua magneziul total în ser, intracelular și în membranele celulelor atât ale globulelor roșii, cât și ale celulelor albe.

Mangan

Manganul este un oligoelement. Acesta servește ca un cofactor în funcțiile enzimatice (de exemplu, superoxid dismutază) și este esențial în metabolismul carbohidraților și producerea dezvoltării scheletului și a țesutului conjunctiv și este un catalizator în

producția de acizi grași și colesterol. Sursele alimentare includ legume cu frunze de culoare verde închis, fructe uscate, leguminoase uscate, nuci și cereale integrale. Evaluarea stării corpului pentru mangan este dificilă, deoarece este prezent în mod normal în urme (1% din nivelul de cupru sau zinc din sânge).

Concentrația de mangan din sângele întreg este un indicator valid al nivelurilor de mangan din organism și ale țesuturilor moi.41 Tehnica adecvată este esențială în procedura de colectare, precum și în analiza efectivă. Nivelul de mangan al părului poate fi un indicator aproximativ, mai ales în toxicitatea cronică, dar manganul din sânge integral este cel mai fiabil instrument de măsurare.

Molibden

Sursele alimentare de molibden includ fasolea, mazărea, carnea roșie și cerealele integrale. Este un oligoelement important în sistemele de xantină, aldehidă și sulfit oxidază (metabolismul aminoacizilor care conțin sulf). Xantin oxidaza catalizează hidroxilarea oxidativă a purinelor și piridinelor; aldehid oxidaza oxidează purinele, pirimidinele și pteridinele și este implicată în metabolismul acidului nicotinic. Deficiența sau absența sulfit-oxidazei duce la simptome neurologice și moarte precoce. Reducerea aportului alimentar poate duce la o excreție urinară scăzută de molibden, un nivel scăzut de acid uric seric și o excreție urinară excesivă de xantină.6 Deficiența de molibden a fost raportată ca apare în erori înnăscute de metabolism și la pacienții care primesc nutriție parenterală totală.42 Suficiența corporală a molibdenului este cea mai bună analiză a sângelui integral.

Nichel

Nichelul este în general acceptat ca fiind un oligoelement la animale,43 dar importanța sa la om necesită studii suplimentare.44 Sursele alimentare de nichel sunt limitate, cu excepția, poate, în cazul alimentelor preparate cu conținut ridicat de acid. S-a raportat că este implicat în metabolismul fierului și în stabilizarea structurilor acizilor nucleici și proteinelor45 și poate fi un cofactor al unor enzime.46 Expunerea recentă la nichel este cel mai bine evaluată prin analize de sânge integral. Nichelul este eliminat rapid prin excreția urinară, astfel încât expunerea acută la nichel excesiv poate fi evaluată cu ușurință prin analiza elementului de urină.

Fosfor

Fosforul are o multitudine de roluri în metabolismul uman. Fosforul este ușor disponibil în majoritatea alimentelor, chiar și în fast-food-urile și în special în băuturile răcoritoare. Este folosit ca o componentă structurală a oaselor (hidroxiapatita este o combinație de calciu ionic și fosfor). Este important în producția de ADN, ARN și energie (ATP); în structura membranei celulare (foslipide); și în majoritatea căilor de semnalizare ale mesagerului secund. Este implicat în producția renală și concentrația serica de 1,25-dihidroxi vitamina D.47 Fosforul seric ridicat este o componentă previzibilă a bolii renale în stadiu terminal unde nu se asigură restricții alimentare sau alt tratament de atenuare.48 Nivelurile intracelulare de fosfor pot fi evaluate cu analiza RBC. Analiza serului oferă o evaluare

excelentă a nivelurilor extracelulare de fosfor, iar analiza elementelor din sânge integral oferă o metodă simplă și directă de evaluare a stării generale a fosforului din organism.

Potasiu

Potasiul este un electrolit și, împreună cu sodiul, esențial pentru reglarea ATP și pentru declanșarea activității nervoase și musculare. Sursele alimentare includ bananele, leguminoasele, cartofii (coji) și roșiile. Consumul unei diete bogate în sodiu (de exemplu, produse fast-food) poate predispune la o deficiență de potasiu. Potasiul este în primul rând un ion intracelular și, prin urmare, măsurătorile serice pot să nu reflecte cu exactitate rezervele din organism. Un nivel scăzut de potasiu seric indică de obicei un deficit intracelular avansat; cu toate acestea, un deficit intracelular poate apărea și cu concentrații normale sau mari de potasiu seric.

S-a demonstrat că conținutul de potasiu eritrocitar reflectă conținutul de potasiu al altor celule tisulare.43,49 Deși eritrocite nu au nuclee, pompa cu membrană de sodiu-potasiu care menține influxul și efluxul adecvat al acestor ioni este intactă. Concentrația de potasiu din sângele întreg este aproape la fel de precisă ca nivelul de potasiu RBC, deoarece 98% din potasiu este intracelular. Valabilitatea nivelurilor intracelulare de potasiu a fost demonstrată într-un studiu în care a fost măsurată faza de repolarizare electrocardiografică la subiecții vârstnici; modificările repolarizării s-au corelat bine cu nivelurile intracelulare de potasiu dar nu au prezentat nicio corelație cu nivelurile serice.50

Seleniu

Seleniul este un oligoelement. Sursele alimentare de seleniu includ carnea roșie, fructele de mare, nucile braziliene și cerealele integrale. Este un cofactor esențial pentru activitatea enzimelor antioxidante precum glutation peroxidaza. Seleniul poate înlocui sulful în cisteină pentru a produce selenocisteină. Polipeptidele care conțin selenocisteină includ selenoproteine precum glutation peroxidaze și tioredoxin reductaze (crește capacitatea redox a metalotioneinei; susține regenerarea vitaminei E). Deficitul de seleniu poate fi asociat cu simptome de toxicitate metalelor (datorită lipsei capacității reduse de metalotioneină).

După absorbție, seleniul este distribuit în țesuturi, dar nu pare să se echilibreze cu nivelurile de seleniu din sânge. Nivelurile de seleniu din sânge nu se corelează cu aportul de seleniu, cu excepția cazurilor extreme.51 În plus, nivelurile serice de seleniu nu par să fie asociate cu mortalitatea și morbiditatea în relație cu bolile infecțioase,52 deși un studiu a constatat că nivelurile serice scăzute de seleniu și zinc sunt asociate cu cancerul gastrointestinal avansat.6

RBC-urile sunt bogate în glutation peroxidază și ar putea oferi un mijloc de evaluare a nivelurilor de seleniu, dar este posibil să nu ofere o imagine bună a stării totale a corpului. Sângele integral este în general alegerea pentru evaluarea suficienței seleniului.

Sodiu

Sodiul este un electrolit și este esențial, alături de potasiu, în reglarea ATP. Ionii de sodiu și clorură sunt electroliții majori ai corpului. Sursele alimentare includ sare de masă, legume de mare (de exemplu, alge, alge marine), lapte și spanac. Depleția de sodiu și apă (de exemplu, deshidratare, insolație, diaree sau vărsături prelungite și excesive) poate duce la hipotensiune arterială; aportul excesiv de sodiu pe termen lung (de exemplu, diete bogate în fast-food, alimente preparate) este asociat cu hipertensiunea arterială. Nivelul de sodiu este cel mai bine evaluat în ser.

Sulf

Sulful este esențial pentru producerea de aminoacizi și este obținut din cisteină și metionină conținute în sursele de proteine alimentare. Suficiența de sulf este cel mai bine evaluată cu analiza urinei pentru elementele esențiale. Sulf urinar ridicat poate fi observat în deshidratare, utilizarea recentă a agenților de complexare care conțin tiol (de exemplu, acid dimercaptosuccinic, acid 2,3-dimercapto-1-propansulfonic), aport mare de alimente care conțin sulf și/sau suplimente nutritive (de exemplu, W-acetilcisteină, capacitate de reabsorbție a acidului lipoic) și cisteină dacă există acid lipoic. (cistinurie). Posibilitatea de apariție a cistinuriei poate fi evaluată prin analiza aminoacizilor din urină.

Zinc

Zincul este esențial pentru producerea și funcționarea multor enzime, cum ar fi carboxipeptidaza, alcool dehidrogenaza și anhidraza carbonică. Este un ion intracelular, iar unele cercetări arată că concentrațiile serice de zinc nu sunt indicatori sensibili ai epuizării.53 Nivelul de zinc urinar nu este, de asemenea, un indicator bun. Nivelurile scăzute de zinc din păr pot indica epuizarea, dar valorile normale nu exclud depozitele scăzute ale corpului.24,54,55 Nivelul de zinc în leucocite a fost investigat și s-a dovedit a fi un indice precis al depozitelor corporale.56 Într-o investigație, 16 femei tinere au primit un aport alimentar de zinc ridicat și apoi scăzut pentru perioade specificate. Aportul scăzut de zinc nu a fost corelat cu nivelurile plasmatice de zinc. Concentrația plasmatică de zinc nu a fost semnificativ mai mică în timpul perioadei de aport alimentar scăzut decât în perioada de aport alimentar ridicat. Cu toate acestea, nu a existat o modificare semnificativă a absorbției fracționate de zinc sau a excreției urinare de zinc.57

Cel mai bun test pentru a evalua suficiența organismului de zinc poate fi analiza sângelui integral, deoarece aceasta va evalua zincul prezent în ser, intracelular și în membranele celulare atât ale globulelor roșii, cât și ale celulelor albe.

P CONCLUZIE

Disponibilitatea tot mai mare a metodelor de laborator fiabile pentru analiza mineralelor va ajuta, fără îndoială, clinicienii mai bine să evalueze starea bolii, progresia și prognosticul, precum și să ajute să ia decizii mai bune de tratament. Cu toate acestea, niciun test analitic nu este mai bun decât laboratorul care îl efectuează. Trebuie utilizate proceduri adecvate de colectare și analiză, iar fiecare pas în pregătirea și prelucrarea unei probe trebuie efectuat și monitorizat cu atenție. În analiza părului, pregătirea corectă a probei și utilizarea acidului

de digerare de puritate ultra-înaltă și a apei distilate sunt extrem de importante. În analiza sângelui și a urinei, trebuie utilizate tuburi de colectare special concepute pentru țesuturile specifice care sunt prelevate și pentru mineralele colectate. În cazul în care este implicată analiza componentelor celulare ale sângelui, trebuie avut grijă să se separe aceste componente de ser fără întârziere și definitiv înainte de transport.

În cele din urmă, este responsabilitatea clinicianului să verifice validitatea unei proceduri analitice și să aleagă un laborator de renume bine cunoscut pentru expertiza, acuratețea și precizia rezultatelor sale. Acești pași vor permite clinicianului să interpreteze și să aplice cu încredere rezultatele oricărei analize. În cele din urmă, și cel mai important, tratați pacientul, nu munca de laborator!

Trebuie remarcat faptul că multe dintre articolele enumerate în secțiunea Referințe sunt recenzii și, prin urmare, pot servi ca surse de informații suplimentare.

REFERINȚE

Lowman JT, Krivit W. Nouă metodă de urmărire in vivo cu utilizarea izotopilor neradioactivi și analiză de activare. J Lab Clin Med. 1963;61:1042-1048.

McPherson GD. Izotopi stabili ai calciului ca trasori în studiile metabolismului mineral. Acta Orthopaedica Scandinavica. 1965;78:1-86.

Donaldson GWK, Johnson PF, Tothill P, et al. Timpul de supraviețuire a celulelor roșii la om măsurat prin 50Cr și analiza de activare. BMJ. 1968;2:585-587.

Bringquist RF, Demay MB, Kronenberg HM. Hormoni și tulburări ale metabolismului mineral. În: Kronenberg HM, ed. Manual de endocrinologie Williams. a 11-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008:1203-1268.

Rosen CJ, Compston JE, Lian JB. Primer despre bolile osoase metabolice și tulburările metabolismului mineral. a 7-a ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2008.

Analiza părului. Un potențial de abuz medical. Numărul poliței H-175.995 (Sub. Res. 67, I-84; reafirmată de CLRPD Rep. 3-I-94). Chicago: Asociația Medicală Americană; 1994.

Burk RF, Early DS, Hill KE, et al. Seleniul plasmatic la pacienții cu ciroză. hepatologie. 2003;27:794-798.

Whelton MJ, Kehayoglou AK, Agnew JE, et al. Absorbția calciului în bolile hepatice parenchimatoase și biliare. Intestin. 1971;12:978-983.

Lim P, Jacob E. Deficiența de magneziu în ciroza ficatului. QJ Med. 1972;41:291-300.

Ozsoylu S, Akgun N. Motilitatea defectuoasă a neutrofilelor. Am J Dis Copil. 1985;139:10.

Sullivan JF, Blotcky AJ, Jetton MM, et al. Nivelurile serice de seleniu, calciu, cupru, magneziu, mangan și zinc în diferite boli umane. J Nutr. 1979;109:1432-1437.

Kuo HW, Chen SF, Wu CC și colab. Oligoelemente ser și tisulare la pacienții cu cancer de sân din Taiwan. Biol Oligoelem Res. 2002;89:1-11.

Jia ZG. Analiza nivelurilor serice de seleniu, zinc și cupru la 132 de pacienți cu tumori maligne. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 1991;25:205-207.

Celik HA, Aydin HH, Ozsaran A, et al. Analiza oligoelementelor lichidului ascitic în bolile benigne și maligne. Clin Biochem. 2002;35:477-481.

Teksen F, Mungan D, Sayal A, et al. Nivelurile serice și ale lichidului pleural de seleniu, cupru, zinc și magneziu în bolile pleurale maligne și nemaligne. Respirație. 1996;63:25-27.

Altintas A, Vardar MA, Gonlusen F, et al. Nivelurile serice și ale țesutului de cupru, zinc și magneziu la pacienții cu carcinom cervical. Eur J Gynaecol Oncol. 1995;16:278-281.

Oster O, Dahm M, Oelert H. Concentrațiile elementelor (seleniu, cupru, zinc, fier, magneziu, potasiu, fosfor) în țesutul cardiac al pacienților cu boală coronariană corelate cu parametrii fiziologici ai inimii. Eur Heart J. 1993;14:770-774.

Beck KW, Schramel P, Hedl A, et al. Nivelurile serice de oligoelemente la subiecții infectați cu HIV. Biol Oligoelem Res. 1990;25:89-96.

Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, et al. Cupru, zinc și seleniu în sângele integral și țesutul tiroidian al persoanelor cu diferite boli tiroidiene. Biol Oligoelem Res. 2003;93:9-18.

Iskra M, Patelski J, Majewski W. Relația dintre concentrațiile de calciu, magneziu, zinc și cupru în peretele arterial și ser în ateroscleroza obliterantă și anevrism. J Trace Elem Med Biol. 1997;11:248-252.

Gupta SK, Shukla VK, Vaidya MP și colab. Oligoelemente serice și raportul Cu/Zn la pacienții cu cancer de sân. J Surg Oncol. 1991;46:178-181.

Eastmond DA, Macgregor JT, Slesinski RS. Crom trivalent: evaluarea riscului genotoxic al unui oligoelement esențial și supliment alimentar uman și animal utilizat pe scară largă. Crit Rev Toxicol. 2008;38:173-190.

Cerklawski FL. „Fluorul esențial sau pur și simplu benefic”. Nutriţie. 1998;14:475-476.

O'Dell BL, Sunde RA, eds. Manual de elemente minerale esențiale din punct de vedere nutrițional. New York: Marcel Decker, Inc; 1997: 624-629.

Bland J. Calciul alimentar, fosforul și relațiile lor cu formarea oaselor și activitatea paratiroidiană. J John Bastyr Col Naturopat Med. 1979;1:3-7.

MacPherson A, Balint J, Basco J. Beard concentrația de calciu ca marker pentru boala coronariană afectată de suplimentarea cu micronutrienți, inclusiv seleniu. Analist. 1995;120:871-875.

Solomons N. Rolul biochimic, metabolic și clinic al cuprului în nutriția umană. J Am Coll Nutr. 1985;4: 83-105.

Kosch M, Hausberg M, Westermann G, et al. Modificări ale conținutului de calciu și magneziu al membranelor celulelor roșii la pacienții cu hipertensiune arterială primară. Sunt J hipertens. 2001;14:254-258.

Piccinini L, Borella P, Bargellini A, et al. Un studiu de caz-control asupra seleniului, zincului și cuprului în plasmă și păr la subiecții afectați de cancer mamar și pulmonar. Biol Oligoelement Res. 1996;51:23-30.

Donma M, Donma O, Tas MA. Concentrațiile de zinc și cupru din păr și proporții de zinc: cupru în afecțiunile maligne pediatrice și copiii sănătoși din sud-estul Turciei. Biol Oligoelement Res. 1993;36:51-63.

Andersen S, Karmisholt J, Petersen KM, et al. Fiabilitatea studiilor privind absorbția iodului și recomandări pentru numărul de probe în grupuri și la indivizi. Br J Nutr. 2008;99:813-818.

Abraham GE. Implementarea sigură și eficientă a ortoiodosuplimentării în practica medicală. Internist original. 2004;11:17-36.

Flechas JD. Ortoiodosuplimentarea într-o practică de îngrijire primară. Internist original. 2005;12:89-96.

Zimmermann MB. Metode de evaluare a stării de fier și iod. Br J Nutr. 2008;99(Suppl 3):S2-S9.

Cook J, Lipschitz DA, Miles LE, et al. Feritină serică ca măsură a fierului la subiecții normali. Am J Clin Nutr. 1974;27:681-687.

Peter F, Wang S. Fierul seric și capacitatea totală de legare a fierului în comparație cu feritina serică în evaluarea deficienței de fier. Clin Chem. 1981;27:276-279.

Seelig M. Deficitul de magneziu în patogeneza bolii. New York: Plenum Medical Books; 1980.

Hosseini JM, Johnson E, Elin RJ. Compararea a două tehnici de separare pentru determinarea conținutului de magneziu al celulelor mononucleare din sânge. J Am Coll Nutr. 1983;2:361-368.

Ryschon TW, Rosenstein DL, Rubinow DR, et al. Relația dintre magneziul ionizat intracelular al mușchilor scheletici și măsurătorile magneziului din sânge.

J Lab Clin Med. 1996;127:207-213.

Kisters K, Tepel M, Spieker C și colab. Scăderea concentrațiilor membranare de Mg2+ într-un subgrup de hipertensivi: model de membrană pentru patogeneza hipertensiunii primare. Sunt J hipertens. 1998;11:1390-1393.

Keen C. Manganul din sângele întreg ca indicator al manganului corporal. N Engl J Med. 1983;308:1230.

Casey EC, Neville MC. Studii în alăptarea umană 3: molibden și nichel în laptele uman în prima lună de alăptare. Am J Clin Nutr. 1987;45:921-926.

Bahemuka M, Hodkinson H. Potasiul celulelor roșii din sânge ca indice practic al statutului de potasiu la pacienții vârstnici. Vârsta Îmbătrânirea. 1976;5:24-30.

Anke M, Groppel B, Kronemann H, et al. „Nichelul – un element esențial". IARC Sci Publ. 1984;(53):339-365.

Neilsen FH. Posibile implicații viitoare ale nichelului, arsenului, siliciului, vanadiului și a altor elemente ultramice în alimentația umană. În: Prasad AS, ed. Aspecte clinice, biochimice și nutriționale ale oligoelementelor. New York: Alan R Liss; 1982:379-404.

Nielsen FH. Fluor, vanadiu, nichel, arsen și siliciu în nutriția parenterală totală. Bull NY Acad Med. 1984;60:177-195.

Portale AA, Halloran BP, Morris Jr RC. Reglarea fiziologică a concentrației serice de 1,25-dihidroxi vitamina D de către fosfor la bărbații normali. J Clin Invest. 1989;83:1494-1499.

Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Asocierea fosforului seric și a produsului calciu x fosfat cu riscul de mortalitate la pacienții cu hemodializă cronică: un studiu național. Am J Rinichi Dis. 1998;31:607-617.

Lans K, Stein IF, Meyer KA. Relația dintre potasiul seric și potasiul eritrocitar la subiecții normali și la pacienții cu deficit de potasiu. Am J Med Sci. 1952;223:65-74.

Barbagallo Sangiorgi G, Costanza G, Di Sciacca A, et al. Valorile serice ale potasiului, potasiul hematiilor și alternanțele fazei de repolarizare a electrocardiografiei la subiecții bătrâni. Vârsta Îmbătrânirea. 1984;13:309-312.

Lane HW, Warren DC, Taylor BJ și colab. Nivelurile de seleniu din sânge și glutation peroxidază și seleniu alimentar la subiecții vârstnici care trăiesc liber și instituționalizați. Proc Soc Exp Biol Med. 1983;173:87-95.

Olmez A, Yalcin S, Yurdakok K, et al. Nivelurile serice de seleniu în gastroenterita acută de posibilă origine virală. J Trop Pediatr. 2004;50:78-81.

Davies S. Evaluarea statusului zincului. Intl Clin Nutr Rev. 1984;4:122-129.

Hambidge KM, Hambidge C, Jacobs M, et al. Niveluri scăzute de zinc în păr, anorexie, creștere slabă și hipogeuzie la copii. Pediatr Res. 1972;6:868-874.

Pekarek R, Sandstead HH, Jacob RH,

et al. Răspuns imun celular anormal în timpul deficitului de zinc dobândit. Am J Clin Nutr. 1979;32:1466-1471.

Jones R, Keeling PW, Hilton P și colab. Relația dintre leucocite și zinc muscular în sănătate și boală. Clin Sci. 1981;60:237-239.

Griffin IJ, Hicks PD, Liang KL și colab. Adaptări metabolice la aportul scăzut de zinc la fetele premenarheale. Am J Clin Nutr. 2004;80:385-390.

Manifestări orale ale stării nutriționale

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Structurile și căptușeala cavității bucale oferă informații valoroase și ușor accesibile despre starea nutrițională a unui individ. Leziunile pot indica o deficiență de nutrienți sau pot fi manifestări ale bolii gastrointestinale sau de altă natură.1 Din cauza refacerii celulare foarte rapide a mucoasei bucale, aceste leziuni pot preceda adesea alte manifestări ale deficienței de nutrienți sau boli sistemice. Unele leziuni tipice sunt ulcerația mucoasei, cheiloza, gingivita și glosita. Între 5% și 10% dintre oamenii din Statele Unite au deficit de unul sau mai mulți nutrienți, astfel încât semnele de deficiență nutrițională sunt frecvente.

P gura sănătoasă

Suprafața ventrală a limbii sănătoase este acoperită cu o membrană mucoasă netedă, roz și foliculi limfoizi. Pe suprafața dorsală, papilele filiforme, fungiforme și circumvalate (care conțin organele gustului) produc un aspect aspru, roșu cenușiu. Smocurile epiteliale groase ale papilelor filiforme conferă limbii învelișul alb cenușiu caracteristic, în timp ce papilele fungiforme globulare, roșu pal, îi conferă un aspect roz pete. Brazdele nu sunt caracteristice limbii sănătoase.

Mucoasa bucală are o culoare roșie cenușie și poate fi traversată de creste fine cenușie unde atinge dinții închiși.

Gingiile sănătoase au un aspect roșcat deschis și acoperă complet rădăcinile dinților.

Evaluarea sănătății bucale, evident, trebuie să includă sănătatea și starea dinților. Pacienții ar trebui să fie întrebați despre istoricul lor stomatologic și încurajați să facă controale dentare regulate. Iată câteva considerente nutriționale cheie pentru examinarea dinților2:

A avea mai puțin de 20 de dinți la un adult este asociat cu o capacitate semnificativ redusă de a consuma alimente hrănitoare, cum ar fi salate, fructe și legume crude, nuci și produse din cereale integrale. Același lucru este valabil chiar și pentru purtătorii de proteze dentare.

Bulimia se poate manifesta ca uzura eroziva a dintilor.

Osteoporoza se poate manifesta inițial ca modificări ale structurii maxilarului și/sau dinții slăbiți.

Prezența amalgamelor de mercur poate fi asociată cu boli sistemice, în special cu afecțiuni neurologice.

P ANOMALITATI ALE MEMBRANELOR ORALE

Tabelul 25-1 rezumă manifestările orale tipice asociate cu o anumită deficiență de nutrienți, iar Tabelul 25-2 rezumă tulburările comune asociate cu manifestările orale.1-12

În general, ulcerația trebuie considerată o expresie nespecifică a unei stări de boală. O căutare a etiologiei va duce de obicei la o terapie specifică. Stomatita aftoasă este un exemplu comun de ulcerație a mucoasei și este discutată în detaliu în capitolul 146.

În mod similar, cheiloza este o expresie comună pentru deficiența dobândită de nutrienți. Gingivita este asociată cu semnele clasice de scorbut, dar acum s-a demonstrat că alți nutrienți joacă un rol în sănătatea gingivale; acest subiect este discutat în capitolul 199. Glosita este asociată cu numeroase stări de deficit de vitamine, fiecare având un aspect caracteristic.

TABELUL 25-1 Semne orale ale deficitului de nutrienți

Vitamine

Date de la referințele 1-12.

TABELUL 25-2 Tulburări frecvente asociate cu manifestările orale

TULBURARE(E) DE MANIFESTARE ORALE

Date de la referințele 2-12.

La fel ca glosita, arsurile intraorale reprezintă o expresie nespecifică La persoanele care nu poartă proteze dentare, tulburările nutriționale sunt sion a unei posibile deficiențe de nutrienți sau boli sistemice.3-5 Pos- cei mai frecventi factori cauzali.2

cauzele posibile, în plus față de cele enumerate în Tabelul 25-2, sunt următoarele:
Leucoplazia este orice leziune albă a cavității bucale care nu poate fi

Xerostomia îndepărtată prin frecarea suprafeței mucoasei. Deși leziunile sunt

Protezele dentare de obicei doar un semn de iritație cronică, 2% până la 6% reprezintă oricare

Deficiențe de fier, vitamina B12, acid folic, vitamina B6 și displazie sau carcinom cu celule scuamoase invazive precoce.4

proteină Eritroplazia este similară cu leucoplazia, cu excepția faptului că are o

Steatoreea nit componenta eritematoasa. Acesta este un semn mult mai grav, cu

Utilizarea antibioticelor 90% dintre astfel de leziuni reprezentând displazie sau carcinom.

Modificări ale inervației mucoasei

Stări de anxietate

REFERINȚE

Beitman R, Frost S, Roth J. Manifestări orale ale bolii gastrointestinale. Dig Dis Sci. 1981;26:741-747.

Budtz-Jorgensen E, Chung JP, Rapin CH. Nutriție și sănătate orală. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001;15:885-896.

Basker RM, Sturdee DW, Davenport JC. Pacienți cu gura arsură. Br Dent J. 1978;145:9-16.

Maragou P, Ivanyi L. Nivelurile serice de zinc la pacienții cu sindromul gurii arzătoare. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1991;71:447-450.

Ship JA, Grushka M, Lipton JA, et al. Sindromul gurii arzătoare: o actualizare. J Am Conf. Dentar. 1995;126:843-853.

Werbach domnule. Influențe nutriționale asupra bolii. Tarzana, CA: Third Line Press; 1993.

Shepherd A. Impactul sănătății orale asupra stării nutriționale. Standul Asistentelor. 2002;16:37-38.

Hornick B. Dieta și nutriția: implicații pentru sănătatea orală. J Dent Hyg. 2002;76: 67-78.

Enwonwu CO, Sanders C. Nutriție: impact asupra sănătății orale și sistemice. Compend Contin Educ Dent. 2001;22: 12-18.

Rugg-Gunn AJ. Nutriție, dietă și sănătate orală. JR Coll Surg Edinb. 2001;46:320-328.

Mojon P, Budtz-Jorgensen E, Rapin CH. Relația dintre sănătatea orală și nutriția la persoanele foarte în vârstă. Vârsta Îmbătrânirea. 1999;28:463-468.

Ziduri AW. Sănătatea bucală și nutriția. Vârsta Îmbătrânirea. 1999;28:419-420.

Test rapid de adaptare la întuneric

Dirk Powell, BS, ND

P INTRODUCERE

Cel mai timpuriu semn al deficitului de vitamina A este o scădere a adaptării la întuneric sau o vedere slabă pe timp de noapte. Nivelurile serice de retinol nu sunt suficient de sensibile pentru a identifica în mod fiabil stările de deficiență ușoară. Un test de adaptare la întuneric are avantajul de a identifica mai fiabil deficitul marginal de vitamina A; cu toate acestea, testarea clasică de adaptare la întuneric este un proces greoi și care necesită timp (de obicei durează 45 de minute sau mai mult).

Un test rapid de adaptare la întuneric (RDAT) a fost descris de Thornton și evaluat de Vinton și Russell. Acest test rapid (6 minute) are o utilitate clinică semnificativă. Baza testului este măsurarea timpului așa-numitei schimbări Purkinje. Acest termen se referă la deplasarea sensibilității maxime a lungimii de undă retinei de la roșu la capătul albastru al spectrului vizual în timpul tranziției de la vederea de zi (mediată de con) la cea de noapte (mediată de tijă). Atunci când vederea culorilor este nefuncțională, această schimbare face ca intensitatea, nu culoarea, albastrului să pară mai strălucitoare decât roșu la lumină slabă.

P APLICAȚIE CLINICĂ

Deși testarea de adaptare la întuneric are avantajul de a fi un test in vivo și, prin urmare, este direct legată de funcție, este oarecum mai puțin specifică. Caseta 26-1 enumeră condițiile care pot da rezultate anormale de adaptare la întuneric cu o stare normală de vitamina A.

CASETA 26-1 Condiții care cauzează rezultate anormale ale testului de adaptare rapidă la întuneric la subiecții cu niveluri normale de vitamina A

Deficit de zinc

Cataractă

Retinită pigmentară

Retinopatie diabetică Erori severe de refracție

Mioză cauzată de agenți farmaceutici Lentile corective colorate

P INTERPRETAREA

Timpul RDAT depinde în mare măsură de setarea individuală. Cu toate acestea, diferența de timp RDAT între indivizii normali și cu deficit de vitamina A este semnificativă și, prin urmare, standardizarea este ușor de realizat. Valorile normale depind de vârsta subiectului, subiecții mai în vârstă având un timp RDAT crescut. Un timp RDAT crescut poate indica, de asemenea, o deficiență de zinc.

REFERINȚE

tijele. Orice disc separat din greșeală de subiect este returnat în grămada originală până când se obține o precizie de 100% a sortării, moment în care cronometrul este oprit și timpul este înregistrat ca rezultat.

Primul test efectuat de un subiect ar trebui refăcut pentru a permite învățarea și standardizarea.

Thornton SP. Un test rapid pentru adaptarea la întuneric. Ann Oftalmol. 1977;9:731-734.

Vinton NE, Russell RM. Evaluarea unui test rapid de adaptare la întuneric. Am J Clin Nutr. 1981;34:1961-1966.

Rezultate

Vinton și Russell2 au raportat următoarele rezultate.

La subiecții cu vedere normală, rezultatele sunt date în funcție de grupa de vârstă:

20 - 39 de ani: 3,03 ± 1,00 minute

40 până la 60 de ani: 4,41 ± 0,83 minute

Rezultatele la subiecții care au deficit de vitamina A în medie 7,63 ± 1,79 minute.

Biomarkeri pentru analiza scaunului

Andrea Girman, MD, MPH

P INTRODUCERE

Disfuncția gastrointestinală (GI) este o experiență remarcabil de comună în Statele Unite.1 Mass-media populară este saturată de reclame care promit să calmeze o mare varietate de plângeri, inclusiv (dar nu se limitează la) constipație, indigestie, reflux, balonare și crampe. Cei care caută alinare dincolo de cea oferită pe rafturile farmaciilor locale sunt substanțiale ca număr: plângerile legate de GI reprezintă un procent semnificativ din vizitele efectuate la cabinetele furnizorilor de asistență medicală primară.2 Ca grup, multe boli gastro-intestinale implică morbiditate și mortalitate semnificativă - și multe sunt în prezent prost tratate sau, în unele cazuri, complet netratate.3 40 de miliarde de dolari sunt dedicate abordării problemelor legate de GI anual.4 Având în vedere impactul substanțial pe care bolile legate de GI îl aduc asupra pacienților și sistemului de sănătate – și având în vedere că metodele actuale de tratament pentru a le rezolva pot fi mai puțin decât eficiente – trebuie întrebat: ce opțiuni au clinicienii pentru a-și sprijini pe deplin pacienții?5

Diagnosticele de laborator care evaluează scaunul pentru o perspectivă asupra stării de sănătate a intestinului există de zeci de ani, dar evoluția tehnologiei este de așa natură încât există acum instrumente mai sensibile și mai specifice pentru aplicarea clinică ușoară. Biomarkerii pentru analiza scaunului măsoară aspectele fiziologice cheie ale intestinului: digestia/absorbția (D), imunologia/inflamația/procesele infecțioase (I) și echilibrul microflorei intestinale (G) (sau DIG). Această evaluare fiziologică a DIG reflectă starea funcțională și oferă o modalitate neinvazivă critică de a evalua și aborda clinic pacientul cu plângeri gastrointestinale (Figura 27-1). Evaluați împreună, biomarkerii de analiză a scaunului oferă un mijloc eficient de captare a perturbărilor fiziologice subiacente care se manifestă ca boală: eliminând necesitatea testării diagnostice costisitoare acolo unde nu este necesar; evidențierea acelor persoane cu risc specific de boli organice care necesită trimitere imediată de specialitate; și identificarea sursei disfuncției intestinale pentru a aplica tratamente simple, eficiente din punct de vedere al costurilor.

P PREZENTARE GENERALĂ A tractului gastrointestinal

Un adagiu popular expune: „Ești ceea ce mănânci”. De-a lungul vieții, se estimează că un adult bine hrănit va consuma între 25 și 50 de tone de alimente.6 Cu toate acestea, având în vedere că acești macronutrienți – grăsimi, carbohidrați și proteine – trebuie în cele din urmă descompuși, absorbiți și asimilați, poate cea mai potrivită maximă este „Tu ești ceea ce digeri și absorbi”.

Odată luate, alimentele dietetice suferă o serie de procese digestive complexe în acest tub în interiorul unui tub. Intestinul uman are o suprafață de absorbție masivă pentru a capta macronutrienții și micronutrienții esențiali pentru o funcție fiziologică optimă, dar se înțelege din ce în ce mai mult că impactul proceselor sale depășește rolurile definite în mod tradițional de digestie și absorbție. Suprafața mucoasei tractului gastrointestinal este interfața principală cu mediul nostru extern, iar interacțiunea microflorei comensale intestinale cu această suprafață mucoasei este esențială pentru diferențierea sinelui de non-sine - un fenomen cunoscut sub numele de „toleranță orală”. În plus, mai mult de 70% din țesutul imunitar al corpului se află în interiorul intestinului și este atât strâns interconectat cu - și interacționează continuu cu - cea mai mare concentrație de țesut nervos din afara sistemului nervos central (SNC). Aceste funcții imunomodulatoare și neuroendocrine dau credibilitate preocupării clinice că disfuncția intestinală poate fi o cauză principală nu numai la nivelul problemelor digestive locale.

FIGURA 27-1 Procese cheie fiziologice și funcționale ale tractului gastrointestinal: DIG

precum constipația, boala de reflux gastroesofagian și sindromul colonului iritabil (IBS), dar și pentru multe boli cronice sistemice, cum ar fi boala inflamatorie intestinală (IBD), tiroidita Hashimoto, lupus eritematos sistemic (LES), artrita reumatoidă și migrenă.

Următoarele secțiuni oferă o privire de ansamblu asupra fiziologiei digestive, urmată de o privire aprofundată asupra aspectelor cheie ale intestinului utilizând cadrul DIG - digestia/absorbția (D), imunologia/inflamația/procesele infecțioase (I) și echilibrul microflorei intestinale (G) - și biomarkerii care oferă o perspectivă asupra funcției și/sau funcției lor.

P FIZIOLOGIE DIGESTIVĂ 101

Creier

Așa cum poate să ateste oricine care urmărește o reclamă cu alimente noaptea târziu, procesul de digestie începe cu mult înainte ca orice aliment să intre în gură sau stomac. Faza cefalică a digestiei începe atunci când stimulii anticipatori, vizuali, gustativi și/sau olfactivi activează centrii SNC și au ca rezultat stimularea parasimpatică a activității gastrice.7

Gură

Omogenizarea alimentelor ingerate are loc mai întâi în gură prin acțiunea de măcinare și amestecare a dinților. Glandele salivare asigură hidratarea pentru a forma un bolus și pentru a proteja mucoasa faringiană și esofagiană, în primul rând cu anticorpi secretori de imunoglobulină-A (IgA). Procesul de hidroliză a amidonului și a grăsimilor este inițiat cu eliberarea lipazei linguale, amilazei salivare și ptialinei.8,9

Esofag

Pe măsură ce bolusul alimentar este înghițit, epiglota se închide, oferind o supapă unidirecțională care permite alimentelor să treacă în tractul gastro-intestinal și nu în tractul respirator. Alimentele sunt apoi transportate în jos în esofag în unde peristaltice, trecând de sfincterul esofagian inferior în stomac.

Stomac

Stomacul produce acțiune de agitare și inițiază hidroliza proteinelor și lipidelor. Peptidele, aminoacizii și acizii grași eliberați în acest proces sincronizează eliberarea sucului pancreatic și a bilei în intestinul subțire.8 Se produc aproximativ 2 L de suc gastric în fiecare zi, care conține mai multe componente importante.10 Acidul clorhidric (secretat de celulele parietale) activează pepsinogenul pentru a se transforma în minerale și calciu mai potabile (de exemplu, pepsină și calciu). De asemenea, creează un mediu în esență steril pentru a preveni creșterea excesivă a bacteriilor. Mucusul formează un strat rezistent la acizi și pepsină pentru mucoasa stomacului. Lipaza gastrică secretată de mucoasa gastrică începe să hidrolice triglicerolii, producând 1,2-diacilgliceroli și acizi grași. pH-ul optim al lipazei gastrice este de aproximativ 4, dar enzima este activă până la pH 6 sau 6,5,11

Ficat și sistemul biliar

Ficatul este cea mai mare glandă din organism și îndeplinește un număr extraordinar de sarcini care afectează fiecare sistem al corpului. Deși ficatul are funcții vasculare și metabolice esențiale, funcțiile sale secretoare și excretoare - în special cele legate de sinteza și secreția acizilor biliari - sunt cele care influențează cel mai direct digestia.

Deoarece produsele secundare ale digestiei lipidelor au capacitatea limitată de a se dizolva în apă, au dificultăți să ajungă la suprafața epitelială a intestinului subțire, care este acoperită de stratul de apă neagitat. Pentru a fi absorbite mai eficient, acestea trebuie să formeze agregate (micele) cu acizii biliari (care acționează ca detergenți biologici) care pot pătrunde în stratul de apă neagitat. Fără acizi biliari, doar un număr mic de molecule de lipide pătrund prin stratul de apă pentru a fi preluate de membrana de la marginea periei a enterocitelor. În cele din urmă, antioxidanții solubili în grăsimi (vitaminele A, D, E și K, precum și luteina și licopenul) necesită, de asemenea, acizi biliari pentru o absorbție și o utilizare optimă.

Pancreas

Pancreasul joacă un rol vital în sprijinirea defalcării continue a masei semi-fluide de alimente parțial digerate, care curge din stomac în intestinul subțire (chim). Celulele ductului pancreatic secretă bicarbonat, care este esențial pentru neutralizarea rapidă a acidului gastric pentru a preveni deteriorarea mucoasei duodenale. În plus, funcția exocrină pancreatică are ca rezultat secreția de proteaze, amilaze și lipaze care descompun în continuare macronutrienții (proteine, carbohidrați și lipide), astfel încât componentele lor să fie ușor absorbite în mucoasa intestinală.

Insuficiența exocrină pancreatică primară rezultă din boli organice ale pancreasului (de exemplu, pancreatită cronică, fibroză chistică, pancreatită acută necrozantă severă, cancer pancreatic). Insuficiența exocrină pancreatică secundară rezultă din boli extrapancreatice precum boala celiacă și boala Crohn, rezecția chirurgicală gastrointestinală și pancreatică, precum și orice afecțiune care are ca rezultat compromisul sau tocirea marginii periei intestinale subțiri. Acestea includ procese inflamatorii, agenți infecțioși, alergii alimentare și disbioză și/sau creșterea bacteriană a intestinului subțire. Indiferent dacă este de etiologie primară sau secundară, orice compromis al funcției exocrine pancreatice poate avea ca rezultat o morbiditate și mortalitate semnificative legate de malnutriție.12

Intestinul subtire

Majoritatea digestiei si asimilarii au loc in intestinul subtire. Digestia este mediată în principal de enzimele pancreatice, inclusiv enzimele proteolitice, enzimele nucleolitice, lipazele, a-amilaza și fosfolipaza A2, care hidrolizează macromoleculele în oligomeri, dimeri sau monomeri8. Proteazele pancreatice sunt secretate în duoden ca precursori inactivi, tripsinogen, chimotripsinogen și proelastaza și sunt activate de enzimele de margine, cum ar fi enterokinaza, pentru a forma tripsina, chimotripsina și, respectiv, elastaza.10

Capacitatile digestive si de absorbtie ale intestinului subtire sunt mult imbunatatite de pliurile circulare si de proiectiile degetelor ale mucoasei intestinale numite microvilozitati. Această regiune, numită „granița cu perie", mărește suprafața luminală a peretelui intestinal de aproximativ 600 de ori, creând o suprafață totală de absorbție de aproximativ 200 până la 250 m2, în esență de dimensiunea unui teren de tenis.10,13,14.

Chiar și după contactul prelungit cu enzimele pancreatice, o parte substanțială a carbohidraților și aminoacizilor ingerați depind de enzimele hidrolitice (disaharidaze precum maltaza, zaharaza, lactaza, enterokinaza și peptidazele) produse de membrana de margine pentru a-și finaliza digestia.10

Din acest motiv, deteriorarea marginii periei intestinale - care rezultă din inflamație, traumă, infecții parazitare, creșterea bacteriană excesivă, utilizarea pe termen lung a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene și alți factori - poate interfera semnificativ cu absorbția adecvată a nutrienților. Astfel de leziuni pot, de asemenea, perturba joncțiunile strânse intracelulare care sunt vitale pentru funcția de barieră protectoare a stratului mucoasei intestinale, crescând permeabilitatea intestinală a macromoleculelor potențial dăunătoare, cum ar fi bacteriile și toxinele, în circulația sistemică. Această stare de permeabilitate intestinală crescută, denumită uneori „intestin permeabil", a fost citată ca un potențial factor contributiv sau cauzator în enteropatia glutenică, boala Crohn, alergie alimentară, diferite artride și boli autoimune, complicații ale chimioterapiei și o varietate de alte afecțiuni clinice.15-19.

Intestinul gros

Un rol principal al intestinului gros este de a absorbi apa, aproximativ 1 L/zi. Intestinul gros oferă, de asemenea, un mediu pentru fermentarea microbiană a fibrelor solubile,

amidonului și carbohidraților nedigerați. Fibrele solubile sunt mai ușor fermentate decât fibrele insolubile.20

Carbohidrații nedigerabili (de exemplu, fibre), polizaharidele și oligozaharidele conțin legături chimice care le fac incapabile de digestia completă de către enzimele pancreatice sau de la marginea periei. Pe măsură ce se deplasează prin tractul digestiv, acești compuși nedigerați joacă un rol important în mecanismele de transport intestinal. Odată ajunsi în colon, ele sunt scindate și modificate de enzimele produse de bacteriile colonice rezidente pentru a forma acizi grași cu lanț scurt (SCFA) și diferite gaze, cum ar fi metanul, hidrogenul și dioxidul de carbon.11

EVALUAREA SĂNĂTĂȚII GASTROINTESTINALE: DIG

După cum sa menționat anterior, o abordare clinică pentru evaluarea stării funcționale a sănătății intestinale poate fi una care se bazează pe rolurile fiziologice primare ale intestinului. Această abordare este surprinsă de DIG mnemonic: digestie/absorbție (D), imunologie/inflamație/procese infecțioase (I) și echilibrul microflorei intestinale (G).

P DIGESTIA/ABORBIREA

Disfuncție digestivă

Primul pas în optimizarea sănătății GI este optimizarea funcției digestive. Deoarece numeroase organe sunt implicate în procesul digestiv, maldigestia poate apărea cu disfuncționalități la orice nivel de fiziologie digestivă, rezultând atât semne și simptome locale, cât și sistemice. Maldigestia poate rezulta dintr-o faza cefalica inadecvata, care duce la secretia inadecvata de amilaze si proteaze salivare; masticație insuficientă; hipoclorhidrie; insuficiență pancreatică; insuficiență biliară; atrofie viloasă intestinală subțire; și distrugerea enzimelor de la marginea periei.

Ca exemplu, hipoclorhidria s-a emis ipoteza a fi cauza principală a unui număr de afecțiuni clinice, inclusiv absorbția redusă de minerale și aminoacizi, depresie și alte sindroame.21,22.

În plus, a fost exprimat interes în literatura medicală cu privire la legătura dintre utilizarea robustă a produselor farmaceutice care promovează blocarea acidului gastric și plângerile clinice cronice. Cercetările indică faptul că creșterea excesivă a bacteriilor din intestinul subțire și tulburările asociate, cum ar fi tocirea activității enzimelor de la marginea periei și scăderea funcției exocrine pancreatice, pot fi o consecință iatrogenă a prescrierii excesive a inhibitorilor pompei de protoni. au fost discutate cu privire la potențialul lor de a crește riscul de fractură la persoanele cu osteoporoză, deși cel mai mare potențial pentru aceasta poate fi la pacienții care sunt deja cu risc de pierdere a densității minerale osoase.26'29

Maldigestia asociată cu insuficiența exocrină pancreatică are ca rezultat o livrare inadecvată a enzimelor în intestinul subțire și poate duce la descompunerea inadecvată a grăsimilor, carbohidraților sau proteinelor. Efectul net este o nutriție proastă și un mediu nesănătos

pentru flora intestinului gros. Scăderile semnificative ale secreției pancreatice exocrine au fost asociate cu procesul de îmbătrânire30 și, din punct de vedere clinic, pot fi asociate cu osteoporoza31,32 și diabet zaharat33'35.

Disfuncție de absorbție

Malabsorbția poate fi caracterizată prin excreția fecală anormală de grăsime (steatoree); durere abdominală; și malabsorbție variabilă a grăsimilor, vitaminelor liposolubile, altor vitamine, proteine, carbohidrați, minerale și apă. Cauzele comune includ:

Maldigestia

hipoclorhidrie

Creșterea excesivă bacteriană a intestinului subțire

Producție deficitară a bilei, rezultând o solubilitate inadecvată a acizilor grași11

Inflamația cronică a intestinului subțire

Tranzit rapid, care nu permite timp adecvat pentru absorbție

Malabsorbția crește adesea odată cu vârsta36: se estimează că gastrita atrofică afectează 10% până la 30% dintre persoanele cu vârsta peste 50 de ani și duce adesea la absorbția inadecvată a nutrienților cheie, cum ar fi vitamina B12.37.

Sindroamele generale de malabsorbție sunt asociate cu multe tulburări ale tractului intestinal, inclusiv boala celiacă, enteropatia glutenică, IBD, procese infecțioase precum giardioza și criptosporidioza, intoleranța la lactoză și gastroenterita eozinofilă. Deoarece aminoacizii, carbohidrații, vitaminele și mineralele sunt absorbite prin diferite procese, persoanele cu malabsorbție sunt expuse riscului de a dezvolta o gamă largă de deficiențe nutritive.

Biomarkeri pentru digestie/absorbție

Elastaza pancreatică 1

Elastaza pancreatică 1 (PE1) este o enzimă proteolitică secretată exclusiv de pancreasul uman și, ca atare, reflectă funcția exocrină pancreatică generală.38 Este un marker extrem de stabil, de încredere și specific,39 și se corelează bine cu testele de funcționare pancreatică stimulate, standard de aur.40 PE1 este concentrat de cinci ori mai mult în fecale decât de șase ori în fecale. o stabilitate generală a acestui biomarker în tractul gastro-intestinal.41 Nu este degradat în timpul tranzitului intestinal și, în general, nu este afectat de creșterea sau scăderea timpului de tranzit intestinal42, deși sensibilitatea sa poate fi diminuată în cazurile de diaree lichidă.43 Spre deosebire de alți markeri pancreatici, cum ar fi chimotripsina, rezultatele PE1 nu sunt afectate de terapia pancreatică394 un marker valoros pentru monitorizarea și ajustarea substituţiei enzimatice exogene.39

PE1 pare să aibă o sensibilitate mai mică atunci când se diagnostichează insuficiența pancreatică exocrină ușoară și poate avea o utilizare limitată în diferențierea steatoreei sau diareei pancreatice de nepancreatice.44

Deși cercetările indică de obicei niveluri de PE1 mai mici de 200 mcg/g pentru a fi în concordanță cu funcția exocrină pancreatică normală, indivizii sănătoși produc în medie 500 mcg/g de PE1. Având în vedere că, nivelurile PE1 mai mari de 200 mcg/g și mai mici de 500 mcg/g sugerează o abatere de la funcția optimă a pancreasului. Valorile PE1 cuprinse între 100 și 200 mcg/g sugerează insuficiență pancreatică moderată, iar valorile mai mici de 100 mcg/g sunt considerate a fi în concordanță cu insuficiența pancreatică severă.45,46 Sprijinul enzimatic al insuficienței pancreatice este justificat, iar puterea unității de supliment ar putea fi bazată pe nivelul de suplimentare. modulată în funcție de gradul de insuficiență pancreatică indicat de nivelul PE1 (Tabelul 27-1).

Reducerea PE1 a fost raportată clinic la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2.47,48 pancreatită cronică,49,50 osteoporoză,32 fibroză chistică,51 stări traumatice47 și în stări de malabsorbție intestinală asociate cu atrofia mucoasei, cum ar fi boala celiacă.52,52a.

Acizi grași putrefactivi cu lanț scurt

Valeratul, izovaleratul și izobutiratul sunt produse exclusiv prin fermentarea bacteriană a materialului proteic (polipeptide și aminoacizi). Aceste SCFA sunt putrefactive, iar prezența lor sugerează o maldigestie și/sau malabsorbție care stau la baza unor stări disfuncționale, cum ar fi hipoclorhidria sau insuficiența pancreatică exocrină53 sau creșterea excesivă bacteriană în intestinul subțire. Alte cauze sunt boala gastrointestinală (rezultată din fermentarea celulelor sângelui sau mucoasei livrate în colon)54 și timpul de tranzit rapid (rezultat din timpul inadecvat de digestie și absorbție a peptidelor și aminoacizilor).55

Grăsimi Fecale

Grăsimile fecale includ trigliceride, acizi grași cu lanț lung, colesterol și fosfolipide și sunt derivate în principal din ingestia alimentară de grăsimi. Nivelurile crescute de grăsimi fecale în scaun sugerează malabsorbția grăsimilor (steatoree), care poate apărea ca urmare a digestiei necorespunzătoare și/sau a absorbției afectate a acizilor grași. În plus, orice condiție care duce la afectarea activității lipazei și a producției și eliberării de acid biliar poate duce la malabsorbția grăsimilor. Aceste

includ insuficiența pancreatică, colestatica, sindromul intestinului scurt și boala celiacă.56

p IMUNOLOGIE/INFLAMAȚIE/PROCESE INFECȚIOASE

După cum sa menționat anterior, mai mult de 70% din țesutul imunitar al corpului se află în tractul gastro-intestinal.57 Acest țesut imunitar are o relație complexă și dinamică cu microflora comensală care îi colonizează suprafața - interfața primară cu un mediu extern bogat atât în antigene dietetice de susținere, cât și în agenți patogeni. Microflora comensală intestinală există în acest mediu intestinal dens de macronutrienți și contribuie semnificativ

la procesul de digestie, construirea nutrienților esențiali și menținerea sub control a numărului de bacterii nebeneficioase. Cum se face atunci că funcția imună a gazdei este modulată pentru a permite acceptarea sinelui (precum și a organismelor comensale de susținere și a antigenelor dietetice), chiar și atunci când cercetează vigilent și luptă împotriva microorganismelor patogene?

Răspunsul pare să conțină un răspuns inflamator continuu, extraordinar de echilibrat, din partea sistemului imunitar intestinal: este capabil să creeze răspunsuri inflamatorii puternice împotriva agenților patogeni, oferind concomitent semnale inhibitoare care împiedică răspunsurile împotriva bacteriilor comensale. dereglarea, va avea ca rezultat o reglare în sus a răspunsului inflamator intestinal. Din punct de vedere diagnostic, acest lucru poate fi reflectat de eliberarea biomarkerului calprotectină din neutrofile.60 Clinic, defalcarea acestui echilibru imunitar intestinal a fost implicată în dezvoltarea unor boli marcate de inflamații semnificative, cum ar fi IBD,61-63 și s-a postulat că joacă un rol în dezvoltarea alergiilor extraintestinale și a bolii autoimune la pacienții cu dezechilibru microfloroimune64. IBS.65

Biomarkeri pentru funcția imună/inflamație/procesele infecțioase

Proteina X eozinofilă

Proteina eozinofilă X (EPX) este o proteină celulară de bază cu proprietăți citotoxice și neurotoxice puternice și este un marker al activării și degranulării eozinofilelor. Mobilizarea eozinofilelor în intestin pare să apară ca răspuns la răspunsurile inflamatorii mediate de imun.66,67.

Din punct de vedere clinic, creșterile fecale ale EPX au fost descrise în IBD, alergie alimentară mediată de IgE, infecții parazitare și colită colagenoasă.68"79.

Calprotectina

Calprotectina aparține unui grup de proteine derivate din neutrofile care leagă calciul. Deoarece neutrofilele sunt de obicei mobilizate ca răspuns la creșterea permeabilității mucoasei, leziuni celulare sau tisulare și procese infecțioase, creșteri ale calprotectinei pot fi observate în prezența proceselor inflamatorii, neoplazice și/sau infecțioase.80,81.

Aplicarea clinică a acestui biomarker a fost îndreptată spre discernământul celei mai bune abordări pentru pacientul cu simptomologie abdominală funcțională. Mai exact, calprotectina a fost evaluată (împreună cu criteriile de la Roma) ca biomarker de diagnostic pentru a distinge între IBS și IBD. IBS. Cel puțin un studiu a raportat că mai mult de 25% dintre pacienții cu boala Crohn au fost diagnosticați greșit ca având IBS în stadiile prodromale ale bolii lor.87 Încercările de a defini boala organică la pacienții cu IBS au ca rezultat inevitabil aplicarea de proceduri imagistice diagnostice mai invazive și costuri crescute de îngrijire a sănătății.5

S-a descoperit că calprotectina se corelează strâns cu activitatea IBD88 și oferă o alternativă foarte sensibilă, specifică și neinvazivă pentru evaluarea activității inflamatorii în IBD.84,89 S-a demonstrat că nivelurile de calprotectină fecală se corelează semnificativ cu evaluarea histologică și endoscopică a activității bolii în colita ulceroasă90 și cu celulele albe marcate cu indiu-111 inflamație) la pacienții cu boala Crohn.91 Într-un raport, mai mult de 95% dintre pacienții cu IBD aveau niveluri crescute de calprotectină fecală.92

Calprotectina a fost utilizată pentru a prezice recăderea la pacienții cu IBD stabilit și pentru a evalua, de asemenea, eficacitatea regimurilor terapeutice.68,93,94.

Deoarece severitatea inflamației este indicată de niveluri diferite de calprotectină, opțiunile de tratament și urgența intervenției diagnostice variază de asemenea (vezi Tabelul 27-2).

Agenți infecțioși

Helicobacter pylori. Helicobacter pylori rămâne o infecție răspândită la nivel mondial, cu rate de infecție la adulții de vârstă mijlocie atingând peste 80% în zonele cu statut socio-economic scăzut și 20% până la 50% în majoritatea țărilor industrializate. a altor preocupări gastro-intestinale variind ca severitate de la dispepsie la malignitate gastrică.97,98

Există mai multe opțiuni de diagnostic în evaluarea posibilei infecții cu H. pylori. Deși confirmarea histologică rămâne standardul de aur, sunt disponibile în prezent măsuri neinvazive, cum ar fi testarea respirației cu uree, testarea antigenului din scaun H. pylori (HpSA) și reacția în lanț a polimerazei (PCR) pentru H. pylori.

Diagnosticele HpSA au fost aprobate de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente pentru detectarea terapiei cu H. pylori pre și postradication. Acest biomarker indică prezența antigenelor H. pylori vărsate direct în scaun și oferă o ușurință sporită a utilizării clinice, precum și caracteristici de performanță diagnostică comparabile cu testarea respirației cu uree atât la populația adultă, cât și la cea pediatrică.99,100 S-a demonstrat că indică cu exactitate tratamentul

TABELUL 27-2 Niveluri de calprotectină, severitatea inflamației Intervenție clinică

<50 mcg/g Fără inflamație

50-120 mcg/g Inflamație ușoară

Evaluați pentru dibioză, alergii,

infecţie

120-250 mcg/g Inflamație moderată

Evaluați agresiv pentru sursă

de inflamație

>250 mcg/g Inflamație severă

Consultați pentru imagistica de diagnostic (adică, colonoscopie)

Începeți tratamentul la pacienții cu IBD. Terapia ar trebui să persistă până când biomarkerul indică faptul că inflamația s-a rezolvat și a avut loc vindecarea mucoasei.

eșecul la 7 zile după terminarea terapiei de eradicare (comparativ cu 4 săptămâni pentru testarea respirației cu uree),100-102 un aspect important pentru direcționarea intervenției clinice suplimentare la pacienții care rămân simptomatici sau dezvoltă simptome recurente după terapie.

Deși testarea PCR pentru H. pylori este oferită în prezent ca alternativă de diagnostic neinvazivă la endoscopie și biopsie, au fost ridicate îngrijorări cu privire la gradul ridicat de rezultate fals pozitive cu această metodologie.103,104.

Clostridium difficile. Clostridium difficile este o bacterie gram-pozitivă, anaerobă, formatoare de spori, care poate face parte din flora intestinală normală. Deși considerată de obicei o infecție oportunistă care apare după terapia cu antibiotice, epidemiologia infecției cu C. difficile s-a schimbat semnificativ. Incidența sa a crescut dramatic la nivel mondial în ultimul deceniu, iar noile populații expuse riscului includ persoane cu infecție dobândită în comunitate și fără expunere anterioară la antibiotice, copii și femei gravide.105

C. difficile produce două toxine, A și B, care sunt principalii săi factori de virulență, iar infecția umană poate lua mai multe forme. Acestea variază de la stări asimptomatice de purtător106 și manifestări recurente, ușoare până la moderate, asemănătoare IBS, până la simptome severe care nu se pot distinge de colită (crampe, diaree, urgență, mucus și sânge) care pot duce la un diagnostic greșit al IBD.107.

Agenți paraziți

Cercetările sugerează că organismele parazitare pot acționa, de asemenea, ca agenți etiologici ai inflamației și disfuncției intestinale, inclusiv durerea abdominală, diareea și constipația.108 Un studiu a constatat că Blastocystis hominis este prezent de patru ori mai frecvent la pacienții cu IBS comparativ cu subiecții de control. În plus, simptomele s-au rezolvat la 80% dintre subiecții cu IBS când B. hominis a fost tratat.109

Alți agenți paraziți identificați prin analiza scaunului care au fost izolați de la pacienții cu simptomologie clinică includ Dientamoeba fragilis, Entamoeba spp., Endolimax nana și Giardia lamblia.110-112 O revizuire recentă a unui laborator de diagnostic american care studiază în mod obișnuit scaunul pentru agenți paraziți a constatat că 23,5% din aproape 14 eșantioane clinice reunite în ediția internațională de 14 eșantioane. criteriile pentru IBS au fost testate pozitiv pentru prezența a cel puțin un parazit.113 B. hominis a fost cel mai frecvent identificat organism (12,5% din probele pozitive), urmat de D. fragilis (3,8%),

Entamoeba spp. (3,4%), E. nana (2,2%) și G. lamblia (0,7%). Rezultate similare au fost raportate și de laboratoare din afara Statelor Unite.114

p ECHILIBRUL MICROFLOREI INTESTINALE

La naștere, tractul gastro-intestinal uman este steril. Colonizarea bacteriană începe în câteva zile de la naștere și evoluează continuu în primii 1 până la 2 ani de viață.115 Dezvoltarea timpurie a microflorei intestinale este influențată de o varietate de factori: locația și tipul de naștere, alăptarea versus alăptarea cu lapte praf și utilizarea antibioticelor în copilărie și copilărie. Evenimentul care are ca rezultat o colonizare inadecvată a intestinului în timpul vieții timpurii poate duce la un risc crescut de afecțiuni infecțioase, alergice și autoimune mai târziu în viață.120 Odată stabilită, compoziția bacteriană a intestinului tinde să rămână relativ constantă pe parcursul vieții unui adult121, deși mediul (farmaceutice, toxine, agenți infecțioși), stilul de viață (compoziție de fibre, acid gras esențial și încărcătură infecțioasă), compoziția macronutrienților/micronutrienților și echilibrul pH-ului) pot induce modificări ale echilibrului florei comensale.122,123.

Bacteriile sunt prezente la fiecare nivel al tractului gastrointestinal și pot fi găsite într-o densitate crescândă pe măsură ce se progresează de la intestinul superior (esofag și stomac 103 până la 105 organisme/ml conținut luminal) la intestinul inferior (intestinul gros 1010 până la 1012 organisme/ml conținut luminal; fecale/conținut luminal 10111 organisme). În plus, intestinul uman găzduiește o diversitate masivă de specii de microfloră - mai mult de 400 au fost descrise până în prezent. Speciile anaerobe cuprind marea majoritate a microbiomului la indivizii sănătoși: acestea includ anaerobi obligatorii, cum ar fi Bacteroides, Bifidobacterium, Lactobacillus și Clostridium, precum și anaerobi facultativi, cum ar fi Escherichia coli, Citrobacter, Enterobacter, Proteus și Klebsiella. tractului, aceste celule non-umane depășesc cu mult numărul total de celule umane din organism. Cu o capacitate metabolică mai mare decât ficatul – și reprezentând aproximativ 3 kg de masă corporală – această populație dinamică de organisme ar putea fi considerată un organ ascuns în sine.125.

După cum sa menționat anterior, bacteriile care locuiesc în tractul gastro-intestinal uman joacă un rol semnificativ în procesele metabolice din organism. Acestea includ fermentația, SCFA și metabolismul fibrelor alimentare nedigerate, deconjugarea acidului biliar primar, sinteza vitaminelor și producerea de energie. În plus, ei sunt imunomodulatori cheie, exercită efecte trofice asupra epiteliilor intestinale și reprezintă o apărare critică împotriva agenților patogeni – nu numai prin competiția pentru nutrienți, spațiu și aderență intraluminală, ci și prin producerea de substanțe bactericide. niveluri.65.127'129

În disbioză, organismele cu virulență intrinsecă de obicei scăzută, inclusiv bacterii, drojdii și protozoare, pot crește sau migra dincolo de limitele lor normale. Acest lucru poate duce la o competiție microbiană intensificată pentru nutrienți, leziuni ale stratului mucoasei intestinale și modificări ale funcției imune a gazdei130 și, în consecință, poate crește riscul de deficiențe nutriționale, inflamație, tulburări autoimune și neoplazie.126,131'135.

Având în vedere potențialul de îmbolnăvire care rezultă din dinamica modificată a florei gazdă, restabilirea echilibrului ca mijloc de restabilire a sănătății a fost un principiu fundamental al medicinei naturale și un domeniu în creștere de cercetare în sferele medicale tradiționale. Cu toate acestea, ar trebui pusă întrebarea: ce definește ecologia intestinală optimă?

Analiza probelor de scaun a fost folosită istoric pentru a oferi o perspectivă asupra compoziției microbiene a intestinului. În mod specific, nivelurile de creștere pe medii de cultură pe placă pot fi cuantificate și reflectă densitatea bacteriilor din colonul distal. Studiile care compară evaluarea microscopică electronică a microflorei cu cultura fecală sugerează că 50% până la 80% din compoziția microscopică totală este recuperată cu metodologii de cultură a scaunului. Limitările prezentate cu utilizarea tehnicilor de cultură includ selectivitatea creșterii pe baza mediului utilizat și provocările generate de recuperarea anaerobilor strict într-un mediu de cultură standard. În ciuda acestor limitări, utilizarea sondelor moleculare sugerează că există un acord bun cu privire la gradul de biodiversitate atunci când cultura fecală este comparată cu analiza secvenței 16S rDNA. În plus, biomarkerii care reflectă activitatea metabolică a microflorei GI oferă o perspectivă asupra funcționării optime a microbiomului.136

Odată cu apariția Proiectului Microbiomul Uman, s-a pus un accent sporit pe utilizarea tehnologiei sondelor moleculare pentru a caracteriza populațiile microbiene ale corpului uman.

Având în vedere dovezile în curs de desfășurare care leagă microflora GI, sănătatea și boala, aceste inițiative de cercetare au căutat să identifice un microbiom intestinal de bază. Un număr limitat de specii comune au fost demonstrate în microbiota intestinală umană până în prezent și indică promisiunea aplicării tehnicilor de sondă moleculară în definirea compoziției bacteriene benefice. Având în vedere că cercetările demonstrează în mod constant o diversitate interindividuală semnificativă și o specificitate intraindividuală ridicată, variabilitatea compoziției microflorei între indivizi pare a fi norma, în special odată cu înaintarea în vârstă. testarea antigenului. Acest lucru este deosebit de îngrijorător atunci când sunt identificate organisme parazite și/sau patogene, deoarece tehnologia sondei nu are în prezent capacitatea de a diferenția între ADN-ul organismelor vii (infecție activă) și fragmentele de ADN care indică procesele infecțioase din trecut sau expunerea accidentală.

În cele din urmă, caracterizarea microflorei este întreprinsă pentru a corecta dezechilibrele care pot contribui la stări acute sau cronice de boală. Terapiile de susținere, cum ar fi prebioticele și probioticele (vezi capitolele 115 și 116 despre prebiotice și probiotice) sunt instrumente clinice standard pentru optimizarea sănătății intestinale, iar suplimentarea s-a dovedit a fi benefică într-o serie de afecțiuni medicale, inclusiv dermatita atopică124,139; diaree acută infecţioasă şi asociată antibioticelor140'142; prevenirea cancerului133; IBS 143.144; prevenirea enterocolitei necrozante145; prevenirea și tratamentul pouchitei146; si colita ulcerativa.147'149.150

Deși există dovezi care demonstrează beneficii clinice, există puțin consens cu privire la ceea ce constituie cea mai optimă tulpină terapeutică, concentrații sau calendarul tratamentului. Odată cu apariția tehnologiei moleculare, ar putea exista un moment în viitorul apropiat care să permită țintirea individuală a terapiilor probiotice. Până în acel moment, markerii fenotipici care oferă o perspectivă asupra sănătății microbiomului - biomarkeri care reflectă digestia/absorbția (D), imunologia/inflamația/procesele infecțioase (I) și echilibrul microflorei intestinale (G) - pot fi utilizați pentru a identifica și monitoriza pacienții care au nevoie de sprijin.

BIOMARKERI PENTRU ECHILIUL MICROFLOREI GASTROINTESTINALE SI FUNCTIA METABOLICA

Bacterii benefice

Bifidobacterium, Lactobacillus și E. coli nepatogene sunt tulpinile predominante ale florei benefice,117 Bifidobacteria anaerobă obligatorie constituind aproximativ o pătrime din flora microbiană găsită la adulți.151 În colonul distal, Bifidobacteria depășește numeric Lactobacilii prin 10502 de Bifidobacterii prin cuantificarea Bifidobacterii, prin cuantificarea Bifidobacterium-ului. cultura demonstrează de obicei recuperarea în intervalele 3+ sau 4+ într-un mediu microbian sănătos. Lactobacilii aerobi facultativi și E. coli nepatogen sunt ambele recuperate de obicei în intervalele 1+ sau 2+.153

Cantități adecvate de Bifidobacterium, Lactobacillus și E. coli nepatogen sunt esențiale pentru menținerea funcționării digestive optime și, ca atare, aceste specii sunt utilizate în diagnosticarea culturii ca indicatori ai sănătății microflorei intestinale. Recuperarea numărului lor în intervale mai puțin decât optime sugerează modificări ale echilibrului microbian intestinal și indică o nevoie clinică de a stabili etiologia de bază a perturbării și, în cele din urmă, de a evalua nevoia de sprijin terapeutic. Compoziția și distribuția florei gastrointestinale sunt influențate de o varietate de factori, așa cum sa menționat anterior, inclusiv aportul alimentar, agenții infecțioși, produsele farmaceutice și vârsta. Stresul exercită, de asemenea, un impact profund asupra florei și fiziologiei intestinale, inclusiv creșterea permeabilității intestinale, creșterea aderenței bacteriene și scăderea nivelurilor intraluminale de lactobacili.123

Nu au fost acordate drepturi de a include această cifră în media electronică
Vă rugăm să consultați publicația tipărită.

FIGURA 27-2 Recomandări de probiotice după boală. De la Isolauri E, Kirijavainen PV, Salminen S. Probiotice: un rol în tratamentul infecției intestinale și inflamației? Gut 2002 50: iii54-iii59http://gut.bmj.com/content/50/ suppl_3/iii54.full.pdf.) Folosit cu permisiunea BMJ Publishing Ltd.

Restabilirea echilibrului și îmbunătățirea simptomelor clinice pot fi obținute prin suplimentarea cu probiotice. După cum se indică în literatura de specialitate, poate fi necesară o creștere a nivelurilor de suport probiotic odată cu creșterea nivelurilor de severitate a stării bolii (vezi Figura 27-2).154

Bacterii suplimentare

Culturile bacteriene sunt capabile să identifice orice număr de organisme suplimentare prezente în intestinul uman individual. Aceste organisme pot exercita sau nu un efect patogen în funcție de starea de echilibru sau dezechilibru a mediului microbian intestinal în totalitate. Altfel spus: uneori acești agenți sunt sursa disfuncției intestinale, iar uneori prezența lor este doar o reflectare a disfuncției intestinale subiacente.

Creșterea excesivă a bacteriilor suplimentare poate cauza malabsorbție clinică și subclinica și poate crește permeabilitatea intestinului la moleculele mari. Anomaliile barierelor imune sau mecanice pot duce la o absorbție sporită a macromoleculelor inflamatorii luminale și a bacteriilor patogene. Antigenele bacteriene sunt capabile să inducă anticorpi, care reacționează încrucișat cu anticorpii gazdei, formând complexe imune sistemice.155,156 Acest proces a fost implicat în etiologia inflamației intestinale cronice, precum și în LES și alte boli ale țesutului conjunctiv.157,158.

Speciile bacteriene precum Klebsiella și Proteus nu sunt analizate în mod obișnuit ca componente ale evaluărilor microbiologice standard, dar ambele au demonstrat reactivitate încrucișată antigenică la antigenele leucocitare umane (HLA). Klebsiella a fost asociată cu spondilita anchilozantă atunci când apare reactivitate încrucișată cu antigenul HLA-B27. În mod similar, Proteus mirabilis a fost asociat cu artrita reumatoidă și se știe că are reacție încrucișată cu antigenul HLA-DR4.159,160.

Micologie

Tractul gastro-intestinal la persoanele sănătoase adăpostește în mod normal cantități mici de drojdie. Cu toate acestea, infecțiile cu drojdie ale colonului au atras atenția și controversele ca o posibilă cauză a bolilor complexe cronice.161 Anchetatorii au emis ipoteza că Candida albicans poate fi implicată în etiologia tulburărilor alergice precum sclerodermia și astmul, oboseala cronică163, sensibilitatea chimică și IBD164.

Biomarkeri pentru activitatea metabolică a microflorei

După cum sa menționat anterior, biomarkerii care reflectă activitatea metabolică a microflorei gastrointestinale pot oferi o evaluare suplimentară a stării microbiene a intestinului. Testele de diagnosticare utilizate le includ pe cele care evaluează SCFA, Ș-glucuronidază și metabolismul acidului biliar.140

Acizi grași cu lanț scurt benefici

SCFA sunt produși prin fermentația bacteriană anaerobă a fibrelor alimentare în principal neabsorbite.165 Rata și cantitatea producției de SCFA depind de compoziția și densitatea microflorei prezente în colon, sursa substratului și timpul de tranzit GI.166.

Există trei SCFA benefice primare - acetat, n-butirat și propionat - totuși, cel mai mult accent clinic și de cercetare a fost pus pe n-butirat. Butiratul joacă un rol major în fiziologia mucoasei colonului și servește ca sursă majoră de energie pentru colonocit.167 În plus, cercetările sugerează că poate modula inflamația în IBD prin reglarea citokinelor proinflamatorii168,169 și poate juca un rol în prevenirea cancerului de colon.170.

Beta-glucuronidază

Beta-glucuronidaza este o enzimă inductibilă elaborată de E. coli anaerobă, Peptostreptococcus, Bacteroides și Clostridium. intestinului173 și promovând recirculația enterohepatică a toxinelor, hormonilor174 și diferitelor medicamente175 în organism. Din acest motiv, cantitățile în exces de enzimă pot promova un risc mai mare de cancer de colon. Atât incidența cancerului de colon, cât și nivelurile de Ş-glucuronidază tind să fie mai mari la persoanele care consumă diete occidentale (bogată în grăsimi saturate, săracă în fibre) decât la persoanele care consumă diete bogate în fibre și sărace în grăsimi saturate.176

Cu toate acestea, o cantitate adecvată de activitate a Ş-glucuronidazei este probabil importantă pentru a menține recirculația enterohepatică normală a compușilor endogeni, cum ar fi vitamina D177, hormonul tiroidian178 și estrogenul179.

Acizii biliari

Se crede că relația dintre grăsimea alimentară și riscul crescut de cancer de colon depinde de producția în exces de acizi biliari și de conversia bacteriană a acizilor biliari primari conjugați în acizi biliari secundari neconjugați potențial periculoși. polipi și cancer colorectal.181 La pacienții cu calculi biliari s-au observat, de asemenea, o excreție crescută de acid biliar secundar și o creștere a raportului LCA/DCA.182

Creșterea excesivă bacteriană crește semnificativ concentrația acizilor biliari neconjugați, iar acest mecanism poate juca un rol important în patofiziologia leziunii mucoasei intestinale.183 S-a demonstrat că tratamentul cu probiotic cu L. reuteri scade concentrația biodisponibilă a acizilor biliari toxici.180

P REZUMAT

Cadrul filozofic care descrie sănătatea GI ca fiind fundamentul sănătății optime nu este unul nou. Sushruta Samhita, un text antic ayurvedic, face aluzie la aceasta în următorul pasaj: „O persoană ale cărei tendințe emoționale și fizice de bază sunt în echilibru, a cărei putere digestivă este echilibrată, ale cărei țesuturi corporale, funcții de eliminare și activități sunt în echilibru și ale cărei minte, simț și suflet sunt pline de vitalitate, despre acea persoană se spune că este sănătoasă." Dacă considerăm că acest principiu este adevărat, atunci instrumentele care ne permit să evidențiem din punct de vedere diagnostic dezechilibrele

care creează simptome și stări de boală la pacienții noștri – și în cele din urmă conduc la intervenții care să le susțină – sunt importante din punct de vedere clinic. Biomarkerii pentru analiza scaunului oferă o abordare utilă pentru a identifica patologiile subiacente care se prezintă ca disfuncție intestinală, eliminând astfel nevoia de teste diagnostice costisitoare acolo unde nu este necesar, evidențiind acele persoane cu risc specific de boală severă care necesită intervenție diagnostică semnificativă și identificând sursa disfuncției intestinale pentru a aplica tratamente simple, eficiente din punct de vedere al costurilor (casetele 27-27-1).

CASETA 27-1 Biomarkeri pentru analiza scaunelor Vignete clinice

O femeie de 21 de ani prezintă antecedente de crampe abdominale recurente intermitente, balonare și/sau gaze și diaree ocazională în ultimii 2 ani. Ea a fost evaluată de clinica ei de sănătate din facultate în numeroase ocazii, i s-a spus că simptomele ei erau în primul rând „legate de stres" și i s-a sfătuit să reducă consumul de cafea în timpul zilei. Ea a fost recent evaluată pentru plângeri de oboseală și a fost diagnosticată cu hipotiroidism (inclusiv creșterea anticorpilor tiroidieni), pentru care este acum tratată. În timp ce acasă în timpul unei pauze, pacienta a fost rugată să prezinte o analiză a scaunului de către medicul ei primar, care era îngrijorat de faptul că o anumită etiologie subiacentă nu a fost determinată. Rezultatele au fost semnificative pentru următoarele:

Elastaza pancreatică = 150 (nivel normal, mai mult de 200)

• La acest nivel, elastaza pancreatică indică clinic insuficiență pancreatică moderată și nevoie de suport enzimatic pancreatic. Evaluarea cauzei de bază a insuficienței pancreatice este justificată.

Calprotectin = 22 (nivel normal, mai mic de 50)

Un nivel normal de calprotectină indică lipsa inflamației din cauza activității neutrofile în tractul gastrointestinal.

Proteina X eozinofilă = 13,1 (nivel normal, mai puțin de 7,0)

O proteină X crescută a eozinofilelor poate fi asociată clinic cu boala celiacă, infecții parazitare și/sau alergii alimentare mediate de imunoglobulina E.

Microscopie = Nu există dovezi de infecție cu paraziți sau flora intestinală alterată

Având în vedere că boala celiacă poate fi în concordanță cu simptomele clinice ale pacientului și poate fi sugerată la analiza scaunului de o proteină X crescută a eozinofilelor și funcția exocrină pancreatică compromisă (elastaza pancreatică scăzută), medicul a decis să evalueze pacientul pentru boala celiacă. Serologiile sanguine (imunoglobulină A transglutaminază tisulară pozitivă și anticorp anti-endomisial pozitiv) au confirmat diagnosticul de boală celiacă. Pacientul a fost plasat pe o dietă fără gluten și i s-a oferit suport enzimatic digestiv pancreatic. La urmărire, pacienta a raportat că simptomele ei s-au îmbunătățit semnificativ - apărând doar în perioadele de indiscreție alimentară.

CASETA 27-2 Biomarkeri pentru analiza scaunului Vigneta clinică

O femeie de 42 de ani se prezintă cu o istorie de 3 ani de mișcări intestinale neregulate și dureri abdominale inferioare intermitente, pentru care a consultat de multe ori medicul ei de îngrijire primară. Ea a fost, de asemenea, diagnosticată cu depresie și în prezent folosește un antidepresiv triciclic, despre care ea notează că nu face o diferență semnificativă în durerea abdominală. Ea a folosit fibre, antidiareice, probiotice și modificări ale dietei în trecut fără niciun rezultat. La evaluare, noul ei medic primar alege să folosească analiza scaunului pentru a evalua cauza principală a bolii ei. În așteptarea revenirii testului de scaun, utilizarea empirică a probioticelor la 10 miliarde de unități formatoare de colonii pe zi nu a făcut nicio diferență. Au fost notate următoarele rezultate:

Elastaza pancreatică = 482 (nivel normal, mai mult de 200)

• La acest nivel, elastaza pancreatică indică clinic funcția pancreatică normală și nu este nevoie de suport enzimatic pancreatic.

Calprotectin = 286 (nivel normal, mai mic de 50)

• Acest nivel de creștere a nivelului de calprotectină indică o inflamație severă a tractului gastrointestinal și necesită trimitere la un specialist pentru investigații suplimentare (adică, colonoscopie).

Microscopie = Nu există dovezi de infecție parazitară sau flora intestinală alterată

Pacientul este trimis pentru colonoscopie pentru modificări inflamatorii ale tractului gastrointestinal. Este diagnosticată cu colită ulceroasă și plasată pe steroizi și acid 5-

aminosalicilic. Pentru acest pacient, analiza scaunului a permis depistarea precoce și trimiterea adecvată la un gastroenterolog. Evaluările ulterioare ale inflamației gastrointestinale cu biomarkerul calprotectină pot fi utilizate pentru a monitoriza vindecarea mucoasei și pentru a determina dacă repararea este suficientă și/sau completă sau pentru a monitoriza recăderea la pacienții cu IBD.

REFERINȚE

Jones R, Murfin D. În: Jones R, ed. Probleme gastrointestinale în practica generală. Oxford: Oxford University Press; 1993:1.

Shaheen NJ. Povara bolilor gastrointestinale și hepatice în epidemiologia GI. În: Talley NJ, Locke RG, Saito Y, eds. Epidemiologie GI. Malden: MA Blackwell Publishing; 2007:8-16.

Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR și colab. Povara bolilor gastrointestinale și hepatice, 2006. Am J Gastroenterol. 2006;101:2128-2138.

Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, et al. Povara bolilor digestive selectate în Statele Unite. Gastroenterol. 2002;122:1500.

Drossman DA, Morris CB, Schneck S, et al. Sondaj internațional al pacienților cu IBS: caracteristicile simptomelor și severitatea acestora, starea de sănătate, tratamente și asumarea riscurilor pentru a obține beneficii clinice. J Clin Gastroenterol. 2009;43:541-550.

Brantzaeg P. Înțelegerea actuală a imunoreglarii gastrointestinale și relația acesteia cu alergia alimentară. Ann NY Acad Sci. 2002;964:13-45.

Power ML, Schulkin J. Reglarea fiziologică anticipatoare în biologia hrănirii: răspunsuri în faza cefalică. Pofta de mancare. 2008;50:194-206.

Hopfer U. Digestia și absorbția constituenților nutriționali. În: Devlin TM, ed. Manual de biochimie cu corelații clinice. a 5-a ed. New York: Wiley-Liss; 2002:1081-1113.

Valdez IH, Fox PC. Interacțiuni ale sistemelor salivar și gastrointestinal. I. Rolul salivei în digestie. Dig Dis Sci. 1991;9:125-132.

Johnson LR. Fiziologia gastrointestinală. a 4-a ed. St Louis: Mosby; 1997.

Tso P, Crissinger K. Digestia și absorbția lipidelor. În: Stipanuk MH, ed. Aspecte biochimice și fiziologice ale nutriției umane. Philadelphia: WB Saunders; 2000:125-140.

Dominguez-Munoz JE. Terapia cu enzime pancreatice pentru insuficiența exocrină pancreatică. Curr Gastroenterol Rep. 2007;9:116-122.

Tso P, Crissinger K. În: Stipanuk MH, ed. Aspecte biochimice și fiziologice ale nutriției umane. Philadelphia: WB Saunders; 2000:75-90.

Guyton AC, Hall JE. Manual de fiziologie medicală. a 9-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996.

Smecuol E, Sugai E, Niveloni S, et al. Permeabilitatea gastrointestinală în dermatita herpetiformă și creșterea severității enteropatiei (rezumat #2012). Prezentat la Săptămâna bolilor digestive și a 102-a reuniune anuală a Asociației Americane de Gastroenterologie: 20-23 mai 2001, Atlanta, GA.

Tepper RE, Simon D, Brandt LJ, et al. Permeabilitatea intestinală la pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane. Am J Gastroenterol. 1994;89:878-882.

O'Dwyer ST, Michie HR, Ziegler TR, et al. O singură doză de endotoxină crește permeabilitatea intestinală la oamenii sănătoși. Arch Surg. 1988;123:1459-1464.

Rooney PJ, Jenkins RT, Buchanan WW. O scurtă trecere în revistă a relației dintre permeabilitatea intestinală și boala inflamatorie a articulațiilor. Clin Exp Rheumatol. 1990;8:75-83.

DeWitt RC, Kudsk KA. Rolul intestinului în metabolism, funcția barierei mucoase și imunologia intestinală. Infect Dis Clin North Am. 1999;13:465-481.

Lupton JR, Turner ND. Fibre alimentare. În: Stipanuk MH, ed. Aspecte biochimice și fiziologice ale nutriției umane. Philadelphia: WB Saunders; 2000:143

154.

Cater 2nd RE. Importanța clinică a hipoclorhidriei (consecința infecției cronice cu Helicobacter): posibilul său rol etiologic în malabsorbția de minerale și aminoacizi, depresie și sindroame. Ipoteze Med. 1992;39:375-383.

Kassarjian Z, Russell RM. Hipoclorhidrie: un factor în nutriție. Annu Rev Nutr. 1989;9:271-285.

Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, et al. Sindromul excesului bacterian intestinal subțire. World J Gastroenterol. 2010;16:2978-2990.

Lombardo L, Foti M, Ruggia O, et al. Incidenta crescuta a cresterii bacteriene intestinale subtire in timpul terapiei cu inhibitori ai pompei de protoni. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8:504-508.

Spiegel BM, Chey WD, Chang L. Creșterea excesivă bacteriană și sindromul intestinului iritabil: ipoteza unificatoare sau o consecință falsă a inhibitorilor pompei de protoni? Am J Gastroenterol. 2008;103:2972-2976.

Sipponen R, Harkonen M. Stomacul hipoclorhidric: o condiție de risc pentru malabsorbția calciului și osteoporoza? Scand J Gastroenterol. 2010;45:133-

138.

Corley DA, Kubo A, Zhao W, et al. Inhibitorii pompei de protoni și antagoniștii receptorilor de histamină-2 sunt asociați cu fracturi de șold în rândul pacienților cu risc. Gastroenterol. 2010;139:93-101.

Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Utilizarea inhibitorului pompei de protoni, fractura de șold și modificarea densității minerale osoase la femeile aflate în postmenopauză: rezultate din Inițiativa pentru sănătatea femeilor. Arch Intern Med. 2010;170:765-771.

Targownik LE, Lix LM, Leung S, et al. Utilizarea inhibitorului pompei de protoni nu este asociată cu osteoporoză sau cu pierderea accelerată a densității minerale osoase. Gastroenterol. 2010;138:896-904.

Vellas B, Balas D, Albarede JL. Efectele procesului de îmbătrânire asupra funcțiilor digestive. Compr Ther. 1991;17:46-52.

Teichmann J, Lange U, Hardt PD și colab. Elastaza pancreatică 1 la pacienții cu osteoporoză (rezumat). Prezentat la Kongress der Deutschen Gesellschaft fur Innere Medizin, Wiesbaden, Germania, 22 aprilie 2001.

Mann ST, Mann V, Stracke H, et al. Elastază fecală 1 și vitamina D3 la pacienții cu fracturi osoase osteoporotice. Eur J Med Res. 2008;13:68-72:25.

Hardt PD, Krauss A, Bretz L și colab. Funcția exocrină pancreatică la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2. Acta Diabetol. 2000;37:105-110.

Hardt PD, Krauss A, Bretz L și colab. Funcția exocrină pancreatică la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2. Acta Diabetol. 2000;37(3):105-110.

Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, et al. Rezultatul pacienților cu pancreatită autoimună de tip 1 sau 2. Am J Gastroenterol. 2011 ian;106(1):151-156.

Russell RM. Modificări ale funcției gastro-intestinale atribuite îmbătrânirii. Am J Clin Nutr. 1992;55(6 supliment 1):1203S-1207S.

Shane B. Acid folic, vitamina B12 și vitamina B6. În: Stipanuk MH, ed. Aspecte biochimice și fiziologice ale nutriției umane. Philadelphia: WB Saunders; 2000:483-518.

Dominici R, Franzini C. Fecal elastase-1 as a test for pancreatic function: a review. Clin Chem Lab Med. 2002;40:325-332.

Gullo L, Ventucci M, Tomassetti P, et al. Determinarea elastazei fecale 1 în pancreatita cronică. Dig Dis Sci. 1999;44:210-213.

Cade A, Walters MP, McGinley N, et al. Evaluarea elastazei-1 pancreatice fecale ca măsură a funcției exocrine pancreatice la copiii cu fibroză chistică. Pediatr Pulmonol. 2000;29:172-176.

Sziegoleit A, Linder D. Studii privind capacitatea de legare a sterolilor a elastazei-1 pancreatice umane. Gastroenterol. 1991;100:768-774.

Dominguez-Munoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, et al. Testul elastazei fecale: evaluarea unui nou test neinvaziv al funcției pancreatice. Am J Gastroenterol. 1995;90:1834-1837.

Brydon WG, Kingstone K, Ghosh S. Limitări ale elastazei-1 fecale și chimotripsinei ca teste ale bolii pancreatice exocrine la adulți. Ann Clin Biochim. 2004;41:78-81.

Lankisch PG. Acum că elastaza fecală este disponibilă în Statele Unite, ar trebui medicii să înceapă să o utilizeze? Curr Gastroenterol Rep. 2004;6:126-131.

Maconi G, Dominici R, Molteni M, et al. Prevalența insuficienței pancreatice în bolile inflamatorii intestinale. Evaluarea prin elastaza-1 fecală. Dig Dis Sci. 2008;53:262-270.

Senkal M, Ceylan B, Deska T, et al. Disfuncția pancreasului exocrin la pacienții traumatizați sever și alimentația enterală precoce. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2008;14:34-39.

Nunes AC, Pontes JM, Rosa A, et al. Screening pentru insuficiența exocrină pancreatică la pacienții cu diabet zaharat. Am J Gastroenterol. 2003;98:2672-2675.

Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, et al. Prevalența ridicată a insuficienței pancreatice exocrine în diabetul zaharat. Un studiu multicentric de screening a concentrațiilor de elastază 1 fecală la 1.021 de pacienți diabetici. Pancreatolul. 2003;3:395-402.

Girish BN, Rajesh G, Vaidyanathan K,

et al. Estimarea elastazei fecale1 și a steatocritului acid în pancreatita cronică. Indian J Gastroenterol. 2009;28:201-205.

Mann ST, Stracke H, Lange U, et al. Vitamina D3 la pacienții cu diferite grade de pancreatită cronică, conform criteriilor morfologice și funcționale ale pancreasului. Dig Dis Sci. 2003;48:533-538.

Walkowiak J, Lisowska A, Przyslawski J, et al. Testul elastazei-1 fecale este superior testului lipazei fecale în evaluarea funcției pancreatice exocrine în fibroza chistică. Acta Pediatr. 2004;93:1042-1045.

Evans KE, et al. Insuficiența pancreatică în boala celiacă adulților: pacienții necesită suplimentarea enzimatică pe termen lung? Dig Dis Sci. 2010;55:2999-3004.

52a. Nousia-Arvanitakis S, Fotoulaki M, Tendzidou K, et al. Disfuncția pancreatică exocrină subclinica rezultată din scăderea secreției de colecistochinină în prezența atrofiei vilozităților intestinale. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;43:307-312.

Nakamura T, Tabeke K, Terada A, et al. Acid carboxilic cu lanț scurt în fecalele pacienților cu insuficiență pancreatică. J Acta Gastroenterol Bleg. 1993;56:326-331.

Rasmussen HS, Holtug K, Mortensen PB. Degradarea aminoacizilor în acizi grași cu lanț scurt la om. Un studiu in vitro. Scand J Gastroenterol. 1988;23:178-182.

Oufir LE, Barry JL, Flourie B, et al. Relații între timpul de tranzit la om și fermentația in vitro a fibrelor alimentare de către bacteriile fecale. Eur J Clin Nutr. 2000;54:603-609.

Ciocan HF. Insuficiență exocrină pancreatică: evaluare diagnostică și terapie de substituție cu enzime pancreatice. Dig Dis. 2010;28:339-343.

Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruyault MC, et al. Știința alimentației funcționale și fiziologia și funcția gastrointestinală.

Br J Nutr. 1998;80:S147-S171.

Honda K, Takeda K. Mecanisme de reglementare ale răspunsurilor imune la bacteriile intestinale. Imunol mucoase. 2009;2:187-196.

Aderem A, Ulevitch RJ. Receptori asemănători Toll în inducerea răspunsului imun înnăscut. Natură. 2000;406:782-787.

Mahida YR. Răspunsurile celulelor epiteliale. Best Pract Res Clin Gastro. 2004;18:241-253.

Strober W, Fuss I, Mannon P. Baza fundamentală a bolii inflamatorii intestinale. J Clin Invest. 2007;117:514-521.

Shannahan F. Interacțiuni gazdă-floră în boala inflamatorie intestinală. Inflamm Bowel Dis. 2004;10:S16-S24.

Bouma G, Strober W. Baza imunologică și genetică a bolii inflamatorii intestinale. Nat Rev Immunol. 2003;3:521-533.

Belkaid Y, Liesenfeld O, Maizels RM. A 99-a conferință Dahlem despre infecție, inflamație și tulburări inflamatorii cronice: inducerea și controlul celulelor T reglatoare în tractul gastrointestinal: consecințe pentru răspunsurile imune locale și periferice. Clin Exp Immunol. 2010;160:35-41.

Nobaek S, Johansson ML, Molin G, et al. Alterarea microflorei intestinale este asociată cu reducerea balonării abdominale și a durerii la pacienții cu sindrom de colon iritabil. Am J Gastroenterol. 2000;95:1231-1238.

Carlson M, Raab Y, Peterson C și colab. Creșterea eliberării intraluminale a proteinelor granulate de eozinofile EPO, ECP, EPX și citokine în colita ulceroasă și proctita în perfuzia segmentară. Am J Gastroenterol. 1999;94:1876-1883.

Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, et al. Eozinofile gastrointestinale. Immunol Rev. 2001;179:139-155.

Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, et al. Markeri fecale ai inflamației utilizați ca markeri surogat pentru rezultatul tratamentului în boala inflamatorie intestinală recidivante. World J Gastroenterol. 2008;14:5584-5589.

Peterson CG, Eklund E, Taha Y, et al. O nouă metodă de cuantificare a proteinelor cationice neutrofile și eozinofile din fecale: stabilirea nivelurilor normale și aplicarea clinică la pacienții cu boală inflamatorie intestinală. Am J Gastroenterol. 2002;97:1755-1762.

Saitoh O, Kojima K, Sugi K, et al. Proteinele derivate din granule de eozinofile fecale reflectă activitatea bolii în boala inflamatorie intestinală. Am J Gastroenterol. 1999;94:3513-3520.

van Odijk J, Peterson CG, Ahlstedt S, și colab. Măsurătorile activării eozinofilelor înainte și după provocările alimentare la adulții cu hipersensibilitate alimentară. Int Arch Allergy Immunol. 2006;140:334-341.

Pucci N, November E, Cammarata MG, et al. Notarea dermatitei atopice la sugari și copii mici: caracteristici distinctive ale indicelui SCO-RAD. Alergie. 2005;60:113-116.

Magnusson J, Gellerstedt M, Ahlstedt S, și colab. Un studiu cinetic la adulți cu hipersensibilitate alimentară evaluat ca activare a eozinofilelor în probe de fecale. Clin Exp Alergie. 2003;33:1052-1059.

Majamaa H, Laine S, Miettinen A. Proteina X eozinofilă și proteina cationică eozinofilă ca indicatori ai inflamației intestinale la sugarii cu eczemă atopică și alergie alimentară. Clin Exp Alergie. 1999;29:1502-1506.

Koot BG, zece Kate FJ, Juffrie M și colab. Giardia lamblia provoacă atrofie vilozității la copii? un studiu de cohortă retrospectiv al anomaliilor histologice în giardioză. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49:304-308.

Reimert CM, Tukahebwa EM, Kabatereine NB, et al. Evaluarea Schistosoma mansoni a indus inflamația intestinală prin intermediul proteinei cationice eozinofile, proteinei X eozinofile și mieloperoxidază înainte și după tratamentul cu praziquantel. Acta Trop. 2008;105:253-259.

Lettesjo H, Hansson T, Peterson C și colab. Detectarea markerilor inflamatori în scaune de la pacienții cu sindrom de colon iritabil și colită colagenoasă. Scand J Gastroenterol. 2006;41:54-59.

Bischoff SC, Grabowsky J, Manns MP. Cuantificarea mediatorilor inflamatori în probele de scaun ale pacienților cu tulburări inflamatorii intestinale și martori. Dig Dis Sci. 1997;42:394-403.

Bischoff SC, Mayer J, Nguyen QT,

et al. Evaluarea imunohistologică a activării eozinofilelor intestinale la pacienții cu gastroenterită eozinofilă și boală inflamatorie intestinală. Am J Gastroenterol. 1999;94:3521-3529.

von Roon AC, Karamountzos L, Purkayas-tha S, et al. Precizia diagnostică a calprotectinei fecale pentru boala inflamatorie intestinală și malignitatea colorectală. Am J Gastroenterol. 2007;102:803-813.

Tibble J, Sigthorsson G, Foster R, et al. Calprotectina fecală și teste de sânge ocult în fecale în diagnosticul carcinomului colorectal și adenomului. Intestin. 2001;49:402-408.

Sprakes MB, Hamlin PJ, Ford AC. Utilitatea calprotectinei fecale în diferențierea bolii inflamatorii intestinale active de sindromul de colon iritabil coexistent. Am J Gastroenterol. 2011;106:166-167.

Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, et al. Markeri neinvazivi în evaluarea inflamației intestinale în bolile inflamatorii intestinale: performanța lactoferinei fecale, a calprotectinei și a PMN-elastazei, a CRP și a indicilor clinici. Am J Gastroenterol. 2008;103:162-169.

Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. Utilizarea markerilor surogat ai inflamației și a criteriilor Roma pentru a distinge bolile intestinale organice de cele neorganice. Gastroenterol. 2002;123:450-460.

Mitchell CM, Drossman DA. Sondajul membrilor AGA referitor la pacienții cu tulburări gastrointestinale funcționale. Gastroenterol. 1987;92:1282-1284.

Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT și colab. Sindromul colonului iritabil în practica generală: prevalență, caracteristici și referire. Intestin. 2000;46:78-82.

Pimentel M, Tabibzadeh S, Kirit-Kiriak V, et al. Prodromul prelungit al simptomelor gastrointestinale este asociat cu boala Crohn, dar nu cu colita ulceroasă. Gastroenterol. 1999;116:G3453:

(rezumate AGA).

Bunn SK, Bisset WM, Main MJ și colab. Calprotectina fecală ca măsură a activității bolii în boala inflamatorie intestinală a copilăriei. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;32:171-177.

Wassell J, Dolwani S, Metzner M, et al. Calprotectina fecală: un nou marker pentru boala Crohn? Ann Clin Biochim. 2004;41:230-232.

Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, et al. Evaluarea activității bolii în colita ulceroasă prin calprotectină fecală, o nouă proteină marker de granulocite. Digestie. 1997;58:176-180.

Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Corelația dintre excreția fecală a granulocitelor marcate cu indiu-111 și calprotectină, o proteină marker a granulocitelor, la pacienții cu boală inflamatorie intestinală. Scand J Gastroenterol. 1999;34:50-54.

Tibble JA, Bjarnason I. Investigarea non-invazivă a bolii inflamatorii intestinale. World J Gastroenterol. 2001;7:460-465.

Vieira A, Fang CB, Rolim EG, et al. Activitatea bolii inflamatorii intestinale evaluată prin calprotectină fecală și lactoferină: corelație cu parametrii de laborator, indici clinici, endoscopici și histologici. Note BMC Res. 2009;2:221.

Xiang JY, Ouyang Q, Li GD și colab. Valoarea clinică a calprotectinei fecale în determinarea activității bolii colitei ulcerative. World J Gastroenterol. 2008;14:53-57.

Feldman RA. Observații epidemiologice și întrebări deschise despre bolile și infecțiile cauzate de Helicobacter pylori. În: Achtman M, Suerbaum S, eds. Helicobacter pylori: biologie moleculară și celulară. Wymondham, Regatul Unit: Horizon Scientific Press; 2001:29-51.

Duggan A. Helicobacter pylori: când este indicat acum tratamentul? Int Med J. 2002;32:465-469.

Chey WD, Wong BC. Comitetul pentru parametrii de practică al Colegiului American de Gastroenterologie. Ghidul Colegiului American de Gastroenterologie privind managementul infecției cu Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol. 2007;102:1808-1825.

Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Infecția cu Helicobacter pylori și dezvoltarea cancerului gastric.

N Engl J Med. 2001;345:784-789.

De Korwin JD. Avantajele și limitările metodelor de diagnostic pentru infecția cu H. pylori. Gastroenterol Clin Biol. 2003;27:380-390.

Vaira D, Vakil N, Menegatti M, et al. Testul antigen al scaunului pentru detectarea Helicobacter pylori după terapia de eradicare. Ann Intern Med. 2002;19(136):280-287.

Bravo LE, Realpe JL, Campo C, et al. Efectele suprimarii acidului și medicamentelor cu bismut asupra efectuării testelor de diagnostic pentru infecția cu Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol. 1999;94:2380-2383.

Vakil N, Rhew D, Soll A, Ofman JJ. Eficiența costurilor a strategiilor de testare diagnostică pentru Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol. 2000;95:1691-1698.

Sugimoto M, Wu JY, Abudayyeh S, și colab. Nefiabilitatea rezultatelor detectării prin PCR a Helicobacter pylori în probele clinice sau de mediu. J Clin Microbiol. 2009;47:738-742.

Zambon CF, Basso D, Navaglia F, et al. Diagnosticul non-invaziv al infecției cu Helicobacter pylori: test simplificat de respirație cu 13C-uree, testare antigen de scaun sau PCR ADN în fecale umane într-un cadru de laborator clinic? Clin Biochem. 2004;37:261-267.

Ananthakrishnan AN. Infecția cu Clostridium difficile: epidemiologie, factori de risc și management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;8:17-26.

Barbut F, Petit J- C. Epidemiologia infecțiilor asociate cu Clostridium difficile. Clin Microbiol Infect. 2001;7:405-410.

Yassin SF, Young-Fadok TM, Zein NN și colab. diaree și colită asociate cu Clostridium difficile. Mayo Clin Proc. 2001;76:725-730.

Stark D, van Hal S, Marriott D și colab. Sindromul intestinului iritabil: o revizuire a rolului protozoarelor intestinale și a importanței detectării și diagnosticării acestora. Int J Parasitol. 2007;37:11-20.

Yakoob J, Jafri W, Jafri N, et al. Sindromul intestinului iritabil: în căutarea unei etiologii: rolul Blastocystis hominis. Am J Trop Med Hyg. 2004;70:383-385.

Yakoob J, Jafri W, Beg MA, et al. Blastocystis hominis și Dientamoeba fragilis la pacienții care îndeplinesc criteriile sindromului de colon iritabil. Parazitol Res. 2010;107:679-684.

Tungtrongchitr A, Manatsathit S, Kositchaiwat C, și colab. Infecția cu Blastocystis hominis la pacienții cu sindrom de colon iritabil. Sănătatea publică din Asia de Sud-Est J Trop Med. 2004;35:705-710.

Garcia LS, Shimizu RY, Bernard CN. Detectarea antigenelor Giardia lamblia, Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar și Cryptosporidium parvum în probele fecale umane utilizând imunotestul enzimatic panel parazit de triaj.

J Clin Microbiol. 2000;38:3337-3340.

Comunicare personală cu Dr. Patrick Hanaway, Chief Medical Officer. Diagnosticarea Genova. octombrie 2009.

Lagace-Wiens PR, VanCaeseele PG, Koschik C. Dientamoeba fragilis: un rol emergent în boala intestinală. CMAJ. 2006;175:468-469.

Kligler B, Hanaway P, Cohrssen A. Probiotice la copii. Pediatr Clin North Am. 2007;54:949-967:Xi.

Fallani M, Young D, Scott J și colab. Microbiota intestinală a sugarilor de 6 săptămâni din Europa: influență geografică dincolo de modul de naștere, alăptare și antibiotice. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;51:77-84.

Isolauri E, Kirjavainen PV, Salminen S. Probiotice: un rol în tratamentul infecției intestinale și inflamației?. Intestin. 2002;50(S3):III54-III59.

Penders J, Thijs C, Vink C și colab. Factori care influențează compoziția microbioției intestinale în copilăria timpurie. Pediatrie. 2006;118:511-521.

Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC și colab. Analiza dezvoltării florei intestinale la sugarii alăptați și hrăniți cu lapte praf prin utilizarea metodelor de identificare și detecție moleculară.

J Peds Gastro Nutr. 2000;30:60-67.

Sherman PM, Cabana M, Gibson GR și colab. Rolurile potențiale și utilitatea clinică a prebioticelor la nou-născuți, sugari și copii: lucrări de la o reuniune globală a summit-ului prebiotic, New York City, 27-28 iunie 2008. J Pediatr. 2009;155:S61-S70.

Zoetendal EG, Akkermans AD, De Vos WM. Analiza de electroforeză pe gel cu gradient de temperatură a ARNr-ului 16S din probe de fecale umane dezvăluie comunități stabile și specifice gazdei de bacterii active. Appl Environ Microbiol. 1998;64:3854-3859.

Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, et al. Originile și evoluția dietei occidentale: implicații asupra sănătății pentru secolul 21. Am J Clin Nutr. 2005;81:341-354.

Hart A, Kamm MA. Articol de recenzie: mecanisme de inițiere și perpetuare a inflamației intestinale prin stres. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:2017-2028.

Ramakrishna BS. Flora bacteriană normală a intestinului uman și reglarea acesteia. J Clin Gastroenterol. 2007;41:S2-S6.

O'Hara AM, Shanahan F. Flora intestinală ca organ uitat. EMBO Rep. 2006;7:688-693.

Guarner F, Malagelada JR. Flora intestinală în sănătate și boală. Lancet. 2003;361:512-519.

Jia W, Li H, Zhao L și colab. Microbiota intestinală: un potențial nou teritoriu pentru țintirea medicamentelor. Nat Rev Drug Discov. 2008;7:123-129.

Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Caracterizarea molecular-filogenetică a dezechilibrelor comunității microbiene în bolile inflamatorii intestinale umane. Proc Natl Acad Sci US A. 2007;104:13780-13785.

Guarner F. Flora enterică în sănătate și boală. Digestie. 2006;73(suppl 1): 5-12.

Bland JS, Costarella L, Levin B, et al. Nutriția clinică: o abordare funcțională. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcțională; 1999.

Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML, Costa AC. Candida și alergie. Alergie Imunol. 2002;34:322-324.

Rook GA. Mediul microbian în schimbare și tulburări inflamatorii cronice. Alergie Astm Clin Immunol. 2008;4:117-124.

McGarr SE, Ridlon JM, Hylemon PB. Dieta, metabolismul bacterian anaerob și cancerul de colon: o revizuire a literaturii. J Clin Gastroenterol. 2005;39:98-109.

Rook GA, Adams V, Hunt J și colab. Micobacterii și alte organisme de mediu ca imunomodulatoare pentru tulburările imunoreglatoare. Springer Semin Imunopatol. 2004;25:237-255.

Brandtzaeg PE. Înțelegerea actuală a imunoreglării gastrointestinale și a relației sale cu alergia alimentară. Ann NY Acad Sci. 2002;964:13-45.

Tannock GW. Evaluarea moleculară a microflorei intestinale. Am J Clin Nutr. 2001;73(suppl 2):410S-414S.

Tap J, Mondot S, Levenez F, et al. Spre nucleul filogenetic al microbiotei intestinale umane. Environ Microbiol. 2009;11:2574-2584.

Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Colocviul Microbi și Sănătate Sackler: Compoziția, variabilitatea și stabilitatea temporală a microbiotei intestinale a vârstnicilor. Proc Natl Acad Sci US A. 2011 martie 15;108(supp1):4586-4591.

Kalliomăki M, Salminen S, Poussa T,

et al. Probioticele și prevenirea bolii atopice: urmărirea pe 4 ani a unui studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet. 2003;361:1869-1871.

McFarland LV. Meta-analiză a probioticelor pentru prevenirea diareei asociate cu antibiotice și tratamentul bolii Clostridium difficile. Am J Gastroenterol. 2006;101:812-822.

Allen SJ, Okoko B, Martinez E, et al. Probiotice pentru tratarea diareei infecțioase. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2:CD003048.

Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, et al. Terapia cu Lactobacillus pentru diareea infecțioasă acută la copii: o metaanaliză. Pediatrie. 2002;109:678-684.

Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD și colab. Utilitatea probioticelor în tratamentul sindromului de colon iritabil: o revizuire sistematică. Am J Gastroenterol. 2009;104: 1033-1049.

O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus și bifidobacterium în sindromul colonului iritabil: răspunsuri la simptome și relație cu profilurile de citokine. Gastroenterol. 2005;128: 541-551.

Guthmann F, Kluthe C, Buhrer C. Probiotice pentru prevenirea enterocolitei necrozante: o meta-analiză actualizată. Klin Padiatr. 2010;222:284-290.

Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Terapie cu probiotice în doză mare o dată pe zi (VSL#3) pentru menținerea remisiunii în pouchita recurentă sau refractară. Intestin. 2004;53:108-114.

Zigra PI, Maipa VE, Alamanos YP. Probioticele și remiterea colitei ulcerative: o revizuire sistematică. Neth J Med. 2007;65:411-418.

Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A,

et al. Terapia sibiotică (Bifidobacterium longum/Synergy 1) inițiază rezolvarea inflamației la pacienții cu colită ulceroasă activă: un studiu pilot randomizat controlat. Intestin. 2005;54: 242-249.

Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, et al. Balsalazida în doză mică plus un preparat probiotic cu potență mare este mai eficientă decât balsalazida în monoterapie sau mesalazina în tratamentul colitei ulcerative acute ușoare până la moderate. Med Sci Monit. 2004;10:PI126-PI131.

Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, et al. Studiu randomizat controlat cu placebo care evaluează efectul laptelui fermentat cu bifidobacterii asupra colitei ulcerative active. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20:1133-1141.

Modler HW, McKellar MC, Yaguchi M. Bifidobacteria și factorii bifidogeni. Can Inst Food Sci Tech J. 1990;23: 29-41.

Hart AL, Stagg AJ, Frame M și colab. Rolul florei intestinale în sănătate și boală și modificarea acesteia ca terapie. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16: 1383-1393.

Tannock GW. Microflora normală: noi concepte în promovarea sănătății. Microbiol Sci. 1988;5:4-8.

Verna EC, Lucak S. Utilizarea probioticelor în tulburările gastrointestinale: ce să recomand? Therap Adv Gastroenterol. 2010;3:307-319.

Peters TJ, Bjarnson I. Utilizări și abuzuri ale măsurătorilor de permeabilitate intestinală. Can J Gastroenterol. 1988;2:127-132.

Madara JL, Nash S, Moore R, et al. Structura și funcția barierei epiteliale intestinale în sănătate și boală. Monogr Pathol. 1990;31:306-324.

Apperloo-Renkema HZ, Bootsma H, Mulder BI și colab. Interacțiunea gazdă-microfloră în lupusul eritematos sistemic (LES): anticorpi circulanți la bacteriile indigene ale tractului intestinal. Epidemiol Infect. 1995;114:133-141.

Romanov VA, Shilkina NP, Gul'neva MIu, et al. Microflora la pacienții cu boli sistemice ale țesutului conjunctiv. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2008;4:10-14.

Pollănen R, Sillat T, Pajarinen J, et al. Antigenele microbiene mediază bolile HLA-B27 prin intermediul TLR. J Autoimun. 2009;32:172-177.

Ebringer A, Rashid T, Wilson C. Artrita reumatoidă, Proteus, anticorpi anti-CCP și Karl Popper. Autoimmun Rev. 2010;9:216-223.

Birdsall TC. Candidoza gastrointestinală: realitate sau ficțiune? Altern Med Rev. 1997;2:346-354.

Rose S, Young MA, Reynolds JC. Manifestări gastrointestinale ale sclerodermiei. Gastroenterol Clin North Am. 1998;27:563-594.

Cater II RE. Candidoza intestinală cronică ca posibil factor etiologic în sindromul de oboseală cronică. Ipoteze Med. 1995;44:507-515.

Trojanowska D, Zwolinska-Wcislo M, Tokarczyk M, et al. Rolul Candida în bolile inflamatorii intestinale. Estimarea transmiterii ciupercilor C. albicans în tractul gastrointestinal pe baza afinității genetice între tulpini. Med Sci Monit. 2010;16:CR451-CR457.

Clausen MR, Bonnen H, Mortensen PB. Fermentarea colonică a fibrelor alimentare la acizi grași cu lanț scurt la pacienții cu polipi adenomatoși și cancer de colon. Intestin. 1991;32:923-928.

Wong JM, de Souza R, Kendall CW, et al. Sănătatea colonului: fermentație și acizi grași cu lanț scurt. J Clin Gastroenterol. 2006;40:235-243.

Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, et al. Utilizarea butiratului de către mucoasa colonică în bolile inflamatorii intestinale: o deficiență de transport. Inflamm Bowel Dis. 2010;16:684-695.

Weng M, Walker WA, Sanderson IR. Butiratul reglează expresia IL-8 declanșată de patogen în epiteliile intestinale. Pediatr Res. 2007;62:542-546.

Tedelind S, Westberg F, Kjerrulf M, et al. Proprietățile antiinflamatorii ale acetatului și propionatului de acizi grași cu lanț scurt: un studiu cu relevanță pentru boala inflamatorie intestinală. World J Gastroenterol. 2007;13:2826-2832.

Tang Y, Chen Y, Jiang H, și colab. Rolul acizilor grași cu lanț scurt în orchestrarea a două tipuri de moarte celulară programată în cancerul de colon. Autofagie. 2011;7:235- 237.

Benno Y, Mitsuoka T. Impactul Bifidobacterium longum asupra microflorei fecale umane. Microbiol Immunol.

1992;36:683-694.

Cole CB, Fuller R, Mallet AK și colab. Influența gazdei asupra expresiei activităților enzimelor microbiene intestinale implicate în metabolismul compușilor străini. J Appl Bacteriol.

1985;59:549-553.

Kim DH, Jin YH. Activitatea beta-glucuronidază bacteriană intestinală a pacienților cu cancer de colon. Arch Pharm Res. 2001;24:564-567.

Adlercreutz H, Martin F, Pulkkinen M,

et al. Metabolismul intestinal al estrogenilor. J Clin Endocrinol Metab. 1976;43:497-505.

Kuhn JG. Farmacologia irinotecanului. Oncologie. 1998;12(8 supliment 6):39-42.

Reddy BS, Wynder EL. Carcinogeneza intestinului gros: constituenții fecale ai populațiilor cu rate diferite de incidență a cancerului de colon. J Natl Cancer Inst. 1973;50:1437-1442.

Kumar R, Nagubandi S, Mattox VR, et al. Fiziologia enterohepatică a 1,25-dihidroxivitaminei D3. J Clin Invest. 1980;65:277-284.

Hazenberg MP, de Herder WW, Visser TJ. Hidroliza conjugaților de iodotironină de către bacteriile intestinale. FEMS Microbiol Rev. 1988;4:9-16.

Gorbach SL. Estrogeni, cancer de sân și flora intestinală. Rev Infect Dis. 1984;6(supliment 1):S85-S90.

De Boever P, Wouters R, Verschaeve L, et al. Efectul protector al sării biliare hidrolaze active Lactobacillus reuteri împotriva citotoxicității sărurilor biliare. Appl Microbiol Biotechnol. 2000;53:709-714.

Imray CH, Radley S, Davis A, et al. Acizi biliari neconjugați fecale la pacienții cu cancer colorectal sau polipi. Intestin. 1992;33:1239-1245.

Mamianetti A, Garrido D, Carducci CN, et al. Profilul de excreție a acidului biliar fecal la pacienții cu calculi biliari. Medicina. 1999;59:269-273.

Theisen J, Nehra D, Citron D și colab. Suprimarea secreției de acid gastric la pacienții cu boală de reflux gastroesofagian are ca rezultat creșterea excesivă a bacteriilor gastrice și deconjugarea acizilor biliari. J Gastrointest Surg. 2000;4:50-54.

Profilarea acizilor organici urinari pentru evaluarea deficiențelor funcționale de nutrienți,

Disbioza intestinală și toxicitate

J. Alexander Bralley, PhD, și Richard S. Lord, BS, PhD

P INTRODUCERE

Analiza acidului organic urinar pentru stabilirea profilului metabolic a fost utilizată inițial pentru a evalua erorile înnăscute ale metabolismului care pot provoca retard mintal sever sau deces în primul an de viață. Identificarea acidemiei izovalerice în 1966 a fost urmată rapid de numeroase acidurii suplimentare, deoarece s-a constatat că deteriorările enzimatice severe ale bolilor genetice au ca rezultat excreția urinară a unor cantități foarte ridicate de compuși organici.1 Profilarea acizilor organici în urină ca evaluare de rutină de laborator a bolilor cronice este o completare relativ recentă la procedurile de evaluare clinică.

Nivelurile de acizi organici din urină pot fi utilizate pentru a detecta deficiențe nutriționale funcționale, pentru a identifica variantele genetice și pentru a stabili sursa de toxici din mediu și intestin. sunt markeri ai multiplelor deficiențe nutriționale. Profilul de acid organic al urinei a fost găsit util în numeroase evaluări clinice, așa cum se arată în Tabelul 28-1.

PROFILARE ORGANICE P URINARĂ

Testul este efectuat pe o probă de urină peste noapte și concentrațiile a 40 sau mai mulți compuși sunt măsurate prin cromatografie gazoasă/spectrometrie de masă (GC/MS) sau cromatografie lichidă (LC)/MS-MS. Conținutul informațional al profilului este ridicat, dar interpretarea este simplificată dacă se ține cont de faptul că rezultatele răspund la șase întrebări de relevanță clinică:

Producția de energie mitocondrială este afectată negativ?

Sunt prezente deficiențe funcționale de nutrienți?

Neurotransmițătorii prezintă rate de turnover anormale?

Starea de protecție antioxidantă este insuficientă?

Expunerea la toxici este crescută?

Există rate crescute de creștere a bacteriilor sau ciupercilor din intestinul superior?

Tabelul 28-2 prezintă compușii care ar putea apărea într-un raport cantitativ tipic al substanțelor organice în urină cu unele intervenții care s-au dovedit a ajuta la rectificarea stărilor asociate cu niveluri anormale. Cantitățile suplimentare de nutrienți sunt date ca ghiduri pentru punctele de pornire care ar putea îmbunătăți rezultatele clinice pentru adulți.

P OXIDAREA ACIDILOR GRAS

Adipat, suberat și etilmalonat

Adipatul și suberat sunt acizi grași dicarboxilici cu lanț scurt produși printr-o cale alternativă de oxidare numită reoxidare, care apare în peroxizomi. Producția lor este în mod normal scăzută deoarece calea predominantă este ['-oxidarea în mitocondrii. Cu toate acestea, transportul acizilor grași în mitocondrii necesită carnitină ca purtător. Nivelurile suboptime de carnitină au ca rezultat transferul inadecvat al acizilor grași în mitocondrii și ulterior

TABELUL 28-1 Aplicații clinice ale acizilor organici în testarea urinei

TABELUL 28-2 Referire rapidă la semnificația clinică a nivelurilor anormale de substanțe organice în urină

TABEL 28-2 Referință rapidă la semnificația clinică a nivelurilor anormale de substanțe organice în urină—continuare

BCAA, aminoacizi cu lanț ramificat; licitare, de două ori pe zi; CoQ10, coenzima Q10; FIGLU, formiminoglutamat; GSH, glutation; H, înalt; KG, ketoglutarat; L, scăzut; MAO, monoaminoxidază; NAC, N-acetil-r-cisteină; ISRS, inhibitor selectiv al recaptării serotoninei; tid, de trei ori pe zi.

*Dozele suplimentare sunt în intervalul superior al repleției agresive.

compensare prin oxidare W, producând niveluri urinare crescute de adipat și suberat. Deteriorarea similară a transportului carnitinei duce la creșterea etilmalonatului urinar. Concentrațiile urinare ale tuturor acestor trei compuși sunt crescute în insuficiența enzimatică evidentă, dar tiparele de creștere a deficiențelor mai ușoare de carnitină variază.

Simptomele includ slăbiciune ușoară periodică, greață, oboseală, hipoglicemie, miros de „picior transpirat”, infecții recurente și creșterea acizilor grași liberi. Pacienții pot prezenta, de asemenea, un sindrom asemănător Reye cu acidurie dicarboxilic, care a fost asociat cu diferite toxine metabolice generate de infecții virale care afectează funcția mitocondrială. Formele heterozigotice ușoare ale aciduriei dicarboxilice pot fi frecvent observate clinic și pot rămâne nerecunoscute. Enzimele implicate răspund, de asemenea, la expunerea la toxinele din mediul înconjurător, cu metabolismul lipidic alterat, ceea ce poate duce la scăderea răspunsului imun.7,8 Suplimentarea cu carnitină și riboflavină este indicată atunci când adipatul urinar, suberat sau etilmalonat este crescut. (Consultați capitolul 74 pentru o discuție completă despre acest nutrient util.)

p METABOLISMUL GLUCILOR

Lactat și piruvat

Pentru fiecare moleculă de glucoză transportată prin calea glicolitică, sunt produse două molecule de piruvat. Conversia piruvatului în acetil-coenzima A necesită complexul enzimatic piruvat dehidrogenază care este dependent de cofactorii derivați din tiamină, niacină, riboflavină, acid pantotenic și acid lipoic. Creșterile de piruvat pot reflecta eșecul enzimei din cauza nevoii funcționale de vitamine B crescute, în special tiamina și acidul pantotenic. Nivelurile de piruvat din țesuturi sunt controlate în continuare de proteina piruvat carboxilază care conține biotină, care controlează primul pas în formarea glucozei din piruvat. Au fost raportate forme multiple de deficit de piruvat carboxilază, dintre care unele răspund la biotină.9

Orice acumulare de piruvat poate duce la creșteri concomitente ale lactatului prin acțiunea lactat dehidrogenazei. Lactatul se acumulează atunci când există un bloc în etapa finală de fosforilare oxidativă (ox/phos) a producției de energie. Un astfel de bloc are ca rezultat inactivarea ciclului acidului citric (CAC). Coenzima Q10 (CoQio) a fost utilizată în cazurile de

acidoză lactică asociată cu tulburări de ox/fos.10,11 Creșterea lactatului este o afecțiune acidotică frecventă care poate fi cauzată de o varietate de probleme metabolice. Scăderea lactatului este observată la persoanele care sunt inactive fizic. Sportivii foarte antrenaţi au o conversie atât de eficientă a lactatului în glucoză încât au niveluri de lactat sub percentila 2,5.

Beta-hidroxibutirat

Beta-hidroxibutiratul este un corp cetonic care crește în condiții de oxidare deteriorată a glucozei, în care acizii grași liberi sunt utilizați ca sursă de energie predominantă. Corpii cetonici pot fi consideraţi ca o formă transportabilă de acetat rezultată din oxidarea acizilor grași. Creșterile Ș-hidroxibutiratului observate în probele de urină colectate peste noapte ar putea indica utilizarea ineficientă sau mobilizarea rezervelor de carbohidraţi. Oboseala excesivă la efort este cel mai frecvent simptom asociat cu cetoza. Suplimentarea cu crom și vanadiu poate sprijini utilizarea carbohidraților prin îmbunătățirea activării receptorului de insulină.

p CALEA ENERGIEI CENTRALĂ INTERMEDIARE

Citrat, izocitrat, alfa-cetoglutarat, c/s-aconitat, succinat și fumarat

Citratul, izocitratul, a-cetoglutaratul (a-KG), cis-aconitatul, succinatul și fumaratul sunt intermediari în CAC. Majoritatea enzimelor CAC necesită cofactori și minerale specifici derivați de vitamine pentru funcționarea lor. Când ratele enzimelor încetinesc din cauza deficienței cofactorilor lor, poate apărea scurgerea anormală a intermediarilor CAC în urină. De exemplu, în deficitul de citocrom C oxidază, există o îndepărtare ineficientă a produsului primar al CAC, reducerea dinucleotidei de nicotinamidă adenină și citrat, malat, fumarat și a-KG toate cresc. Dozarea agresivă cu carnitină, CoQ10 și alți nutrienți a fost utilizată pentru a ajuta la normalizarea funcției mitocondriale în mitocondriopatiile genetice.23

Erorile înnăscute ușoare ale metabolismului energetic, care pot fi compatibile cu supraviețuirea, cel puțin la vârsta adultă tânără, dar nu cu dezvoltarea normală a funcțiilor mentale și neurologice, au fost asociate cu excreția de a-KG crescut. Fetiță de 5 ani cu diagnostic anterior de paralizie cerebrală.25

Nivelurile urinare de citrat, un marker al statusului acido-bazic, scad în mod normal odată cu vârsta.26 Compensarea metabolică în boala de depozitare a glicogenului de tip 1a duce la o concentrație urinară scăzută de citrat și o incidență mai mare a nefrolitiază. Suplimentarea cu citrat poate ajuta la evitarea calculilor urinari la pacienții cu niveluri urinare scăzute de citrat.27 Sa demonstrat că consumul de apă minerală bogată în bicarbonat ajută, de asemenea, la creșterea concentrației urinare de citrat și s-a sugerat că această modificare a dietei previne reapariția calculilor de oxalat de calciu și acid uric.28

Intermediarii ciclului pot fi, de asemenea, derivați din aminoacizi. Acest lucru poate explica efectul de stimulare a energiei pe care unii indivizi îl raportează atunci când iau suplimente de aminoacizi în formă liberă. Efectul rezultă din conversia aminoacizilor specifici direct în

intermediari CAC necesari ciclului de producere a energiei. Efectul de reducere a oboselii al suplimentării sărurilor de aspartat și acidului a-KG a fost atribuit unui astfel de mecanism.9,20 Suplimentarea precursorilor servește la conducerea ciclului și la generarea de echivalenți reducători utilizați în lanțul de transport de electroni în care adenozin trifosfat este produs prin fosforilarea oxidativă.

Hidroximetilglutarat

Hidroximetilglutaratul (HMG) este precursorul metabolic al colesterolului și al CoQ10. Nivelurile scăzute pot reflecta o sinteză inadecvată și o posibilă deficiență a CoQ10. Medicamentele cu statine scad colesterolul prin blocarea conversiei HMG în mevalonat. Ele provoacă creșterea HMG urinară și niveluri scăzute de CoQ10 seric.21 CoQ10 este utilizat în calea de fosforilare oxidativă mitocondrială pentru sinteza adenozin trifosfat și este un antioxidant puternic deoarece scade fluxul nedirecționat de electroni către oxigenul molecular. A fost folosit pe scară largă ca agent protector cardiovascular.22

CoQ10 a fost, de asemenea, utilizat cu succes pentru a îmbunătăți funcția mitocondrială în situații clinice de slăbiciune și crampe ale mușchilor cardiaci și scheletici și, în extrem, encefalomiopatie mitocondrială. Astfel de răspunsuri reflectă incapacitatea fosforilării oxidative mitocondriale de a proceda eficient, posibil din cauza deficienței de CoQio.

P B-MARKER DE INSUFICIENTĂ COMPLEX

Alfa-cetoizovalerat, alfa-cetoizocaproat și alfa-ceto-beta-metilvalerat

Cetoacizii derivați din aminoacizii cu lanț ramificat izoleucină, leucină și valină sunt a-cetoizovalerat, a-cetoizocaproat și, respectiv, a-ceto-Ș-metilvalerat. Ele sunt formate prin îndepărtarea grupării amine din catabolismul aminoacizilor cu lanț ramificat și sunt excretați în cantități mari împreună cu precursorii lor de aminoacizi în tulburarea moștenită cunoscută sub numele de boala urinei cu sirop de arțar. Există mai multe tulburări metabolice cunoscute în căile de catabolism ale cetoacizilor. Reacțiile necesită enzime similare piruvat dehidrogenazei care utilizează cofactorii complexului B Bi, B2, B3, B5 și acid lipoic. Creșterile cetoacidelor cu lanț ramificat oferă o evaluare funcțională a suficienței acestor vitamine, în special a tiaminei.25

P INDICATORI AI DEFICIENȚEI DE VITAMINE SPECIFICE

Beta-hidroxiizovalerat

Beta-hidroxiizovaleratul este un compus marker ideal pentru evaluarea statusului biotinei, deoarece este produs pe calea cu flux mare pentru degradarea celui mai abundent aminoacid alimentar, izoleucina. Enzima carboxilază necesară pentru etapa de curățare a Ș-hidroxiizovaleratului necesită forma activă a biotinei; S-a demonstrat că deficitul de biotină umană produce rapid creșterea Ș-hidroxiizovaleratului urinar.26 Beta-hidroxiizovaleratul este crescut în tulburările ereditare ale insuficienței carboxilază multiple, deoarece biotina este cofactorul enzimelor carboxilază mitocondrială. miros de urină, deficiențe imunitare și

slăbiciune musculară. Deficiențele de biotină de diferite grade se dezvoltă într-o minoritate substanțială a sarcinilor normale și la pacientele care primesc terapie pe termen lung cu anticonvulsivante.26,28 Alte posibile indicații ale deficitului de biotină sunt creșterea lactatului și alaninei în urină și acumulările de acizi grași cu lanț ciudat în plasmă sau membranele celulelor roșii pot îmbunătăți aceste condiții de biotină29.

Metilmalonat

Metilmalonatul este transformat în acid succinic prin intermediul unei enzime dependente de vitamina B |2, metilmalonil CoA mutaza. Lipsa vitaminei Bi2 afectează această conversie, ducând la creșterea metilmalonatului urinar.30 Dacă atât homocisteina cât și metilmalonatul sunt crescute, sunt indicate atât deficiențele funcționale ale vitaminei Bi2, cât și ale folatului. Suplimentarea cu folat este sugerată dacă numai homocisteina este ridicată, iar suplimentarea cu vitamina Bi2 este necesară dacă numai metilmalonatul este crescut.

Formiminoglutamat

Formiminoglutamatul (FIGLU) este un marker biochimic al deficitului de acid folic. Metabolismul histidinei este întrerupt în absența nivelurilor adecvate de acid folic, determinând acumularea de acid FIGLU creșterea nivelurilor în urină.31 Datorită legăturii dintre folat și vitamina B12, FIGLU poate fi un marker mai sensibil pentru deficiența de vitamina B12 decât metilmalonatul. Într-o cohortă de 15 cazuri de leucemie, trei pacienți au prezentat FIGLU crescut, în timp ce întregul grup a avut niveluri normale de metilmalonat.32 Un copil cu insuficiență de a se dezvolta și vărsături a avut o variantă genetică a enzimei transferazei FIGLU dependentă de vitamina Bi2, în care valorile normale serice de folat și vitamina B12 au fost prezente cu excreția grosieră de FIGLU33.

Kynurenate și Xanthurenate

Calea hepatică a chinureninei care este responsabilă pentru curățarea excesului de triptofan este afectată de deficitul de vitamina B6, astfel încât intermediarii, kinurenatul și xanthurenatul, se acumulează și se varsă în urină. Acești doi markeri sunt mult mai mari în rinichi decât în sânge. Precursorii chinureninei și 3-hidroxichinureninei se formează în ficat, dar ele apar în urină ca chinurenină totală.34 Pe măsură ce excreția de xanturenat crește, producția de niacină din triptofan scade.35 Sarcina poate avea efecte independente asupra excreției de chinurenină, iar studiile la șobolani indică faptul că efectele și efectele gravitației36 sunt adiționale.

P METABOLISMUL NEUROTRANSMIȚĂTORULUI

Vanilmandelat și Homovanilat

Vanilmandelatul (VMA) (numit și vanilylmandelat) este principalul metabolit al catecolaminei epinefrinei. Nivelurile urinare scăzute au fost asociate cu nivelurile scăzute ale neurotransmițătorului în sistemul nervos central (SNC). Simptomele asociate cu această

afecțiune sunt depresia, tulburările de somn, incapacitatea de a face față stresului și oboseala. Tratamentele care vizează îmbunătățirea digestiei proteinelor și suplimentarea precursorilor de aminoacizi pot normaliza nivelurile de neurotransmițători în SNC.37 Condițiile mult mai frecvent întâlnite de debit crescut al glandelor suprarenale rezultate din stresul cronic produc niveluri urinare ridicate de VMA. Din cauza ratei rapide de eliminare a acestui hormon, VMA mare indică o rată crescută de turnover a catecolaminelor, dar nu indică neapărat concentrația crescută a hormonilor în sânge.

Homovanilatul (HVA) este principalul produs al catabolismului dopaminei. Valorile urinare crescute indică o producție și un turnover crescut de dopamină. VMA este foarte crescută de feocromocitoame și atât VMA, cât și HVA sunt măsurate în screening și prognostic pentru hemoblastoze și neuroblastom.38,39.

Hidroxiindolacetat

Defalcarea catabolică a serotoninei duce la excreția de 5-hidroxiindoleacetat (5-HIA). Niveluri anormal de ridicate ale acestui metabolit rezultă din ratele crescute de eliberare a serotoninei din SNC, celulele argentafine din intestin sau trombocite. Tumorile carcinoide compuse din țesut cromafin pot elibera și cantități mari de serotonină. Serotonina este necesară pentru controlul motilității intestinale, deoarece activează activitatea mușchilor netezi. Producția inadecvată de serotonină duce la constipație. Nivelurile scăzute au fost, de asemenea, asociate cu depresia, oboseala, insomnia, sinuciderea, tulburarea de deficit de atenție și tulburările de comportament. Când nivelurile de 5-HIA sunt scăzute, terapia alimentară ar trebui să se concentreze pe îmbunătățirea digestiei proteinelor și pe creșterea consumului de alimente bogate în triptofan. (Consultați capitolul 58 pentru discuții despre hipoclorhidrie și insuficiență pancreatică.) Aceste acțiuni minimizează necesitatea utilizării orale a triptofanului sau a 5-hidroxitriptofanului.

Chinolinat și picolinat

Calea hepatică a chinureninei care a fost menționată anterior ca origine a xanthurenatului și a kinurenatului urinar este, de asemenea, operativă în creier. Cu toate acestea, produsele finale normale din creier sunt acizii chinolinici și picolinici care servesc la modularea activității creierului prin reglarea receptorilor A-metil-D-aspartat (NMDA). Spre deosebire de lipsa de încredere a altor niveluri de neurotransmițători din urină pentru evaluarea stării SNC, chinolinatul și picolinatul urinar sunt direct legate de concentrațiile lor în creier, unde formarea lor este stimulată în mod specific de citokină inflamatorie interferon-y. agonist pentru receptorii glutamatergici A-metil-D-aspartat, contribuind astfel direct la hiperexcitarea inflamației la nivelul creierului.41

P INDICATORI AI FUNCȚIEI DE DETOXIFICARE

Glucarat

Acidul glucaric (glucaratul) este produsul de oxidare al acidului glucuronic. Este un produs secundar al reacțiilor predominante de detoxifiere de faza II a ficatului care implică

conjugarea acidului glucuronic. O mare varietate de medicamente, toxine de mediu, componente alimentare și produse ale metabolismului microbian intestinal sunt pregătite pentru excreție prin glucuronidare. Scăderea glucaratului este un indicator al funcției hepatice globale reduse, în timp ce creșterea acestui compus este o indicație a inducției enzimatice cauzată de expuneri potențial toxice.42,43 Excreția de D-glucarat este considerată un marker al viabilității hepatocitelor și este un predictor clinic util de prognostic în cea mai mare parte a atreziei biliare care determină stimularea cromologiei44. Activitatea P-450 duce la creșterea excreției de glucorat. De exemplu, D-glucaratul urinar este crescut în grupurile expuse la pesticide.45 Pacienții cu pancreatită cronică în stare de repaus clinic prezintă, de asemenea, creșteri ale glucaratului urinar, indicând o relație între stresul metaboliților toxici și o activitate crescută a radicalilor liberi și, prin urmare, cu geneza pancreatitei cronice. epidemiologie reproductivă.47

Orotate

Acumularea de acid orotic este un marker sensibil al acumulării de amoniac. Amoniacul (prin glutamina) este în mod normal eliminat prin formarea de carbamoil fosfat, care intră în ciclul ureei. Când există o capacitate insuficientă de detoxifiere a încărcăturii de amoniac, fosfatul de carbamoil părăsește mitocondriile și stimulează sinteza acidului orotic.48 Producția crescută de acid orotic este un indicator sensibil al disponibilității argininei. Cele mai multe dintre simptomele care se dezvoltă după deprivarea de arginină pot fi explicate în mare măsură de o eficiență redusă a detoxifierii cu amoniac. O biosinteză orotică mai mare a fost observată cu creșterea concentrațiilor de amoniac în ficatul de șobolan, șoarece și om și a fost redusă prin suplimentarea cu arginină in vitro.49

Deficitul genetic de acil CoA dehidrogenază cu lanț mediu și alte tulburări de oxidare a acizilor grași pot apărea mult timp după copilărie la unii pacienți, cum ar fi cei cu un diagnostic clinic de sindrom Reye. Aceste tulburări pot imita defecte ale ciclului ureei, cum ar fi cea raportată pentru o fată de 13 ani cu encefalopatie hiperamonemică și acidurie orotică cauzată de deficitul de ornitin transcarbamilază.50 Răspunsurile ar trebui să includă pași pentru stimularea ureogenezei, inclusiv a-KG, magneziu și acid aspartic.

p-hidroxifenilactat

/>-Hidroxifenilactatul (HPLA) este un metabolit cancerigen al tirozinei care crește peroxidarea lipidelor în ficat.51 />-hidroxifenilalactatul de metil (MeHPLA) este un important agent de reglare a creșterii celulare, iar celulele tumorale conțin enzime esterază care hidrolizează compusul la acidul liber, HPLA normal și malign este un regulator important al creșterii celulare, HPLA. pare să medieze efectele de promovare a cancerului ale estrogenului. MeHPLA blochează creșterea uterină in vivo și inhibă creșterea celulelor canceroase de sân umane MCF-7 in vitro.53 S-a demonstrat că dozele mari de acid ascorbic (100 mg/kg greutate corporală pe zi) opresc sau inhibă semnificativ excreția HPLA la pacienții cu hemoblastoze și nefroblastom.54 HPLA poate fi, de asemenea, produsă de unii microbi care au funcția proliferativă a celulelor intestinale. relevanță clinică mai mare.55

Hipurat de metil

2-Metilhipuratul este un metabolit de biotransformare al solventului comun xilen. Creșterile indică o expunere la acest compus potențial toxic.56,57 Deși există trei izomeri de poziție ai xilenului, forma orto este practic întotdeauna prezentă, astfel încât doar izomerul 2-metil al hipuratului este necesar pentru detectarea și monitorizarea expunerii la solvent. indicat. Suplimentarea cu glicină poate fi, de asemenea, luată în considerare pentru a asigura rate maxime de conjugare pentru a elimina sarcinile corporale de xilen. Acesta este mai ales cazul când benzoatul este găsit crescut în urină (vezi discuția despre benzoat mai târziu).

Alfa-hidroxibutirat

Alfa-hidroxibutiratul este un produs secundar al conversiei cistationinei în cisteină pentru sinteza glutationului hepatic. Când cererea de glutation crește din cauza stresului oxidativ sau a cerințelor de detoxifiere, fluxul prin această cale crește odată cu creșterile concomitente ale excreției de a-hidroxibutirat. Enzima a-hidroxibutirat dehidrogenaza apare la concentrații mari în țesutul muscular cardiac, iar creșterea sa în ser este utilizată pe scară largă pentru a estima dimensiunea infarctului și eficacitatea reperfuziei. modificări ale a-hidroxibutirat dehidrogenazei la șoareci cauzate de stres acut.62

Piroglutamat

Piroglutamatul (numit uneori 5-oxoprolină) este o formă ciclică a acidului glutamic. Cantități mici sunt întotdeauna prezente în urina peste noapte, deoarece substanța este produsă ca intermediar în ciclul y-glutamil utilizat într-o cale de recuperare renală care implică transportul activ de aminoacizi.63 Acest proces folosește glutationul ca purtător și necesită glicină pentru a reforma glutationul. Când glicina este insuficientă, există o conversie netă a glutationului în piroglutamat, astfel încât această cale conservă aminoacizii în detrimentul glutationului. Piroglutamaturia la un adult care primește terapie cu antibiotice este o dovadă pentru un mecanism asociat renal.64 Alte cazuri de piroglutamaturie însoțită de homocistinurie indică un mecanism de pierdere a glutationului care duce la creșterea piroglutamatului urinar. glutation.66,67

Sulfat

Sulfatul urinar este un compus anorganic raportat uneori pe profilele acizilor organici. Este măsurat într-un test separat și este inclus datorită valorii sale adăugate în evaluarea funcționării căilor de detoxifiere. Căile de sulfatare sunt utilizate în faza II de detoxifiere a ficatului pentru biotransformarea medicamentelor, hormonilor steroizi și compușilor fenolici, printre altele. Sulfatul urinar a fost folosit pentru a evalua rezerva organismului de compuși care conțin sulf (în special glutation) utilizați în căile de faza II. Aceste rezerve au nevoie de reumplere atunci când raportul sulfat/creatinină este scăzut. Administrarea de glutation, în combinație cu cisteină orală, taurină și săruri de sulfat, este utilizată pentru a reumple căile sulfului și pentru a restabili aportul hepatic de sulfat anorganic.

P PRODUSE DE MICROFLORA INTESTINALE

Mai multe studii au folosit apariția unor produse unice ale metabolismului microbian în urină ca un indicator al creșterii excesive anormale a microflorei intestinale nefavorabile, o afecțiune numită uneori „disbioză gastrointestinală”. O astfel de afecțiune a fost legată de o mare varietate de simptome datorate toxinelor patogene produse de populațiile de microfloră. De exemplu, nu au fost găsite rezultate falsnegative și doar 2% din rezultate fals pozitive pentru boala intestinului subțire și sindromul de creștere excesivă bacteriană au fost găsite într-un studiu asupra p-hidroxifenilacetatului urinar la 360 de bebeluși și copii acut bolnavi.

Fenilacetat, fenilpropionat, p-hidroxibenzoat, p-hidroxifenilacetat, p-hidroxifenilpropionat și tricarbalilat

Pentru persoanele cu funcție intestinală normală, sănătoasă, compușii fenilacetat, fenilpropionat, p-hidroxibenzoat, p-hidroxifenilacetat, p-hidroxifenilpropionat și tricarbalilat nu ar trebui să apară ca concentrații de fond în urină. Cu excepția tricarbalilatului (derivat din carbohidrații dietetici), aceștia sunt produși prin acțiunea microbiană asupra compușilor polifenolici din dietă și toți sunt markeri ai creșterii bacteriene în intestin. Aciduria p-hidroxifenilacetică a fost găsită utilă în detectarea bolilor intestinului subțire asociate cu infestarea cu Giardia lamblia, rezecția ileală cu ansă oarbă și alte boli ale intestinului subțire asociate cu supra-creșterea bacteriilor anaerobe. compuşi.72

Alte tulburări gastrointestinale, inclusiv fibroza chistică a pancreasului, boala celiacă și enterita neclasificată, au fost asociate cu excreția crescută de p-hidroxibenzoat, fenilacetat și p-hidroxifenilacetat. Pacienții cu fibroză chistică au avut creșteri ale p-hidroxifenilacetatului chiar și în timpul tratamentului cu pancreatină. Variațiile cantităților relative ale acestor compuși observate cu acest tip de tulburări gastro-intestinale sunt un indiciu că tiparele de excreție sunt determinate aparent de flora microbiană prezentă în lumenul intestinal al pacientului.73 Tricarbalilatul este produs de bacteriile aerobe care se repopulează rapid în intestinul animalelor fără germeni.74 Tricarbalilatul se acumulează din cauza aminoacidului sau a seconomasului fermentans. rumegătoarea din lumenul oilor a produs deficiență de magneziu care ar putea fi fatală.75 Tricarbalilatul scade magneziul din cauza legăturii strânse în intestin și în sânge. Absorbția magneziului este redusă și excreția este crescută.

D-Arabinitol versus arabinoză

Arabinitol este un alcool de zahăr care este un produs produs în mod unic de creșterea ciupercilor anaerobe în intestin. D-Arabinitolul este produs prin metabolismul fungic, iar detectarea crescută a D-arabinitolului urinar este considerată modalitatea optimă de monitorizare a pacienților imunocompromiși pentru candidoza invazivă.76,77 În schimb, arabinoza este un carbohidrat care nu are nicio legătură cu creșterea vreunei forme de drojdie sau ciuperci în sau pe corpul uman, deși unele laboratoare pot raporta acest compus, ca un marcator.

D-lactat

La fel ca multe alte bacterii intestinale umane normale, Lactobacillus acidophilus produce izomerul D al acidului lactic din fermentarea carbohidraților nedigerați. L. acidophilus este de obicei considerat un organism favorabil deoarece cantități moderate de D-lactat pot fi racemizate la L-lactat și oxidate la dioxid de carbon de către enzimele intestinale și hepatice. Organismul produce alte produse dorite și ajută la descurajarea colonizării de către agenți patogeni. În condiții de malabsorbție a carbohidraților, totuși, producția de D-lactat poate depăși capacitatea de conversie metabolică și se poate acumula, provocând acidoză sistemică și encefalopatie.78,79 D-lactatul urinar crescut este caracteristic acestei afecțiuni. Alte bacterii, cum ar fi Bacteroides fragilis și Klebsiella, pot produce, de asemenea, D-lactat, dar nu au capacitatea de a prolifera în mediul foarte acid creat de acumulări mari de acid lactic. Encefalopatia D-lactică a fost găsită la un procent mare de pacienți cu sindrom de intestin scurt după rezecție intestinală, iar excreția mare de D-lactat a fost găsită în diareea asociată cu antibiotice.80

P REZUMAT

Măsurarea substanțelor organice în urină a devenit un instrument clinic indispensabil. Profilul oferă o gamă largă de markeri funcționali metabolici la un cost relativ scăzut. Factori multipli implicați în producerea de energie, metabolismul carbohidraților, starea nutrițională funcțională, metabolismul acizilor grași, detoxifiere, bioza intestinală și metabolismul neurotransmițătorilor pot fi evaluați dintr-un singur eșantion de urină peste noapte. Multe dintre anomaliile detectate pot fi corectate prin utilizarea adecvată a modificărilor dietei, a îmbunătățirii stilului de viață și a suplimentelor nutriționale și botanice.

REFERINȚE

Tanaka K, Hine DG, West-Dull A, și colab. Metoda gaz-cromatografică de analiză a acizilor organici urinari. I. Indici de retenție a 155 de compuși importanți din punct de vedere metabolic. Clin Chem. 1980;26: 1839-1846.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS și colab. Bazele metabolice și moleculare ale bolii moștenite, Vols. 1-3. a 7-a ed. New York: McGraw-Hill; 1995.

Ong CN, Lee BL, Shi CY și colab. Niveluri crescute de compuși legați de benzen în urina fumătorilor de țigări. Int J Cancer. 1994;59:177-180.

Goodwin BL, Ruthven CR, Sandler M. Flora intestinală și originea unor compuși fenolici aromatici urinari. Biochem Pharmacol. 1994;47:2294-2297.

Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, et al. Testarea acidului metimalonic în serul pacienților cu deficiență de cobalamină utilizând cromatografia de gaz capilară-spectrometrie de masă. J Clin Invest. 1986;77:1606-1612.

Klee GG. Evaluarea cobalaminei și a acidului folic: măsurarea acidului metimalonic și a homocisteinei față de vitamina B (12) și folat. Clin Chem. 2000;46: 1277-1283.

Mullen PW. Considerații imunofarmacologice în sindromul Reye, o posibilă tulburare inițiată de xenobiotice.

Biochem Pharmacol. 1978;27:145-149.

Chalmers RA, Lawson AM. Aciduriile dicarboxilice. Acizi organici la om. Londra: Chapman & Hall; 1982: 350-381.

Robinson BH. Acidemie lactică (tulburări ale piruvat carboxilazei, piruvat dehidrogenazei). În: Nyhan W, ed. Anomalii în metabolismul aminoacizilor în medicina clinică. Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts; 1984: 1478-1489.

Wallace DC. Genetica mitocondrială: o paradigmă pentru îmbătrânire și boli degenerative? Ştiinţă. 1992;256:628-632.

Corral-Debrinksi M, Shoffener JM, Lott MT, et al. Asocierea leziunilor ADN mitocondrial cu îmbătrânirea și boala coronariană aterosclerotică. Mutat Res. 1992;275:169-180.

Heyes MP, Saito K, Crowley JS și colab. Metabolismul acidului chinolinic și al chinureninei în bolile neurologice inflamatorii și neinflamatorii. Creier. 1992;115(Pt 5):1249-1273.

Shoffner J, Wallace D. Boli de fosforilări oxidative. În: Scriver CR, ed. Bazele metabolice și moleculare ale bolilor moștenite. New York: McGraw-Hill; 1995:1535-1609.

Hoffmann G, Mench-Hoinowski A, Knuppel H, et al. Acidurie hiper-2-oxoglutaric în handicap mental pe termen lung. J Ment Defic Res. 1986;30:251-260.

Elpeleg ON, Amir N, Christensen E. Variabilitatea prezentării clinice în deficiența fumarat-hidratazei. J Pediatr. 1992;121:752-754.

Miyake O, Yoshimura K, Yoshioka T, et al. Nivel ridicat de excreție urinară de citrat și magneziu la copii: etiologie potențială pentru incidența redusă a urolitiazelor pediatrice. Urol Res. 1998;26:209-213.

Weinstein DA, Somers MJ, Wolfsdorf JI. Scăderea excreției urinare de citrat în boala de stocare a glicogenului de tip 1a.

J Pediatr. 2001;138:378-382.

Kessler T, Hesse A. Studiu încrucișat al influenței apei minerale bogate în bicarbonat asupra compoziției urinare în comparație cu citratul de sodiu și potasiu la subiecții de sex masculin sănătoși. Br J Nutr. 2000;84:865-871.

Shaw DL, Chesney MA, Tullis FI, et al. Managementul oboselii: o abordare fiziologică. Am J Med Sci. 1962;243: 758-769.

Hicks JT. Tratamentul oboselii în practica generală: un studiu dublu orb. Clin Med. 1964;71:85-90.

Folkers K, Langsjoen P, Willis R și colab. Lovastatina scade nivelul coenzimei Q la om. Proc Nat Acad Sci US A. 1990;87:8931-8934.

Mortensen SA, Vadhanavikit S, Muratsu K, et al. Coenzima Q10: beneficii clinice cu corelații biochimice sugerând o descoperire științifică în managementul insuficienței cardiace cronice. Int J Tissue React. 1990;12:155-162.

Nishikawa Y, Takahashi M, Yorifuji S, et al. Terapia pe termen lung cu coenzima Q10 pentru o encefalomiopatie mitocondrială cu deficit de citocrom C oxidază:

un studiu 31P RMN. Neurologie. 1989;39: 399-403.

Ogasahara S, Engel AG, Frens D, et al. Deficitul de coenzimă Q musculară în encefalomiopatia mitocondrială familială. Proc Natl Acad Sci US A. 1989;86: 2379-2382.

Sweetman L, Williams JC. Acidurii organice cu lanț ramificat. În: Nyhan W, ed. Anomalii în metabolismul aminoacizilor în medicina clinică. Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts; 1984:1387-1422.

Mock NI, Malik MI, Stumbo PJ și colab. Excreție urinară crescută a

acidul hidroxiizovaleric și scăderea excreției urinare de biotină sunt indicatori sensibili timpurii ai scăderii statutului de biotină în deficiența experimentală de biotină. Am J Clin Nutr. 1997;65:951-958.

Nyhan WL. Erori înnăscute ale metabolismului biotinei. Arch Dermatol. 1987;123:1696-1698a.

Krause KH, Berlit P, Bonjour JP, et al. Statutul vitaminic la pacienții sub tratament anticonvulsivant cronic. Int J Vitam Nutr Res. 1982;52:375-385.

Dostalova L. Statutul vitaminic în perioada puerperiului și lactației. Ann Nutr Metab. 1984;28:385-408.

Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW și colab. Prevalența deficitului de cobalamină la populația în vârstă din Framingham. Am J Clin Nutr. 1994; 60:2-11.

van Roon-Djordjevic B. Cerfontain-van Staalen. Excreția urinară a metaboliților histidinei ca indicație pentru deficiența de acid folic și vitamina B12.

Clin Chim Acta. 1972;41:55-65.

Gimsing P, Hippe E. Metabolismul dependent de cobalamin în leucemia mielogenă cronică determinat prin testul de supresie cu deoxiuridină și excreția acidului formiminoglutamic și a metimalonatului în urină. Am J Hematol. 1995;49:121-130.

Lato M, Minelli A, Ghebregzabher M, et al. Formimino glutamat transferaza eritrocitară în aciduria FIGLU. Pediatr Med Chir. 1986;8:855-858.

Takeuchi F, Tsubouchi R, Izuta S, et al. Metabolismul chinureninei și formarea acidului xanturenic la șobolanul cu deficit de vitamina B6 după injectarea cu triptofan. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1989;35:111-122.

Shibata K, Mushiage M, Kondo T, et al. Efectele deficienței de vitamina B6 asupra raportului de conversie a triptofanului în niacină. Biosci Biotechnol Biochim. 1995;59: 2060-2063.

van de Kamp JL, Smolen A. Răspunsul enzimelor căii chinureninei la sarcină și nivelul dietei de vitamina B-6. Pharmacol Biochem Behav. 1995;51:753-758.

Braverman ER, Pfeiffer CC. Tirozina: antidepresiv. În: Nutrienții vindecători din interior. New Canaan, CT: Keats; 1987:44-58.

O'Halloran T, McGreal G, McDermott E, et al. 47 de ani de feocromocitoame. Ir Med J. 2001;94:200-203.

Kawakami T, Monobe Y, Monforte H,

et al. Revizuirea patologică a screening-ului neuroblastoamelor negative: un raport de la Proiectul de screening al neuroblastomului din Quebec. Cancer. 1998;83:575-581.

Rider LG, Schiffenbauer AS, Zito M,

et al. Neopterina și acidul chinolinic sunt măsuri surogat ale activității bolii în miopatiile inflamatorii idiopatice juvenile. Clin Chem. 2002;48: 1681-1688.

Guillemin GJ, Brew BJ, Noonan CE,

et al. Imunoreactivitatea indoleamină 2,3 dioxigenază și acid chinolinic în hipocampul bolii Alzheimer. Neuropathol Appl Neurobiol. 2005;31:395-404.

Hunter J, Carrella M, Maxwell JD și colab. Excreția urinară de acid D-glucaric ca test pentru inducerea enzimelor hepatice la om. Lancet. 1971;20:572-575.

Sandle LN, Braganza JM. O evaluare a testului enzimatic cu pH scăzut al acidului D-glucaric urinar și utilizarea acestuia ca marker al inducției enzimatice în boala pancreatică exocrină. Clinica Chim Acta. 1987;162:245-256.

Fujimoto T, Ohya T, Miyano T. Un nou predictor de prognostic clinic pentru pacienții cu atrezie biliară. J Pediatr Surg. 1994;29:757-760.

Edwards JW, Priestly BG. Efectul expunerii profesionale la aldrină asupra acidului D-glucaric urinar, dieldrinei plasmatice și schimbului de cromatide surori ale limfocitelor. Int Arch Occup Environ Health. 1994;66:229-234.

Gut A, Chaloner C, Schofield D, et al. Dovezi ale stresului metabolic toxic la sud-africanii negri cu pancreatită cronică. Clin Chim Acta. 1995;236:145-153.

Hogue CJ, Brewster MA. Potențialul biomarkerilor de expunere în studiile epidemiologice de sănătate a reproducerii. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1991;90: 261-269.

Visek WJ. Sinteza acidului orotic stimulată de azot și dezechilibrul nucleotidelor. Cancer Res. 1992;52:2082s-2084s.

Milner JA. Aberații metabolice asociate cu deficit de arginină. J Nutr. 1985;1154:516-523.

Marsden D, Sege-Petersen K, Nyhan WL și colab. O prezentare neobișnuită a deficitului de acil coenzima A dehidrogenază cu lanț mediu. Am J Dis Copil. 1992;46:1459-1462.

Levchuk AA, Pal'mina NP, Raushenbakh MO. Efectul metaboliților cancerigeni ai aminoacizilor aromatici asupra proceselor oxidative din lipide in vitro și in vivo. Biull Eksp Biol Med. 1987;104:77-79.

Markaverich BM, Gregory RR, Alejandro M și colab. P-hidroxifenilactat de metil și situsuri de legare nucleare de tip II în celulele maligne: soarta metabolică și creșterea tumorii mamare. Cancer Res. 1990;50:1470-1478.

Markaverich BM, Gregory RR, Alejandro MA și colab. Reglarea estrogenului a hidrolizei p-hidroxifenilacetatului de metil: corelație cu stimularea cu estrogen a creșterii uterului de șobolan. J Steroid Biochim. 1989;33:867-876.

Baikova VN, Vares IM, Rybal'chenko VG, et al. Tulburări congenitale ale metabolismului tirozinei și corectarea lor la copiii cu tumori. Vopr Onkol. 1987;33:42-48.

Montemartini M, Santome JA, Cazzulo JJ, et al. Producția de alfa-hidroxiacizi aromatici de către epimastigoții de Trypanosoma cruzi și rolul său posibil în reoxidarea NADH. FEMS Microbiol Lett. 1994;118:89-92.

Kira S. Măsurarea prin cromatografie gazoasă a acidului hipuric urinar și acidului metilhipuric ca indici ai expunerii la toluen și xilen. Br J Ind Med. 1977;34:305-309.

Ogata M, Taguchi T. Analiza cantitativă a conjugaților de glicină urinară prin cromatografie lichidă de înaltă performanță: excreția acidului hipuric și a acizilor metilhipurici în urina subiecților expuși la vapori de toluen și xilen. Int Arch Occup Environ Health. 1986;58:121-129.

Inoue O, Seikji K, Watanabe T, et al. Excreția acizilor metilhipurici în urină a lucrătorilor expuși la un amestec de xilen: comparație între trei izomeri de xilen și toluen. Int Arch Occup Environ Health. 1993;64:533-539.

Triebig G, Schaller KH, Weltle D. Neurotoxicitatea amestecurilor de solvenţi în vopsitorii cu spray. I. Proiectarea studiului, expunerea la locul de muncă și chestionarul. Int Arch Occup Environ Health. 1992;64:353-359.

Dissmann R, Linderer T, Schroder R. Estimarea dimensiunii infarctului enzimatic: comparație directă a enzimelor marker creatin kinaza și alfa-hidroxibutirat dehidrogenază. Am Heart J. 1998; 135:1-9.

Lord R, Bralley J, Volpe A. Interferențe metabolice în timpul unei expuneri acute la xilen la un copil autist. Integr Med, în presă.

Sanchez O, Arnau A, Pareja M, et al. Leziuni tisulare acute induse de stres la șoareci: diferențe între stresul emoțional și social. Chaperoni de stres celular. 2002;7:36-46.

Chalmers RA, Lawson AM. Acidurii organice datorate tulburărilor în alte căi metabolice. În: Acizi organici la om. Londra: Chapman & Hall; 1982:350-381.

Croal BL, Glen AC, Kelly CJ și colab. 5-oxoprolinurie tranzitorie (acidurie piroglutamică) cu acidoză sistemică la un adult care primește antibiotice. Clin Chem. 1998;44:336-340.

Stokke O, Marstein S, Jellum E, et al. Acumularea acidului piroglutamic (5-oxoprolină) în homocistinurie. Scand J Clin Lab Invest. 1982;42:361-369.

Jackson AA, Badaloo AV, Forrester T, et al. Excreția urinară a 5-oxoprolinei (acidurie piroglutamică) ca indice al insuficienței glicinei la omul normal. Br J Nutr. 1987;58:207-214.

Mukherjee TK, Mishra AK, Mukhopadhyay S, și colab. Concentrația mare de antioxidanți N-acetilcisteina și mitochinona-Q induce molecula de adeziune intercelulară 1 și stresul oxidativ prin creșterea glutationului intracelular.

J Immunol. 2007;178: 1835-1844.

Levy G. Conjugarea sulfatului în metabolismul medicamentelor: rolul sulfatului anorganic. Fed Proc. 1986;45:2235-2240.

Gregus Z, White C, Howell S, și colab. Efectul epuizării glutationului asupra activării sulfatului și formării esterului sulfat la șobolani. Biochem Pharmacol. 1988;37:4307-4312.

Chalmers RA, Valman HB, Liberman MM. Măsurarea aciduriei 4-hidroxifenilacetice ca test de screening pentru boala intestinului subțire. Clin Chem. 1979;25: 1791-1794.

Lindblad BS, Alm J, Lundsjo A, et al. Absorbția aminelor biologice de origine bacteriană la sugarii normali și bolnavi. Ciba a găsit Symp. 1979;70:281-291.

Fellman JH, Buist NR, Kennaway NG. Capcane în studiile metabolice: originea p-tiraminei urinare. Clin Biochem. 1977;10:168-170.

Van der Heiden C, Wauters EA, Duran M, et al. Analiza cromatografică gazoasă a metaboliților tirozinei și fenilalaninei urinare la pacienții cu tulburări gastrointestinale. Clin Chim Acta. 1971;34:289-296.

McDevitt J, Goldman P. Efectul florei intestinale asupra profilului de acid organic urinar al șobolanilor care ingerează o dietă simplificată chimic. Food Chem Toxicol. 1991;29:107-113.

Cook GM, Wells JE, Russell JB. Capacitatea Acidaminococcus fermentans de a oxida trans-aconitatul și scăderea tricarbalilatului, un produs final toxic al fermentației ruminale. Appl Environ Microbiol. 1994;60:2533-2537.

Bernard EM, Wong B, Armstrong D. Configurația stereoizomeră a arabinitolului în ser, urină și țesuturi în candidoza invazivă. J Infect Dis.

1985;151:711-715.

Roboz J. Diagnosticul și monitorizarea candidozei diseminate pe baza raporturilor D/L-arabinitol ser/urină. Chiralitate. 1994;6:51-57.

Thurn JR, Pierpont GL, Ludvigsen CW, et al. Encefalopatia D-lactatică. Am J Med. 1985;79:717-721.

Bongaerts GP, Tolboom JJ, Naber AH și colab. Rolul bacteriilor în patogeneza acidemiei D-lactice asociate cu sindromul intestinului scurt. Microb Pathog. 1997;22:285-293.

Clausen MR, Bonnen H, Tvede M, et al. Fermentația colonică la acizii grași cu lanț scurt este scăzută în diareea asociată cu antibiotice. Gastroenterol. 1991;101:1497-1504.

Calabrese AT, Coley KC, DaPos SV, et al. Evaluarea practicilor de prescriere: risc de acidoză lactică cu terapia cu metformină. Arch Intern Med. 2002;162:434-437.

Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidența acidozei lactice la utilizatorii de metformină. Îngrijirea diabetului. 1999;22: 925-927.

Ilkhanizadeh B, Owji AA, Tavangar SM și colab. Acid 5-hidroxi indol acetic în urină și apendicita acută. Hepatogas-troenterol. 2001;48:609-613.

Creer MH, Lau BW, Jones JD și colab. Acidemie piroglutamică la un pacient adult. Clin Chem. 1989;35:684-686.

Hartleb J, Eue S, Kemper A. Analiza simultană a acidului homovanilic, acidului 5-hidroxiindoleacetic, 3-metoxi-

hidroxifeniletilen glicol și acid vanilmandelic în plasmă de la alcoolici prin cromatografie lichidă de înaltă performanță cu detecție electrochimică. Comparația critică a metodelor de extracție în fază solidă și lichid-lichid. J Cromatogr. 1993;622: 161-171.

86 Mischoulon D, Burger JK, Spillmann MK și colab. Anemia și macrocitoza în predicția stării serice de folat și vitamina B12 și rezultatul tratamentului în depresia majoră. J Psihosom Res. 2000;49:183-187.

Castellanos FX, Elia J, Krusei MJ, et al. Metaboliții monoaminei din lichidul cefalorahidian la băieții cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție. Psihiatrie Res. 1994;52:305-316.

Milner JA. Aberații metabolice asociate cu deficit de arginină. J Nutr. 1985;115:516-523.

Castellanos FX, Elia J, Krusei MJ, et al. Metaboliții monoaminei din lichidul cefalorahidian la băieții cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție. Psihiatrie Res. 1994;52:305-316.

Chalmers RA, Valman HB, Liberman MM. Măsurarea aciduriei 4-hidroxifenilacetice ca test de screening pentru boala intestinului subțire. Clin Chem. 1979;25:1791-1794.

Higuchi R, Noda E, Koyama Y, et al. Deficitul de biotină la un sugar hrănit cu formulă de aminoacizi și orez hipoalergenic. Acta Pediatr. 1996;85:872-874.

Walker V, Mills GA. Efectele asfixiei la naștere asupra excreției urinare de acid organic. Biol Nou-născut. 1992;61:162-172.

Tekin A, Tekgul S, Atsu N, et al. Un studiu al etiologiei urolitiază de calciu idiopatică la copii: hipocitruria este cel mai important factor de risc. J Urol. 2000;64:162-165.

Elpeleg ON, Christensen E, Hurvitz H, et al. Sindromul Reye familial recurent, cu un nou complex acidurie amino-organică. Eur J Pediatr. 1990;149:709-712.

Elpeleg ON, Amir N, Christensen E. Variabilitatea prezentării clinice în deficiența fumarat-hidratazei. J Pediatr. 1992;121:752-754.

McGregor NR, Dunstan RH, Zerbes M, et al. Determinarea preliminară a unei baze moleculare a sindromului de oboseală cronică. Biochem Mol Med. 1996;57:73-80.

Kuhara T, Shinka T, Inoue Y, et al. Studii ale profilurilor acizilor organici urinari ale unui pacient cu deficit de dihidrolipoil dehidrogenază. Clin Chim Acta. 1983;133:133-140.

Matsumoto M, Matsumoto I, Shinka T, et al. Profilele acidului organic si acilcarnitinei aciduriei glutarice tip I. Acta Paediatr Jpn. 1990;32:76-82.

Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. d-Acidoza lactică: o revizuire a prezentării clinice, a caracteristicilor biochimice și a mecanismelor patofiziologice. Medicină (Baltimore). 1998;77:73-82.

Surtees RS, Heales S, Bowron A. Asociația deficienței de lichid cefalorahidian de 5-metiltetrahidrofolat, dar nu S-adenosilmetionină, cu concentrații reduse ale metaboliților acizi ai 5-hidroxitriptaminei și dopaminei. Clin Sci (Londra). 1994;86:697-702.

Persaud CT, Forrester T, Jackson AA. Excreția urinară a 5-l-oxoprolinei (acid piroglutamic) este crescută în timpul recuperării după malnutriția severă a copilăriei și răspunde la glicină suplimentară. J Nutr. 1996;126:2823-2830.

Goodwin BL, Ruthven CR, Sandler M. Flora intestinală și originea unor compuși fenolici aromatici urinari. Biochem Pharmacol. 1994;47:2294-2297.

Martin M, Gibello A, Fernandez J, et al. Catabolismul acidului 3- și 4-hidroxifenilacetic de către Klebsiella pneumoniae.

J Gen Microbiol. 1991;137:621-628.

Baikova VN, Vares IM, Rybal'chenko VG, et al. Tulburări congenitale ale metabolismului tirozinei și corectarea lor la copiii cu tumori. Vopr Onkol. 1987;33:42-48.

Jackson AA, Badaloo AV, Forrester T, et al. Excreția urinară a 5-oxoprolinei (acidurie piroglutamică) ca indice al insuficienței glicinei la omul normal. Br J Nutr. 1987;58:207-214.

Kawamoto T, Koga M, Oyama T, et al. Factori obișnuiți și genetici care afectează nivelurile de fond urinare ale biomarkerilor pentru expunerea la solvenți organici. Arch Environ Contam Toxicol. 1996;30: 114-120.

Mock DM, Stadler DD, Stratton SL și colab. Statutul biotinei evaluat longitudinal la femeile gravide. J Nutr. 1997;127: 710-716.

Hagan RL, Helander A. Urinary

hidroxitriptofol în urma consumului acut de etanol: evaluare clinică și aplicații potențiale în aviație. Aviat Space Environ Med. 1997;68:30-34.

Sperl W, Geiger R, Lehnert W, et al. Stridor ca simptom principal de prezentare în deficiența de dehidrogenare multiplă acil-CoA sensibilă la riboflavină. Eur J Pediatr. 1997;156:800-802.

Dietel P, Holzel C, Schneider K și colab. Excreția acizilor urinari în timpul ritmului somn-veghe inversat. J Cromatogr. 1987;422:1-12.

Chuang DT, Ku LS, Cox RP. Boala de arțar-urină care răspunde la tiamină: afinitate scăzută a alfa-cetoacid dehidrogenazei cu lanț ramificat mutant pentru alfa-cetoizovalerat și tiamin-pirofosfat. Proc Natl Acad Sci US A. 1982;79:3300-3304.

Ukai H, Takada S, Inui S, et al. Expunerea profesională la amestecuri de solvenți: efecte asupra sănătății și metabolismului. Occup Environ Med. 1994;51:523-529.

Naurath HJ, Joosten E, Riezler R și colab. Efectele suplimentelor de vitamina B12, folat și vitamina B6 la persoanele în vârstă cu concentrații normale de vitamine serice. Lancet. 1995;346: 85-89.

Lundberg I, Sollenberg J. Corelația expunerii la xilen și excreția de acid metil hipuric în urină printre lucrătorii din industria vopselei. Scand J Work Environ Health. 1986;12:149-153.

Porfirine urinare pentru detectarea expunerii la metale grele și la substanțe chimice toxice

J. Alexander Bralley, PhD, și Richard S. Lord, BS, PhD

P INTRODUCERE

Substanțele chimice toxice afectează biochimia umană la orice nivel de expunere pe termen lung. Din fericire, organismul are mecanisme de transformare, eliminare sau compartimentare a numeroaselor substanțe chimice toxice întâlnite de-a lungul vieții. Cu toate acestea, aceste mecanisme de „siguranță" pot fi inadecvate sau chiar inadecvate în societatea industrializată modernă, în special pentru persoanele susceptibile, cum ar fi persoanele în vârstă, persoanele cu obiceiuri alimentare proaste și alții care sunt stresați fiziologic.1,2.

Recunoașterea și identificarea substanțelor chimice ofensatoare poate prezenta o provocare dificilă pentru clinician. Multe substanțe chimice își exercită efectul la concentrații atât de scăzute încât nu sunt detectate decât prin metode de laborator foarte sofisticate. Deși măsurarea efectelor toxicității prin observarea simptomelor este o procedură veche, determinarea toxicului real necesită adesea utilizarea unor metode de laborator care măsoară biomarkeri, care sunt indicatori specifici ai acțiunii toxicului.

Porfirinele măsurate în urină servesc ca un astfel de biomarker. Porfirinele sunt deosebit de potrivite ca biomarkeri din două motive. În primul rând, ele sunt produse în calea extrem de activă a hemului, astfel încât orice perturbare tinde să provoace acumulări rapide și relativ mari de intermediari. În al doilea rând, unele dintre enzimele căii producătoare de porfirine sunt foarte sensibile la prezența diferitelor toxine și sunt transformate rapid. Timpul lor scurt de înjumătățire de minute sau ore provoacă o cerere de sinteză rapidă ca răspuns la schimbarea semnalelor de mediu. Enzimele se asociază în mod normal cu ionii metalici nutritivi pentru a produce hem și cobalamină (și, în plante, clorofilă), numite uneori pigmenții vieții.3

Prezența sau creșterea diferitelor specii de porfirine urinare poate semnala o afecțiune potențial toxică. Metalele și alte substanțe chimice toxice cu reactivitate prooxidantă pot inactiva enzimele porfirinogene, pot epuiza glutationul și alți antioxidanți și pot crește stresul oxidant, toate acestea ducând la deteriorarea membranelor, enzimelor și altor proteine din celule.4,5 În plus, porfirinogenii (precursori ai porfirinelor în stare redusă) sunt ușor toxici prin metale neenzimatice, cum ar fi porfirinele în stare redusă. mercur.

Astfel, modelul de distribuție al porfirinelor în urină servește ca amprentă funcțională a toxicității.6

Utilitatea măsurării porfirinei urinare ca instrument de diagnostic nu este nouă; utilizarea sa a fost documentată în literatură încă din 1934. Bolile specifice cunoscute în mod colectiv sub numele de porfirii, care pot fi moștenite sau dobândite (de exemplu, porfiria acută intermitentă, porfiria cutanată tarda, porfiria variegata), sunt adesea diagnosticate cu ajutorul informațiilor despre profilul de distribuție al speciilor individuale de porfirine în urina umană.

P DEFINIȚII

Porfirinele sunt produse secundare oxidate care au scăpat din calea biosintetică a hemului, o cale esențială care apare în toate celulele de mamifere nucleate. Hema este molecula foarte importantă de legare a fierului, esențială pentru buna funcționare a multor proteine, inclusiv hemoglobina (transportul oxigenului), citocromul c (producția de energie) și citocromul P-450 (detoxifiere). Biosinteza hemului implică opt enzime (Figura 29-1), dintre care cinci produc molecule intermediare care sunt numite colectiv porfirinogeni. Unii porfirinogeni scapă de

calea intracelulară se oxidează prin alte procese celulare la porfirine. La rândul lor, unele porfirine sunt excretate în urină și fecale.

Diferitele specii moleculare de porfirine care apar în urina indivizilor sănătoși formează un model previzibil, caracteristic. O creștere a uneia sau mai multor porfirine este denumită porfirinurie. Termenul porfirie este rezervat pentru afecțiunile primare care prezintă simptome clinice specifice cauzate de un defect moștenit în una sau mai multe dintre enzimele biosintetice ale hemului. Porfirinopatia este un termen umbrelă pentru orice tulburare a metabolismului porfirinei. Defectele enzimatice asociate cu porfirii comune sunt enumerate în Tabelul 29-1.

Succinil CoA

Porfobilinogen (PBG)

a = -ch2cooh p = -ch2ch2cooh Me = -CH3

v = -ch2ch3

spontan,

k neenzimatice

Uroporfirinogenul I

MITOCONDRION

Uroporfirinogen III

coproporfirinogen III

coproporfirinogen I

CYTOSOL

FIGURA 29-1 Biosinteza hemului. Enzimele care conduc calea hemului sunt: (1) 6-aminolevulinat (ALA) sintetaza; (2) ALA deshidratază; (3) uroporfirinogen I sintetaza (porfobilinogen deaminaza) și uroporfirinogen III cosintetaza, două enzime care lucrează în comun; (4) uroporfirinogen decarboxilază; (5) coproporfirinogen oxidază; (6) protoporfirinogen oxidază; și (7) ferochelatază (hem sintetaza). Porfirinele vărsate derivate din porfirinogeni cu grupări 8-, 7-, 6-, 5- și 4-carboxil sunt în mare parte excretate în urină, în timp ce 2-carboxiporfirina (protoporfirina) mai puțin polară este excretată exclusiv în fecale. Calea relevantă din punct de vedere fiziologic care duce la hem este prin uroporfirinogen III, în care grupările propionil și acetil sunt „inversate" în comparație cu calea de tip I, care „pune moarte" cu coproporfirinogenul I. Semnificația fiziologică a căii de tip I rămâne neclară; cu toate acestea, coproporfirina I este crescută în bolile hepatobiliare.

P PORFIRIE

Porfirii au fost clasificate în literatură în mai multe moduri diferite. Cel mai frecvent, porfirii sunt prezentate în manuale cu referire biochimică specifică la deficiența enzimatică principală (de exemplu, deficit de 8-aminolevulinat [ALA] dehidratază) și la locul deficienței (de exemplu, hepatică, eritropoietică sau ambele). Mai mult, modelul temporal de apariție a semnelor clinice evidente (acute vs cronice) și prezentarea primară a simptomelor (neuropatice, dermatopatice sau mixte) sunt clasificări valide care aranjează porfirii în funcție de simptomatologie. De asemenea, este util să se organizeze porfirii în funcție de etiologie (ereditare vs dobândite sau induse de substanțe toxice). Această revizuire se va concentra numai asupra acelor porfirinurii asociate cu expunerile la substanțe chimice toxice sau la metale grele.

P PORFIRINOPATII

Inhibarea unei enzime pentru biosinteza hemului poate duce la acumularea necorespunzătoare a substratului acelei enzime. Cu cât inhibarea enzimei devine mai severă, cu atât este mai mare acumularea tisulară de porfirine, care uneori devine suficient de severă pentru a provoca porfirie clinică.

TABELUL 29-1 Defecte enzimatice ale porfirii comune

O clasă de substanțe chimice toxice capabile de efecte subtile, dar insidioase asupra sănătății, care pot imita alte tulburări, în special la copii, sunt metalele grele. Plumbul, mercurul, arsenul, aluminiul și cadmiul sunt exemple bine documentate. Expunerea pe termen lung la aceste metale duce adesea la acumularea specifică organului care compromite fiziologia organului țintă. În mod similar, expunerea pe termen lung la substanțe chimice organice, cum ar fi erbicidele, pesticidele și subprodusele industriale și de fabricație poate avea un efect dăunător asupra biochimiei organismului, care are ca rezultat scăderea funcției celulare.4 Indiferent de cauză, porfirinele induc daune celulare oxidative atunci când se acumulează.

Aplicații clinice

Efectul substanțelor chimice asupra căii porfirinei a făcut obiectul multor rapoarte științifice. Toxicitatea plumbului, mercurului sau arsenului induce porfirinurie7, la fel ca fenilii policlorurați (de exemplu, dioxina, bifenilii policlorurați)8 și multe medicamente9 (Tabelul 29-2). În culturile pe termen lung de hepatocite de șobolan adulți, expunerea la concentrații submicromolare de plumb a crescut excreția porfirinei după o întârziere de 15 până la 22 de zile.10 Un studiu al medicilor stomatologi practicanți a raportat corelații între creșterea 5-carboxiporfirinei urinare, precoproporfirinei și coproporfirinei, precum și modificările comportamentale12 legate de excreția urinară12. Împreună, creșterile acestor porfirine au servit ca biomarkeri ai toxicității mercurului.

Reglarea în sus a căii biosintetice a hemului, cu creșterea concomitentă a ALA, este un alt mecanism prin care porfiria poate fi precipitată. Producția crescută de ALA este de obicei un răspuns fiziologic normal pentru a furniza suficient precursor de preporfirin pentru a satisface cererea organismului de hem. Cu toate acestea, supraproducția de ALA poate copleși chiar și o cale de biosinteză a hemului care funcționează normal, ducând la acumularea inadecvată de ALA sau porfirine.6 Porfiria activă apare în mod obișnuit când supraproducția de ALA coincide cu inhibarea uneia sau mai multor enzime porfirinogene. Adesea, porfiria este rezultatul unei leziuni chimice aduse unei enzime porfirinogene combinată cu un factor de stres extern care provoacă dereglarea căii biosintetice a hemului. Se estimează că dintre pacienții cu deficit de enzimă porfirinogenă, până la 90% sunt sănătoși pe parcursul vârstei adulte, până când porfiria este declanșată la mijlocul vârstei.

TABELUL 29-2 Interpretarea rezultatelor anormale ale testului porfirinei urinare: relație cu defectele căii heme și cauzele posibile (cu accent pe metalele toxice)

*Intervalele de referință variază în funcție de laboratorul care efectuează analiza. Ar trebui utilizat intervalul de referință pentru laboratorul special care efectuează analiza. Tulburările moștenite în enzimele biosintezei hemului sunt relativ rare, dar o astfel de posibilitate ar trebui luată în considerare dacă porfirinele urinare sunt mult crescute. Dacă se suspectează o astfel de tulburare, trebuie consultat un specialist în tulburări ereditare.

9Când se evaluează rezultatele porfirinei urinare pentru a ajunge la un diagnostic de toxicitate metalică sau chimică, trebuie excluse următoarele: utilizarea de etanol, estrogeni, contraceptive orale, antibiotice, sedative, analgezice, drojdie de bere alimentară; de asemenea, sarcina, bolile hepatice, bolile maligne și boli hematologice, cum ar fi anemiile pernicioase sau cu deficit de fier.

*Detecția precoproporfirinei este diagnostică specific pentru toxicitatea mercurului.6

prin substanțe chimice sau medicamente toxice, o boală acută sau o afecțiune cronică care se agravează sau o schimbare majoră a dietei (Tabelul 29-2).11

p CONCLUZIE

Utilizarea măsurătorilor porfirinei ca biomarkeri ai toxicității chimice este rezonabilă în combinație cu alte teste de laborator ale concentrațiilor de substanțe toxice în fluidele corporale sau păr. Clinicianul ar trebui să realizeze că multe afecțiuni care nu au legătură cu porfiria primară sau indusă de toxici pot provoca porfirinurie.13 Atunci când ia în considerare un rezultat de porfirină urinară, clinicianul trebuie să aibă în vedere faptul că distribuția valorilor normale ale porfirinei urinare, reprezentând indivizi sănătoși, se suprapune semnificativ cu valorile reprezentând cei care au avut porfirie la un moment dat.

Toți pacienții la care rezultatul testului de porfirine urinare este pozitiv ar trebui să primească teste mai specifice pentru un diagnostic diferențial. Testele care analizează metalele toxice direct în probe biologice (de exemplu, sânge, urină și păr) sunt esențiale pentru a confirma dacă simptomele de toxicitate sunt cauzate de un metal. Identificarea substanțelor chimice organice toxice prin metode de laborator este, de asemenea, posibilă. Sunt disponibile profile pentru măsurarea serii de solvenți volatili, bifenili policlorurați și pesticide clorurate în sânge sau ftalați și parabeni în urină. Excluderea porfiriei ca cauza principală a simptomelor asemănătoare porfiriei necesită teste pentru activitățile enzimelor porfirinogene (de exemplu, uroporfirinogen decarboxilază), precum și teste pentru porfobilinogen și ALA din sânge, fecale și urină.

REFERINȚE

Rowland I, ed. Nutriție, toxicitate și cancer. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991.

Baker S. Detoxifiere și vindecare. New Canaan, CT: Keats Publishing; 1997.

Thunell S. Porfirine, metabolismul porfirinei și porfirii. I. Actualizare. Scand J Clin Lab Invest. 2000;60:509-540.

Chang L, Magos L, Suzuki T, eds. Toxicologia metalelor. Boca Raton, FL: CRC Press; 1996.

Fowler BA, Oskarsson A, Woods JS. Porfirurii induse de metale și metaloizi: relații cu leziunile celulare. Ann NY Acad Sci. 1987;514:172-182.

Woods JS, Bowers MA, Davis HA. Profilele porfirinei urinare ca biomarkeri ai expunerii la urme de metale și a toxicității: studii asupra modelelor de excreție urinară a porfirinei la șobolani în timpul expunerii prelungite la metilmercur. Toxicol Appl Pharmacol. 1991;110:464-476.

Woods JS. Metabolismul porfirinei ca indicator al expunerii la metale și al toxicității. În: Goyer RA, Cherian MG, eds. Manual de farmacologie experimentală. Berlin: Springer-Verlag; 1995:19-52.

Doss MO. Porfirinurie și boli profesionale. În: Silbergeld E, Fowler B, eds. Mecanisme ale porfirinopatiilor induse chimic. New York: Academia de Științe din New York; 1987:204-218.

Moore MR, Disler PB. Inducerea medicamentoasă a porfirii acute (recenzie). Reacție adversă la medicament Acute Poisoning Rev. 1983;2:149-189.

Quintanilla-Vega B, Hernandez A, Lopez ML, et al. Producția și excreția porfirinei prin culturi pe termen lung de hepatocite de șobolan adulți și efectul expunerii la plumb. Toxicologie. 1995;102:275-283.

Woods JS, Martin MD, Naleway CA, și colab. Profilele porfirinei urinare ca biomarker al expunerii la mercur: studii asupra medicilor stomatologi cu expunere profesională la vapori de mercur. J Toxicol Environ Health. 1993;40:235-246.

Woods JS. Metabolismul alterat al porfirinei ca biomarker al expunerii la mercur și al toxicității. Can J Physiol Pharmacol. 1996;74:210-215.

Donnay A, Ziem G. Pachet de protocol Porphyria (pentru evaluarea tulburărilor metabolismului porfirinei la pacienții sensibili chimic). Baltimore: Recomandări și resurse MCS; 1995.

Testul indican al urinei (testul Obermeyer)

Dirk Powell, BS, ND

P INTRODUCERE

Aminoacidul esențial triptofan este transformat în indol prin scindarea bacteriană intestinală a lanțului lateral al triptofanului. După absorbție, indolul este transformat în

hidroxiindol (indoxyl sau indican) în ficat, unde este conjugat cu sulfat de potasiu sau acid glucuronic. Apoi este transportat de sânge la rinichi pentru excreție. Excreția urinară crescută a indicanului poate fi un indicator al creșterii bacteriene gastrointestinale și al disbiozei.

P APLICAȚIE CLINICĂ

Deoarece majoritatea indolilor endogeni au un lanț lateral care împiedică scindarea și sunt în schimb metabolizați în skatol, producția de indican (sulfat de indoxil potasiu și indoxil glucuronat) reflectă activitatea bacteriană în intestinul subțire și gros. Caseta 30-1 enumeră condițiile în care se găsesc niveluri crescute.1-4 Creșterile indicanilor sunt considerate un indicator al disfuncției gastrointestinale și al creșterii excesive a bacteriilor anaerobe (disbioză). Testul indican poate fi utilizat pentru a monitoriza eficacitatea tratamentului disbiozei gastrointestinale.

Procedură

Detectarea indicanului depinde de descompunerea lui la indoxil și de oxidarea ulterioară la albastru indigo. Apoi este concentrat într-un strat de cloroform pentru o măsurare mai ușoară.

Metodă

Puneți 5 mililitri de urină proaspătă într-o eprubetă.

Adăugați 5 mililitri de reactiv Obermeyer sub o hotă pentru a evacua vaporii și acoperiți bine pluta.

Se inversează de câteva ori pentru a amesteca.

Adăugați 2 mililitri de cloroform, tapeți bine pluta și răsturnați de câteva ori.

Lăsați cloroformul să se depună și apoi observați.

Rezultatele sunt apoi clasificate în funcție de culoarea prezentă în stratul de cloroform.

Reactivi

Reactivul Obermeyer se prepară prin dizolvarea a 0,8 grame de clorură ferică în 100 mililitri de acid clorhidric concentrat (atenție: caustic).

Cloroform (atenție: volatil și toxic; păstrați bine acoperit).

Rezultate

Culoarea urinei: 0 (negativ)

Albastru deschis: +1

Albastru: +2

Violet: +3

Negru jet: +4

CASETA 30-1 Afecțiuni asociate cu creșterea indicatorului urinar

Sindromul intestinului iritabil

Creșterea excesivă a intestinului subțire Boala inflamatorie a intestinului Boala celiacă

hipoclorhidrie

Ulcer gastric

Obstrucție biliară și intestinală

Diverticuloza jejunala Sclerodermie

Postgastrectomie

boala Hartnup

Insuficiență pancreatică

Diminuarea peristaltismului

Sindromul scutecului albastru

P INTERPRETAREA

Un rezultat pozitiv poate indica una dintre mai multe tulburări de bază, oricare dintre acestea poate duce la disbioză bacteriană și/sau creștere excesivă, inclusiv hipoclorhidrie, digestie defectuoasă, insuficiență pancreatică, malabsorbție a proteinelor și aport excesiv de proteine din dietă (vezi Caseta 30-1). Ocazional, un test pozitiv poate fi cauzat de creșterea proteinelor din dietă înainte de testare, care poate fi prevenită prin instituirea unei diete moderate cu proteine timp de 2 zile înainte de testare.

Rezultate fals negative apar atunci când este prezentă formalină, metanamină sau sulfasalazina (Azulfidine). Roșu indigo se poate forma ocazional din oxidarea lentă. Prezența iodului, acidului saliciluric, albastru de metilen sau timol provoacă o culoare violetă care poate fi îndepărtată prin adăugarea unui cristal de tiosulfat de sodiu. Pigmenții biliari pot interfera cu reacția, dar pot fi îndepărtați prin agitarea urinei cu clorură de bariu și filtrare.

P CONCLUZIE

Acest test simplu de diagnostic la cabinet poate fi folosit pentru a determina disfuncția gastrointestinală sau disbioza. Un test pozitiv poate indica necesitatea unor teste suplimentare pentru agenții patogeni gastrointestinali sau alterarea funcției gastrointestinale. Testul pentru indicatorul de urină poate fi un instrument util din punct de vedere clinic pentru identificarea și tratarea disbiozei și optimizarea sănătății GI. O limitare a acestui test rezultă din natura caustică a reactivilor de testare, care necesită o hotă pentru evacuarea fumului și îngrijire pentru a evita contactul cu pielea.

REFERINȚE

4. Asatoor AM, Craske J, London DR, et al. Producția de indol în boala Hartnup. Lancet. 1963;1:126-128.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

SECȚIUNEA 3

MODALITATI TERAPEUTICE

CUPRINSUL SECȚIUNII

T

secțiunea sa prezintă o trecere în revistă istorică, științifică și practică a școlilor de gândire și modalităților medicinei naturale. Am compilat munca experților în domeniile lor în ceea ce sperăm că cititorul va găsi o descriere concisă, dar utilă, a acestor practici și modalități. Datorită naturii orientate clinic și alternative a acestor discipline, evaluarea științifică a teoriilor și eficacității lor a fost limitată în trecut. Din fericire, cercetările publicate în

medicina naturistă au crescut dramatic de când A Textbook of Natural Medicine a fost publicat pentru prima dată în 1985.

Deși acest manual este puternic orientat către metoda științifică și utilizarea literaturii de specialitate pentru documentarea eficacității unei terapii, utilizarea clinică pe scară largă a acestor modalități și istoria lungă de satisfacție a pacientului necesită să li se acorde un loc aici, deși mecanismele de acțiune ale mai multor încă nu au fost descoperite.

CAPITOLUL 31

acupunctura

Mark H. Nolting, ND, LAc, DiplAc, DNBAO

P INTRODUCERE

Acupunctura este, fără îndoială, cea mai recunoscută și mai practicată terapie de medicină alternativă și complementară (CAM) din lume astăzi.1 Acceptarea publică și utilizarea a crescut constant pe tot globul între 1980 și 2011. În America, unde creșterea acupuncturii a fost cea mai dramatică (în afara Chinei), în acești ani, am văzut numărul de practicieni fără licență extins rapid. În statul Washington, de exemplu, numărul de licențiați de acupunctură a crescut cu 227% în cei 10 ani din 1997 până în 2007, cel mai mult dintre profesiile CAM, inclusiv chiropractic. Același raport a arătat că creșterea licențelor chiropractice a fost de numai 14%, în timp ce cea a medicilor a fost de 34%. Licențele de medic naturopat au crescut și ele considerabil, cu 134%.2

Există mai multe organizații cheie care conduc creșterea profesiei de acupunctură în America de la sfârșitul anului 2010:

NCCAOM: Comisia Națională de Certificare pentru Acupunctură și Medicină Orientală

AAAOM: Asociația Americană de Acupunctură și Medicină Orientală

CCAOM: Consiliul Colegiilor de Acupunctură și Medicină Orientală

ACAOM: Comisia de Acreditare pentru Acupunctură și Medicină Orientală

Aceste organizații au fost înființate în perioada 1981 și 1982. NCCAOM a fost înființată pentru a oferi teste pentru certificarea acupuncturiștilor din America. „Misiunea NCCAOM este să stabilească, să evalueze și să promoveze standarde recunoscute de competență și siguranță în acupunctură și medicina orientală pentru protecția și beneficiul publicului.”3

ACAOM a fost înființată pentru a oferi acreditare școlilor și colegiilor care dezvoltă programe de studiu pentru formarea acupunctorilor. „Scopul primar al ACAOM este de a stabili cerințe educaționale și instituționale cuprinzătoare pentru programele de acupunctură și medicină orientală și de a acredita programe și instituții care îndeplinesc aceste cerințe.”4

CCAOM a fost înființat „pentru a promova acupunctura și medicina orientală prin promovarea excelenței educaționale în domeniu. Filosofia Consiliului se bazează pe respectul pentru gama largă de tradiții ale acupuncturii și medicinei orientale și pe angajamentul față de libertatea academică.”5

AAAOM a fost prima organizație profesională majoră care a condus această profesie în devenire. „AAAOM este asociația profesională națională care promovează și promovează standarde etice, educaționale și profesionale înalte în practica acupuncturii și a medicinei orientale (AOM) în SUA. Misiunea AAAOM este: să promoveze excelența și integritatea în practica profesională a acupuncturii și a medicinei orientale pentru a îmbunătăți sănătatea și bunăstarea publică.”6

Ca urmare a activității continue a acestor organizații, la sfârșitul anului 2010 au fost atinse următoarele etape:

Licență: 44 de state plus Washington, DC7

Acupuncturi autorizați: estimați 25.000—30.0008

Școli și filiale CCAOM: 609

Diplomați NCCAOM din 1982: 22.00010

Elevi la școlile de acupunctură: 800011

Există mai multe tipuri de furnizori care primesc instruire în acupunctură, așa cum este menționat în Caseta 31-1.12 Ocazional, profesioniști precum medicii, medicii naturisti și chiropracticienii urmează o pregătire extinsă în acupunctură, dar este mai frecvent să primească o formare profesională specifică compusă din mult mai puține ore.

TABELUL 31-1 Statisticile acupuncturii din China

ACUPUNCTURA CHINEZA SI STATISTICA MTC

MTC, Medicina Tradițională Chineză.

În perspectivă și în scopuri comparative, Tabelul 31-1 oferă numere din China continentală care arată statisticile medicinei tradiționale chineze (MTC) pentru anii 2007 și 2008. Acupunctura este considerată o componentă cheie a practicii MTC „moderne", împreună cu medicina pe bază de plante, masaj, nutriție, qigong și promovarea sănătății.13-16.

Organizația Mondială a Sănătății a declarat în 2001 că „Medicina chineză, în special acupunctura, este medicina tradițională cea mai utilizată. Se practică în fiecare regiune a lumii." Deși această declarație nu a fost revizuită din 2011, există toate motivele să credem că aceasta rămâne adevărată.17

Terminologia occidentală a acupuncturii evoluează. Chiar și termenul „acupunctură" este considerat ambiguu și merită calificative pentru a ghida mai bine consumatorii și profesioniștii implicați în practică. Următoarea afirmație reflectă această opinie: „Termenul „acupunctură" în sine este ambiguu. A fost folosit pentru a se referi fie la o procedură specifică care implică acupunctura, fie la un tratament cu mai multe componente care implică, de asemenea, anamneză, examen fizic, diagnostic și educație. În unele cazuri, procedurile fără ace (de exemplu, laser, TENS) efectuate în punctele de acupunctură sunt, de asemenea, denumite acupunctură."18

Chiar și acreditarea de acupunctură pe care acest autor o afirmă în Textbook of Natural Medicine reflectă peisajul practicii în schimbare. În 2010, legislatura statului Washington a aprobat modificări majore de domeniu de aplicare și terminologie privind autorizarea acupuncturistilor. Termenul larg exceptat L.Ac. (acupuncturist autorizat) din Statele Unite a fost eliminat și înlocuit cu termenul de medic practicant din Asia de Est (EAMP) pentru a reflecta o opinie de lungă durată în domeniul practicii acupuncturii conform căreia acupunctura este un termen ambiguu „în sine" și este un „tratament cu mai multe componente."19

În statul California, licența de acupunctură a fost, de asemenea, extinsă pentru a reflecta această tendință. „Teoria și practica acupuncturii se bazează pe medicina asiatică (cunoscută și ca medicină tradițională, clasică chineză sau orientală), un sistem cuprinzător

de îngrijire naturală a sănătății care a fost utilizat în țările asiatice de mii de ani pentru a menține sănătatea și pentru a diagnostica, trata și preveni bolile.”20

Contrastând biomedicina cu medicina chineză, în articolul său din 2002 din Annals of Internal Medicine, Kaptchuk a afirmat că „Medicina chineză se bazează pe veridicitatea simțurilor, pe experiența centrată pe persoană, fie așa cum este raportată de pacient, fie percepută de un medic observator.”21

Definiția acupuncturii nu este atât de ferm de acord pe cât s-ar putea imagina. Acupunctura ca pur și simplu „o practică sau o procedură medicală chineză care tratează boli sau oferă anestezie locală prin introducerea de ace în anumite locuri ale corpului” este o simplificare excesivă a unei practici care a evoluat de-a lungul mai multor generații, cu multe variații și poate descrie un întreg domeniu de practică medicală înrădăcinată în vechii clasici. ajutând la sprijinirea noilor cercetări și progrese în domeniu.

În ceea ce privește perspectiva istorică asupra termenului actual, conform scrierilor lui George Lewith, „acupunctura, sau puncția cu ac, este un termen european inventat de Willem Ten Rhyne, un medic olandez care a vizitat Nagasaki în Japonia la începutul secolului al XVII-lea. Chinezii descriu acupunctura prin caracterul „Chen”, care înseamnă literal „a înțepa cu un ac”, o descriere grafică a acestei tehnici terapeutice.”23

Consiliul de acupunctură din California, care acordă licențe pentru mai mult de 8500 de acupuncturi, afirmă următoarele:

Acupunctura înseamnă stimularea unui anumit punct sau puncte de pe sau în apropierea suprafeței corpului prin introducerea de ace pentru a preveni sau modifica percepția durerii sau pentru a normaliza funcțiile fiziologice, inclusiv controlul durerii, pentru tratamentul anumitor boli sau disfuncții ale corpului și include tehnici de electroacupunctură, cupping și moxibustie.24

Practica acupuncturii, conform secțiunii 4937 (b) a Codului de afaceri și profesii din California, este după cum urmează: „a efectua sau prescrie utilizarea masajului oriental, presopunctura, tehnici de respirație, exerciții fizice sau nutriție, inclusiv încorporarea de substanțe și ierburi fără medicamente ca suplimente alimentare pentru a promova sănătatea.”25

În noiembrie 1997, National Institutes of Health (NIH) a convocat o conferință de dezvoltare a consensului pe tema acupuncturii. După discuții între un consiliu de experți, următoarea definiție de lucru a fost inclusă în Declarația de consens NIH:

Acupunctura descrie o familie de proceduri care implică stimularea locațiilor anatomice de pe piele printr-o varietate de tehnici. Există o varietate de abordări ale diagnosticului și tratamentului în acupunctura americană, care încorporează tradițiile medicale din China, Japonia, Coreea și alte țări. Cel mai studiat mecanism de stimulare a punctelor de acupunctură utilizează pătrunderea pielii prin ace subțiri, solide, metalice, care sunt manipulate manual sau prin stimulare electrică.26

Conferința NIH a avut un impact pozitiv de durată asupra creșterii acupuncturii în America și probabil în lume. Definițiile și recomandările pentru cercetări ulterioare au stârnit o acceptare mai largă în cadrul profesiei medicale. Acupunctura nu mai este doar o practică nouă din Est.

P ISTORIE

Cronologia istorică a medicinei chineze se revarsă de-a lungul a mii de ani până în prezent. Această vastă întindere a istoriei poate fi surprinsă doar în simple instantanee ale practicii tradiționale, unele dintre ele legende, altele practicate până în zilele noastre. O bogată medicină populară supraviețuiește în zecile de culturi minoritare care formează întreaga China. Există astăzi unele încercări de a reînvia un element al acestor practici. Medicina chineză începe cu o legendă despre infamul Împărat Galben, Huangdi (aproximativ 2698-2598 î.Hr.).27,28 Așa-numitul „Părinte al Medicinii Chineze", Huangdi a domnit peste un vast imperiu chinez. Miezul medicinei, acupuncturii și farmaciei chinezești este urmărit de cel mai mare și mai vechi text medical de pe pământ, Canonul de Medicină al Împăratului Galben. Savanți medicali necunoscuți ai perioadei Statelor În război (221 î.Hr. și 220 d.Hr.) au scris textul care este fixat pe numele lui Huangdi.29

Cu toate acestea, această carte este atribuită domniei lui Huangdi și se spune că evidențiază întrebări și răspunsuri între împărat și miniștrii săi, în special un medic pe nume Qi Bo. Huangdi a vorbit despre medicină, sănătate, stil de viață, nutriție și principiile religioase ale vremurilor. Lui i se atribuie un loc atât de înalt în istoria Chinei, încât mulți chinezi se consideră descendenți. Huangdi este privit ca „simbolul spiritului vital al civilizației chineze."30 Probabil că cel mai important text din istoria medicinei chineze, adesea umbrit de „reputația și autoritatea clasicului original", Huangdi Nei Jing, a fost Nan Jing (Clasicul problemelor dificile), despre care se crede că a fost compilat în jurul secolului I sau al II-lea d.Hr. Potrivit lui Unschuld,31 Nan Jing a fost „o lucrare semnificativă și inovatoare, care a fost vârful și concluzia fazei de dezvoltare a sistemului conceptual necunoscut ca medicina corespondenței sistematice". El a continuat descriind importanța Nan Jing-ului, spunând că „Nan-ching (jing în romanizarea pinyin) este cuprinzător. . . discută despre originile și natura bolii; conturează un sistem de injectare terapeutică; și dezvoltă – în detaliu – o abordare inovatoare a diagnosticului." Nei Jing precede scrierile istorice disponibile din China antică și se adâncește puternic în „medicina demonologică și vindecarea religioasă", în timp ce Nan Jing este omogen și foarte sistematizat, practic intact și bine concentrat.32

În ceea ce privește acupunctura, Unshuld33 nu citează referințe „de încredere" înainte de 90 î.Hr. care să apară în literatura chineză. Lucrările antice în ansamblu au fost scrise pe benzi de bambus și mătase. Acestea au trecut prin nenumărate mâini și copii, creând un corp de lucrări scrise care conținea numeroase erori și omisiuni. Abia în anul 26 î.Hr., guvernul chinez a organizat oficiali medicali pentru a aduna și revizui colecția regală de lucrări medicale conservate la Biblioteca Regală Mifu Natnal.34 Cel mai vechi medic înregistrat despre care se știa că era versat în luarea pulsului și acupunctura a fost Bian Que (aproximativ 500 î.Hr.). Câteva lucrări medicale atribuite lui s-au pierdut.35 Su Ma Qian, istoric al dinastiei Han (206 î.Hr.-220 d.Hr.), a scris un capitol despre biografia lui Bian Que

în Nota istorică despre 100 î.Hr. Aceasta a fost prima referință de încredere care documentează acupunctura și moxibusția în limba chineză. El a spus multe povești despre capacitatea lui Que de a trata cu acupunctură. Zhang Ji (150-219 d.Hr.), denumit înțeleptul medicinei chineze, a fost autorul operei clasice Shanghanlun. Statuile legendarului Zhong Ji sunt comune astăzi în multe dintre campusurile universitare TCM din China continentală. Un alt dintre celebrii maeștri antici ai medicinei chineze a fost Hua Tuo (?-208 d.Hr.), chirurg și practicant al unei game eclectice de terapii, inclusiv acupunctura și hidroterapie, și un inițiator al exercițiilor terapeutice numite „cele cinci animale."36

Huangfu Mi (214-282 d.Hr.), un acupuncturist celebru, a compilat Zhen Jiu Jia Yi Jing (A Classic of Acupuncture and Moxibustion), prima monografie despre acupunctură din istorie, în jurul anului 282 d.Hr. Aceste 12 volume au acoperit toate aspectele practicii și teoriei acupuncturii și sunt considerate o lucrare monumentală.37

Prima utilizare a termenului englezesc „acupunctură", care înseamnă puncție cu ac, este atribuită unui medic olandez, Rhyne, care a vizitat Japonia cândva la începutul secolului al XVII-lea.38 Dr. Berlioz de la Școala de Medicină din Paris i s-a atribuit prima utilizare înregistrată a acupuncturii în Occident. John Churchill, în 1821, a fost primul acupuncturist britanic care a publicat lucrări care evidențiază tratamentul timpanului și reumatismului. Acupunctura este menționată și în prima ediție a lui Lancet din 1823. Dr. Elliotson a publicat rezultatele a 42 de cazuri de tratament prin acupunctură al reumatismului, concluzionand că acupunctura a fost eficientă ca tratament.39

În 1825, Franklin Bache, MD (strănepotul lui Benjamin Franklin) a publicat un articol despre acupunctură în Jurnalul Medical și Chirurgical din America de Nord, detaliând studiile sale clinice folosind acupunctura pe prizonieri cu diferite afecțiuni. Michael Devitt a scris o relatare minunată despre acest pionier timpuriu al acupuncturii la acupuncturistul american.40

După cum s-a menționat mai devreme, în 1849, Goana aurului din California a contribuit la declanșarea unei imigrații mari de chinezi în principal bărbați în America de Vest. Îndreptându-se spre „Muntele de aur", ei au adus toate elementele culturii lor, inclusiv medicina lor tradițională cu acupunctura și ierburile sale chinezești. Scriind în cartea sa, Medicina chineză pe Muntele de Aur, Paul Buell a afirmat următoarele: „[A existat] o lipsă acută de orice formă de îngrijire medicală în America de Vest, unde s-au stabilit cei mai mulți chinezi. Medicina chineză bine practicată a fost adesea superioară practicii occidentale contemporane. Medicina occidentală nu a câștigat niciun avantaj real față de medicina chineză bine practicată până la apariția oricăror „medicamente minune" în anii 1930 și, în unele privințe, ca în multe boli cronice, medicina (tradițională) chineză este încă superioară."41

Într-o mențiune interesantă a acupuncturii în 1892, William Osler a scris, în Principles and Practice of Medicine, despre utilizarea acupuncturii în tratamentul sciaticii.42 Ar fi puține alte mențiuni ale subiectului în literatura medicală americană pentru mulți ani de acum înainte.

P FUNDAMENTELE ACUPUNCTURII

Acupunctura este o tehnică care implică introducerea de ace fine în piele în anumite puncte sau puncte sensibile. După cum sa discutat mai devreme, teoria sau acuologia care înconjoară practica datează de la 4000 la 5000 de ani. Au fost sugerate posibile legături istorice cu India și chiar cu alte zone. Pentru mulți practicieni contemporani, practicile lor de acupunctură sunt definite de teoria principiilor fundamentale: cinci elemente (de exemplu, faze, mișcări), Yin, Yang, Qi și Zang Fu. Pentru alții, aceste teorii antice rămân doar atât – vechi și îndepărtate de știința modernă – și practică acupunctura numai pe baza teoriilor recente ale mecanismului și a dovezilor anecdotice.29,43.

Yin și Yang, pe care se bazează tot diagnosticul și tratamentul în MTC, este teoria centrală în practica acupuncturii. În echilibru perfect, în sănătate optimă, Yin și Yang sunt armonioase, fluxul și refluxul mareelor, zi și noapte, masculin și feminin. Teoria, atunci când este tradusă, poate fi stabilită în termeni destul de poetici. Un deficit de Yin hepatic și renal, de exemplu, poate duce la simptome clinice cum ar fi amețeli, vertij, insomnie, gât uscat și lumbago, în timp ce o deficiență a splinei și a rinichilor Yang se poate manifesta clinic sub formă de membre reci, lombago, diaree și urină slabă. Excesul este de obicei văzut ca o stare relativă din cauza deficienței celuilalt, ca și în Yin deficitar, rezultând un exces aparent de Yang.

Qi

Qi este energia și energia potențială care circulă prin organism și definește ceea ce numim viață. Lipsa fluxului Qi adecvat în sistem duce la numeroase boli. Stagnarea Qi-ului se manifestă adesea ca durere. Qi-ul rebel se manifestă ca eructați, eructați și vărsături, o inversare a mișcării normale în jos a Qi-ului digestiv. Qi potențial este acea energie care este legată de obiecte neînsuflețite, cum ar fi pietre și mobilier, care poate deveni mai activă dacă este exprimată sau eliberată. Apoi există Qi-ul care se împletește prin spațiu, conectându-ne la rețeaua universului – un concept care începe să sune ca teorii din fizica cuantică.

Zang Fu

Zang Fu sunt organele chinezești, cinci Yin solide și șase Yang goale. În Occident, denumirile în limba engleză sunt folosite pentru organe - ficat, inimă, splină, rinichi și plămâni - dar depinde doar de numele occidental fără o înțelegere aprofundată a sensului tradițional chinezesc duce la multă confuzie clinic. O sinteză completă și solidă clinic a înțelegerii biomedicale occidentale cu înțelegerea tradițională chineză nu a avut loc până în prezent. De exemplu, ficatul, așa cum este cunoscut în Occident, este definit în funcție de structura și funcția sa anatomică (adică este un organ glandular mare care secretă bilă și metabolizează compușii din sânge). Gan (ficatul) chinezesc stochează sânge și Qi și este responsabil pentru transmiterea lină a Qi-ului și a sângelui în întregul corp. Mai mult, are un rol principal în emoții; un gan (ficat) dezechilibrat are ca rezultat furie, hipertensiune arterială și o stare generală de agitație. Ficatul în sensul chinezesc este mult mai mult un sistem funcțional cu multe interacțiuni la nivelul întregului corp. Organele goale sunt vezica biliară, intestinul gros și subțire, „arzător triplu”, vezica urinară și stomacul. Arzătorul triplu este un bun

exemplu al cât de diferite sunt punctele de vedere occidentale și chineze, deoarece acest lucru nu are sens în Occident. În sistemul Zang Fu, arzătorul triplu corespunde regiunilor toracice și abdominale, incluzând toate organele din aceste regiuni. Are o funcție specifică care îl deosebește ca organ Fu și anume de a transporta apa.

Cele Cinci Elemente

Cele cinci elemente (numite și cele cinci faze sau în chineză, wu xing) sunt focul, metalul, lemnul, pământul și apa. Corespondențele dintre aceste elemente au condus la o metodă de diagnosticare și tratare a pacienților.

În Occident, o școală de gândire care urmează învățăturile Dr. Worsley din Anglia a evoluat și a crescut într-un sistem mondial de școli și practicieni asociate cu așa-numita lege a cinci elemente. Există un contrast puternic între acest sistem de practică a acupuncturii și sistemele TCM.

Puncte și meridiane

Celălalt aspect cheie al fundamentelor acupuncturii este, desigur, teoria canalelor. Există cele 365 de puncte de acupunctură de bază de-a lungul celor 12 canale majore și 8 suplimentare, precum și mai mult de 1000 de puncte suplimentare și puncte speciale de utilizare, inclusiv microsisteme, cum ar fi mâna, urechea și scalpul, toate cu funcții specializate. Așa-numitele puncte ashi, sau puncte de durere, pot fi literalmente localizate oriunde pe corp unde există un loc de durere. Qi și fluxul de sânge prin canale și aici este esențială manipularea corectă a acului pentru deplasarea corectă a acestui flux.

P ACUPUNCTURA DOMENIUL DE PRACTICĂ

Similar cu provocările în acceptarea universală a unei definiții exacte a termenului de acupunctură, practica clinică a acupuncturii variază, de asemenea, în întreaga lume și în diferite jurisdicții americane. Există 45 de acte de practică de acupunctură din statul american și districtul Columbia la începutul anului 2011. Deși există un nucleu de acceptare terapeutică de la stat la stat, există variații mari în domeniile extinse. Deși majoritatea statelor folosesc denumirea „L.Ac.” câțiva au început să folosească alte acreditări, cum ar fi „Doctor în acupunctură” în Rhode Island și „Doctor în medicină orientală” în alte câteva state.44

New Mexico este un exemplu bun de cea mai largă posibilitate de acupunctură din America. Practica „Medicinei orientale” include homeopatia, autoritatea prescriptivă a medicamentelor (cu certificare extinsă a practicii), terapia cu laser, injecția și terapia IV, toate în cadrul Doctorului în Medicină Orientală (DOM).45

Deși legea din California a stabilit ritmul profesiei de-a lungul anilor, cu un domeniu de aplicare care acum îi definește pe acupunctori ca profesioniști ai sănătății primare cu o practică care include masaj asiatic, acupunctură, medicină pe bază de plante, exerciții,

tehnici de respirație și suplimente alimentare, printre altele, legea statului Washington este cea care a creat un teren cu totul nou pentru acupuncturii din America.

Scena a fost pregătită pentru redenumirea și revizuirea legii acupuncturii de stat din mai multe motive, inclusiv dorința puternică a unui legiuitor coreean al statului Washington de a elimina lumea occidentală de termenul „Oriental", o viitoare revizuire a apusului și câteva părți confuze și deficiente ale legii actuale a acupuncturii. Ceea ce a rezultat a fost inserarea termenului asiatic în locul oriental în reglementările de acupunctură ale statului Washington. „Medicina din Asia de Est înseamnă un serviciu de îngrijire a sănătății care utilizează diagnosticul și tratamentul medicinii din Asia de Est pentru a promova sănătatea și a trata tulburările organice sau funcționale și include următoarele: acupunctură (sau lancete), dispozitive electrice, mecanice, magnetice, moxibustie, presopunctură, tehnică de cupping, frecare dermică, infraroșu, sonopunctură, laserpunctură (recomandă terapie prin puncție alimentară și puncție acupunctură) vânzarea de ierburi, vitamine, minerale), respirație, relaxare și exerciții fizice din Asia de Est, Qi Gong, masaj din Asia de Est și Tui na și terapii superficiale de căldură și frig."

Acupunctorii din statul Washington pot folosi acum acreditările EAMP.46

p SIGURANȚA ACUPUNCTURII

Terapia prin acupunctură este o procedură sigură și relativ lipsită de durere. Există multe forme și stiluri de terapie prin acupunctură practicate; unii au reputația de a fi uneori mai dureroase, dar, în general, procedura este nedureroasă. Milioane de tratamente au fost efectuate de acupunctori autorizați în America, cu foarte puține raportări ale efectelor adverse. Majoritatea acupuncturiștilor autorizați din America au luat antrenamentul „ac curat" ca parte a antrenamentului lor de bază în acupunctură. În ultimii 15 ani, standardul de îngrijire în practica acupuncturii a fost ca acele de unică folosință de unică folosință să fie folosite în toate tratamentele.

În ultimul an, s-au reînnoit discuții despre siguranța acupuncturii, declanșate de un articol editorial al British Medical Journal (BMJ), care a pus o întorsătură de precauție asupra viziunii conform căreia acul de acupunctură este în întregime sigur, sau cel puțin nu are practic efecte secundare.

Articolul, „Acupuncture Transmitted Infections", deși evidențiază riscul de infecție a pielii asociat cu acupunctura, a identificat, de asemenea, doar „mai mult de 50 de cazuri" până în prezent (2010) în întreaga lume. Cu toate acestea, opinia principală a autorilor a afirmat că aceste tipuri de infecții au fost subraportate.47 Un raport mai vechi publicat și în BMJ de Vincent pare intitulat corespunzător, „Siguranța acupuncturii; Acupunctura este sigură în mâinile practicienilor competenți." Vincent a declarat: „Concluzia că acupunctura este o intervenție foarte sigură în mâinile unui medic competent pare justificată pe baza dovezilor disponibile."48 Un studiu de revizuire amplu publicat în 2008 s-a concentrat pe siguranța și eficacitatea acupuncturii în pediatrie. Autorii „au găsit dovezi ale unei anumite eficacitate și risc scăzut asociate cu acupunctura în pediatrie". Ei au declarat și o anumită prudență,

menționând că „siguranța acupuncturii este o preocupare serioasă, în special în pediatrie. Deoarece mecanismul acupuncturii nu este cunoscut, utilizarea acelor la copii devine discutabilă.” Ei au mai spus, „cu toate acestea, se pare că acupunctura este o modalitate sigură de medicină complementară/alternativă pentru pacienții pediatrici, pe baza datelor pe care le-am analizat.”49

NCCAOM și AAAOM au scris în comun un răspuns la editorialul BMJ, afirmând că „articolul a neglijat să menționeze că incidentul de infecții este redus drastic atunci când un consumator caută un practician calificat care a îndeplinit standardele riguroase ale certificării NCCAOM, care include trecerea Consiliului Colegiilor de Acupunctură la un curs de tehnică de curățare și tehnică orientală (CCAOM). devenind un practician certificat NCCAOM.”50 Ei au declarat într-un alt articol că, „în timp ce acupunctura este o formă extrem de eficientă și valoroasă de asistență medicală, nu este o procedură medicală complet lipsită de riscuri și ar trebui administrată de practicieni cu pregătirea adecvată, care urmează ghidurile de practică acceptate.”51

p ACUPUNCTURA BAZATĂ PE DOVĂ

Momentul definitoriu pentru cercetarea acupuncturii a venit odată cu încheierea Conferinței de consens NIH în 1997. Pentru prima dată, un grup occidental de experți medicali s-a adunat pentru a revizui, critica și stabili linii directoare pentru utilizarea acupuncturii în domeniul medical din America. Înainte de această conferință, cercetarea în acupunctură a fost recunoscută de unii medici occidentali, dar în mare măsură respinsă. Viziunea studiilor asiatice și a studiilor din alte țări, în general, nu a avut impact asupra radarului american. Conferința a ajutat la focalizarea atenției, la colectarea cercetărilor care au fost finalizate până în prezent și la concluzia că există un merit în utilizarea acupuncturii pentru anumite afecțiuni și, cel mai important, că există o nevoie și o cerere reală ca acupunctura să fie mai bine studiată și utilizată. Acupunctura a fost în sfârșit „pe hartă” în Occident.52

Au fost înregistrate progrese în cei 10 ani după conferința NIH, așa cum a fost detaliat de Simpozionul internațional al Societății pentru Cercetare în Acupunctură (SAR) din 2007.53 Simpozionul a detaliat o serie de concluzii importante ale cercetării, evidențiind dovezi tot mai mari pentru eficacitatea durerii cronice, în timp ce detaliază problemele referitoare la acupunctura simulată în studii, precum și efectele științifice de bază, precum și efectele științifice de bază. Paradoxurile în cercetarea acupuncturii sunt în centrul discuțiilor și rămân o problemă importantă în 2011.

Caseta 31-2 evidențiază starea acupuncturii bazate pe dovezi la sfârșitul anului 2010.54'57 Aceste afecțiuni au fost bine cercetate și există dovezi pentru includerea lor în listă. Pentru mulți acupuncturi care încă mai prezintă lista datată a condițiilor OMS pentru aplicarea la acupunctură, această listă ar părea inadecvată și incompletă. Pentru scepticii medicali care se îndoiesc de blogosferă și par 100% opuși la orice CAM, această listă este probabil foarte suspectă. Aceasta este starea CAM în 2011. Undeva între adevărații credincioși și sceptici se

află adevărul. Comunitatea de cercetare care încearcă sincer să obțină acel adevăr pentru îmbunătățirea științei și a sănătății umane merită respect pentru eforturile lor.

Practica medicală occidentală a crescut într-un sistem de mare control și autoanaliză. O cultură masivă de cercetare determină studii cu mii. Studiul dublu-orb, controlat cu placebo a devenit semnul distinctiv al „procesului de cercetare realizat în mod corespunzător”. Acupunctura a evoluat într-o cultură complet diferită, cea a Chinei, unde, în mod ironic, pe măsură ce „descopeream” sistemul tradițional chinez de acupunctură, nu cu mulți ani în urmă, chinezii au început o descoperire angro a medicinei tradiționale occidentale. Acupunctura și tot ceea ce este MTC au fost cercetate pe larg în China. Care este calitatea acelei cercetări? Îndeplinește controlul cercetării occidentale „standard de aur”?

Mari academii de cercetare, cea mai mare fiind Academia Chineză de Medicină Tradițională Chineză din Beijing și diverse universități și școli de MTC, au creat o cultură uriașă de cercetare în China încă din anii 1970. Deși se pune un accent considerabil pe cercetarea pe bază de plante, există încă destul de multe cercetări care examinează celelalte domenii ale MTC, inclusiv acupunctura. Ce înseamnă această cultură de cercetare chineză pentru medicina occidentală? Aceasta este o mare întrebare care este rezolvată în mai multe moduri astăzi. Problemele încă la îndemână în ceea ce privește cercetarea chineză sunt următoarele:

Prea puține reviste TCM traduse în engleză58

Lipsa de studii care să utilizeze standarde de cercetare occidentale „aprobate”.

Probleme de terminologie

Probleme majore de proiectare

Ipoteze de rezultat umflat

Lipsa acceptării occidentale a studiilor chineze

CASETA 31-2 Acupunctură bazată pe dovezi: indicații medicale necesare

Durere cronică

Dureri lombare

Dureri cronice de gât

Osteoartrita

Durerea postoperatorie

Fibromialgie

Greață/vărsături postoperatorii

Greață indusă de chimio

Dureri dentare

Durere de endoscopie

REFERINȚE

Centrul Național de Medicină Complementară și Alternativă. http://nccam.nih. gov/health/whatiscam/overview. Accesat 25.10.10.

Departamentul de Sănătate al Statului Washington, Asigurarea Calității Sistemelor de Sănătate. Decembrie 2008 Raport anual, Disciplina în domeniul sănătății și activități de reglementare. http://doh.wa.gov/hsqa/ documents/2008UDA. Accesat 25.10.10.

Comisia Națională de Certificare pentru Acupunctură și Medicină Orientală (NCCAOM). http://nccaom.org. Accesat 20.10.10.

Comisia de Acreditare pentru Acupunctură și Medicină Orientală (ACAOM). http:// acaom.org. Accesat 20.10.10.

Consiliul Colegiilor de Acupunctură și Medicină Orientală (CCAOM). http://ccaom. org. Accesat 20.10.10.

Asociația Americană de Acupunctură și Medicină Orientală (AAAOM). http:// aaaomonline.org. Accesat 20.10.10.

Comisia de Acreditare pentru Acupunctură și Medicină Orientală (ACAOM). http:// acaom.org. Accesat 20.10.10.

Acupuncturistul american. Toamna 2010. Terry Courtney: Sherman Cohn despre perspective istorice privind formalizarea profesiei de medicină chineză din SUA (12-13). http://aaaomonline. org. Accesat 25.10.10.

Consiliul Colegiilor de Acupunctură și Medicină Orientală (CCAOM). http://ccaom. org. Accesat 25.10.10.

Comisia Națională de Certificare pentru Acupunctură și Medicină Orientală (NCCAOM). http://nccaom.org. Accesat 25.10.10.

Referință de birou pentru clinicieni și educatori privind profesiile de asistență medicală complementară și alternativă autorizate. Seattle, Washington: Consorțiul Academic pentru îngrijire medicală complementară și alternativă (ACCAHC); 2009. http:// accahc.org. Accesat 30.10.10.

Consiliul Colegiilor de Acupunctură și Medicină Orientală. Cunoaște-ți acupunctorul. http://ccaom.org. Accesat 26.10.10.

Volker S. Currents of tradition in Chinese Medicine, 1626-2006. Seattle, WA: Eastland Press Inc.; 2007.

Recensământul din 2010 și gama estimată de acupunctori autorizați din SUA. Rezultatele recensământului american din 1 aprilie 2010. http://2010census.gov. Accesat 30.10.10.

2008 China Statistical Year Book of Chinese Medicine, emis de Administrația de Stat a TCM din China.

Raportul privind progresele în TCM și Chinese Herbal Materia Medica, emis de Academia Chinei de Știință și Tehnologie și Asociația Chinei de Medicină Chineză în 2009.

Organizația Mondială a Sănătății. Medicina Traditionala. Fact Sheet No. 134. Mai 2003. http://who.int/medi-acentre/factsheets/ fs134/en. Accesat 25.10.10.

Tao L. Acupunctura: ce stă la baza administrării acului? Medicina alternativa si complementara bazata pe dovezi. eCAM. 2009;6:185-193.

Asociația de Medicină din Asia de Est din Washington. http://weama.info. Accesat 3/13/11.

A Consumer's Guide to Acupuncture and Asian Medicine, California Department of Consumer's Affairs, 2008. http://acupuncture.ca.gov. Accesat 09/03/11.

Kaptchuk TJ. Medicina din Asia de Est (scrisoare către editor). Ann Intern Med. 2000;137:703.

Webster's Encyclopedic Unabridged Dictionary of The English Language. New York: Gramercy Books; 1996:21.

Lewith GT. Istoria acupuncturii în China. Acupunctura, locul ei în știința medicală occidentală. Suffolk, Marea Britanie: Green Press; 1998:115-121.

Consiliul de acupunctură din California. www. acupunctura.ca.gov. Accesat 8/2/05.

acupunctura. Declarația Conferinței de Dezvoltare a Consensului. National Institutes of Health. 3-5 noiembrie 1997.

Disponibil online pe site-ul web al Programului Național de Consens al NIH. http:// consensus.nih.gov. Accesat 13.09.11.

I-Yen Yang. Comunicare personală. 1997.

Zhufan X, Xiaokai H, eds. Dicționar de medicină tradițională chineză. Hong Kong: The Commercial Press; 1984:342.

Veith I. Clasicul de medicină internă al împăratului galben. Baltimore: Williams & Wilkins; 1949.

Maoshing N. Clasicul medicinei împăratului galben: o nouă traducere a lui Neijing Suwen cu comentarii. 1-a ed. Boston: Shambhala; 1995.

Unschuld PU. Nan-ching: clasicul problemelor dificile. Berkeley: University of California Press; 1986:3-4.

Unschuld PU. Medicina în China: o istorie a ideilor. Berkeley: University of California Press; 1985.

Unschuld PU, ed. Abordări ale literaturii medicale tradiționale chineze. Proceedings of an International Symposium on Translation Methodologies and Terminologies. Dordrecht, Țările de Jos: Kluwer; 1989:517.

Porkert M, Hempen CH. Academia Chineză de MTC, acupunctura clasică - manualul standard. Dinkelscherben, Germania: Phainon Edititrus & Media GmbH; 1995.

Wei-kang F. Povestea acupuncturii și moxibustiei chinezești. 1-a ed. Peking: Presă de limbi străine; 1975.

Hoizey D, Hoizey M. O istorie a medicinei chineze. Vancouver, BC: UBC Press; 1993:42-43.

Administrația de Stat de Medicină Tradițională Chineză. Manual avansat de medicina tradițională chineză și farmacologie, voi. 1. Ed. I. Beijing: New World Press; 1995.

Zhang R, Wu X, Wang N. Dicționar ilustrat de acupunctură chineză. Hong Kong: Sheep's Publication; 1985:403.

Lewith GT. Istoria acupuncturii în China. În: Acupunctura: locul său în știința medicală occidentală. Suffolk, Anglia: Green Press; 1998.

Devitt M, Frankin Bache. Un pionier al acupuncturii americane. Acupunctura News 2010, The American Acupuncturist. http://aaaomonline.org. Accesat 30.10.10.

Buell P. Medicina chineză pe Muntele de Aur: un ghid interpretativ. Boise ID: Idaho State Historical Society; 1984.

Osler W. Principii și practica medicinei, concepute pentru uzul practicienilor și studenților la medicină. New York: Appleton & Company; 1892.

Ross J, Zang Fu. Sistemele de organe ale medicinei tradiționale chineze. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1985.

Comisia Națională de Certificare pentru Acupunctură și Medicină Orientală (NCCAOM). http://nccaom.org. Accesat 3/13/11.

Reglementări privind acupunctura din New Mexico. http://nmcpr.state.nm.us/nmac. Accesat 3/13/11.

Dreptul practicii acupuncturii din California. http:// acupuncture.ca.gov. Accesat 3/13/11.

Departamentul de Sănătate al Statului Washington RCW 18.06.010. http://doh.wa.gov. Accesat 3/13/11.

Woo CY, Lin AW, Lau KP și colab. Infecții transmise prin acupunctură. BMJ. 2010;340:c1268.

Vincent C. Siguranța acupuncturii. BMJ. 2001;323:467-468.

Jindal V, Gee A, Mansky PJ. Siguranța și eficacitatea acupuncturii la copii: o revizuire a dovezilor. J Pediatr Hematol Oncol. 2008;30(6):431-442.

Răspuns la editorialul British Medical Journal privind practica nesigură a acupuncturii. http://ncaaom.org. Accesat 14.03.11.

Siguranța acupuncturii și a medicinei orientale. http://nccaom.org. Accesat 30.10.10.

Centrul Național de Medicină Complementară și Alternativă. acupunctura. Publicația Nr. D003, martie 2002.

Societatea pentru Cercetare în Acupunctură. http:// acupunctureresearch.org. Accesat 11/10/10.

Buletinul de Politică Clinică Aetna. acupunctura. Număr: 0135. Copyright 2001-2010 Aetna Inc. http://aetna.com/cpd/medical/ data/100_199/0135. Accesat 12/01/10.

Standard natural. http://naturalstandard. com/index-abstract.asp?create-abstract=/ monografie5/alternativemodalities/ acupuncture.asp. Accesat 27.10.10.

Witt CM, Jena S, Brinkhaus B, et al. Acupunctură pentru pacienții cu dureri cronice de gât. Durere. 2006;125:98-106.

Wei-Yu F, și colab. Reviste medicale tradiționale chineze publicate în prezent în China continentală. Jurnalul de Medicină Alternativă și Complementară. iunie 2008;14(5):595-609. doi:10.1089/ acm.2008.0009.

Ayurveda: Știința Vieții și Mama Artelor Vindecării

Virender Sodhi, MD, ND

P INTRODUCERE

Ayurveda este unul dintre cele mai vechi sisteme de medicină cunoscute astăzi. Originile acestei științe a vieții (Ayu — viața și Veda — cunoaștere), deși greu de identificat, au fost

plasate de cercetătorii literaturii ayurvedice indiene antice undeva în jurul anului 6000 î.Hr.1.

Ayurveda este o știință holistică a sănătății și a echilibrului în stilul de viață. Boala este văzută ca un dezechilibru, iar tratamentul ei implică diverse strategii pentru a restabili funcția și echilibrul optim. Folosind modificări ale dietei, yoga și exerciții fizice, împreună cu tehnici chirurgicale elaborate și formule complexe, integrate din plante, medicul ayurvedic tratează întreaga persoană, îndepărtând complet boala, punând capăt dezechilibrului care a creat-o.

P ISTORIE

În India antică, se obișnuia ca instrucțiunile unui profesor să fie înregistrate de studenții săi, care în cele din urmă vor repeta aceleași informații verbal propriilor discipoli. Astfel, conform diferitelor interpretări date de diferiți discipoli ai Ayurveda, au fost scrise o serie de tratate. Deși instrucțiunile specifice diferă, principiile de bază au rămas aceleași.

Învățăturile ayurvedice au fost transmise oral timp de mii de ani și apoi scrise în poezie sanscrită melodioasă. Conținutul unui număr de versuri sanscrite sau shlokas, deși scris cu multe secole în urmă, încă sună o notă de familiaritate în mediul științific de astăzi. Ayurveda, în prima sa formă înregistrată (vedas: cea mai veche literatură din lume), este numită în mod specific Atharveda.

Dezvoltarea medicinei ayurvedice

Legenda hindusă spune că, după ce a văzut suferința ființelor umane, Lord Brahma, zeul creației, i-a elaborat modalități de a ușura acea suferință lui Daksha, care, la rândul său, i-a învățat pe gemenii Ashwin. Figura 32-1 prezintă cronologia dezvoltării Ayurvedei.

Dhanvantari și Bhardwaj au dezvoltat separat aspectele chirurgicale și medicale ale Ayurveda în jurul secolului al IX-lea î.Hr. Elevii lor au consemnat aceste principii în detaliu în compendii numite Samhitas.

Sushruta Samhita, unul dintre cele mai larg acceptate texte ayurvedice, subliniază aspectele chirurgicale ale terapiei. Autorul său, Sushruta, este considerat părintele chirurgiei (în special al chirurgiei plastice și reconstructive). Învățăturile medicale ale lui Charak au fost o sinteză a lucrărilor anterioare. Materialul său a devenit un text clasic al înțelepciunii medicale nechirurgicale a Ayurveda. Generațiile succesive i-au modificat opera, Samhita.

P SCOALILE PRINCIPALE ȘI SPECIALITATILE

Scoala de Medici (Atreya Sampradaya)

Charak a scris un text complet despre medicina ayurvedică în care a revizuit opera lui Agnivesh. Textul lui Charak a descris fiziologia Tridosh (Vat, Pit și Kaph), șapte Dhatus (țesuturi) și trei Malas (excreții). Textul său acoperea fiziopatologia și tratamentul bolilor, constituția umană (Prakriti), clasificări

Brahma

Daksha

Ashwins

Indra

Dhanvantari Bhardwaj

(Şcoala dezvoltată I

al chirurgilor)

secolele 8-6 î.Hr

Atreya
(şcoala de medici dezvoltată
)

Agnivesha, Harita, Bhela
(toți au scris compendii
despre Ayurveda)

V

Sushruta
(a scris
Sushruta Samhita)

Nagarjuna
(Sushruta Samhita revizuită
)

secolul al VII-lea d.Hr. Vagbhatta

(a scris un comentariu
asupra lucrării lui Charak)

FIGURA 32-1 Cronologia Ayurvedei.

și preparate de medicamente, dieta, „conduita corectă”, etica medicală și multe alte aspecte ale medicinei.

Scoala de Chirurgi (Dhanvantari Sampradaya)

Sushruta a scris primele lucrări cuprinzătoare despre chirurgie. Acestea au fost mai târziu revizuite de Nagarjuna în secolul al II-lea d.Hr. Subiectele majore din textele sale au fost următoarele:

Injecții

Îngrijire preoperatorie

Îngrijire postoperatorie

Sutura

Asepsie

Sterilizarea

Săli de operații

Spitale

Sushruta a descris 141 de tipuri de instrumente și a enumerat 40 de tipuri de intervenții chirurgicale și tehnici chirurgicale pentru tratarea cataractei, hemoroizilor, herniilor și a problemelor osoase, în scopuri cosmetice și plastice și pentru îndepărtarea pietrelor la rinichi și a calculilor biliari.

TABELUL 32-1 Specialități în Ayurveda

Ramuri ale Ayurveda

Ayurveda cuprinde opt specialități sau ramuri. Acestea cuprind un sistem dezvoltat pentru a preveni și vindeca bolile, precum și pentru a atinge și menține o sănătate excelentă. Tabelul 32-1 enumeră ramurile.

TABELUL 32-2 Cele cinci elemente și simțurile

În cadrul acestor vibrații a apărut elementul eter. Eterul a început să se miște, creând aer. Mișcarea eterului a produs, de asemenea, frecare și, prin frecare, a generat căldură, apoi foc. Din căldura focului, elementele eterice s-au dizolvat și s-au lichefiat în apă. Apa s-a solidificat apoi pentru a forma molecule de pământ. Astfel, toată materia s-a născut din cele cinci elemente. Aceste cinci elemente există în forme energetice.

Cinci Elemente și Simțurile

Cele cinci elemente se conectează, de asemenea, cu cele cinci simțuri: eter – auz, aer – atingere, foc – vedere, apă – gust și pământ – miros și sunt prezente în anumite funcții

fiziologice. Exprimarea funcțiilor organelor senzoriale sunt cinci acțiuni (Tabelul 32-2). În acest fel, elementele sunt direct legate de abilitățile oamenilor atât de a percepe mediul extern în care trăiesc, cât și de a răspunde la acesta:

Eterul este mediul prin care se deplasează sunetul. Urechea este organul auzului, exprimându-și acțiunea prin organul vorbirii, care creează un sunet semnificativ.

Aerul este legat de piele și de simțul tactil. Organul său de acțiune este mâna, care este deosebit de sensibilă. Mâna realizează acțiunile de a ține, a da și a primi.

Focul produce lumină, căldură și culoare și, prin urmare, este legat de viziune și direcție. Organul său este ochiul.

Apa are legătură cu organul gustului. Limba este, de asemenea, legată de acțiunea organelor genitale, a penisului și a clitorisului. În Ayurveda, penisul și clitorisul sunt numite limbi inferioare. Prin controlul limbii superioare, se controlează în mod natural limba inferioară.

Elementul pământ se referă la simțul mirosului, iar nasul este organul său.

Proprietățile lui Dosha

Vat, Pit și Kaph controlează toate funcțiile biologice, psihologice și fiziopatologice umane și au proprietăți subtile, așa cum se arată în Caseta 32-1.

Dosha-urile cresc prin proprietăți similare și sunt diminuate prin proprietăți opuse. De exemplu, cuva este uscată, ușoară și rece, astfel încât orice aliment, medicament, stil de viață sau comportament care mărește aceste calități mărește cuva în organism. În schimb, factorii uleioși, grei sau fierbinți scad Tva.

Funcțiile lui Tridosha

Fiecare umor are o acțiune specifică. Vat este principiul mișcării și poate fi numit principiul aerului corporal, spre deosebire de principiul aerului din mediu. Vat este o energie subtilă care guvernează toate mișcările biologice - respirația, clipirea, mișcarea mușchilor și articulațiilor, bătăile inimii și toate contracțiile și expansiunile nervilor și membranei. În plus, controlează funcțiile psihologice care guvernează emoțiile de frică și anxietate. Vat controlează, de asemenea, durerea, tremorurile și spasmele. În linii mari, întregul sistem nervos poate fi etichetat ca funcție Vat. Intestinul gros, cavitatea pelviană, oasele, pielea, urechile și coapsele sunt locurile Vat. Orice exces de TVA se acumulează în aceste zone.

Groapa, sau focul corporal, guvernează digestia, absorbția, asimilarea, nutriția, temperatura, culoarea pielii, strălucirea ochiului, inteligența și înțelegerea. Trezește furie, ură și gelozie. Intestinul subțire, stomacul, sângele, glandele sudoripare, grăsimea, ochii și pielea sunt locurile gropii; tot metabolismul este guvernat de Pit.

Kaph, apa biologică, este cimentul corpului, care asigură structura fizică. Este responsabil pentru rezistența corpului și forța biologică. Unge articulațiile; asigură umiditate pielii; și promovează vindecarea rănilor, forța, vigoarea și stabilitatea. Susține memoria, dă energie inimii și plămânilor și menține imunitatea. Kaph este prezent în gât, piept, cap, sinusuri, nas, gură, stomac, articulații, citoplasmă, plasmă și secreții lichide. Din punct de vedere psihologic, Kaph guvernează atașamentul, lăcomia, invidia de lungă durată, calmul, iertarea și dragostea.

Un echilibru al Dosha este necesar pentru o sănătate optimă. Împreună, ele guvernează toate activitățile metabolice: anabolism (Kaph), catabolismul (Vat) și metabolismul (Pit).

Constituții psihosomatice individuale — Prakriti

Prakriti, un cuvânt sanscrit compus din pra (înainte) și akriti (creativitate), denotă constituția fiecărui individ așa cum este determinată la concepție. În momentul fertilizării, permutările lui Vat, Pit și Kaph determină constituția noului individ, masculinitatea sau feminitatea dominând alte trăsături. Aceste trăsături de bază sunt, de asemenea, modelate de alți factori importanți, cum ar fi dieta, stilul de viață, comportamentul, emoțiile și anotimpurile.

După cum este ilustrat în Caseta 32-2, pot exista până la șapte constituții diferite, în funcție de permutarea și combinația dintre Vat, Pit și Kaph. Prakriti este determinată genetic; constituția de bază, combinația celor trei umori, rămâne neschimbată de-a lungul vieții unui individ. Combinația poate, totuși, să răspundă la schimbările de mediu.

Viața este considerată o cale sacră în Ayurveda, o interacțiune neîncetată între mediul intern (Tridosha) și mediul extern, sau suma forțelor cosmice. Pentru a contracara schimbările externe, un individ poate crea un echilibru în forțele interne modificând dieta, stilul de viață și comportamentul. Caracteristicile constituțiilor psihosomatice corespunzătoare sunt enumerate în Tabelul 32-3.

CASETA 32-2 Cele șapte tipuri de constituție

Cuvă

Groapă

Kaph

Groapă de cuvă

Pit-Kaph

Kaph-Vat

Vat-Pit-Kaph

Constituții mentale

Pe planul mental și astral, trei Guna (atribute ale energiei feminine sau Prakriti) corespund celor trei umori care alcătuiesc constituția fizică. În sistemul ayurvedic, Guna sunt Satva, Rajas și Tamas. Ele oferă baza pentru distincțiile în temperamentul uman și diferențele individuale în dispozițiile psihologice și morale. Aceste atribute sunt subdivizate în continuare, dar acest lucru depășește scopul acestui capitol.

Satva

Acest tip de minte exprimă esența, înțelegerea, puritatea, claritatea, compasiunea și iubirea. Oamenii cu psihicul Satvic (temperamentul Satva) au corpuri sănătoase și comportament și conștiință pur. Ei cred în existența lui Dumnezeu, sunt religioși și sunt adesea persoane sfinte.

Rajas

Acest tip de minte operează la nivel senzual. Astfel de persoane sunt interesate de afaceri, prosperitate, putere, prestigiu și poziție. Se bucură de bogăție, sunt în general extrovertiți și au o minte politică.

Tamas

Acest tip se distinge prin ignoranță, inerție, greutate și totuși. Oamenii tamasici sunt leneși, egoiști și distructivi din fire. Ei arată puțin respect față de ceilalți. Toate activitățile lor sunt egocentrice. Persoana satvică atinge realizarea de sine fără prea mult efort, în timp ce cei cu mintea rajasică sau tamasică au dificultăți. Aceste trei energii mentale subtile sunt responsabile pentru tiparele de comportament care pot fi modificate și îmbunătățite prin practică și disciplina spirituală, cum ar fi yoga și meditația.

P SĂNĂTATE ȘI BOLI

Sănătatea este definită în Ayurveda ca soliditatea corpului (Shrira), a minții (Manas) și a sufletului (Atma). Fiecare parte a acestui trepied al vieții ar trebui să primească o atenție egală pentru a se asigura că individul atinge o sănătate sănătoasă. Medicina ayurvedică subliniază că influențele psihice afectează puternic organismul atât în sănătate, cât și în boală, fapt de care trebuie luat în considerare și în terapia modernă.

Știința modernă se mândrește cu înțelegerea sa asupra fiziologiei, dar, făcând acest lucru, a subliniat fragmentarea, izolarea și dezbinarea. În loc de totalitate și interacțiune, această viziune modernă acceptă doar obiectele fizice ca cauze ale bolii, în timp ce aceste obiecte sunt doar agenți ai bolii, capabile să provoace simptome specifice, dar numai la o gazdă susceptibilă. Boala este rezultatul unei perturbări a fluxului spontan al inteligenței naturii în fiziologie. Când oamenii încalcă legea naturii și nu pot scăpa în mod adecvat de rezultatele acestei acțiuni, atunci aceștia dobândesc boli.

Ayurveda concepe corpul ca fiind compus din trei diviziuni principale: trei Doshas (umori), șapte Dhatus (țesuturi) și trei Malas (excreții).

Cele trei Dosha-uri reglează funcțiile celulare. Groapa dă energie și este responsabilă de funcțiile celulare, enzimatice și metabolice; Kaph ajută la sintetizarea blocurilor de celule; iar Vat le controlează pe celelalte două. Un echilibru al acestor Dosha-uri, țesuturile de bună calitate (cele șapte Dhatus) și un anumit caracter al excrețiilor sunt esențiale pentru menținerea sănătății.

După cum sa explicat mai devreme, un individ se naște cu un anumit Dosha predominând în constituția sa (Prakriti). Acest dosha predominant, în afară de factorii genetici, de vârstă, de mediu și de dietă, poate face un individ susceptibil la o anumită boală. De exemplu, indivizii Pit Prakriti sunt mai predispuși să dezvolte un sindrom de boală cu simptome similare cu un ulcer peptic. Acest lucru se datorează hiperactivității Pit Dosha, care reglează activitatea enzimatică. Indivizii hiperpepsinogenemici sunt mai susceptibili la formarea ulcerului duodenal.2

Ayurveda ne învață că originea majorității bolilor se găsește fie într-un dezechilibru exogen sau endogen din Dosha, fie într-o slăbiciune inerentă sau dobândită a țesuturilor. Prin urmare, un tratament de succes sau prevenirea bolii constă în normalizarea funcțiilor celulare prin corectarea oricărui dezechilibru Dosha sau îmbunătățirea vitalității inerente a țesuturilor. De exemplu, în tratamentul cancerului, este importantă utilizarea agenților citotoxici pentru celulele canceroase. Totuși, la fel de importantă este potențarea sistemului imunitar și stimularea mecanismelor de vindecare proprii ale organismului.

p MODURI DE TERAPIE

Odată pus un diagnostic, Ayurveda oferă diferite moduri de terapie. Tratamentul este ales în funcție de constituția pacientului, precum și de procesul bolii. Modalitățile includ modificări ale dietei, medicamente botanice, minerale, produse de origine animală, exerciții fizice, yoga, meditație, consiliere și intervenții chirurgicale.

Dieta

Ayurveda pune mare accent pe dietă, atât pentru efectul său direct asupra stării fiziologice a individului, cât și pentru influența sa asupra acțiunii medicamentelor. Asimilarea corectă a constituenților dietetici este esențială pentru menținerea sănătății. Asimilarea necorespunzătoare are ca rezultat formarea de produși intermediari ai digestiei care au proprietăți toxice și, prin urmare, sunt tratați ca străini de către organism. Astfel de produse toxice se numesc Ama (aceasta duce la conceptele de tulburări imune și autoimune).

Bolile artritice, cum ar fi artrita reumatoidă, sunt atribuite unei acumulări de Ama. Ar putea acești intermediari toxici — macromolecule absorbite transmucos din intestin (în cantități nesemnificative din punct de vedere nutrițional) — să provoace reacții imune puternice? Intestinul uman are un sistem complex pentru a controla atacul continuu al substanțelor antigenice derivate din alimente, microorganisme și toxine.3 S-a sugerat că absorbția unor astfel de compuși ar putea sta la baza patogenezei bolilor în intestin, precum și în locuri îndepărtate, cum ar fi ficatul și splina.4

Ayurveda subliniază prevenirea formării și acumulării de Ama printr-o dietă adecvată și utilizarea terapiilor pentru îmbunătățirea digestiei. De asemenea, ia în considerare diverși factori dietetici care declanșează sau elimină anumite boli.5 De aceea Ayurveda pune accent pe alimentație în funcție de constituția psihosomatică a pacientului (Prakriti), ora din zi (Dincharya) și anotimp (Ritucharya). De exemplu, o persoană cu constituție psihosomatică Pit nu ar trebui să mănânce alimente fierbinți, înțepătoare sau picante la amiază vara, deoarece acest lucru tinde să crească bolile inflamatorii.

Ayurveda prescrie diete specifice pentru mai multe tulburări psihice. Cercetările recente susțin această abordare. Nivelurile cerebrale ale neurotransmițătorilor 5-hidroxitriptamină, catecolamină și acetilcolină s-au dovedit a fi influențate de constituenții dietei. În consecință, s-a sugerat că funcțiile normale ale creierului și bolile mentale pot fi modificate de dietă.6 Evoluțiile interesante recente includ tratamentul cu succes al depresiei mentale cu precursori de neurotransmițători.7,8

Ayurveda prescrie, de asemenea, anumite diete (Pathya) în timpul terapiilor medicamentoase, deoarece se crede că constituenții dietei influențează acțiunea medicamentului.

Individualizarea terapiei medicamentoase

Terapia medicinală este extrem de individualizată în Ayurveda.9 Alegerea și doza de medicament sunt influențate nu numai de boală, ci și de constituția individului și de condițiile de mediu susceptibile de a afecta Dosha-urile individului respectiv.

De exemplu, Piper rotudum (piper negru) și Zingiber officinale (ghimbir), care cresc Pit (creșterea acidului din stomac și a secreției de pepsină), sunt utilizate cu precauție la persoanele cu o constituție Pit. Un alt exemplu este în tratamentul pacientului cu hipertensiune arterială. Ayurveda prescrie Terminalia chebula pentru tratamentul pacienților hipertensivi care au Vat Prakriti, în timp ce pentru pacientul cu Pit Prakriti se folosește Terminalia arjuna.

În Vimanastrana, Charak a prezentat o discuție interesantă despre factorii legați de gazdă și medicamente care ajută la determinarea medicamentului și a dozei (Caseta 32-3).

Ayurveda subliniază, de asemenea, momentul potrivit pentru administrarea medicamentelor. Având în vedere că cronofarmacologia (studiul momentului de administrare a medicamentelor în relație cu funcția fiziologică) a fost dezvoltată abia recent ca o ramură a terapiei moderne, pare remarcabil că astfel de observații inteligente despre momentul administrării medicamentelor au fost făcute cu atâtea secole în urmă.

Farmacie în Ayurveda

În Ayurveda, farmacia este foarte dezvoltată. Aproape 70 de cărți conțin peste 8000 de rețete pentru prepararea diferitelor medicamente, dintre care majoritatea sunt derivate din minerale și plante.

Sunt disponibile multe formulări, inclusiv distilate simple (Arka), decocturi (Kwatha), tincturi (Avleha), pulberi (Churna), pastile (Vati, Goti și Modak), produse fermentate (Asva) și uleiuri medicamentoase (Taila și Ghrita). Preparatele de ulei sunt deosebit de utile deoarece ajută la țintirea locurilor de acțiuni.

Se recomandă descrieri detaliate ale metodelor pentru a se asigura că un medicament este potrivit pentru uz uman.10 O tehnică farmaceutică, Samskara (rafinament), este cunoscută sub numele de Shudhi (purificare), un proces care elimină toxicitatea unor minerale și plante. O altă practică este administrarea de medicamente în combinație (Samyoga) pentru a reduce toxicitatea și a crește eficacitatea.

P CERCETARE

Cercetări moderne considerabile au dovedit eficacitatea preparatelor din plante ayurvedice, iar cercetările s-au mutat acum la elucidarea mecanismelor și locurilor de acțiune ale acestora.11 Studii recente au demonstrat bazele genomice probabile pentru diferențele metabolice, așa cum a prezis Prakriti. Această variantă genetică poate oferi abordări mai noi ale farmacogenomicei. Studii ample despre subtipurile Prakriti și cartografierea genomului, în special ale altor polimorfisme importante ale enzimelor metabolizante ale medicamentelor, cum ar fi CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, TPMT, etc., ar fi utile pentru a înțelege o posibilă relație farmacogenomică Prakriti cu metabolismul său, genotipul și genotipul Prakriti de corelare12.

Curcumina, principiul activ al Curcuma longa, s-a dovedit a exercita un efect antiinflamator puternic prin blocarea multor căi inflamatorii, inversând rezistența la insulină și inversând cancerul prin repararea genelor defecte.

Multe preparate din plante au fost folosite pentru a întări rezistența generală a gazdei. Rasayna, Jeevaniya și Balya măresc rezistența țesuturilor la boală, un concept similar cu „terapia prohost”, așa cum este prezentat de Hadden.14 Terapia Prohost pretinde că mărește răspunsurile celulare și, în consecință, ameliorează stările de boală.15

O lucrare foarte recentă publicată în Phytotherapy Research în mai 2011 a constatat că extractul apos de rădăcină de Withania somnifera are capacitatea de a inhiba formarea amiloidului-1' matur! fibrile in vitro. Plăcile de amiloid din creier cauzează boala Alzheimer. Aceasta este o descoperire interesantă și poate ajuta mulți oameni să se îmbolnăvească de boala Alzheimer.16 Poate că cea mai interesantă este totuși cercetarea actuală care demonstrează eficacitatea preparatelor din plante ayurvedice în condiții pentru care medicina modernă are un succes limitat sau deloc. De exemplu, studiile pe animale au arătat că Withania somnifera (Ashwagandha) poate inversa imunosupresia ciclofosfamidei, azatioprinei și prednisolonului, iar un extract alcoolic de 50% de Phyllanthus emblica protejează ficatul de paracetamol.17,18. după utilizarea Sunder Vati comparativ cu placebo. Interesant, studiul a constatat că alte trei formule ayurvedice sunt ineficiente. Pacienții cu osteoartrită au prezentat o îmbunătățire substanțială, foarte semnificativă, a durerii și a

dizabilității, fără efecte secundare semnificative (cu toate acestea, constatările radiologice nu s-au îmbunătățit).19

MEDICINA PAYURVEDICĂ ŞI MODERNĂ

În evaluarea medicinei ayurvedice după standardele moderne, cineva întâmpină o serie de dificultăți. În primul rând, există în natură o mare variație a cantității de substanțe farmacologic active din plante. În plus, multe constatări sunt mai mult subiective decât obiective. Omul de știință modern are dificultăți în a recunoaște experiențele subiective, deoarece nu a fost dezvoltată o metodologie de încredere pentru a măsura și reproduce astfel de experiențe. Totuși, experiența totală obiectivă, care ignoră complet subiectivul, poate fi greșită și chiar periculoasă.

Nu există obiectivitate completă. Ceea ce oamenii pretind ca atare este doar un acord între multe minți. Experiența subiectivă este limitată. Simțurile variază în abilități, iar realitatea pentru unul este irealitate pentru altul. Când folosiți instrumentele științei cantitative, tehnice pentru a descrie fenomenele biologice și ale sistemelor vii, se întâlnesc în curând limite. Trebuie impuse distincții artificiale pentru a reduce variabilele și a interpreta evenimentele neliniare în mod inteligibil.

Știința a confundat adesea harta cu realitatea reală. Luați exemplul vederii culorilor la albine. Ochiul unei albine este mai sensibil la lumina albastră, violetă și ultravioletă, în timp ce receptorii din ochiul uman detectează mai ușor lungimile de undă roșii, verzi și albastre. Astfel, albinele sunt aproape orbi la lumina roșie, iar oamenii sunt destul de orbi la lumina ultravioletă. Aceste caracteristici diferite fac ca membrii fiecărei specii să formeze o percepție complet diferită asupra aceluiași obiect. Culoarea, mai degrabă decât să fie o parte a „realității” unui obiect perceput, este o expresie a aparatului senzorial, determinată de modelul unic de conexiuni interneurale al fiecărei specii sau individ. Și mai interesant este faptul că, în cadrul aceleiași specii, percepția poate varia considerabil.

Filosofia ayurvedică poate părea cititorul contemporan ca fiind inutil de complexă pentru teritoriul conceptual pe care îl abordează. Cu toate acestea, este de fapt destul de succint și relevant pentru viața modernă. Preceptele sale au influențat multe sisteme de vindecare, inclusiv medicina naturistă, prin mai multe căi ale tradițiilor sale rădăcină. A apărut alături de sistemele cunoscute de primii perși și greci, precum și de chinezi. Medicina modernă este ea însăși o distilare a acestor tradiții bogate. Când se compară conceptele ayurvedice cu cele ale Europei preindustriale, devine evidentă multă similitudine.

P REZUMAT

Aici sunt prezentate doar câteva priviri ale Ayurveda. Acest sistem antic de medicină, dezvoltat de-a lungul secolelor, are un cadru consistent și logic și oferă instrucțiuni detaliate pentru păstrarea sănătății și tratamentul bolilor. Ayurveda s-a confruntat cu un eșec atunci când medicina modernă a supus toate cunoștințele unei verificări experimentale și statistice, care, deși utilă, este limitată de instrumentele disponibile și de percepțiile care stau la baza întrebărilor puse. Acum că s-au acumulat cunoștințe considerabile despre

fiziologia celulară și că există instrumente moderne de cercetare biomedicală mai sensibile, putem fi capabili să evaluăm conceptele Ayurveda mai eficient.

REFERINȚE

Gordon BL. Medicina în toată antichitatea. Philadelphia: FA Davis; 1949:313-354.

Rotter JI, Sones JQ, Samloff IM, et al. Boala ulceroasă duodenală asociată cu creșterea pepsinogenului I seric: o tulburare autozomal dominantă moștenită. N Engl J Med. 1979;300:63-66.

Walker WA. Manipularea antigenului de către intestin. Arch Dis Copil. 1978;53:527-531.

Tagesson C, Sjodahl R, Thoren B. Trecerea moleculelor prin peretele tractului gastrointestinal. Scand J Gastroent. 1978;13:519-524.

Gulabkunverba S. Charak Sutra 26, Charak Samhita. Societatea Ayurvedică: Jamnagar, India; 1949:124-141.

Ferstorm JD. Precursori dietetici și formarea neurotransmițătorilor cerebrali. Annu Rev Med. 1981;32:413-425.

Copen A, Shaw DM, Farrell MB. Potențarea efectului antidepresiv al unui inhibitor de monoaminoxidază de către triptofan. Lancet. 1963;1(7272):79-81.

Gelenberg AJ, Wojcik JD, Growden JH, și colab. Tirozina pentru tratamentul depresiei. Am J Psihiatul. 1980;137:622-623.

Sasdri RD, Gulabkunverba S. Charak Sutra

8. Societatea Ayurvedică: Jamnagar, India; 1949:105.

Budar Peth YJB. Sharangdhar Samhita, partea a II-a. YJ Dixit: Pune, India; 1908.

Satyavati GV, Raina MK, Sharma M. Plante medicinale din India. Vol. 1 și 2 New Delhi: Consiliul Indian de Cercetare Medicală; 1976.

Yogita G, Kalpana J, Bhushan P. Medicină tradițională la farmacogenomica modernă: tipul Ayurveda Prakriti și polimorfismul genei CYP2C19 asociat cu variabilitatea metabolică. Evid Based Complement Alternat Med. 2011:1-5:Arti- cle ID 249528. doi:10.1093/ecam/ nep2062009.

Bharat B. Aggarwal direcționarea, obezitatea indusă de inflamație și bolile metabolice de către curcumină și alte nutraceutice. Annu Rev Nutr. 2010;30:14.1- 14.27.

Hadden JW. Imunomodulatorii în imunoterapia cancerului și a altor boli. Trends Pharm Sci. 1982;3:191-194.

Srivastava R, Puri V, Srimal RC, et al. Efectul curcuminei asupra agregării trombocitelor și sintezei vasculare de prostaglandine. Arzneimittelforschung (Cercetarea medicamentelor). 1986;36:715-717.

Kumar S, Harris RJ, Seal CJ și colab. Un extract apos de rădăcină de withania somnifera inhibă formarea fibrilei de amiloid p in vitro. Phytother Res. 2011 mai 12:doi: 10.1002/ptr.3512.

Ziauddin M, Phansalkar N, Patki P, et al. Studii asupra efectelor imunomodulatoare ale Ashwagandha. J Etnofarmacol. 1996;50:69-76.

Gulati RK, Agarwal S, Agrawal SS. Studii hepatoprotectoare asupra Phyllanthus emblica Linn. și quercetină. Indian J Exp Biol. 1995;33:261-268.

Paranjpe P, Kulkarni PH. Eficacitatea comparativă a patru formulări ayurvedice în tratamentul acneei vulgare: o evaluare clinică dublu-orb, randomizată, controlată cu placebo. J Etnofarmacol.

1995;49:127-132.

LITTURĂ A MULTE

Budwar Peth YJB. Sharangdhai Samhita, Partea 1. Pune, India: Dixit. 1908.

Dahanukar SA, Date SG, Karainchikar SM. Efectul citoprotector al Terminalia chebula și al Asparagus racemosa asupra mucoasei gastrice. Droguri indiene. 1983;20:442-495.

Dahanukar SA, Karandikar SM. Evaluarea activității antialergice a Piper longum. Droguri indiene. 1984;21:377-383.

Gulabkunverba S, Charak Samhita și Sushruta Shamita. Chaunkamba Orientale, Varanasi. Jamnagar, India: Societatea Ayurvedică; 1980.

Kerup PVN. În: Bannerman RH, Burton J, Wen-Chieh C, eds. Medicină tradițională și acoperire medicală. Geneva: OMS; 1983:50-58.

Kulkarni RR, Patki PS, Jog VP, et al. Tratamentul osteoartritei cu o formulare herbominerală: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat. J Etnofarmacol. 1991;33:91-95.

Lad V. Ayurveda, știința autovindecării. Sante Fe, NM: Lotus Press; 1984.

Lad V. Ayurveda. O abordare medicală holistică. Sondă. 1987;26:293-297.

McIntosh RP. Importanța timpului în administrarea de hormoni și medicamente. Trends Pharm Sci. 1984;5:492-501.

Meerson FA. Adaptare, stres și profilaxie. New York: Springer-Verlag; 1984:86-93.

Rege NN, Dahanukar SA, Karandikar SM. Efectul hepatoprotector al Tinospora cordifolia împotriva afectarii hepatice induse de tetraclorură de carbon. Droguri indiene. 1984;21:544-580.

Singhal GD, Tripathi SN, Chaturvedi GN. Considerații fundamentale și de chirurgie plastică în chirurgia indiană antică. Vol. 1 Varanasi, India: Singhal Publications; 1981:15-16.

Srikantamurthy KR. Metode clinice în Ayurveda. Varanasi, India: Chaukhambha Orientalia; 1983.

Thakkar C. Ayurveda, arta indiană și știința medicinei. New York: Noble Offset Printers; 1974.

Medicina botanică — o perspectivă modernă

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Termenul de plantă se referă la o plantă folosită în scopuri medicinale. Sunt plantele medicinale eficienți sau utilizarea lor este doar o reflectare a folclorului, a teoriilor învechite și a mitului? Pentru cei neinformați, plantele medicinale sunt considerate în general medicamente ineficiente utilizate înainte de apariția unor medicamente sintetice mai eficiente. Pentru alții, ierburile sunt pur și simplu surse de compuși de izolat și apoi comercializați ca medicamente. Cu toate acestea, pentru unii, ierburile și extractele brute de plante sunt medicamente eficiente care trebuie respectate și apreciate.

Pentru mulți oameni din lume, medicamentele pe bază de plante sunt singurii agenți terapeutici disponibili. La sfârșitul anilor 1990, Organizația Mondială a Sănătății a estimat că aproximativ 80% din populația lumii se bazează pe plante pentru nevoile de îngrijire primară a sănătății.1 Această utilizare pe scară largă a medicamentelor din plante nu este

limitată la țările în curs de dezvoltare, deoarece s-a estimat că 70% din toți medicii din Franța și Germania prescriu în mod regulat preparate din plante.

Deși medicina pe bază de plante a existat încă de la începutul timpurilor, cunoștințele despre modul în care plantele afectează de fapt fiziologia umană rămân în mare parte neexplorate. Mulți indivizi își formulează viziunea despre medicina pe bază de plante bazate pe opinie, filozofie și ideologie. Acest capitol urmărește să faciliteze o viziune informată asupra medicinei pe bază de plante. Se discută trecutul și viitorul medicamentelor pe bază de plante. Credem că evoluția continuă a tradiției medicinei pe bază de plante poate fi realizată doar în contextul cercetării științifice continue.

În întreaga lume, dar mai ales în Europa, Statele Unite, Canada, Australia și Japonia, a avut loc o renaștere extraordinară în utilizarea și aprecierea plantelor medicinale în ultima parte a secolului al XX-lea. De exemplu, în Statele Unite, vânzarea produselor pe bază de plante a crescut vertiginos de la 200 de milioane de dolari în 1988 la peste 3,5 miliarde de dolari în 1997, înainte de a se stabiliza în intervalul de 4 miliarde de dolari pe an (Tabelul 33-1). În cadrul Comunității Europene vânzările anuale au depășit 7 miliarde USD în 1997.2

Renașterea medicinei pe bază de plante, în special în țările dezvoltate, se bazează în mare parte pe un interes reînnoit al publicului și al cercetătorilor științifici. În ultimii 20 până la 30 de ani, a existat o creștere uriașă a informațiilor științifice referitoare la plante, extracte brute de plante și diferite substanțe din plante ca agenți medicinali. De exemplu, o căutare PubMed a termenului „medicament pe bază de plante” a dat peste 1300 de accesări în 2010. Cu toate acestea, numărul de studii despre medicamentele botanice este mult mai mare. De exemplu, au fost publicate 130 de studii numai despre Ginkgo biloba în 2010.

P ROLUL PLANTELOR IN FARMACIA MODERNA

Plantele joacă încă un rol major în farmacia modernă. În ultimii 50 de ani, aproximativ 25% din toate medicamentele eliberate pe bază de rețetă din Statele Unite și din alte țări dezvoltate au conținut constituenți activi obținuți din plante. Digoxina, codeina, colchicina, morfina, vincristina și yohimbina sunt câteva exemple populare. Multe preparate fără prescripție medicală (OTC) sunt, de asemenea, compuse din compuși vegetali. Farmacognozia, studiul medicamentelor naturale și al constituenților acestora, joacă un rol major în dezvoltarea actuală a medicamentelor. Din păcate, calea standard de aprobare a unui medicament este un proces care durează de obicei 10 până la 18 ani, la un cost total de aproximativ 250 milioane USD (Tabelul 33-2).

Deoarece o plantă nu poate fi brevetată, plantele sunt verificate pentru activitatea biologică și apoi așa-numiții constituenți „activi” (compuși) sunt izolați și de obicei

TABELUL 33-1 Vânzări totale estimate de plante medicinale în Statele Unite 1994-2005

Date de la Ferrier GKL, Thwaites LA, Rea PR, et al. Vânzări de suplimente botanice pe bază de plante și plante pentru consumatori din SUA. Nutr Business J. 2006. http://www.nutritionbusiness.com.

TABELUL 33-2 Exemple clasice de medicamente din plante cu o corelație cu utilizarea lor tradițională

Date de la De Smet PA. Drugs 1997;54:801-840.

modificat chimic pentru a produce substanțe unice. Dacă compusul este suficient de puternic, compania de medicamente începe procesul de a obține aprobarea Food and Drug Administration (FDA). Din 520 de medicamente noi aprobate de FDA sau de entități comparabile din țările dezvoltate, 30 proveneau direct din surse de produse naturale și alte 173 erau fie semisintetice dintr-o sursă naturală, fie modelate după un compus natural.1

Din cauza cheltuielilor și a lipsei de protecție prin brevet, puține evaluări clinice au fost făcute înainte de 1980 pe plante întregi sau extracte de plante brute ca agenți medicinali în sine. Un factor cheie în contribuția la mai multe cercetări în domeniul medicamentelor pe bază de plante după această perioadă a fost dezvoltarea în Europa a politicilor și practicilor de reglementare care au făcut ca companiile să facă cercetare fezabilă din punct de vedere economic. De exemplu, în Germania, reglementările permit comercializarea produselor pe bază de plante cu mențiuni de droguri dacă se dovedește că sunt sigure și eficiente.3 Dacă produsul pe bază de plante este disponibil pe bază de rețetă sau OTC se bazează pe aplicarea și siguranța utilizării. Produsele pe bază de plante vândute în farmacii sunt rambursate prin asigurare dacă sunt prescrise de un medic.

Dovada cerută de un producător din Germania pentru a ilustra siguranța și eficacitatea unui produs pe bază de plante este mai puțin (și mai adecvată) decât dovada cerută de FDA pentru medicamentele din Statele Unite. În Germania, o comisie specială (Comisia E) a elaborat o serie de 400 de monografii despre produse pe bază de plante similare cu monografiile OTC din Statele Unite. Un produs pe bază de plante este considerat sigur și eficient dacă un producător îndeplinește cerințele de calitate ale monografiei sau produce dovezi suplimentare de siguranță și eficacitate care pot include date din literatura existentă, informații anecdotice de la medicii practicieni și studii clinice limitate. În schimb, în Statele Unite, extractele care sunt identice cu cele aprobate în Germania ca medicamente sunt disponibile ca „suplimente alimentare”, dar producătorilor le este interzis să facă orice afirmație terapeutică pentru produsele lor. Nu sunt permise afirmații medicamentoase pentru majoritatea produselor pe bază de plante din Statele Unite, deoarece FDA cere același standard de dovezi absolute ca și pentru noile medicamente sintetice. Până acum, FDA a respins ideea de a înființa un „comitet consultativ de experți” independent pentru dezvoltarea de monografii similare monografiilor Comisiei E din Germania, precum și alte idei pentru a crea un cadru adecvat pentru comercializarea produselor pe bază de plante în Statele Unite.

Sistemul de monografie din Germania a permis companiilor să-și comercializeze produsele în conformitate cu orientările Comisiei E. Având capacitatea de a face afirmații adecvate, multe companii au obținut succes cu produsele lor și li s-a permis să finanțeze cercetarea

necesară pentru a obține o mai mare acceptare în medicina convențională. Utilizarea extractului de sunătoare în tratamentul depresiei este un exemplu perfect pentru a ilustra modul în care monografiile Comisiei E au condus la o documentare semnificativă a eficacității plantelor cu o lungă istorie de utilizare populară pentru depresie.

Când monografia Comisiei E pentru sunătoare a apărut în 1984, a identificat hipericina constituent ca constituent activ și a permis utilizarea medicinală a plantei (în doze medii de 2 până la 4 g plantă sau 0,2 până la 1 mg hipericină totală) pentru depresie, anxietate sau excitare nervoasă.

Inițial, s-a crezut că hipericina a acționat ca un inhibitor al enzimei monoaminoxidază, ducând astfel la creșterea monoaminelor din sistemul nervos central, cum ar fi serotonina și dopamina. Cu toate acestea, sa demonstrat mai târziu că sunătoarea nu inhibă monoaminoxidaza in vivo.4 Activitățile antidepresive par să fie legate mai mult de inhibarea recaptării serotoninei, așa cum se întâmplă cu medicamentele Prozac, Paxil și Zoloft; modularea funcției neuroendocrine; reglarea în jos a receptorilor Ș-adrenergici; și reglarea în sus a receptorilor serotoninei în zonele creierului care sunt implicate în depresie.4,5 În plus, se pare că, deși hipericina este un marker important, se crede că alți compuși precum flavonoidele joacă, de asemenea, un rol major în farmacologia sunătoarei. Punctul cheie aici este că înțelegerea și documentarea ulterioară a eficacității clinice a extractului de sunătoare a fost în mare parte rezultatul direct al unui stimulent comercial creat de existența Comisiei E.6

Știința a alimentat „Renașterea pe bază de plante"

Îmbunătățirile în tehnicile analitice și farmacologia modernă au oferit cercetătorilor instrumentele și înțelegerea necesare pentru a evalua în mod corespunzător medicamentele pe bază de plante. Îmbunătățirile tehnicilor de cultivare a plantelor și ale calității extractelor din plante (controlul calității și standardizarea) au condus, de asemenea, la dezvoltarea unor medicamente eficiente din plante. Aceste progrese au creat o renaștere în aprecierea și utilizarea plantelor medicinale. Se pare că știința și medicina au avansat în sfârșit la un nivel în care natura poate fi mai degrabă apreciată decât redusă. Investigația științifică a medicamentelor din plante înlocuiește o parte din misterul și romantismul plantelor medicinale cu o mai bună înțelegere a modului în care funcționează plantele medicinale. În urmă cu treizeci de ani, era imposibil să se determine exact modul în care plantele medicinale își promovau efectele vindecătoare, deoarece știința analitică nu avansa la un nivel suficient de sofisticare. Acest punct este bine ilustrat de faptul că principalul mecanism de acțiune responsabil pentru efectul antiinflamator al aspirinei nu a fost înțeles până la începutul anilor 1970, iar mecanismul său de acțiune pentru ameliorarea durerii nu a fost încă pe deplin înțeles.

Deoarece mecanismul de acțiune terapeutică al unei anumite plante nu a putut fi pe deplin dedus, multe medicamente eficiente din plante au fost etichetate în mod eronat ca neavând activitate farmacologică. Acum, cercetătorii dotați cu o mai bună înțelegere și o tehnologie

mai sofisticată redescoperă minunea plantelor ca agenți medicinali. O mare parte din înțelegerea sporită este, în mod interesant, rezultatul cercetării medicamentelor sintetice.

De exemplu, una dintre clasele moderne de medicamente este blocantele canalelor de calciu. Acești agenți blochează intrarea calciului în celulele musculare netede, inhibând astfel contracția și promovând relaxarea musculară. Medicamentele care blochează canalele de calciu sunt utilizate în prezent în tratamentul hipertensiunii arteriale, anginei, astmului și a altor afecțiuni asociate cu contracția mușchilor netezi. Ele reprezintă o etapă foarte evoluată a farmaciei moderne de medicamente. După ce medicamentele cu canale de calciu au devenit mai bine înțelese, s-a descoperit că multe plante medicinale conțin componente care posedă activitate de blocare a canalelor de calciu. În cele mai multe cazuri, utilizarea istorică a acestor plante a corespuns activității lor de blocare a canalelor de calciu.

Pe lângă faptul că posedă activitate farmacologică înțeleasă în prezent, multe plante au acțiuni farmacologice care nu sunt în concordanță cu înțelegerea farmacologică modernă. De exemplu, adesea o plantă pare să afecteze mecanismele de control homeostatic pentru a ajuta la normalizarea multor procese corporale. Când există o hiperstate, planta are un efect de scădere, iar când există o ipostată, are un efect de întărire. Această acțiune este total derutantă pentru farmacologii ortodocși, dar nu și pentru herbalistii cu experiență care au folosit termeni precum alterativ, amfoter, adaptogen sau tonic pentru a descrie acest efect.

Avantajele medicamentelor pe bază de plante

În general, se crede că preparatele din plante au trei avantaje majore: costuri mai mici, efecte secundare mai puține și efecte medicinale care tind să normalizeze funcția fiziologică. Atunci când este utilizat cel mai eficient, mecanismul de acțiune al unei plante corectează adesea cauza de bază a unei tulburări. În schimb, un medicament sintetic este adesea conceput pentru a atenua simptomul sau efectul fără a aborda cauza de bază. Interesant este că cercetările au arătat adesea pentru multe plante că întreaga plantă sau extractul brut este mult mai eficient decât constituenții izolați. În multe cazuri, componentele multiple produc acțiuni farmacologice multiple.

Medicina pe bază de plante va juca cu siguranță un rol major în medicina viitoare. Pe măsură ce medicina modernă dobândește mai multe cunoștințe și înțelegeri despre sănătate și boală, adoptă terapii care sunt mai naturale și mai puțin toxice. Modificarea stilului de viață, reducerea stresului, exercițiile fizice, meditația, schimbările dietetice și multe alte terapii naturiste tradiționale devin mult mai populare în cercurile medicale standard. Aceasta ilustrează schimbarea de paradigmă care are loc în medicină.

Odată cu progresul continuu în știință și tehnologie, a existat o îmbunătățire semnificativă a calității medicamentelor pe bază de plante disponibile și a înțelegerii utilizării lor clinice optime. Îmbunătățirile tehnicilor de cultivare, împreună cu îmbunătățirea controlului calității și standardizarea potenței, vor continua să crească eficacitatea medicamentelor pe bază de plante.

P STUDIUL MEDICINII PLANTELOR

Studiul medicinei pe bază de plante se întinde pe largimea farmacologiei, studiul istoriei, sursei, proprietăților fizice și chimice, mecanismelor de acțiune, absorbție, distribuție, biotransformare, excreție și utilizări terapeutice ale „medicamentelor”. În multe privințe, investigația farmacologică a plantelor medicinale este abia la început. Acest manual este plin de exemple de plante medicinale a căror utilizare istorică este justificată de noi investigații asupra farmacologiei sale.

Istoria medicinei pe bază de plante

Istoria utilizării plantelor ca medicamente este plină de povești interesante și fapte fascinante. Evoluția care a avut loc în medicina pe bază de plante de-a lungul secolelor abia începe să fie recunoscută pe măsură ce medicamentele mai naturale câștigă acceptare. Interesant este că această acceptare este în mare măsură rezultatul unei investigații științifice sporite.

Există o tendință de a utiliza substanțe naturale, inclusiv compuși găsiți în corpul uman, cum ar fi interferonul, interleukina, insulina și hormonul de creștere uman, precum și alimentele, componentele alimentare, ierburile și compușii din plante. Din ce în ce mai mulți cercetători descoperă proprietățile vindecătoare extraordinare ale acestor compuși naturali și avantajele lor față de medicamentele sintetice și chirurgia în tratamentul multor afecțiuni de sănătate. Prin aceste investigații științifice, se conturează o tendință către medicina naturală. Pentru a aprecia mai bine această tendință evolutivă, această secțiune prezintă câteva dintre aspectele istorice ale medicinei pe bază de plante. Multe dintre următoarele sunt derivate din Farmacia verde a lui Barbara Griggs: O istorie a medicinei pe bază de plante?

La Început

Plantele au fost folosite ca medicamente încă de la începutul vieții animale. Se crede că utilizarea inițială a plantelor ca medicamente de către oameni a fost rezultatul radiesteziei „instinctive”. Animalele din sălbăticie oferă încă dovezi că acest fenomen are loc. Animalele, cu câteva excepții notabile, mănâncă plante care le vindecă și evită plantele care le fac rău. Probabil că și oamenii au posedat acest instinct la un moment dat.

Pe măsură ce civilizațiile s-au dezvoltat, bărbații și femeile de medicină erau responsabili pentru transmiterea informațiilor despre ierburi către succesorii lor. Înainte de apariția limbajului scris, această informație a fost transmisă prin mijloace verbale și experiențiale.

Pe lângă radiestezia instinctivă, se credea în mod obișnuit că plantele au fost semnate de „creator” cu vreun indiciu vizibil sau de altă natură care ar indica utilizarea lor terapeutică. Acest concept este denumit în mod obișnuit „doctrina semnăturilor”. Exemple comune ale acestei doctrine sunt următoarele:

Panax ginseng (ginseng): rădăcinile sale seamănă puternic cu o figură umană, iar utilizarea sa generală este ca tonic.

Caulophyllum thalictroides (cohosh albastru): ramurile sale sunt dispuse ca membrele în spasm, indicând utilitatea sa în tratamentul spasmului muscular.

Sanguinaria canadensis (rădăcină de sânge): rădăcinile și seva au o culoare frumoasă a sângelui, care corespunde utilizării sale tradiționale ca „purificator de sânge”.

Lobelia inflata (lobelia): florile sale au forma unui stomac, corespunzând calităților sale emetice.

Hydrastis canadensis (goldenseal): rădăcina sa galben-verde semnifică utilizarea sa în icter, precum și în procesele infecțioase.

Toate aceste utilizări au fost confirmate de cercetări recente.

Materia Medica

Odată cu dezvoltarea limbajului scris, materia medicas (cărți care conțin informații de prescriere despre ierburi) a devenit vehiculul de transmitere a informațiilor despre utilizarea medicinală a ierburilor către viitorii herboriști. Materia medicas a fost înregistrată în China antică, Babilon, Egipt, India, Grecia și alte părți ale lumii. Din aceste materiale medicale, este destul de evident că medicamentele pe bază de plante erau terapii foarte respectate în cele mai vechi timpuri.

Influența lui Galen

Niciun sistem, reguli sau clasificare a materialului medicinal din plante occidentale nu a existat până în secolul I d.Hr., când Galen, medicul grec care a fondat fiziologia experimentală, și-a stabilit sistemul de reguli și clasificare. Clasificarea lui Galen s-a bazat pe medicina hipocratică (adică, echilibrul celor patru umori: sânge, bilă galbenă și neagră și flegmă) și o credință profundă într-o natură binefăcătoare. Deși sistemul său este considerat grav defectuos în lumina cunoștințelor medicale moderne, Galen este considerat istoric a fi fondatorul plantelor științifice.

Galen a evaluat și clasificat fiecare plantă în funcție de relația ei cu teoria medicală hipocratică. Deși bazat inițial pe principiile hipocratice, Galen și-a construit propriul sistem elaborat și rigid de medicină. Lucrarea lui Galen a însemnat și începutul unei diviziuni clare între medicul profesionist și vindecatorul tradițional. Deoarece numai cei bine educați puteau înțelege sistemul lui Galen și, chiar și cu cea mai bună școală, acesta a rămas un mister pentru mulți, toate provocările la adresa medicului profesionist au fost efectiv eliminate de dogme.

Sistemul lui Galen a dominat gândirea medicală europeană timp de 1500 de ani. Poate că dacă Imperiul Roman ar fi continuat să înflorească, alții ar fi apărut pentru a dezvolta teorii alternative. În schimb, medicina galenică a domnit necontestat pe tot parcursul Evului Mediu. Până în secolul al XIX-lea, medicul „profesionist”, încrezător în cunoștințele sale presupuse superioare, a dus filozofia galenică la o extremă probabil niciodată imaginată de Galen, prin adoptarea sângerării, epurării și administrării medicamentelor exotice. Acest

lucru era în contrast direct cu utilizarea răbdătoare de către vindecătorul tradițional a ierburilor tradiționale și cu credința extraordinară în puterea vindecătoare a naturii.

Ciuma Neagră și Sifilisul

Deși medicina galenica a dominat Evul Mediu, medicina pe bază de plante era încă profund înrădăcinată în cultura europeană. Ciuma Neagră din 1348 poate fi începutul schimbării în gândirea medicală, deoarece medicina convențională era total inutilă. Pe măsură ce aproape o treime dintre europeni au murit în timpul acestei ciumă, publicul a început să-și piardă încrederea în medicina galenică. Aproape 150 de ani mai târziu, o altă lovitură a fost dată medicinei galenice, când sifilisul a devenit problema medicală majoră. Spre deosebire de Moartea Neagră, pacienții cu sifilis au avut tendința de a supraviețui mai mult, oferind medicilor mai mult timp pentru a experimenta tratamente. În acest moment, a început probabil cea mai mare farsă din istoria medicinei. Mercurul a devenit tratamentul medical standard pentru sifilis, în ciuda faptului că până și Galen a considerat mercurul prea otrăvitor pentru a fi folosit.

Sifilisul a deschis totuși ușa pentru utilizarea unor noi plante medicinale din America. Un medic francez, Nicholas Monardes, a publicat o relatare cuprinzătoare despre sarsaparila și alte câteva medicamente „noi" în tratamentul sifilisului în 1574. Mulți europeni de la acea vreme credeau că sifilisul a venit în Europa din Indiile de Vest cu marinarii lui Columb și, pentru că exista o credință generală că orice boală era nativă într-o țară, ar putea fi cultivată numai de plante medicinale în această țară. sarsaparila să devină un remediu popular. Deoarece tratamentul standard al sifilisului a fost folosirea mercurului, care deseori ducea la o morbiditate mai mare decât sifilisul, sarsaparila a fost o alternativă binevenită. În ciuda entuziasmului inițial, cura de sarsaparila lui Monardes și-a pierdut în cele din urmă favoarea, probabil din cauza altor componente din cură; în special, pacienții au fost ținți într-o cameră caldă timp de 30 de zile și pentru următoarele 40 de zile au fost obligați să se abțină de la vin și de la actul sexual.

Deși popularitatea publică a sarsaparilei a scăzut, aceasta a continuat să fie folosită în tratamentul sifilisului. În timpul operațiunilor militare din Portugalia în 1812, un inspector general britanic al spitalelor a remarcat că soldații portughezi care sufereau de sifilis care au folosit sarsaparila și-au revenit mult mai repede și mai complet decât omologii lor britanici care au fost tratați cu mercur.

Sarsaparilla a fost folosită și de chinezi în tratamentul sifilisului. Observațiile clinice ulterioare din China ar demonstra, prin utilizarea testelor de sânge, că sarsaparila este eficientă în aproximativ 90% din cazurile de sifilis acut și 50% din cazurile de sifilis cronic.

Deși sarsaparila a fost în mod clar mai benefică decât mercurul în tratamentul sifilisului, mercurul a fost tratamentul medical standard de alegere timp de mai bine de patru secole și jumătate. Unii istorici au afirmat că „folosirea mercurului în tratamentul sifilisului poate fi cea mai colosală păcăleală comisă vreodată" din istoria medicinei. Mercurul a reprezentat un nou tip de medicament, unul formulat și preparat într-un laborator folosind noile tehnici

ale chimiei. A ajutat la pregătirea drumului pentru viitoarele medicamente sintetice și minerale în detrimentul medicamentelor pe bază de plante.

Provocări ale medicinei galenice

Anii 1500 au văzut, de asemenea, o provocare puternică pentru medicina galenică din cercurile tradiționale. Mai exact, Paracelsus, un alchimist care credea cu tărie în doctrina semnăturilor, a fost responsabil pentru întemeierea medicinei farmaceutice moderne. Paracelsus este probabil cel mai amintit pentru dezvoltarea laudanumului (tinctura de opiu). După Paracelsus, preparatele și tratamentele galenice au căzut foarte mult în disgrație.

În cercurile publice, medicina pe bază de plante își recăpăta și un oarecare respect. La începutul anilor 1600, Culpepper, un farmacist englez, și-a publicat cartea The English Physician. În loc să ceară pacienților să cumpere medicamente exotice sau importate scumpe, Culpepper a recomandat ierburile pe care clienții și cititorii săi le aveau cultivate în propriile lor curți. Deși filosofia pe bază de plante a lui Culpepper se bazează pe raționalizări astrologice, ea a consolidat o puternică tradiție engleză a medicinei pe bază de plante domestice. Acest lucru a venit într-un moment în care medicii profesioniști începeau să disprețuiască medicina pe bază de plante.

Între timp, în America în anii 1600 și 1700, ierburile folosite în mod tradițional de nativii americani au devenit destul de populare, în special în tratamentul malariei și scorbutului. Medicina pe bază de plante a continuat să câștige și mai mult respect la sfârșitul anilor 1700, așa cum este exemplificat de descrierea clasică a digitalicei făcută de medicul englez Withering. Cu toate acestea, mercurul, sângerarea și epurarea au fost încă tratamentele medicale „standard”, reprezentate de moartea lui George Washington din cauza complicațiilor apărute în timpul tratamentului unei dureri de gât (adică a fost sângerat până la moarte).

Mișcările thomsoniene și eclectice

La începutul anilor 1800, medicina standard ar fi fost gata să reconsidere remediile tradiționale pe bază de plante, dar apoi a apărut mișcarea thomsoniană. Samuel Thomson (1769-1843) a brevetat un sistem de medicină pe bază de plante care, în 1839, a revendicat peste 3 milioane de adepți fideli. Deși Thomson a readus în medicină ideea hipocratică vitalistă a vis medicatrix naturae și a câștigat un sprijin public larg pentru utilizarea plantelor medicinale, mișcarea thomsoniană a fost probabil în detrimentul reformei medicale.

Thomsonienii au devenit blocați în prejudecăți și dogme și au insistat că toate cunoștințele medicale sunt complete și pot fi găsite în lucrările lui Thomson. Aceste și alte afirmații au stârnit dispreț, indignare, furie și resentimente în medicul obișnuit din America de Nord. Frecvent bazate pe epurare prin utilizarea emeticelor pe bază de plante, tratamentele lui Thomson erau adesea la fel de dure ca și tratamentele standard ale vremurilor (pentru discuții suplimentare, vezi capitolul 4).

În timpul anilor 1800, mişcarea eclectică a încercat să creeze o punte între gândirea medicală standard, thomsonianism și medicamentele tradiționale pe bază de plante. În loc să atace sistemul medical existent, mişcarea eclectică a căutat să aducă reforme prin educarea medicilor despre utilizarea medicamentelor pe bază de plante. Au fost înființate mai multe colegii medicale eclectice și, pentru o vreme, s-a părut că mişcarea eclectică a făcut progrese în încercarea ei de a reforma sistemul medical din interior.

Totuși, mişcarea a eșuat în cele din urmă. Mai mulți factori au fost probabil responsabili pentru aceasta: o scindare a rândurilor, care a diluat mişcarea; măsuri dure precum mercurul, calomelul și sângerarea au fost în cele din urmă eliminate de către medicul profesionist convențional, din cauza scăderii bolilor infecțioase ca urmare a îmbunătățirii igienei și igienei; și, poate cel mai important, eșecul de a înființa și susține școli medicale de calitate.

Raportul Flexner despre educația medicală din 1910 a scris o condamnare pentru eclectici; până în 1920, șapte din cele opt școli care existau înainte să se închidă raportul, ultima școală închizându-se în 1938. Între timp, școlile standard de medicină, ajutate de Fundația Rockefeller, au înflorit, promovând creșterea industriei farmaceutice moderne și aproape monopolul actual al profesiei medicale.

Creșterea industriei farmaceutice

Deoarece o plantă nu poate fi brevetată, au fost făcute puține cercetări înainte de ultima parte a secolului al XX-lea. În schimb, firmele farmaceutice și cercetătorii au verificat plantele pentru activitatea biologică și apoi așa-numiții constituenți activi au fost izolați și modificați chimic pentru a produce compuși unici, brevetabili. Spre consternarea cercetătorilor a fost descoperirea că, în multe cazuri, constituenții izolați erau mai puțin activi din punct de vedere biologic decât planta brută. Deoarece planta brută nu a oferit nicio recompensă economică firmei farmaceutice americane, planta brută sau extractul nu a ajuns niciodată pe piață. În schimb, politicile europene privind medicamentele pe bază de plante au făcut ca firmele să poată cerceta și dezvolta fitofarmaceutice din punct de vedere economic. Politicile din Statele Unite au contribuit la creșterea extraordinară a industriei farmaceutice și la pierderea aprecierii și a respectului pentru medicina pe bază de plante.

Industria plantelor medicinale a agravat și mai mult problema prin faptul că nu a furnizat produse din plante de calitate sau nu a profitat de progresele tehnologice care au permis standardizarea constituenților chimici. Planta care exemplifica cel mai bine eșecul de a adopta tehnici de standardizare este digitala. Un lot de digitalică brută ar putea avea un nivel scăzut de constituenți activi, făcând planta brută ineficientă, în timp ce următorul lot ar putea fi neobișnuit de mare în constituenți activi, ducând la toxicitate sau chiar moarte, atunci când sunt utilizate cantități standard. Lipsa standardizării a făcut mai ușor pentru firmele farmaceutice din SUA să își raționalizeze nevoia economică de a izola, purifica și modifica chimic constituenții activi ai digitalicei, astfel încât să poată comercializa acești compuși ca medicamente. Problema cu utilizarea constituentului activ pur este că intervalul de dozare sigur este mai mic: toxicitatea digitalică și moartea au crescut dramatic ca urmare

a purificării. Toxicitatea a fost un factor mai puțin la utilizarea plantei brute, deoarece consumul excesiv de doze potențial toxice a dus la vărsături sau diaree, evitându-se astfel tulburările cardiace severe și moartea care apar acum cu medicamentele glicozide cardiace pur digitalice.

Din fericire, mai multe firme farmaceutice europene și asiatice au început să se specializeze în fitofarmaceutice în a doua jumătate a secolului al XX-lea. Aceste companii au jucat un rol proeminent în cercetarea, dezvoltarea și promovarea medicamentelor pe bază de plante.

Cercetările demonstrează că extractele brute au adesea beneficii terapeutice mai mari decât constituentul „activ" izolat. Acest lucru este cunoscut de mult în alte părți ale lumii, dar în această țară, medicamentele izolate din plante sunt încă considerate ca având cel mai mare efect terapeutic. Acest mit este treptat erodat pe măsură ce cunoștințele noastre despre medicamente pe bază de plante crește.

Dacă tehnicile actuale de standardizare ar fi fost disponibile la începutul acestui secol, este posibil ca multe medicamente actuale eliberate pe bază de rețetă să fie extracte din plante în loc de constituenți activi izolați și modificați sau substanțe chimice sintetice.

p COMENTARII FINALE

Deși viitorul pare extrem de promițător pentru medicina pe bază de plante, în cele din urmă creșterea și succesul continuu vor fi determinate de următoarele:

Continuarea cercetării științifice și a cercetării clinice

Adoptarea de către producători a standardelor de calitate recunoscute

Reglementări guvernamentale care permit afirmații terapeutice semnificative

REFERINȚE

De Smet PA. Rolul medicamentelor derivate din plante și al medicamentelor pe bază de plante în asistența medicală. Droguri. 1997;54:801-840.

Mahady GB. Armonizarea globală a mențiunilor de sănătate pe bază de plante. J Nutr. 2001;131(suppl 3):1120S-1123S.

Keller K. Cerințe legale pentru utilizarea medicamentelor fitofarmaceutice în Republica Federală Germania. J Etnofarmacol. 1991;32:225-229.

Thiede HM, Walper A. Inhibarea MAO și COMT prin extracte de hipericum și hipericină. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7:S54-S56.

Perovic S, Muller WEG. Profilul farmacologic al extractului de hypericum. Efectul captării serotoninei de către receptorii postsinaptici. Arzneim Forsch. 1995;45:1145-1148.

Butterweck V. Mecanismul de acțiune al sunătoarei în depresie: ce se știe? Medicamente pentru SNC. 2003;17:539-562.

Griggs B. Farmacia verde. O istorie a medicinei pe bază de plante. Londra: Robert Hale; 1981.

Medicina botanică—Înțelegerea preparatelor pe bază de plante

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Aplicarea clinică a medicinei botanice implică utilizarea diferitelor preparate din plante. Așa fiind, este imperativ ca practicienii și medicii care folosesc medicamente pe bază de plante să înțeleagă diferențele dintre diferitele forme. Preparatele din plante comerciale sunt ierburi întregi proaspete și uscate, ceaiuri, tincturi, extracte fluide și tablete sau capsule. În plus, sucurile, compușii purificați și fracțiunile specifice ale plantelor (de exemplu, preparatele din uleiuri volatile) pot fi considerate și medicamente pe bază de plante. Fiecare formă are avantaje și dezavantaje și diferite moduri de a-și exprima puterea medicinală. Orice formă poate fi un medicament eficient atâta timp cât poate furniza o doză eficientă de compuși activi. Următoarea secțiune trece în revistă principalele forme de extracție, discută beneficiile extractelor botanice standardizate și subliniază importanța furnizării unui nivel eficient clinic de compuși activi, indiferent de forma preparatului pe bază de plante.

Tipuri de extracte

Un extract este o formă concentrată de plantă obținută prin amestecarea plantei brute cu un solvent adecvat (cum ar fi alcool sau apă, sau ambele). Un progres major în industria plantelor medicinale a fost îmbunătățirea proceselor de extracție și concentrare.

Când un pliculet de ceai din plante este înmuiat în apă fierbinte, este de fapt un tip de extract din plante cunoscut sub numele de infuzie. Apa servește ca solvent în îndepărtarea unora dintre proprietățile medicinale din plantă. Ceaiurile sunt adesea surse mai bune de compuși biodisponibili decât ierburile sub formă de pudră, dar sunt relativ slabe în acțiune în comparație cu tincturile, extractele fluide și extractele solide. Aceste forme sunt utilizate în mod obișnuit de către publicul laic și de către practicienii din plante medicinale pentru efecte medicinale.

Tincturile sunt de obicei făcute folosind un amestec de alcool și apă ca solvent. Planta este înmuiată în solvent pentru o anumită perioadă de timp, în funcție de plantă. Această înmuiere este de obicei de la câteva ore până la zile; cu toate acestea, unele ierburi pot fi înmuiate pentru perioade mult mai lungi de timp. Soluția este apoi presată, dând tinctura.

Extractele fluide sunt similare cu tincturile, dar mai concentrate decât. Deși sunt fabricați cel mai adesea din amestecuri hidroalcoolice, pot fi utilizați și alți solvenți (de exemplu, oțet, glicerină, propilen glicol). Extractele fluide comerciale sunt de obicei realizate prin distilarea unei părți din alcool, de obicei prin utilizarea unor metode care nu necesită temperaturi ridicate, cum ar fi distilarea în vid și filtrarea în contracurent. Cu toate acestea, unii producători mici produc extracte fluide într-un mod similar cu tincturile prin percolare la temperatura camerei.

Un extract solid este produs prin concentrarea suplimentară a extractului prin mecanismele descrise mai devreme pentru extractele fluide, precum și prin alte tehnici, cum ar fi evaporarea în strat subțire. Solventul este îndepărtat complet, lăsând un extract vâscos (extract solid moale) sau un extract solid uscat, în funcție de plantă, porțiune de plantă, solvent și procesul de uscare (dacă este cazul). Extractul solid uscat, dacă nu este deja sub formă de pulbere, poate fi măcinat în granule grosiere sau o pulbere fină. Un extract solid poate fi, de asemenea, diluat cu alcool și apă pentru a forma un extract fluid sau tinctură.

Punctele forte ale extractelor

Potențele sau punctele forte ale extractelor din plante sunt, în general, exprimate în două moduri. Dacă ele conțin principii active cunoscute, punctele lor forte sunt exprimate în mod obișnuit în ceea ce privește conținutul acestor principii active. În caz contrar, puterea este exprimată

în ceea ce priveşte concentrarea lor. De exemplu, tincturile se fac de obicei la o concentrație de 1:5 până la 1:10. Aceasta înseamnă că o parte din plantă (în grame) este înmuiată în cinci părți solvent (în mililitri de volum), ceea ce înseamnă că există de cinci ori mai multă cantitate de solvent (alcool/apă) într-o tinctură decât există material din plante. Extractele fluide sunt de obicei 1:1.

O concentrație de 4:1 înseamnă că o parte a extractului este echivalentă cu sau este derivată din patru părți din planta brută. Aceasta este concentrația tipică a unui extract solid. O cantitate de 1 g de extract 4:1 este concentrată din 4 g de plantă brută.

De obicei, 1 g dintr-un extract solid 4:1 este echivalent cu 4 ml dintr-un extract fluid și cu 20 până la 40 ml dintr-o tinctură. Unele extracte solide sunt concentrate până la 100:1, ceea ce înseamnă că ar fi nevoie de aproape 100 g de plantă brută sau 100 ml de extract fluid sau 1 L de tinctură, pentru a furniza o cantitate egală de material vegetal într-un g de extract 100:1.

Determinarea calității

Înainte de anii 1980, calitatea extractului produs era adesea dificil de determinat, deoarece multe dintre principiile active ale plantelor erau necunoscute. Cu toate acestea, progresele în procesele de extracție, cuplate cu metode analitice îmbunătățite, au redus această problemă a controlului calității.1,2 Metoda de concentrare de exprimare a puterii unui extract nu măsoară cu exactitate potența deoarece pot exista variații mari între tehnicile de

fabricație și materiile prime. Folosind o plantă de înaltă calitate (adică, bogată în compuși activi), este posibil să aveți o plantă uscată, tinctură sau extract fluid mai puternic în comparație cu extractul solid care a fost făcut dintr-o plantă de calitate inferioară. Standardizarea extractelor de plante pentru constituenții activi cheie a fost sugerată a fi soluția la această problemă.3

Extrase standardizate: Cea mai bună soluție

Extractele standardizate (denumite și extracte cu potență garantată) se referă la un extract garantat că conține un nivel „standardizat" de compuși activi sau marker chimic cheie. Prezentarea conținutului de compuși activi sau marker chimic cheie, mai degrabă decât raportul de concentrație, permite realizarea de doze mai precise. Cu toate acestea, compoziția complexă a unui medicament pe bază de plante face să fie neînțelept să ignorăm ceilalți constituenți.

Cel mai bun scenariu pentru determinarea calității unei plante medicinale este nivelul de componente active sau markeri biologici cheie, împreună cu luarea în considerare a profilului chimic complet. Indiferent de forma plantei, aceasta ar trebui analizată pentru a se asigura că conține aceste componente la un nivel standardizat acceptabil. Se pot administra apoi doze mai precise. Această formă de standardizare a apărut ca metodă preferată, dar nu este lipsită de deficiențe. Principalul dintre ele este că acordarea de prea multă importanță componentelor individuale, mai degrabă decât întregului profil chimic, duce la presupunerea că controlul nivelului de compuși markeri este echivalent cu controlul întregului efect farmacologic al medicamentului pe bază de plante. Cu toate acestea, stabilirea conținutului de constituenți activi față de raportul concentrației medicamentului permite ca dozele mai precise să se bazeze pe constituenții activi și oferă cel mai mare grad de consistență și asigurare a calității, mai ales dacă se acordă atenție și celorlalți constituenți.

Deși se face referire în termeni de constituenți activi, trebuie reținut că acestea sunt încă extracte întregi și nu constituenți izolați. De exemplu, un extract de Uva ursi standardizat pentru conținutul său de arbutină, să zicem 10%, conține încă toți factorii sinergici care îmbunătățesc funcția ingredientului activ.

Tehnici utilizate în producția de produse pe bază de plante

Există o gamă uriașă de sofisticare în procesarea plantelor medicinale, de la plante brute până la extracte standardizate foarte concentrate. Cu toate acestea, există câteva etape comune. Unele dintre procesele din producerea produselor din plante și mașinile care îndeplinesc aceste funcții sunt discutate în secțiunea următoare.3.

Colectare/Recoltare

Când plantele sunt culese din habitatul lor natural, se spune că ele sunt „făcute în sălbăticie". Când sunt cultivate folosind tehnici de agricultură comercială, se spune că sunt „cultivate". Colectarea plantelor din surse cultivate asigură că planta colectată este cea dorită. Când o

plantă este făcută în mod sălbatic, există o șansă mai mare de a alege planta greșită și de variație a potenței. Cu toate acestea, unii practicieni din plante medicinale cred că plantele sălbatice sunt în mod inerent superioare, deoarece creșterea în habitatul lor natural produce o plantă cu constituenți și proprietăți mai conforme cu utilizarea tradițională. Utilizarea tehnicilor analitice poate fi utilizată pentru a garanta că planta colectată este cea dorită și că concentrațiile sale de constituenți medicinali sunt într-un interval acceptabil.

Ierburile din întreaga lume sunt comercializate pe piața din SUA. Colecționarii de ierburi variază de la nativi needucați la autoproclamați „herboriști" până la botaniști instruiţi.

Modul de recoltare variază de la muncă manuală la echipament sofisticat. Modul nu este la fel de important ca perioada anului. O plantă trebuie recoltată atunci când partea din plantă utilizată conține cel mai mare nivel posibil de compuși activi. Din nou, acest lucru este asigurat prin utilizarea tehnicilor analitice.

Uscare

După recoltare, cele mai multe ierburi au un conținut de umiditate de 60% până la 80% și nu pot fi păstrate fără uscare. În caz contrar, compuși importanți s-ar putea descompune sau microorganismele ar putea contamina materialul sau ambele. Deoarece mulți dintre compușii doriti sunt labili la căldură, majoritatea ierburilor necesită condiții relativ blânde pentru uscare. Din punct de vedere comercial, majoritatea plantelor sunt uscate într-un interval de temperatură cuprins între 100°F și 140°F. În timpul uscării, constituenții plantei nu trebuie să fie deteriorați sau să sufere pierderi care să-i împiedice să se conformeze standardelor acceptate. Cu uscare adecvată, conținutul de umiditate al plantei este redus la mai puțin de 14%.

Garbling

Garblingul se referă la separarea porțiunii de plantă care urmează să fie utilizată de alte părți ale plantei, murdărie și alte materii străine. Acest pas se face adesea în timpul colectării. Deși există mașini care efectuează contorsionare, contorsionarea este de obicei efectuată manual.

Măcinare

Măcinarea sau tocarea unei ierburi înseamnă descompunerea mecanică fie a frunzelor, rădăcinilor, semințelor sau a altor părți ale unei plante în bucăți mici, de la fragmente mai mari la pulbere fină. Măcinarea este folosită în producția de produse din plante brute, precum și în fazele inițiale ale extractelor.

Adesea, materialul trebuie tocat sau tocat înainte de a-l introduce într-o râșniță. În procesul de măcinare, se pot folosi o serie de mașini, dar cea mai utilizată este moara cu ciocane. Aceste mașini au un design simplu. Ciocanele, dispuse radial, urmăresc rotația arborelui de care sunt atașate, spargând materialul care este alimentat în mașină de sus. Pe pereţii

camerei este o grilă, care determină dimensiunea materialului care este trecut prin ea. Alte tipuri de râşniţe includ mori cu cuțite și mori cu dinţi.

Extracţie

Procesul de extracţie este utilizat pentru a face tincturi, extracte fluide și extracte solide. Extracţia în contextul acestui manual se referă la separarea, prin mijloace fizice sau chimice, a materialului dorit dintr-o plantă cu ajutorul unui solvent. În industria alimentară din SUA, majoritatea extractelor folosesc amestecuri de alcool și apă ca solvenţi pentru a îndepărta compuşii solubili din plantă. Excepţie fac extractele liposterolice, care sunt produse fie prin utilizarea solvenților lipofili, fie cu ajutorul dioxidului de carbon hipercritic (dioxid de carbon gaz comprimat în lichid la presiuni mari).

Majoritatea extractelor care sunt produse de micii producători folosesc proceduri de macerare. Cel mai simplu proces constă în înmuierea plantei în soluția de alcool/apă pentru o perioadă de timp și apoi filtrarea acesteia. Pentru multe produse botanice, acest proces produce o cantitate mai mică de constituenţi activi la un preț mai mare din cauza costului solventului. Deoarece tincturile sunt concentrate 1:5, 80% din sticla este alcool și apă și doar 20% este material din plante. În esenţă, costul alcoolului reprezintă o parte majoră din prețul de vânzare cu amănuntul al tincturilor.

Producătorii mai mari folosesc tehnici mai elaborate pentru a se asigura că planta este complet extrasă și solventul este reutilizat. De exemplu, extracția în contracurent este adesea folosită. În acest proces, planta pătrunde în coloana unui percolator mare compus din mai multe coloane. Materialul de extras este pompat prin diferite coloane la o anumită temperatură și viteză de curgere, unde se amestecă continuu cu solventul. Solventul bogat în extract trece apoi într-o altă coloană, în timp ce solventul proaspăt intră din nou în contact cu materialul din plante pe măsură ce este trecut într-o cameră nouă. În acest proces, poate fi efectuată extracția completă a compușilor care promovează sănătatea. Solventul bogat în extract este apoi concentrat prin următoarele tehnici.

Concentraţie

După extracția plantei, soluțiile rezultate pot fi concentrate în extracte fluide sau extracte solide. În operațiunile de producție mari, tehnici și mașini precum evaporatoarele în strat subțire sunt utilizate pentru a se asigura că componentele instalației extrase nu sunt deteriorate. Aceste mașini funcționează prin evaporarea solventului și lăsând compușii plantei. Vaporii de solvent trec într-un condensator prin care se întorc într-un lichid pentru reutilizare. Rezultatul este separarea materialelor extrase de solvent, astfel încât produsul final să fie un extract pur, iar solventul poate fi folosit din nou și din nou.

Uscarea extractelor

Mulţi practicieni preferă extractul uscat într-o formă solidă, deoarece este mai stabil din punct de vedere chimic și costuri mai mici (alcoolul este adesea mai scump decât planta). În plus, tincturile, fluidele și extractele moi pot fi mai uşor contaminate de bacterii și alte

microorganisme. Formele lichide de extracte promovează, de asemenea, reacții care în cele din urmă descompun unii constituenți activi. Sunt utilizate o serie de tehnici de uscare, inclusiv uscare prin congelare și uscare prin pulverizare (atomizare). Rezultatul este un extract de pudră uscat care poate fi apoi pus în capsule sau tablete.

Excipienți

Aceiași excipienți utilizați la fabricarea preparatelor medicamentoase și a suplimentelor de vitamine și minerale sunt adesea utilizați la producerea de tablete și capsule care conțin ierburi sau extracte din plante. Mulți producători oferă o listă de excipienți conținuti în produsele lor.

P METODE ANALITICE

Îmbunătățirile metodelor analitice au condus cu siguranță la îmbunătățiri ale programelor de recoltare, tehnicilor de cultivare, depozitării, stabilității și concentrației compușilor activi și purității produsului. Toate aceste câștiguri au dus la îmbunătățiri extraordinare ale calității preparatelor pe bază de plante disponibile în prezent.

Metodele utilizate în prezent în evaluarea plantelor medicinale și a extractelor acestora includ următoarele:

organoleptic

Evaluare microscopică

Analize fizice/chimice

Cromatografia

Analiza biologică

organoleptic

Organoleptic înseamnă „impresia organelor". Analiza organoleptică implică aplicarea vederii, mirosului, gustului, atingerii și, uneori, chiar a sunetului pentru a identifica planta. De obicei, vederea inițială a plantei sau extractului este atât de specifică încât este ușor de recunoscut. Dacă acest lucru nu este suficient, poate că planta sau extractul are un miros sau un gust caracteristic. Analiza organoleptică reprezintă cea mai simplă, dar și cea mai umană formă de analiză.

Evaluare microscopică

Evaluarea microscopică este indispensabilă în identificarea inițială a ierburilor, precum și în identificarea micilor fragmente de ierburi brute sau sub formă de pulbere. De asemenea, este important în detectarea contaminanților și a adulteranților (de exemplu, insecte, fecale de animale, mucegai, ciuperci). Fiecare plantă posedă o structură tisulară caracteristică,

care poate fi demonstrată prin studiul aranjamentului țesuturilor, al pereților celulari și al configurației atunci când este montată corespunzător în reactivi și medii de colorare.

Analize fizice/chimice

În evaluarea plantelor brute, metodele fizice sunt adesea folosite pentru a determina solubilitatea, greutatea specifică, punctul de topire, conținutul de apă, gradul de elasticitate a fibrei și alte caracteristici fizice. Pentru determinarea procentului de principii active, alcaloizi, flavonoizi, enzime, vitamine, uleiuri esențiale, grăsimi, carbohidrați, proteine, cenușă, cenușă acidinsolubilă sau fibre brute sunt, de asemenea, utilizate diferite metode chimice/fizice.

Cromatografia

Cele mai sofisticate procese analitice implică teste mai înalt tehnologice pentru a determina calitatea. Tehnici avansate, cum ar fi cromatografia în strat subțire, cromatografia lichidă de înaltă presiune, electroforeza capilară și rezonanța magnetică nucleară sunt utilizate pentru a separa, identifica și cuantifica cu precizie moleculele. Citirile de la aceste mașini oferă o „amprentă" chimică cu privire la natura substanțelor chimice conținute în plantă sau extract.4 Aceste tehnici sunt de neprețuit în efortul de a identifica ierburile, precum și pentru a standardiza extractele.

Analiza biologică

Planta sau extractul pot fi, de asemenea, evaluate prin diferite metode biologice, mai ales teste in vitro sau animale, pentru a determina activitatea farmacologică, potența și toxicitatea.

P CONTROLUL CALITĂȚII ÎN PRODUSE PENTRU IRBATE

Controlul calității se referă la procesele implicate în menținerea calității sau validității unui produs. Indiferent de forma preparatului pe bază de plante, ar trebui să existe un anumit grad de control al calității. Fără controlul calității, nu există nicio asigurare că planta conținută în sticlă este aceeași cu ceea ce este menționat pe exterior. Una dintre soluțiile cheie la problema de control al calității care există în Statele Unite este ca producătorii și furnizorii de produse din plante să adere la standardele de control al calității și la bunele practici de fabricație. Odată cu îmbunătățirile în identificarea plantelor prin analize de laborator, consumatorilor ar trebui cel puțin să li se garanteze că este utilizată planta potrivită. Consumatorii, magazinele naturiste, farmaciștii, herboriștii și medicii care folosesc sau vând produse pe bază de plante ar trebui să solicite informații de la furnizorii de produse din plante cu privire la procesul lor de control al calității. Ce fac pentru a garanta valabilitatea produsului lor? Pe măsură ce mai mulți consumatori, comercianți cu amănuntul și profesioniști încep să ceară controlul calității de la furnizori, producătorii vor folosi mai multe procese de control al calității.

În prezent, doar câțiva producători respectă controlul complet al calității și bunele practici de producție. Companiile care furnizează extrase standardizate oferă în prezent cel mai mare grad de control al calității; prin urmare, aceste produse oferă de obicei cea mai înaltă calitate. Producția de extracte standardizate care solicită înregistrarea în Europa poate servi drept model pentru procesele de control al calității pentru toate formele de preparate din plante (Caseta 34-1). În general, se crede că, dacă sunt cunoscute componentele active ale unei anumite plante medicinale, indiferent de forma produsului medicinal, planta ar trebui analizată pentru a se asigura că conține aceste componente la un nivel adecvat din punct de vedere medicinal. Se pot administra apoi doze mai precise. Produsele ar trebui, de asemenea, să fie supuse numărătorilor bacteriologici și să fie lipsite de contaminanți.

Problema „fitoechivalenței"

Este adesea dificil să transpuneți eficacitatea unei anumite forme a unui produs pe bază de plante într-o altă formă. De exemplu, câte semințe de ciulin de lapte (Silybum marianum) sunt necesare pentru a produce aceleași efecte ca cele demonstrate în studiile clinice efectuate pe extracte de ciulin de lapte standardizate pentru a conține 70% silimarină? Sau un extract de sunătoare care este standardizat să conțină 0,3%

CASETA 34-1 Lista pașilor de control al calității necesari pentru înregistrarea formulărilor de medicamente pe bază de plante

Alegerea materialului vegetal potrivit

Investigarea botanica folosind tehnici organoleptice si microscopice

Analize chimice folosind echipament de laborator adecvat

Screening pentru activitatea biologică

Analiza fracțiilor active ale extractelor brute

Izolarea principiilor active

Determinarea structurii chimice a principiilor active

Comparație cu compuși cu structură similară

Metodă analitică dezvoltată pentru formulare

Evaluare farmacologică detaliată

Studii efectuate pentru a determina activitatea și toxicitatea formulării

Studii privind absorbția, distribuția și eliminarea compușilor din plante

Studiile clinice efectuate pentru a determina activitatea la om hipericina și 3% până la 5% hiperforină, dar al căror profil chimic rămas este substanțial diferit de sunătoarea dovedit

clinic, produc aceleași beneficii? Răspunsurile reale la aceste întrebări necesită investigații privind fitoechivalența și farmacocinetica.

Conceptul de fitoechivalență prevede că, dacă un anumit extract demonstrează anumite rezultate clinice, un al doilea extract poate fi considerat echivalent numai dacă posedă același profil chimic ca primul extract. Această definiție a fitoechivalenței necesită ca nu doar nivelul compușilor marker sau al constituenților cheie activi, sau ambii, să fie același, ci ca extractele să fie identice în spectrul complet și cantitatea tuturor constituenților. Cu toate acestea, asigurarea echivalenței chimice identice poate să nu asigure echivalența terapeutică adevărată dacă factorii farmacocinetici nu sunt luați în considerare în ceea ce privește modul în care este administrat medicamentul pe bază de plante. Fitoechivalența adevărată poate să nu fie legată de a avea extracte identice, ci mai degrabă de a putea produce același model farmacocinetic.

Extracte standardizate versus tincturi

Mai multe concepții greșite cu privire la extrasele standardizate trebuie abordate. Unul este că standardizarea unui extract are ca rezultat pierderea unor compuși importanți. Acest lucru pur și simplu nu este adevărat pentru marea majoritate a extractelor standardizate. Analiza chimică a extractelor și tincturilor standardizate, fie că este vorba de cromatografia în strat subțire sau cromatografia lichidă la presiune înaltă, a demonstrat în mod clar că extractele standardizate nu numai că sunt mai mari în compuși activi, dar au și o gamă mai largă de constituenți chimici datorită extracției mai eficiente.

O altă concepție greșită comună este că sunt mai scumpe decât tincturile pe bază de alcool și extractele fluide. Calculele bazate pe costul de livrare a unei doze eficiente arată că extractul standardizat este semnificativ mai rentabil. Acest lucru se datorează faptului că, așa cum am menționat mai devreme, există mai puțină plantă în tincturi și extracte fluide, ceea ce duce la plata suplimentară a consumatorilor pentru alcool, sticla și costul de transport.

P COMENTARII FINALE

Eficacitatea oricărei plante sau produs pe bază de plante din punct de vedere farmacologic depinde de furnizarea unei doze eficiente de compuși activi. Indiferent de forma preparatului pe bază de plante, eficacitatea clinică necesită livrarea unei doze active. În acest moment, standardizarea sau analiza precisă a conținutului de constituenți activi sau markeri biologici cheie este singura asigurare reală a eliberării unei doze eficiente.

Acest punct de vedere nu ar trebui să fie controversat. Din păcate, controversa apare din faptul că, din perspectivă farmacologică, este puțin probabil ca schemele de dozare recomandate istoric pentru majoritatea tincturilor din plante să fie suficiente pentru a produce efecte farmacologice semnificative. Deși tincturile de ierburi potențial toxice precum Gelsemium, aconitul, belladona și digitalis produc adesea un efect farmacologic atunci când sunt administrate în doze mici, pentru majoritatea plantelor medicinale comune, este dificil să se producă un răspuns adecvat și rentabil atunci când planta este administrată sub formă de tinctură.

Administrarea de doze mici de ierburi sub formă de tinctură este o ramură a utilizării homeopatice și eclectice a „tincturii mame" și a „medicamentelor specifice". Eficacitatea acestor preparate și capacitatea lor de a exercita efecte farmacologice nu au fost dovedite pentru toate, cu excepția unor substanțe botanice.

Sistemele de medicină pe bază de plante care au fost dovedite în mare măsură se bazează pe furnizarea de niveluri mult mai mari de compuși din plante decât cele obținute cu ușurință prin utilizarea tincturii. Mai exact, ne referim la utilizarea extractelor standardizate extrem de concentrate din Europa și la utilizarea preparatelor din plante în Medicina Tradițională Chineză și Ayurveda. În medicina tradițională chineză, doza zilnică tipică de material pe bază de plante brut prescris este de aproximativ 20 g. Acest nivel ridicat de dozare este în contrast puternic cu o cantitate medie mult mai mică de material pe bază de plante recomandată în Farmacopeea Britanică de Ierburi de 2 până la 4 ml dintr-o tinctură 1:5, care furnizează mai puțin de 1 g de material pe bază de plante. Această diferență de dozare poate explica diferențele de popularitate a plantelor medicinale în China, Japonia, India și Germania, în comparație cu obscuritatea sa relativă în Anglia, precum și în Statele Unite înainte de deceniul precedent. Punctul cheie este că medicina pe bază de plante nu va fi populară dacă nu este eficientă. Se poate argumenta că, cu cât eficiența este mai mare, cu atât popularitatea este mai mare.

Creșterea uriașă observată în Statele Unite de la mijlocul anilor 1980 este, în opinia noastră, rezultatul afluxului de extracte standardizate de înaltă calitate pe piață. Evoluțiile în procesele de cultivare, extracție și concentrare au condus la dezvoltarea comercială cu succes a acestor produse din plante. Au fost obținute rezultate clinice mai bune cu aceste medicamente pe bază de plante, deoarece au fost capabile să furnizeze o doză eficientă de constituenți activi.

Deși viitorul pare extrem de promițător pentru medicina pe bază de plante, în cele din urmă creșterea și succesul continuu vor fi determinate de următoarele:

Continuarea cercetării științifice și a cercetării clinice

Adoptarea de către producători a standardelor de calitate recunoscute

Reglementări guvernamentale care permit afirmații terapeutice semnificative

REFERINȚE

Bonati A. Formularea extractelor de plante în forme de dozare. În: Wijeskera ROB, ed. Industria plantelor medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991:107-114.

Karlsen J. Controlul calității și analiza instrumentală a extractelor de plante. În: Wijeskera ROB, ed. Industria plantelor medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991:99-106.

Bonati A. Cum și de ce ar trebui să standardizăm medicamentele fitofarmace pentru validarea clinică? J Etnofarmacol. 1991;32:195-197.

Gong F, Liang YZ, Xie PS și colab. Teoria informației aplicată la amprenta cromatografică a medicinei pe bază de plante pentru controlul calității. J Chromatogr A. 2003;1002:25-40.

CAPITOLUL 35

Medicina Mediului

Walter J. Crinnion, BS, ND

CUPRINS CAPITOLUL

a persoanelor testate în al patrulea raport. O revizuire a constatărilor pertinente ale celui de-al patrulea raport este disponibilă online.20

Grupul de lucru pentru mediu (www.ewg.org) a finanțat și publicat două studii care au testat în mod specific adulții și nou-născuții din Statele Unite pentru povara xenobiotică. Ei au testat inițial 9 adulți pentru prezența a 210 toxine de mediu.21 Acești nouă adulți au avut o medie de 91 din cei 210 compuși toxici. Deoarece acești compuși pot fi, de asemenea, transmiteți de la mamă la copil, EWG a făcut un studiu pentru a examina câte toxine au fost transmise la bebeluși. Studiul EWG pentru nou-născuți a testat 423 de substanțe chimice toxice în sângele din cordonul ombilical a 10 sugari născuți în spitale din SUA în anul 2004.22 Un total de 287 de compuși toxici au fost găsiți în probele de sânge din cordonul ombilical, cu o medie de 200 per copil. O sută unul dintre acești compuși toxici au fost găsiți în toate probele, cu o gamă de substanțe chimice totale de la un minim de 154 de compuși per copil până la un maxim de 231.

Aceste studii, și alte sute care au fost publicate în reviste medicale și științifice, au arătat că suntem cu toții împovărați cu numeroși compuși toxici. Exemplele includ bifenili policlorurați solubili în grăsimi (PCB), pesticide clorurate (diclorodifeniltricloretan [DDT] etc.), dioxine și furani, materiale plastice, metale grele, OP, hidrocarburi aromatice din țevi de evacuare și țigări, retardanți de flacără, perfluorocarbon, na. Nu se mai pune problema

dacă toți suntem împovărați cu compuși toxici, ci mai degrabă dacă această povară este un factor cauzator al plângerilor noastre de sănătate și un obstacol în calea vindecării.

Surse de toxine de mediu

În secțiunea anterioară, studiul EWG nou-născutului22 a evidențiat faptul că mamele transmit fără să vrea toxine liposolubile copilului lor în timpul gestației. După naștere, expunerile toxice provin în principal din aerul din casele noastre și din alimentele pe care le consumăm. Agenția pentru Protecția Mediului din SUA a realizat o serie de studii metodologice de evaluare a expunerii totale în anii 1980, care au arătat că aerul din interior conține niveluri mai mari de substanțe chimice de mediu decât aerul exterior (chiar și în orașele cu mai multe fabrici chimice).23 Majoritatea compușilor găsiți în aerul din interior au fost solvenți proveniți din fumat, haine curățate uscate, mobilier pentru casă și agenți de curățare a casei. Utilizarea pesticidelor în casă și grădină sunt, de asemenea, factori care contribuie la povara poluanților din aerul și praful din interior.24,25.

Mâncarea este cealaltă cale prin care este livrată cea mai mare parte a încărcăturii noastre xenobiotice. Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) are în curs de desfășurare un studiu privind dieta totală care măsoară o listă de alimente pentru o varietate de contaminanți de mediu, inclusiv metale grele și compuși plastifianți.26,27 Departamentul Agriculturii din SUA (USDA) a efectuat, de asemenea, o măsurare continuă a reziduurilor de pesticide pe cele mai frecvent consumate fructe și legume.28 cele mai toxice fructe și legume, care sunt publicate pe web de EWG.29 Această listă oferă consumatorilor informații despre cum să evite expunerile lor cele mai mari la PO.

Plastifianții contaminează alimentele prin simplul contact cu folie de plastic alimentară. Mișcarea materialelor plastice de la ambalaj la alimente crește odată cu durata de timp în care acestea sunt în contact unele cu altele, cu conținutul de grăsimi din alimente și dacă este implicată sau nu căldura. Trecerea cu microunde a alimentelor în folie de plastic crește migrarea, în funcție de cât de strâns este în contact alimentele cu ambalajul.30 Nivelurile de plastifianți sunt ridicate în carnea, păsările, peștele și brânza ambalate în magazin, brânza având cel mai mare nivel de plastifianți. Contrar unui mit actual de pe internet, congelarea alimentelor în recipiente de plastic nu crește nivelul de plastic din alimente. Nivelurile de plastic din alimentele împachetate cu plastic neîncălzite au crescut în acele alimente doar după ce au fost încălzite.31 Expunerea noastră la unii plastifianți, totuși, vine în principal din parfumuri și alte produse de îngrijire personală.32

Untul a fost folosit ca agent de prelevare de probe pentru a evalua distribuția regională și globală a PCB-urilor și a altor poluanți organici persistenți pe tot globul. Când untul a fost prelevat pentru acești compuși din întreaga lume, cele mai ridicate niveluri de PCB au fost găsite în untul din Europa și America de Nord.33 Pentru persoanele care trăiesc în America de Nord, cea mai mare sursă de expunere la PCB a provenit din unt și pește.34 Cu toate acestea, de departe, cea mai mare sursă de PCB și alte toxine persistente „halogenate” din alimente este somonul din Atlantic și restaurantele de crescătorie. Un studiu realizat de Autoritatea pentru Siguranța Alimentară din Irlanda a constatat că somonul de crescătorie

avea o cantitate medie de patru ori mai mare de PCB și dioxine decât somonul sălbatic.34a Un alt studiu a arătat că acești somoni de crescătorie aveau niveluri de PCB de peste cinci ori mai mari decât cele găsite într-o eșantionare de somon sălbatic.35

Aceste studii au fost efectuate pe un număr relativ mic de pești, dar au avut constatări consistente. Descoperirile lor au fost confirmate într-un studiu ulterior efectuat pe peste 700 de somoni, însumând aproximativ două tone metrice de somon de crescătorie și sălbatic din întreaga lume.36 Treisprezece poluanți chimici clorurati persistenti, inclusiv difenil eter polibromurat ignifug, au fost găsiți în niveluri semnificativ mai mari la somonul de crescătorie decât la somonul sălbatic.

P EFECTELE SĂNĂTATE ALE TOXINELOR DE MEDIU

Au fost publicate numeroase studii privind efectele adverse asupra sănătății ale xenobioticelor individuale. Deși zonele de impact acoperă toate sistemele din organism, acest capitol se concentrează pe efectele imunotoxice, neurotoxice și endocrinotoxice documentate ale acestor substanțe chimice.

Imunotoxicitate

Dintre cele trei sisteme majore afectate de povara xenobiotică (imunitar, neurologic și endocrin), semnele și simptomele imunotoxicității sunt foarte adesea primele care apar în istoria unui pacient. Acest lucru începe adesea cu apariția alergiilor (inclusiv a reacțiilor alimentare adverse), după care începe sensibilitatea chimică. Pot fi prezente și infecții cronice (datorită disfuncției imune mediate de celule) și autoimunitatea.8,9,37 Rareori un singur individ va manifesta toate acestea, dar clinicienii sunt sfătuiți să fie vigilenți în căutarea unei astfel de constelații.

Disfuncție imună mediată de celule

Din păcate, multe dintre xenobioticele care au fost identificate în noi toți sunt supresoare foarte puternice ale răspunsurilor imune mediate de celule. Diclorodifenildicloretilena (DDE) (principalul metabolit al DDT) determină apoptoza celulelor mononucleare din sângele periferic, ducând la mai puține macrofage care se deplasează în organism pentru a fagocita agenții patogeni invadatori și a declanșa un răspuns imunitar. concanavalin A.40 Persoanele cu această toxină lipofilă întâlnită în mod obișnuit ar putea să fi compromis cu ușurință răspunsurile imune celulare. Mercurul, un alt xenobiotic întâlnit în mod obișnuit, crește, de asemenea, apoptoza atât a monocitelor, cât și a limfocitelor și reduce capacitatea fagocitară a monocitelor. S-a demonstrat că lucrătorii expuși profesional la mercur

vaporii au prezentat o capacitate redusă de a produce atât factor de necroză tumorală-a, cât și interleukina-1,41

Substanțele chimice produse prin ardere, HAP, s-au dovedit a avea efecte deprimante similare asupra sistemului imunitar, inclusiv scăderea răspunsului anticorpilor dependent de celulele T, scăderea activității splenice, diminuarea funcțiilor efectoare ale celulelor T,

suprimarea inducției citotoxice a celulelor T și o activitate mai scăzută a celulelor ucigașe naturale. sistem. S-a descoperit că acestea provoacă scăderea procentelor de celule CD4 și CD5, creșterea numărului și procentajelor de celule CD26, creșterea incidenței atopiei și a sensibilității la antibiotice și rate ridicate de autoimunitate. Această creștere a autoimunității este reflectată de niveluri ridicate de anticorpi la mușchiul neted, celulele parietale, marginea periei, tiroida, mielina și anticorpii antinucleari (ANA) crescuti.43

Alergie și astm

Ratele crescute de astm și alergie au fost în mod clar legate de poluarea aerului exterior.44 La o zi sau două după ce nivelul de ozon ambiental a crescut, persoanele cu astm bronșic au probleme de respirație exacerbate.45 Excurșii care întâmpină niveluri ridicate de ozon se confruntă, de asemenea, cu funcția pulmonară redusă. Cu fiecare nivel suplimentar de 50 ppb de ozon ambiental, excursioniștii experimentează o scădere cu 2,6% a volumului expirator forțat și o scădere cu 2,2% a capacității vitale forțate.46 Când persoanele cu astm și alergii întâlnesc particule de eșapament diesel, problemele lor alergice cresc.47 Chiar și acei indivizi fără antecedente de alergii pot deveni alergeni la motorină, atunci când alergeni la motorină sunt expuși la aceleași alergii. Expunerea la erbicide și pesticide48, precum și expunerea la ftalați (plastifianți) din praful din casă au fost, de asemenea, asociate cu risc crescut de astm.49

Autoimunitate

Dezvoltarea autoimunității a fost legată și de expunerea la substanțe chimice. Noțiunea de stări autoimune induse chimic nu este, desigur, nouă, deoarece se știe că multe substanțe chimice induc apariția lupusului eritematos sistemic. Se crede că unele substanțe chimice, cum ar fi formaldehida și alți compuși organici volatili, induc reacții autoimune specifice țesuturilor, acționând ca haptene. Aceste molecule cu greutate moleculară mică se leagă de diferite țesuturi din organism, formând o nouă combinație antigenică. Sistemul imunitar produce apoi un anticorp la această nouă combinație care poate ataca țesutul părinte cu sau fără substanțele chimice prezente. Indivizii expuși chimic vor prezenta adesea anticorpi crescuti la anumite țesuturi ale corpului, inclusiv antimielină, antiparietal, anti-graniță și mușchi antidisotic.50 Un studiu pe 298 de pacienți expuși la substanțe chimice industriale a evidențiat mai multe anomalii imunologice, inclusiv autoanticorpi împotriva mușchiului neted (odds ratio [OR] 3,99), în celulele parohiale și în celulele de margine (OR) 9,99. intestinul subțire (OR 14,45), tiroida și învelișul de mielină.51

Hipotiroidismul autoimun devine o problemă mult mai frecvent întâlnită în cabinetele medicilor și poate fi secundară expunerilor dincolo de doar OP.52 Prezența unor niveluri crescute de anticorpi antinucleari a fost, de asemenea, asociată cu expunerea la pesticide, altele decât organofosfații.53

O serie de cercetători au raportat că mercurialii sunt, de asemenea, capabili de activare imună, ducând la autoimunitate, reducând în același timp răspunsul imun celular care duce la creșterea infecției,54-57 care este aspectul clasic al imunotoxicității.58 La șoarecii

susceptibili genetic, prezența mercurului a crescut dramatic răspunsul lor autoimun cu creșterea anticorpilor antifibrilarină59.

Neurotoxicitate

Sistemul neurologic este, de asemenea, o țintă frecventă pentru compușii xenobiotici. Unii pacienți vor prezenta în primul rând simptome de neurotoxicitate, în timp ce alții pot prezenta semne și simptome de imunotoxicitate mai întâi. Cele mai frecvente simptome de neurotoxicitate includ funcționarea cognitivă redusă (deseori denumită de către pacient „ceața creierului" sau „creierul strâmb"), dureri de cap, probleme de memorie și tulburări de dispoziție. Tremurături, probleme de echilibru și anxietate pot fi, de asemenea, prezente (Caseta 35-1). Deși există indicii că xenobioticele pot juca un rol în anumite boli neurologice, parkinsonismul este boala care prezintă cea mai mare asociere.

Sistemul nervos este o țintă unică pentru agenții toxici în mai multe moduri:

Neuronul adult nu se divide și, prin urmare, înlocuirea neuronilor pierduți nu este posibilă. Celulele nervoase ucise de toxine nu se pot regenera.

Bariera hemato-encefalică nu blochează substanțele nepolare sau obiectele care sunt transportate activ.

Deoarece funcționarea normală a sistemului nervos necesită acțiunea unei rețele integrate complexe, deteriorarea chiar și a unei mici părți a sistemului nervos poate duce uneori la efecte marcate asupra funcției.

Neuronii sunt dependenți de glucoză și oxigen, iar unele corpuri celulare există la niveluri limită de oxigen. Dacă sistemul are cerințe mari de energie și livrarea de oxigen este redusă, atunci poate apărea moartea celulară.

Din cauza conținutului ridicat de lipide (mielină), există o acumulare și depozitare de xenobiotice lipofile.

Neuronii au suprafețe mari și, prin urmare, o expunere crescută la toxine.

Din păcate, multe dintre toxicele xenobiotice comune din corpul nostru sunt neurotoxine puternice. Toate clasele majore de pesticide ucid dăunătorii în virtutea acțiunilor lor neurotoxice. Pesticidele clorurate și piretroizii perturbă fluxul de ioni de-a lungul axonului, în timp ce organofosfații (care au rezultat din cercetarea gazelor nervoase în Germania între primul și al doilea război mondial60) și carbamații sunt inhibitori potenți ai acetilcolinesterazei (rezultând niveluri excesive de acetilcolină în fantele sinaptice). Solvenții, dintre care unii au fost utilizați inițial ca anestezice, atenuează propagarea și transmiterea impulsurilor electrice de-a lungul axonilor nervoși. Toți acești agenți produc diferite forme de encefalopatie toxică (encefalopatii toxice acute sau cronice, selective sau

difuze). Mulți pacienți bolnavi de mediu se prezintă la medicii lor cu plângeri principale care se potrivesc acestei categorii de diagnostic.

Neurotoxicitatea pesticidelor

Organofosfați. Clinicianul obișnuit va vedea rar un individ cu otrăvire acută cu organofosforici. În schimb, vor vedea persoane care se prezintă cu depresie, dureri de cap, oboseală, probleme cognitive și alte probleme care ar putea fi atribuite altor probleme ale îmbătrânirii. Următoarele studii ale lucrătorilor OP evidențiază aceste probleme.

Lucrătorii în seră care au fost expuși la PO au prezentat incidențe mai mari de depresie, dureri de cap, tremor și parestezii. Ei au raportat, de asemenea, o creștere a tensiunii, depresiei și oboselii mai mult decât au raportat controalele.62 Fermierii și grădinarii olandezi care au folosit OP frecvent au avut un risc mult mai mare de a dezvolta disfuncție cognitivă ușoară decât alții.63 Fermierii expuși în mod repetat la OP de la scufundarea oilor au arătat o vulnerabilitate mult mai mare la tulburările psihiatrice decât martorii (lucrători în carieră). Ei au avut, de asemenea, rezultate mai slabe decât controalele la testele cognitive care au evaluat durata atenției și cât de repede au procesat informațiile.64 Niciuna dintre persoanele din niciunul dintre aceste studii nu se potrivește definiției toxicității OP acute și niciuna nu a avut reduceri dramatice ale acetilcolinesterazei.

Problemele neurologice de la expunerea la OP pot persista, de asemenea. Un studiu al persoanelor otrăvite anterior de OP a dezvăluit multe anomalii, inclusiv memorie, abstracție, funcționare intelectuală, dispoziție și reflexe motorii. Ei au avut, de asemenea, o suferință mai mare și plângeri de dizabilitate.65 Un studiu diferit al lucrătorilor OP a relevat, de asemenea, memorie, învățare și vigilență diminuate, dar a constatat și reflexe plantare și glezne diminuate. Au fost găsite reflexe tendinoase profunde anormale, împreună cu coordonare și forță musculară diminuate la persoanele din Ecuador expuse la OP.67

Pesticide clorurate. Deoarece utilizarea pesticidelor cu clor a fost interzisă în Statele Unite încă din anii 1980, tabloul simptomatic al otrăvirii acute cu acestea nu va fi prezentat. În schimb, găsim o imagine a disfuncției neurologice generalizate foarte asemănătoare cu ceea ce tocmai a fost prezentat pentru OP.

Testele controlate timpurii de expunere în aer la niveluri scăzute de DDT au arătat că subiecții expuși ar prezenta simptome neurologice, inclusiv diminuarea vederii, o senzație de trage la baza nasului sau în spatele ochilor, o senzație de plinătate adânc în interiorul craniului, dureri de cap, lentoare a gândirii, incapacitate de concentrare și pierderi de memorie pe termen scurt, inclusiv oboseală, de asemenea, simptome variate de oboseală, slăbiciune musculară68. disfagie și ataxie. S-au găsit reduceri demonstrabile ale citirilor electromiografice după expunerea nazală la DDT, care ar putea explica astfel de simptome.69

Un studiu care a comparat lucrătorii pensionari de control al malariei cu un grup de referință de persoane pensionare care nu s-au ocupat de DDT a arătat că grupul expus a avut performanțe semnificativ mai slabe la testele cognitive, senzoriale și motorii. Ei au avut rezultate deosebit de slabe la testarea cognitivă (atenție verbală, viteza visuomotoare și secvențiere) și au raportat semnificativ mai multe simptome psihiatrice decât cele raportate de control.70

Efectele neurologice ale expunerii la clordan au fost studiate la un grup de persoane care locuiau într-un complex de apartamente în care se folosea clordan. La șapte ani de la apariția cererii, au fost evaluați rezidenții și foștii rezidenți ai complexului. S-au constatat modificări semnificative la persoanele expuse, inclusiv timp de reacție redus, disfuncție a echilibrului (indicată prin creșterea vitezei de balansare), reducerea funcției cognitive, viteza motorie perceptivă și reamintirea verbală imediată și întârziată. De asemenea, au avut scoruri mai slabe pentru starea de spirit, inclusiv creșterea tensiunii, depresiei, furiei și oboselii.71

Solvenți. Encefalopatia cronică toxică (CTE) din expunerea la solvenți se va îmbunătăți adesea treptat în 50% din cazuri odată cu eliminarea expunerii la solvenți (caseta 35-2). Cu toate acestea, 50% nu se vor îmbunătăți de la simpla evitare în intervalul de timp de 6 până la 42 de luni de la evaluarea inițială. Este interesant de observat că, într-un studiu, persoanele tratate cu antidepresive au avut aproape patru ori mai multe șanse de a avea CTE persistentă decât cele care nu iau medicamente.72 Deși studiul nu a reușit să enumere care antidepresive au fost utilizate, multe dintre medicamentele antidepresive erau cunoscute a fi inhibitori ai sistemului CYP din ficat. Lucrătorii cu un polimorfism genetic care afectează producția de glutation au avut un risc dramatic crescut pentru dezvoltarea CTE.73 Prin urmare, este posibil ca motivul pentru o astfel de recuperare slabă de la CTE după părăsirea sursei principale de expunere la solvenți să fie rata la care ficatul poate elimina acești compuși din circulație. La persoanele cu CTE, atrofia creierului a fost observată la peste 50% dintre ele folosind scanarea tomografică computerizată.74

Toluenul, un solvent aromatic care este prezent în mod obișnuit în cleiuri și vopsele, duce la o prezentare foarte clasică a CTE. Într-un studiu cu imprimante expuse la toluen, s-au găsit următoarele simptome: oboseală 80%, tulburări de memorie 60%, tulburări de concentrare 40%, iritabilitate 37%, dureri de cap 30%, labilitatea dispoziției 27% și depresie 20%.

S-a constatat că pictorii din șantierele navale au scoruri semnificativ mai mari pentru comportamentele nevrotice decât cele raportate de control.75 S-a constatat, de asemenea, că au probleme semnificativ mai mari cu memoria pe termen scurt, concentrare, oboseală, amețeli și insomnie. De asemenea, au observat mai multe probleme cu o senzație de presiune în piept și transpirație fără muncă. Una dintre întrebările la care grupul a răspuns afirmativ cel mai frecvent (la niveluri semnificativ mai mari decât controalele) a fost: „Trebuie să vă întoarceți adesea pentru a verifica lucrurile pe care le-ați făcut, cum ar fi oprit aragazul, încuiat ușa etc?”76

Lucrătoarele expuse la toluen au prezentat mult mai multe probleme cu dexteritatea manuală, scanarea vizuală și memoria verbală.77 Autorii acestui studiu au remarcat că lucrătorii care au prezentat aceste modificări la testele neurocomportamentale nu au prezentat absolut niciun semn clinic de toxicitate!

Neurotoxicitatea metalelor grele

Duce. Plumbul este o neurotoxină bine-cunoscută care duce la probleme multiple la copii, inclusiv scoruri reduse de IQ,78 și atenție79 și probleme de comportament. Părinții copiilor cu sarcini de plumb raportează că copiii lor au mai multe plângeri somatice și comportament delicvent, agresiv, interiorizant și exteriorizant. Profesorii lor raportează că copiii au mai multe probleme cu comportamentul anxios/depresiv, probleme sociale, probleme de atenție și delincvenți, agresivi, de interiorizare și

CASETA 35-2 Encefalopatie cronică toxică (CTE): Denumiri de neurotoxicitate indusă de solvent

Sindrom afectiv: simptome neuropsihiatrice, fără semne de afectare, reversibile.

Encefalopatie toxică cronică ușoară: simptome neuropsihiatrice, tulburări dovedite, reversibilitate incertă.

Encefalopatie toxică cronică severă: simptome neuropsihiatrice mai severe, tulburări mai pronunțate, de obicei ireversibile.

Date de la reuniunea Organizației Mondiale a Sănătății privind solvenții organici, Copenhaga, Danemarca, 1985.

exteriorizarea comportamentului.80 La copiii iugoslavi, testele specifice de inteligență au arătat că plumbul a fost cel mai dăunător aspectelor perceptiv-motorii ale inteligenței, mai degrabă decât aspectelor legate de limbaj.81 Expunerea la plumb la copii poate fi, de asemenea, un factor în tulburările pervazive de dezvoltare, inclusiv autismul.82 Un număr de studii au legat în mod clar, de asemenea, sarcina de plumb la copii și deficitul de atenție883-85.

Când persoanele care au fost expuse la plumb în copilărie au fost studiate 20 de ani mai târziu, au fost încă găsite deficite neurologice. În acest grup, au fost prezente efecte adverse semnificative neurologice centrale și periferice. Funcția nervilor periferici a fost modificată, la fel ca și măsurile de coordonare, timpul de reacție, dexteritatea, învățarea și starea de spirit.86 Pe măsură ce persoanele expuse la plumb creșteau, capacitatea lor de memorie a continuat să scadă, la un ritm mai rapid decât ar putea reprezenta îmbătrânirea.87

Lucrătorii de conducere au arătat în mod constant probleme neuropsihologice la niveluri semnificativ mai mari decât cele ale martorilor. Aceste probleme includ vizuo-spațial, visuomotor, înțelegere și simptome de depresie, insomnie, oboseală88,89 și balansare posturală.90,91 Când sarcina osoasă a plumbului a fost măsurată la persoanele în vârstă, niciunul dintre ei nu a avut expuneri industriale la plumb, o asociere clară a fost corelată cu

funcția mentală. Pe măsură ce plumbul total din os (măsurat prin fluoroscopie a tibiei) a crescut, funcția cognitivă a scăzut la un grup de persoane mai în vârstă din Baltimore.92

Recent, sarcina de plumb a fost asociată cu un risc crescut pentru dezvoltarea Parkinsonismului.93

Neurotoxicitate indusă de mercur

Mercurul atât sub formă organică, cât și sub formă anorganică este neurotoxic. Metilmercurul se acumulează în creier și este asociat cu mitocondriile, reticulul endoplasmatic, complexul Golgi, plicurile nucleare și lizozomii. În fibrele nervoase, metilmercurul este localizat în primul rând în tecile de mielină, unde duce la demielinizare.94 Se știe, de asemenea, că mercurul inhibă absorbția dopaminei95, a serotoninei96 și a norepinefrinei97 la locurile sinaptice. Se pare că mercurul are o afinitate de legare mai mare pentru situsurile de legare a serotoninei.

Poluarea pe scară largă a Golfului Minamata, Japonia, cu metilmercur în anii 1950 a oferit cercetătorilor o imagine clară a neurotoxicității induse de metilmercur. Cunoscută sub numele de boala Minamata, semnele neurotoxice includ ataxie, tulburări de vorbire, constricție a câmpurilor vizuale, hipoestezie, disartrie, tulburări de auz și tulburări senzoriale. Aceste probleme neurologice au persistat și au fost găsite în alte zone ale Japoniei, pe măsură ce contaminarea cu mercur s-a răspândit prin consumul de pește.98 Studiile ulterioare din zona Minamata la aproape 40 de ani de la deversare și la aproape 30 de ani de la promulgarea unei interdicții de pescuit pentru zonă au arătat persistența neurotoxicității cu mercur. Locuitorii din satele de pescari din zonă au raportat în 1995 prevalențe semnificativ mai mari decât „controlul rezidenților orașului" la bărbați pentru următoarele plângeri: rigiditate, disestezie, tremor de mână, amețeli, pierderea senzației de durere, crampe, atrofie a musculaturii brațului, artralgie, insomnie și lombago. Femeile rezidente din satele de pescari au avut incidente semnificativ mai mari de plângeri de tremor la picioare, tinitus, pierderea senzației de atingere, atrofie musculară a picioarelor și slăbiciune musculară.99

În Amazon, copiii expuși la metilmercur din extracția locală de aur au fost, de asemenea, studiati pentru efectul neurotoxic al metilmercurului. În satele studiate, peste 80% dintre copii au avut niveluri de mercur în păr peste 10 mcg/g (un nivel peste care sunt probabil să apară efecte adverse asupra dezvoltării creierului). Testele neuropsihologice ale funcției motorii, atenției și performanțelor vizuale spațiale la acești copii au evidențiat scăderi asociate cu concentrația de mercur din păr.100 Pacienții dintr-un cabinet de medicină internă din San Francisco care consumau în mod regulat pește mare și aveau niveluri de mercur în sânge peste 5 mcg/L au prezentat cel mai frecvent oboseală, căderea părului, probleme de gândire, pierderea memoriei și durerile de cap. gust metalic în gură.

Simptomele de sănătate mintală sunt, de asemenea, destul de frecvente cu toxicitatea mercurului. Dovezile care leagă expunerea la mercur de tulburările psihologice s-au acumulat în ultimii 60 de ani. Simptomele psihologice recunoscute ale mercurului includ

iritabilitate, excitabilitate, izbucnire de temperament, ceartă, teamă, neliniște, depresie și, în unele cazuri, insomnie. Într-un studiu asupra persoanelor cu obturație de amalgam cărora li sa îndepărtat, majoritatea au observat îmbunătățiri psihologice. Cele mai mari îmbunătățiri s-au găsit în izbucnirile de furie, depresie, iritabilitate și oboseală.102 Niciuna dintre aceste manifestări nu a fost prea surprinzătoare când a fost legată de efectul mercurului asupra reducerii efectului serotoninei. Asocierea mercurului cu depresia a stimulat câteva întrebări interesante cu privire la dacă toxicitatea mercurului a fost de vină pentru problemele de sănătate ale lui Sir Isaac Newton din 1692 până în 1693.103

Toxicitate endocrina

Cele mai frecvente prezentări ale daunelor toxice ale sistemului endocrin sunt:

Tulburări de somn sau modificări ale nivelului de energie sau ale dispoziției.

Modificări ale greutății, ale apetitului și ale funcției intestinale.

Interesul sexual și schimbarea funcției; la femei, orice modificare menstruală.

Modificări ale percepției temperaturii, transpirație sau înroșire.

Modificarea creșterii părului și a texturii pielii.

Cele mai frecvente diagnostice endocrine asociate cu povara xenobiotică includ:

Infertilitate

Hipotiroidismul

Diabetul și obezitatea la adulți

Infertilitate

Pesticidele, solvenții, hidrocarburile aromatice, metalele grele și praful chimic au fost asociate atât cu infertilitatea masculină, cât și cu cea feminină.104

Erbicide și Pesticide organofosfați. Un studiu al fermierilor din Ontario a arătat o asociere între utilizarea pesticidelor de către femei cu fecunditatea105, iar riscul relativ de a fi infertili din cauza expunerii la pesticide a fost de 3,8. Cinci compuși au redus ratele de fecunditate ale femelelor cu 24% până la 49%: Dicamba (0,51), glifosat (0,61), 2,4-D (0,71), organofosfați (0,75) și tiocarbamați (0,76). Glifosatul este cunoscut în mod obișnuit ca „Roundup" și este foarte promovat în print și la televizor pentru siguranța sa, dar a fost asociat în mod clar cu infertilitatea în acest studiu. Într-un studiu al pulverizatoarelor spaniole cu efect de seră expuse la OP, au fost găsite rate mai mari de avort spontan, împreună cu rate mai mari de depresie și dureri de cap.106 Deși aceste probleme de sănătate au fost clar evidente, nu a fost găsită o scădere semnificativă a acetilcolinesterazei eritrocitare. Aceasta a reprodus alte studii care arătau efecte adverse aparent asupra sănătății organofosforate, fără ca rezultatul

seric așteptat să indice o toxicitate acută a OP. Un studiu din județele agricole din California a arătat o asociere clară cu pulverizarea pesticidelor și moartea fetală din cauza anomaliilor congenitale.107 În acest studiu, când un pesticid OP sau carbamat a fost pulverizat într-una dintre cele opt mile pătrate adiacente de reședințe de femei în timpul a treia până la a opta săptămână de sarcină, OR de moarte fetală a fost 1,4. Când pulverizarea a avut loc la o milă pătrată de o reședință, OR a crescut la 2,2.

Pesticide clorurate și bifenili policlorurați. Compușii clorurați au fost studiați într-o clinică germană pentru asocierea cu dificultăți de reproducere.108 Nivelurile serice de hexaclorociclohexan (HCH) au fost asociate semnificativ cu istoricul de avort spontan și prezența fibromului uterin. Niveluri mai mari de HCH și PCB au fost, de asemenea, observate mai frecvent la femeile cu anticorpi antitiroidieni și antinucleari. Expunerea la PCB și creșterea anticorpilor antitiroidieni au fost, de asemenea, raportate în altă parte.109 Nivelurile serice de PCB au fost asociate semnificativ cu endometrioză și creșterea nivelului de DDT cu concepție redusă. De asemenea, s-a descoperit că nivelurile de pentaclorofenol (PCP) sunt asociate cu rate crescute de avort spontan și niveluri de ANA.

Un studiu necontrolat din Canada a căutat prezența anumitor xenobiotice în serul și lichidul folicular de la femele infertile și plasma seminal de la partenerii lor de sex masculin.110 Aceste optsprezece cupluri au participat cu toții la un program de fertilizare in vitro în speranța de a deveni părinți. Ei au găsit DDE, mirex, HCH, triclorbenzen și trei PCB diferite în mai mult de 50% din toate probele de lichid folicular. Patru PCB-uri diferite, DDE și endosulfan au fost, de asemenea, găsite în peste 50% din toate probele de ser. DDE a fost cel mai frecvent contaminant găsit, a avut cel mai mare reziduu și a fost asociat negativ cu fertilizarea. Dintre cuplurile testate, cele care nu au reușit să rămână însărcinate cu metodele de fertilizare in vitro au avut în general niveluri toxice mai mari decât cuplurile de succes. Este regretabil că acești autori nu au obținut un grup de control potrivit de cupluri fertile pentru a compara povara toxică.

În același studiu canadian, femeile cu niveluri mai mari de DDE au avut probleme mai mari în a concepe. Această constatare a fost observată și în studiul german menționat anterior și a fost recent redocumentată ca efect generațional și într-un grup de femei din Oakland, California.111 În acest studiu, nivelurile serice de DDT/DDE au fost măsurate din probele materne în momentul nașterii. Timpul necesar acestor fiice pentru a rămâne însărcinate a fost apoi urmărit timp de 28 până la 31 de ani. S-au găsit efecte generaționale diferite atât pentru DDT, cât și pentru DDE. Nivelurile materne de DDT au fost asociate cu o fecunditate redusă (32% mai puțin) la fiicele lor, în timp ce nivelurile de DDE au fost asociate cu o fecunditate crescută (cu 16% mai mare).

Solvenți. Expunerea ocupațională la solvenți a fost asociată cu infertilitate (OR 1,76) și infertilitate tubară (OR 1,95).21 Fecunditatea redusă a fost demonstrată și la femeile care lucrează cu toluen (rata de fecunditate [FR] 0,47)112 și la lucrătorii de laborator expuși la solvenți organici (FR 0,79)113. hormon atât la bărbați, cât și la femei.114 La lucrătorii de laborator, cea mai mare reducere a fertilității a fost găsită în asociere cu

expunerea la acetonă (FR 0,72). Expunerea cronică la benzen a fost asociată cu cicluri menstruale anormal de lungi.115 Soțiile bărbaților care au lucrat în jurul solvenților organici au prezentat, de asemenea, o scădere a fecundității (FR 0,36).116 Un studiu efectuat pe femeile chineze din fabricile chimice a evidențiat un risc crescut (OR 2,9) pentru avorturi spontane. 1.8) și hidrogenul sulfurat (OR 2.3) au prezentat toate asocieri semnificative independente cu avorturile spontane. Un studiu efectuat pe lucrătorii din fabrici farmaceutice a arătat, de asemenea, un risc crescut de avort spontan în urma expunerii multiple la solvenți.118 Riscul a crescut pe măsură ce numărul de solvenți utilizați a crescut, cel mai mare risc fiind întâlnit la cei care au fost expuși la patru sau mai mulți solvenți. La asistenții de farmacie, s-a găsit un risc crescut pentru nașterea mortii și moartea perinatală pentru cei cu expunere la solvenți.119 Un studiu al Institutului Național de Securitate și Sănătate Ocupațională a lucrătorilor din serviciile forestiere expuși la două vopsele diferite utilizate pentru marcarea copacilor a arătat un risc crescut de avort spontan cu 177% și 181% față de lucrătorii care nu au fost expuși la aceste vopsele. de asemenea. Un singur caz de expunere maternă în primul trimestru la solventul ^-metil-2-pirolidonă, care a dus la moartea fătului în săptămâna 31 de gestație, a fost, de asemenea, raportat în literatură.121

Hipotiroidismul

PCB-urile au fost studiate îndeaproape pentru posibilele lor efecte adverse asupra stării și funcției hormonale tiroidiene. Atât PCB-urile, cât și tiroxina sunt formate din două inele benzenice conectate cu halogeni atașați; PCB-uri având molecule de clor și tiroxină cu iod. Interesant este că contaminantul uman comun bisfenol-A este, de asemenea, similar structural, cu două molecule de brom pe fiecare dintre inele. PCB-urile au demonstrat activitate in vitro în legarea transtiretinei, un mecanism de proteine de transport pentru tiroxină.122 Acest efect de blocare a transportului tiroxinei prin această moleculă (care nu afectează globulina de legare a tiroxinei) se găsește și la dioxine și furani. De asemenea, par să afecteze negativ enzimele care metabolizează hormonii tiroidieni (uridin-difosfat-glucuronil transferaze, iodotironin deiodinaze și sulfotransferaze) găsite în ficat și creier.123

Anticorpi antitiroidieni crescuti, atât antiperoxidază, cât și antitiroglobuline, au fost găsiți la lucrătorii dintr-o fabrică de PCB.109 Acest lucru reflectă studiul menționat anterior,108 în care PCB și HCH au fost găsite frecvent la femeile germane infertile cu anticorpi antitiroidieni și antinucleari. În mod surprinzător, nu a fost găsită nicio diferență în nivelurile de T4 și hormon de stimulare a tiroidei (TSH) la acești lucrători cu 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-^-dioxină (TCDD) decât în grupul de control. Una dintre limitările din acest studiu și din alte studii care analizează efectul toxinelor asupra funcției tiroidiene este utilizarea intervalelor normale de TSH. Doar nivelurile de TSH care sunt peste limita superioară a normalului, care prezintă un hipotiroidism gros, ar fi considerate o constatare anormală. Mulți clinicieni alternativi au descoperit că nivelurile de TSH între 3 și 5, în limitele normale de laborator, indică de obicei hipotiroidism subclinic. Utilizarea termenului

subclinic aici poate induce în eroare, deoarece persoanele aflate la întrebări prezintă de obicei simptome de hipotiroidism și observă o îmbunătățire dramatică simptomatică cu înlocuirea corectă a hormonilor tiroidieni. Cel puțin unii dintre lucrătorii din acest studiu cu anticorpi antitiroidieni crescuti ar fi cu siguranță de așteptat să aibă în cele din urmă TSH crescut și niveluri reduse de T3 sau T4 și ar fi găsit o îmbunătățire simptomatică prin înlocuirea acestor hormoni.

Un studiu recent din Suedia a examinat femeile care au fost expuse la PCB-uri de la consumul de cel puțin două mese de pește din Marea Baltică în fiecare lună. Nivelurile lor serice de PCB au fost măsurate împreună cu nivelurile lor de FT3, TT3, FT4 și TT4, ceea ce a relevat o corelație inversă semnificativă între nivelurile de PCB și TT3 și o corelație inversă nesemnificativă cu TT4.124 Copiii germani au arătat o corelație pozitivă semnificativă între nivelurile serice de PCB și creșterea TSH-ului. așa cum ar fi de așteptat să se găsească odată cu creșterea nivelului de TSH.

Pesticidele clorurate au fost, de asemenea, asociate cu hipotiroidismul. Un studiu asupra femeilor indiene a căutat orice asociere între DDT și dieldrină la femeile cu TSH crescut și T4 epuizat. S-a constatat că DDT este mai mare la toate femeile hipotiroidiene, deși nu în mod semnificativ, dar dieldrina a fost asociată semnificativ cu niveluri scăzute de T4.125 După cum sa menționat anterior, aplicatorii de pesticide au avut niveluri crescute de TSH în timpul anotimpurilor în care au pulverizat cel mai mult (vară până toamnă). Acești aplicatori au folosit atât OP, cât și fungicide.

Diabet cu debut la adulți

Incidența diabetului zaharat la adulți a crescut în ultimul deceniu cu rate mult mai mari decât cele înregistrate anterior.127,128 Deși există o asociere clară cu o varietate de alegeri de stil de viață cu riscul de diabet, noile informații indică, de asemenea, o legătură xenobiotică. Arsenul, prezent în mod natural în apele subterane din întreaga lume, a fost asociat cu dezvoltarea diabetului.129,130 Arsenicul este prezent în unele dintre următoarele alimente: crustacee, pui și orez și este bogat în fum de țigară. Prezența pesticidelor clorurate și a dioxinelor a fost, de asemenea, legată de dezvoltarea diabetului. În acest studiu, OR pentru dezvoltarea diabetului zaharat a fost de 2,5 pentru cei cu cele mai scăzute niveluri de PCB 153 în sânge și a fost de 6,8 pentru cei cu cele mai ridicate niveluri. Clordanii trans-nonaclor și oxiclordanul au avut OR de 2,7 (fiecare) pentru cei cu cele mai scăzute niveluri în sânge ale acestor reziduuri de termiticide și OR 11,8 și, respectiv, 6,5, pentru cei cu cele mai ridicate niveluri sanguine prezente. Când suma tuturor celor șase toxine bioacumulative au fost combinate, șansele de a dezvolta diabet au trecut de la un nivel scăzut de 14 ori la cel mai mare de 37,7 ori pentru cei cu cea mai mare povară solubilă în grăsimi. Studiile care examinează alți poluanți persistenți au arătat, de asemenea, un risc mai mare de diabet. colesterolul. Cercetările publicate anterior au descoperit de fapt că cuantificarea xenobioticelor liposolubile în funcție de cantitatea de lipide din sânge a corespuns excelent cu cantitatea de xenobiotice prezentă în biopsiile adipoase ale aceleiași persoane. Utilizarea valorilor ajustate pentru lipide ca o privire asupra sarcinii adipoase a acestor compuși permite, de asemenea, clinicianului să monitorizeze eficacitatea

tratamentelor lor de depurare. Testarea ulterioară ar permite să se vadă dacă sarcina corporală scade.

Utilizarea informațiilor CDC care oferă percentilele 50, 75, 90 și 95 pentru aceste toxine poate ajuta, de asemenea, clinicianul să identifice când pesticidele sau PCB-urile clorurate provin din expunerea curentă, mai degrabă decât să fie eliberate din depozitele corpului. În primul rând, clinicianul trebuie să afle relația dintre valorile părților per miliard și nanogram pe gram ale pacienților cu valorile date de CDC. De exemplu: valoarea părților pe miliard este foarte aproape de percentila 50, în timp ce valoarea lipidelor nanogramului pe gram pare a fi undeva între percentilele 50 și 75. În orice caz în care nivelul seric (părți pe miliard) pare să fie în relație cu valorile CDC care sunt mai mici sau egale cu cele ale nanogramei pe gram de lipide, ar indica că cantitatea din sânge provine în întregime din depozitele adipoase. Dacă nivelul din ser (părți pe miliard) era mai mare – în jurul valorii date pentru a 75-a percentilă – în timp ce nanogramul pe gram de lipidă era sub percentila 50 a CDC, atunci s-ar putea interpreta în siguranță că pacientul a avut o expunere curentă la această toxină.

Prezența OP poate fi evaluată prin testarea urinei pentru metaboliți. Se pot face teste similare pentru metaboliții ftalați (plastifianți), bisfenol A și parabeni. Prezența oricăruia dintre acești metaboliți în urină ar însemna că persoana a fost expusă la acești compuși în săptămâna înainte de a preleva proba de urină. Aceste teste pot fi extrem de utile pentru a ajuta persoanele să obțină o dietă și un stil de viață care să nu aibă mai multe familii toxice grave.

Metalele grele pot fi măsurate în păr, sânge, urină și scaun. Nivelurile din sânge sunt în mare parte indicative ale nivelurilor actuale de expunere și sunt încă considerate de mulți medici ca fiind singura metodă validă de evaluare a metalelor grele. Din păcate, valorile de referință ale sângelui pentru metalele grele se bazează de obicei pe standardele de medicină industrială pentru toxicitatea la locul de muncă. Din fericire, rapoartele naționale ale CDC furnizează din nou intervalele normale naționale pentru majoritatea metalelor grele din sânge și urină (date ca micrograme per litru și micrograme per gram de creatinină). Utilizarea atât a testelor de urină pre- și post-provocare pentru metale grele poate dezvălui dacă pacientul este expus în prezent și poate oferi informații cu privire la caracterul adecvat al agentului de „chelat" ales al metalelor grele. Atunci când este utilizat cu un agent de chelare orală, efectuarea unui test înainte și după provocare poate dezvălui și informații despre capacitatea de absorbție a persoanei (sau lipsa acesteia).

P METODE DE TRATAMENT

Elementele de bază ale tratamentului eficient pentru bolile induse chimic sunt evitarea expunerilor ulterioare, suplimentarea pentru a susține eliminarea chimică și mecanismele de protecție antioxidantă și reducerea poverii organismului de xenobiotice.

1. Evitarea expunerii ulterioare la substanțe chimice. Acest lucru nu trebuie trecut cu vederea, deși este adesea cel mai dificil pas pentru conformare. În cazurile de sensibilitate

chimică multiplă, acest pas este indispensabil. Pur și simplu având o locuință sigură din punct de vedere chimic, multe persoane cu sensibilitate chimică încep să se îmbunătățească. Compușii care trebuie evitati includ solvenții, vopselele, gazele de eșapament, parfumurile, fixativele de păr, mobilierul nou, covoarele, dulapurile, materialele plastice, căldura cu gaz sau ulei etc. Deoarece casa este mediul care este cel mai în controlul cuiva, casa trebuie să fie o „oază sigură". Dacă există materiale de construcție care sunt substanțe chimice care eliberează gaze și aceste materiale nu pot fi îndepărtate, ele trebuie sigilate. Există o serie de cărți bune disponibile pentru a ajuta cu aceste probleme.

Cea mai mare sursă de expunere la solvenți în casă provine din fumatul în interior, care oferă, de asemenea, produse secundare ale arderii, substanțe chimice care cauzează cancer și metale grele. După fumat, următoarele surse importante sunt covoarele, dulapurile noi și picturile noi. Rechizitele de curățare, inclusiv produse de curățat gresie, parfumuri, odorizante și prezența îmbrăcămintei curățate chimice completează restul celor mai importanți poluatori de interior. Expunerea la toate acestea poate fi redusă prin alegeri simple de stil de viață, cum ar fi:

Nu purta încălțăminte în interior.

Înlocuiți filtrele cuptorului la fiecare 6 săptămâni cu filtre plisate de înaltă calitate (Valoarea minimă de raportare a eficienței [MERV] 7-9).

Aerisiți hainele curățate uscate în garaj sau portbagajul mașinii timp de o săptămână înainte de a le aduce în casă.

Nu fumați în interior.

Luați în considerare înlocuirea covorului cu pardoseală din gresie sau piatră.

Utilizați detergent de rufe fără parfum și balsam de rufe.

Luați în considerare obținerea unui purificator de aer care are atât filtre cu cărbune, cât și filtre HEPA (de exemplu, IQAir și Blue Air). Asigurați-vă că obțineți unul cu suficienti metri cubi de aer purificat în fiecare minut pentru a curăța aerul din dormitorul dvs. cel puțin o dată la 30 de minute.

Pe lângă evitarea substanțelor chimice din mediu, orice alimente care provoacă reacții adverse trebuie evitate (vezi Capitolul 15 despre Alergiile alimentare). Ori de câte ori este posibil trebuie folosite alimente organice, precum și apă purificată. Evitarea „duzinei murdare" de fructe și legume (www.foodnews.org), împreună cu toate somonul de crescătorie, peștele cu conținut ridicat de mercur și produsele lactate neorganice va reduce semnificativ expunerea la toxine din alimente.

2. Suport alimentar. Cea mai bună alegere de macro-dietă (în plus față de alimentele organice) este să consumi o dietă bogată în proteine, săraci în carbohidrați și sărac în grăsimi. O astfel de dietă ajută în mod semnificativ la biotransformarea fazei 1.

S-a demonstrat că metabolizarea substanțelor chimice și medicamentelor toxice este afectată de privarea de proteine. S-a raportat o toxicitate crescută a compușilor chimici și a medicamentelor cu deficit de proteine. Deficitul de proteine scade activitatea sistemelor de oxidază cu funcție mixtă hepatică (MFO), ceea ce crește timpul de înjumătățire al numeroaselor substanțe chimice și medicamente toxice și potențează acțiunea și toxicitatea medicamentelor. Cantitatea și calitatea proteinelor din dietă modifică atât reacțiile de fază 1, cât și faza 2 în metabolismul medicamentelor (o dietă cu gelatină induce o activitate MFO foarte scăzută). Toxicitatea compușilor organoclorurați (OCC), a inhibitorilor de acetilcolinesterază, a erbicidelor și a fungicidelor s-a dovedit a fi crescută de câteva ori prin deficiența de proteine. Clearance-ul redus al antipirinei și creșterea timpului de înjumătățire al antipirinei au fost găsite la vegetarienii asiatici cu un aport redus de proteine. Acest lucru nu a fost găsit la vegetarienii albi cu un aport adecvat de proteine.

Deși deficitul de proteine reduce în mod clar capacitatea organismului de a metaboliza în mod adecvat substanțele chimice,139 pare să fie și opusul. S-a demonstrat că creșterea izocalorică a raportului dintre proteinele alimentare și carbohidrații la voluntari bine hrăniți crește clearance-ul antipirinei și teofilinei. Deși nu era clar dacă efectul proteinei se datora numai conținutului de aminoacizi, se știa că deficiența de metionină și cisteină a dus la reducerea activității enzimei MFO intestinale și hepatice. Activitatea MFO hepatică poate fi, de asemenea, suprimată de deficiența folică și de colină. Aportul scăzut de metionină influențează, de asemenea, metabolismul seleniului, făcând mai puțin seleniu disponibil pentru biosinteza glutiohion-peroxidază. Aportul ridicat de zahăr este, de asemenea, cunoscut pentru a reduce clearance-ul anumitor substanțe chimice din ficat.

Fibrele de tărâțe de orez (RBF), care pot fi găsite într-o dietă bogată în orez brun sau folosind RBF ca supliment de fibre, s-a dovedit a avea o capacitate mare de legare cu PCB-uri și alte toxine, inclusiv subprodusul de ardere benzo(a)piren, într-un cadru de laborator. PCB din intestine la animale.141 Reciclarea hepatică are loc după ce ficatul aruncă unele dintre aceste toxine în intestine cu bilă, dar când acești compuși ajung în intestinul subțire, sunt reabsorbiți în sânge și trimiși înapoi în ficat. Acest tipar de reciclare este principalul motiv pentru care o cantitate atât de mică din aceste toxine eliberează de fapt din organism. Deși RBF ajută la distrugerea acestei reciclări și lasă mai multe toxine să părăsească, tărâțele de grâu nu au prezentat absolut niciun beneficiu în acest sens.142 Un studiu care a folosit fie fibre de spanac, fie RBF la animale care au fost expuse la PCB a arătat că RBF a crescut excreția fecală de PCB de 6,6 ori, iar fibrele de spanac de 4,1 ori.143. furani toxici de 4,5 ori mai mari decât placebo.144 Au fost efectuate câteva studii pe un produs fermentat RBF care este disponibil ca produs alimentar în Japonia. Pacienții împovărați cu PCB care au consumat 7 până la 10 grame din acesta de trei ori pe zi (după fiecare masă) timp de un an au avut de două ori mai multă cantitate de excreție de dioxină decât omologii lor care nu au consumat atât de multe fibre.145

Clorofila a fost considerată de mult timp un purificator de sânge și studii recente au documentat eficacitatea acesteia în a ajuta la eliminarea poluanților chimici persistenti din organism. După cum sa menționat anterior, atât fibrele de spanac, cât și ceaiul verde matcha

au crescut excreția de poluanți persistenti clorurati. Ambii acești compuși au clorofilă, care poate face parte din eficacitatea lor. Alga nori, care conține și clorofilă, a fost testată la șobolani pentru a-și măsura puterea de a ajuta la curățarea dioxinelor. Șobolanii hrăniți cu o dietă de 10% nori au avut o creștere a excreției fecale a două dioxine diferite la niveluri de 5,5 și 6,0 ori mai mult decât grupul de control.146 Chlorella, mult timp un agent popular de „detoxifiere", a fost încercat și cu șobolani contaminați cu dioxină. Grupul de șobolani cărora li sa administrat chlorella avea o excreție crescută de dioxină care a variat de la 30% la peste 300% mai mare decât grupul de control.147 Postulând că ingredientul activ era conținutul de clorofilă al chlorellei, acest grup de cercetători și-a propus apoi să măsoare acea ipoteză.

Eficacitatea clorofilei în monoterapie asupra excreției de dioxine și furani de la șobolani a fost rapid stabilită. Cu cât conținutul de clorofilă din dietă este mai mare, cu atât mai mare este excreția acestor toxine persistente solubile în grăsimi în fecale. Intervalele de clorofilă au trecut de la un nivel scăzut de 0,1% la un nivel maxim de 0,5% în dietă. O dietă cu 0,1% clorofilă este aproximativ echivalentă cu a consuma 10% din dieta ta ca spanac sau 20% ca alge marine. În grupul cu 0,1%, excreția fecală a diferitelor toxine a variat cu 40% până la 80% mai mare decât grupul de control. La sfârșitul studiului, toate animalele cărora li sa administrat clorofilă au avut o povară totală mai mică a acestor toxine persistente decât omologii lor.148

Deoarece clorofila s-a dovedit a fi agentul activ în legarea unora dintre acești poluanți toxici și creșterea nivelurilor acestora în scaun, următorul pas a fost să verificăm cât de bine au făcut legumele care conțin clorofilă în scăderea poverii toxice. În acest studiu, șobolanii au fost hrăniți fie cu o dietă cu sau fără 10% legume. Ca și în studiul anterior, cu cât nivelul de clorofilă din legume este mai mare, cu atât este mai mare rata de excreție a toxinelor.149 Legumele cu cea mai mică creștere a excreției fecale de dioxină (creștere de la 60% la 300%) au fost varza chinezească, broccoli, ceapa, ceapa galeză, varza și țelina. Legumele cu cea mai mare excreție de dioxină (330 până la 480% creștere) au fost kale, arpagicul chinezesc, Shungiku, Chingensai, salata verde și ardeiul dulci. Grupul care a depasit topurile cu o excreție crescută de dioxină de 760% până la 1160% au fost: Komatsuna, mitsuba, spanac și perilla. Deci, aici din nou avem spanacul în fruntea topurilor. Cu toate acestea, deoarece spanacul este una dintre cele mai toxice 12 legume, ar trebui să găsiți spanac organic sau să folosiți o altă formă de clorofilă. Același lucru se poate spune despre capacitatea de mobilizare a toxinelor a algelor marine, despre care a fost discutată anterior. S-a constatat că algele marine sunt foarte contaminate cu metale grele și, prin urmare, nu sunt un bun adaos pentru dieta sau planurile de sănătate.

Suplimentarea nutritivă. În cazurile de supraîncărcare toxică, suplimentarea poate fi dificilă, deoarece unele persoane cu reactivitate chimică severă pot reacționa la mulți dintre nutrienții care sunt în mod normal necesari. În tratatul său în patru volume despre sensibilitatea chimică, Rea a declarat că pacienții săi împovărați chimic aveau de obicei deficit de magneziu, seleniu și vitamina B6 (fie că luau sau nu suplimente orale din acestea).5 Suplimentarea cu niveluri ridicate de antioxidanți este de obicei

recomandată, deoarece s-a dovedit că toate aceste xenobiotice provoacă daune oxidative.

Depurare (curățare). Îndepărtarea impurităților din organism este cunoscută sub denumirea de depurare. Acesta este termenul preferat pentru curățarea xenobioticelor din organism. Pe lângă toată literatura despre utilizarea RBF și a clorofilei pentru depurare, în literatura științifică au fost discutate două metode suplimentare: postul și sauna.

Cea mai mare parte a literaturii publicate provine de la una dintre clinicile Health Med asociate cu Biserica Scientologiei, care efectuează „Rezumatul Purificării Hubbard". Acest protocol utilizează exerciții fizice, saune cu temperatură ridicată, doze crescânde de niacină și înlocuirea electroliților. Ei au publicat studii care arată beneficiul acestui protocol pentru reducerea nivelurilor de PCB, bifenili polibromurați (PBB) și hexaclorbenzen.150'152 Studiile lor, împreună cu informații nepublicate de la Environmental Health Center, Dallas (EHC-D), cu William Rea, MD, au arătat că terapia cu saună reduce nivelul persoanelor tratate cu xenobiotice.

Singurul tratament publicat în afară de terapia cu saună care a demonstrat beneficii în tratarea persoanelor otrăvite este postul. Acest lucru a fost documentat într-un singur studiu care a examinat indivizi otrăviți cu ulei de gătit de tărâțe de orez contaminat cu PBB din Taiwan.153 Deși postul le-a redus simptomele, a crescut nivelul de xenobiotice circulante în serul lor. Probabil că creșterea toxinelor circulante s-a datorat ratei crescute de lipoliză la persoanele aflate în post. Astfel, PBB-urile solubile în grăsimi au fost eliberate din depozit în fluxul sanguin cu rate mai mari decât cele normale. În acel moment, ar fi revenit ficatului să le curețe din ser sau ar fi fost redepuse în țesutul adipos. În mod evident, este nevoie de mai multe cercetări cu privire la rolul postului în tratarea supraîncărcării mediului.

Un protocol naturist cuprinzător pentru tratarea persoanelor otrăvite de mediu a fost dezvoltat de autor și a fost utilizat de peste 10 ani. Un studiu de rezultat asupra persoanelor care au fost supuse acestui protocol pentru o varietate de boli induse chimic a arătat că acesta este surprinzător de eficient. Dintre toate problemele diferite tratate cu protocolul de depurare, 83% dintre participanți și-au evaluat rezultatele ca fiind bune sau grozave. Cele două condiții în care 100% dintre participanți au raportat rezultate excelente au fost astmul (n = 3) și recuperarea dependenței (n = 1). Au existat mai multe categorii de probleme (plângeri principale) în care 100% dintre participanți și-au evaluat rezultatele ca fiind moderate/bune sau grozave. Aceste categorii au fost autoimune, dermatologice și gastrointestinale și/sau hepatice. Categoriile cu cele mai înalte evaluări de moderat/bine și grozave au fost oboseala cu o îmbunătățire cu 92%, alergiile cu 85% și sensibilitățile chimice cu o îmbunătățire cu 84%.154

Protocolul de depurare Crinnion

Protocolul de depurare Crinnion constă din următoarele componente:

Exerciții zilnice. Exercițiul constă, de obicei, în folosirea unei biciclete de exerciții, rebounder sau mers rapid pentru a începe lipoliza și diaforeza.

Camere termice. Sesiunile de „saună” de până la 36 de minute sunt efectuate cu temperaturi cuprinse între 120°F și 135°F, cu perioade de răcire între ele. Apa de izvor îmbuteliată de sticlă este dată împreună cu înlocuirea electroliților. Deși clinicile Hubbard folosesc temperaturi mai ridicate, am descoperit că indivizii vor elibera mai multe toxine (după cum demonstrează mirosurile chimice mai puternice) și vor avea mai puține simptome adverse atunci când sunt utilizate temperaturi mai scăzute. Camerele termice vor crește rata de lipoliză în țesutul adipos din tot corpul. Când se întâmplă acest lucru, xenobioticele lipofile vor fi eliberate în fluxul sanguin. Acei compuși din tampoanele de grăsime subcutanată vor fi mobilizați atât prin transpirație, cât și în sânge.

Hidroterapia constituțională. Aceasta folosește prosoape alternative calde și reci cu stimulare sinusoidală, așa cum au făcut Dr. OG Carrol și Harold Dick. Această terapie a fost folosită de zeci de ani pentru a stimula propria activitate de autovindecare a organismului. Am descoperit că a crescut și cantitatea de bilă încărcată cu toxine aruncată din ficat în intestine. De asemenea, ajută la acțiunea coleretică și colagogă asupra ficatului și o capsulă pe bază de plante administrată zilnic, constând din Chelidonium, Chionanthus, Taraxacum, Arctium lappa, Silybum mar. și Urtica dioca.

Irigarea colonului. Aparatele alimentate prin gravitație sunt folosite pentru a introduce ușor apă cu triplu filtrare în intestinul gros, oferind o cale pentru ca bila toxică să părăsească rapid corpul. Persoanele fizice vor avea în mod obișnuit „gulețe hepatice” de bilă care variază în culori de la galben la roșu, cu ocazional gri sau maro. Culoarea bilei variază în mod normal de la verde la galben la portocaliu la roșu, în funcție de timpul de expunere la acțiunea bacteriană în intestin. Totuși, în această situație credem că este aruncat din ficat și trecut rapid prin intestinul subțire, similar cu ceea ce se vede în sindromul de „descărcare gastrică”. Prin urmare, nu putem explica diferențele de culoare ale acestui efluent. La unii pacienți cu expunere puternică în agricultură, am observat cantități mai mari de bilă galben fluorescent. Prin urmare, culoarea bilei poate fi atribuită mai mult compușilor chimici din bilă decât acțiunii bacteriene asupra bilei. Am documentat că pesticidele clorurate sunt prezente în efluent, la care ne referim ca „halde de bilă”.

Homeopatie constituțională. Acesta a fost folosit în primul rând ca tratament de sine stătător, cu utilizarea oricăror alte suplimente și tratamente interzise. Cu toate acestea, am constatat că este o componentă valoroasă a acestui protocol și complet compatibil cu toate celelalte metode de tratament implicate. Pare cel mai benefic la acei indivizi care au nevoie de un impuls pentru forța lor vitală pentru a-i face să se îndrepte către vindecare și pentru cei care sunt blocați în probleme emoționale pe care nu au fost dispuși să le privească.

Terapii corporale (masaj, Shiatsu, craniosacral, visceral, chiropractic). Acestea sunt făcute după cum este necesar pentru ca individul să trateze probleme specifice musculo-scheletice și să ajute la mobilizarea toxinelor care sunt stocate în țesuturi.

Consiliere. Toxinele mentale și emoționale sunt o problemă la fel de mare ca și toxinele fizice și/sau chimice. Atunci când oamenii sunt expuși la toxine emoționale puternice (abuz, etc.) pe care nu au nicio ieșire pentru manipulare, ajung să „umple" toxinele emoționale. Când are loc această umplutură emoțională, orice toxine fizice la care sunt expuși în acel moment sunt, de asemenea, umplute (depozitate), mai degrabă decât eliminate. Din această cauză, atunci când încep să mobilizeze toxinele fizice, vechile probleme emoționale vor reveni în conștiință. Când indivizii aleg să suprime din nou problemele emoționale (în loc să se confrunte cu ele), curățarea lor fizică se va opri și ea. Acest lucru este evidențiat de observațiile că vor opri transpirația în camerele termice, vor înceta încălzirea prosoapelor reci în hidroterapie și vor înceta să aibă eliberări hepatice bune în terapia colonică. Atunci când „toxinele" emoționale sunt înfruntate și eliberate, atunci acești parametri de curățare revin la nivelurile anterioare. Asistența tuturor persoanelor care trec prin acest protocol de depurare cu problemele lor emoționale îi ajută să se curețe fizic.

Acest protocol se desfășoară zilnic, care durează de obicei între 4 și 8 săptămâni (5 ședințe săptămânale). Acest protocol începe procesul de depurare, care apoi trebuie continuat odată ce individul se întoarce acasă. Majoritatea persoanelor vor trebui să continue curățarea regulată (folosirea saunelor de acasă, hidroterapie și colonterapie) timp de cel puțin 12 luni după finalizarea curățării intensive la cabinet. Când se repetă testarea nivelurilor serice de pesticide clorurate, PCB și solvenți împreună cu parametrii imunitari după 12 luni, se observă în mod obișnuit îmbunătățiri. Pe lângă ameliorarea simptomatică, sunt clar evidente îmbunătățiri ale rapoartelor de laborator (scăderea xenobioticelor serice și reducerea autoanticorpilor etc.).

P REZUMAT

Substanțele chimice de mediu sunt omniprezente în mediul nostru și în corpurile noastre. Daunele cauzate de aceste xenobiotice pot fi găsite în aproape fiecare celulă, țesut și sistem de organe din corpul uman. Cu toate acestea, obiectivele principale par a fi sistemele imunitar, neurologic și hormonal. Multe dintre problemele cronice de sănătate cauzate de toxinele din aceste sisteme se prezintă adesea ca probleme clasice care sunt considerate a fi rezultatul îmbătrânirii. Manifestările clasice de imunotoxicitate includ dezvoltarea alergiilor și astmului, reactivitate chimică, infecții cronice și autoimunitate. Neurotoxicitatea se prezintă de obicei cu scăderea cognitiei, dureri de cap, oboseală, pierderea memoriei pe termen scurt și tulburări de dispoziție. Toxicitatea endocrina poate duce la hipotiroidism, obezitate, infertilitate si diabet.

Expunerea la mulți dintre toxicele xenobiotice omniprezente poate fi eliminată cu ușurință prin alegeri simple ale stilului de viață (caseta 35-3), deși povara poluanților depozitați în grăsimi poate fi redusă prin tehnici de depurare care deseori pot fi gestionate prin

modificări ale dietei. Diagnosticul de afectare indusă de xenobiotice poate fi elucidat printr-o anamneză cuprinzătoare, împreună cu dovezi ale nivelurilor de toxine serice și daune ale sistemului imunitar induse de toxine.

CASETA 35-3 Tratament

Evitarea expunerilor toxice este în cea mai mare parte sub controlul unei persoane

Dieta și aerul de acasă:

Evita cele mai toxice 12 fructe si legume (piersici, mere, ardei gras, telina, afine, varza varza, nectarine, capsuni, cirese, pere, struguri de import, spanac, salata verde, cartofi); folosiți în schimb soiuri organice ale acestora.

Mănâncă liber toate cele 15 fructe și legume cel mai puțin toxice (ceapă, avocado, porumb dulce, ananas, mango, sparanghel, mazăre dulce, kiwi, varză, vinete, pepene galben, pepene verde, grapefruit, cartof dulce, pepene galben).

Nu mâncați somon de crescătorie sau de Atlantic

Mănâncă liber somon de Alaska (disponibil proaspăt doar din iunie până în octombrie); somon de Alaska conservat și congelat disponibil pe tot parcursul anului.

Somonul din Alaska/Pacific va fi întotdeauna etichetat ca King (Chinook), Red (Sockeye) sau Silver (Coho). Dacă această distincție nu este dată, este vorba de somon de crescătorie care este trecut drept Alaskan.

Evitați peștii cu cel mai mare conținut de mercur (rechin, pește-spadă, macrou, ton, portocală, marlin, bas chilian, homar, halibut, snapper).

Mănâncă liber peștele cu cel mai scăzut conținut de mercur (scoici, biban de ocean, somon din Alaska, tilapia, lipa, limbă, somn).

Evitați tot zahărul - zahărul reduce capacitatea ficatului de a elimina compușii toxici din sânge.

Începeți să reduceți toxicitatea aerului din interiorul casei:

Nu purta pantofi în interior.

Înlocuiți filtrele cuptorului la fiecare 6 săptămâni cu filtre plisate de înaltă calitate (evaluat MERV 7-9).

Aerisiți hainele curățate uscate în garaj sau portbagajul mașinii timp de o săptămână înainte de a le aduce în casă.

Nu fumați în interior.

Luați în considerare înlocuirea covorului cu pardoseală din gresie sau piatră.

Utilizați detergent de rufe fără parfum și Bounce.

Luați în considerare obținerea unui purificator de aer - cele mai bune sunt IQAir și Blue Air. Asigurați-vă că obțineți unul cu suficienti metri cubi de aer purificat în fiecare minut pentru a curăța aerul din dormitorul dvs. cel puțin o dată la 30 de minute.

Urmați instrucțiunile pentru reducerea pas cu pas a surselor de poluare a aerului din interior în Clean, Green and Lean (Wiley, Publisher)

Lucruri dietetice de făcut:

Consumă zilnic broccoli și ceilalți membri ai familiei brassica.

Consumați ceai verde zilnic.

Creșteți nivelul de alimente verzi (legume cu frunze verzi) zilnic.

Consumați orez brun zilnic sau luați un supliment de fibre de orez.

Suplimentare de bază:

Multivitamine/multiminerale - luați zilnic un produs de calitate

Vitamina C — începe cu 3000 mg/zi, pentru cazurile de toxicitate ridicată, poate fi necesar un total de cel puțin 9000 mg/zi (cu excepția cazului în care acest lucru provoacă diaree).

/V-acetil cisteină—1500 până la 1800 mg/zi. Acest nutrient ajută la creșterea cantității de glutation din organism.

Citrat de magneziu - 1 capsulă (140 mg) de până la trei ori pe zi.

Un probiotic bun - 1/zi.

Fibre de tărâțe de orez - 1 lingură în apă sau suc după fiecare masă.

Proteina din zer pudră - 2 linguri zilnic în apă sau suc organic - proteina din zer de înaltă calitate va ajuta la creșterea nivelului de glutation și la creșterea capacității ficatului de a elimina toxinele din sânge.

Curățare:

Începeți să faceți irigații ale colonului. Acesta este cel mai bun mod de a reduce sarcina toxică totală. Cel mai bine funcționează să faci cinci colonici în primele 2 săptămâni, ceea ce va reduce de obicei încărcătura toxică circulantă suficient pentru ca atât pacientul, cât și clinicianul să observe diferența.

REFERINȚE

Rogers SA. Diagnosticarea sindromului clădirii strâmte. Sanatate Env Pers. 1987;76:195-198.

Godish T. Clădiri bolnave, definiție, diagnostic și atenuare. Boca Raton, FL: Lewis Pub. CRC Press; 1995.

Cullen MR, ed. Lucrători cu sensibilități chimice multiple. Ocupă. Recenzii privind starea artei în medicină. 1987;2:655-661.

Hileman B. Sensibilitate chimică multiplă. Știri în domeniul chimiei și ingineriei. 1991;69:26-42.

Rea WJ. Sensibilitate chimică. Vol. 1 și 2. Boca Raton, FL: Lewis Pub; 1992, 1994, 1996.

Chambers JE, Levi PE, eds. Organofosfați, chimie, soartă și efecte. Washington, DC: Academic Press; 1992.

Arlien-Soberg P. Neurotoxicitatea solventului. Boca Raton, FL: CRC Press; 1992.

Luster MI, Rosenthal GJ. Influența imunosupresoare a xenobioticelor industriale și de mediu. SFATURI (Trends in Pharmacological Sciences). 1986:408-412.

Vial T, Nicolas B, Descotes J. Clinical Immunotoxicity of Pesticides. J Toxicol Environ Med. 1996;48:215-229.

Markeri de diagnostic în imunotoxicologie clinică și neurotoxicologie (editorial). J Occup Med Toxicol. 1992;1:4, v-ix.

Sanderson JT. Calea de biosinteză a hormonilor steroizi ca țintă pentru substanțele chimice care perturbă sistemul endocrin. Toxicol Sci. 2006;94:3-21.

Mendes J. Perturbatorii endocrini: o provocare medicală majoră. Food Chem Toxicol. 2002;40:781-788.

Rea WJ. Sensibilitate chimică. Vol. 3. Boca Raton, FL: CRC Press; 1996.

Nash D, Madger L, Lustberg M, et al. Plumbul din sânge, tensiunea arterială și hipertensiunea arterială la femeile aflate în perimenopauză și postmenopauză. JAMA. 2003;289:1523-1532.

Siddiqui MKJ, Nigam U, Srivastava S, et al. Asocierea tensiunii arteriale materne și a nivelului hemoglobinei cu organoclorați din laptele uman. Hum Exper Toxicol. 2002;21:1-6.

Crinnion WJ. Al patrulea raport național al CDC privind expunerea umană la substanțele chimice de mediu: ce ne spune despre povara noastră toxică și cum îi ajută pe medicii de medicină a mediului. Altern Med Rev. 2010; 15: 101-109.

Crinnion WJ. Al patrulea raport național al CDC privind expunerea umană la substanțele chimice de mediu: ce ne spune despre povara noastră toxică și cum îi ajută pe medicii de medicină a mediului. Altern Med Rev. 2010; 15: 101 - 109.

Crinnion WJ. Al patrulea raport național al CDC privind expunerea umană la substanțele chimice de mediu: ce ne spune despre povara noastră toxică și cum îi ajută pe medicii de medicină a mediului. Altern Med Rev. 2010; 15: 101 - 109.

Raport național privind expunerea umană la substanțele chimice din mediu. http://www. cdc.gov/exposurereport. Accesat 19.03.10.

Crinnion WJ. Al patrulea raport național al CDC privind expunerea umană la substanțele chimice din mediu: ce ne spune despre povara noastră toxică și cum îi ajută pe medicii de medicină a mediului. Altern Med Rev. 2010;15: 101-109.

Povara corporală. http://archive.ewg.org/ sites/bodyburden1. Accesat 15.12.10.

Povara corporală - poluarea la nou-născuți. http://archive.ewg.org/reports/ bodyburden2/execsumm.php.

Accesat 15.12.10.

Lioy PJ, Wallace L, Pellizzari E. Relații de monitorizare și analiză a respirației în interior/exterior și personal pentru compuși organici volatili selectați măsurați la trei case în timpul New Jersey TEAM-1987. J Expo Anal Environ Epidemiol. 1991;1:45-61.

Lemley AT, Hedge A, Obendorf SK, et al. Reziduuri de pesticide selectate în praful din casele fermierilor din statul New York central, SUA. Bull Environ Contam Toxicol. 2002;69:155-163.

Roberts J, Wallace L, Camman D și colab. Monitorizarea și reducerea expunerii sugarilor la poluanții din praful din casă. Rev Environ Contam Toxicol. 2009;201: 1-39.

Gunderson EL. FDA Total Diet Survey, aprilie 1982-aprilie 1986, Aportul dietetic de pesticide, elemente selectate și alte substanțe chimice. Washington, DC: Administrația pentru Alimente și Medicamente, Divizia de Chimie a Contaminanților.

Gunderson EL. Studiu FDA privind dieta totală, iulie 1986-aprilie 1991, aportul alimentar de pesticide, elemente selectate și alte substanțe chimice. JAOAC Int. 1995;78: 1353-1363.

Programul de date privind pesticidele USDA, rezumat anual, anul calendaristic 2008. www. usda.gov/pdp. Accesat 12/2/10.

Grupul de lucru pentru mediu. www. foodnews.org. Accesat 12/2/10.

Castle L, Nichol J, Gilbert J. Migrarea poliizobutilenei din filmele de polietilenă/poliizobutilenă în alimente în timpul utilizării casnice și a cuptorului cu microunde. Food Addit Contam. 1992;9:315-330.

Pagina BD, Lacroix GM. Apariția esterului ftalat și a plastifianților adipat de di-2-etilhexil în ambalajele canadiene și produsele alimentare prelevate în 1985-1989: un studiu. Food Addit Contam. 1995;12:129-151.

Houllhan J, Brody C, Schwan B. Nu prea frumos. Ftalați, produse de înfrumusețare și FDA. http://www.ewg.org/files/nottooprety_final.pdf. Accesat 18.5.10.

Kalantzi OI, Alcock RE, Johnston PA,

et al. Distribuția globală a PCB-urilor și a pesticidelor organoclorate în unt. Environ Sci Technol. 2001;35: 1013-1018.

Newsome WH, Davies DJ, Sun WF. Reziduuri de bifenili policlorurați (PCB) în alimentele grase din dieta canadiană. Food Addit Contam. 1998;15:

19-29.

34a. Autoritatea pentru Siguranța Alimentelor din Irlanda. http:// www.fsai.ie/monitoring_and_enforcement/monitoring/surveillance/dioxins_furans_ pcbs.html. Accesat 5/15/12.

Easton MD, Luszniak D, Von der GE. Examinarea preliminară a încărcăturilor de contaminanţi în somonul de crescătorie, somonul sălbatic şi furajele comerciale pentru somon. chimioferă. 2002;46:1053-1074.

Hites RA, Foran JA, Carpenter DO, et al. Evaluarea globală a contaminanților organici la somonul de crescătorie. Ştiinţă. 2004;303:226-229.

Hueser G. Markeri de diagnostic în imunotoxicologie clinică și neurotoxicologie. J Occup Med Toxicol. 1992;1:4, v-ix.

Perez-Maldonado IN, Diaz-Barriga F, de la Fuente H, et al. DDT induce apoptoza în celulele mononucleare umane in vitro și este asociat cu creșterea apoptozei la copiii expuși. Mediu Res. 2004;94:38-46.

Perez-Maldonado IN, Athanasiadou M, Yanez L, et al. Apoptoza indusă de DDE la copiii expuși la metabolitul DDT. Sci Total Environ. 2006;370:343-351.

Vine MR, Stein L, Weigle K și colab.

Nivelurile plasmatice de 1,1-diclor-2,2(p-clorfenil)etilenă (DDE) și răspunsul imun. Am J Epidemiol.

2001;153:53-63.

Langworth S, Elinder CG, Sundqvist KG. Efecte minore ale expunerii scăzute la mercur anorganic asupra sistemului imunitar uman. Scan J Work Environ Health. 1993;19:405-413.

Haschek WM, Rousseaux CG. Manual de patologie toxicologică. Maryland Heights, MO: Academic Press;

1991:442-448.

Thrasher JO, Madison R, Broughton A. Anomalii imunologice la oameni expuși la clorpirifos: observații preliminare. Sănătate Arch Env. 1993;48:89-93.

Gilmour M, Jaakkola M, London S, et al. Modul în care expunerea la fumul de tutun din mediul înconjurător, la poluanții din aerul exterior și la creșterea sarcinilor de polen influențează incidența astmului. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2006;114:627-633.

Chen PC, Lai YM, Chan CC și colab. Efectul pe termen scurt al ozonului asupra funcției pulmonare a copiilor din școala primară. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1999;107:921-925.

Korrick S, Neas L, Dockery D, et al. Efectele ozonului și ale altor poluanți asupra funcției pulmonare a drumeților adulți. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1998;106: 93-99.

Pereira G, De Vos AJBM, Cook A. Expunerea la trafic rezidențial și prezentarea departamentului de urgență pentru copii pentru astm: un studiu spațial. Int J Health Geograph. 2009;8:63-72.

Salam M, Li Y, Langholz B, et al. Factorii de risc de mediu timpurii pentru astm: constatări din Studiul privind sănătatea copiilor. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2004;112:760-765.

Bornehag CG, Sundell J, Weschler C, et al. Asocierea dintre astm și simptomele alergice la copii și ftalați din praful de casă: un studiu de caz-control. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2004;112:1393-1397.

Broughton A, Thrasher JD. Efecte cronice asupra sănătății și modificări imunologice asociate cu expunerea la pesticide. Comm Toxicol. 1990;4:1, 59-71.

Vojdani A, Ghoneum M, Brautbar N. Alterarea imunitară asociată cu expunerea la substanțe chimice toxice. Sănătatea industriei toxice. 1992;8:5, 239-253.

Burek CL, Talor MV. Declanșatorii de mediu ai tiroiditei autoimune. J Autoimun. 2009;33:183-189.

Rosenberg AM, Semchuk KM, McDuffie HH și colab. Prevalența anticorpilor antinucleari într-o populație rurală. J Toxicol Environ Health A. 1999;57:225-236.

Blakley BR, Sisodia CS, Mukkur TK. Efectul metilmercurului, plumbului tetraetil și arsenitului de sodiu asupra răspunsului imunității umorale la șoareci. Toxicol Appl Pharmacol. 1980;52:245-254.

Dieter MP, Luster MI, Boorman GA, et al. Răspunsuri imunologice și biochimice la șoarecii tratați cu clorură de mercur. Toxicol Appl Pharmacol. 1983;68:218-228.

Nordlind K. Inhibarea sintezei ADN-ului celulelor limfoide de către alergeni metalici la diferite concentrații. Efect asupra celulelor neaderente cultivate pe timp scurt în comparație cu celulele neseparate. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1983;70:191-192.

Nakatsuru S, Oohashi J, Nozaki H, et al. Efectul mercurialilor asupra funcțiilor limfocitelor in vitro. Toxicologie. 1985;36:297-305.

Wojdani A. Comunicare personală.

Nielsen JB, Hultman P. Autoimunitatea indusă de mercur la șoareci. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2002;110(suppl 5):877-881.

Chambers JE, Levi PE. Organofosfați: soarta chimică și efect. San Diego, CA: Academic Press; 1992.

Parron T, Hernandez AF, Pla A, et al. Modificări clinice și biochimice la pulverizatoarele cu efect de seră expuse cronic la pesticide. Human Exper Toxicol. 1996;15:957-963.

Bazylewicz-Walczak B, Majczakowa W, Szymczak M. Efectele comportamentale ale expunerii ocupaționale la pesticidele organofosforice la lucrătorii de sex feminin care plantează sere. Neurotoxicol. 1999;20:819-826.

Bosma H, van Boxtel MP, Ponds RW,

et al. Expunerea la pesticide și riscul de tulburări cognitive ușoare. Lancet. 2000;356:912-913.

Stephens R, Spurgeon A, Calvert IA, et al. Efectele neuropsihologice ale expunerii pe termen lung la organofosfați în scufundarea oilor. Lancet. 1995;345:1135-1139.

Savage EP, Keefe TJ, Mounce LM și colab. Sechele neurologice cronice ale intoxicației acute cu pesticide organofosforate. Arch Environ Health. 1988;43:38-45.

Srivastava AK, Gupta BN, Bihari V, et al. Studii clinice, biochimice și neurocomportamentale ale lucrătorilor angajați în fabricarea quinalfosului. Food Chem Toxicol. 2000;38:65-69.

Cole DC, Carpio F, Julian J, et al. Evaluarea funcției nervoase periferice la o populație rurală ecuadoriană expusă la pesticide. J Toxicol Environ Health A. 1998;55:77-91.

Kailin EW, Hastings A. Tulburări cerebrale de la cantități mici de DDT. Med Ann District Colum. 1966;35:519-524.

Kailin EW, Hastings A. Dovezi electromiografice ale miasteniei induse de DDT. Districtul Med Ann Columb. 1966;35:237-245.

Van Wendle de Joode B, Wesseling C, Kromhout H, et al. Efectele cronice asupra sistemului nervos ale expunerii profesionale pe termen lung la DDT. Lancet. 2001;357:1014-1016.

Kilburn KH, Thornton JC. Neurotoxicitate prelungită a clordanului pulverizat pentru a ucide termitele. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1995;103:690-694.

Dryson EW, Ogden JA. Encefalopatia toxică cronică indusă de solvent organic: gradul de recuperare și factorii asociați, după încetarea expunerii. Neurotoxicol. 2000;21:659-666.

Bruning T, Lammert M, Kempkes M, et al. Influența polimorfismului GSTM1 și GSTT1 pentru riscul de cancer de celule renale la lucrătorii cu expuneri profesionale ridicate pe termen lung la tricloroetenă. Arch Toxicol. 1997;71:596-599.

Ellingsen DG, Bekken M, Kolsaker L, et al. Pacienții cu suspiciune de encefalopatie indusă de solvenți examinați cu tomografie computerizată cerebrală. J Ocupa Med. 1993;35:155-160.

Chen R, Dick F, Semple S, et al. Expunerea la solvenți organici și personalitate. Occup Environ Med. 2001;58:14-18.

Chen R, Dick F, Seaton A. Efectele asupra sănătății ale expunerii la solvenți în rândul pictorilor din șantierul naval: mortalitate și simptome neuropsihologice. Occup Environ Med. 1999;56:383-387.

Foo SC, Jeyaratnam J, Koh D. Efecte neurocomportamentale cronice ale toluenului. Br J Indust Med. 1990;47:480-484.

Needleman HL, Gatsonis CA. Expunerea la plumb la nivel scăzut și IQ-ul copiilor, o meta-analiză a studiilor moderne. JAMA. 1990;263:673-678.

Tuthill RW. Nivelurile de plumb de păr legate de comportamentul de deficit de atenție al copiilor la clasă. Arch Environ Health. 1996 mai-iunie;51(3):214-220.

Needleman HL, Riess JA, Tobin MJ, et al. Nivelurile de plumb din oase și comportamentul delicvent. JAMA. 1996;275:363-369.

Wasserman GA, Liu X, Lolacono NJ,

et al. Expunerea la plumb și inteligența la copiii de 7 ani: studiul prospectiv în Iugoslavia. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1997;105:956-962.

Shannon M, Graef JW. Intoxicația cu plumb la copiii cu tulburări pervazive de dezvoltare. Clin Toxicol. 1996;34:177-181.

Nicolescu R, Petcu C, Cordeanu A, et al. Expunerea mediului la plumb, dar nu și la alte metale neurotoxice, se referă la elementele de bază ale ADHD la copiii români: performanță și date din chestionar. Mediu Res. 2010;110:476-483.

Ha M, Kwon HJ, Lim MH și colab. Niveluri scăzute de plumb și mercur în sânge și simptome de hiperactivitate cu deficit de atenție la copii: un raport al cercetării privind sănătatea și mediul copiilor (CHEER). Neurotoxicol. 2009;30:31-36.

Wang HL, Chen XT, Yang B și colab. Studiu caz-control al nivelurilor de plumb din sânge și al tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție la copiii chinezi. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2008;116:1401-1406.

Stokes L, Letz R, Gerr F și colab. Neurotoxicitatea la adulții tineri la 20 de ani după expunerea la plumb în copilărie: experiența Bunker Hill. Occup Environ Med. 1998;55:507-516.

Cauley JA, Allen L. Nivelurile longitudinale de plumb din sânge și funcția cognitivă la femeile în vârstă. Am J Epidemiol. 1996;143(suppl. 11):S65-S257.

Hanninen H, Aitio A, Kovala T, et al. Expunerea ocupațională la plumb și disfuncție neuropsihologică. Occup Environ Med. 1998;55:202-209.

Lindgren KN, Masten VL, Ford DP și colab. Relația dintre expunerea cumulativă la plumb anorganic și performanța testelor neuropsihologice. Occup Environ Med. 1996;53:472-477.

Dick RB, Pinkerton LE, Krieg EF și colab. Evaluarea stabilității posturale la lucrătorii expuși la plumb la o topire secundară de plumb. Neurotoxicol. 1999;20:595-608.

Chia SE, Chia HP, Ong CN și colab. Concentrația cumulativă de plumb din sânge și stabilitatea posturală. Occup Environ Med. 1996;53:264-268.

Bandeen-Roche K, Glass TA, Bolla KI,

et al. Doza cumulativă de plumb și funcția cognitivă la adulții în vârstă. Epidemiologie. 2009;20:831-839.

Coon S, Stark A, Peterson E și colab. Expunerea la plumb profesională pe tot parcursul vieții și riscul bolii Parkinson. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2006;114: 1872-1876.

Chang LW. Efectele neurotoxice ale mercurului. O recenzie. Mediu Res. 1977;14:329-373.

Rajanna B, Hobson M, Harris L și colab. Efectele cadmiului și mercurului asupra Na+, K+ ATPazelor și absorbția 3H-dopaminei în sinaptozomii creierului de șobolan. Arch Int Physiol Biochem. 1990;98:291-296.

Oudar P, Caillard L, Fillon G. Efectele in vitro ale mercurului organic și anorganic asupra sistemului serotoninergic. Pharmacol Toxicol. 1989;65:245-248.

Rajanna B, Hobson M. Influența mercurului asupra absorbției dopaminei și norepinefrinei de către sinaptozomii creierului de șobolan. Toxicol Lett. 1985;27:7-14.

Ninomiya T, Ohmori H, Hashimoto K și colab. Extinderea otrăvirii cu metilmercur în afara Minamata: și studiu epidemiologic asupra intoxicației cronice cu metilmercur în afara Minamata. Mediu Res. 1995;70: 47-50.

Fukuda Y, Ushinjima K, Kitano T, et al. O analiză a plângerilor subiective la o populație care locuiește într-o zonă poluată cu metilmercur. Mediu Res. 1999;81:100-107.

Grandjean P, White RF, Nielsen A, et al. Neurotoxicitatea metilmercurului la copiii amazonieni în aval de exploatarea aurului. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1999;107:587-591.

Hightower JM, Moore D. Nivelurile de mercur la consumatorii high-end de pește. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2003;111:604-608.

Siblerud Rl. Relația dintre mercurul din amalgam dentar și sănătatea mintală. Am J Psihoterapie. 1989;43:575-587.

Lieb J, Hershman D. Isaac Newton: otrăvire cu mercur sau depresie maniacal. Lancet. 1983;2:1479-1480.

Smith EM, Hammonds-Ehlers M, Clark MK și colab. Expunerea profesională și riscul de infertilitate feminină. JOEM. 1997;39:138-146.

Curtis KM, Savitz DA, Weinberg CR. Efectul expunerii la pesticide asupra timpului până la sarcină. Epidemiologie. 1999;10: 112-117.

Parron T, Hernandez AF, Pla A, et al. Modificări clinice și biochimice la pulverizatoarele cu efect de seră expuse cronic la pesticide. Hum Exp Toxicol. 1996;15:957-963.

Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. Un studiu caz-control al pesticidelor și al morții fetale din cauza anomaliilor congenitale. Epidemiologie. 2001;12:148-156.

Gerhard I, Mongo B, Krahe J, et al. Hidrocarburi clorurate la femeile infertile. Environ Res Sect A. 1999;80:299-310.

Langer P, Tajtakova M, Fodor G, et al. Creșterea volumului tiroidian și prevalența afecțiunilor tiroidiene într-o zonă puternic poluată cu bifenili policlorurați. Europ J Endocrin. 1998;139:402-409.

Younglai WV, Foster WG, Hughes EG, et al. Nivelurile de contaminanți de mediu în lichidul folicular uman, ser și plasma seminal a cuplurilor supuse fertilizării in vitro. Arch Environ Contam Toxicol. 2002;43:121-126.

Cohn BA, Cirillo PM, Wolff MS, et al. Expunerea la DDT și DDE la mame și timpul până la sarcină la fiice. Lancet. 2003;361:2205-2206.

Plenge-Bonig A, Karmaus W. Expunerea la toluen în industria tipografică este asociată cu subfecunditatea la femei, dar nu la bărbați. Occup Environ Med. 1999;56:443-448.

Wennborg H, Bodin L, Vainio H, et al. Utilizarea solvenților și timpul până la sarcină în rândul personalului de sex feminin din laboratoarele biomedicale din Suedia. Occup Environ Med. 2001;58:225-231.

Luderer U, Morgan MS, Brodkin CA, et al. Efectele endocrine reproductive ale expunerii acute la toluen la bărbați și femei. Occup Environ Med. 1999;56:657-666.

Thurston SW, Ryan L, Christiani DC, et al. Expunerea petrochimică și tulburările menstruale. Am J Indust Med. 2000;38:555-564.

Sallmen M, Lindbohm ML, Antilla A,

et al. Timpul până la sarcină printre soțiile bărbaților expuși la solvenți organici. Occup Environ Med. 1998;55:24-30.

Xu X, Cho SI, Sammel M și colab. Asocierea expunerii petrochimice cu avortul spontan. Occup Environ Med. 1998;55:31-36.

Taskinen H, Lindbohm ML, Hemminki

K. Avorturi spontane în rândul femeilor care lucrează în industria farmaceutică. Br J Ind Med. 1986;43:199-205.

Schaumburg I, Olsen J. Malformații congenitale și moarte la urmașii asistenților de farmacie danezi. Am J Ind Med. 1990;18:555-564.

Sonner S. Rata de avorturi spontane ridicată pentru unii pădurari, arată studiul. Seattle Times. 14 mai 1998.

Solomon GM, Morse EP, Garbo MJ și colab. Nașterea mortii după expunerea profesională la N-metil-2-pirolidonă. JOEM. 1996;38:705-713.

Lans MC, Spiertz C, Brouwer A, et al. Concurență diferită a legării tiroxinei de transtiretină și globulinei de legare a tiroxinei de către hidroxi-PCB, PCDD și PCDF. Europ J Pharm Envir Toxicol Pharmacol Sect. 1994;270:129-136.

Brouwer A, Morse DC, Lans MC, et al. Interacțiunile organohalogenilor persistenti din mediu cu sistemul hormonal tiroidian: mecanism și posibile consecințe pentru sănătatea animală și umană. Sănătatea industriei toxice. 1998;14(2):59-84.

Hagmar L, Rylander L, Dyremark E, et al. Concentrațiile plasmatice ale organoclorurilor persistente în raport cu nivelurile de tirotropină și hormoni tiroidieni la femei. Int Arch Occup Environ Health. 2001;74:184-188.

Rathore M, Ghatnagar P, Mathur D și colab. Povara pesticidelor organoclorate în sânge și efectul acesteia asupra hormonilor tiroidieni la femei. Sci Total Environ. 2002;295: 207-215.

Osius N, Karmaus W, Kruse H, et al. Expunerea la bifenili policlorurați și nivelurile de hormoni tiroidieni la copii. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1999;107:843-849.

Centre pentru Controlul Bolilor. http://www. cdc.gov/diabetes/statistics/prev/national/ figbyage.htm. Accesat 15.12.10.

Lipscombe LL, Hux JE. Tendințe în prevalența, incidența și mortalitatea diabetului în Ontario, Canada 19952005: un studiu bazat pe populație. Lancet. 2007;369:750-756.

Longnecker MP, Daniels JL. Contaminanții de mediu ca factori etiologici pentru diabet. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2001;109(suppl 6):871-876.

Navas-Acien A, Silbergeld EK, Pastor- Barriuso R, et al. Expunerea la arsenic și prevalența diabetului de tip 2 la adulții din SUA. JAMA. 2008;300:814-822.

Lee DH, Lee IK, Song K și colab. O relație puternică doză-răspuns între concentrațiile serice ale poluanților organici persistenti și diabet: rezultate din Sondajul Național de Sănătate și Examinare 1999-2002. Îngrijirea diabetului. 2006;29: 1638-1644.

Everett CJ, Frithsen IL, Diaz VA, et al. Asocierea unei dibenzo-p-dioxină policlorurată, a unui bifenil policlorurat și a DDT cu diabet în Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției din 1999-2002. Mediu Res. 2007;103:413-418.

Lundberg I, Hakansson M. Activitățile serice normale ale enzimelor hepatice la lucrătorii suedezi din industria vopselei cu expunere puternică la solvenți organici. Brit J Indust Med. 1985;42:596-600.

Noren K, Weistrand C, Karpe F. Distribuția congenerilor PCB, DDE, hexaclorbenzen și metaboliți metilsulfonil ai PCB și DDE între diferite fracțiuni ale plasma sanguină umană. Arch Environ Contam Toxicol.

1999;37:408-414.

Phillips DL, Pirkle JL, Burse VW și colab. Nivelurile de hidrocarburi clorurate în serul uman: efectele hrănirii și ale postului. Arch Environ Contam Toxicol. 1989;18:495-500.

Crinnion WJ. Beneficiile testării metalelor grele din urină înainte și după provocare: Partea 1. Altern Med Rev. 2009;14:3-8.

Crinnion WJ. Beneficiul testării metalelor grele din urină înainte și după provocare: Partea 2. Altern Med Rev. 2009;14:103-108.

Gibson PR, Elms AN, Ruding LA. Eficacitatea percepută a tratamentului pentru terapiile convenționale și alternative raportate de persoanele cu sensibilitate chimică multiplă. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2003;111:1498-1504.

Meydani M. Efectele dietetice asupra proceselor de detoxifiere. În: Hathcock J, ed. Toxicologie nutrițională. Vol. II. Maryland Heights, MO: Academic Press; 1987.

Sera N, Morita K, Nagosoe M, et al. Efectul de legare al compușilor policlorurați și al agenților cancerigeni de mediu asupra fibrei de tărâțe de orez. J Nutr Biochem. 2005;16:50-58.

Kimura Y, Nagat Y, Buddington R. Unele fibre alimentare cresc eliminarea bifenililor policlorurați administrați oral, dar nu și cea a retinolului la șoareci. J Nutr. 2004;134:135-142.

De Vos S, De Schrijver R. Distribuția bifenilului policlorurat și excreția fecală la șobolanii hrăniți cu tărâțe de grâu. chimioferă. 2005;61:374-382.

Morita K, Hamamura K, Iida T. Legarea PCB de către mai multe tipuri de fibre alimentare in vivo și in vitro. Fukuoka Igaku Zasshi. 1995;86:212-217.

Morita K, Hirakawa H, Matsueda T, et al. Efectul stimulator al fibrelor alimentare asupra excreției fecale a dibenzofuanilor policlorurați (PCDF) și a dibenzo-p-dioxinelor policlorurate (PCDD) la șobolani. Fukuoka Igaku Zasshi. 1993;84: 273-281.

Nagayama J, Takasuga T, Tsuji H, et al. Eliminarea activă a congenerelor PCDF/DD cauzatoare ai Yusho cu un an de aport de FEBRA la japonezi. Fukuoka Igaku Zasshi. 2003;94: 118-125.

Morita K, Tobiishi K. Creșterea efectului nori asupra excreției fecale a dioxinei de către șobolani. Biosci Biotechnol Biochim. 2002;66:2306-2313.

Morita, Matsueda T, Iida T, et al. Chlorella accelerează excreția de dioxină la șobolani. J Nutr. 1999;129:1731-1736.

Morita K, Ogata M, Hasegawa T. Clorofila derivată din chlorella inhibă absorbția dioxinei din tractul gastrointestinal și accelerează excreția de dioxină la șobolani. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2001;109:289-294.

Morita K, Matsueda T, Iida T. Efectul legumelor verzi asupra absorbției tractului digestiv a dibenzo-p- dioxinelor policlorurate și a dibenzofuranilor policlorurați la șobolani. Fukuoka Igaku Zaashi. 1999;90:171-183.

Schnare DW, Denk G, Shields M și colab. Evaluarea unui tratament de detoxifiere pentru xenobioticele stocate de grăsimi. Med. Ipoteză. 1982;9:265-282.

Schnare DW, Ben M, Shields MG. Reducerea sarcinii corporale de PCB, PBB și pesticide clorurate la subiecții umani. Ambio. 1984;13:378-380.

Tretjak Z, Shields MG, Beckman SL.

Reducerea PCB și îmbunătățirea clinică prin detoxifiere: și abordare neexploatată? Hum Exp Toxicol. 1990;9:235-244.

Imamura M, Tung TC. Un proces de vindecare de post pentru pacienții otrăviți cu PCB din Taiwan. Am J Indust Med. 1984;5: 147-153.

Crinnion WJ. Rezultatele unui deceniu de tratament naturist pentru bolile de mediu. J Naturopat Med. 1997; 17:21-27.

Rețeta de exerciții

Jade Teta, ND, CSCS și Keoni Teta, ND, LAc, CSCS

P INTRODUCERE

Mișcarea a fost indisolubil legată de sănătate, bunăstare și supraviețuire de-a lungul existenței umane. A servit ca mijloc de procurare a alimentelor și a fost instrumentul cheie pentru a ne proteja în vremuri de pericol. Capacitatea de a lupta, de a fugi, de a migra și de a căuta hrană a fost chiar miezul vieții. Astăzi, mișcarea nu mai este necesară pentru supraviețuire, iar hrana este ușor disponibilă cu puțină nevoie de a cheltui energie. Cu toate acestea, legătura străveche dintre mișcare și metabolism rămâne permanent imprimată în funcția noastră fiziologică. Combaterea bolilor zilelor noastre este imposibilă fără a restabili mișcarea ca mod permanent de viață.

Deoarece o discuție completă despre mișcare și fiziologia exercițiului depășește scopul acestui capitol, acest capitol se va concentra în schimb pe mișcarea ca medicament pentru cele mai frecvente boli, cu accent special pe mecanismele suprapuse care țin cont de impactul benefic al exercițiului. Un accent puternic va fi acordat noilor înțelegeri ale fiziologiei și metabolismului exercițiului și modului în care aceste informații se leagă de practica medicinei, precum și de condiția umană istorică.

Epidemia de obezitate, după majoritatea estimărilor, este cea mai mare provocare pentru sănătate a acestui secol. Reprezintă deja unul dintre cei mai mari factori de risc modificabili pentru creșterea morbidității și mortalității, cu aproape 66% din populația SUA supraponderală sau obeză.1,2 Din cauza provocărilor uriașe pe care le reprezintă obezitatea și a rolului puternic pe care îl poate juca exercițiul, acest capitol va fi încadrat în contextul managementului greutății. Vor fi, de asemenea, discutate și alte probleme legate de

sănătate, cum ar fi abordările de exerciții pentru inflamație, boli cardiovasculare, cancer, dispoziție și creier.

Exercițiile aerobice au fost în cea mai mare parte sub formă de alergare sporadă după mâncare și dans, care au ocupat un loc important în cultura popoarelor antice și încă o mai are în societățile moderne de vânători-culegători. Aceste dansuri pot dura de la una la câteva ore și pot avea loc de mai multe ori pe parcursul săptămânii.4-6

Tiparele de mișcare ale strămoșilor noștri istorici au fost o parte necesară a vieții și au fost pe deplin integrate în stilul de viață. Această mișcare a fost ceea ce ar putea fi cel mai bine descris ca „antrenament încrucișat", cu elemente de ridicare, sărituri, alergare, mers, aruncare, cățărare, transport, drumeții sau orice tip de mișcare era necesar pentru a procura hrană, a rămâne protejat de elemente și a apăra teritoriul. Specia noastră este adaptată dintr-un mediu în care hrana nu a fost garantată și a dominat un mod de viață nomad de vânător-culegător. Această înțelegere este esențială pentru prescrierea corespunzătoare a exercițiilor fizice. Societățile de vânători-culegători din trecut și din prezent au fost analizate printr-o serie de instrumente științifice diferite, care arată că nu se confruntă cu aceleași boli degenerative și cronice ale popoarelor moderne occidentalizate.3,7,8.

După luarea în considerare a greutății corporale, cheltuiala de energie umană modernă este estimată la doar 38% din cea a strămoșilor noștri vânători. mai puțin decât cel al strămoșilor noștri preistorici și al vânătorilor-culegători din zilele noastre.4

Mai multe studii au arătat că consumul total de energie din exerciții fizice poate fi principala proprietate a mișcării care promovează sănătatea.4,9,10 Având în vedere mediul drastic diferit în care locuiesc oamenii acum, ne rămâne cu o dilemă serioasă. Cum îi facem pe oameni să facă o activitate care nu este necesară supraviețuirii lor, care necesită timp și nu este o activitate plăcută pentru mulți? Este util să ne amintim că motivul numărul unu dat pentru a nu participa la exerciții este timpul.11,12 Aceste fapte, precum și cadrul istoric de referință oferit de modelele de mișcare evolutivă, creează o problemă. Rețetele de exerciții trebuie să genereze cheltuieli calorice acceptabile, ar trebui să imite atributele de antrenament încrucișat ale strămoșilor noștri, dar să fie și conștiente de timp și „realizabile" pentru populația medie.

PA NOUĂ PERSPECTIVĂ A MIȘCĂRII

Este ușor să priviți datele prezentate și să treceți rapid la o abordare „mai mult este mai bine" a exercițiului. Cu toate acestea, calitatea mișcării este un aspect important înainte de a instrui pur și simplu mai multe exerciții. Calitatea în acest segment este discutată în termeni de mișcare mai funcțională și mai eficientă. Cu alte cuvinte, mișcarea care asigură echilibrul perfect între gama de mișcare și stabilitate duce la o animare mai eficientă a corpului. Corpul este un lanț de părți care sunt complet integrate. Exercițiile individuale, deși privite izolat de noi, sunt de fapt modele complexe și puternic antrenate de conexiuni neurologice traduse în acțiune musculară. Aceste „modele de mișcare" sunt elementele de bază pe care

se construiesc toate exercițiile. Fără o bază solidă, beneficiile exercițiului pot deveni uneori o problemă, crescând riscul de rănire, durere și disfuncție.

Este atât iresponsabil, cât și miop să concentrezi prescripțiile de exerciții doar pe furnizarea unui stimul metabolic mai mare dacă nu există o bază puternică și adecvată de mobilitate și stabilitate prin modele de mișcare de bază. Cu alte cuvinte, a face mai multă activitate poate să nu fie benefică dacă pur și simplu întărește mecanica slabă a mișcării. Trebuie să avem în vedere că strămoșii noștri s-au putut mișca mai mult, pentru că și ei s-au mișcat mai bine.

Dezvoltarea umană și supraviețuirea de la copilărie până la vârsta adultă au necesitat stăpânirea mișcării. Sistemele neurologic și muscular sunt construite ca o unitate și nu pot fi separate. Mișcarea nu trebuie gândită în termeni de anatomie izolată, ci mai degrabă ca un sistem integrat care se mișcă în tipare. O ghemuit, de exemplu, nu este doar o chestiune de contractare a anumitor mușchi care mișcă articulațiile. Este, în schimb, un model codificat și repetat de tragere neurologică tradus în mișcare fizică.

Gray Cook, kinetoterapeut și cel mai important expert în mișcarea funcțională, este autorul a două dintre cele mai fundamentale lucrări din știința mișcării. În cărțile sale, Athletic Body in Balance: Optimal Movement Skills and Conditioning for Performance and Movement: Functional Movement Systems, Cook a descris știința mișcării ca fiind analogă cu relația dintre software și hardware.13,14 Mușchii și articulațiile acționează ca hardware, dar modelul de tragere neuromuscular este software-ul. Software-ul este, evident, cel care controlează și informează computerul, la fel și sistemul nervos care controlează mușchiul. Pentru a aborda mișcarea, el a subliniat pe bună dreptate că trebuie să lucrăm modele de mișcare și nu pur și simplu să izolăm părțile.

Creierul nu vede exercițiile ca mușchi individuali care lucrează. În schimb, creierul are un cod sau un model pentru fiecare mișcare. Acest model constă în mii de neuroni diferiți care se declanșează în moduri foarte specifice pentru a provoca o acțiune coordonată, rezultând o mișcare. Fiecare mișcare este pentru creier ca un program de calculator; știința mișcării numește acest lucru un program motor. Aceste programe motorii trebuie să fie respectate în ceea ce privește calitatea mișcării.

Deși știința exercițiului a dezvoltat principii de bază și protocoale care trebuie urmate, mișcarea nu a dezvoltat astfel de protocoale. Până de curând, nu a existat o înțelegere standardizată a ceea ce constituie mișcarea funcțională normală. Acest gol a fost acum completat de munca lui Gray Cook și a colegilor săi. Ei au creat un sistem de screening și analiza mișcării, astfel încât să poată fi măsurată, urmărită și corectată în mod obiectiv. Dacă vrem să folosim mișcarea ca medicament și să rămânem fideli axiomei medicinei naturale de „în primul rând, nu face rău”, trebuie să stabilim un standard de practică în medicina mișcării.

p STANDARDE DE MIȘCARE

Ecranul mișcării funcționale și evaluarea selectivă a mișcării funcționale

Functional Movement Screen, sau FMS, așa cum este cunoscut în mod popular, este „un sistem de clasare și clasificare care documentează modelele de mișcare care sunt esențiale pentru funcționarea normală”. Acționând ca un ecran pentru mișcare, FMS identifică disfuncțiile de mișcare care pot predispune la rănire și/sau ineficiență.

FMS are un sistem de notare care permite o clasare ierarhică a celor mai limitative modele sau asimetrii unice pentru un individ. Aceasta, la rândul său, oferă medicilor o direcţie cu privire la ce strategii corective ar trebui implementate și când. Scorul FMS poate fi apoi utilizat pentru a aborda sistematic disfuncțiile de mișcare subiacente și pentru a restabili o bază de mișcare din care se poate construi condiționarea.

FMS este completat de Evaluarea Mişcării Funcţionale Selective (SFMA). SFMA este sistemul de diagnostic al mișcării funcționale. Pentru clinicianul preocupat de mișcare, cei doi lucrează mână în mână. FMS este atât precursorul, cât și urmarirea SFMA. FMS analizează șapte modele cheie de mișcare, inclusiv un pas de ghemuire, lunge și obstacol. Scopul său este de a stabili o linie de bază a mobilității și stabilității, precum și de a determina dacă mișcarea este fără durere. SFMA este instrumentul clinicianului pentru determinarea diagnosticului când este prezentă durerea. Împreună, ecranul și evaluarea oferă un sistem de mișcare care permite planuri de mișcare personalizate care pot găsi, aborda și urmări schimbările în mișcare de la durere și disfuncţie până la recuperare și mișcare optimă.

FMS este un instrument de screening pentru clinician; nu este diagnostic, ci mai degrabă prognostic. SFMA este diagnostic și ajută clinicianul să identifice problema și să prioritizeze în continuare tratamentul. Odată ce un pacient a fost externat de la tratament și nu mai are durere la mișcare, calitatea mișcării trebuie în continuare măsurată. Aici este din nou folosit FMS.

Mai multe studii recente au arătat că FMS este un instrument de screening fiabil și repetabil pentru calitatea mișcării, dar și-au dovedit și capacitatea de a prezice vătămările în mai multe grupuri de populaţie înalte. Minick și colab.15 au arătat că FMS a demonstrat o fiabilitate substanțială între evaluatori atât pentru utilizatorii începători, cât și pentru cei experţi. Aceasta demonstrează o calitate importantă a oricărui instrument clinic, aceea a repetabilității și evaluării obiective în mâinile diferiților utilizatori.

Când FMS a fost pus la încercare în grupuri de populaţie foarte active, utilitatea sa a devenit clară. Jucătorii de fotbal american au fost analizaţi într-un studiu din 2009 în Scandinavian Journal of Medicine, Science and Sports; ei au demonstrat îmbunătățiri fiabile ale scorurilor FMS de la o intervenţie standardizată bazată pe examenul de screening și au stabilit o valoare limită a scorului FMS predictiv pentru creșterea leziunilor.16

Pompierii au beneficiat de un program de exerciții funcționale ghidate de FMS.161 Intervenția ghidată de FMS a dus la o reducere cu 62% a timpului liber de la muncă din cauza accidentărilor și a redus accidentările cu 42% pe o perioadă de 12 luni.

Performanța modelului de mișcare este un precursor important pentru creșterea participării la exerciții și este un plus important pentru lumea exercițiilor fizice. FMS și

SFMA sunt instrumente noi și esențiale pentru utilizarea exercițiului ca medicament. Ele oferă o „procedură standard de operare" atât de necesară pentru calitatea mișcării. Grey Cook și colegii săi au un site web clinic (www.functionalmovement.com) care predă și instruiește sistemele de mișcare și oferă instrumente clinice valoroase pentru clinicieni.

p NOI PERSPECTIVE PRIVIND EXERCIȚIILE PENTRU SĂDARE ÎN GREUTATE

Odată ce calitatea mișcării este îngrijită, calitatea exercițiului trebuie abordată. Abordările actuale ale exercițiilor fizice pentru pierderea în greutate și sănătate sunt încă centrate pe „zona aerobă" de intensitate scăzută, paradigmele arderii caloriilor. Înțelegerea recentă redefinește această abordare restrânsă a sănătății și fitness-ului. Un model de metabolism concentrat pe calorii poate să nu fie cel mai util mod de a vedea exercițiile. Dacă ne uităm la sportivii de pistă, atât maratonii de elită, cât și sprinterii au procente foarte mici de grăsime corporală. Sprinterii, totuși, au mai puțină grăsime corporală și cantități mai mari de masă musculară, totuși se antrenează într-un mod foarte diferit.17-19 Sprinterii se angajează în explozii scurte de efort anaerob care durează câteva secunde, în timp ce maratonienii aleargă într-o „zonă aerobă" timp de ore și utilizează cantități mari de energie calorică. Dacă modelul aerobic de exercițiu este cu adevărat cel mai bun mod de a câștiga fitness și de a pierde grăsime, de ce există o discrepanță între aceste două grupuri de sportivi? Analizând datele recente, putem observa că contribuțiile anaerobe la cheltuielile de energie trebuie acum luate în considerare în prescrierea exercițiilor fizice.

Există o neînțelegere comună a procentelor de ardere a grăsimilor în timpul exercițiilor fizice. Mulți încă mai percep exercițiile efectuate în zona aerobă, definită de obicei ca între 65% și 80% din ritmul cardiac maxim (MHR), arde cele mai multe grăsimi pe unitatea de timp. Acesta nu este cazul. Intensitățile mai mici ale efortului ard o proporție mai mare de grăsimi în comparație cu zahărul, relativ vorbind. Totuși, exercițiul dincolo de zona de antrenament aerobic arde mai multă energie totală și grăsime deoarece este o intensitate mai mare.

Să presupunem că doi oameni fac exerciții timp de 30 de minute. Persoana A face jogging la o intensitate de 60% MHR, în timp ce persoana B face jogging la o intensitate de 60% MHR și apoi, la fiecare câteva minute, sprintează pentru o perioadă scurtă, ajungând la peste 90% MHR înainte de a reveni la o intensitate mai mică. Să presupunem că persoana A a ars 200 de calorii, 60% provenind din grăsimi și 40% din zahăr. Prin urmare, persoana A a folosit 120 de unități totale de grăsime și 80 de unități de zahăr (200 de calorii x 0,60 = 120 de calorii de grăsimi). Persoana B a făcut exerciții la o intensitate mai mare, arzând un procent mai mic de grăsime. Să presupunem că Persoana B a folosit 50% grăsimi și 50% zahăr, dar a ars cu 100 de calorii mai mult din cauza volumului de muncă mai mare. Prin urmare, persoana B a ars 150 de unități de grăsime și 150 de unități de zahăr (300 x 0,50 = 150 de calorii de grăsime). Când energia arsă este totalizată, persoana B arde mai multă energie (300 de calorii) și mai multă grăsime totală (150 de unități comparativ cu 120 de unități) decât persoana A, în ciuda faptului că folosește un procent mai mic de energie ca grăsime. Acest exemplu arată că exercițiile de intensitate mai mare de aceeași durată depășesc exercițiile de intensitate mai mică în ceea ce privește consumul de calorii în grăsimi. Există

și alte consecințe metabolice create prin exerciții de intensitate mai mare care fac aplicarea acestuia în prescripția de exerciții pentru fitness și pierderea de grăsime mai intrigantă.

Exercițiile aerobice funcționează pentru pierderea în greutate?

O revizuire din 2009 a lui Melanson et al20 a analizat impactul exercițiului asupra stimulării metabolice. Studiul a analizat în primul rând exercițiile aerobe de intensitate moderată, cum ar fi joggingul, ciclismul sau înotul, incluzând un mic eșantion de studii de exerciții anaerobe. Ea a arătat că exercițiile aerobe de intensitate moderată nu au oferit un avantaj metabolic în afară de caloriile arse în timpul activității. O meta-analiză anterioară efectuată pe o perioadă de 25 de ani a ajuns la o concluzie similară.21 Acest studiu a analizat datele din peste 400 de studii care au comparat doar dieta, exercițiile aerobe singure sau dieta plus exercițiile aerobe pentru pierderea în greutate. Rezultatele au arătat că exercițiile aerobice nu au oferit un avantaj semnificativ pentru pierderea în greutate față de dieta în sine. Deși exercițiul aerobic s-a dovedit a fi un instrument de încredere în menținerea pierderii în greutate,22,23 aceste studii sugerează că ar putea să nu fie suficient pentru a provoca efecte semnificative de pierdere a grăsimilor.21

În același timp, noile linii de cercetare arată efecte potențial promițătoare ale unor modalități mai anaerobe. Antrenamentul cu intervale de înaltă intensitate (HIIT) este o metodă de alternare a activității extrem de anaerobe cu mișcări aerobe mai relaxate. Această metodă permite beneficiile unui efort intens în condiții mai tolerabile. Odihna este necesară pentru a susține o activitate intensă pentru orice perioadă de timp. Antrenamentul cu greutăți este o altă activitate centrată pe anaerob. Aceste abordări mai mult dominate de exerciții anaerobe au beneficii unice care pot completa efectele de ardere a caloriilor ale exercițiilor aerobe.

Exerciții aerobe versus anaerobe

În termeni foarte simpli, metabolismul aerob are loc în mitocondrii și necesită utilizarea oxigenului. Metabolismul anaerob trece printr-o cale diferită și nu necesită nici implicarea mitocondriilor, nici oxigenului. Este bine cunoscut faptul că, pe măsură ce intensitatea exercițiilor fizice crește, domină metabolismul anaerob; din păcate, contribuția exactă anaerobă la producția de energie este extrem de dificil de măsurat. Modul standard de a aproxima consumul de calorii și utilizarea substratului în timpul exercițiului este prin măsurarea gazelor respiratorii. Raportul dintre dioxidul de carbon expulzat și oxigenul consumat poate oferi o evaluare previzibilă nu numai a utilizării energiei, ci și a utilizării combustibilului - glucoză versus grăsime.

Cu toate acestea, această metodă este valabilă doar la intensități mai mici ale efortului. La intensități mai mari, relația este mai puțin clară. Pentru a ajuta la abordarea acestei erori, cercetătorii măsoară și consumul de oxigen în exces după exercițiu (EPOC). Aceasta este o măsură a consumului de energie de recuperare după exercițiu și s-a considerat că constă și în contribuții anaerobe la exercițiu. Există unele argumente cu privire la cât de semnificativ poate fi acest efect EPOC. Mulți cercetători susțin că impactul nu durează mult, doar câteva

ore și se ridică la cel mult 15% din totalul caloriilor arse.24-26 Cu toate acestea, aceste aproximări provin în mare parte din studii cu intensități mai mici ale exercițiilor care implică protocoale standard de exerciții aerobice.

Studiile care utilizează protocoale foarte anaerobe, inclusiv protocoale cu intervale cardiovasculare și antrenament cu greutăți, au arătat o imagine mult diferită. În 2001, Schuenke și colab.27 au arătat că antrenamentul cu rezistență în circuit, utilizând greutăți mari și perioade scurte de odihnă care durează doar 31 de minute, au fost capabili să genereze un EPOC care a persistat timp de 48 de ore. Rezultatele au arătat că metabolismul la 24 și 48 de ore după sesiunea de exerciții a fost crescut cu 21%, respectiv 19%. Cercetătorii au subliniat că, pentru o persoană tipică de 180 de lb, „aceasta echivalează cu 773 de calorii cheltuite după antrenament" în timpul odihnei și ca rezultat al antrenamentului. Acest lucru este departe de a fi nesemnificativ și depășește cu mult 15% citat de mulți cercetători pentru EPOC. Descoperiri similare au fost demonstrate la femeile care utilizează un protocol similar de antrenament cu rezistență. La femei, creșterea ratei metabolice a durat 16 ore.28 Aceleași constatări au fost observate cu protocoalele HIIT cu valori semnificative ale EPOC care au durat până la 24 de ore.29,30.

Exercițiu Burn și „After-Burn"

Dr. Christopher Scott de la Universitatea din Southern Maine a publicat pe larg în acest domeniu și este autorul unuia dintre manualele cu autoritate în acest domeniu, A Primer for Exercise and Nutritional Sciences: Thermodynamics, Bioenergetics, and Metabolism. în cauză. Dr. Scott a subliniat că, pentru a lua în considerare pe deplin caloriile arse în timpul exercițiului, trebuie măsurate trei componente: (1) caloriile arse aerob în timpul efortului, (2) caloriile arse aerob după exercițiu (EPOC) și (3) caloriile anaerobe arse în urma exercițiilor fizice.

Un studiu din 2005 al Dr. Scott a demonstrat potențialele ramificații ale exercițiilor anaerobe. Acest studiu a comparat o provocare de exerciții aerobice de 3,5 minute cu 3 sprinturi de 15 secunde echivalente în muncă.37 Consumul de calorii în timpul antrenamentului a fost calculat la 29 kcal pentru exercițiul aerobic și aproximativ 4 kcal pentru sprinting. Cu toate acestea, atunci când contribuția EPOC a fost adăugată la cele două antrenamente, consumul de energie a crescut la 36 kcal pentru meciul aerobic și 39 kcal pentru exercițiul de sprint. În cele din urmă, când contribuția pur anaerobă a fost adăugată la totalul de calorii, cifrele pentru exercițiul de sprint anaerob au crescut semnificativ. Valoarea finală a fost de 39 kcal pentru exercițiul aerobic, comparativ cu 65 kcal pentru exercițiul de sprint. Adăugând atât EPOC, cât și contribuția anaerobă la totalul caloric inițial, s-a demonstrat că exercițiul de sprint depășește cu mult exercițiul aerobic în calorii arse. Acest lucru este interesant când considerăm că sesiunea de exerciții aerobice a durat de patru ori mai mult pentru a fi finalizată (210 față de 45 de secunde). Fără a include atât EPOC, cât și utilizarea energiei anaerobe, 94% din caloriile folosite în timpul sprintului ar rămâne necontorizate.

În studiile publicate în 2006 și 2009 în Journal of Strength and Conditioning Research, aceiași cercetători au cuantificat consumul de energie anaerobă în timpul ridicării de greutăți.32,36 Folosind metoda de măsurare și cuantificare a tuturor celor trei componente ale arderii caloriilor (metabolismul aerob în timpul exercițiului, EPOC și contribuțiile anaerobe), aceste studii au arătat că antrenamentul ar avea mai multe procente de calorii decât 70% contribuții la antrenament.

Exercițiu hormonal versus caloric

Pentru a înțelege ramificațiile complete ale acestei noi științe a exercițiilor fizice, discuția trebuie să treacă la metabolismul hormonal. Hormonii așa cum îi descriem în acest capitol se referă la toate moleculele de semnalizare din organism, inclusiv hormonii steroizi, citokinele (miokinele) derivate din mușchi și alte molecule de semnalizare. Mesagerii hormonali influențează direct stimulul de ardere a grăsimilor în timpul exercițiilor fizice și pot fi responsabili și pentru o parte a post-ardere EPOC.

Scurte crize de exerciții anaerobe par să ajusteze hormonii pentru o ardere calorică mai mare în timpul și după efort.38 Această utilizare crescută a energiei este parțial explicată de EPOC. Aceasta este o măsură a cât de mult oxigen consumă organismul în ore și zile după antrenament. Un exemplu de EPOC în sensul acut este urcarea unei scări lungi. În timp ce urcăm scările, respirația este greoaie, dar respirația devine cel mai dificilă după ce se ajunge în vârf. Organismul face acest lucru pentru a recupera „datoria” de oxigen folosită în timpul activității. EPOC creat prin urcarea unei trepte este un exemplu al efectului metabolic mult mai mare creat din mișcarea intensă.

Exercițiile cu o intensitate suficientă cresc hormonii de stres precum adrenalina, noradrenalina și cortizolul. Împreună, acești hormoni asigură trecerea la metabolismul glucozei, care din trecut a furnizat energie pentru a lupta sau a fugi. Pe măsură ce intensitatea exercițiilor este crescută și mai mult, contribuțiile anaerobe la metabolism cresc. Acesta produce lactat (acid lactic), care, contrar credinței comune, nu este un produs rezidual, ci un tampon fiziologic și o moleculă de semnalizare.39'41 Pe măsură ce lactatul crește, acesta este corelat cu, iar unele studii sugerează că induce de fapt, steroizii anabolizanți, testosteronul și hormonul de creștere uman (HGH).42-44. și testosteronul, acționează sinergic pentru a crește pierderea de grăsime după exercițiu și producția de țesut muscular slab, creând astfel o fiziologie mai potrivită și funcțională.

Exercițiile aerobe și anaerobe au efecte hormonale diferite. Hormonii nu funcționează izolat și, ca oamenii, se comportă diferit în funcție de mediul social. Interesant este că hormonul cortizol, adesea văzut ca un hormon de stocare a grăsimilor datorită efectului său de desensibilizare la insulină, se comportă diferit atunci când este combinat cu hormonul de creștere și testosteronul.41,45,46 Când cortizolul se „socializează” cu testosteronul și hormonul de creștere, acțiunea sa catabolică asupra mușchilor este blocată, stocarea grăsimilor la nivelul abdomenului se poate atenua și se atenuează trei. arsuri.46'49 Încercarea de a toci răspunsul cortizolului la exerciții de intensitate mare poate fi

contraproductivă pentru arderea grăsimilor și nu este necesară în contextul hormonilor de creștere.50'54

Exercițiile cardiovasculare de lungă durată de intensitate mai mică se comportă diferit în ceea ce privește cortizolul. Există, de asemenea, modificări cheie ale hormonilor foamei, care diferă între exercițiile aerobice de intensitate mai mică în comparație cu antrenamentele anaerobe de intensitate mai mare. Cu exerciții în zona aerobă, există pericolul de creștere a cortizolului fără a fi opus hormonilor care favorizează creșterea.45 Acest lucru, împreună cu o scădere a leptinei și o creștere a grelinei, poate duce la o alimentație compensatorie cu pofte specifice de alimente grase, zaharoase și sărate. hormoni.58,59 Acest lucru poate explica de ce prescripțiile aerobice standard nu s-au dovedit a fi la fel de eficiente pentru compoziția corporală optimă.20,21,62'65.

Zona aerobă versus antrenament pe interval

Un studiu din 2001 a comparat antrenamentul standard în zona aerobă și exercițiul pe intervale anaerobe la femei. Apoi s-au odihnit făcând 3 minute de activitate de intensitate scăzută. Grupul mai aerob a efectuat o activitate moderat intensă la aproape 70% din MHR. Cercetătorii s-au asigurat că fiecare grup ar arde 300 de calorii. În ciuda exercițiilor fizice mai lungi și a arderii aceleiași cantități de calorii, grupul aerobic a pierdut mai puțină grăsime corporală la sfârșitul studiului, comparativ cu grupul cu interval. În plus, fitness-ul în grupul interval a fost substanțial mai mare decât în grupul aerobic.

Un studiu similar publicat în aceeași jurnală în 1996 a arătat că un grup antrenat cu intervale anaerobe a ars semnificativ mai multă grăsime decât omologii lor antrenați aerobici.67 Nu numai că grupul cu interval a ars cantități mai mari de grăsime în timpul exercițiilor fizice, dar a prezentat și efecte de ardere a grăsimilor crescute care au persistat timp de 24 de ore după oprirea exercițiului. Grupul de interval a reușit să realizeze acest lucru cu o sesiune de exerciții care a fost cu 15 minute mai scurtă decât grupul de aerobic.

Un studiu din 199468 a urmărit două grupuri de oameni, un grup făcând antrenament aerobic pentru o perioadă de 20 de săptămâni, în timp ce al doilea grup a fost urmărit timp de 15 săptămâni și s-a angajat în HIIT. Cercetătorii au vrut să vadă modul în care fiecare program ar avea impact asupra compoziției corporale. Grupul de aerobic a ars cu 48% mai multe calorii decât grupul de interval (120,4 vs 57,9 MJ) în timpul exercițiilor fizice. Grupul de interval, cu toate acestea, s-a bucurat de o pierdere de nouă ori mai mare în grăsimea subcutanată. La încheierea studiului, analiza biopsiei musculare a arătat că nivelurile de repaus ale 3-hidroxiacil coenzimei A dehidrogenazei, un marker al oxidării acizilor grași, au fost semnificativ crescute în grupul cu intervale, dar nu și în grupul aerob.

Un studiu din 2008 a analizat exercițiile intense intermitente în comparație cu aerobic-ul la starea de echilibru.69 Patruzeci și cinci de femei sănătoase cu vârste cuprinse între 18 și 30 de ani au fost recrutate pentru studiu, împărțite în 3 grupuri și studiate timp de 15 săptămâni. Un grup a făcut HIIT, unde au sprintat pe o bicicletă timp de 8 secunde, urmate de o pauză de 12 secunde. Acest lucru s-a repetat timp de 20 de minute. Un alt grup a făcut

trafic moderat intens, care a fost susținut timp de 40 de minute. Grupul final nu a făcut niciun exercițiu. La sfârșitul celor 15 săptămâni, grupul cu interval de intensitate mare a pierdut 2,5 lb de grăsime, în timp ce grupul aerobic a câștigat de fapt 0,6 lbs de grăsime. O măsură a hormonilor legați de grăsime leptina și insulina au fost, de asemenea, afectate pozitiv în grupul HIIT în comparație cu grupul în stare de echilibru. Acest lucru a fost realizat cu un antrenament care a fost la jumătate mai lung (20 față de 40 de minute) decât grupul în stare de echilibru.

Studii de antrenament de rezistență

Cercetările sugerează că antrenamentul cu rezistență poate oferi, de asemenea, beneficii unice pentru pierderea grăsimilor și fitness. Analize recente au arătat că distincțiile clare stabilite odată pentru exercițiile aerobice și antrenamentele de rezistență nu mai sunt delimitate atât de clar. Rutinele de antrenament în circuit s-au dovedit că oferă un stimul aerobic suficient de mare pentru beneficii cardiovasculare, oferind în același timp beneficii antrenamentului de forță.70,71 Antrenamentul cu rezistență poate avea, de asemenea, o mare aplicabilitate nu doar pentru fitness și pierderea de grăsime, ci și pentru bolile de rezistență la insulină.72,73 Antrenamentul cu greutăți, în comparație cu exercițiul aerobic, atenuează foarte mult pierderea naturală a masei musculare și îmbunătățește pierderea naturală a corpului,74 și îmbunătățește masa corporală. stima de sine mai bună decât modalitățile de exerciții aerobice.75-77

Antrenamentul de rezistență poate avea, de asemenea, un impact mult mai mare asupra EPOC. Două studii deja discutate28 au arătat creșteri semnificative ale metabolismului la bărbați care durează până la 48 de ore și la femei care durează până la 16 ore. Aceste antrenamente au folosit regimuri de exerciții care au fost mai intense decât majoritatea programelor de antrenament de rezistență studiate, dar au fost și mai scurte. Combinarea beneficiilor antrenamentului de rezistență cu exercițiile cardiovasculare pare să aibă cel mai mare beneficiu.78 Acest tip de antrenament se numește exercițiu concomitent și implică antrenamente de antrenament de rezistență care sunt urmate imediat de exerciții aerobice sau invers. Studiile au arătat că aceste abordări au oferit atât beneficiile antrenamentelor aerobe, cât și ale antrenamentelor de rezistență.79'82 Această abordare „încrucișată” se încadrează în modelele istorice de mișcare și economisește timp.

Abordările de exerciții concomitente urmează două modele, exerciții concomitente în serie (SCE) și exerciții concurente integrate (ICE). În SCE, cele două modalități (antrenamentul aerobic și de rezistență) se fac una după alta, în timp ce în formatul integrat cele două modalități sunt alternate; se face o mișcare de antrenament cu greutăți urmată de o „explozie” cardiovasculară de exerciții. Pe baza studiilor, se pare că beneficiile acestui tip de abordare pot fi amplificate în continuare folosind abordarea ICE. Într-o serie de trei studii din 2008, toate publicate în Journal of Strength and Conditioning Research, Davis et al83'85 au arătat beneficiul potențial al protocoalelor ICE. Un antrenament ICE a constat în rafale scurte de „cardioaccelerare” de 60 de secunde, plasate între seturile tradiționale de antrenament cu greutăți. Acest protocol a reușit să amplifice în mod dramatic mai mulți parametri de fitness peste același volum de antrenament efectuat într-un format SCE.84

Pierderea de grăsime în grupul ICE a fost de aproape 10 ori mai mare decât în grupul SCE pe o perioadă de 11 săptămâni. Aceasta a constituit un angajament de timp de puțin peste 4 ore/săptămână. Deoarece munca a fost echivalentă în ambele grupuri, combinația de exerciții a făcut diferența. Același protocol de antrenament a arătat capacitatea de a îmbunătăți parametrii cardiorespiratori și cardiovasculari chiar și la sportivii bine antrenați.83 A scăzut, de asemenea, durerea musculară cu debut întârziat, senzația de durere care durează 24 până la 48 de ore după antrenament, în grupul ICE.85 Protocoale similare au arătat aceleași rezultate promițătoare în modificarea compoziției corporale și beneficii87.

Siguranța exercițiului de interval

HIIT, precum și antrenamentul intens cu greutăți, pot fi utilizate eficient și în siguranță atunci când sunt combinate cu utilizarea adecvată a monitorizării FC, rata de efort percepută (PER) și utilizarea intervalelor: perioade de efort urmate de odihnă. Studiile arată că acest tip de activitate este gestionabil în mai multe modele de boală, inclusiv boala pulmonară obstructivă cronică88,89 pacienții post bypass coronarian,90 insuficiență cardiacă congestivă91 și pacienții cu transplant de inimă.92 Acest tip de stimul anaerob imită mai realist provocarea din lumea reală și permite exerciții fizice în ritm propriu, care sunt sigure, tolerabile și mai benefice pentru mulți pacienți cu inimă89 și mai mulți pacienți cu plămâni. risc mai mic cu acest tip de activitate, deoarece are efecte mai favorabile asupra modificărilor segmentului ST și variabilității ritmului cardiac (HRV).94-96.

Monitorizarea HR este utilă pentru orice furnizor de servicii medicale care prescrie exerciții. Este important să înțelegem că ecuațiile HR sunt doar estimări bazate pe vârstă; există multă variabilitate. Ecuațiile HR, în general, subestimează HR-ul chiar în potrivire. Vechea ecuație HR de 220 - vârsta este o ecuație HR inferioară care subestimează HR la bătrâni și supraestimează la tineri.97 Ecuațiile mai noi permit o valoare predictivă mai bună. Pe baza înțelegerii actuale, femeile și bărbații ar trebui să utilizeze ecuații separate pentru procentele estimate de HR. Pentru bărbați, ecuația MHR ar trebui să fie 208 - vârstă (0,7).97 Pentru femei, această ecuație ar trebui să fie 206 - vârstă (0,88).98 De asemenea, este util să cunoaștem ecuația pentru translarea procentului de MHR în procentul de absorbție de oxigen (VO2) și invers. Acea ecuație este %MHR = (0,64) %VO2 + 37.

Deoarece mai multe medicamente și stări de boală pot interfera cu HR, evaluările de efort utilizate singure sau combinate cu HR sunt un instrument clinic mai util. În cercetarea exercițiului, se folosește o scară de efort în 16 puncte numită scala Borg. Este un instrument greoi de utilizat și de predat în practica clinică. Un simplu 1 la 10, cu 10 fiind efort maxim și 1 fiind în repaus este un instrument mult mai util din punct de vedere clinic. Este ușor de predat și implementat. Exercițiile aerobice tradiționale au scoruri între 6 și 8 pe scara de la 1 la 10. HIIT va ajunge între 8 și 10 în faza de lucru și între 1 și 4 în faza de repaus. În practica clinică, acesta este un ajutor util în lucrul cu intensitatea exercițiului. Combinarea monitorizării procentuale HR cu PER și recuperarea ritmului cardiac (HRR) permite un control strict al siguranței antrenamentului.

Alte două instrumente clinice utile pentru practicienii din domeniul sănătății sunt „testul de vorbire" și HRR. Efortul și respirația sunt strâns legate. Capacitatea unei persoane de a vorbi în timpul exercițiului este un indiciu direct al faptului că a trecut în zona anaerobă.99 Pentru cei inapți, acest lucru apare de obicei în jur de 55% din VO2 max, iar pentru cea mai potrivită apare în jur de 85% VO2 max. Acest lucru corespunde cu 72% MHR și, respectiv, 91% MHR, lăsând persoana sănătoasă medie care face sport drept în jur de 80% din MHR pentru pragul anaerob, moment în care capacitatea lor de a vorbi va fi compromisă. Corelarea acestui „test de vorbire" cu resursele umane ale unui individ permite practicienilor să monitorizeze îndeaproape exercițiul. HRR este o măsură a cât de repede se recuperează inima după efort și este o indicație a tonusului simpatic și parasimpatic. O inimă sănătoasă ar trebui să revină cu cel puțin 25 de bătăi/min sau mai mult în 1 minut după efort. O inimă care își revine 10 sau mai puține bătăi într-un minut este o preocupare care ar trebui să constituie o trimitere către un cardiolog.100

P MESAGERI MUSCULO- CORP ȘI INFLAMAȚIA

De fiecare dată când corpul se mișcă, mușchii eliberează molecule de semnalizare care comunică cu restul corpului. Proprietățile endocrine ale mușchiului, precum grăsimea, au fost confirmate.101-103 În cazul mușchiului, compușii numiți miokine sunt eliberați ca răspuns la contracția voluntară. Miokinele sunt citokine, dar sunt derivate în mod specific din mușchi. Aceste miokine oferă organismului instrucțiuni despre cum să funcționeze și să se adapteze, precum și dețin cheia controlului inflamației cronice.

Interleukina-6: factorul de exercițiu

Cea mai importantă miokină legată de mușchi și inflamație este interleukina-6 (IL-6). Când mușchii se contractă, IL-6 este eliberată. IL-6 este o citokină bine-cunoscută care s-a considerat de mult timp a fi de natură inflamatorie și face parte din ceea ce este cunoscut sub numele de triada inflamatorie: factorul de necroză tumorală-a (TNF-a), IL-1 și IL-6. Cu toate acestea, ca și oamenii, IL-6 pare să se comporte diferit în funcție de originea, cantitatea și alte citokine din jurul său. Când este eliberată din mușchi și în concentrații mari fără TNF-a și IL-1, IL-6 este antiinflamatoare.104,105 IL-6 acționează pentru a reduce cantitatea de TNF-a și IL-1 în circulație prin creșterea inhibitorilor de citokine, antagonistul receptorului IL-1 (IL-1ra) și receptorii solubili TNF (sTNFR-108), antagonizează IL-1-1ra. scăderea efectelor IL-1, în timp ce sTNFR leagă TNF-a înainte de a putea reacționa la celulele sale țintă. În același timp, IL-6 declanșează eliberarea citokinei antiinflamatorii majore, IL-10.107,108 Se pare că IL-6 indusă de efort are o acțiune unică, spre deosebire de eliberarea mediată de TNF-a a IL-6.104 Exercițiul provoacă o creștere uriașă a IL-6, cu mult peste nivelurile de TNF-a. Acest lucru este în contrast puternic cu infecția sau sepsisul, care arată o creștere exponențială a ambelor. Este posibil ca raportul dintre IL-6 și TNF-a să fie adevărata preocupare în ceea ce privește inflamația cronică. Studiile epidemiologice asupra polimorfismelor genetice TNF-a și IL-6 susțin acest lucru, arătând că cei cu cel mai mare nivel de TNF-a și cel mai scăzut nivel de IL-6 au cel mai mare risc de diabet.109

Alți cercetători susțin TNF-a ca adevăratul vinovat inflamator.104 Ei speculează că nivelurile IL-6 ar putea fi un marker al nivelurilor de TNF-a în întregul corp și ar putea acționa în opoziție directă cu citokinele mai inflamatorii. Efectul IL-6 implică exercițiul ca o primă linie de apărare împotriva inflamației și poate explica descoperirile „contra-intuitive" privind beneficiul antrenamentului de rezistență în bolile puternic inflamatorii precum artrita reumatoidă.110 De ceva timp, știința a căutat o moleculă care ar putea explica efectele metabolice acute ale exercițiului. Exercițiile fizice reduc „mortalitatea de orice cauză" datorită efectelor sale asupra principalelor ucigași: boli de inimă, diabet și cancer.111,112 IL-6 începe să fie demonstrat ca fiind protector împotriva bolilor precum diabetul.109,113-115 Aceste boli au legături puternice cu inflamația, care este acum suspectată ca o cauză principală. S-a crezut mult timp că impactul exercițiilor asupra pierderii în greutate a fost motivul din spatele acestui lucru. Cu toate acestea, IL-6 joacă, de asemenea, un rol de mediere în efectele exercițiilor fizice asupra metabolismului combustibilului.101-103,114,116 Efectele ample pe care IL-6 le are asupra citokinelor inflamatorii, metabolismului combustibilului, plus capacitatea sa de a „vorbi" cu creierul, ficatul și țesutul adipos, îi fac pe unii cercetători să considere că este cel mai bun factor candidat pentru exercițiul elus6.

Pe măsură ce mușchii se contractă, genele care controlează producția de IL-6 sunt activate. Gradul de IL-6 eliberat din mușchi este direct proporțional cu cantitatea de mușchi contractat; cu cât se folosește mai mult mușchi, cu atât este mai mare răspunsul.106,107,117-119 IL-6 arată, de asemenea, o relație strânsă cu glicogenul muscular și intensitatea exercițiului. Când rezervele de zahăr musculare încep să scadă, un prag de intensitate este depășit și sunt eliberate cantități mult mai mari.120 Creșterea intensității exercițiului, contracția musculară a întregului corp și epuizarea glicogenului muscular sunt elementele majore ale exercițiului care îmbunătățesc eliberarea de IL-6 din mușchi. niveluri.102,121 La aceste niveluri, IL-6 începe să exercite influență asupra organismului, transmitând mesaje despre nevoile metabolice ale mușchiului. În acest fel, IL-6 acționează mai mult ca un hormon decât o citokină, trimițând comunicații de la mușchi la țesutul adipos, celulele imune și ficat. Aceste mesaje instruiesc organismul să ardă grăsimile, să controleze reglarea glucozei, să inhibe producția de citokine proinflamatoare și, în cele din urmă, să genereze un efect complet antiinflamator prin eliberarea de IL-10.122 IL-10 este un reducător puternic al TNF-a și IL-1 în sine.107

Din scenariul anterior, ar trebui să fie evident că capacitatea de a valorifica IL-6 prin exerciții fizice ar putea avea un efect semnificativ nu numai asupra inflamației, ci și asupra consumului de combustibil al întregului corp și repararea țesuturilor. Acest proces este mult diferit de scenariul inflamator cronic obișnuit. O situație de inflamație cronică este una în care TNF-a este crescut împreună cu IL-6 și IL-1. IL-6 indusă de efort, derivat din mușchi, schimbă echilibrul, determinând o reducere a TNF-a și IL-1 cu o creștere simultană a IL-10.

Pe lângă efectul său mai direct, IL-6 indusă de efort are și alte efecte secundare care explică beneficii crescute. 11 Ș-Hidroxisteroid dehidrogenaza de tip 1 (HSD1) este o enzimă care ar trebui să fie pe radarul medicilor. Este responsabil pentru conversia cortizonului în cortizol

activ. Acest raport cortizol/cortizon este important în determinarea posibilelor efecte dăunătoare ale cortizolului. Această enzimă este prezentă în adiposul visceral și este excesiv de activă la persoanele supraponderale și obeze.123 Aceasta este o revelație importantă, deoarece indică țesutul adipos visceral ca un nou loc de producție de cortizol. S-a demonstrat că TNF-a și IL-1Ş ambele reglează HSD1 și contribuie la producția totală de glucocorticoizi.123 IL-6 este un inhibitor puternic atât al TNF-a, cât și al IL-1Ş, iar cele mai mari cantități sunt eliberate prin exercițiu. Exercițiul intens potențează aceste efecte prin creșterea stimulării simpatice a receptorilor a-2, precum și a hormonului adrenocorticotrop; toate acestea au efecte independente în suprimarea activității HSD1. Capacitatea de a toci HSD1 este benefică în controlul obezității și diabetului, iar exercițiile fizice intense pot fi cea mai bună modalitate de a efectua aceste schimbări.

În plus față de efectele citokinelor, IL-6 indusă de efort trece în acțiune hormonală și permite mușchiului să „vorbească" cu țesutul adipos și cu ficatul.101 Acțiunea sa majoră în aceste locuri este de a elibera substratul energetic pentru a alimenta mișcarea continuă. IL-6 este un stimulator puternic al oxidării acizilor grași din țesutul adipos104 și este un factor major în glicogenoliza hepatică.101 Deși mecanismul acestei acțiuni nu a fost încă pe deplin elucidat, studiile au confirmat că IL-6 are efecte directe asupra exprimării adenozin monofosfat kinazei117,118 și în hormoni117,118 și enzimele de reglare a hormonilor113 lipase sensibile la combustibili umani13. tesut.

În cele din urmă, IL-6 are capacitatea de a traversa bariera hematoencefalică, având efecte directe asupra creierului. Creierul produce IL-6 ca răspuns la exerciții fizice. Acest lucru stârnește curiozitatea cu privire la ceea ce face creierul IL-6. Studiile pe animale au arătat că IL-6 a avut un efect direct și important asupra creierului, jucând astfel un rol în reglarea apetitului, reglarea combustibilului și compoziția corpului.101

Interleukina-15: Citokina Arnold

Alături de IL-6, IL-15 este o altă miokină care acționează pentru a reduce inflamația în moduri mai puțin directe. Această citokină funcționează prin interacțiunea cu factori de transcripție, cum ar fi receptorul-8 activat de proliferatorul de peroxizomi, scăzând dimensiunea țesutului adipos și în același timp mărind elementele contractile musculare și dimensiunea.124-128 Rezultatul final va fi o eliberare mai mică de adipocitokine (inflamație) datorită unei scăderi a masei grase și un potențial mai mare de secreție de miokine (potențial antiinflamator) mai mare.

IL-15 apare ca o armă puternică împotriva obezității și poate explica de ce exercițiile de rezistență, care de obicei nu arde atât de multe calorii precum exercițiile aerobe, au un impact dramatic asupra compoziției corpului. Ne place să ne referim la această miokină ca la citokină Arnold după celebrul culturist și actor Arnold Schwarzenegger. Culturistii sunt capabili să dezvolte un fizic extrem de slab și muscular, concentrându-și aproape toată atenția asupra exercițiilor de rezistență de mare intensitate, spre deosebire de exercițiile aerobice.

Cercetările au arătat că eliberarea IL-15 este de două ori mai mare în țesutul muscular dominat de tipul 2 și că exercițiile de rezistență dublează concentrațiile de IL-15 la 24 de ore după exercițiu.124,125 Aceasta arată un mecanism nou de exercițiu de rezistență împotriva acumulării de grăsime. Efectele IL-15 nu sunt aceleași în fibrele musculare de tip 1, care domină în activitățile aerobe. IL-15 are efecte profunde asupra reducerii dimensiunii țesutului adipos, acționând în același timp pentru a crește țesutul muscular. Aceste efecte sunt de dorit, deoarece masa musculară se pierde frecvent împreună cu grăsimea în programele de exerciții centrate pe aerobic.

Interleukina-8: Angiogeneza

IL-8 este o altă miokină care poate ajuta organismul să se vindece prin capacitatea sa de a construi o cantitate mai mare de sânge. Este produs ori de câte ori mușchiul întâmpină un aport scăzut de oxigen, cum ar fi atunci când este supus unui exercițiu anaerob intens. Se pare că IL-8 este un factor angiogenic puternic care semnalează organismului să înceapă să construiască noi vase de sânge pentru a crește aprovizionarea cu sânge. Eliberarea musculară a IL-8 este intuitivă și utilă pentru mușchi, permițând țesutului să îndeplinească cerințele activității data viitoare. Se pare că IL-8, ca și IL-6, este asociată cu intensitatea exercițiilor fizice. Este eliberat în cea mai mare concentrație ca răspuns la exerciții aerobice exhaustive și în timpul contracției excentrice. Miokina pare să acționeze local, inducând efecte angiogene numai în țesutul muscular. Acest lucru este în contrast cu IL-6 și IL-15, care, în ciuda faptului că sunt citokine, trec într-o acțiune asemănătoare hormonilor atunci când sunt induse prin exerciții fizice.129

lactat

Lactatul a fost corelat cu mai multe beneficii pozitive ale exercițiilor fizice. Acum se crede că lactatul este direct legat de unele dintre aceste schimbări benefice prin acțiune asemănătoare hormonilor. Pe măsură ce intensitatea exercițiului crește, există o creștere mare a producției de catecolamine. Acest lucru se întâmplă pentru a furniza organismului zahărul din sânge atât de necesar pentru a alimenta exercițiile intense. Pe măsură ce intensitatea exercițiului crește, fiziologia aerobă devine „maximizată”, forțând corpul să devină mai anaerob. Această comutare, despre care se credea în trecut că se datorează unui deficit de oxigen, se înțelege în prezent că indică saturația navetei mitocondriale. Când se întâmplă acest lucru, ionii de piruvat și hidrogen încep să se acumuleze în citosol. Acumularea de ioni de hidrogen este cea care scade pH-ul celulei, provocând oboseală și arsura musculară familiară a exercițiilor intense. În această situație, lactatul se formează rapid. Lactatul poate fi apoi reciclat înapoi în glucoză prin gluconeogeneză, ars direct prin conversie înapoi în piruvat și intrarea în ciclul Krebs și/sau angajarea mașinilor celulare ca moleculă de semnalizare.

Semnalul major trimis de lactat în timpul exercițiului pare să fie un „semnal de adaptare”. Analiza acestei acțiuni arată că lactatul are două funcții majore: în primul rând, crește evenimentele celulare, ducând la generarea mitocondriale,130,131 și în al doilea rând,

stimulează eliberarea hormonilor care favorizează creșterea, inclusiv HGH și testosteron.132'134.

Acțiunea majoră asupra semnalizării celulare pare să fie reglarea în sus a MCT-1.130 MCT-1 este o proteină încorporată în membrana mitocondrială care accelerează formarea piruvatului din lactat, făcând astfel mitocondriile existente mai eficiente. În plus, cercetările lui Hashimoto și colab.131 în 2007 au elucidat un mecanism complex prin care lactatul interacționează direct cu genele cheie implicate în biogeneza mitocondrială. Luate împreună, aceasta deschide o nouă înțelegere pentru îmbunătățirea eficienței metabolice. Prin valorificarea puterii lactatului, nivelurile mitocondriale pot fi crescute și îmbunătățite, rezultând multe efecte benefice asupra fiziologiei totale.

Ideea de lactat ca hormon este un concept nou. Cu toate acestea, a fost clarificat prin mai multe studii din ultimii ani că lactatul este o moleculă cheie de semnalizare în metabolismul exercițiului fizic. Interesant este că un receptor de lactat numit GPR81 a fost izolat recent la șobolani, confirmând că acţionează ca un hormon.135 Alte studii au arătat că lactatul poate stimula direct eliberarea de testosteron, progesteron și HGH.

p TESTOSTERONUL ȘI HORMONUL DE CREȘTERE UMAN

Testosteronul și HGH, în special, sunt jucători cheie în metabolismul uman, mai ales în ceea ce privește dezvoltarea fizică, combaterea obezității și efectele anti-îmbătrânire. Testosteronul și HGH, pe lângă alte efecte, cresc țesutul muscular slab și scad masa de grăsime. Ambii acești hormoni anabolizanți sunt mai pronunțați cu exercițiile anaerobe.

P EXERCIȚI abordări ale inflamației

Eliberarea IL-6 din celulele musculare nu este un fenomen al sistemului nervos și nu se bazează pe leziuni musculare. Se pare că impulsul pentru eliberarea IL-6 este mecanic.103,121 Cu alte cuvinte, doar actul de mișcare este tot ceea ce este necesar. Cu toate acestea, există modalități de a amplifica producția de IL-6 în timpul exercițiilor fizice. Știința metabolismului exercițiului depășește acum cu mult caloriile simple. Capacitatea de a valorifica efectele hormonale și de citokine ale exercițiului poate fi realizată prin utilizarea tehnicilor de exerciții de înaltă intensitate de scurtă durată utilizate în populațiile sportive de zeci de ani. Deși termenul de „intensitate ridicată” are tendința de a provoca rezerve, aceste instrumente și tehnici pot fi adaptate pentru a fi utilizate chiar și în cele mai puțin apte și în majoritatea populațiilor cu inflamație.110,111,139.

Înainte de a discuta tehnicile din această abordare a exercițiului, este important să definiți de ce exercițiile scurte intense pot fi mai utile decât abordările tradiționale. Daunele asociate cu inflamația cronică sunt agravate de lipsa factorilor de creștere compensatori. Corpul produce acești factori de creștere ca răspuns la exerciții fizice intense. Testosteronul și în special hormonul de creștere sunt cunoscuți a fi factori strâns legați de intensitate. Cuvântul intens așa cum este folosit aici înseamnă exerciții care epuizează glicogenul, adică reduce semnificativ rezervele de zahăr ale ficatului și mușchilor corpului. Doar două tipuri de exerciții sunt susceptibile de a produce aceste efecte, exerciții de lungă durată care

durează ore sau exerciții scurte intense de tip sprint. Există constrângeri evidente în ceea ce privește prescrierea sesiunilor de exerciții de o oră lungă, deoarece lipsa timpului este motivul numărul unu invocat pentru lipsa participării la exerciții, făcând exercițiile scurte intense mai realiste. În plus, răspunsul hormonal general la exercițiile de lungă durată este contraproductiv, deoarece crește nivelul de cortizol peste capacitatea organismului de a compensa cu promotori de creștere.46-53.

Acest tip de exercițiu are sens, de asemenea, deoarece creează un mediu hormonal care produce arderea susținută a grăsimilor, precum și creșterea mușchilor.54,66,140. Cantitatea de reducere a glicogenului este direct corelată cu eliberarea de IL-6 și se demonstrează că exercițiile de mare intensitate cresc IL-6 și catecolaminele împreună. sporind sinergic IL-6. Combinarea acestor efecte cunoscute cu tehnici care pot oferi același beneficiu în mai puțin timp prezintă oportunitatea de a furniza aceste efecte antiinflamatorii în perioade scurte de timp.107,122,141.

Rețetă de fitness holistic

Pe baza cercetărilor analizate în acest capitol a noilor înțelegeri care apar din cercetarea exercițiului, se pare că o abordare de antrenament încrucișat în conformitate cu modelele noastre istorice de mișcare ar oferi cel mai mare beneficiu. Această abordare ar include mersul pe jos, exercițiile în zona aerobă și antrenamentul de rezistență, precum și antrenamentul pe intervale cardiovasculare. Cu toate acestea, realizarea prescripției de exerciții trebuie să fie fezabilă și conștientizarea timpului necesită combinarea elementelor pentru a genera cele mai multe beneficii pentru sănătate.

Punând aceste informații în contextul istoric, s-ar părea că mersul zilnic ar trebui făcut cât mai mult posibil. Mersul pe jos ar trebui privit mai degrabă ca o necesitate decât ca un exercițiu. Pe baza unor informații istorice, mersul pe jos a constituit activitatea predominantă a strămoșilor noștri. Mersul pe jos nu numai că arde calorii, ci are și efecte reparatoare și relaxante. Deoarece mersul pe jos și mâncatul sunt în general incompatibile, poate fi un înlocuitor potrivit pentru comportamentul alimentar. Mersul pe jos se poate face cel mai bine seara și pentru beneficii hormonale; mersul într-un cadru natural poate fi mai benefic decât mersul în mai multe medii urbane.142 Studiile au arătat efecte pozitive asupra scăderii cortizolului.142

Pe lângă mersul pe jos, ar trebui instituit și antrenamentul în zona aerobă. Pe baza majorității datelor, un program de aerobic care durează între 20 și 60 de minute 3 până la 5 zile/săptămână pare optim. Pe baza informațiilor noi, exercițiile aerobice pot fi cele mai bune pentru menținerea greutății și nu cele mai optime pentru a obține pierderea în greutate. Având în vedere noile date despre HIIT, timpul petrecut făcând exerciții aerobice poate fi redus la jumătate. Un program HIIT efectuat de 3 ori/săptămână timp de 20 până la 40 de minute ar putea economisi timp considerabil69 și poate oferi același beneficiu cardiovascular și poate rezultate mai bune de scădere în greutate fără comportamentele alimentare compensatorii55-61.

Recomandările care valorifică conceptul de termogeneză asociată fără exerciții (NEAT)143 și antrenamentul în explozie144,145 pot avea aplicabilitate specială în lumea de azi înfometată de timp. NEAT implică acumularea cât mai multă activitate care nu este legată de exerciții fizice și include totul, de la spălarea vaselor până la agitația cu un creion, până la săritul nervos cu un picior în sus și în jos și chiar și timpul fără șezut. Antrenamentul în rafală este un concept popularizat de Mark Smith, PhD, și implică acumularea mai multor accese anaerobe de 1 minut de-a lungul zilei. Mai multe studii interesante au arătat că această abordare a fost capabilă să genereze rezultate semnificative din punct de vedere clinic de scădere în greutate cu doar câteva minute de exercițiu pe zi.

Programele de antrenament cu greutăți ar trebui să fie, de asemenea, un punct central al sănătății, fitnessului și scăderii grăsimilor.147 Exercițiile de rezistență excelează în menținerea masei musculare și ajută la atenuarea creșterii în greutate de rebound.148 Trei antrenamente pe tot corpul pe săptămână, folosind greutăți moderate în intervalul 8 până la 12 repetări pentru 3 până la 5 seturi este optimă. Din nou, deoarece timpul este un factor din ce în ce mai limitator, integrarea antrenamentului de rezistență cu antrenamentul pe intervale într-un singur antrenament de 3 până la 5 ori/săptămână timp de 30 până la 60 de minute poate economisi timp considerabil, dar totuși produce cheltuieli calorice semnificative și pierderi de grăsime.

Metoda de antrenament bazată pe odihnă pentru prescrierea de exerciții

Odihna și mișcarea sunt adesea văzute ca opuse, dar sunt de fapt complementare și dependente una de cealaltă. Persoanele fizice care au spus să alerge cât mai repede posibil timp de 10 minute vor regla în mod necesar intensitatea pentru a finaliza sarcina. Dacă li s-ar spune în schimb să alerge cât mai repede posibil timp de 10 secunde, intensitatea ar putea fi crescută dramatic. Adevăratul exercițiu de mare intensitate este imposibil de realizat fără odihnă. Odihna de calitate duce la muncă de calitate și invers.

HIIT și ridicarea intensă de greutăți au combinat întotdeauna munca cu odihna. O problemă cu aceste antrenamente este structura rigidă. Raporturile muncă/odihnă „forțează" indivizii cu diferite niveluri de fitness să lucreze la niveluri obligatorii. Acest lucru funcționează pentru a reduce intensitatea, inducând același efect de stimulare observat în exercițiile aerobice tradiționale. Aceste tipuri de antrenamente sunt adesea prea intense pentru mulți și pot crea rezistență psihologică la participare.

Antrenamentul bazat pe odihnă (RBT) utilizează odihna, autonomia și manipularea timpului pentru a optimiza intensitatea pentru toate nivelurile de fitness. Combină cele mai recente științe ale exercițiilor fizice și psihologia motivațională. RBT se bucură de aceleași beneficii fiziologice ale exercițiilor intense pe intervale și ale antrenamentului cu greutăți, dar cu beneficii psihologice cheie.

RBT diferă în aplicarea odihnei. Deși antrenamentul pe intervale și antrenamentul cu greutăți au raporturi clar definite de muncă și odihnă, RBT îl lasă pe cel care face exerciții să fie responsabil de durata odihnei. Limbajul folosit în acest tip de antrenament este „împinge

până când nu poți, odihnește-te până poți”. Această schimbare de paradigmă acționează ca psihologie inversă pentru cei care fac sport.

Psihologia motivațională a exercițiilor este o considerație importantă în ceea ce privește consistența, frecvența și intensitatea exercițiilor. Scopul principal și scopul antrenamentului pe intervale este de a maximiza efortul de lucru în toate perioadele de lucru și de a folosi cel mai scurt timp de recuperare posibil pentru a maximiza stimulul de antrenament. Contrar credinței populare, cercetările au arătat că cei care au autonomie asupra parametrilor de antrenament vor munci adesea mai mult și sunt capabili să se autoregleze la un raport optim muncă/odihnă pentru fiziologia lor.148-150.

Există patru atribute cheie în sistemul nostru RBT. Toate sunt orientate spre maximizarea efortului de lucru într-un mod sigur și scalabil. Principiile cheie ale exercițiului bazat pe odihnă sunt reprezentate de acronimul REST.

Bazat pe odihnă

Împingerea până la punctul de odihnă este de fapt scopul unui antrenament bazat pe odihnă. Punând accent pe odihnă, spre deosebire de muncă, RBT nu numai că mărește automat calitatea muncii, ci și face exercițiul mai ușor din punct de vedere psihologic.148-151 Când cei care fac sport știu că au permisiunea de a se odihni, ei pot lucra în mod voluntar mai mult fără să fie chiar conștienți că fac acest lucru.

În mod interesant, cercetările pe animale au arătat că exercițiul intermitent este inerent și poate fi o adaptare evolutivă pentru a maximiza distanțele parcurse pe unitatea de timp.150 Animalele se angajează în mod natural în raporturi sporadice de muncă/odihnă în timpul mișcării și se autoreglează exercițiul pentru a optimiza atât performanța, cât și recuperarea. Cercetările au arătat că oamenii au aceeași capacitate.148

Focalizare extrinsecă

Un inhibitor major al intensității este concentrarea practicanților asupra senzațiilor intrinseci, cum ar fi lipsa de aer, arsurile și alte sentimente inconfortabile.149,152 RBT utilizează strategii care concentrează participanții departe de aceste senzații intrinseci către factori mai extrinseci. Parametrii antrenamentului se schimbă rapid, monotonia este redusă la minimum, circuitele sunt utilizate, sincronizarea exercițiilor este limitată și diferite strategii de mișcare sunt încorporate în același antrenament. Toate acestea sunt concepute aproape ca o tehnică de distragere a atenției, astfel încât persoana care face exerciții se concentrează mai mult pe ceea ce face față de ceea ce simte. Acest lucru îi ajută să muncească mai mult și, prin urmare, să se odihnească mai des.

Autodeterminat

În cercetarea psihologică, teoria autodeterminării presupune că atunci când oamenilor li se oferă control și alegere asupra opțiunilor lor, motivația internă crește automat.153-155 Cu RBT, există structură în antrenament, dar persoana care exercită este lăsată în control

complet asupra cât de greu să lucreze, când să se odihnească, pentru cât timp și chiar are flexibilitate asupra alegerii și modificărilor exercițiului. Acești factori servesc nu numai la creșterea calității muncii în cadrul unei sesiuni,148 dar pot, de asemenea, să îmbunătățească aderența la exerciții de la o sesiune la alta.148,149,152-155.

Conștient de timp

Având în vedere că timpul și intensitatea sunt atât de strâns legate, antrenamentele mai grele trebuie să fie în mod necesar mai scurte. Antrenamentele RBT pot fi la fel de scurte ca o explozie de 1 minut repetată de mai multe ori pe parcursul zilei, până la 40 de minute de exercițiu continuu folosind începerea și oprirea muncii și odihnă. Antrenamentele care durează peste 40 de minute suferă în intensitate și pot avea consecințe hormonale negative.58,59,69 Raporturile muncă/odihnă folosite de antrenamentele tradiționale de întreținere cu intervale și de ridicare de greutăți funcționează pentru unii, dar pot fi imperfecte pentru majoritatea. Concentrându-se pe odihna într-un antrenament și permițând celor care fac sport să controleze când se odihnesc și pentru cât timp, intensitatea optimă pentru rezultate poate fi atinsă într-un mod sigur și scalabil. Un bunic de 96 de ani ar putea folosi aceeași abordare de antrenament pentru a oferi o intensitate optimă pentru el, în timp ce un sportiv de elită de 24 de ani ar putea folosi conceptul pentru a oferi și o intensitate optimă. Exercițiile bazate pe odihnă pot fi văzute ca un nou model funcțional pentru fitness și pierderea grăsimilor.

p EXERCIȚIUL ȘI INIMA

Exercițiul în zona aerobă este o strategie bine-cunoscută de prevenire și tratament pentru bolile cardiovasculare. Practic, toți furnizorii de servicii medicale sunt conștienți de prescripția de exerciții aerobice susținută de majoritatea organizațiilor de elaborare a politicilor ca „20 până la 60 de minute de exerciții aerobice efectuate la o intensitate de 65 până la 80% din MHR în toate zilele sau în majoritatea zilelor.”156 Având în vedere că aceste recomandări sunt bine stabilite și universal acceptate, ne vom concentra atenția aici asupra noilor cercetări legate de inimă.

De la publicarea cărții Aerobic de Kenneth Cooper în 1968, participarea la activități precum jogging, ciclism, înot, maratoane și antrenament de triatlon a crescut constant. Cercetările mai noi sugerează, totuși, că această abordare poate fi dusă prea departe și exercițiile pentru sănătate, fitness și pierderea grăsimilor nu ar trebui să fie atât de unidimensionale. Dr. Cooper însuși a recunoscut „În acea carte am spus: „Cu cât mai mult exercițiu, cu atât mai bine”. Dar până în 1982, după prea multe apeluri telefonice de la văduve tulburate ai căror soți fumători în vârstă de 55 de ani și supraponderali muriseră la jogging, mi-am dat seama că am făcut o greșeală. ... Exercițiul nu a fost un panaceu care ar putea repara totul, avea riscuri... Poate exista un punct de rentabilitate descrescătoare.”157

Riscurile exercițiilor aerobice excesive sunt acum mai bine înțelese. Exercițiile de ultra-rezistență, cum ar fi alergarea la maraton și triatlonul, pot avea un impact negativ asupra funcției inimii. Activitatea aerobă intensă de lungă durată crește dramatic stresul oxidativ

din inimă, modifică funcția ventriculului stâng și drept și provoacă leziuni în inimile altfel normale.158-160 Acest lucru nu înseamnă că exercițiile aerobice sunt periculoase, ci mai degrabă pentru a sublinia potențialul dezavantaj al unei prescripții de exerciții dominate aerob.

Obezitatea poate fi de fapt o țintă mai bună pentru terapia cu exerciții fizice, deoarece este atât de strâns legată de bolile de inimă. Orice abordare a exercițiilor care ajută la reducerea grăsimii corporale poate fi privită ca un plan sănătos pentru inimă. Deoarece atât de mulți consideră exercițiile ca pe o corvoadă care consumă timp și lipsa de timp este motivul numărul unu invocat pentru lipsa participării la exerciții, prescripțiile de exerciții de antrenament pe intervale pot fi mai potrivite pentru protecția inimii. Mai multe cercetări trebuie făcute în acest moment, dar există deja informații promițătoare că antrenamentul intens pe intervale are toate avantajele exercițiilor aerobice, fiind în același timp bine tolerat, sigur și mai fezabil în termeni de timp.

Antrenamentul pe intervale a inimii și a sistemului vascular

Teoria din spatele antrenamentului pe intervale este că inima, ca toți mușchii, trebuie provocată să se repare și să devină mai puternică. Teoretic, antrenamentul pe intervale permite avantajul unei provocări mai grele cu mai puțin risc, deoarece fiecare meci de intensitate mare este urmat de recuperare. Dacă se face corect, inima este forțată să alterne între stimularea simpatică și recuperarea parasimpatică. Acesta, se argumentează, este o modalitate mai funcțională de a exercita, deoarece antrenează HRR și stimularea inimii. Deoarece multe evenimente cardiace provin din provocări anaerobe bruște neașteptate, cum ar fi lopatarea primei zăpadă de iarnă, alergarea printr-un aeroport pentru a prinde un avion sau urcarea unei trepte mari, se crede că HIIT ajută corpul să se pregătească pentru aceste provocări, învățând inima să lucreze și să se recupereze rapid.

HRV și baroreflexul cardiac spontan oferă măsuri funcționale ale activității parasimpatice cardiace. Un studiu din aprilie 2005 a arătat efectul antrenamentului pe intervale asupra ambelor.161 Unsprezece bărbați în vârstă sănătoși, cu vârsta medie de 74 de ani, au fost supuși unui program intensiv de antrenament pe intervale de 14 săptămâni care implică nouă sesiuni de exerciții de 1 minut la 85% MHR, urmate de 4 minute de recuperare la 65% MHR. Capacitatea aerobă a crescut cu 18,6%, în timp ce HRV a arătat o schimbare semnificativă parasimpatică noaptea de la pre-antrenament la post-antrenament. Răspunsul baroreflex cardiac sa îmbunătățit, de asemenea, 10 dintre cei 11 participanți arătând un răspuns favorabil.

Beneficiile HIIT pot fi bune pentru bolile vasculare periferice, precum și pentru bolile cardiovasculare. Un studiu din 2006 a raportat un studiu observațional asupra efectului HIIT asupra claudicației intermitente.162 Un total de 47 de pacienți au fost incluși în studiu. Pacienții au fost rugați să meargă pe o bandă de alergare până la durerea maximă de claudicație de șase ori în fiecare sesiune de exerciții, cu 3 minute de odihnă între ele. Odată ce un pacient a putut merge continuu timp de 6 minute fără a atinge durerea maximă, viteza și/sau gradul a fost crescută. Un scor de reabilitare a fost calculat ca produsul dintre viteza

și nota atinsă de participanți. Rezultatele au arătat că HIIT a condus la îmbunătățirea clinică a simptomelor și la o sarcină de lucru tolerabilă mai mare de către pacienți. Nu s-au observat efecte adverse de la tratament, ceea ce sugerează că cei cu boală arterială periferică ar putea tolera și beneficia de HIIT.

În 2007, Wisloff et al163 au aruncat o lumină asupra efectelor cardiovasculare ale HIIT față de antrenamentul aerobic tradițional pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. Douăzeci și șapte de pacienți cu insuficiență cardiacă stabilă postinfarct au fost randomizați fie la exerciții aerobice (70% MHR) fie HIIT (95% MHR timp de 4 minute separate de 3 minute la 50% până la 70% MHR) de 3 ori/săptămână timp de 12 săptămâni sau într-un grup de control. Grupului de control i s-a spus să urmeze sfaturile de exerciții ale medicului de familie și s-au întâlnit timp de 47 de minute de mers la 70% MHR la fiecare trei săptămâni. Toate grupurile au făcut exerciții pe o bandă de alergare. Constatarea majoră a fost că HIIT a fost superior antrenamentului aerobic tradițional în ceea ce privește inversarea remodelării ventriculului stâng (LV), capacitatea aerobă, funcția endotelială și calitatea vieții. În ceea ce privește remodelarea VS, în grupul HIIT, diametrele diastolice și sistolice ale VS au scăzut cu 12% și 15%, iar volumele estimate ale VS final-diastolice și sistolice ale VS au scăzut cu 18% și, respectiv, 25%. Peptida natriuretică a creierului prohormon, un marker al hipertrofiei și severității insuficienței cardiace, a scăzut cu 40% în grupul HIIT. Nu a existat nicio schimbare în grupul aerobic tradițional sau grupul de control în remodelarea VS, indicând un efect destul de profund al HIIT asupra exercițiilor aerobe tradiționale la această populație de pacienți.

După cum sa menționat, HIIT s-a dovedit a fi sigur și bine tolerat în boala pulmonară obstructivă cronică,88,89 pacienții postbypass,91 insuficiență cardiacă congestivă,90 și chiar pacienții cu transplant de inimă.92 După cum sa discutat, HIIT poate imita în mod realist provocările din lumea reală. De asemenea, poate fi adaptat într-un format auto-ritm care este sigur, tolerabil și benefic pentru multe afecțiuni cardiovasculare.93-96 Sa demonstrat într-un studiu că are efecte mai favorabile asupra modificărilor segmentului ST decât exercițiile aerobice tradiționale, în plus față de efectele pozitive asupra HRV.94'96,98.

Evident, medicii care prescriu exerciții pentru pacienții cu risc ridicat nu vor dori să abandoneze complet exercițiile aerobice tradiționale în favoarea HIIT. Exercițiile aerobice tradiționale sunt bine stabilite atât pentru a trata, cât și pentru a preveni bolile cardiovasculare. Mai multe studii trebuie făcute asupra HIIT, dar se pare că poate avea unele beneficii cardiovasculare unice. Există câteva considerații atunci când prescrieți această formă de exercițiu. Raporturile de muncă/odihnă ar trebui să fie mai mari pentru cei mai în formă și mai mici pentru cei mai puțin în formă sau mai fragile. Un protocol de exerciții de început pentru o persoană mai tânără în formă care dorește să optimizeze prevenirea cardiacă ar fi un raport muncă/odihnă de 1:2. Clienții mai fragili și mai puțin apți vor dori să înceapă cu un raport muncă/odihnă de 1:4 sau mai mare. Abordarea RBT evidențiată anterior poate oferi beneficii și siguranță sporite atunci când se utilizează intervale.

P EXERCIȚIUL ȘI OSUL

Atunci când prescrieți exerciții pentru os, există câteva considerații importante: teoria mecanostatului, conceptul de forțe osteogene și cel mai important, știind că densitatea osoasă nu este neapărat egală cu rezistența osului. Un os puternic este atât dens, cât și flexibil, în timp ce un os slab are doar una sau nici una dintre aceste calități.164

Teoria mecanostatului afirmă că osul are puncte de referință de deformare minimă efectivă (MES) care determină dacă osul va fi câștigat sau pierdut.165,166 Dacă forțele asupra osului cresc mai mult decât cu ce este obișnuit osul (adică MES relativ), fluxul mineral în os crește. Acest lucru, împreună cu modificările structurale compensatorii, ajută osul să devină suficient de competent pentru a face față cererii funcționale crescute. De asemenea, dacă solicitările asupra osului scad și scad sub pragul MES, modificările metabolismului osos duc la osul mai slab.167 Cel din urmă scenariu predomină adesea în vârstă și boală și se poate întâmpla foarte repede. În perioadele de imobilizare, densitatea minerală osoasă poate scădea cu până la 1% pe lună.168,169

Pentru a înțelege conceptul de forțe osteogene, trebuie să aveți o idee despre anatomia osului. Osul cortical conține lacune (zone scobite) care sunt conectate prin canale (canaliculi). Aceste lacune adăpostesc osteocite care extind brațele dendritice prin canalicule pentru a comunica cu alte osteocite. Osteocitele acționează ca mecanoreceptori. Osteocitul și brațele sale dendritice sunt scăldate în lichid. Se crede că mișcarea acestui fluid este „sesizată” de osteocite. Gradul de intensitate al acestei mișcări fluide dictează gradul de stimulare a construcției osoase. Cercetările sugerează că exercițiile care creează „forțe pure” mari, cum ar fi săriturile, creează cei mai puternici stimuli pentru creșterea oaselor. Un alt factor cheie în această fiziologie este că forțele mici de împingere au un efect mult mai slab, iar exercițiul continuu poate lucra împotriva formării osoase prin desensibilizarea osteocitelor. Exercițiul optim de consolidare a oaselor este, prin urmare, de natură sporadă, alternând munca și odihna și creează forțe mari și forțe mari. Salturile și hopurile multidirecționale par a fi cele mai ideale.

Măsurarea densității osoase singură nu oferă o măsură adecvată a rezistenței osoase.164 Pentru a determina impactul total al exercițiului, ar trebui evaluați toți parametrii osos. Pentru a stabili în mod corespunzător rezistența osului, grosimea corticală și diametrul osului sunt la fel de importante în comparație cu masa osoasă. Osul cortical, porțiunea exterioară a osului, este responsabil pentru 80% din rezistența osului. Oasele mai groase sunt, de asemenea, oase mai puternice. Măsurând densitatea, osul cortical și grosimea, obținem o imagine mult mai precisă a forței pe care o poate suporta un os. Exercițiul eficient ar trebui să abordeze toate aceste domenii. În plus, exercițiul de consolidare a oaselor ar trebui să vizeze dezvoltarea parametrilor funcționali care să prevină căderea în primul rând.170,171 Aceasta înseamnă că modalitățile de exercițiu care construiesc forța, flexibilitatea, echilibrul și viteza de reacție nu trebuie ignorate.

P EXERCIȚIUL ȘI CANCERUL

S-a demonstrat că terapia cu yoga prezice supraviețuirea în cancerul de sân,172 este corelată cu rezultate mai bune în cancerele capului și gâtului173 și ameliorează anxietatea

și disfuncțiile legate de stres în tratamentul cancerului.174,175 Cercetările privind yoga și utilizarea sa în cancer câștigă teren. Un raport al lui Brauer et al176 din 2010 a analizat cele mai importante spitale de tratare a cancerului din America. Acest studiu a arătat că 56% dintre aceste centre au încorporat yoga în ofertele clinice.

Risipirea cancerului, cașexia, este o afecțiune dificil de tratat, cu puține opțiuni terapeutice. Antrenamentul de rezistență are câteva mecanisme unice care par să abordeze mai multe dintre mecanismele de bază ale cașexiei.177 Exercițiul de rezistență este capabil să crească fosforilarea țintei rapamicinei la mamifere (mTOR) și p70S6 k.178 Acest lucru sugerează că are potențialul de a bloca un contributor major la scăderea sintezei musculare. Antrenamentul de rezistență este, de asemenea, un modulator puternic al activității sistemului ubiquitin-proteosome (UPS) dependent de adenozin trifosfat prin modularea citokinelor inflamatorii. Două articole de revizuire din 2007 de către Pajak și colab.179 și Al Majid și colab.180 au arătat câteva mecanisme complicate ale modului în care funcționează exercițiul de rezistență. Exercițiile de rezistență pot elibera IL-6, care este antiinflamator atunci când este eliberată de mușchi,82 și IL-15, care este puternic anabolizantă. IL-6 derivată din mușchi suprimă TNF-a și IL-1. Această acțiune scade puternic hiperactivitatea UPS-ului dependent de adenozin trifosfat, care poate fi cea mai importantă componentă a cașexiei canceroase. IL-15 va crește, de asemenea, fibrele musculare de tip II care par a fi pierdute selectiv în cașexie.

P EXERCIȚIU PENTRU CREIER ȘI DISPOZITIE

Exercițiile fizice cresc fluxul sanguin cerebral și metabolismul și, prin urmare, afectează atât starea de spirit, cât și funcția cognitivă. S-a demonstrat că exercițiile fizice au multe beneficii pozitive asupra stării de spirit, în special în domeniul depresiei, anxietății și stimei de sine.181 Într-un studiu despre depresie, 50 de adulți clasificați cu dispoziție depresivă pe Profile of Mood State-Short Form Depression Scale (POMS) au fost studiati pe parcursul a 10 săptămâni.182 Tratamentul a constat în exerciții aerobe de intensitate moderată de trei ori pe săptămână. La sfârșitul studiului, 62% din grupul de exerciții au fost clasificați ca fiind normali pe POMS, comparativ cu 29% în grupul de control. Un alt studiu la vârstnici a arătat rezultate comparabile.183 Au fost evaluați mai mulți parametri de dispoziție, inclusiv depresia și anxietatea. Grupul de studiu a avut scoruri scăzute pentru depresie și anxietate și a arătat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor calității vieții.

Alte două studii asupra depresiei au arătat exercițiul ca o potențială terapie primară în depresia majoră și în rândul pacienților refractari la terapia medicamentoasă. Un studiu publicat în 2001 a arătat că un grup mic de subiecți cu depresie majoră care au urmat un program zilnic de mers pe jos de 30 de minute au avut beneficii semnificative clinic și semnificative din punct de vedere statistic de pe urma exercițiilor fizice în doar 12 zile. Chiar și subiecții refractivi la terapia medicamentoasă s-au îmbunătățit cu programul de exerciții. Având în vedere binecunoscuta întârziere a răspunsului de 2 până la 4 săptămâni cu utilizarea medicamentelor, acest studiu a arătat că exercițiul aerobic este o soluție mai imediată și o abordare integrativă inteligentă cu tratamentul medicamentos.

Comparațiile directe între exerciții fizice și terapia medicamentoasă (sertralină) pentru depresia majoră au arătat exercițiul ca un puternic ameliorator al dispoziției.185 Subiecții au efectuat exerciții aerobice pe o bandă de alergare de 3 ori pe săptămână și au fost urmăriți pe o perioadă de 12 luni în ceea ce privește terapia Zoloft, exercițiul și terapia Zoloft și doar exercițiile fizice. Grupul de exerciții singur a avut rezultate semnificativ mai bune în ceea ce privește efectul tratamentului, remisie și recidivă decât grupul Zoloft sau grupul Zoloft plus exerciții.

P EXERCIȚIUL ȘI ANXIETATEA

Exercițiile fizice au efecte favorabile asupra anxietății. Studiile anterioare au arătat că exercițiile fizice sunt un anxiolitic în simptomele induse de cofeină și dioxid de carbon,186,187, dar acești compuși nu au dus la panică. Un studiu a arătat că tratamentul direct al pacienților cu tulburare de panică cu exerciții aerobe a condus la o îmbunătățire semnificativă în comparație cu placebo.188 Studiul a avut loc pe o perioadă de 10 săptămâni, iar efectul maxim a fost observat spre sfârșitul studiului. Acest lucru indică exercițiul ca o strategie atât preventivă, cât și alternativă de tratament pentru anxietate. Efectele acute ale exercițiilor fizice pot fi chiar capabile să atenueze atacurile de panică. Un studiu recent a folosit exercițiile fizice ca tratament împotriva atacurilor de panică induse.189 Tertapeptida colecistokinină (CCK-4) este un inductor de încredere al atacurilor de panică la oameni și imită mecanismele asociate atacurilor de panică induse de anxietate. Cincisprezece subiecți au fost studiati într-un design încrucișat. Exercițiul timp de 30 de minute la 70% din consumul maxim de oxigen a fost comparat cu niciun exercițiu. În ziua următoare, subiecții au primit un bolus de CCK-4 și au fost monitorizați pentru semne și simptome de atac de panică. Exercițiile anterioare cu o zi înainte au produs jumătate din câte atacuri de panică, 6 comparativ cu 12. Acest lucru pare să indice exercițiul ca un modificator al atacurilor de panică induse de anxietate.

p EXERCIȚIUL ȘI MEMORIA

Exercițiul exercită, de asemenea, un impact asupra memoriei și a demonstrat beneficii în mai mulți parametri ai creierului.190 Chiar și ridicarea de greutăți poate îmbunătăți funcția creierului la persoanele în vârstă.191 Se știe că exercițiul crește neurotransmisia, precum și sinteza mielinei. Luat împreună, acest lucru poate crește viteza și calitatea activității mentale. Studiile au arătat că exercițiile fizice au un impact pozitiv asupra tulburării cu deficit de atenție/hiperactivitate cu deficit de atenție, demență, Alzheimer și alte tulburări mintale.192-195 Studii recente au arătat, de asemenea, că exercițiul are potențialul de a crea noi neuroni.194,195

p REZUMAT

Acest capitol a ilustrat potențialul vast al exercițiilor fizice atât pentru a preveni, cât și a trata mai multe probleme medicale, de la obezitate la disfuncții mentale și emoționale. Există multe aspecte ale exercițiului și sănătății care nu au fost acoperite sau au fost discutate doar pe scurt. Cu toate acestea, conceptele cheie acoperite ar trebui să permită

manipularea inteligentă a parametrilor exercițiului pentru a se potrivi cu multe condiții. Sperăm că înțelegerea noii științe a exercițiului, precum și a construcției istorice în care a evoluat mișcarea, va permite practicienilor să treacă dincolo de modelele de exerciții unidimensionale concentrate exclusiv pe exercițiul aerobic la un model mai holistic și mai funcțional de mișcare prescriptivă.

REFERINȚE

Wang Y, Beydoun MA. Epidemia de obezitate din Statele Unite - gen, vârstă, caracteristici socioeconomice, rasiale/etnice și geografice: o revizuire sistematică și o analiză de metaregresie. Epidemiol Rev. 2007;29: 6-28.

Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalența și tendințele obezității în rândul adulților din SUA, 1999-2000. JAMA. 2002;288:1723-1727.

Cordain L, Gotshall RW, Eaton SB. Aspecte evolutive ale exercițiului. World Rev Nutr. 1997;81:49-60.

Cordain L, Gotshall RW, Eaton SB și colab. Activitatea fizică, consumul de energie și fitness: o perspectivă evolutivă. Int.

J Sports Med. 1998;19:328-335.

Lee RB. !Kung San: Bărbați, femei și muncă într-o societate de hrană. Londra: Cambridge University Press; 1979: 313-317.

Sahlins MD. Note despre societatea bogată inițială. În: Lee RB, Devore I, eds. Omul Vânătorul. Chicago: Aldine; 1968:85-89.

Cordain L, Friel J. Dieta paleo pentru sportivi. Capitolul 10. Emmaus, PA: Rodale Books; 2005.

Eaton SB, Donner M, Shostak M. Stone agers in the fast lane: cronice degenerative boli în perspectivă evolutivă. Am J Med. 1988;84:739-749.

Unick JL, Otto AD, Goodpaster BH și colab. Efectul acut al mersului asupra aportului de energie la femeile supraponderale/obeze. Pofta de mancare. 30 iulie 2010;55(3):413-419.

King JA, Wasse LK, Broom DR și colab. Influența mersului rapid asupra apetitului, a aportului de energie și a grelinei acilate în plasmă. Med Sci Sports Exercice. 2010;42:485-492.

Burton NW, Turrell G. Ocupație, ore lucrate și activitate fizică în timpul liber. Prev Med. 2000;31:673-681.

Waehner P. Top 10 motive pentru care nu faci sport. Ghidul About.com. http://exerciţiu. about.com/cs/fittingitin/a/exerciseobstacl. htm. Accesat la 01.11.2012.

Cook G. Body atletic în echilibru: abilități optime de mișcare și condiționare pentru performanță. Champaign, Ill: Cinetica umană; 2003.

Cook G. Mișcare: Sisteme funcționale de mișcare. Aptos, CA: On Target Publications; 2010.

Minick KI, Kiesel KB, Burton L, et al. Fiabilitatea interevaluatorilor a ecranului de mișcare funcțională. J Stare de rezistență Res. 2010;24:479-486.

Kiesel K, Plisky P, Butler R. Scorurile testelor de mișcare funcțională se îmbunătățesc în urma unui program standardizat de intervenție în afara sezonului la jucătorii profesioniști de fotbal. Scand J Med Sci Sports. 2011;21: 287-292.

16a. Peate WF, Bates G, Lunda K și colab. Forța de bază: un nou model de predicție și prevenire a vătămărilor. J Occup Med Toxicol. 2007;2:3-12.

Carbuhn AF, Fernandez TE, Bragg AF, et al. Sportul și antrenamentul influențează compoziția osoasă și corporală la femeile sportive colegiale. J Forță Cond. Rez. 2010;24:1710-1717.

Spenst LF, Martin AD, Drinkwater DT. Masa musculară a sportivilor de sex masculin competiționali. J Sports Sci. 1993;11:3-8.

Barnard RJ, Grimditch GK, Wilmore JH. Caracteristicile fiziologice ale alergătorilor maeștri de sprint și anduranță. Med Sci Sports Exercice. 1979;11:167-171.

Melanson EL, MacLean PS, Hill JO. Exercițiile fizice îmbunătățesc metabolismul grăsimilor în mușchi, dar nu crește oxidarea grăsimilor în 24 de ore. Exercic Sport Sci Rev. 2009;37:93-101.

Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. O meta-analiză a ultimilor 25 de ani de cercetare privind pierderea în greutate folosind dietă, exerciții sau dietă plus intervenție de exerciții fizice. Int J Obes. 1997;21:941-947.

Mekary RA, Feskanich D, Hu FB și colab. Activitatea fizică în legătură cu menținerea greutății pe termen lung după pierderea intenționată în greutate la femeile aflate în premenopauză. Obezitatea (Primăvara de argint). 2010;18: 167-174.

Donnelly JE, Smith B, Jacobsen DJ,

et al. Rolul exercițiilor fizice pentru pierderea și întreținerea în greutate. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004;18:1009-1029.

Kravitz L. Arderea caloriilor: este timpul să ne gândim „în afara cutiei”. IDEA Fitness J. 2009;6:32-38.

LeCheminant JD, Jacobsen DJ, Bailey BW și colab. Efectele exercițiilor aerobice pe termen lung asupra EPOC. Int J Sports Med. 2008;29:53-58.

LaForgia J, Withers RT, Gore CJ. Efectele intensității și duratei exercițiului asupra consumului de oxigen în exces post-exercițiu. J Sports Sci. 2006;24: 1247-1264.

Schuenke MD, Mikat RP, McBride JM. Efectul unei perioade acute de exerciții de rezistență asupra consumului de oxigen în exces după exercițiu: implicații pentru gestionarea masei corporale. Europ J Appl Physiol. 2002;86:411-417.

Osterberg KL, Melby CL. Efectul exercițiului de rezistență acută asupra consumului de oxigen după exercițiu și asupra ratei metabolice de repaus la femeile tinere. Int

J Sport Nutr Exerc Metab. 2000;10: 71-81.

Tremblay A, Simoneau JA, Bouchard C. Impactul intensității exercițiului asupra grăsimii corporale și metabolismului mușchilor scheletici. Metabolism. 1994;43:814-818.

Treuth MS, Hunter GR, Williams M. Efectele intensității exercițiului asupra consumului de energie de 24 de ore și oxidării substratului. Med Sci Sport Exercice. 1996;28:1138-1143.

Scott CB. Un primer pentru exerciții fizice și științe nutriționale: termodinamică, bioenergetică și metabolism.

New York, NY: Humana Press; 2008.

Scott CB. Estimarea consumului de energie pentru perioade scurte de exerciții fizice cu recuperare acută. Appl Physiol Nutr Metabolism. 2006;31:144-149.

Scott CB. Contribuția lactatului din sânge la interpretarea cheltuielilor totale de energie pentru ridicarea greutăților. J Forță Condiționare Res. 2006;20:21-28.

Scott CB. Contribuția consumului de energie anaerobă la termogeneza întregului corp. Nutr Metab. 2005;2:14-23.

Scott CB, Kemp RB. Calorimetria directă și indirectă a oxidării lactatului: implicații pentru cheltuiala energetică a întregului corp. J Sports Sci. 2005;23:15-19.

Scott CB, Croteau A, Ravlo T. Cheltuieli de energie înainte, în timpul și după presa pe bancă. J Forță Condiționare Res. 2009;23:611-618.

Scott CB. Concepții greșite despre consumul de energie aerobă și anaerobă. J Int Soc Sport Nutr. 2005;2:32-37.

Bell GJ, Syrotuik D, Martin TP și colab. Efectul antrenamentului concomitent de forță și rezistență asupra proprietăților mușchilor scheletici și concentrațiilor hormonale la om. Eur J Applied Physiol. 2000;81:418-427.

Gladden LB. Metabolismul lactatului: o nouă paradigmă pentru mileniul trei. J Physiol. 2004;558:5-30.

Chawalbinska-Moneta J, Krysztofiak F, Ziemba A, et al. Creșterea pragului hormonului de creștere în plasmă în raport cu concentrațiile plasmatice de catecolamine și lactat din sânge în timpul exercițiilor progresive la sportivii antrenați de anduranță. Eur J Appl Physiol. 1996;73:117-120.

Godfrey RJ, Madgwick Z, Whyte GP. Răspunsul hormonului de creștere indus de efort la sportivi. Sports Med. 2003;33:599-613.

Turner MJ, Howley ET, Tanaka H, și colab. Efectul infuziei gradate de epinefrină asupra răspunsului lactatului din sânge la efort. J Appl Physiol. 1995;79:1206-1211.

Takahashi H, Irizawa M, Komura T și colab. Relația dintre lactatul din sânge și nivelurile de catecolamine din plasmă în timpul efortului în hipoxie acută. Appl Human Sci. 1995;14:49-53.

Kaiser P, Tesch PA. Efectele blocajului beta-adrenergic acut asupra concentrației de lactat din sânge și mușchi în timpul efortului submaximal. Int J Sports Med. 1983;4:275-277.

Jacks DE, Sowash J, Anning J, et al. Efectul exercițiului la trei intensități de efort asupra cortizolului salivar. J Forță Condiționare Res. 2002;16:286-289.

Ottosson M, Lonnroth P, Bjorntorp P, et al. Efectele cortizolului și hormonului de creștere asupra lipolizei în țesutul adipos uman. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:799-803.

Crawford BA, Liu PY, Kean MT, et al. Studiu randomizat controlat cu placebo privind efectele androgenilor în mușchi și oase la bărbații care necesită tratament pe termen lung cu glucocorticoizi. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3167-3176.

Bjorntorp P. Controlul hormonal al distribuției regionale a grăsimilor. Hum Reprod. 1997 (Suppl 1): 21-25.

McCarty MF. Modularea expresiei lipoprotein lipazei adipocitelor ca strategie pentru prevenirea sau tratarea adipozității viscerale. Ipoteze Med. 2001;57:192-200.

Ottosson M, Vikman-Adolfsson K, Enerback S, et al. Hormonul de creștere inhibă activitatea lipoprotein lipazei în țesutul adipos uman. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80:936-941.

Samra JS, Clark ML, Humphreys SM,

et al. Efectele hipercortisolemiei fiziologice asupra reglării lipolizei în țesutul adipos subcutanat. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:626-631.

Djurhuus CB, Gravholt CH, Nielsen S, et al. Efectele aditive ale cortizolului și hormonului de creștere asupra lipolizei regionale și sistemice la om. Am J Physiol. 2004;E286:488-494.

Djurhuus CB, Gravholt CH, Nielsen S, et al. Efectele cortizolului asupra lipolizei și nivelurilor regionale de glicerol interstițial la oameni. Am J Physiol. 2002;E283: 172-177.

Kraemer WJ, Gordon SE, Fleck SJ, et al. Răspunsuri hormonale anabolice endogene și factori de creștere la exercițiile de rezistență grea la bărbați și femei. Int J Sports Med. 1991;12:228-235.

Church TS, Martin CK, Thompson AM și colab. Modificări ale greutății, circumferinței taliei și răspunsurilor compensatorii cu diferite doze de exerciții în rândul femeilor sedentare, supraponderale aflate în postmenopauză. PLoS One. 2009;4:e4515.

Karamouzis I, Karamouzis M, Vrabas IS, et al. Efectele înotului maraton asupra nivelurilor plasmatice de leptine și neuropeptide Y. Clin Chem Lab Med. 2002;40:132-136.

Broom DR, Batterham RL, King JA, et al. Influența rezistenței și a exercițiilor aerobe asupra foametei, a nivelurilor circulante de grelină acilată și a peptidei YY la bărbații sănătoși. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009;296(1):R29-R35.

Erdmann J, Tahbaz R, Lippl F și colab. Nivelurile plasmatice ale grelinei în timpul efortului – efecte ale intensității și duratei. Regul Pept. 2007;143:127-135.

Bozinovski NC, Bellissimo N, Thomas SG, et al. Efectul duratei exercițiului la pragul de ventilație asupra apetitului subiectiv și a aportului alimentar pe termen scurt în

băieți și fete între 9 și 14 ani. Int J Behav Nutr Phys Act. 2009;6: 66-77.

McMurray RG, Hackney AC. Interacțiunile hormonilor metabolici, țesutul adipos și exercițiile fizice. Sports Med. 2005;35:393-412.

Epel E, Lapidus R, McEwen B, et al. Stresul poate adăuga apetit la femei: un studiu de laborator al cortizolului indus de stres și al comportamentului alimentar. Psihoneuroendocrinol. 2001;26: 37-49.

Sjodin AM, Forslund AH, Westerterp KR, et al. Influența activității fizice asupra BMR. Med Sci Sports Exercice. 1996;28:85-91.

Kraemer WJ, Volek JS, Clark KL și colab. Influența antrenamentului fizic asupra modificărilor fiziologice și de performanță cu pierderea în greutate la bărbați. Med Sci Sports Exercice. 1999;31:1320-1329.

Wilmore JH, Despres JP, Stanforth PR, et al. Modificări ale greutății corporale și al compoziției ca urmare a 20 de săptămâni de antrenament de anduranță: Studiul de familie HERITAGE. Am J Clin Nutr. 1999;70:346-352.

Kraemer WJ, Volek JS, Clark KL și colab. Adaptări fiziologice la un regim alimentar de slăbire și programe de exerciții fizice la femei. J Appl Physiol. 1997;83:270-279.

King J, Panton L, Broeder C și colab. O comparație între exerciții de intensitate mare și de intensitate scăzută privind compoziția corporală la femeile supraponderale. Med Sci Sports Exercice. 2001;33:A2421.

Treuth MS, Hunter GR, Williams M. Efectele intensității exercițiului asupra consumului de energie de 24 de ore și oxidării substratului. Med Sci Sports Exercice. 1996;28:1138-1143.

Tremblay A, Simoneau JA, Bouchard C. Impactul intensității exercițiului asupra grăsimii corporale și metabolismului mușchilor scheletici. Metabolism. 1994;43:814-818.

Trapp EG, Chisholm DJ, Freund J, et al. Efectele antrenamentului cu exerciții fizice intermitente de mare intensitate asupra pierderii de grăsime și a nivelului de insulină de post la femeile tinere. Int J Obes. 2008;32:684-691.

Meka N, Katragadda S, Cherian B, et al. Exerciții de anduranță și antrenament de rezistență în bolile cardiovasculare. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2008;2:115-121.

Pierson LM, Herbert WG, Norton HJ și colab. Efectele antrenamentului aerobic și de rezistență combinat față de antrenamentul aerobic singur în reabilitarea cardiacă. J Cardiopulm Rehabil. 2001;21: 101-110.

Tokmakidis SP, Zois CE, Volaklis KA,

et al. Efectele unui program combinat de forță și exerciții aerobe asupra controlului glucozei și acțiunii insulinei la femeile cu diabet zaharat de tip 2. Eur J Appl Physiol. 2004;92:437-442.

Maiorana A, O'Driscoll G, Goodman C, et al. Exercițiile aerobice și de rezistență combinate îmbunătățesc controlul glicemic și fitness în diabetul de tip 2. Diabet Res Clin Pract. 2002;56:115-123.

Bryner RW, Ullrich IH, Sauers J, și colab. Efectele rezistenței față de antrenamentul aerobic combinat cu o dietă lichidă de 800 de calorii asupra masei corporale slabe și asupra ratei metabolice de repaus. J Am Coll Nutr. 1999;18:115-121.

Velez A, Golem DL, Arent SM. Impactul unui program de antrenament de rezistență de 12 săptămâni asupra forței, compoziției corporale și conceptului de sine al adolescenților hispanici. J Forță Cond. Rez. 2010;24:1065-1073.

Dionigi RA, Cannon J. Modificările percepute ale adulților în vârstă în stima de sine fizică asociate cu antrenamentul de rezistență. Res Q Exercit Sport. 2009;80:269-280.

Reel JJ, Greenleaf C, Baker WK și colab. Relațiile dintre preocupările corporale și comportamentul la exercițiu: o meta-analiză. Psychol Rep. 2007;101:927-942.

Chicco AJ. Antrenamentul fizic în prevenire și reabilitare: care mod de antrenament este cel mai bun? Minerva Cardioangiol. 2008;56:557-570.

Bouchla A, Karatzanos E, Dimopoulos S, et al. Adăugarea antrenamentului de forţă la antrenamentul pe intervale aerobice: efecte asupra forței musculare și compoziției corporale la pacienții cu ICC. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2011;31(1):47-51.

Voet NB, van der Kooi EL, Riphagen II, et al. Antrenamentul de forță și antrenamentul aerobic pentru bolile musculare. Cochrane Database Syst Rev. 2010(1):CD003907.

Schjerve IE, Tyldum GA, Tj0nna AE, et al. Atât programele de antrenament de rezistență aerobă, cât și de forță îmbunătățesc sănătatea cardiovasculară la adulții obezi. Clin Sci (Londra). 2008;115:283-293.

Teta J, Teta K. Exercițiul este medicină: Efectele antiinflamatorii ale exercițiilor de intensitate ridicată. Scrisoare Townsend. noiembrie 2006.

Davis WJ, Wood DT, Andrews RG și colab. Antrenamentul concomitent îmbunătăţeşte măsurile cardiovasculare și cardiorespiratorii ale sportivilor. J Forţă Condiționare Res. 2008;22:1503-1514.

Davis WJ, Wood DT, Andrews RG și colab. Antrenamentul concomitent îmbunătăţeşte forţa, rezistența musculară și alte măsuri ale sportivilor. J Forță Condiționare Res. 2008;22:1487-1502.

Davis WJ, Wood DT, Andrews RG și colab. Eliminarea durerilor musculare cu debut întârziat prin cardioaccelerare prerezistentă înainte de fiecare set. J Forță Condiționare Res. 2008;22:212-225.

Paoli A, Pacelli F, Bargossi AM și colab. Efectele a trei protocoale distincte de antrenament de fitness asupra compoziției corporale, forței și lactatului din sânge. J Sports Med Fitness fizic. 2010;50:43-51.

Monteiro AG, Alveno DA, Prado M, et al. Răspunsuri fiziologice acute la diferite rutine de antrenament în circuit. J Sports Med Fitness fizic. 2008;48:438-442.

Kaelin ME, Swank AM, Barnard KL,

et al. Rezultatele de fitness și calitatea vieții într-un program de reabilitare pulmonară care utilizează antrenamentul cu intervale limitate de simptome și antrenamentul de rezistență. J Exercițiu Physiol. 2001;4:30-37.

Măcelar SJ, Jones RL. Impactul intensității antrenamentului asupra modificării funcției fiziologice la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică. Sports Med. 2006;36:307-325.

Meyer K, Samek L, Schwaibold M, et al. Antrenament la intervale la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă: analize și recomandări pentru procedurile de efort. Med Sci Sports Exercice. 1997;29:306-312.

Meyer K, Lehmann M, Sunder G, et al. Antrenamentul cu exerciții cu intervale versus exerciții continue după operația de bypass coronarian: o comparație a reacțiilor acute induse de antrenament în ceea ce privește eficacitatea metodelor de exercițiu. Clin Cardiol. 1990;13:851-861.

Pokan R, Von Duvillard SP, Ludwig J, et al. Efectul antrenamentului de anduranță de mare volum și intensitate la primitorii de transplant de inimă. Med Sci Sports Exercice. 2004;36:2011-2016.

Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, et al. Tipul și intensitatea exercițiilor în relație cu boala coronariană la bărbați. JAMA. 2002;288:1994-2000.

Pichot V, Roche F, Denis C, et al. Antrenamentul pe intervale la bărbații în vârstă crește atât variabilitatea ritmului cardiac, cât și activitatea baroreflexă. Clin Auton Res. 2005;15:107-115.

Ehsani AA, Biello DR, Schultz J, et al. Îmbunătățirea funcției contractile ventriculare stângi prin antrenament la pacienții cu boală coronariană. Circulație. 1986;74:350-358.

Warburton DE, McKenzie DC, Haykowsky MJ, et al. Eficacitatea antrenamentului pe intervale de mare intensitate pentru reabilitarea pacienților cu boală coronariană. Am J Cardiol. 2005;95:1080-1084.

Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Frecvența cardiacă maximă estimată în funcție de vârstă a fost revizuită. J Am Coll Cardiologie. 2001;37:153-156.

Gulati M, Shaw LJ, Thisted RA, et al. Răspunsul ritmului cardiac la testele de stres la efort la femei asimptomatice: proiectul St. James women take heart. Circulație. 2010;122:130-137.

Foster C, Porcari JP, Anderson J, et al. Testul de vorbire ca un marker al intensității antrenamentului. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2008;28:24-30:quiz 31-32.

Wang L, Su SW, Celler BG. Constanta de timp a recuperării ritmului cardiac după exerciții de nivel scăzut ca măsură utilă a aptitudinii cardiovasculare. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2006;1:1799-1802.

Pederson BK, Febbraio M. Interleukina-6 derivată din mușchi - o posibilă legătură între mușchiul scheletic, țesutul adipos, ficat și creier. Creier, comportament, imunitate. 2005;19:371-376.

Ostrowski K, Schjerling P, Pedersen BK. Activitatea fizică și interleukina-6 plasmatică la om - efectul intensității exercițiilor fizice. Eur J Appl Physiol. 2000;83:512-515.

Pedersen BK, Ostrowski K, Rohde T,

et al. Răspunsul citokinelor la efort fizic intens. Can J Physiol Pharmacol. 1998;76:505-511.

Petersen EW, Carey AL, Sacchetti M, et al. Tratamentul acut cu IL-6 crește turnover-ul acizilor grași la oamenii în vârstă

in vivo si in cultura de tesuturi in vitro. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005;288:E155-E162.

Tomas E, Kelly M, Xiang X și colab. Interacțiuni metabolice și hormonale între țesutul muscular și adipos. Proc Nutr Soc. 2004;63:381-385.

Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C și colab. În căutarea factorului de exercițiu: este IL-6 un candidat? J Motilitatea celulelor musculare Res. 2003;24:113-119.

Steensberg A, Fischer CP, Keller C și colab. IL-6 îmbunătățește IL-1ra plasmatică, IL-10 și cortizolul la om. Am J Physiol Endocrinol și Metab. 2003;285: E433-E437.

Trujillo ME, Lee MJ, Sullivan S, et al. Factorul de necroză tumorală alfa și glucocorticoizii cresc sinergic producția de leptină în țesutul adipos uman: rol pentru protein kinaza activată de mitogen p38. J Clin Endocrinol Metabol. 2006;91:1484-1490.

Carey AL, Bruce CR, Sacchetti M, et al. Interleukina-6 și factorul de necroză tumorală-alfa nu sunt crescute la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: dovezi că interleukina-6 în plasmă este legată de masa de grăsime și nu de reacția la insulină. Diabetologia. 2004;47: 1029-1037.

Hakkinen A, Pakarinen A, Hannonen P, et al. Efectele antrenamentului combinat prelungit de forță și anduranță asupra formei fizice, compoziției corporale și hormonilor serici la femeile cu poliartrită reumatoidă și la controale sănătoase. Clin Exper Rheumatol. 2005;23:505-512.

Abramson JL, Vaccarino V. Relația dintre activitatea fizică și inflamație printre adulții aparent sănătoși de vârstă mijlocie și în vârstă din SUA. Arch Int Med. 2002;162:1286-1292.

Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Este activitatea fizică sau starea fizică mai importantă în definirea beneficiilor pentru sănătate? Med Sci Sports Exercice. 2001;33: S379-S399.

Watt MJ, Carey Al, Wolsk-Petersen E, et al. Lipaza hormono-sensibilă este redusă în țesutul adipos al pacienților cu diabet zaharat de tip 2: influența perfuziei cu IL-6. Diabetologia. 2005;48:105-112.

Wallenius V, Wallenius K, Ahren B și colab. Șoarecii cu deficit de interleukină-6 dezvoltă obezitate cu debut matur. Natura Med. 2002;8:75-79.

Kubaszek A, Pihlajamaki J, Komarovski V, et al. Polimorfismele promotoare ale genelor TNF-alfa (G-308A) și IL-6 (C-174G) prezic conversia de la toleranța afectată la glucoză la diabetul de tip 2: Studiul finlandez de prevenire a diabetului. Diabet. 2003;52: 1872-1876.

Neels JG, Olefsky JM. Grăsimea inflamată: ce aprinde focul? J Clin Invest.

2006;116:33-35.

MacDonald C, Wojtaszewski JF, Pedersen BK și colab. Eliberarea de interleukină-6 din mușchiul scheletic uman în timpul exercițiului: relație cu activitatea AMPK. J Appl Physiol. 2003;95:2273-2277.

Kelly M, Keller C, Avilucea PR, et al. Activitatea AMPK este diminuată în țesuturile șoarecilor knockout IL-6: efectul exercițiilor fizice. Biochimie Biofizică Res Commun. 2004;320:449-454.

Steensberg A, Keller C, Starkie RL, et al. Expresia IL-6 și TNF-alfa în și eliberarea din, contractarea mușchiului scheletic uman. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002;283:E1272-E1278.

Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, et al. Producția de interleukină-6 în contractarea mușchilor scheletici uman este influențată de conținutul de glicogen din mușchi înainte de exercițiu. J Physiol. 2001;537:633-639.

Peake JM, Suzuki K, Hordern M și colab. Modificările citokinelor plasmatice în raport cu intensitatea efortului și leziunile musculare. Eur J Appl Physiol. 2005;95:514-521.

Petersen AM, Pedersen BK. Efectul antiinflamator al exercițiilor fizice. J Appl Physiol. 2005;98:1154-1162.

Friedberg M, Zoumakis E, Hiroi N, et al. Modularea 11 beta-hidroxisteroid dehidrogenazei de tip 1 în adipocitele umane mature de către mesagerii hipotalamici. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88: 385-393.

Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, et al. Exprimarea interleukinei-15 în mușchiul scheletic uman - efectul exercițiului și compoziția tipului de fibre musculare. J Physiol. 2007;584:305-312.

Riechman SE, Balasekaran G, Roth SM, et al. Asocierea variației genetice a proteinei interleukin-15 și a receptorului interleukin-15 cu răspunsurile la antrenamentul de rezistență. J Appl Physiol. 2004;97:2214-2219.

Argiles JM, Lopez-Soriano FJ, Busquets S. Potențialul terapeutic al interleukinei-15: o miokină implicată în pierderea musculară și adipozitatea. Descoperirea drogurilor astăzi. 2009;14:208-213:14(3-4):208-13.

Quinn LS, Anderson BG, Strait-Bodey L, și colab. Suprasecreția de interleukină-15 din mușchii scheletici reduce adipozitatea. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;296(1):E191-E202.

Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, et al. Asocierea dintre interleukina-15 și obezitate: interleukina-15 ca un potențial regulator al masei grase. Metabolismul Clin Endocrinol. 2008;93:4486-4493.

Pedersen BK, Akerstrom TC, Nielsen AR, et al. Rolul miokinelor în exerciții fizice și metabolism. J Fiziologie aplicată. 2007;103:1093-1098.

Hashimoto T, Brooks GA. Complexul de oxidare a lactatului mitocondrial și un rol adaptativ pentru producția de lactat. Med Sci Sports Exercice. 2008;40:486-494.

Hashimoto T, Hussien R, Oommen S, et al. Reţeaua factorului de transcripţie sensibil la lactat în celulele L6: activarea MCT1 și biogeneza mitocondrială. FASEB J. 2007;21:2602-2612.

Godfrey RJ, Whyte GP, Buckley J, și colab. Rolul lactatului în răspunsul la hormonul de creștere uman indus de efort: dovezi din boala McArdle. Br J Sports Med. 2009;43: 521-525.

Luger A, Watschinger B, Deuster P, et al. Răspunsurile hormonului de creștere în plasmă și a prolactinei la niveluri gradate de efort acut și la o perfuzie cu lactat.

Neuroendocrinol. 1992;56: 112-117.

Lin H, Wang SW, Wang RY și colab. Efectul stimulator al lactatului asupra producției de testosteron de către celulele Leydig de șobolan. J Cellular Biochem. 2001;83: 147-154.

Liu C, Wu J, Zhu J și colab. Lactatul inhibă lipoliza în celulele adipoase prin activarea unui receptor orfan cuplat cu proteina G, GPR81. J Biol Chem. 2009;284: 2811-2822.

Lu SS, Lau CP, Tung YF, et al. Lactatul stimulează secreția de progesteron printr-o creștere a producției de cAMP la femelele de șobolan antrenate. Am J Physiol. 1996;271:E910-E915.

Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochimia acidozei metabolice induse de efort. Am J Fiziologie: Fiziologie de reglementare, integrativă și comparativă. 2004;287:R502-R516.

Gladden LB. Metabolismul lactatului: o nouă paradigmă pentru mileniul trei. J Physiol. 2004;558:5-30.

Ostrowski K, Rohde T, Asp S, et al. Echilibrul citokinelor pro și antiinflamatorii în exercițiile fizice intense la oameni. J Physiol. 1999;515:287-291.

Osterberg KL, Melby CL. Efectul exercițiului de rezistență acută asupra consumului de oxigen după exercițiu și asupra ratei metabolice de repaus la femeile tinere. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2000;10: 71-81.

Bruunsgaard H. Activitatea fizică și modularea inflamației sistemice de nivel scăzut. J Leucocyte Biol. 2005;78:819-835.

Park BJ, Tsunetsugu Y, Kasetani T, et al. Efectele fiziologice ale Shinrin-yoku (atragerea atmosferei pădurii sau scăldarea în pădure): dovezi din experimente de teren în 24 de păduri din Japonia. Environ Health Prev Med. 2010;15:18-26.

Kotz CM, Levine JA. Rolul termogenezei activității fără efort (NEAT) în obezitate. Minn Med. 2005;88:54-57.

Jakicic JM, Wing RR, Butler BA, et al. Prescrierea exercițiilor fizice în mai multe perioade scurte față de o singură cursă continuă: efecte asupra aderenței, fitnessului cardiorespirator şi pierderii în greutate la femeile supraponderale. Int J Obes Related Metab Disorders. 1995;19:893-901.

Burgomaster KA, Hughes SC, Heigenhauser GJ, et al. Șase sesiuni de antrenament pe intervale de sprint măresc potențialul oxidativ muscular și capacitatea de anduranță pe ciclu la oameni. J Appl Physiol. 2005;98:1985-1990.

Smith MJ. Antrenament la interval de sprint - „este un HIIT!" martie 2008. http://www.strength coach.com/Sprint_Interval_Training[1].pdf. Accesat la 01.11.2012.

Hunter GR, Byrne NM, Sirikul B, et al. Antrenamentul de rezistență conservă masa fără grăsimi și consumul de energie de odihnă după pierderea în greutate. Obezitatea. 2008;16:1045-1051.

Edwards AM, Bentley MB, Mann ME și colab. Auto-ritmul în antrenamentul pe intervale: o abordare teleoanticipativă. Psihofiziologie. 2011;48:136-141.

DM Williams. Exercițiu, afect și aderență: un model integrat și un caz pentru exerciții în ritm propriu. J Sport Exercice Psychol. 2008;30:471-496.

Ekkekakis P. Lasă-i să se plimbe liberi? Dovezi fiziologice și psihologice pentru potențialul intensității exercițiului auto-selectat în sănătatea publică. Sports Med. 2009;39:857-888.

Rose EA, Parfitt G. Experiența exercițiului influențează rezultatele afective și motivaționale ale exercițiilor de intensitate prescrise și auto-selectate. Scand J Med Sci Sports. 6 iulie 2010: Publicat înainte de tipărire.

Duncan LR, Hall CR, Wilson PM și colab. Motivația exercițiului: o analiză transversală care examinează relațiile sale cu frecvența, intensitatea şi durata exercițiului. Int J Behav Nutr Phys Activitate. 2010;7:7-16.

Deci EL, Vansteenkiste M. Teoria autodeterminarii și satisfacerea nevoilor de bază: Înțelegerea dezvoltării umane în psihologia pozitivă. Ricerche di Psichologia. 2004;27:17-34.

Markland D, Ryan RM, Tobin VJ și colab. Interviul motivațional și teoria autodeterminarii. J Soc Clin Psychol. 2005;24:811-831.

Ryan RR, Deci EL. Teoria autodeterminarii și facilitarea motivației intrinseci, a dezvoltării sociale și a bunăstării. Sunt psiholog.

2000;55:68-78.

Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, et al. Strategii adecvate de intervenție a activității fizice pentru pierderea în greutate și prevenirea recâștigării în greutate pentru adulți. Med Sci Sports Exercice. 2009;41: 459-471.

Wallack RM. Prea mult un lucru bun: o viață dedicată perioadelor lungi de cardio ar putea fi mai scurtă și mai puțin satisfăcătoare decât crezi. Fitness musculare. 2010;71: 80-86.

Sharma S, Papadakis M, Whyte G. Exercițiu cronic de ultra-rezistență: implicații în substraturile aritmogene în inimile anterior normale. inima. 2010;96:1255-1256.

Knez WL, Coombes JS, Jenkins DG. Exerciții de ultra-rezistență și daune oxidative: implicații pentru sănătatea cardiovasculară. Sports Med. 2006;36:429-441.

La Gerche A, Connelly KA, Mooney DJ, et al. Anomalii biochimice și funcționale ale funcției ventriculare stângi și drepte după ultra-rezistență. inima.

2008;94:860-866.

Pichot V, Roche F, Denis C, et al. Antrenamentul pe intervale la bărbații în vârstă crește atât variabilitatea ritmului cardiac, cât și activitatea baroreflexă. Clin Auton Res. 2005;15: 107-115.

Adams J, Ogola G, Stafford P, et al. Antrenament pe intervale de mare intensitate pentru claudicația intermitentă într-un program de reabilitare vasculară. J Vasc Nurs. 2006;24:46-49.

Wisl0ff U, St0ylen A, Loennechen JP, et al. Efectul cardiovascular superior al antrenamentului pe intervale aerobe comparativ cu antrenamentul moderat moderat la pacienții cu insuficiență cardiacă: un studiu randomizat. Circulaţie. 2007;115: 3086-3094.

Wați NB. Fundamentele și capcanele densitometriei osoase folosind absorbția cu raze X cu energie duală (DXA). Osteoporos Int. 2004;15:847-854.

Frost HM. Mecanostat: un mecanism patogen propus al osteoporozei și efectele masei osoase ale agenților mecanici și nemecanici. J Bone Miner Res. 1987;2: 73-85.

Skerry TM. Un mecanostat sau multe? Modificări ale răspunsului specific locului al osului la încărcarea mecanică prin natură și hrănire. J Neuronul Musculoschelet Interact. 2006;6:122-127.

Lanyon LE. Utilizarea încărcării funcționale pentru a influența masa și arhitectura osoasă: obiective, mecanisme și relația cu estrogenul procesului de adaptare mecanică în os. Os. 1996;18:S37-S43.

Shackelford LC, LeBlanc AD, Driscoll TB, et al. Exercițiul de rezistență ca contramăsuri la pierderea osoasă indusă de neutilizare. J Appl Physiol. 2004;97:

119-129.

LeBlanc A, Schneider V, Shackelford L, et al. Pierderea mineralelor osoase și a țesutului slab după un zbor spațial de lungă durată. J Neuronul Musculoschelet Interact. 2000;1:157-160.

Carbuhn AF, Fernandez TE, Bragg AF, et al. Sportul și antrenamentul influențează compoziția osoasă și corporală la femeile sportive colegiale. J Forță Cond. Rez. 2010;24:1710-1717.

Frimel TN, Sinacore DR, Villareal DT. Exercițiile fizice atenuează reducerea indusă de scădere în greutate a masei musculare la adulții în vârstă obezi fragili. Med Sci Sports Exercice. 2008;40:1213-1219.

Danhauer SC, Mihalko SL, Russell GB, et al. Yoga restaurativă pentru femeile cu cancer de sân: constatări dintr-un studiu pilot randomizat. Psih-Oncologie. 2009;18:360-368.

Silver HJ, de Campos Graf Guimaraes C, Pedruzzi P, et al. Predictori ai declinului funcțional la pacienții cu cancer de cap și gât local avansat din sudul Braziliei. Cap Gât. 2010;32:1217-1225.

Vadiraja HS, Raghavendra RM, Nagarathna R, et al. Efectele unui program de yoga asupra ritmului cortizolului și stărilor de dispoziție la pacienții timpurii cu cancer de sân supuși radioterapiei adjuvante: un studiu controlat randomizat. Terapii integrative pentru cancer. 2009;8(1):37-46.

Rao MR, Raghuram N, Nagendra HR,

et al. Efectele anxiolitice ale unui program de yoga la pacienții timpurii cu cancer de sân care urmează un tratament convențional: un studiu controlat randomizat. Terapii complementare în Med. 2009;7(1):1-8.

Brauer JA, El Sehamy A, Metz JM, et al. Medicina complementară și alternativă și îngrijire de susținere la centrele de cancer de top: o analiză sistematică a site-urilor web. J Altern Complementar Med. 2010;16:183-186.

de Lima C, Alves LE, Iagher F, et al. Exercițiul anaerobic reduce creșterea tumorii, cașexia cancerului și crește răspunsul macrofagelor și limfocitelor la șobolanii purtători de tumori Walker 256. EURO. J Appl Physiol. 2008;104:957-964.

Baar K. Antrenament pentru anduranță și forță: lecții din semnalizarea celulară. Med Sci Sports Exercice. 2006;38: 1939-1944.

Pajak B. Răscruce de semnalizare de citokine - goana pentru a opri cașexia musculară. J Physiol Pharmacol. 2008;59:251-264.

Al-Majid S, Waters H. Mecanismele biologice ale pierderii musculare scheletice legate de cancer: rolul exercițiului de rezistență progresivă. 2008;10:7-20.

Salmon P. Efectele exercițiului fizic asupra anxietății, depresiei și sensibilității la stres: o teorie unificatoare. Clin Psychol Rev. 2001;21:33-61.

Annesi JJ. Modificări ale dispoziției depresive asociate cu 10 săptămâni de exerciții cardiovasculare moderate la adulții anteriori sedentari. Psychol Rep. 2005;96:855-862.

Antunes HK, Stella SG, Santos RF și colab. Scoruri de depresie, anxietate și calitatea vieții la seniori după un program de exerciții de anduranță. Revista Brasileira De Psiquiatria. 2005;27:266-271.

Dimeo F, Bauer M, Varahram I, et al. Beneficiile exercițiilor aerobice la pacienții cu depresie majoră: un studiu pilot. Br J Sports Med. 2001;35:114-117.

Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, et al. Tratamentul cu exerciții fizice pentru depresia majoră: menținerea beneficiului terapeutic la zece luni. Psihosomatic Med. 2000;62:633-638.

Youngstedt SD, O'Connor PJ, Crabbe JB și colab. Exercițiul acut reduce anxiogeneza indusă de cofeină. Med Sci Sports Exercice. 1998;30:740-745.

Esquivel G, Schruers K, Kuipers H, et al. Efectul exercițiului acut și al nivelurilor ridicate de lactat asupra provocării cu 35% CO2 la voluntari sănătoși. Acta Psychatr Scand. 2002;106:384-397.

Strohle A, Feller C, Onken M, et al. Activitatea antipanica acuta a exercitiului aerobic. Am J Psihiatrie. 2005;162:2376-2378.

Broocks A, Bandelow B, Pekrun G și colab. Comparație între exercițiile aerobe, clomipramină și placebo în tratamentul tulburării de panică. Am J Psihiatrie. 1998;155:603-609.

Mirochnic S, Wolf S, Staufenbiel M, et al. Efectele vârstei asupra reglării neurogenezei hipocampului adult prin activitatea fizică și îmbogățirea mediului în modelul de șoarece APP23 al bolii Alzheimer. Hipocampul. 2009;19(10):1008-1018.

Cassilhas RC, Viana VA, Grassmann V, et al. Impactul exercițiului de rezistență asupra funcției cognitive a vârstnicilor. Med Sci Sports Exercice. 2007;39:1401-1407.

Annesi JJ. Modificări ale dispoziției depresive asociate cu 10 săptămâni de exerciții cardiovasculare moderate la adulții anteriori sedentari. Psychol Rep. 2005;96:855-862.

Lindwall M, Rennemark M, Halling A, et al. Depresia și exercițiile fizice la bărbați și femei în vârstă: constatări ale studiului național suedez privind îmbătrânirea și îngrijirea. J Aging Phys Act. 2007;15:41-55.

Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Fii inteligent, exersează-ți inima: efectele exercițiilor asupra creierului și a cogniției. Nat Rev Neurosci. 2008;9:58-65.

Marks BL, Katz LM, Smith JK. Exercițiul și îmbătrânirea minții: lustruirea corpului și a creierului baby boomerului. Phys Sports Med. 2009;37:119-125.

post

Alan Goldhamer, DC, Stephen Helms, NMD și Trevor K. Salloum, BA, ND

P INTRODUCERE

Oamenii, spre deosebire de cimpanzei, au capacitatea de a supraviețui pe apă pentru perioade îndelungate de timp.1 Adaptarea primară este capacitatea de a folosi cetonele din metabolismul grăsimilor ca combustibil alternativ pentru sistemul nervos central.2 Frumusețea acestei adaptări este că în timpul postului organismul acordă prioritate catabolismului grăsimilor, cea mai concentrată resursă de energie calorică (9 vs 4 k, astfel, structură proteică esențială pentru carbohidrați și hidrati de protecție și catabol de siguranță pentru structură esențială pentru carbohidrați și 4 k. (nervi, mușchi, organe etc.) până când țesutul adipos stocat este sever epuizat - după post de câteva săptămâni până la luni, în funcție de depozitele de grăsime, precum și de nivelul metabolic, de stres și de activitate. Cu toate acestea, odată ce acest prag este depășit în postul nesupravegheat, apare înfometarea (corpul folosește țesuturi esențiale pentru combustibil, bazându-se pe proteine ca sursă majoră de combustibil), ducând la moartea din cauza insuficienței de organ.3

Postul terapeutic este o abstinență voluntară, supravegheată, de la orice mâncare și băutură, cu excepția apei, pentru un anumit timp. Beneficiile de promovare a sănătății se datorează valorificării potențialului nostru metabolic, deoarece sistemele celulare gestionează resursele interne mai eficient. Astfel, organismul poate restabili structura și funcționarea într-un mod analog cu repornirea unui computer care a încetat să funcționeze corect. Spre deosebire de o mașină, totuși, corpul se poate adapta dinamic la mediul său intern, permițând corpului să facă ceea ce face cel mai bine, să se vindece singur.

P ISTORIE

De-a lungul istoriei, oameni de diverse culturi și religii au recunoscut valoarea postului. Numeroase referințe apar în Biblie, Coran, scrieri păgâne și scrieri ale grecilor antici.4-6 Unul dintre cei mai timpurii medici care au folosit postul terapeutic în Statele Unite a fost Isaac Jennings (1788-1874). În 1822, Jennings a renunțat la consumul de droguri și, prin influența predicatorului presbiterian Sylvester Graham (1794-1851), a început să susțină postul și alte aspecte ale tratamentului igienic (dietă vegetariană, apă pură, soare, aer curat, exerciții fizice, echilibru emoțional și odihnă). Acest tratament a devenit mai târziu cunoscut sub numele de „igiena naturală”.5-9 Alți medici care au urmat tradiția igienică au fost James C. Jackson (1811-1895), Russell T. Trall (1812-1877), William A. Alcott (1798-1859), Mary Grove Nichols (1818-1884), Thomas (1818-1884), Thomas (1818-1877). 1901), Edward H. Dewey (1837 până la 1904), George H. Taylor (1821 până la 1896), Harriet Austin (1826 până la 1891), Charles E. Page (1840 până la 1925), Emmett Densmore (1837 până la 1911), Helen Densmore (? până la 1904), Helen Densmore (? la Susan W. 1915), Felix Oswald (1845-1906), Robert Walter (1841-1921), John H. Tilden (1851-1940) și George

S. Weger (1874 până în 1935). Cei mai mulți dintre acești medici au absolvit ca doctori în medicină (MD) de la școli eclectice de medicină și au publicat diverse lucrări despre stilul de viață, dietă și post.7-14

Linia de igienă a continuat până la mijlocul anilor 1900, în principal datorită lui Herbert M. Shelton, DC, ND (1895-1985), care a dezvoltat un protocol mai strict pentru post (numai apă; fără clisme, exerciții sau tratamente; și odihnă completă). Shelton și-a început studiul despre post în 1911 citind scriitorii populari ai vremii sale: Sinclair, Carrington, Hazzard, Haskell, Purinton, Tilden și MacFadden. A studiat sub autoritățile de post din timpul său la MacFadden's College (Chicago, Ill.), Crane's Sanatorium (Elmhurst, Ill.) și Crandall's Health School (York, Penn.).7,12 (Printre cele mai timpurii instituţii de post din acest timp au fost Lindlahr's Nature Cure Sanatoriums, inclusiv ultima opera L Jungborn, condusă de Benedict, The Jungborn).

TABELUL 37-1 Rezerve de combustibil mobilizabile la un om de 70 kg

Date de la Elkeles RS, Tavill AS. Aspecte biochimice ale bolii umane. Boston: Blackwell Scientific, 1983.

fondator al naturopatiei în Statele Unite, MacFadden's Healthatorium și Tilden's Health School.) În 1928, el a fondat o instituție de post și o școală de sănătate care a oferit servicii timp de mai bine de 40 de ani.7

În 1949, Dr, Shelton împreună cu William Esser, ND, DC; Christopher Gian-Cursio, ND, DC; și Gerald Benesh, ND, DC, au format Societatea Americană de Igienă Naturală, numită acum Asociația Națională de Sănătate,7,14 o organizație laică dedicată păstrării principiilor igienei. În 1978, s-a format o ramură profesională (Asociația Internațională a Medicilor Igienici [IAHP]) pentru studierea și promovarea postului terapeutic. Astăzi, IAHP organizează pregătire și examinare clinică, ducând la certificarea în postul terapeutic.

TABELUL 37-2 Utilizarea rezervelor de energie

*Aceste estimări se bazează pe utilizarea 100% a fiecărui combustibil.

Date de la Shils ME. Nutriția modernă în sănătate și boală, ed. a 9-a. Philadelphia: Lea & Febiger, 1998; White A, Handler P, Smith EL. Principii de biochimie, ed. a VI-a. New York: McGraw-Hill, 1978; Montgomery R, Dryer RL, Conway TW, Spector AA. Biochimie: o abordare orientată pe caz, ed. a 6-a. St Louis: CV Mosby, 1996; Cunoștințele actuale ale recenziilor de nutriție în nutriție, ed. a 5-a. Washington, DC: Nutrition Foundation, 1984:439-453.

complex fizic cu albumină la ficat, mușchi și alte țesuturi. Oxidarea acizilor grași are ca rezultat cantități mari de cetone secretate în fluxul sanguin, de obicei observate la analiza urinei în ziua a treia. Acești corpi cetonici (acid acetoacetic, acetonă și acid Ș-hidroxibutiric) sunt utilizați de inimă și, în post, de creier pentru producerea de energie.2 Deoarece corpii cetonici sunt acizi, intrarea lor în plasmă are ca rezultat o creștere a ionilor de hidrogen. Această schimbare este tamponată de conversia bicarbonatului în acid carbonic și apoi în dioxid de carbon, care este expirat. În posturile prelungite, capacitatea de tamponare este depășită și pH-ul plasmatic scade, ducând la acidoză metabolică ușoară cu o creștere compensatorie a frecvenței respiratorii cu dezechilibru electrolitic notat.

Răspunsul fiziologic inițial la post este eliberarea crescută de glucoză a ficatului pentru a menține niveluri adecvate din sânge, deoarece caloriile nedigerate sunt epuizate în 4 până la 8 ore. După numai 12 ore, rezervele de glicogen ale ficatului se epuizează, iar glicemia este menținută prin gluconeogeneză din trigliceride glicerol din rezervele de grăsime, precum și din aminoacizii glucogenici și în principal din ciclul lactatului (Cori) și alaninei din mușchi. glicogen în glucoză (D-glucoză-6-fosfatază). Prin ciclul Cori, energia stocată este transportată sub formă de lactat la ficat și apoi utilizată de sistemele corpului sub formă de glucoză, în cazul în care, ca în starea de hrănire, ar fi de obicei transportată înapoi către mușchi (Figura 37-1). Pe măsură ce postul continuă, rinichii devin

Ficat

Glicogen -> Glucoză 6-P ^> Glucoză Glicerol A

Piruvat <— Lactat <Uree

$-NH_2$

Sânge

Muşchi

-> GlucozăGlucoză 6-P^> Glicogen

lactat <-

Catabolismul proteinelor

Alanina <-

piruvat

Alanina

+NH2

V

Acizi ceto

FIGURA 37-1 Mecanisme de producere a glucozei în timpul postului.

progresiv mai important în menținerea nivelului de glucoză din sânge și, în cele din urmă, cortexul renal sintetizează mai multă glucoză din aminoacizi decât ficatul.16 Rețineți că glucoza este, de asemenea, reciclată prin descompunerea celulelor sanguine din ficat.19-21

În condiții normale de hrănire, necesarul de energie al creierului matur este îndeplinit aproape în întregime de glucoză. Deoarece conținutul de glicogen al creierului este foarte scăzut (0,1%), practic nu există nicio rezervă de glucoză din creier. Deși creierul se transformă la oxidarea Ș-hidroxibutiratului după 4 până la 7 zile, există încă o nevoie obligatorie de aproximativ 80 g/zi de glucoză pentru creier, eritrocite, mușchi și alte țesuturi (400 până la 600 kcal/zi de glucoză). Necesarul de glucoză (și celelalte procese metabolice care necesită aminoacizi, cum ar fi turnover-ul enzimatic) fiind satisfăcut de catabolismul de 18 până la 24 g/zi de proteine.

Toți aminoacizii sunt glucogenici (cu excepția leucinei, care pare a fi un regulator al turnover-ului proteinelor în mușchi),28 dar alanina joacă un rol proeminent analog cu lactatul în ciclul Cori.25,26 Ciclul alaninei asigură mecanismul de reciclare a unei surse fixe de glucoză și transportul eficient către ficat a azotului derivat din degradarea aminoacizilor musculari. Deoarece mușchiul, spre deosebire de ficat, este incapabil de a sintetiza ureea, cea mai mare parte a azotului amino din descompunerea proteinelor este transferată în

piruvat pentru a forma alanină. Alanina intră în sânge și este preluată de ficat. Grupările amino sunt îndepărtate pentru a forma uree, iar piruvatul rezultat este transformat în glucoză. Glucoza nou sintetizată este secretată în sânge, preluată de mușchi și catabolizată în piruvat pentru a reînsămânța ciclul alaninei.22

În timpul activității fizice și exercițiilor fizice, există creșteri progresive ale necesarului de glucoză de către inimă și mușchii scheletici care necesită catabolismul proteinelor. Deși o mare parte din lactatul produs prin metabolismul anaerob al glucozei și glicogenului este resintetizat la glucoză de către ficat prin ciclul Cori, nevoia de glucoză este crescută, deoarece există o pierdere netă datorită excreției urinare a acidului lactic și ineficienței metabolice. În schimb, energia pentru odihna inimii și a mușchilor scheletici este îndeplinită în primul rând prin oxidarea acizilor grași și a acetoacetatului (cetonă). Prin urmare, în timpul postului, rezervele de proteine canibalizate sunt direct legate de gradul de activitate fizică.

Modificările fizice specifice în timpul postului includ scăderea greutății corporale, a pulsului3,18,29 și a tensiunii arteriale (TA)3,18,30,31 și o scădere a ratei metabolice bazale cu aproximativ 1% pe zi până la stabilizarea la aproximativ 75% din normal31. se deplasează la dreapta axelor QRS și undei T. Aceste modificări revin la normal odată cu revenirea la hrană,3,29,31,32 similare cu acele animale care au prescris mecanisme de adaptare și cicluri de hibernare.

Intoxicatii chimice

O altă constatare încurajatoare pentru utilizarea postului a fost publicată în Jurnalul American de Medicină Industrială în 1984. Acest studiu a implicat pacienți care au ingerat ulei de orez contaminat cu bifenili policlorurați. Toți pacienții au raportat o îmbunătățire a simptomelor, iar unii au experimentat o ușurare „dramatică”, după ce au fost supuși posturilor de 7 până la 10 zile.47 Această cercetare a susținut studiile anterioare efectuate de Inamura cu pacienți otrăviți cu bifenili policlorurați și a sugerat un efect de detoxifiere al postului.

Boli Cardiovasculare

Studiile privind efectele postului asupra pacienților cu boli de inimă au început la începutul anilor 1960. Duncan et al44 au observat îmbunătățiri ale hipertensiunii arteriale și ale bolii cardiace cronice. Alții au constatat, de asemenea, că postul este benefic în bolile de inimă: Gresham,48 Lawlor,42 Imamura47 și Vessby49. Îmbunătățirile observate au inclus reduceri ale valorilor trigliceridelor serice, TA, ateroame și niveluri de colesterol total; creșterea raportului dintre colesterolul lipoproteinelor cu densitate mare și colesterolul total; si ameliorarea insuficientei cardiace congestive.3,24,48,50'53

În numărul din iunie 2001 al Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics, Goldhamer și colab.54 au raportat despre un studiu care a implicat post supravegheat medical numai cu apă în tratamentul hipertensiunii arteriale. În această evaluare a 174 de pacienți consecutivi cu TA mare, toți pacienții au reușit să obțină o TA suficientă pentru a

elimina nevoia de medicație, iar peste 90% au devenit normotensivi. La pacienții cu hipertensiune arterială în stadiul III (TA sistolică mai mare de 180 mm Hg) reducerea medie a TA sistolice a depășit 60 de puncte. Acesta este cel mai mare efect publicat vreodată în literatura științifică. Nouă luni mai târziu, Goldhamer și colab.55 au raportat un studiu care a implicat 68 de pacienți consecutivi cu TA la limită ridicată. TA medie finală la acești subiecți a fost de 99 mm Hg sistolic/67 mm Hg diastolic. Într-o scrisoare adresată editorului publicată în Journal of Alternative and Complementary Medicine în decembrie 2002, Goldhamer56 a descris rezultatele inițiale la 30 de pacienți cu hipertensiune arterială care participau la un program rezidențial de educație pentru sănătate care includea supravegherea postului numai cu apă pentru o medie de 14 zile. TA, greutatea și costul tratamentului și medicamentelor au fost comparate pentru anul anterior și anul de după post. Datele preliminare au demonstrat o îmbunătățire clinică susținută în ceea ce privește reducerea TA și reducerea greutății și o reducere medie a costurilor combinate medicale și de medicamente de aproape 2700 USD pe an per subiect.

Diabet

Guelpa a înregistrat beneficiile postului în diabetul de tip 2 și gută, precum și în inflamație și după operație.57 Tratamentul diabetului zaharat cu post a fost explorat în continuare de Allen în 1915. El a remarcat că odihna și postul au oprit de obicei glicozuria și a observat, de asemenea, îmbunătățiri ale gangrenei și carbunculelor. 2 diabetici au postit cu succes, cu reducerea sau eliminarea ulterioară a medicamentelor necesare printr-o urmărire pe termen lung cu succes, având în vedere menținerea adecvată a stilului de viață după post.59

Epilepsie

Tratamentul crizelor prin post a început la începutul anilor 1900 în Franța de către Guelpa și Marie.60 În 1924, Hoeffel și Moriarty61 au descris efectele benefice ale postului în epilepsie. În 1928, de acord cu alți cercetători, Lennox62 a descoperit că inducerea cetozei prin post a scăzut durata, severitatea și numărul convulsiilor.

Tulburări imunitare și inflamatorii

Efectul benefic al postului asupra anumitor boli autoimune a fost raportat în Lancet în 1958. Cercetătorii au descoperit că postul scurtează stadiile incipiente ale glomerulonefritei acute (rata redusă de filtrare glomerulară, TA mare și edem), îmbunătățind astfel prognosticul. Ei au ajuns la concluzia că „toți pacienții cu glomerulonefrită acută ar trebui să postească.”63 Alte boli autoimune care au răspuns la post sunt rozaceea, lupusul eritematos sistemic, urticaria cronică și colita.40,64,65.

Subiectul artritei și postului a primit o atenție substanțială în literatura științifică, majoritatea cercetărilor provenind din Scandinavia. Oamenii de știință au documentat efectele antiinflamatorii ale postului cu observații de scădere a vitezei de sedimentare a eritrocitelor (VSH), artralgie, durere, rigiditate și nevoia de medicație.43,66'72 În concordanță cu aceste constatări, un studiu din 1984 din SUA pe 43 de pacienți cu ameliorări clare sau clasice ale durerilor reumatoide, ameliorări semnificative ale durerilor

proximale ale stării de gripă. articulaţiile interfalangiene, VSH şi activitatea funcţională după un post de 7 zile.69

O legătură puternică între artrită și intoleranța alimentară a fost dezvăluită prin post (vezi și capitolul 205). Diminuarea simptomelor poliartritei reumatoide în timpul postului se poate datora scăderii permeabilității intestinale care însoțește postul,68 care ar reduce absorbția moleculelor antigenice în sânge din tractul gastrointestinal. Într-un studiu din 1984 în Bulletin on Rheumatic Diseases, Panush73 a propus următoarele teorii: (1) modificarea nutrițională ar putea altera sensibilitatea imună și, prin urmare, poate afecta manifestările bolilor reumatice și (2) că boala reumatică poate fi o manifestare a unei alergii sau hipersensibilitate alimentară.

Postul, împreună cu provocarea alimentară, este acum folosit ca test de diagnostic pentru a determina intoleranțe alimentare. Pacienții postesc cel puțin 4 zile, apoi li se administrează alimente individuale pentru a determina dacă apare o reacție. Această metodă se corelează bine cu înțeparea pielii și testarea radioalergosorbenților. O scrisoare dintr-un număr Lancet din 1984 afirmă: „Când evitarea alimentelor previne durerile de cap, [sindromul intestinului iritabil], artralgia și depresia, este mai eficient și mai puțin costisitor decât tratamentul tradițional, iar observația aruncă, de asemenea, lumină asupra etiologiei tulburării."74

Obezitatea

Postul pentru obezitate a primit probabil mai multă atenție în literatura științifică decât orice alt aspect. Cele mai timpurii studii au fost efectuate de Folin și Denis50, care în 1915 au susținut posturile scurte ca o modalitate sigură și eficientă de a pierde în greutate. Bloom,75 Duncan et al,44,45 Drenick et al,51,76 și Thompson et al52 au publicat numeroase lucrări despre utilizarea posturilor scurte și lungi în obezitate. Poate cel mai faimos studiu despre obezitate a apărut în Postgraduate Medical Journal din 1973, care a raportat experiența unui bărbat de 27 de ani care a postit fără complicații timp de 382 de zile și a slăbit 276 de lire sterline.53

În general, pierderea inițială în greutate în timpul postului este de aproximativ 0,30% din greutatea corporală pe zi, cu o scădere treptată la 0,10% pe zi după 30 de zile. Greutatea inițială pierdută este în primul rând cea a apei, glicogenului și sării. Pentru fiecare kilogram pierdut, organismul pierde aproximativ 140 g de proteine și 250 g de grăsimi.24

Deși postul este foarte eficient pentru scăderea în greutate, postul singur, fără consiliere și alte modificări ale stilului de viață, nu asigură menținerea pe termen lung a greutății corporale inferioare. Acest fapt este bine documentat într-un studiu pe 121 de pacienți obezi care au fost monitorizați timp de 7,3 ani după posturi care au durat în medie 2 luni. După 2 până la 3 ani, 50% dintre pacienți au revenit la greutățile de dinainte de post, iar până la sfârșitul studiului, 90% au cântărit la fel ca înainte de post.77

Pancreatită

Într-un studiu clinic randomizat din 1984 (n = 88), s-a stabilit că postul este tratamentul de elecție pentru pacienții cu pancreatită acută. Cercetătorii au sugerat că „numai postul să fie folosit inițial ca terapie mai simplă și mai economică". Ei au descoperit că „nici aspirația nazogastrică și nici cimetidina nu oferă niciun avantaj în comparație cu postul numai în tratamentul pancreatitei acute ușoare până la moderate de orice etiologie."78

Din păcate, determinarea lungimii rapide optime este dificil de prezis și include mulți factori, inclusiv mărimea rezervelor, metabolismul individual, limitările financiare, programul de lucru, severitatea bolii, vârsta și sexul. Această decizie se bazează pe toți factorii, în special pe starea psihică a pacientului. Experiența arată că prelungirea unui post dincolo de o criză de vindecare (sau o reacție de detoxifiere demnă de remarcat) oferă beneficii clinice semnificative, în cazul în care oprirea la mijlocul cursului suprimă vindecarea până când apare aceeași simptomatologie, deși mai devreme, în cursul unui post ulterior. În general, „[medicul] va căuta o recuperare practică bună în cazul în care pacientul nu prezintă simptome și sunt prezente semne de regenerare."79

Principii generale

Utilizarea unei diete sărace în sare, vegană, bogată în fibre, săracă în grăsimi, săracă în proteine și săracă în zahăr înainte și după post s-a dovedit benefică și evită complicațiile postului. Această dietă promovează, de asemenea, mișcările intestinale prerapide și cele ulterioare post-rapide, care evoluează mai devreme, sunt mai ușor de trecut și mai puțin problematice. (Pentru a începe postul, frecvența mișcărilor intestinale trebuie să fie cel puțin zilnică.) Utilizarea bulionului sau a fructelor și a altor sucuri sunt exemple de diete restrictive. Ele nu inițiază procese metabolice de post, deoarece conțin carbohidrați, proteine și/sau grăsimi. Cu toate acestea, dietele restricționate sunt adesea utile înainte și după post și pentru pacienții la care se dezvoltă o criză de vindecare în timpul unui post sau când postul este contraindicat.80 În cele mai multe cazuri, postul este superior regimului restricționat deoarece (1) foamea dispare aproape în totalitate,3,44 (2) cetoza apare mai rapid și mai eficient,3,44 (4) edemul nu apare mai rapid și mai eficient3,44 (43) pronunțată75, (5) pierderea în greutate este mai dramatică și provine din grăsimi, mai degrabă decât din depozitele de proteine, (6) timpul de vindecare este mai scurt și (7) puterea pacientului poate fi mai mare.81

Variația individuală (predominant dieta și istoricul stilului de viață) determină nivelul de confort experimentat prin procesul de mobilizare al postului de la tranziția inițială a utilizării rezervelor de energie din digestie și a glicogenului stocat până la generarea de energie din gluconeogeneză și oxidarea Ş a trigliceridelor.

Odihna este cel mai important aspect al postului și pacienții pot dormi pe tot parcursul zilei. Mai puțin somn este obișnuit noaptea, posibil din cauza scăderii activității zilnice și a creșterii odihnei în timpul zilei.

Exercițiile în timpul postului sunt descurajate. Conservarea combustibilului este necesară pentru a permite vindecarea maximă și evitarea gluconeogenezei inutile.81,82 Corpul

folosește anumite proteine musculare devreme într-un post, inițiind astfel restricția naturală a activității. Plimbările scurte sau întinderile ușoare sunt permise, dar exercițiile intense inhibă repararea și eliminarea. În bolile cronice grave, excesul de activitate a fost suspectat ca cauză de deces în timpul postului.83 Chiar și activitatea moderată poate dubla utilizarea calorică.84

Lumina soarelui este importantă pentru sănătatea generală în timpul postului, iar pacienții ar trebui să încerce să obțină 10 până la 20 de minute/zi. Deshidratarea solară favorizează hipotensiunea ortostatică și rănirea ulterioară din cădere. O creștere a frecvenței cardiace de 10 până la 15 bătăi/min poate indica o expunere excesivă la soare.

Apa pură (distilată, filtrată sau osmoză inversă) este recomandată.81,82 Cercetătorii persoanelor obeze în jeun recomandă adesea 3 L/zi,24 și 64 până la 96 oz/zi sunt de obicei adecvate, deși mai mult de 160 oz sunt în mod obișnuit ingerate fără a afecta starea de sodiu seric. Deși aportul crescut de apă va permite mai puține reacții de detoxifiere în zilele de mobilizare mai mare, consumul în exces va provoca depresii electrolitice care sunt semnificative clinic și necesită realimentare. Din punct de vedere fiziologic, organismul este capabil să moduleze „apa disponibilă” prin excreția obligatorie redusă de apă (datorită excreției mai mici de uree, principalul dizolvat osmotic) și prin accesul la apa eliberată din grăsimea catabolizată.16

Testele de laborator, cum ar fi hemoleucograma completă și analiza chimică a serului, sunt de obicei efectuate săptămânal, iar altele sunt efectuate dacă este necesar. Se efectuează periodic analize de urină și se verifică zilnic semnele vitale.77,85

La realimentare are loc o trecere bruscă de la un metabolism scăzut de insulină, care arde grăsimile la o stare de insulină ridicată, bazată pe glucoză. Pe măsură ce insulina plasmatică crește, potasiul, fosfatul și magneziul sunt conduși intracelular și sodiul extracelular, acționând pentru a extinde și a dilua volumul circulant. Prin urmare, restricția de sodiu în timpul realimentării trebuie subliniată pentru a nu precipita diluare, edem sau insuficiență cardiacă acută.86 indicând mobilizarea rezervelor de țesut. Valorile post-post arată adesea o scădere față de valorile pre-post,49,61,91, dar panourile de lipide nu vor afișa o nouă valoare de referință până la 4 până la 6 săptămâni după post. Valoarea proteinelor serice scade, de obicei, odată cu postul. Valorile lipazei și amilazei pancreatice scad de obicei odată cu postul.88

Poate apărea o creștere a valorii azotului ureic din sânge (BUN), dar unele autorități au observat o scădere.3,62,42 Valoarea creatininei serice poate fi crescută49,85 sau poate rămâne stabilă93, iar depresia necesită retestarea promptă sau terminarea rapidă. Monitorizați îndeaproape creatinina pentru creșteri, în special la cei cu insuficiență renală. Valorile glicemiei scad la majoritatea pacienților43,58,61,62 posibil sub 30 mg/dL. Dacă valoarea glicemiei este scăzută înainte de post, aceasta poate crește după post. ESR și proteina C reactivă scad de obicei după post, deși pot crește în timpul postului.68,70,85.

Modificările hormonale în timpul postului constau în mod obișnuit în scăderea insulinei16,20,23,32,94 și a nivelurilor de hormoni tiroidieni.29,32,95 Niveluri crescute de hormon de creștere,29,32,95 cortizol,89 glucagon,16,20 noradrenalina plasmatică,96, de obicei, apar melatonine și anumite animale în ser (prostaină)96,96. În schimb, o scădere a hormonului de creștere se găsește de obicei la persoanele obeze. Într-un studiu efectuat pe 10 femei aflate în postmenopauză care au suferit posturi de scurtă durată, nu au fost înregistrate modificări semnificative ale hormonilor suprarenali, androgeni, estrogeni serici și urinari, epinefrină plasmatică sau dopamină.96

După un post de 44 de zile, s-au observat următoarele modificări în analizele de sânge mai puțin frecvent ordonate - creșteri: cortizol, somatostatina, proteina 1 care leagă factorul de creștere asemănător insulinei; niveluri foarte scăzute: leptină, grelină, factor de creștere asemănător insulinei 1; valori normale: peptida YY, peptida agutire, hormonul de stimulare a a-melanocortinei, neuropeptida Y si pro-opiomelanocortina.98

Îngrijire adjuvantă

Unele studii medicale recomandă suplimentarea cu vitamine, sucuri de fructe și legume, lichide acalorice (cafea, ceai etc.) și medicamente în timp ce pacientul este „post". Aceste practici nu s-au dovedit a produce niciun avantaj și au apărut uneori probleme grave, mai ales atunci când medicamentele neesențiale au fost permise.

Suplimente alimentare

Pierderea de minerale sau vitamine nu este de obicei o preocupare, iar deficiențele în timpul postului sunt rare. Probleme precum greața și indigestia au fost raportate atunci când au fost luate suplimente de minerale și vitamine în timpul postului.76,93 De exemplu, este bine cunoscut faptul că suplimentarea cu acid nicotinic inhibă eliberarea acizilor grași liberi din țesutul adipos.24 La un pacient la care a fost raportată deficiența de vitamine în literatura medicală, protocolul propriu-zis de post nu a fost descris; în plus, activitatea fizică a pacientului nu a fost restricționată și medicația orală pentru bolile intercurente a fost menținută în timpul postului.76 Excreția de vitamine și minerale devine foarte scăzută după 10 zile.

Clismele

Clismele nu sunt de obicei necesare și, în general, nu oferă niciun beneficiu suplimentar în timpul postului.66 Unele autorități au constatat că clismele provoacă și disconfort.81 Pentru a ajuta la prevenirea constipației, mesele înainte de post numai cu fructe și legume proaspete timp de cel puțin 2 zile vor ajuta la stabilirea eliminării adecvate înainte de inițierea postului. Lipsa mișcării intestinale la 3 până la 5 zile după post (în special în posturile mai lungi) poate indica necesitatea de prune înăbușite la mese până când devine necesară rezolvarea sau o clismă.

Hidroterapie

Hidroterapia constituțională și băile de șezut au fost implementate cu post. Tratamentele puternice, atât în ceea ce privește frecvența cât și/sau dimensiunea intervalului de temperatură, ar trebui limitate la postul precoce.

Terapia intravenoasă

Administrarea intravenoasă necesită multă îngrijire și cel mai bine este evitată în întregime, cu excepția afecțiunilor emergente. Soluția salină trebuie evitată din cauza expansiunii plasmatice și a edemului, care a precipitat insuficiența cardiacă acută. Glucoza, dimpotrivă, ar trebui să fie însoțită de co-administrarea vitaminei Bi și B6 pentru a evita deficitul acut de tiamină și acidoza lactică.99

Produse farmaceutice

Preocuparea principală a pacienților cu medicamente a jeun este potențarea acțiunii farmaceutice în timpul fiziologiei postului. În mod specific, tulburătoare este potențarea mecanismului de acțiune cunoscut, metabolismul urinar/hepatic, precum și efectele secundare și evenimentele adverse cunoscute. Eliminarea adecvată a produselor farmaceutice permite o evaluare clinică ușoară, asigurând în același timp siguranța pacientului. Postul cu succes a fost repetat continuu, menținând unele medicamente hormonale (insulina, tiroida și hormonii organelor de reproducere, adesea în doze reduse), dar nu și cu întreținerea suprarenalei.

P CONTRAINDICAȚII

Contraindicațiile postului sunt puține și fiecare caz trebuie judecat individual, deoarece nu există două cazuri la fel. De exemplu, un medic fără experiență poate presupune că pacienții slăbiți nu ar trebui să postească, dar despre această problemă Shelton81 a spus următoarele: „Emaciare extremă: în astfel de cazuri un post lung este imposibil. Un post scurt de 1-3 zile poate fi considerat benefic sau o serie de astfel de posturi scurte cu perioade mai lungi de hrănire adecvată poate fi considerată recomandabilă.”

Contraindicațiile postului includ anemia severă, porfiria și malnutriția gravă. Persoanele cu o deficiență rară de acizi grași a enzimei acil-CoA dehidrogenază cu lanț mediu ar trebui, de asemenea, să evite postul.40

Postul copiilor și al femeilor însărcinate este controversat. Deși un post scurt este potrivit pentru copilul bolnav care nu vrea să mănânce, postul la o gravidă poate fi puternic contraindicat; se știe că cetoza la femeile gravide cu diabet zaharat este asociată cu afectarea fătului. Deși această asociere este recunoscută în mod obișnuit, faptul că această informație provine doar din cercetările asupra femeilor gravide diabetice nu este la fel de cunoscut.100 Se pare că nu există studii privind efectele cetozei nondiabetice asupra dezvoltării fetale. Medicii (de exemplu, Shelton, Benesh, Sidwha și Burton) cu o experiență considerabilă de a ține post femeile însărcinate în toate cele trei trimestre nu au găsit efecte adverse cu posturile de câteva zile până la 2 până la 3 săptămâni. Deși postul femeilor însărcinate pare din observația clinică a fi sigur, o pronunțare definitivă nu poate fi făcută

până când nu se efectuează o cercetare atentă (cum ar fi o analiză retrospectivă controlată a cazurilor existente).

Posturile pentru copii și femeile însărcinate ar trebui să fie mai scurte și ar trebui să fie atent supravegheate de un medic cu experiență. În Science and Fine Art of Fasting, Shelton81 a scris: „Puțini sugari necesită mai mult de 2-3 zile de post. ... Nu am ezitat niciodată să permit unui copil bolnav să postească și încă nu am văzut vreunul rănit de asta.” În ceea ce privește sarcina, el a spus: „Autoarea s-ar opune unui post lung în „boală” cronică în această perioadă. Cu toate acestea, nu poate exista nicio obiecție la un post scurt.”81

Este bine cunoscut faptul că postul în timpul alăptării nu este în general recomandat, deoarece fluxul de lapte este oprit prin post și este dificil de reluat.81 Deși postul este considerat inadecvat în insuficiența renală24, am văzut pacienți cu 65% funcție renală revenind la normal ca urmare a postului și a managementului alimentar.

În ceea ce privește contraindicațiile postului în general, Burton79 a declarat:

Am găsit puține probleme de sănătate care sunt contraindicații absolute pentru post. Din experiența mea, dacă necesitatea este evidentă, singura contraindicație reală este frica.. În ceea ce privește celelalte afecțiuni adesea menționate, de exemplu boli de rinichi, insuficiență cardiacă, [tuberculoză] etc., ele necesită doar precauție extremă, din cauza limitelor impuse de patologie, dar nu sunt contraindicații inexorabile.

Postul supravegheat ca procedură terapeutică este, în general, sigur și eficient. Incidența decesului la instituțiile de post este scăzută, fapt promițător deoarece mulți dintre pacienți au boli cronice grave și au epuizat alte opțiuni terapeutice. Din sutele de cazuri de post descrise în literatura științifică, doar șapte cazuri de deces au fost raportate înainte de 1985.36,83,101'104 În toate cazurile, pacienții aveau boală cronică gravă înainte de post, iar în cinci din cele șapte cazuri, s-au administrat pacienților medicamente în timpul postului; în celelalte două, nu a fost furnizată nicio descriere a protocolului.

Nu există dovezi în literatura științifică care să sugereze că postul în sine poate fi considerat o cauză de deces. Moartea în timpul postului indică faptul că eforturile de remediere ale corpului au fost depășite de procesul patologic. Această situație apare în boala gravă, indiferent dacă pacientul mănâncă sau ține post. Examinând eroarea de a atribui cauza morții postului, Stewart și Fleming105 au scris: „Postul fără emaciare nu este periculos; dacă rezultă moartea, trebuie luate în considerare alte motive decât cele ale postului înainte de a concluziona că toate posturile supravegheate ar trebui descurajate.”

p EFECTE SECUNDARE

Efectele secundare ale postului sunt rareori grave, dar postul poate dezvălui boala și dezvăluie slăbiciuni care au fost anterior subclinice.44 Disconfortul în timpul postului se poate datora retragerii de la stimulente, hipoglicemiei, acidozei, eliminării deșeurilor și îmbunătățirii reparării. Pacienții pot prezenta dureri de cap, insomnie, iritații ale pielii,

amețeli, greață, limbă acoperită, miros corporal, dureri la nivelul membrelor, palpitații, secreții mucoase și tulburări de vedere și auz. Creșterea părului este de obicei oprită, iar pielea poate deveni uscată și solzoasă. Cele mai multe semne și simptome sunt de obicei scurte, deoarece organismul lucrează pentru a elimina boala.

În anumite cazuri, apar complicații care pot necesita întreruperea timpurie a postului. Exemple de astfel de condiții sunt următoarele:

O scădere bruscă a TA (posibil din cauza colapsului circulator periferic)

Delir

Hipotermie prelungită

Puls rapid, lent, slab sau neregulat

Slăbiciune extremă

Dispneea

Vărsături și diaree care duc la deshidratare

Sângerări gastrointestinale

Decompensarea hepatică

Insuficiență renală

Gută severă

Aritmii cardiace

Supărare emoțională

Postul crește valorile serice ale acidului uric și excreția acidului uric, iar dacă aportul de lichide este insuficient, pot fi precipitate guta sau pietrele renale.24,106.

Câteva studii au discutat despre dezvoltarea encefalopatiei Wernicke în timpul postului prelungit, dar deoarece aceasta apare rar în timpul postului terapeutic, este dificil de determinat dacă afecțiunea este legată de metodologie. Este important, totuși, să recunoaștem importanța utilizării vitaminelor B, în special a tiaminei, atunci când orice post este întrerupt cu glucoză intravenoasă.107,108 Decizia de a întrerupe postul trebuie să se bazeze pe tabloul clinic complet și nu pe un semn sau simptom izolat.

P CONCLUZIE

Potențialul vast al postului terapeutic abia începe să fie realizat, deși au fost înregistrate rezultate încă de la începutul anilor 1900.109'114 S-a realizat un studiu empiric considerabil, iar postul este în general o terapie sigură, economică și eficientă. Cercetări

ample au relevat efecte generale și importante, inclusiv îmbunătățirea funcției sistemului imunitar.70,89,115'118 Din păcate, există o mulțime de prejudecăți. Când postim sau asistăm pe altul în post, poate cel mai profund instinct uman este lovit în profunzime - nevoia noastră de a mânca, de a supraviețui, de a exista. Acest lucru îi împiedică adesea pe indivizi inteligenți și cu mintea deschisă să ia în considerare faptele referitoare la post și beneficiile sale unice pentru evoluția umană și chiar pentru sănătate. Au existat morți tragice din post (aproape exclusiv supravegheat inadecvat), dar postul nu este sinonim cu foamete, așa cum ar dori să ne facă să credem „eul nostru instinctiv". Centrele individuale au supravegheat cu succes posturile a peste 7000 de persoane fără decese în ultimii 27 de ani59 și, pe măsură ce apreciază mai mult „puterea de vindecare a naturii", această terapie va deveni mai populară.

REFERINȚE

Pollard KS. Ce ne face oameni? Sci Am. 2009;300:44-49.

Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Principiile de Medicină Internă ale lui Harrison. a 12-a ed. New York: McGraw-Hill; 1991.

Keys A, Brozek J, Henschel A, et al. Biologia foametei umane, vol. 1 și

2. Minneapolis: University of Minnesota Press; 1950.

Arbesmann R. Postul și profeția în antichitatea păgână și creștină. Traditio. 1951;7:1-71.

MacDermot V. Cultul văzătorului în Orientul Mijlociu antic: o contribuție la cercetările actuale asupra halucinațiilor extrase din texte copte și alte. Berkeley, CA: University of California Press; 1971.

Muhammad A. Religia Islamului: o discuție cuprinzătoare a surselor, principiilor și practicilor Islamului. Lahore, India: The Ahmadiyya Anjuman Isha'at Islam; 1936.

Burns D. Cea mai mare descoperire a sănătății. Chicago: Natural Hygiene Press; 1972.

Shelton HM. Câteva istorie a postului. Revista de igienă a lui Shelton. 1964;XXV:291-293.

Shelton HM. Rubini în nisip. San Antonio, TX: Shelton's Health School; 1961.

Numerele RL. Profetesa sănătății: un studiu al lui Ellen G White. New York: Harper & Row; 1976.

Weiss HB, Kemble HR. Marea nebunie americană pentru vindecarea apei: o istorie a hidropatiei în Statele Unite. NJ: The Past Times Press; 1967.

Shelton HM. Igiena naturală: modul de viață curat al omului. San Antonio, TX: Shelton's Health School; 1968.

Shyrock RH. Medicina în America: eseuri istorice. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1966.

Societatea Națională Americană de Igienă, 12816 Race Track Road, Tampa, FL, 33625.

Mark A. Huberman, IAHP Secretar/ Trezorier Atty. Comunicare personală. 2005.

Young VR, Scrimshaw NS. Fiziologia foametei. Sci Am. 1971;225:14-21.

Lehninger A. Biochimie: baza moleculară a structurii și funcției celulare. New York: Worth Publishing; 1964:841-845.

Benedict FG. Un studiu al postului prelungit. Publicația #203. Washington, DC: Institutul Carnegie; 1915.

Saudek CD, Felig P. Evenimentele metabolice ale foametei. Am J Med. 1976;60:117-126.

Cahill Jr GF, Owen OE, Morgan AP. Consumul de combustibili în timpul foametei prelungite. Adv Enzyme Regul. 1968;6:143-150.

Cahill Jr GF, Owen OE. Foamete și supraviețuire. Trans Am Clin Climatol Asoc. 1968;79:13-20.

Montgomery R, Dryer RL, Conway TW, et al. Biochimie: o abordare orientată pe caz. a 6-a ed. St Louis: CV Mosby; 1996.

Felig P, Owen OE, Morgan AP și colab. Utilizarea combustibililor metabolici la subiecții obezi. Am J Clin Nutr. 1968;21:1129-1133.

Shils EU. Alimentația modernă în sănătate și boală. a 9-a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1998.

Felig P, Pozefsky T, Marliss E, et al. Alanina: rol cheie în gluconeogeneză. Ştiinţă. 1970;167:1003-1004.

Mallette LE, Exton JH, Park CR. Controlul gluconeogenezei din aminoacizi în ficatul de șobolan perfuzat. J Biol Chem. 1969;244:5713-5723.

Reinmuth OM, Scheinberg P, Bourne B. Fluxul sanguin cerebral total și metabolismul. Arch Neurol. 1965;12:49-66.

Autobuz MG, Reid SS. Leucina, un posibil regulator al turnover-ului proteic în mușchi. J Clin Invest. 1975;56:1250-1261.

Theorell T, Kjellberg J, Palmblad J. Modificări electrocardiografice în timpul deprivării totale de energie (post). Acta Med Scand. 1978;203:13-19.

Morgulis S. Postul și subnutriția; un studiu biologic și sociologic al inaniției. New York: EP Dutton & Company; 1923.

Consolazio CF, Nelson RA, Johnson HL, et al. Aspecte metabolice ale foametei acute la oameni normali: performanță și evaluare cardiovasculară. Am J Clin Nutr. 1967;20:684-693.

Kerndt PR, Naughton JL, Driscoll CE, et al. Postul: istoricul, fiziopatologia și complicațiile. West J Med. 1982;137:379-399.

Annon. Dr. Tanner e post. BMJ. 1880;2:171.

Paton DN, Stockman R. Observații ale metabolismului omului în timpul înfometării. Proc R Soc Edinburgh. 1888-89; 16:121-131.

Penny F. Note despre un post de treizeci de zile. BMJ. 1909;1:1414-1416.

Suzuki J, Yamauchi Y, Horikawa M, et al. Terapia de post pentru boala psihosomatică cu referire specială la indicațiile și mecanismul terapeutic al acesteia. Tohoku J Exp Med. 1976;118:245-259.

Boehme DH. Postul preplanificat în tratamentul bolilor mintale: studiu al literaturii sovietice actuale. Schizophr Bull. 1977;3:288-296.

Milet V, Spencer MJ, Chapin M, et al. Dientamoeba fragilis, un parazit protozoar la membrii adulți ai unui grup semicomunal. Dig Dis Sci. 1983;28:335-339.

Johnston DA, Wormsley KG. Efectele postului asupra secrețiilor gastrice de 24 de ore ale pacienților cu ulcer duodenal rezistent la ranitidină. Aliment Pharmacol Ther. 1989;3:471-479.

Fuhrman J. Postul și mâncarea pentru sănătate. New York: St. Martin's Press; 1995.

Spencer IO. Moartea în timpul foametei terapeutice pentru obezitate. Lancet. 1968;1:1288-1290.

Lawlor T, DG Wells. Pericole metabolice ale postului. Am J Clin Nutr. 1969;22:1142-1149.

Lithell H, Bruce A, Gustafsson IB și colab. Un studiu de tratament cu dietă vegetariană și de post pentru afecțiunile inflamatorii cronice. Acta Derm Venereol. 1983;63:397-403.

Duncan GG, Jenson WK, Cristofori FC și colab. Posturi intermitente în corectarea și controlul obezității insolubile. Am J Med Sci. 1963;245:515-520.

Duncan GG, Duncan TG, Schless GL și colab. Contraindicații și rezultate terapeutice ale postului la pacienții obezi. Ann NY Acad Sci. 1965;131:632-636.

Gershfeld N, Goldhamer A, Sultana P. Un caz de management conservator non-farmacologic al suspiciunii de apendicită subacută necomplicată la un bărbat adult. J Alt Comp Med. 2011;17:1-3.

Imamura M, Tung T. Un studiu de vindecare a postului pentru pacienții otrăviți cu PCB din Taiwan. Am J Ind Med. 1984;137:147-153.

Gresham GA. Este ateromul o leziune reversibilă? Ateroscleroza. 1976;23:379-391.

Vessby B, Boberg M, Karlstrom B, et al. Control metabolic îmbunătățit după post suplimentar la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 supraponderali. Acta Med Scand. 1984;216:67-74.

Folin O, Denis W. Despre foame și obezitate cu referire specială la acidoză. J Biol Chem. 1915;21:183-192.

Drenick EJ. Contraindicații pentru postul de lungă durată. JAMA. 1964;188:88.

Thompson TJ, Runcie J, Miller V. Tratamentul obezității prin post total de până la 249 de zile. Lancet. 1966;2:992-996.

Stewart WK, Fleming LW. Caracteristicile unui post terapeutic de succes de 382 de zile. Postgrad Med J. 1973;49:203-209.

Goldhamer AC, Lisle DJ, Parpia B, et al. Post numai cu apă supravegheat medical în tratamentul hipertensiunii arteriale. J Manipulative Physiol Ther. 2001;24: 335-339.

Goldhamer A, Lisle D, Sultana P, et al. Post numai cu apă supravegheat medical în tratamentul hipertensiunii la limită. J Complement Altern Med. 2002;8:643-650.

Goldhamer A. Costul inițial al îngrijirii are ca rezultat un post supravegheat medical numai cu apă pentru tratarea hipertensiunii arteriale și a diabetului. J Complement Altern Med. 2002;8:696-697.

Guelpa G. Foamete și purgație în ameliorarea diabetului. BMJ. 1910;2:1050-1051.

Allen FM. Post prelungit în diabet. Am J Med Sci. 1915;150:480-485.

Goldhamer A. Comunicare personală la 18.01.2011.

Kerndt PR, Naughton JL, Driscoll CE, et al. Postul: istoricul, fiziopatologia și complicațiile. West J Med. 1982;137:379-399.

Hoeffel G, Moriarty M. Efectele postului asupra metabolismului. Am J Dis Copil. 1924;28:16-24.

Lennox WG, Cobb S. Studii în epilepsie. Arch Neurol Psych. 1928;20:711-779.

Brod J, Pavkova L, Fencl V, et al. Influența postului asupra reacțiilor imunologice și a evoluției glomerulonefritei acute. Lancet. 1958;1:760-763.

Okamoto O, Murakami I, Itami S, et al. Dieta terapie a postului pentru urticaria cronică: raportul unui caz. J Dermatol. 1992;19:428-431.

Fuhrman J, Sarter B, Calabro DJ. Rapoarte scurte de cazuri de post supravegheat medical, numai cu apă, asociat cu remiterea bolii autoimune. Altern Ther Health Med. 2002;8:110-111.

Skoldstam L, Larsson L, Lindstrom FD. Efectul postului și al dietei lactovegetariane asupra artritei reumatoide. Scand J Rheumatol. 1979;8:249-255.

Skoldstam L, Lindstrom FD, Lindblom B. Activitatea afectată a celulelor supresoare conA la pacienții cu poliartrită reumatoidă arată normalizare în timpul postului. Scand J Rheumatol. 1983;12:369-373.

Sundqvist T, Lindstrom F, Magnusson KE, et al. Influența postului asupra permeabilității intestinale și a activității bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Scand

J Reumatol. 1982;11:33-38.

Kroker GF, Stroud RM, Marshall R, et al. Postul și artrita reumatoidă: un studiu multicentric. Clin Ecol. 1984;2:137-144.

Uden AM, Trang L, Venizelos N, et al. Funcția neutrofilelor și performanțele clinice după post total la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1983;42:45-51.

Palmblad J, Hafstrom I, Ringertz B. Efectele antireumatice ale postului. Rheum Dis Clin North Am. 1991;17:351-362.

Kjeldsen-Kragh J, Mellbye OJ, Haugen M și colab. Modificări ale variabilelor de laborator la pacienții cu poliartrită reumatoidă în timpul unui proces de post și dieta vegetariană de un an. Scand J Rheum. 1995;24:85-93.

Panush RS. Remedii controversate pentru artrită. Bull Rheum Dis. 1984;34:1-10.

Gerrard JW. Intoleranță alimentară. Lancet. 1984;2:413.

Bloom WL. Postul ca introducere în tratamentul obezității. Metabolism. 1959;8:214-220.

Drenick EJ, Swenseid ME, Blahd WH,

et al. Înfometarea prelungită ca tratament pentru obezitatea severă. JAMA. 1964;187:100-105.

Scott DJ. Comunicare personală, 1986.

Navarro S, Ros E, Aused R, et al. Comparație între postul, aspirația nazogastrică și cimetidina în tratamentul pancreatitei acute. Digestie. 1984;30:224-230.

Burton A. Post prea lung. J Știința sănătății. 1979;2:144-146.

Shelton HM. Post pentru reînnoirea vieții. Chicago: Natural Hygiene Press; 1978.

Shelton HM. Știința și arta plastică a postului. Chicago: Natural Hygiene Press; 1978.

Carrington H. Post pentru sănătate și viață lungă. Mokelumne Hill, CA: Cercetare în sănătate; 1963.

Kahan A. Moartea în timpul foametei terapeutice. Lancet. 1968;1:1378-1379.

Cahill GF. Simpozionul de foamete: fiziologia foametei acute la om. Ecol Food Nutr. 1978;6:221-230.

Goldhamer A. Comunicare personală, 1986.

Korbonits M, Blaine D, Elia M, et al. Modificări metabolice și hormonale în perioada de realimentare a postului prelungit. Eur J Endocrinol. 2007;157:157-166.

Rooth G, Carlstrom S. Postul terapeutic. Acta Med Scand.

1970;187:455-463.

Cinque R. Modificări hematologice în timpul postului. Buletinul informativ al IAHP. 1993;7:6-8.

Palmblad J, Cantell K, Holm G, et al. Deprivarea acută de energie la om. Efect asupra imunoglobulinelor serice, răspunsului anticorpilor, factorilor complementului 3 și 4, reactanților de fază acută și capacității de producere a interferonului a limfocitelor din sânge. Clin Exp Immunol. 1977;30:50-55.

Cunoștințele actuale ale recenziilor de nutriție în nutriție. a 5-a ed. Washington, DC: Fundația pentru Nutriție; 1984:439-453.

Valenta LJ, Elias AN. Postul modificat în tratamentul obezității. Postgrad Med. 1986;79:263-267.

Ende N. Studii de foame cu referire specială la colesterol. Am J Clin Nutr. 1962;11:270-280.

Rapoport GL, De la A, Hudson H. Studii metabolice în postul prelungit: metabolism anorganic și funcție renală. Metabolism. 1965;14:30-47.

Spark RF, Arky RA, Boulter PR, et al. Renină aldosteron și glucagon în natriureza a postului. N Engl J Med. 1975;292:1335-1340.

Harrison MT, Harden RM. Valoarea pe termen lung a postului în tratamentul obezității. Lancet. 1966;2:1340-1342.

Beitins IZ, Barkan A, Kiblanski A, et al. Răspunsuri hormonale la postul de scurtă durată la femeile aflate în postmenopauză. J Clin Endocrinol Metab. 1985;60:1120-1126.

Kim YC, Brodows RG. Inaniția stimulează conținutul de PGE pancreatic. Prostaglandine. 1983;25:365-371.

Korbonits M, Blaine D, Elia M, et al. Realimentare David Blaine-studii după un post de 44 de zile. N Engl J Med. 2005;353:2306-2307.

Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Acidoza lactică determinată de deficiența de tiamină legată de deficitul național de multivitamine pentru nutriția parenterală totală-Statele Unite, 1997. JAMA. 1997;278:109-111.

Churchill JA, Berendes HW, Nemore J. Deficiențe neuropsihologice la copiii mamelor diabetice. Am J Obset Gynecol. 1969;105:257-268.

Cubberley PT, Polster SA, Schulman CL. Acidoza lactică și moartea după tratamentul obezității prin post. N Engl J Med. 1965;272:628-630.

Garnett ES, Barnard DL, Ford J, et al. Fragmentarea grosieră a miofibrilelor cardiace după înfometarea terapeutică. Lancet. 1969;1:914-916.

Norbury FB. Contraindicație pentru postul de lungă durată. JAMA. 1964;88:208.

Runcie J, Thompson TJ. Înfometare prelungită - o procedură periculoasă. BMJ. 1970;3:432-435.

Stewart WK, Fleming LW. Fragmentarea miofibrilelor cardiace după înfometarea terapeutică. Lancet. 1969;1:1154.

Drenick EJ. Hiperuricemie, gută acută, insuficiență renală și nefrolitiază cu urati din cauza înfometării. Arth Rheum. 1965;8:988-997.

Encefalopatia Devathansen G. Wernicke în post prelungit. Lancet. 1982;2:1108-1109.

Falzi G, Ronchi E. Encefalopatia letală a lui Wernicke în postul voluntar, total prelungit. Forensic Sci Int. 1990;47:17-20.

Dewey EH. Planul fără mic dejun și cura de post. New York: The Health Culture Co; 1900.

MacFadden B. Postul pentru sănătate: un ghid complet despre cum, când și de ce să folosiți cura de post. New York: MacFadden; 1923.

Hazzard LB. Postul științific. New York: Grant Publications; 1927.

De Vries A. Postul terapeutic. Los Angeles: Chandler Book Co; 1963.

Shelton HM. Postul vă poate salva viața. Chicago: Natural Hygiene Press; 1964.

Oswald JA, Shelton HM. Post pentru sănătatea ei. Pueblo, CO: Nationwide Press; 1983.

Aripa EJ, Boehme SM, Barczynski LK. Efectele deprivării acute de nutriție asupra funcției imune la șoareci I. Macrofage. Imunologie. 1983;48:543-550.

Wing EJ, Stanko RT, Winnkelstein A,

et al. Mecanisme efectoare imunitare îmbunătățite de post la subiecții obezi. Am J Med. 1983;75:91-96.

Prieten PS, Fernandes G, Good RA, et al. Restricții alimentare precoce şi târzie: efecte asupra nefropatiei șoarecelui NZB X NZW. Lab Invest. 1978;38:629-632.

Miller JD. Prelungirea vieții. N Engl J Med. 1985;313:760-761.

CAPITOLUL 38

Terapia glandulară

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Aproape atât timp cât s-au păstrat înregistrările istorice, terapia glandulară a fost o formă importantă de medicină. Conceptul de bază care stă la baza utilizării medicamentoase a substanțelor glandulare de la animale este acela că „asemenea vindecă asemenea”. De exemplu, dacă ficatul are nevoie de sprijin sau un pacient suferă de boală hepatică, atunci el sau ea poate beneficia de consumul de ficat de vită. Terapia glandulară modernă, însă, implică în primul rând utilizarea extractelor glandulare concentrate.

O glandă este definită ca un organ secretor. Organele secretoare interne ale corpului se numesc glande endocrine. Aceste glande fără conducte secretă hormoni direct în fluxul sanguin. Glandele cunoscute ca având funcție endocrină includ pineală, pituitară, tiroidă, paratiroidă, timus, suprarenale, pancreas și gonade (testicule sau ovare). Deși din punct de vedere tehnic nu sunt glande, este obișnuit să ne referim la alte organe ale corpului ca glandulare atunci când sunt utilizate în terapia glandulară. De exemplu, extractele de țesut din inimă, splină, prostată, uter, creier și alte țesuturi sunt adesea folosite în organoterapia sau glandulare.

Cercetările au arătat că anumite preparate glandulare și hormoni sunt destul de eficienți atunci când sunt administrați pe cale orală. Un număr de preparate glandulare sunt eficiente pe cale orală datorită conținutului de hormoni sau enzime activi (de exemplu, preparate pentru tiroida, cortexul suprarenal și pancreatină). O bună parte din literatura de specialitate susține extractele de ficat, aortă și timus de calitate farmaceutică și există o oarecare susținere și pentru extractele de pituitar, splina, orhic (testiculare) și ovarian. Cu toate acestea, în ciuda acestui sprijin științific, mulți încă pun la îndoială eficacitatea produselor glandulare asupra sănătății umane.

O provocare cheie pentru utilizarea glandularelor este lipsa standardelor larg acceptate pentru extracție și cuantificare. Fiecare producător al unui produs glandular susține că metoda sa de extracție este cea mai ideală. Cu toate acestea, majoritatea acestor afirmații se bazează pe baze teoretice sau filozofice, nu pe rezultate de cercetare sau clinice. Nu sunt aplicate proceduri sau standarde de control al calității în industria glandulare. Este lăsat la latitudinea companiei individuale să adopte controlul calității și procedurile de fabricație bune. Cu toate acestea, multe preparate glandulare disponibile pe piața din SUA par a fi eficiente.

p METODE DE FABRICARE A PREPARATELOR GLANDULARE

Este esențial ca material glandular prelucrat corespunzător să fie utilizat, deoarece materialul biologic activ, cum ar fi enzimele, proteinele solubile, factorii lipidici naturali, vitaminele, mineralele și precursorii hormonali sunt distruse sau eliminate dacă produsul nu este pregătit corespunzător.

Majoritatea produselor glandulare sunt derivate din surse de carne de vită (bovine), cu excepția extractelor pancreatice, care sunt cel mai adesea derivate din surse de carne de porc (porcină). Cele mai cunoscute patru metode de prelucrare sunt metoda azeotrofică, precipitarea sării, liofilizarea și predigestia.

Metoda azeotrofică

Metoda azeotrofică începe prin congelarea rapidă a materialului la mult sub 0°F și apoi spălarea materialului cu un solvent (cum ar fi diclorura de etilenă) pentru a îndepărta țesutul gras. Solventul este apoi distilat, iar materialul este uscat și măcinat într-o pulbere, astfel încât să poată fi plasat în tablete sau capsule. Deși cel azeotrofic

Metoda elimină problema toxinelor depozitate în grăsimi, cum ar fi pesticidele și metalele sănătoase, din păcate, elimină și hormonii liposolubili, enzimele, acizii grași esențiali și alte materiale potențial benefice; în plus, mai rămân urme de solvent.

Metoda de precipitare a sării

Această metodă presupune macerarea materialului glandular proaspăt în sare și apă. Deoarece sarea crește densitatea materialului solubil în apă, atunci când amestecul este centrifugat, materialul solubil în grăsimi mai ușor poate fi separat. Materialul este apoi uscat și pulverizat. Avantajul metodei de precipitare a sării este că nu se folosesc solvenți toxici pentru a separa materialul gras. Dezavantajul este conținutul crescut de sare al produsului.

Liofilizare

Procesul de uscare prin congelare presupune congelarea rapidă a materialului glandular la temperaturi de -40°F până la -60°F și apoi plasarea materialului într-o cameră de vid, care elimină apa prin vaporizare directă din starea sa de înghețat (de aici, termenul de uscare prin congelare). Avantajul liofilizării este că conține o concentrație mai mare de proteine și enzime nealterate, precum și toate componentele solubile în grăsimi. Deoarece grăsimea nu este îndepărtată, este esențial ca glandele să provină de la animale care au pășunat pe zone deschise, care nu sunt pulverizate cu pesticide sau erbicide. De asemenea, animalele trebuie să nu aibă antibiotice, hormoni sintetici și infecții.

Predigestie

Metoda de predigestie folosește enzime vegetale și animale sau o altă metodă pentru a digera sau hidroliza parțial materialul glandular. Materialul parțial digerat este apoi trecut printr-o serie de filtrări pentru a separa moleculele liposolubile și mari. Materialul purificat este apoi liofilizat. Această metodă de extracție este cea mai bună pentru glandulare (cum ar fi ficatul și timusul) unde se dorește polipeptida și alte fracții solubile în apă.

p ENCEFALOPATIE SPONGIFORMA

Encefalopatia spongiformă bovină (ESB), cunoscută și sub numele de boala vacii nebune, este o boală transmisibilă, lent progresivă, degenerativă, fatală, care afectează sistemul nervos central al bovinelor adulte. Agentul transmisibil în ESB este o formă modificată a unei componente normale a suprafeței celulare cunoscută sub numele de proteină prionică. Spre deosebire de organismele infecțioase, prionii sunt rezistenți la tratamente comune,

cum ar fi căldura și secrețiile digestive. Mâncarea cărnii unui animal cu ESB poate duce la o boală similară cu ESB la oameni, numită varianta bolii Creutzfeldt-Jakob.

ESB a fost raportată pentru prima dată în rândul bovinelor din Regatul Unit în 1986 și a fost o preocupare majoră de atunci. Este posibil ca focarul din Regatul Unit să fi început de la hrănirea bovinelor cu făină de carne și oase de oaie contaminată cu scrapie. Scrapie este o boală a oilor care este legată de ESB la bovine. Dovezile sunt solide că focarul la bovine a fost amplificat în Regatul Unit prin hrănirea viteilor tineri cu făină de carne și oase de bovine.

ESB a fost raportată la bovine în toată Europa. A existat un singur caz în Canada și, cel mai recent, în Statele Unite ale Americii de la o vacă importată din Canada. Vânatul sălbatic din Statele Unite, cum ar fi căprioarele și elanul, au fost afectați de o boală similară cunoscută sub numele de boală cronică de epuizare. Motivul pentru care vitele americane au fost cruțate se poate datora supravegherii active și măsurilor de import luate de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) și Departamentul Agriculturii din SUA (USDA).

USDA a restricționat importul de rumegătoare vii, cum ar fi vacile și oile, și produse alimentare de la aceste animale din țările cu ESB din 1989 și din toate țările europene din 1997. În plus, FDA interzice utilizarea majorității proteinelor de mamifere la fabricarea hranei pentru animale administrate rumegătoarelor, deoarece se crede că acest tip de practică de hrănire a inițiat și amplificat apariția BSE în Regatul Unit.

Pentru a reduce riscul de a ingera carne de vită cu ESB, este esențial să folosiți produse fabricate în conformitate cu următoarele linii directoare:

Decizia Comisiei Europene din iunie 2000 care reglementează utilizarea materialelor care prezintă riscuri pentru ESB

Este utilizată o „Certificare de adecvare” de către Direcția Europeană pentru Calitatea Medicamentelor pentru a asigura cea mai înaltă calitate, material de calitate farmaceutică.

Ghidurile FDA pentru aprovizionarea și prelucrarea materialului bovin

p dovezi pentru absorbția intactă a proteinelor

Există acum dovezi considerabile că macromoleculele mari trec intacte din intestinul uman normal în fluxul sanguin. În unele cazuri, organismul pare să recunoască ce molecule are nevoie pentru a absorbi intacte și ce molecule are nevoie pentru a descompune în unități mai mici. Acest fenomen poate ajuta la explicarea eficacității terapiei glandulare.

Numeroase proteine întregi s-au dovedit în studiile pe oameni și animale a fi absorbite intacte în fluxul sanguin după administrare orală.1-7 Acestea includ albumina umană și lactalbumina, albumina bovină, ovalbumina, lactoglobulina, feritina (greutate moleculară 500.000), chimotripsinogenul, elastaza și alte molecule mari.

În plus, proteinele și polipeptidele, precum și diverși hormoni care sunt absorbiți intacți din intestin, s-au dovedit că exercită efecte în țesuturile țintă. De exemplu, pe lângă tiroxină sau hormonul tiroidian și cortizon, se știe că mai mulți hormoni peptidici sunt activi din punct de vedere biologic atunci când sunt administrați pe cale orală, inclusiv factorul de eliberare a hormonului luteinizant și hormonul de eliberare a tirotropinei.

Aceste date indică faptul că cel puțin unele dintre moleculele mai mari din produsele glandulare sunt absorbite intacte pentru a induce efecte fiziologice, în special polipeptidele, care exercită acțiune hormonală sau asemănătoare hormonilor.

P APLICAȚII CLINICE

Acum există un corp adecvat de cercetare pentru a sprijini utilizarea extractelor glandulare administrate oral. Următoarea este o scurtă discuție despre mai multe preparate glandulare și despre utilizarea lor. Tabelul 38-1 enumeră stările primare care răspund la terapia glandulară.

Extracte suprarenale

Extractele suprarenale orale au fost utilizate în medicină începând cu cel puțin 1931.12 Extractele suprarenale pot fi făcute din întreaga glanda suprarenală sau doar din cortexul suprarenal. Extractele suprarenale întregi (de obicei în combinație cu nutrienți esențiali pentru glanda suprarenală) sunt utilizate cel mai adesea în cazurile de funcție suprarenală scăzută, prezentându-se sub formă de oboseală, incapacitate de a face față stresului și rezistență redusă. Deoarece extractele din cortexul suprarenal conțin mici

TABELUL 38-1 Utilizări terapeutice ale extractelor glandulare

SIDA, sindromul imunodeficienței dobândite.

cantități de corticosteroizi, aceștia sunt de obicei utilizați ca cortizon „natural" în cazuri severe de alergie și inflamație (de exemplu, astm, eczeme, psoriazis, artrită reumatoidă).

Dozare

Doza de extract de suprarenale depinde de calitatea și potența produsului. Cea mai bună măsură a unei doze eficiente pentru un preparat poate fi nivelul de stimulare (iritabilitate, neliniște și insomnie) pe care pacientul îl experimentează. Când prescrieți extracte suprarenale, începeți cu o treime din doza recomandată pe etichetă și creșteți încet doza la fiecare 2 zile până când se observă un efect stimulator. Odată ce acest efect este observat, reduceți doza la un nivel chiar sub nivelul care produce stimulare.

Glicozaminoglicani aortici

Un amestec de glicozaminoglicani (GAG) de origine bovină înalt purificați sunt prezenți în mod natural în aortă, incluzând sulfatul de dermatan, sulfatul de heparan, acidul hialuronic

și sulfatul de condroitină; S-a demonstrat că hexosaminoglicanii înrudiți protejează și promovează funcționarea normală a arterelor și venelor. Peste 50 de studii clinice au arătat că un complex de GAG aortice administrat oral este eficient într-o serie de tulburări vasculare, inclusiv următoarele:

Insuficiență arterială cerebrală și periferică

Insuficiență venoasă și varice

Hemoroizi

Retinopatii vasculare, inclusiv degenerarea maculară edem post-chirurgical13-22

Au fost observate îmbunătățiri semnificative atât ale simptomelor, cât și ale fluxului sanguin.

În plus, GAG-urile aortice au multe efecte importante care interferează cu progresia aterosclerozei, inclusiv prevenirea deteriorării suprafeței arterei, formarea de cheaguri de sânge dăunătoare, migrarea celulelor musculare netede în intimă și formarea depozitelor de grăsime și colesterol, precum și scăderea nivelului de colesterol total în timp ce crește colesterolul de înaltă densitate23'27.

Dozare

Doza amestecului de GAG-uri derivate din bovine înalt purificate prezente în mod natural în aortă este de 100 mg/zi. Rezultate similare, dar nu chiar la fel de impresionante, în tratamentul aterosclerozei au fost observate cu sulfat de condroitină la o doză zilnică de 3 g (1 g, de trei ori pe zi).28

Extracte de ficat

Extractele și concentratele din ficat de vită (bovină) sunt o sursă naturală bogată de multe vitamine și minerale, inclusiv fier. Extractele de ficat pot conține până la 3 până la 4 mg de fier hem per gram. Pe lângă utilizarea sa ca sursă de fier și alți nutrienți, extractele de ficat hidrolizat au fost folosite pentru a trata bolile cronice ale ficatului din 1896. Numeroase investigații științifice privind eficacitatea terapeutică a extractelor de ficat au demonstrat că aceste extracte au îmbunătățit utilizarea grăsimilor, au promovat regenerarea țesuturilor și au prevenit afectarea ficatului. extractele pot fi destul de eficiente în îmbunătățirea funcției hepatice.

De exemplu, într-un studiu dublu-orb, 556 de pacienți cu hepatită cronică au primit fie 70 mg de hidrolizat hepatic, fie un placebo de trei ori pe zi.32 După 3 luni de tratament, grupul care a primit extractul de ficat a avut niveluri serice de enzime hepatice mult mai scăzute. Deoarece nivelul enzimelor hepatice din sânge reflectă deteriorarea ficatului, se poate concluziona că extractul de ficat este eficient în hepatita cronică prin capacitatea de a îmbunătăți funcția celulelor hepatice deteriorate, precum și de a preveni deteriorarea ulterioară a ficatului.

Dozare

Doza depinde în întregime de concentrația, metoda de preparare și calitatea extractului de ficat. Produsele de cea mai înaltă calitate sunt extractele apoase hidrolizate, deoarece au componentele solubile în grăsimi îndepărtate și conțin de obicei de peste 20 de ori conținutul nutrițional al ficatului crud, inclusiv 3 până la 4 mg de fier hem per gram.

Contraindicație

Extractele hepatice nu trebuie utilizate la pacienții care se confruntă cu o tulburare de stocare a fierului, cum ar fi hemocromatoza.

Extracte pancreatice

Enzimele pancreatice sunt cel mai adesea folosite în tratamentul insuficienței pancreatice. Insuficiența pancreatică se caracterizează prin tulburări de digestie, malabsorbție, deficiențe de nutrienți și disconfort abdominal. Enzimele pancreatice sunt, de asemenea, utilizate de către medici în tratamentul următoarelor:

Fibroza chistica

Boli inflamatorii și autoimune, cum ar fi artrita reumatoidă

tis, sclerodermie, leziuni atletice și tendinită

Cancer

Infecții

Pentru o discuție completă despre enzimele pancreatice, vezi capitolul 111.

Dozare

Produsele cu putere completă sunt preferate produselor cu pancreatină cu potență scăzută, deoarece produsele cu potență mai mică sunt adesea diluate cu sare, lactoză sau galactoză pentru a obține puterea dorită (de exemplu, 4x sau 1x). Doza recomandată pentru un produs cu enzime pancreatice 10x din Farmacopeea SUA (USP) este de 500 până la 1000 mg de trei ori pe zi, imediat înainte de mese, atunci când este utilizat ca ajutor digestiv și cu cel puțin 20 de minute înainte de masă sau pe stomacul gol, când se dorește efecte antiinflamatorii.

Extractele pancreatice sunt în general bine tolerate și nu sunt asociate cu efecte secundare semnificative.

Extracte de Splina

Încă din anii 1930, s-a demonstrat că extractele de splină bovină administrate pe cale orală au o anumită acțiune fiziologică în creșterea numărului de globule albe la pacienții cu

deficiențe extreme de celule albe din sânge, precum și că au un anumit beneficiu la pacienții cu malarie și febră tifoidă.33-35.

La fel ca extractele de timus, extractele de splină bovină de calitate farmaceutică sunt în prezent destul de populare în Germania pentru tratamentul afecțiunilor infecțioase și ca agenți de îmbunătățire a sistemului imunitar în cancer. Extractele din țesutul splinei pot fi benefice în îmbunătățirea funcției imune generale, deoarece mulți compuși puternici de îmbunătățire a sistemului imunitar secretați de splină sunt peptide cu greutate moleculară mică. De exemplu, imunostimulanții puternici tuftsin și splenopentin sunt compuse din doar patru și, respectiv, cinci aminoacizi.

S-a demonstrat că atât tuftsinul, cât și splenopentina exercită o activitate profundă de îmbunătățire a sistemului imunitar. Tuftsin stimulează macrofagele care și-au stabilit reședința în țesuturi specifice, cum ar fi ficatul, splina și ganglionii limfatici. Tuftsin ajută, de asemenea, la mobilizarea altor celule albe din sânge pentru a lupta împotriva infecțiilor și a cancerului. Un deficit de tuftsin a fost asociat cu semne și simptome de infecții frecvente.36

Splenopentina, ca și tuftsin, a demonstrat, de asemenea, efecte semnificative de îmbunătățire a sistemului imunitar. Efectele sale sunt în primul rând direcționate către îmbunătățirea răspunsului sistemului imunitar la compușii de reglare, cum ar fi factorii de stimulare a coloniilor.37 Factorii de stimulare a coloniilor, cum ar fi interleukina-3 și factorii de stimulare a coloniilor de granulocite/macrofage stimulează producția de globule albe. Splenopentina este probabil factorul responsabil pentru rezultatele observate în studiile clinice din anii 1930 în care extractele de splină au fost utilizate în tratamentul numărului scăzut de celule albe din sânge.

S-a demonstrat, de asemenea, că splenopentina îmbunătățește activitatea celulelor ucigașe naturale.38 Celulele ucigașe naturale distrug celulele care au devenit canceroase sau infectate cu viruși și sunt prima linie de apărare a organismului împotriva cancerului.

În plus față de tuftsină și splenopentină, extractele de splină hidrolizate (predigerate) concentrate pentru peptide au demonstrat proprietăți impresionante de restaurare imunitară la șoareci.39 Într-un studiu, șoarecii au fost expuși la radiații pentru a deteriora semnificativ sistemul imunitar. Șoarecii tratați cu extract de splină și-au revenit în decurs de 6 până la 8 săptămâni. În schimb, cei tratați cu placebo și-au revenit cel mai devreme după 10 săptămâni.

Utilizările clinice primare ale extractelor de splină sunt după îndepărtarea splinei și următoarele afecțiuni asociate cu funcția scăzută a splinei (hiposplenie):

boala celiacă

Dermatita herpetiformă

Colita ulcerativă

Artrita reumatoidă

Glomerulonefrita

Lupus eritematos sistemic

Vasculita

Trombocitopenie

Extractele de splină pot fi, de asemenea, utile în tratamentul numărului scăzut de celule albe din sânge, infecții bacteriene și ca adjuvant în terapia cancerului. Persoanele care au suferit splenectomii sau care au niveluri scăzute de tuftsină sau afecțiuni autoimune legate de activitatea scăzută a sistemului reticuloendotelial ar trebui să utilizeze extracte de splină.

Deoarece splina este dificil de reparat, traumatismul sever al splinei necesită de obicei splenectomie pentru a opri hemoragia severă. Splina este, de asemenea, îndepărtată în tratamentul medical al anumitor boli, cum ar fi purpura trombocitară idiopatică și pentru a determina amploarea bolii Hodgkin.

Îndepărtarea splinei este asociată cu un risc crescut de infecție. Acest risc crescut de infecție îi face pe copii și adulți deosebit de sensibili la pneumonia pneumococică. Aproximativ 2,5% dintre pacienții cărora li s-a îndepărtat splina mor din cauza pneumoniei pneumococice în decurs de 5 ani de la splenectomie. Este adesea recomandat ca un copil care a suferit o splenectomie să primească un vaccin pneumococic și să primească tratament antibiotic pe termen lung. Utilizarea extractelor de splină, în special a celor bogate în tuftsin, poate fi o alternativă naturală.

Extractele de splină ar trebui probabil privite ca un medicament necesar pentru persoanele cărora li s-a îndepărtat splina. Dacă tiroida, suprarenalele sau ovarele sunt îndepărtate, majorității pacienților li se va prescrie hormonul corespunzător. Are sens doar ca, dacă splina este îndepărtată, organismul ar trebui să fie alimentat cu substanțele splinei necesare, cum ar fi tuftsin și splenopentin.

Riscul crescut de infecție este atribuit în primul rând unei deficiențe de tuftsin.40,41 Tuftsinul este produs doar în splină; fără splină pur și simplu nu există tuftsin în circulație. Fără tuftsin, organismul nu are unul dintre stimulatorii cheie ai sistemului imunitar. Persoanele fără splină au nevoie de o sursă externă de tuftsin, cum ar fi extractele de splină.

Dozare

Din punct de vedere clinic, produsele hidrolizate (predigerate) concentrate pentru conținutul de tuftsin și splenopentin sunt preferabile preparatelor brute. Doza zilnică trebuie să furnizeze 50 mg tuftsin și splenopentin sau aproximativ 1,5 g de peptide splinei totale.

Nu au fost raportate efecte secundare sau efecte adverse la utilizarea preparatelor orale pentru splina.

Polyerga

Înainte de dezvoltarea tehnicilor de fabricare a insulinei umane care să fie utilizată în tratamentul diabetului zaharat, sursa a fost insulina izolată din pancreasul de porc. În Germania, după cel de-al Doilea Război Mondial, a existat un deficit de porci și, ulterior, un deficit de insulină. Un cercetător german, Walter Kuhlmey, MD, PhD, a încercat ulterior să producă insulină din alte organe animale, în special din splina. În acest proces, acest lucru a dus la descoperirea fortuită a Polyerga. Kuhlmey a descoperit că extractul de splină de porc nu numai că a avut o activitate asemănătoare insulinei, dar că a sporit și starea generală de bine și a oferit oamenilor mai multă energie. El și-a numit noul produs Polyerga (în latină poly înseamnă „multiplu" și erga înseamnă „putere").

Inițial, Polyerga a avut o utilizare generală. În 1951, un eveniment a schimbat utilizarea clinică a Polyerga. Julia Meir a fost o pacientă a medicului oncolog Heinrich Pophanken, MD. Avea un cancer de pancreas avansat. Era considerată incurabilă, iar moartea ei era așteptată în scurt timp. Într-un efort de a-și ușura durerea, de a-și ridica oboseala și de a stimula un sentiment de bine în Julia, Pophanken i-a dat Polyerga (prin injecție). În mod surprinzător, pacientul pe moarte a început să-și revină. Pophanken ia administrat Juliei trei până la șase injecții intramusculare de Polyerga pe săptămână în primele 2 luni și apoi doar două injecții pe săptămână după aceea. În 1954, Julia a murit din cauze care nu aveau legătură cu cancerul ei. Când a fost efectuată autopsia, tumora de mărimea unui ou din pancreasul ei a dispărut complet. Acest istoric unic de caz a condus la concentrarea cercetării asupra Polyerga ca terapie pentru cancer.

Terapia cancerului

Polyerga a fost evaluată în mai multe studii clinice la pacienții cu cancer. Într-unul dintre cele mai mari studii, 158 de pacienți cu cancer de sân au fost împărțiți în două grupuri. Femeile din grupul Polyerga au primit injecții cu Polyerga de trei ori pe săptămână, în timp ce femeile din grupul de control au primit o injecție placebo. În grupul Polyerga, procentul de globule albe din sânge, diverși parametri ai funcției imune, greutatea corporală și sentimentul general de bunăstare s-au îmbunătățit semnificativ în comparație cu grupul de control.42

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienții cu cancer de cap și gât, sa demonstrat că Polyerga sprijină pacienții cărora li sa administrat medicamentele chimioterapice 5-FU și cisplatină.43 Sa demonstrat că Polyerga stabilizează nivelurile limfocitelor. De obicei, pacienții cărora li s-a administrat 5-FU, cisplatină și alte medicamente pentru chimioterapie au prezentat o reducere a limfocitelor. Acest efect a fost observat în grupul placebo, dar nu și la pacienții cărora li sa administrat Polyerga. În plus, grupul Polyerga a raportat mai puțină oboseală și niveluri de energie mai ridicate decât grupul placebo și nu a existat nicio pierdere în greutate. Prevenirea pierderii în greutate este un obiectiv major în sprijinul pacientului cu cancer, deoarece pierderea semnificativă în greutate reduce toleranța la medicamentele anticancer, reduce funcționarea sistemului imunitar și este considerată a fi o cauză majoră de deces la pacientul cu cancer.

Într-un alt studiu pe 248 de pacienți cu cancer, administrarea orală de Polyerga timp de 4 luni a îmbunătățit pofta de mâncare, a redus durerea, a crescut nivelul de energie și de activitate și a îmbunătățit sentimentul general de bunăstare. Cele mai bune rezultate au fost obținute la pacienții cu cancer de sân și la pacienții care se confruntă cu carcinoame de colon și alte carcinoame, în timp ce pacienții cu cancer pulmonar și pacienții cu metastaze nu par să răspundă la fel de bine la Polyerga.

Alte studii au arătat că Polyerga produce beneficii similare, precum și crește timpul de supraviețuire și reduce metastazele (răspândirea) la pacienții cu cancer de colon, stomac și plămâni.45 Din totalitatea studiilor clinice existente, a studiilor pe animale și a studiilor în eprubetă (in vitro), se poate concluziona că Polyerga face următoarele:

Are efecte semnificative de îmbunătățire a sistemului imunitar

Previne unele efecte secundare ale chimioterapiei, în special efectele dăunătoare asupra sistemului imunitar

Îmbunătățește eficacitatea chimioterapiei convenționale și a tratamentului cu radiații

Previne metastazele

Îmbunătățește sentimentul general de bunăstare, îmbunătățește nivelul de energie și previne pierderea dăunătoare în greutate la pacienții cu cancer

Îmbunătățește atât calitatea vieții, cât și timpul de supraviețuire la pacienții cu cancer

Mecanismul de acțiune

Multe efecte ale Polyerga pot fi rezultatul creșterii producției de y-interferon.46 Această substanță chimică importantă acționează ca legătura de comunicare între macrofage și limfocite. Reducerea nivelului de y-interferon are ca rezultat o afectare semnificativă a funcției imunitare. Nivelurile scăzute de interferon y sunt frecvente la pacienții cu cancer. Prin creșterea nivelurilor de interferon y, Polyerga creează o cascadă de efecte care duc la îmbunătățirea funcției imunitare la pacienții cu cancer. Polyerga crește activarea celulelor natural killer.47'50

Alte utilizări

Polyerga poate fi util oricând este necesar un sprijin imunitar, cum ar fi în infecțiile virale cronice, inclusiv hepatita C, virusul imunodeficienței umane (HIV) și sindromul Epstein-Barr. Într-un studiu pe 10 pacienți cu hepatită cronică B, administrarea Polyerga (intramuscular de două ori pe săptămână și oral 3 comprimate pe zi timp de 24 de săptămâni) a condus la o rezoluție completă la 3 din cei 10 pacienți și la scăderea enzimelor hepatice la persoanele cu încărcături virale mai scăzute.

Dozare

Cele mai multe studii cu Polyerga au folosit preparate injectabile. Pe baza studiilor doză-efect la animale, precum și a datelor clinice umane, a fost determinată o doză orală eficientă. Fiecare comprimat Polyerga conține 100 mg de polipeptide. Doza optimă recomandată este de una până la două comprimate de trei ori pe zi. Pentru pacienții cu greutatea corporală de până la 140 lb, doza este de un comprimat de trei ori pe zi. Pentru fiecare greutate corporală suplimentară de 40 lb, adăugați o tabletă (de exemplu, o persoană de 220 lb ar lua cinci tablete zilnic în doze divizate). Nu există nicio toxicitate cu Polyerga, deci nu există nicio îngrijorare cu privire la supradozaj.52 Cu toate acestea, administrarea mai mult decât recomandată nu produce neapărat rezultate mai bune. Pentru cele mai bune rezultate, Polyerga trebuie ingerat pe stomacul gol, înainte de mese.

Extracte de timus

O cantitate substanțială de cercetări clinice susține eficacitatea extractelor de timus administrate oral. Mai exact, numeroase studii clinice au arătat că administrarea orală a extractului de timus de vițel predigerat, bogat în polipeptide derivate din timus, este eficientă în următoarele:

Prevenirea infecțiilor respiratorii recurente la copii

Corectarea defectelor celulelor T în infecțiile cu HIV (sindromul imunodeficienței dobândite [SIDA])

Tratamentul infecțiilor acute cu hepatită B

Restabilirea numărului de leucocite periferice la pacienții cu cancer cu depresie indusă de chimioterapie a numărului de celule albe din sânge

Tratarea astmului, febrei fânului și a alergiilor alimentare la copii53,54

Eficacitatea extractului de timus în aceste condiții reflectă îmbunătățirea sistemului imunitar cu spectru larg, probabil mediată de o activitate îmbunătățită a glandei timus. Acest efect se potrivește perfect cu unul dintre conceptele de bază ale terapiei glandulare (adică, că ingestia orală de material glandular al unei anumite glande animale întărește glanda umană corespunzătoare). Rezultatul este un efect general larg care indică o îmbunătățire a funcției glandulare. Interesant, s-a dovedit că extractele de timus normalizează raportul dintre celulele T-helper și celulele supresoare, indiferent dacă raportul este scăzut, cum ar fi SIDA, infecțiile cronice și cancer, sau ridicat, ca în alergii, migrene și boli autoimune precum artrita reumatoidă.

Infecții virale cronice

Infecțiile recurente sau cronice, inclusiv sindromul de oboseală cronică și sindromul cronic post-viral, sunt caracterizate de un sistem imunitar deprimat. Aceasta este o afecțiune dificil de tratat din cauza ciclului repetitiv al unui sistem imunitar compromis care duce la infecție, care duce la deteriorarea sistemului imunitar, slăbind și mai mult rezistența la infecția

virală. Extractele de timus pot oferi răspunsul la infecțiile cronice prin restabilirea funcției imunitare sănătoase.

Capacitatea extractelor de timus de a trata și apoi de a reduce numărul de infecții recurente a fost studiată la grupuri de copii cu antecedente de infecții recurente ale tractului respirator. Studiile clinice controlate au arătat nu numai că extractele de timus administrate pe cale orală au putut elimina eficient infecția, ci și că tratamentul pe parcursul unui an a redus semnificativ numărul de infecții respiratorii și a îmbunătățit semnificativ numeroși parametri imunitari.55

Una dintre cele mai dificile infecții virale de eliminat de către organism este hepatita virală de tip B. Extractele de timus s-au dovedit a fi eficiente în mai multe studii clinice atât în cazuri acute, cât și în cazuri cronice. În aceste studii, s-a observat un efect terapeutic prin scăderea accelerată a enzimelor hepatice (transaminazelor), eliminarea virusului și o rată mai mare de seroconversie la anti-HBe, ceea ce semnifică remisiunea clinică.56,57.

Cel mai extrem exemplu de infecție virală cronică este SIDA. Deși nu s-a demonstrat că extractele de timus inversează această boală dificilă, studiile au arătat capacitatea de a îmbunătăți câțiva parametri imunitari, inclusiv capacitatea de a crește celulele T-helper, un obiectiv critic în tratamentul SIDA.58

Cancer

Aplicația principală a extractelor de timus în cancer a fost de a contracara efectele de suprimare a sistemului imunitar ale radiațiilor și chimioterapiei. Efectul net al administrării extractului de timus este de a preveni scăderea uriașă a nivelului de celule albe din sânge și a activității care rezultă din chimioterapie sau radiații.54,59.

Alergii

La pacienții cu alergii, nivelurile de anticorpi de imunoglobulină E alergică și de eozinofile sunt de obicei crescute, în timp ce nivelurile de celule T supresoare sunt de obicei scăzute. Aceste anomalii sunt indicii clare ale funcției imune alterate.

Administrarea orală a extractelor de timus a demonstrat în studii clinice dublu-orb că îmbunătățește simptomele și evoluția febrei fânului, rinitei alergice, astmului, eczemei și alergiilor alimentare. Ajutor la supresia celulelor T îmbunătățit.

Interesant este că, în mai multe studii clinice, copiii cărora li se administrează extracte de timus în timpul dietelor de eliminare a alergiilor alimentare sunt adesea capabili să tolereze alimentele care au fost anterior alergene și producătoare de simptome.61,62.

Tulburări autoimune

Tulburările autoimune, cum ar fi artrita reumatoidă, sunt caracterizate de autoimunitate. În centrul acestei disfuncții imunitare este un raport ridicat de celule T-helper/supresoare. Un raport mare T-helper/celule supresoare are ca rezultat formarea crescută de anticorpi. Cu

cât raportul este mai mare, cu atât este mai mare numărul de anticorpi produși pentru a deteriora structurile corpului. Într-un studiu clinic, pacienții cu poliartrită reumatoidă cu un raport de celule T helper/supresoare de 3,3 au atins rapoarte normale (1,02 la 2,46) după 3 luni de terapie cu extract de timus.54

Deși utilizarea unui extract de timus poate să nu aibă ca rezultat o îmbunătățire clinică substanțială, acesta pare a fi util în restabilirea funcției imune adecvate în bolile autoimune, inclusiv artrita reumatoidă, lupusul și sclerodermia.

Dozare

Din punct de vedere practic, produsele concentrate și standardizate pentru conținutul de polipeptide sunt preferabile preparatelor brute. Doza zilnică ar trebui să fie echivalentă cu 120 mg polipeptide pure cu greutăți moleculare mai mici de 10.000 sau aproximativ 750 mg din fracția polipeptidică brută.

Nu au fost raportate efecte secundare sau efecte adverse la utilizarea preparatelor de timus.

Extracte tiroidiene

Tiroida naturală deshidratată este disponibilă pe bază de rețetă, conform ghidurilor USP. Preparatele sunt derivate din glandele tiroide porcine. Mulți medici naturisti preferă tiroida naturală în locul T4 sintetic izolat, deoarece conține atât tiroxină (T4) cât și triiodotironină (T3). Nivelurile tipice de hormon tiroidian conținute per bob în tiroida USP sunt de 38 mcg de T4 și 9 mcg de T3.

Extractele tiroidiene vândute ca „suplimente nutritive" sunt cerute de FDA să fie fără tiroxină. Cu toate acestea, este aproape imposibil să eliminați tot hormonul din glandă. Aceste preparate nutritive tiroidiene pot fi considerate forme mai blânde de tiroida naturală deshidratată.

Utilizarea principală a preparatelor tiroidiene este în tratamentul medical al hipotiroidismului. În toate formele sale, cu excepția celor mai ușoare, tratamentul implică utilizarea hormonului tiroidian deshidratat sau a hormonului tiroidian sintetic. Pentru mai multe discuții, vezi capitolul 177.

Dozare

Doza este determinată de evaluarea clinică, inclusiv măsurătorile de sânge ale hormonilor tiroidieni (a se vedea capitolul 177 pentru instrucțiuni).

p REZUMAT

Din datele științifice care există în prezent, există suficiente dovezi pentru a susține utilizarea extractelor glandulare administrate oral. Pentru cele mai bune rezultate, medicii ar trebui să aleagă produse glandulare fabricate de companii de renume care folosesc metode de fabricație consacrate pentru a produce extracte de concentrație cunoscută.

REFERINȚE

Gardner ML. Absorbția gastrointestinală a proteinelor intacte. Annu Rev Nutr. 1988;8:329-350.

Gardner ML. Asimilarea intestinală a peptidelor și proteinelor intacte din dietă – un domeniu neglijat? Biol Rev. 1984;59:289-331.

Udall JN, Walker WA. Baza fiziologică și patologică pentru transportul macromoleculelor prin tractul intestinal. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1982;1:295-301.

Kleine MW, Stauder GM, Beese EW. Absorbția intestinală a enzimelor hidrolitice administrate oral și efectele acestora în tratamentul herpesului zoster acut în comparație cu cele ale terapiei orale cu aciclovir. Fitomedicina. 1995;2:7-15.

Hemmings WA, Williams EW. Transportul produselor mari de degradare a proteinelor alimentare prin peretele intestinal. Intestin. 1978;19:715-723.

Ambrus JL, Lassman HB, De Marchi JJ. Absorbția enzimelor proteolitice exogene și endogene. Clin Pharmacol Ther. 1967;8:362-368.

Kabacoff BB. Absorbția chimotripsinei din tractul intestinal. Natură. 1963;199:815-817.

Ormiston BJ. Efectele clinice ale TRH și TSH după administrarea IV și orală la voluntari normali și la pacienții cu boală tiroidiană. În: Hal R, Werner I, Holgate H, eds. Frontierele cercetării hormonale, Vol. 1. Basel, Elveția: Karger; 1972:45-52.

Amoss MS, Rivier J, Guillemin R. Eliberarea gonadotrofinelor prin administrarea orală a LRF sintetică sau a fragmentului tripeptidic al LRF. J Clin Endocrinol Metab. 1972;35:175-177.

Seifert J. Permeabilitatea mucoasei macromoleculelor și particulelor. Angiologie. 1966;17:505-513.

Laskowski Jr M, Haessler HA, Miech RP, et al. Efectul inhibitorului de tripsină asupra trecerii insulinei prin bariera intestinală. Ştiinţă. 1958;127:1115-1116.

Britton SW, Silvette H. Experimente suplimentare asupra extractului cortico-suprarenal. Eficacitatea sa pe cale orală. Ştiinţă. 1931;74:440-441.

Abate G, Berenga A, Caione F, et al. Studiu multicentric controlat privind eficacitatea terapeutică a mezoglicanului la pacienții cu boală cerebrovasculară. Minerva Med. 1991;82:101-105.

Mansi D, Sinsi L, De Michele G, et al. Studiu deschis al mezoglicanului în tratamentul bolii ischemice cerebrovasculare. Acta Neurol (Napoli). 1988;10:108-112.

Laurora G, Cesarone SR, De Sanctis MT, et al. Întârzierea progresiei arteriosclerozei la subiecții cu risc ridicat tratați cu mezoglican. Evaluarea grosimii intima-media. J Cardiovasc Surg. 1993;34:313-318.

Vecchio F, Zanchin G, Maggioni F, et al. Mezoglican în tratamentul pacienților cu ischemie cerebrală. Efecte asupra parametrilor hemoreologici și hematochimici. Acta Neurol (Napoli). 1993;15:449-456.

De Donato G, Sangiuolo P. [Evaluarea instrumentală a efectelor mezoglicanului la pacienţii cu boală venoasă. Studiu prospectiv randomizat dublu-orb]. În italiană. Minerva Med. 1986;77:1927-1931.

Oddone G, Fiscella GF, De Franceschi T. Evaluarea efectelor mezoglicanului sulfat oral la pacienții cu patologie venoasă cronică a extremităților inferioare. Gazz Med Ital. 1987;146:111-114.

Prandoni P, Cattelan AM, Carta M. [Long-term sequelae of deep venous thrombosis of the legs. Experiență cu mezoglican]. În italiană. Ann Ital Med Int. 1989;4:378-385.

Sangrigoli V, Carra G, Lazzara N, et al. Mezoglican în insuficiența venoasă acută și cronică a picioarelor. În italiană. Clin Ter. 1989;129:207-209.

Petruzzellis V, Velon A. [Acţiunea terapeutică a mezoglicanului oral în tratamentul farmacologic al sindromului varicos şi al complicaţiilor acestuia]. În italiană. Minerva Med. 1985;76:543-548.

Saggioro A, Chiozzini G, Pallini P, et al. [Tratamentul crizei hemoroidale cu sulfat de mezoglican]. În italiană. Minerva Dietol Gastroenterol. 1985;31:311-315.

Stevens RL, Colombo M, Gonzales JJ și colab. Glicozaminoglicanii arterei umane și modificările lor în ateroscleroză. J Clin Invest. 1976;58:470-481.

Tammi M, Seppala PO, Lehtonen A, et al. Componentele țesutului conjunctiv în arterele coronare umane normale și aterosclerotice. Ateroscleroza. 1978;29: 191-194.

Day CE, Powell JR, Levy RS. Inhibarea polizaharidelor sulfatate a captării aortice a lipoproteinelor de joasă densitate. Artera. 1975;1:126-137.

Postiglione A, De Simone B, Rubba P, et al. Efectul mezoglican-sulfatului oral asupra concentrației de lipoproteine plasmatice și asupra concentrației de lipoproteine în hiperlipidemia primară. Pharmacol Res Commun. 1984;16:1-8.

Saba P, Galeone F, Giuntoli F, et al. Efectul hipopolipidemic al mezoglicanului la pacienţii hiperlipidemici. Curr Ther Res. 1986;40:761-768.

Nakazawa K, Murata K. Efectul terapeutic al polisulfatului de condroitină la pacienții vârstnici cu ateroscleroză. J Int Med Res. 1978;6:217-225.

Nagai K. Un studiu al mecanismului excretor al ficatului - efectul hidrolizatului hepatic asupra excreției BSP. Jpn J Gastroenterol. 1970;67:633-638.

Ohbayashi A, Akioka T, Tasaki H. Un studiu al efectelor hidrolizatului hepatic asupra circulației hepatice. Terapia J. 1972;54: 1582-1585.

Sanbe K, Murata T, Fujisawa K, et al. Tratamentul bolilor hepatice - cu referire în special la hidrolizate hepatice. Jpn J Clin Exp Med. 1973;50:2665-2676.

Fujisawa K, Suzuki H, Yamamoto S, și colab. Efectele terapeutice ale preparatului de hidrolizat hepatic asupra hepatitei cronice - un studiu dublu orb, controlat. Asian Med J. 1984;26:497-526.

Minter MM. Angina agranulocitară: tratamentul unui caz cu splină fetală a vițelului. Texas State J Med. 1933;2:338-343.

Grey GA. Tratamentul anginei agranulocitare cu splina fetală a vițelului. Texas State J Med. 1933;29:366-369.

Greer AE. Utilizarea splinei fetale în agranulocitoză. Raport preliminar. Texas State J Med. 1932;28:338-343.

Fridkin M, Najjar VA. Tuftsin: chimia, biologia și potențialul său clinic. Crit Rev Biochem Mol Biol. 1989;24:1-40.

Diezel W, Weber HA, Maciejewski J, et al. Efectul splenopentinei (DA SP-5) asupra mielopoiezei in vitro și asupra toxicității măduvei osoase indusă de AZT. Int J Imunofarma-macol. 1993;15:269-273.

Rastogi A, Singh VK, Biswas S, et al. Creșterea celulelor ucigașe naturale umane de către analogii splenopentinei. FEBS Lett. 1993;317:93-95.

Volk HD, Eckert R, Diamantstein T, et al. [Acțiunea imunorestitutivă a hidrolizatelor și ultrafiltratelor splinei bovine]. Arzneimittelforschung. 1991;41: 1281-1285.

El SW. [Efectul splenectomiei asupra funcției fagocitare a leucocitelor]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 1989;27: 354-356, 381.

Spirer Z, Zakuth V, Diamant S, et al. Scăderea concentrațiilor de tuftsin la pacienții care au suferit splenectomie. BMJ. 1977;2:1574-1576.

Berressem P, Frech S, Hartleb M. Terapia suplimentară cu Polyerga îmbunătățește reactivitatea imună și calitatea vieții la pacienții cu cancer de sân în timpul reabilitării. Diagnostic tumoral Ther. 1995; 16:45-48.

Borghardt J, Rosien B, Gortelmeyer R, et al. Efectele unui preparat de peptide splinei ca terapie de susținere la pacienții inoperabili cu cancer de cap și gât. Arzneimittelforschung. 2000;50: 178-184.

Maar K. Îmbunătățirea stării generale a pacienților cu tumori. Erfah- rungsheilkunde. 1998;47:60-64.

Klose G, Mertens J. Rezultatele pe termen lung ale tratamentului postoperator al carcinomului de stomac cu Polyerga. Thera- piewoche. 1977;27:5359-5361.

Baier JE, Neumann HA, Taufighi-Chirazi T, et al. Thymopentin, Factor AF2 și Polyerga îmbunătățesc eliberarea de interferon-g indusă de mitogen afectată a celulelor mononucleare din sângele periferic derivate de la pacienții cu tumori. Diagnostic tumoral Ther. 1994;15:21-26.

Zarkovic N, Hartleb M, Zarkovic K și colab. Peptidele splinei (Polyerga) inhibă dezvoltarea metastazelor pulmonare artificiale ale carcinomului mamar murin și măresc eficiența chimioterapiei la șoareci. Cancer Biother Radiopharm. 1998;13:25-32.

Jurin M, Zarkovic N, Ilic Z, et al. Peptidele splenice porcine (Polyerga) scad numărul de metastaze pulmonare experimentale la șoareci. Clin Exp Metastasis. 1996;14:55-60.

de Ojeda G, Diez-Orejas R, Portoles P,

et al. Polyerga, un modificator de răspuns biologic care sporește răspunsurile dependente de limfocitele T. Res Exp Med (Berl). 1994;194:261-267.

Klingmuller M. Peptidele splinei activează celulele natural killer. Erfahrungsheilkunde. 1999;12:756-759.

Vassilev M, Antonov K, Theocharov P, et al. Efectele glicoproteinelor cu greutate moleculară mică în hepatita cronică B. Hepatogastro-enterolul. 1996;43:882-886.

Hartleb M, Leuschner J. Profilul toxicologic al unei formulări de peptide splinei cu greutate moleculară mică utilizată în terapia de susținere a cancerului. Arzneimittelforschung. 1997;47:1047-1051.

Cazzola P, Mazzanti P, Bossi G. efectul de modulare in vivo al unui lizat de acid timus de vițel asupra subgrupurilor de limfocite T umane și raportului CD4+/CD8+ în cursul diferitelor boli. Curr Ther Res. 1987;42:1011-1017.

Kouttab NM, Prada M, Cazzola P. Thymomodulin: proprietăți biologice și aplicații clinice. Med Oncol Tumor Pharmacother. 1989;6:5-9.

Fiocchi A, Borella E, Riva E, et al. Un studiu clinic dublu-orb pentru evaluarea eficacității terapeutice a unui derivat de timus de vițel (Thymomodulin) la copiii cu infecții respiratorii recurente. Timusul. 1986;8:331-339.

Galli M, Crocchiolo P, Negri C, et al. Încercați să tratați hepatita acută de tip B cu un extract de timic administrat oral (Thymomodulin). Rezultate preliminare. Drugs Exp Clin Res. 1985;11:665-669.

Bortolotti F, Cadrobbi P, Criverllaro C, et al. Efectul unui derivat timic administrat oral, Thymodulin, în hepatita cronică de tip B la copii. Curr Ther Res. 1988;43:67-72.

Valesini G, Barnaba V, Benvenuto R, et al. Un lizat de timus de vițel îmbunătățește simptomele clinice și defectele celulelor T în stadiile incipiente ale infecției cu HIV. Al doilea raport. Eur J Cancer Clin Oncol. 1987;23: 1915-1919.

Kang SD, Lee BH, Yang JH și colab. Efectele extractului de timus de vițel asupra refacerii funcției măduvei osoase în chimioterapia anticancer. N Med J (Coreea). 1985;28:11-15.

Marzari R, Mazzanti P, Cazzola P, et al. [Rinita alergică perenă. Profilaxia episoadelor acute folosind timomodulină]. În italiană. Minerva Med. 1987;78: 1675-1681.

Genova R, Guerra A. Thymomodulin în managementul alergiei alimentare la copii. Int J Tissue React. 1986;8:239-242.

Cavagni G, Piscopo C, Rigoli E, et al. Alergia alimentară la copii: o încercare de a îmbunătăți efectele dietei de eliminare cu un agent imunomodulator (timomodulină). Un studiu clinic dublu-orb. Imunofarmacol Imunotoxicol. 1989;11:131-142.

Homeopatie

Andrew Lange, ND, și Susan A. Gaylord, PhD

P INTRODUCERE

Homeopatia este o metodă foarte sistematizată de terapie medicală și evaluare clinică. Termenul „homeopatie" este derivat din cuvintele grecești „homeos", care înseamnă „asemănător" și „pathos", care înseamnă „suferință". Medicamentele utilizate în acest sistem de terapie sunt alese conform Legii Asemănărilor (conceptul de like curating like), un principiu homeopatic fundamental bazat pe relația observată între capacitatea unui medicament de a produce o constelație specifică de semne și simptome la un individ sănătos și capacitatea aceluiași medicament de a vindeca un pacient bolnav cu semne și simptome similare. Acest principiu a fost recunoscut pentru prima dată de Hipocrate, care a observat că plantele medicinale administrate în doze mici tindeau să vindece aceleași simptome pe care le produceau atunci când erau administrate în doze toxice.

Medicamentele homeopate sunt derivate dintr-o mare varietate de substanțe vegetale, minerale și chimice. Acestea sunt preparate conform standardelor Farmacopeei Homeopatice din SUA, a cărei versiune revizuită a fost aprobată de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente și Congresul SUA.

Au existat mai multe medicamente de uz obișnuit care, în doze mai mici, aveau calități amare și astringente mai mari, dar nu aveau acțiune specifică asupra febrei. Ca experiment,

Hahnemann a luat patru drahme de china de două ori pe zi și a dezvoltat în curând simptomele paroxistice caracteristice febrelor intermitente.

Această duplicare a simptomelor a fost o revelație pentru el și, în cele din urmă, a dus la formularea sa a conceptului de determinare a proprietăților unui medicament prin studierea efectelor acestuia asupra oamenilor sănătoși.

Deși homeopatia oferă o evaluare profundă și unificată în tratamentul bolilor cronice (vezi secțiunea „Urmărire și evaluare a cazurilor"), ea și-a câștigat cea mai mare parte a reputației timpurii în tratamentul bolilor acute și epidemice. O zarvă a fost provocată la Cincinnati în 1849, când doi homeopati germani imigranți, care tratau holera cu camfor și alte remedii homeopatice, au publicat statistici în ziare care indică că doar 35 din cele 1116 cazuri tratate au murit. În timpul secolului al XIX-lea, 33% până la 50% dintre pacienții cu holeră cărora li s-a acordat îngrijiri medicale standard au murit. În epidemia de febră galbenă din 1879, homeopatii din New Orleans au tratat 1945 de cazuri cu o rată a mortalității de 5,6%, în timp ce medicii standard pierd 16% dintre pacienți. Aceste statistici și similare au avut un efect profund asupra Congresului și a opiniei publice.

De-a lungul timpului, homeopatii și-au stabilit propria rețea de unități de tratament. Până în 1892, în Statele Unite, ei controlau 110 spitale, 145 dispensare, 62 de aziluri de orfani și case de bătrâni, peste 30 de case de bătrâni și sanatorii și 16 aziluri de nebuni.

Constantine Hering a înființat prima școală de medicină homeopată din Statele Unite în 1835. Mai târziu s-a mutat de la locul său original din Allentown, Pennsylvania, la Philadelphia, unde rămâne și astăzi ca școală de medicină ortodoxă: Colegiul și Spitalul Medical Hahnemann. Promovarea de către Hering a homeopatiei și dezvoltarea materiei medicale a fost egalată doar de însuși Hahnemann. Lucrarea sa în 10 volume, The Guiding Symptoms of Our Materia Medica, rămâne o lucrare definitivă privind verificările clinice ale abordării homeopatice. Din păcate, dintre numeroasele medicamente introduse de Hering, în practica medicală ortodoxă rămâne doar nitroglicerina ca un tribut adus geniului său medical.

În întreaga lume, homeopatia și-a menținut o tradiție consistentă. Frederick Harvey Foster Quinn l-a introdus în Anglia în anii 1840. De atunci a devenit o specialitate medicală postuniversitară, recunoscută de Departamentul de Sănătate în virtutea unui act al Parlamentului. Spitalele homeopatice și clinicile de ambulatoriu fac parte din sistemul național de sănătate al Angliei. Homeopatii au fost angajați ca medici personali ai familiei regale în ultimele patru generații.

Homeopatia este practicată pe scară largă în Europa, India, Argentina și Mexic și se confruntă cu o renaștere în Statele Unite. tulburări la oamenii sănătoși, ar putea fi administrat maniacilor în scopul restabilirii simțurilor prin efectuarea unei schimbări de idei.

Literatura medicală conține exemple de dovezi involuntare: în 1983, un studiu din New England Journal of Medicine a raportat că piridoxina (vitamina B6), care este utilizată în

tratamentul unor tipuri de neuropatie periferică, era, de asemenea, capabilă să producă neuropatii atunci când este administrată în doze mari. În 1796, Hahnemann a publicat, în Hufeland's Journal, rodul investigațiilor sale într-un articol, „Eseu despre un nou principiu pentru stabilirea puterii curative a drogurilor, cu câteva priviri asupra celor angajați până acum”.

Ca Tratarea Ca

Hahnemann a recunoscut, de asemenea, tendința unei boli naturale de a avea un „efect homeopatic” (adică, un efect preventiv sau terapeutic) asupra altor boli cu simptomatologie similară. Deși a atribuit acest lucru stimulării organismului pentru a eradica boala, el a simțit că inducerea deliberată a unei boli este dificilă, nesigură și periculoasă. Acest concept are multe paralele în știința medicală modernă. Descrieri ale interferenței virale în condiții naturale au fost descrise în 1937 de G. Findlely și F. MacCallum, care au descoperit că maimuțele infectate cu virusul febrei Raft Valley erau protejate de virusul febrei galbene, mai letal. Ei au adoptat termenul de „interferență virală” și au crezut că atunci când un virus infectează un grup de celule, un al doilea virus este cumva exclus. Acest lucru a condus în cele din urmă la descoperirea interferonului în 1957 de către Alick Isaacs și Jean Lindenmann. Aceste metode de inducere a autoreglării sunt esențiale în îmbunătățirea capacității organismului de a recunoaște și de a rezolva boala.

În 1799, Hahnemann a dobândit o acceptare profesională sporită a ideilor sale prin aplicarea cu succes a atropa belladonna (madonă de noapte mortală) în prevenirea și tratamentul scarlatinei (care atinsese la acea vreme proporții epidemice). În 1860, a fost recomandat ca tratament de alegere în Dispensatorul Național, care afirma: „Atâta timp cât persoanele sunt sub influența belladonei, răspunderea de a contracta scarlatina este foarte mult diminuată”.

Organonul Medicinii

În 1810, Hahnemann și-a publicat Organon of Medicine, o carte care, prin șase ediții, a stat la baza și definiția practicii homeopatice a medicinei. Conține filozofia, observațiile și aplicațiile clinice ale homeopatiei, precum și citate din literatura istorică și actuală a vremii. Hahnemann a contestat practicile reducționiste și mecaniciste ale timpului său, afirmând că natura bolii este dinamică și nu poate fi definită prin procese de izolare, căutând o explicație. El a mai afirmat că cauza bolii nu poate fi cunoscută și că clasificarea stărilor de boală și încercările de manipulare a fiziologiei au fost insuficiente, deoarece nu abordează integritatea și complexitatea organizării organismului în ansamblu.

El a descris această organizare ca fiind dinamică, adică în conformitate cu principiul animator al vieții, care este modelul energetic de bază căruia i se conformează materia.

Prin urmare, boala este abordată descriptiv în contextul întregului pacient, simptomele unice ale pacientului fiind indicative ale răspunsului vital al individului la afecțiune. Pentru orice boală poate exista o listă lungă de remedii care au fost eficiente din punct de vedere

clinic, dar individualizarea și diferențierea dintre medicamente, pe baza indicațiilor unice ale pacientului, este cea care duce la o rețetă homeopatică de succes.

Vitalism

Boala, în modelul homeopatic, se crede că provine din slăbiciuni inerente sau dezvoltate în mecanismele de apărare ale pacientului, creând o susceptibilitate la „influențe morbifice" (de exemplu, factori toxici din mediu, bacterii, stres psihologic). Acest punct de vedere este considerat „vitalist" (a se vedea capitolul 3, Ierarhia vindecării și capitolul 5, Filosofia medicinei naturopatice, pentru discuții ulterioare) și, deși nu neagă o realitate corporală, consideră patologia ca fiind doar un punct singular într-o rețea complexă de interacțiuni.

William Boyd, în A Textbook of Pathology, a discutat despre limitările abordării cauzale a bolii în vogă în prezent în medicină când a afirmat7:

Trebuie să recunoaștem, oricât de nevrând, că rar sau niciodată nu știm cu adevărat cauza a ceva. Multe idei frumoase au fost ucise de fapte urâte. Observăm doar o asociere constantă cu un lucru care urmează mereu pe altul. Spunem că bacilul tuberculozei este cauza tuberculozei. Acesta este doar un alt mod de a spune că bacilul este asociat cu un tip constant de leziune; nu este o explicație a modului în care leziunile sunt produse de bacil. Nici nu explică de ce unele persoane și animale sunt susceptibile la infecție, în timp ce altele sunt imune.

Vitalismul poate fi înțeles mai bine în contextul vremii lui Hahnemann, când teoriile legate de cauzalitatea bolii și ale tratamentului ei abundau, precum doctrina lui Galen conform căreia calitatea secundară a unui medicament (adică, acțiunea sa asupra bolii) putea fi determinată din calitățile sale primare, cum ar fi gustul sau mirosul; evaluarea medicamentelor prin studiul interacțiunilor lor atunci când sunt amestecate cu sânge uman într-un borcan; iatrochimia, care fusese redusă de la aplicarea paracelsiană a tincturilor spagirice sau a uleiurilor de metale la doze toxice periculoase; clasificarea medicamentelor după abordarea Dioscoridiană, care s-a bazat pe acțiunea fiziologică (ex. diureză, diaforeză) și compoziția chimică; și „doctrina semnăturilor", care susținea că forma exterioară și culoarea unei plante dezvăluie acțiunea sa arhetipală interioară.8,9

Deși unele studii privind efectele agenților medicinali au fost făcute cu animale, Hahnemann a observat că aceștia au avut efecte diferite asupra oamenilor; porcii ar putea mânca în siguranță nux vomica în cantități care ar ucide imediat oamenii. Câinii ar putea mânca aconitum napellus, o otravă mortală pentru oameni, fără răni. El a respins, de asemenea, metoda de testare a medicamentelor, studiind efectele acestora asupra bolnavilor ca fiind întâmplătoare și nesigure, mai ales pentru că rezultatele căutate erau adesea doar ameliorarea simptomatică, mai degrabă decât eradicarea stării bolii.

Hahnemann a definit aplicarea medicamentelor al căror scop era să modifice fiziologia sau să acționeze ca un antagonist al bolii ca fiind practica „alopatiei" („allo", care înseamnă „contrar" în greacă). Sistemul medical dominant actual este puternic influențat de paradigmele cauzaliste și alopate. Astfel, diagnosticul este punctul focal al practicii, fără de care nu se poate institui terapia adecvată. Abordarea farmacologică se limitează la

rezultatele finale ale bolii mai degrabă decât la originile patogenezei. Problemele ulterioare sunt clasificate drept efecte secundare nedorite, deoarece numai acțiunea primară a agentului farmaceutic este utilizată pentru tratarea unei anumite stări de boală. Prin concentrarea numai asupra efectelor primare ale unui medicament, o gamă variată rămasă de efecte fiziologice, precum și psihologice, sunt ignorate.

În modelul homeopatic, efectele secundare sunt o parte importantă a acțiunii agentului și a răspunsului organismului la acestea, iar prin ignorarea lor, gama de utilitate a unui medicament este mult limitată, în timp ce toxicitatea acestuia este crescută. Investigațiile empirice ale lui Hahnemann nu numai că au condus la noi aplicații ale medicamentelor, dar au oferit o metodă de integrare a efectelor fizice, mentale și emoționale ale unui medicament. Acest lucru a permis tratarea totalității simptomelor unui pacient ca un model dinamic de interacțiune.

Vitaliștii subliniază comportamentul teleologic al organismelor (adică orientarea obiectivului și designul în fenomenele biologice). Prin urmare, boala este privită ca o expresie pozitivă a procesului de autoreglare al organismului ca răspuns la stresul de mediu sau de altă natură. Boala nu este întâmplătoare, ci este mai degrabă efortul organismului de a evita o dezorganizare mai profundă sau mai internă. Este înțelepciunea naturală a corpului, vis medicatrix naturae sau, folosind terminologia științifică actuală, tendința organismului de a menține homeostazia. Intervenția medicală acționează adesea în conflict cu aceste funcții de reglare vitale intracelulare și extracelulare.

Karl Menninger, în 1948, a comentat această dilemă medicală10:

Cred că clinicienii au ajuns să gândească din ce în ce mai mult în termenii unei perturbări în economia totală a personalității, o copleșire temporară a eforturilor organismului de a menține o adaptare internă și externă continuă la relații în continuă schimbare, amenințări, presiuni, nevoi instinctive și cerințe ale realității... Este dezechilibrul, dezechilibrul organismului, care este atunci când dezechilibrul sau amenințarea reală ajunge la dezechilibrul sau amenințarea reală. confortul sau supraviețuirea individului, acesta poate fi corect notat boală.

Homeopatia este o metodă de inducere specifică a rezistenței nespecifice care stimulează mecanismele inerente de apărare și de autoreglare a organismului, mai degrabă decât prin preluarea unei funcții a organismului, inițiind dependența de medicament în sine.

APLICAREA CLINICĂ A PRINCIPIILOR HOMEOPATICE

Procesul homeopatic clinic și terapeutic constă din trei procese interdependente: luarea de caz, evaluarea și prescrierea. Procesul este cuprinzător și implică observațiile pacientului, precum și cele ale medicului. Hahnemann a descris procesul în paragrafele 84 până la 103 din Organon și a subliniat importanța distingerii dintre boala cronică și cea acută sau autolimitată.

Interviul homeopat

Istoricul inițial al plângerilor este obținut de la pacient cu cât mai puțină întrerupere posibil (atâta timp cât pacientul nu se abate în mod nejustificat), astfel încât trenul de gândire al pacientului să nu fie perturbat sau dirijat pe liniile impuse de părtinirile medicului. Potrivit lui Hahnemann:

Medicul scoate mai multe detalii despre fiecare dintre afirmațiile pacientului fără a pune vreodată cuvinte în gură sau fără a pune o întrebare la care se poate răspunde doar cu da sau nu, ceea ce îl determină pe pacient să afirme ceva neadevărat sau pe jumătate adevărat sau să nege ceva cu adevărat acolo pentru a evita disconfortul sau din dorința de a fi pe plac, oferind astfel o imagine greșită a bolii, ceea ce ar duce la un tratament greșit.

O analiză întreagă a simptomelor este înregistrată în detaliu descriptiv, luând în considerare toate modalitățile care afectează un simptom. Hahnemann a subliniat simptomele generale (adică cele care afectează întregul organism), ca fiind principalele indicații pentru remediu. Aceste simptome cheie includ afecte mentale și emoționale, metabolismul și reacțiile acestuia la stimulii din mediu, pozițiile de somn, poftele și aversiile alimentare, setea, tipul de corp și toate manifestările de reglare inconștientă și autonomă.

Simptomele caracteristice unice, în special cele considerate „ciudate, rare și deosebite", sunt considerații importante în alegerea remediului. Acestea ar putea fi expresia unei relații paradoxale sau neobișnuite, cum ar fi durerea ameliorată de presiune sau senzația picioarelor făcute din lemn sau sticlă. Asocierea declanșării unei boli sau a unui complex de simptome cu un eveniment de mediu sau emoțional poate fi cheie și subliniază importanța unui interviu precis și amplu.

Hahnemann a subliniat importanța luării unui caz cuprinzător, în special în cazul bolilor cronice11:

În bolile cronice la femei ar trebui să se acorde o atenție deosebită sarcinii, infertilității, dorinței sexuale, naștere, avorturi spontane, alăptare, secreții vaginale și starea fluxului lunar, mai ales ținând cont dacă acesta reapar la intervale prea scurte sau prea lungi, câte zile durează, indiferent dacă este întreruptă sau nu, cantitatea, înainte, cât de întunecată sau după scurgerea. Dacă există leucoree, cum este, ce simptome o însoțesc, care este cantitatea ei, în ce condiții apare, ce o provoacă?

Deoarece simptomele pacientului sunt expresiile încercărilor organismului de a se vindeca singur, tratamentul simptomatic (adică multe terapii alopate) poate afecta capacitatea medicului de a obține informații vitale și poate complica luarea cazului. Această problemă a fost recunoscută și de unii autori medicali, cum ar fi Boyd, care a afirmat: „Recunoaștem că tiparul bolii s-a schimbat din recunoaștere în ultimii 30 până la 40 de ani, datorită medicamentelor moderne, în special antibioticelor."7

Urmărirea și evaluarea cazului

Având în vedere perspectiva vitalistă și holistică a abordării homeopatice, este necesară o definiție clară a curei pentru a stabili scopul tratamentului. Simpla atenuare sau suprimare

a simptomelor cu prețul vitalității și funcției generale a individului este considerată neglijentă de către medicul homeopat. De exemplu, dacă boala de piele a unui pacient este tratată și pare să se rezolve, dar este urmată de astm bronșic, oboseală și confuzie, tratamentul este evaluat ca fiind supresor. Dacă, după un tratament adecvat, tulburările pulmonare și sistemice mai grave sunt atenuate și leziunile cutanate anterioare revin, pacientul este considerat ca progresând spre vindecare. Atunci când o terapie adecvată ulterioară duce la ameliorarea finală a bolii de piele, fără nici un stres nejustificat pentru pacient, atunci este considerat un adevărat remediu.

Această procedură de evaluare face parte din Legea lui Hering de vindecare, o observare a principiilor răspunsurilor curative care pot fi aplicate oricărui proces de vindecare, indiferent de școala de gândire. În adevărata vindecare, conform acestui set de observații, simptomele urmează următoarele modele:

De sus, în josul corpului până la extremități

Din interior spre exterior (adesea sub formă de descărcări și alte procese eliminatorii)

De la cele mai importante organe (de exemplu, sistemul nervos central) la cele mai puțin importante organe (de obicei, pielea)

În ordinea inversă a apariției lor (adică, cea mai recentă din punct de vedere cronologic fiind înlocuită cu cele din stadiile anterioare ale bolii și, în unele cazuri, mai devreme în viața pacientului) Homeopatia susține că boala afectează mai întâi forța vitală.

și se manifestă mai întâi printr-o modificare a stării de bine a pacientului, cu mult înainte de a putea fi observate orice modificări obiective. Boala este de obicei recunoscută pentru prima dată când pacientul devine conștient de manifestările precoce ale bolii.

Boala și vindecarea trebuie luate în considerare și în contextul sistemului de credințe și al culturii pacientului. O mare parte din ceea ce numim boală provine din incapacitatea individului de a găsi sens și scop. Multe forme de vindecare sunt capabile să permită persoanei să se integreze în structura vieții de zi cu zi și să ofere modalități de a ajuta persoana să răspundă nevoilor personale de împlinire.

În studiul său asupra bolii, Hahnemann a remarcat că au existat predispoziții moștenite la boală, pe care le-a legat de tratarea necorespunzătoare și, prin urmare, de suprimare a erupțiilor cutanate și a bolilor venerice. El a numit aceste predispoziții miasme și, în 1828, și-a publicat descoperirile în Chronic Diseases: Their Nature and Homeopathic Cure. El a observat că mulți oameni, în ciuda stilului de viață aparent sănătos, dezvoltă boli degenerative. Acestea devin adesea stabilite în copilărie și continuă să afecteze persoana de-a lungul vieții, în ciuda tratamentului medical. El a descris trei miasme: psora, care reprezintă un defect fundamental în capacitatea umană de a eradica bolile legate de suprimarea bolilor de piele; sifilis; și sicoza, care este cauzată de suprimarea smochinului sau ceea ce este acum cunoscut sub numele de virusul papiloma uman. Hahnemann a descris efectele cronice ale bolilor bacteriene și virale în explicația sa despre miasme. În

discuția sa despre bolile virale, cum ar fi variola și alte boli epidemice, descrierile lui Hahnemann despre natura virusurilor și tratamentul acestora preced descoperirea lor cu 50 de ani. A fost contemporan cu Edward Jenner și i-a susținut utilizarea vaccinării împotriva variolei.

Mai recent, George Vithoulkas, un autor și profesor homeopat contemporan, a definit sănătatea pe trei niveluri: mental, emoțional și fizic. Mintea ar trebui să fie capabilă să funcționeze cu claritate, raționalitate, coerență și secvență logică. Ar trebui să fie capabil să se angajeze într-un serviciu creativ pentru binele altora, precum și pentru binele propriu, demonstrând o libertate de egoism și posesivitate. La nivel emoțional, ar trebui să existe o stare de seninătate lipsită de pasiune excesivă, stare care nu trebuie confundată cu lipsa de răspuns emoțional generată ca protecție împotriva vulnerabilității emoționale. În cele din urmă, la nivel fizic, ar trebui să existe libertate de durere. Persoana care se vindecă ar trebui să experimenteze un sentiment subiectiv de bine și o creștere progresivă a vitalității.12

Prescriptie medicala

Deoarece homeopatia este orientată spre administrarea unui singur medicament la un moment dat, este importantă prescrierea atentă. Prin aplicarea unor medicamente unice, medicii homeopati au reușit să înregistreze verificarea clinică a dovezilor și să strângă un corp impresionant de literatură.

Medicamentele homeopatice combinate au fost introduse ca remedii specifice pentru boli și, prin urmare, nu au reprezentat metode homeopate, deși multe studii susțin eficacitatea acestora.

Procesul de selectare a remediului corect implică atât studiul atent al simptomatologiei pacientului, cât și istoricul medical și potrivirea acestora cu remediul adecvat. Acest lucru necesită o înțelegere solidă a materiei medicale homeopatice (vezi secțiunea „Studiul materiei medicale").

Simptomele materiei medicale homeopatice sunt indexate în repertorii care au evoluat atât în cărți de referință, cât și în programe de analiză computerizată.

Farmacia homeopatică și selecția potenței

Aceasta duce la o discuție despre ceea ce a rămas cel mai mare mister al medicinei homeopatice (și sursa de ridicol și neînțelegere considerabilă): utilizarea substanțelor „potencizate".

Pe măsură ce Hahnemann și-a început cercetările, a descoperit că atunci când se tratează pacienții conform Legii Asemănărilor, a existat o agravare inițială a simptomelor, „criza de vindecare", atunci când se foloseau dozele mari tipice acelei epoci. El a încercat empiric să utilizeze diluții progresive ale medicamentelor, începând cu tincturi din plante și titrări cu zahăr din lapte pentru metale și săruri. El a făcut diluțiile în serie amestecând 1 picătură de tinctură cu 100 de picături de alcool, care apoi au fost „succuse" (agitate prin lovirea unei

suprafețe elastice) energic. El a descoperit că, odată cu creșterea diluției, severitatea agravării a scăzut, în timp ce pacientul continua să se îmbunătățească, adesea cu rezultate mai profunde și mai durabile. El a numit aceste remedii diluate „potencizate". Ca chimist analitic, era conștient de teoriile lui Avogadro (erau contemporane), dar a persistat să evalueze diluțiile dincolo de punctul în care putea fi detectată activitatea chimică.

Această provocare pentru înțelegerea actuală a mecanismului terapeutic a fost abordată de lucrători recenti, care au sugerat că proprietățile terapeutice ale remediului se află în impresia energetică pe care o fac asupra vehiculului de diluare (de obicei alcool și apă sau lactoză). Au fost utilizate diferite tehnici pentru a determina dacă există o diferență fizică între diluția potențiată și vehiculul nemodificat. Aceste studii au folosit spectroscopie ultravioletă, măsurători de conductivitate, spectroscopie în infraroșu, măsurători ale tensiunii superficiale, spectroscopie Ranian-Laser, rezonanță magnetică nucleară și alte metode. O mare parte din această lucrare a arătat vârfuri și jgheaburi regulate în activitate cu diluții progresive, iar Heintz a susținut că vârfurile corespund efectelor maxime găsite în studiile biologice pe care le-a raportat (vezi secțiunea „Cercetarea de bază").13

Mecanismul de acțiune

Până în prezent nu există o înțelegere concludentă a mecanismului de acțiune al procesului de potențare. Cu toate acestea, acest lucru nu a inhibat utilizarea potențelor, care au fost diluate cu un factor de 100 până la 100.000 de ori (10200.000). În acest moment, majoritatea explicațiilor pentru mecanismul potențelor homeopatice înalte sunt provizorii (cum ar fi postulatul că remediile acționează în rezonanță cu câmpurile magnetice ale corpului sau că proprietățile fizico-chimice ale apei pot fi modificate de un dizolvat și rămân așa chiar și în absența substanței dizolvate).14

Acest lucru nu a afectat practica clinică sau demonstrarea eficacității în studiile clinice mai mult decât a afectat utilizarea aspirinei, în ciuda faptului că descoperirea mecanismului său de acțiune prin modularea prostaglandinelor nu a avut loc până în anii 1980. Există multe forțe a căror natură poate fi recunoscută doar după rezultatele lor (de exemplu, gravitația). Aceste observații ale relațiilor, confirmări ale experienței, stau la baza unui sistem empiric. Medicina rămâne o artă în domeniul științei.

Interesant este că un grup care operează în cadrul Departamentului de Hematologie al Școlii de Farmacie din Bordeaux, Franța, a testat atât efectul aspirinei comune, cât și al preparatelor homeopate asupra pereților vasculari ai șobolanilor. Aspirina în concentrații mari (100 mg/kg) a indus o scădere a agregării plachetare (amplitudine și viteză), precum și o scădere a ariei trombilor (arterial și venos) și a numărului de emboli (arterial și venos).

Aspirina în doze ultra-scăzute (9, 15, 30 CH) a indus o creștere a agregării plachetare (amplitudine și viteză), precum și o creștere a zonei trombilor (arterial și venos) și a numărului de emboli (arterial și venos). Acțiunea antiagregantă și antitrombotică a aspirinei la concentrații mari (100 mg/kg) a fost inhibată prin injectarea concomitentă de aspirina 15 CH.15

Aceasta a confirmat observațiile lui Hahnemann privind efectele primare și secundare ale medicamentelor menționate în Organon.16 Bellavite a descris aceste efecte ca „compuși biologic activi (care) pot provoca efecte inverse sau paradoxale asupra unui sistem homeostatic complex atunci când fie dozele de compus, fie metodele de preparare și administrare, sunt modificate sensibilitatea sistemului țintă17, sau a sistemului țintă.”

Cercetările atât asupra efectelor farmacologice ale preparatelor homeopatice, cât și asupra efectelor paradoxe ale medicamentelor ortodoxe care confirmă prescrierea homeopatică a Legii Asemănărilor reprezintă un corp de literatură în creștere. Anumite substanțe farmacologice atunci când sunt testate în diluții mari acționează asupra acelorași sisteme biologice.19-25

Reacția la diluțiile mari poate fi, de asemenea, opusă unui medicament la diluții mici (de exemplu, agenții proinflamatori pot fi antiinflamatori la diluții mari).26'29

Efectele paradoxe ale medicamentelor stau la baza Legii Arndt-Schulz în farmacologie și hormeză. Legea Arndt-Schulz afirmă că stimulii slabi accelerează ușor activitatea vitală, stimulii medii puternici o ridică, cei puternici o suprimă, iar cei puternici o opresc.30

Southam și Erlich31 au raportat efectul stimulator al unui agent antifungic atunci când este utilizat în doze mici și au propus termenul „hormesis”. Hormeza este definită ca „efectul stimulator al concentrațiilor subinhibitoare ale oricărei substanțe toxice asupra oricărui organism.”32 Hormeza este considerată un fenomen nespecific care crește rezistența și creșterea organismului tratat. Există în toate organismele vii. Acest model de „acțiune-reacție” arată eficacitatea „activității vitale” în combaterea otravii într-un mod nespecific, deși sunt sintetizate și molecule de apărare specifice.33'38 Un model patologic modern și important a arătat că o singură doză de substanță imunosupresoare antitumorală (cisplatină) a indus o creștere a activității ucigașe activate de limfokine și a unor agenți wagnerstatici cu doze scăzute. a stimulat creșterea granulocitelor şi limfocitelor umane.40

Scopurile și metodele farmaciei homeopate își au rădăcinile în sistemele medicale paracelsiene și spagirice anterioare. Provocarea rămâne de a defini știința empirică homeopatică în contextul unei științe moderne. Este posibil ca homeopatia să prezinte o provocare pentru știința însăși, care va aduce noi modele pentru farmacologie. Provocarea mai centrală este ca homeopatia să descopere cum își poate aplica propriile metode critice pentru a dezvolta un serviciu de îngrijire a sănătății mai eficient.

Presupunerea că putem găsi substanțe în natură care pot modifica boala stă la baza istoriei medicinei și farmacologiei, totuși vindecarea rămâne un mister. Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma și dezvolta înțelegerea mecanismelor și validității medicamentelor homeopatice.

Determinarea potenței

În ceea ce privește practica clinică, au evoluat ghiduri generale pentru determinarea potenței. În cea de-a șasea ediție a Organonului, Hahnemann a recomandat să urceze treptat

scara potențelor. În paragraful 248, el a sugerat ca soluția medicinală să fie „succusată din nou cu utilizarea". În cazurile cronice, pacientul este îndrumat să ia câte o linguriță zilnic sau o dată la două zile, iar în bolile acute, de câte ori este nevoie. Dacă soluția este epuizată înainte ca problema să se atenueze, se utilizează următoarea diluție mai mare (dacă este încă indicată de tiparul simptomelor).41

Potențele superioare, a căror utilizare s-a dezvoltat în mare măsură în Statele Unite, se repetă mult mai rar și sunt în general rezervate practicianului cu experiență. Cu cât remediul este mai potentat, cu atât mai aproape trebuie să îndeplinească Legea asemănărilor (adică, acuratețea prescripției trebuie să fie mare pentru un efect curativ). Potențele mai mici sunt adesea repetate zilnic, în funcție de afecțiunea tratată.

Mai multe intervale de potențe includ scala zecimală, care utilizează o diluție de 1:10; scara centezimală, care se diluează 1:100; și potențele LM introduse în cea de-a șasea ediție a Organonului, folosind doze zilnice de 1:50.000 diluții.

Este important de menționat că ediția a șasea a fost indisponibilă până în 1924, la 76 de ani de la moartea lui Hahnemann. Aplicația clinică predominantă a potențelor homeopate se dezvoltase folosind o scară ascendentă. Se folosea o singură doză până la încetarea acțiunii sale, când se repeta aceeași potență. Când acea potență părea să nu mai demonstreze un efect de durată, a fost folosită o potență mai mare. Au existat discuții regulate între medicii cu potență scăzută și mare cu privire la cea mai eficientă metodă.

Studiul Materiei Medicale

Constantine Hering a declarat odată următoarele:

Simpla cunoaștere a principalelor simptome nu poate fi numită studierea materiei medicale, deși o punem la baza studiului nostru. Studiul materiei medicale trebuie privit și tratat exact în același mod ca cel al altor științe ale naturii.

Pentru a oferi o perspectivă asupra modului în care medicii homeopati organizează simptomele doveditoare în imagini clinice, tragem dintr-un eseu despre Sepia de EB Nash42:

Acesta este un alt remediu al nostru minunat despre care școala dominantă nu știe nimic, în afară de ceea ce au învățat de la noi. Sfera sa principală de acțiune pare să fie în abdomen și pelvis, în special la femei. Niciun remediu nu produce simptome mai puternice aici. Cităm de la observatori diferiți, dar la fel de buni.

Senzație de sprijin în jos în regiunea pelviană, cu dureri târâtoare din sacrum; sau senzație de punere în jos a tuturor organelor pelvine. (Hahnemann)

Dureri asemănătoare travaliului, însoțite de sentimentul ca și cum ar trebui să-și încrucișeze picioarele și să „stea aproape" pentru a împiedica ceva să iasă prin vagin. (Guernsey)

Durerea în uter, care poartă în jos, vine din spate în abdomen, provocând asuprirea respirației; traversează membrele pentru a preveni proeminența pieselor. (Hering)

Prolaps al uterului, al vaginului, cu presiune de parcă totul ar ieși. (Lippe)

Experiența și-a arătat valoarea în cazurile de ulcerație și congestie a orificiului și colului uterin. Utilizarea sa înlocuiește toate aplicațiile locale. (Dunham)

Nici o autoritate mai mare decât mărturia unită a acestor cinci dintre cei mai buni observatori ai noștri nu a putut fi adusă pentru a arăta acțiunea Sepiei asupra organelor pelvine.

Acum, când venim să examinăm dovezile din Enciclopedia lui Allen, aflăm că aceste simptome au fost produse în principal de Hahnemann și doveditorii săi, iar Hahnemann a susținut remediile doveditoare în secolul al 30-lea, iar unele dintre ele au fost produse până în al 200-lea, în special cele mai puternic verificate prin tipare cu fața neagră.

Mărturisim că nu putem înțelege cum atât de mulți pun la îndoială valoarea potențelor pentru dovedirea sau vindecarea Sepia, precum Sulful, afectează circulația generală într-un mod foarte marcat. Strălucările de căldură cu transpirație și leșin sunt aproape la fel de caracteristice acestui remediu ca și ale Sulphurului. Dar există, cu Sepia, mai susceptibile să li se asocieze simptomele pelvine deja date și, de asemenea, sunt mai susceptibile să apară în conjuncție cu climactericul. Într-adevăr, aceste fulgerări par adesea cu Sepia să înceapă în organele pelvine și de acolo să se răspândească peste corp.

Dar această neregularitate a circulației se extinde până la cea a Sulfului. Mâinile și picioarele sunt fierbinți alternativ, adică dacă picioarele sunt fierbinți, mâinile sunt reci și invers. Nu există atât de multă senzație de arsură cu Sepia, cât cu Sulful, dar există căldură reală, iar congestia venoasă, care pare a fi starea reală a organelor în care se simte rularea presiunii în jos și cetera, este, de asemenea, însoțită de multe pulsații și bătăi.

Această congestie locală a organelor pelvine nu este pur și simplu senzațională. În consecință, există deplasări reale, iar congestia prelungită are ca rezultat inflamații, ulcerații, leucorei și chiar afecțiuni maligne sau organizații canceroase. Indurația cu o senzație dureroasă de rigiditate în regiunea uterină este caracteristică.

Această congestie pelviană afectează și rectul într-un grad marcat. Rectul prolapsează, există o senzație de plinătate sau de o substanță străină ca de minge sau greutate și revărsare de umiditate din rect. Într-adevăr, simptomele rectale și anale sunt aproape la fel de puternice ca cele uterine și vaginale. Este imposibil de enumerat toate simptomele legate de tulburările circulatorii ale Sepia într-o astfel de lucrare, doar un studiu general al Materiei Medice poate face acest lucru.

Organele urinare apar pentru partea lor de simptome. Aceeași presiune și plinătate ca urmare a congestiei portalului ajunge aici. Vom continua acum să dăm ceea ce am descoperit a fi simptome deosebit de valoroase sub diferitele organe din această regiune. „Presiune asupra

vezicii urinare și micțiune frecventă cu tensiune în abdomenul inferior. " „Sediment în urină ca argila; ca și cum lut ars pe fundul vasului; urina foarte jignitoare (Indium), nu suportă să o aibă în cameră, este roșiatică sau poate fi sângeroasă. " Aceasta se găsește mai ales la femei. La copii există un simptom deosebit care a fost adesea verificat. „Copilul udă întotdeauna patul în timpul primului somn. "

Pe organele masculine l-am găsit deosebit de util în infecțiile cronice. Nu există prea multe scurgeri, dar poate câteva picături care lipesc orificiul uretrei dimineața; dar este atât de persistent și remediile obișnuite nu-l vor „uca. " În practica mea timpurie foloseam o injecție slabă de Sulfat de Zinc, dar mă enerva că nu o puteam folosi fără a apela la măsuri locale. Sepia o face în majoritatea cazurilor, iar Kali iodatum o va face în rest. Am, unde a existat o scurgere groasă de lungă durată și dorința și arsurile la urinare au continuat, de mai multe ori am terminat cazul cu Capsicum.

De regulă, această descărcare de veselie ușoară și pasivă, de lungă durată, este un rezultat al slăbiciunii organelor genitale masculine, așa cum este demonstrat de o flacciditate a organelor și de emisii seminale frecvente. Emisiile sunt subțiri și apoase. Sepia acoperă toate acestea și adesea. pune totul în drepturi într-un timp scurt.

Simptomele mentale ale Sepia sunt ca Pulsatilla, prin aceea că este tristă și plânge des fără să știe motivul. Așa că dacă într-o minte plină de lacrimi cu tulburări uterine Pulsatilla ar trebui să te eșueze, următorul remediu care trebuie studiat este Sepia. Dar există o altă stare de spirit care nu se regăsește la Pulsatilla sau la orice alt remediu în același grad, și anume că, deși nu există niciun semn de demență de la o leziune cerebrală reală, pacienta, contrar obiceiului ei obișnuit, devine indiferentă față de ocupația ei, munca ei casnică, familia ei sau confortul lor, chiar și față de cei pe care îi iubește cel mai mult. Acesta este un simptom foarte ciudat și o nota principală autentică pentru expoziția de Sepia.

Odată am vindecat un caz foarte încăpățânat de entero-colită (așa-zisa holera infantum), după eșecul complet a doi alopati eminenti, cu Sepia, simptomul principal fiind, mereu mai rău după ce am luat lapte. Scurgerea umezelii din anus își găsește remediul uneori aici, dar mai des în Antimonium crudum. Pacientul Sepia este foarte slab. O scurtă plimbare o obosește foarte tare. Ea leșină ușor din cauza frigului extrem și mănâncă, după ce s-a udat, de la mersul într-o trăsură, în timp ce stă în genunchi la biserică și în alte ocazii mărunte. Acest leșin, sau senzația de leșin de scufundare, poate fi întâlnit în timpul sarcinii, în patul copilului sau în timpul alăptării; sau, din nou, poate apărea după o muncă grea, cum ar fi „lucrarea de spălat rufe", așa că a ajuns să fie numit remediul „femei de spălat".

După cum se poate observa din acest fragment, indicațiile pentru un remediu sunt complexe, necesitând studiu și înțelegere.

CERCETARE ÎN HOMEOPATIE

Homeopatia a apărut din observații empirice și operează din dovezi clinice empirice și câmpuri descriptive fenomenologic. Samuel Hahnemann a fost primul care a folosit metodologia probelor, pentru a culege informații despre reacțiile subiecților sănătoși la

ingerarea unor cantități mici de substanțe. Atât studiile clinice, cât și cercetările de laborator, deși relativ rare și adesea neconcludente, indică eficacitatea și activitatea dincolo de placebo. Homeopatia s-a confruntat cu provocări atât pe plan științific, cât și pe cel politic, deoarece mecanismul său de acțiune este încă necunoscut. De exemplu, citând dintr-o recenzie recentă, „.conform teoriei farmacologice actuale, ar părea imposibil ca terapia homeopatică să aibă vreun efect asupra placebo". 43 Cu toate acestea, după cum spun autorii, „Totuși, ipotezele disponibile pentru un posibil mecanism de acțiune nu susțin că remediile homeopate acționează prin căi farmacologice, ci biofizice și toate includ ideea unei forme de transfer de informații."43 În ciuda adversarilor care susțin că cercetarea a determinat că homeopatia nu este altceva decât cercetarea placebo, folosindu-se din ce în ce mai mult de cercetarea homeopatică. dovezi interesante cu privire la efectele și eficacitatea substanțelor homeopate. Aceste dovezi, care au apărut din mai multe tipuri de cercetări, inclusiv dovezi, studii clinice și studii de laborator, ar putea converge în curând pentru a construi un caz promițător pentru impactul homeopatiei.

Dovezi dintr-un studiu de demonstrare modern

Deși în mod tradițional dovezile, numite și studii patogenetice, au implicat mai întâi doze materiale de substanțe, Hahnemann însuși, precum și cei de mai târziu, au efectuat studii doveditoare folosind potențe peste numărul lui Avogadro. Un studiu recent doveditor a furnizat dovezi convingătoare că dozele ultramoleculare de substanțe homeopate pot produce simptome diferite de placebo.44 Acest studiu experimental dublu-orb, controlat cu placebo a randomizat 25 de medici în trei grupuri care au primit 30 de doze CH potențiate de Natrum muriaticum sau Arsenicum album, sau un placebo identic. Toate substanțele erau peste numărul lui Avogadro în ceea ce privește diluția. Principalul parametru de rezultat a fost numărul de simptome specifice remediului per grup. Remediile propriu-zise în sine au fost alese aleatoriu dintr-o listă de 20 de remedii deja dovedite care sunt utilizate frecvent în practica homeopatică; această listă nu era cunoscută de subiecți sau de echipa de studiu, alții decât directorul studiului și farmacistul; cele două remedii selectate nu erau cunoscute de nimeni din echipa de studiu, inclusiv de directorul studiului. Participanții au fost sfătuiți să ingereze cinci globule de remediu în prima zi, apoi 2 x 5 în ziua a doua sau până la apariția simptomelor și apoi să își scrie simptomele într-un jurnal timp de 4 zile. Aceste simptome au fost compilate și revizuite de un expert homeopat independent, nevăzut de alocarea grupului, care a analizat fiecare simptom prin intermediul unui program de calculator pentru caracterul său tipic sau nu, pentru unul dintre cele două remedii testate. Rezultatele au arătat că simptomele tipice pentru respectivul remediu au fost semnificativ mai probabil să apară în ambele grupuri Natrum muriaticum sau Arsenicum album, în timp ce simptomele nespecifice au fost mai frecvente în grupul placebo ($P = 0,001$). Simptomele tipice raportate de subiecții care ingerau Arsenicum album au inclus „neliniște ciudată"; „dorință crescută de a înghiți"; „lipsa dorinței de a urina"; și „diaree țâșnată". Simptomele tipice raportate de subiecții care ingerau Natrum muriaticum au fost „dificultatea de concentrare"; „ușor vertij când este așezat"; „durere lacrimală în scalp"; „smucitură în ochiul drept"; și „crampele ca travaliul în abdomen".44 Această descoperire impresionantă a arătat că dozele nemateriale de substanțe produceau efecte

specifice și distinctive – caracteristice remediului – la subiecții care erau orbiți la ce remediu îl ingerau.

Studii clinice umane

Deși studiul de mai sus oferă dovezi pentru un efect al substanțelor homepatice ultramoleculare asupra organismului uman, ceea ce este de interes principal pentru oameni, și în special pentru clinicieni, este dacă astfel de efecte sunt terapeutice. Într-un studiu clasic timpuriu, Gibson și colab.45 au publicat un studiu clinic dublu-orb de tratament homeopat în artrita reumatoidă. Studiul de 3 luni a fost proiectat elegant prin faptul că prescrierea a fost individualizată la simptomele pacientului și a fost controlată, în mod dublu-orb, prin administrarea unei jumătăți dintre pacienți a remediului corect, iar restului un placebo. Toţi pacienții au continuat să utilizeze medicamente antiinflamatoare convenționale, nesteroidiene, iar grupul tratat a prezentat o îmbunătățire semnificativă a durerii subiective, a indicelui articular, a rigidității și a forței de prindere. Alte studii publicate au demonstrat eficacitatea tratamentului homeopat pentru tratamentul durerilor de cap, vânătăilor, simptomelor legate de cancer, tulburării de atenție-hiperactivitate la copii, astm, infecții ale căilor respiratorii superioare, otită medie, artrită, alergii, infertilitate masculină, gripă, insuficiență cardiacă, gripă, insuficiență cardiacă, herpes dobândită. sindrom, şi sindrom de oboseală cronică.46-83

Meta-analize și revizuiri sistematice ale studiilor clinice umane

În prezent, au fost efectuate sute de studii clinice umane, de diferite calități, cu rezultate atât pozitive, cât și negative. Metaanalizele și revizuirile sistematice au fost utile în identificarea tratamentelor promițătoare și a zonelor în care este nevoie de mai multe cercetări, astfel avansând domeniul.

În 1991, o meta-analiză a lui Kleijnen și colab.84 a fost publicată în British Medical Journal a unui total de 105 studii controlate. Calitatea studiilor a fost descrisă ca slabă pentru două treimi dintre cei examinați. Rezultate pozitive pentru tratamentul homeopat au fost găsite în 81 de studii, ceea ce a determinat autorii să afirme: „Dovezile din această revizuire ar fi probabil suficiente pentru a stabili homeopatia ca tratament obișnuit pentru anumite indicații".

În 1997, Linde et al85 au publicat o altă meta-analiză a 119 studii care au îndeplinit criteriile de includere; 89 au avut date adecvate pentru meta-analiză și au fost utilizate 2 seturi de studii pentru a evalua reproductibilitatea. Rata de cote combinată pentru cele 89 de studii a fost de 2,45 în favoarea homeopatiei, cu un raport de cote de 1,78 pentru cele 26 de studii de bună calitate. Autorii au concluzionat: „Rezultatele metaanalizei noastre nu sunt compatibile cu ipoteza că efectele clinice ale homeopatiei se datorează în întregime placebo".

Acumularea de dovezi începe să facă posibilă efectuarea de revizuiri sistematice pentru a evalua utilizarea homeopatiei pentru tratamentul unor afecțiuni specifice. De exemplu, într-o revizuire a tratamentului homeopatic al persoanelor cu virusul imunodeficienței umane

sau sindromul imunodeficienței dobândite, au fost identificate cinci studii clinice controlate, cu dovezi pentru îmbunătățirea numărului de CD4 și CD8 și beneficii specifice fizice, imunologice, neurologice, metabolice și de calitate a vieții. Autorul a concluzionat că homeopatia ar putea juca un rol util ca terapie adjuvantă în această afecțiune.82 Pilkington și colab.83 au examinat utilizarea homeopatiei pentru tulburările de anxietate și anxietate, concluzionand că homeopatia ar putea fi benefică. O cercetare deosebit de fructuoasă și pozitivă, pentru care există mai multe studii pozitive, este utilizarea homeopatiei pentru tratamentul alergiilor respiratorii.75

Studii de eficacitate umană

Cercetarea eficacității implică evaluarea utilității unui tratament în medii mai naturale sau din lumea reală. De exemplu, în timpul celui de-al Doilea Război Mondial, preparatele izopatice au fost administrate profilactic, iar terapiile homeopate au fost folosite în arsurile cu gaz muștar. O analiză statistică ulterioară a constatat că aceste tratamente au dat rezultate semnificative în comparație cu placebo. Remediile folosite au fost gazul muștar, Rhus toxicodendron și kali bichromium.13

Mai recent, Witt et al86 au evaluat modificările stării de sănătate ale pacienților cu boli cronice după 8 ani de tratament homeopat. Acest studiu de cohortă prospectiv, multicentric a implicat 103 practici homeopatice de îngrijire primară din Germania și Elveția; au fost studiati un total de 3709 pacienti, cele mai frecvente diagnostice fiind rinita alergica, cefaleea la adulti si dermatita atopica si infectiile multiple recurente la copii. Severitatea bolii a scăzut semnificativ în această perioadă, cu o îmbunătățire considerabilă a calității vieții fizice și mentale. Un alt studiu prospectiv observațional multicentric pe 129 de pacienți tratați homeopatic de 48 de medici pentru dureri de spate a găsit îmbunătățiri fizice susținute și a calității vieții, cu scăderea utilizării serviciilor convenționale de îngrijire a sănătății și terapiilor farmacologice. Severitatea migrenei a arătat o îmbunătățire marcată la 3 și 24 de luni, cu îmbunătățirea calității vieții și scăderea utilizării serviciilor de sănătate convenționale.88

Studii pe animale: cercetări de teren și de laborator

Într-un studiu acum clasic, Caulophyllum (în potența centezimală a treizecea) a fost administrat la 10 scroafe pentru a-și testa eficacitatea în controlul nașterilor morti. Rezultatele au arătat o scădere semnificativă statistic a numărului de născuți morti și au condus la un studiu mai amplu, necontrolat, într-un întreg efectiv. După 4 luni de terapie, mortalitatea purceilor a scăzut de la 20% la 2,6%.89

Cloudhury a obținut rezultate dramatice prin injectarea intraperitoneală la șoareci cu kali phosphoricum, calcarea phosphorica sau ferrum phosphorica (în potența a treizecea zecimală) la 12 zile după implantarea fibrosarcomului. Din cei 77 de șoareci tratați, 52% s-au vindecat și au supraviețuit mai mult de 1 an, în timp ce toți cei 77 de control au murit în decurs de 10 până la 15 zile.90

Scofield, în articolul său de recenzie, a discutat numeroase experimente cu oameni, animale și plante folosind tratament izopatic pentru otrăvire și leziuni hepatice experimentale și diverse studii in vitro.13

Au fost efectuate o serie de studii pentru a investiga capacitatea preparatelor homeopatice de a efectua fie eliminarea, fie consecințele substanțelor toxice.

Există dovezi bune că homeopatia poate fi eficientă în a ajuta la eliminarea și tratarea metalelor grele și a altor toxine. Au fost publicate studii privind arsenul, 91,92 bismut, 19,20,93 plumb, 94 mercur, 95,96 tetraclorură de carbon, 21,26 a-amanitina (din ciuperca Amanita phalloid.es)27 și agenți cancerigeni precum 2-acetilaminofluorenul și fenobarbitalul.

Utilizarea diluțiilor homeopate de hormoni și imunomodulatoare au demonstrat potențialul. Efectele imunostimulatoare ale diluțiilor mari ale hormonilor timici și interferonilor au fost demonstrate la șoareci de către grupul lui Bastide.27,98'101 Alte studii au demonstrat că cantități extrem de mici de antigene sunt specifice pentru imunomodulare.102'106 Într-un studiu, jumătate dintr-un grup de șoareci au primit preparate din reticuloză de țesuturi diferite de mitulareoză infecțioasă. diluții agitate în serie (SAD), dintre care trei erau peste numărul lui Avogadro în ceea ce privește conținutul molecular. Cealaltă jumătate din grupul de șoareci au primit diluanți de control. Toți șoarecii au fost apoi provocați cu doze letale de F. tularensis și evaluați pentru timpul până la moarte și numărul total de decese per grup. Preparatele SAD au dus la creșterea timpului mediu până la deces (18,6 față de 13,7 zile) și o scădere a mortalității (53% față de 75%). Efectul protector nu a fost legat de nivelul de diluție al substanței.106

Magnani și colab. au folosit un model de șoarece bine conceput pentru a examina activitatea de tip anxiolitic a mai multor potențe ale Gelsemium sempervirens ultra-diluat, în comparație cu medicamentul buspirona și placebo. Șoarecii tratați cu gelsemium au petrecut mai mult timp într-un compartiment iluminat (o măsură a anxietății reduse), similar cu efectele buspironei și semnificativ mai mare decât grupul placebo. Autorii au concluzionat că Gelsemium a acționat asupra reactivității emoționale a șoarecilor, cu efecte asemănătoare anxiolitice chiar și la diluții ultra-înalte.107

Acestea și alte astfel de rezultate dramatice au implicații uriașe în farmacie, imunologie și asistență medicală clinică, care necesită cercetare continuă.

Cercetare de bază

Datele clinice şi experimentale obţinute în studii despre efectul preparatelor homeopatice în afecţiuni inflamatorii prezintă un grad considerabil de reproductibilitate.108'112

Incapacitatea lui Ovelgonne și colab.113 și Hirst și colab.114 de a-și reproduce studiul publicat în revista Nature, folosind testul de degranulare a bazofilelor umane (HBDT) pentru a stabili capacitatea diluțiilor mari de a declanșa degranularea anti-imunoglobulinei-E a cauzat o distragere considerabilă de la alte cercetări mai credibile.

Brown și Ennis115 au folosit diferite metode pentru a demonstra eficacitatea diluțiilor mari de histamină pentru a inhiba activarea bazofilelor folosind HBDT. În loc să măsoare degranularea provocată de diluțiile ultramoleculare ale anti-imunoglobulinei-E, așa cum au făcut Ovelgonne și colab. și Hirst și colab., au examinat inhibarea activării bazofilelor prin diluții ultramoleculare de histamină.

Experimentele au folosit diluții ultramoleculare de histamină (15 până la 19 c), preparate prin vortexare (în loc de succuție).

Experimentul principal, realizat de toate laboratoarele, s-a bazat pe inhibarea activării bazofilelor măsurată prin degranulare. Experimentele de citometrie în flux la trei laboratoare au arătat rezultate compatibile, cu inhibarea activării de până la 43%. Aproape toate experimentele au arătat o inhibare semnificativă statistic a activării bazofilelor.116-119.

Studiul experimental al homeopatiei în alergologie120 a fost raportat in vivo,121-123 precum și in vitro.124-128.

Proprietățile fizice ale preparatelor homeopatice capătă o înțelegere considerabilă prin cercetare. Studiile au demonstrat că proprietățile fizico-chimice ale soluțiilor extrem de diluate (EDS) sunt diferite de cele ale apei pure netratate, în pofida compoziției chimice identice a celor două lichide.129-131 Aceleași concluzii au fost deduse de Lo.132,133 Rey134 a arătat că structura legăturilor de hidrogen în apă pură a fost diferită de cea a unei proceduri succesive de diluare, diluare și diluare. și nu a fost identic cum era de așteptat. Studiile recente privind proprietățile fizico-chimice ale apei au oferit dovezi că cel mai studiat lichid de departe, apa, prezintă încă proprietăți neașteptate.135-141 Lobyshev și colab.142 au arătat că concentrațiile scăzute și câmpurile electromagnetice pot produce realiniri la scară largă ale structurii sale, care pot fi fie reversibile, fie ireversibile. Din aceste studii se poate deduce că apa și soluțiile apoase sunt sisteme complexe, capabile de auto-organizare ca urmare a micilor perturbații de diferite feluri.

Întrebarea dacă apa poate menține „memoria” substanțelor dizolvate în EDS este cel mai bine înțeleasă prin înțelegerea caracteristicilor fizice ale apei și a capacității acesteia de a forma clustere și cristale stabile. Acest aspect al fizicii nu este studiat pe scară largă, dar este bine documentat.129-132,135,140,143.

Sukal și colab.144 au subliniat că moleculele de etanol, prin intermediul cărora substanțele homeopate potențate sunt preparate și stocate, se crede că promovează sau păstrează structurile apei din substanța potențată. Acești cercetători au examinat spectrele infraroșu cu transformată Fourier ale diferitelor substanțe homeopate ultra-diluate - Nux vomica 30C, Lycopodium 30C, Santonin, 30C, Cina 30C, Cina 206C și Cina 1006C - precum și mediile lor de diluare, 90% etanol și etanol. Potențele diferă între ele și față de mediile lor de diluare, în numărul de benzi vibraționale care se îndoaie oxigen-hidrogen, precum și numărul de undă, forma și jumătatea lățimii benzilor. Acest studiu a ilustrat faptul că globulele de zaharoză medicate utilizate în practica homeopatică pot păstra proprietăți spectrale specifice și pot fi

diferențiate unele de altele prin spectre infraroșu cu transformată Fourier în ceea ce privește banda vibrațională de îndoire oxigen-hidrogen.144

Astfel de studii meticulos concepute și executate ne aduc tot mai aproape de înțelegerea mecanismelor prin care poate funcționa homeopatia.

P REZUMAT

Homeopatia joacă un rol important în contextul medicinei naturiste moderne. Hahnemann a subliniat importanța stilului de viață în tratamentul pacientului. Unul dintre dictonele sale principale a fost să înlăture mai întâi obstacolele pentru vindecare, după cum a spus el:

Când luați un caz de boală cronică, trebuie să examinați și să cântăriți condițiile particulare ale activităților zilnice ale pacientului, obiceiurile de viață, dieta, situația domestică și așa mai departe. Ar trebui să se stabilească dacă există ceva în ele care poate cauza sau susține boala și să o elimine pentru a ajuta la vindecare.

Din păcate, homeopatia este, de asemenea, un sistem extrem de dificil de stăpânit, care necesită atât o înțelegere considerabilă a procesului de luare a cazului și a materiei medicale, cât și un timp extins de consultare cu pacientul. Prin urmare, a fost adesea aruncat, chiar și de către cei conștienți de eficacitatea sa. Deși s-au făcut încercări de a-l reduce la sisteme mai simple (de exemplu, desensibilizări alergice, vaccinări, săruri de celule Schuessler și preparate izopatice din țesuturi bolnave și metale grele), acestea nu sunt considerate strict homeopate decât dacă sunt prescrise în funcție de efectele lor asupra persoanelor sănătoase sau de observațiile confirmate ale simptomelor vindecate.

Cea mai mare provocare pentru homeopatie nu este modul în care se încadrează în paradigma științifică actuală, ci modul în care se încadrează în îngrijirea sănătății. Aceleași părtiniri împotriva homeopatiei au fost folosite împotriva altor abordări nonfarmacologice ale medicinei, inclusiv psihologia și medicina nutrițională.

Acceptarea largă în comunitatea homeopatică a programelor educaționale neacreditate a favorizat răspândirea homeopaților non-formați clinic. Școlile de medicină naturopată din Statele Unite au rămas una dintre puținele resurse pentru pregătirea clinică în homeopatie. Școlile de medicină homeopată din alte țări au menținut homeopatia în contextul pregătirii medicale și clinice.

Au existat multe stiluri individualizate de prescriere introduse în homeopatie care au creat breșe între diferiți practicieni. În plus, multe medicamente noi sunt introduse fără o verificare clinică adecvată. Din păcate, există puține forumuri pentru discursul critic în cadrul comunității homeopatice.

Diviziunile dintre diferitele școli de practică homeopatică sunt încercări de a pune idei noi împotriva unei concepții ortodoxe care urmărește doar să mențină integritatea principiilor dezvoltate de Hahnemann.

Un argument de bază al unora dintre aceste școli a fost că, deoarece o rețetă homeopatică nu ar trebui să se bazeze pe o anumită boală, pregătirea extinsă în științe medicale actuale nu ar fi primară. Cu toate acestea, aceasta ignoră o parte esențială a instrucțiunilor lui Hahnemann. În cel de-al treilea paragraf din Organon el a afirmat: „Medicul ar trebui să înțeleagă clar... ce este vindecabil în boli în general și în fiecare caz în particular; adică recunoașterea bolii".

Diagnosticul corect este primordial în înțelegerea contextului și patogenezei unei boli. Deci, nu ar fi posibil să se înțeleagă relația dintre multe dintre simptomele dovedirii medicamentelor, aplicarea lor clinică și evaluarea eficacității sau managementul ulterioar al cazului fără a înțelege natura bolii. Homeopatia este dovedită în contextul unei bune îngrijiri de sănătate. Este un sistem de terapie, nu un înlocuitor pentru standardele comune de diagnostic și îngrijire preventivă.

Homeopatia este reprezentativă pentru un principiu găsit în întreaga natură, iar rolul său în apariția conceptelor de rezonanță, constituție și holism este împărtășit în domeniile științei și vindecării. Homeopatia reprezintă un sistem holistic integrat de terapie naturală. Capacitatea sa de a aborda boala psihosomatică și patologia acută ca proces dinamic este unică. A rămas un sistem coerent, cu verificare clinică extinsă, timp de mai bine de 2 secole. Homeopatia este o metodă economică și eficientă care a fost stabilită ca parte integrantă a sistemului medical în multe țări. Odată cu renașterea interesului pentru medicina naturistă, această disciplină va fi, fără îndoială, folosită mai pe scară largă.

Coulter HL. Moștenire divizată: o istorie a schismei în gândirea medicală. Vol. 2. Washington, DC: Wehawken; 1977: 310.

Coulter HL. Moștenire divizată: o istorie a schismei în gândirea medicală. Vol. 2. Washington, DC: Wehawken; 1977:305.

Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, et al. Neuropatie senzorială din abuzul de piridoxină. N Engl J Med. 1983;309:445-448.

Hahnemann S. Organon de medicină. Retipărire. Los Angeles: JP Tarcher; 1980:par 42-50.

Isaacs A. Interferon. Sci Am. 1961;204:51-57.

Coulter HL. Influențe homeopate în terapia alopată din secolul al XIX-lea. Washington, DC: Am Inst Hom; 1973:39.

Boyd WA. Manual de patologie. a 8-a ed. Philadelphia: Lea & Febinger; 1970: 3-12.

Ghicitoare JM. Dioscoride despre farmacie și medicină. Austin, TX: University of Texas Press; 1985.

Pagel W. Paracelsus: o introducere în medicina filozofică în epoca Renașterii. New York: Karger; 1982.

Menninger K. Schimbarea conceptelor de boală. Ann Intern Med. 1948;29: 318-325.

Hahnemann S. Organon de medicină. Retipărire. Los Angeles: JP Tarcher; 1980: alin. 94.

Vithoulkas G. Știința homeopatiei. New York: Grove Press; 1979.

Scofield AM. Cercetare experimentală în homeopatie - o revizuire critică. Br Hom J. 1984;73:161-180:211-226.

Bellavite P, Signorini A. Homeopatia: o frontieră în știința medicală. Berkeley, CA: North Atlantic Books; 1995.

Acțiunea biologică a diluțiilor aspirinei, profesor Doutremepuich (Universitatea din Bordeaux, Franța). http:// www.boiron.com/en/htm/04-politique/ fondamentale.htm. Accesat la 30.09.2004.

Hahnemann S. Organon de Medicină. Retipărire. Los Angeles: JP Tarcher; 1980: alin. 64.

Bellavite P, Andrioli G, Lussignoli S, et al. O reevaluare științifică a „principiului similarității". Ipoteze Med. 1997;49:203-212.

Teixeira M. Utilizarea homeopatică a medicamentelor moderne: utilizarea efectului curativ de rebound. Ipoteze Med. 2003;60:276-283.

Lapp C, Wurmser L, Ney J. Mobilization de l'arsenic fixe chez le cobaye, sous l'action de doses infinitesimales d'arseniate de sodium. Terapie. 1955;10:625-638.

Lapp C, Wurmser L, Ney J. Doze infinitezimale de arseniat de sodiu care provoacă mobilizarea arsenicului fix la cobai. Terapie. 1955;10:625-638.

Bildet J, Aubin M, Baronnet S, et al. Resistance de la cellele hepatique du rat apres une intoxication infinitesimale au tetrachlorule de carbone. Homeopat pr. 1984;72:175-181.

Aubin M. Elements de pharmacology homeopathique. Homeopat pr. 1984;72:231-235.

Bastide M, Doucet-Jaboeuf M, Daurat V. Activitatea și cronofarmacologia dozelor foarte mici de induce imun fiziologic. Immunol Astăzi. 1985;6: 234-235.

Doutremepuich C, de Seze O, Anne MC, et al. Agregarea trombocitelor pe sânge integral după administrarea de acid acetilsalicilic în doze ultra-scăzute la voluntari sănătoși. Tromb Res. 1987;47:373-377.

Bonamin LV, Martinho KS, Nina AL,

et al. Diluțiile foarte mari de dexametazonă îi inhibă efectele farmacologice in vivo. Br Homeopath J. 2001;90: 198-203.

Guere JM, Saurel J, Aubin M, et al. Etude de l'action de differentes dilutions de phosphor sur l'hepatite toxique du rat. Homeopatie pr. 1984;72:199-204.

Guillemain J, Douylliez C, Bastide M, et al. Pharmacologie de l'infinitesimal. Homeopatie. 1987;4:35-46.

Bastide M. Semnale și imagini: lucrări selectate de la a 7-a și a 8-a întâlnire GIRI. Dordrecht, Țările de Jos: Kluwer Academic Publishers; 1997.

Poitevin B. Revizuirea studiilor experimentale în alergie. Br Homeopath J. 1998;87:89-89.

Leeser O. Sprijinul homeopatiei prin legea Arndt-Schulz. Hipocrate. 1953;24:417-421.

Southam CM, Erlich J. Efectele extractelor de duramen de cedru roșu de vest asupra anumitor ciuperci care se descompun în cultură. Fitopatologie. 1948;33:515-524.

Oberbaum M, Cambar J. Hormesis; efecte inverse dependente de doză ale dozelor mici și foarte mici. În: Endler PC, Schulte J, eds. Diluție ultra mare: fiziologie și fizică. Dordrecht, Țările de Jos: Kluwer Academic Publisher; 1994:5-19.

Bastide M, Lagache A. Este principiul similia legat de Legea Arndt-Schultz și hormesis? Lucrare prezentată la cel de-al 53-lea Congres al Ligii Internaționale de Medicină Homeopatică IHML, Amsterdam, Țările de Jos, aprilie 1998.

Stebbing AR. Hormeza de creștere: un produs secundar al controlului. Sănătate Fiz. 1987;52:543-547.

Stebbing AR. Hormesis: stimularea creșterii prin niveluri scăzute de inhibitori. Sci Total Environ. 1982;22:213-234.

Halm RP. Actualitate și Modernitate de la Recherche Experimentale en Homeopathie. Montpellier, Franța: Aceste doc. Pharm, Univ; 1993.

Van Wijk R, Wiegant FAC. Celulele de mamifere cultivate în cercetarea homeopatiei - principiul similar în auto-recuperarea. Utrecht, Olanda: University Utrecht Publisher; 1994.

Van Wijk R, Ooms H, Wiegant FAC, et al. O bază moleculară pentru înțelegerea beneficiilor de la dozele sub-dăunătoare de substanțe toxice; o abordare experimentală a conceptelor de hormesis și a legii similare homeopatice. Mediul Gestionează sănătatea. 1994;5:13-25.

Arinaga S, Adachi M, Karimine N, et al. Inducerea îmbunătățită a activității ucigașe activate de limfokine după o singură doză de cisplatină la pacienții cu cancer. Int J Imunofarmacol. 1994;16:519-524.

Wagner H, Kreher B, Jurcic K. Stimularea in vitro a granulocitelor și limfocitelor umane prin cantități pico- și femtograme de agenți citostatici. Arz- neimittelforschung. 1988;38:273-275.

Hahnemann S. Organon de medicină. Retipărire. Los Angeles: JP Tarcher; 1980:par 248.

Nash EB. Lideri în terapie homeopatică. a 6-a ed. Reprint New Delhi, India: Jain; 1982:200-206 (publicat prima dată în 1926).

McCarney RW, Linde K, Lasserson TJ. Homeopatie pentru astmul cronic. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice. 2004;1:CD000353.

Mollinger H, Schneider R, Walach H. Studiile patogenetice homeopatice produc simptome specifice diferite de placebo. Forsch Komplementmed. 2009;16:105-110.

Gibson RG, Gibson SL, MacNeill AD, et al. Terapia homeopatică în artrita reumatoidă: Evaluare prin studiu clinic terapeutic dublu-orb. Br J Clin Pharmacol. 1980;9:453-459.

Walach H, Jonas WB, Ives J, et al. Cercetări în homeopatie: stadiul tehnicii. JAltern Complementar Med. 2005;11:813-829.

Seeley BM, Denton AB, Ahn MS, și colab. Efectul Arnica montana homeopată asupra vânătăilor la liftinguri faciale. Chirurgie plastică facială cu arc. 2006;8:54-59.

Weatherley-Jones E, Nicholl JP, Thomas KJ și colab. Un studiu randomizat, controlat, triplu-orb privind eficacitatea tratamentului homeopatic pentru sindromul de oboseală cronică. J Psihosom Res. 2004;56:189-197.

Brigo B, Serpelloni G. Tratamentul homeopat al migrenelor. Berlin J Res Homeopatie. 1991;1:98-106.

Muscari-Tomaioli G, Allegri F, Miali E, et al. Studiu observațional al calității vieții la pacienții cu cefalee, care primesc tratament homeopat. Br Homeopath J. 2001;90:189-197.

Walach H, Haeusler W, Lowes T, et al. Tratamentul homeopat clasic al durerilor de cap cronice. Cefalalgie. 1997;17:119-126.

Ernst E. Profilaxia homeopatică a durerilor de cap și migrenei? O revizuire sistematică. J Gestionarea simptomelor durerii. 1999;18:353-357.

Walach H, Lowes T, Mussbach D, și colab. Efectele pe termen lung ale tratamentului homeopatic al durerilor de cap cronice: urmărire pe un an și analiză a seriilor de timp pentru un singur caz. Br Homeopath J. 2001;90: 63-72.

Frei H, Thurneysen A. Homeopatia în otita medie acută la copii: efect de tratament sau rezoluție spontană? Br Homeopath J. 2001;90:180-182.

Harrison H, Fixsen A, Vickers A.

O comparație randomizată a îngrijirii homeopatice și standard pentru tratamentul urechii lipici la copii. Complement Ther Med. 1999;7: 132-135.

Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Tratamentul homeopat al otitei medii acute la copii: un studiu preliminar randomizat controlat cu placebo. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:177-183.

Lamont J. Tratamentul homeopatic al tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție. Un studiu controlat. Br Homeopath J. 1997;86:196-200.

Frei H, Thurneysen A. Tratamentul copiilor hiperactivi: homeopatie și metilfenidat comparate într-un cadru familial. Br Homeopath J. 2001;90:183-188.

Gerhar I, Wallis E. Terapie homeopatică individualizată pentru infertilitatea masculină. Homeopatie. 2002;91:133-144.

Ferley JP, Zmirou D, D'Adhemar D, et al. O evaluare controlată a unui preparat homeopat în tratamentul sindromului asemănător gripei. Br J Clin Pharmacol. 1989;27:329-335.

Schroder D, Weiser M, Klein P. Eficacitatea unui preparat homeopat Crataegus în comparație cu terapia obișnuită pentru insuficiența cardiacă ușoară (NYHA II): rezultatele unui studiu de cohortă observațional. Eur J Insuficiență cardiacă. 2003;5:319-326.

Jenaer M, Henry MF, Garcia A, et al. Evaluarea 2LHERP în prevenirea recidivelor herpesului genital. Institutul Internațional 3IDI. Br Homeopath J. 2000;89:174-177.

Long L, Ernst E. Remedii homeopate pentru tratamentul osteoartritei: o revizuire sistematică. Br Homeopath J. 2001;90:37-43.

Strosser W, Weiser M. Pacienții cu gonartroză care câștigă mobilitatea spatelui: homeopat într-o comparație dublu orb. Biol Med. 2000;29:295-299.

Jonas WB, Linde K, Ramirez G. Homeopatie și boli reumatice. Rheum Dis Clin North Am. 2000;26:117-123.

Rastogi DP, Singh VP, Singh V, et al. Evaluarea terapiei homeopatice la 129 purtători asimptomatici de HIV. Br Homeopath J. 1993;82:4-8.

Rastogi DP, Singh V, Dey SK, et al. Un profil clinic al purtătorilor HIV. Un studiu de 3 ani (rezumat). A doua Conferință Internațională privind SIDA în Asia și Pacific, noiembrie 1992.

Rastogi DP, Singh V, Dey SK, et al. Medicamente homeopatice ca imunomodulatori (rezumat). A 10-a Conferință Internațională privind SIDA=STD, august 1995.

Rastogi DP, Singh VP, Singh V. Evaluarea rolului imunorestorator al medicamentelor homeopatice în HIV/SIDA (rezumat). A 3-a Conferință Internațională privind SIDA în Asia și Pacific, septembrie 1994.

Danninger T, Gallenberger K, Kraeling J. Modificări imunologice la probands sănătoși și la pacienții infectați cu HIV după administrarea orală a Staphylococcus aureus 12c: un studiu pilot. Br Homeopath J. 2000;89:106-115.

Wiesenauer M, Ludtke R. Tratamentul polinozei cu galphimia glauca

D4 - un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb. Fitomedicina. 1995;2:3-6.

Kahn J. Remediu homeopat ameliorează simptomele astmului alergic. Tribuna Medicală. 1995; ianuarie 5:11.

Matusiewicz R, Wasniewuki J, Sterna Bazanska A, et al. Behandlung des chronischen Asthma bronchiale mit einem homoopathischen Komplexmittel. Erfahrungsheilkunde. 1999;48:367-374.

Matusiewicz R. Tratamentul homeopatic al astmului dependent de corticosteroizi: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Biomed Ther. 1997;15:117-122.

Ullman D, Frass M. O revizuire a cercetării homeopatice în tratamentul alergiilor respiratorii. Altern Med Rev. 2010;15:48-56.

Poitevin B. Revizuirea studiilor experimentale în alergie. Br Homeopath J. 1998;87:89-99.

Reilly DT, Taylor MA, McSharry C, et al. Este homeopatia un răspuns placebo? Test controlat al potenței homeopatice, cu polen în febra fânului ca model. Lancet. 1986;2:881-886.

Taylor MA, Reilly D, Llewellyn-Jones RH, et al. Studiu controlat randomizat al homeopatiei versus placebo în rinita alergică perenă, cu o prezentare generală a patru serii de studii. BMJ. 2000;321:471-476.

Weiser M, Clasen BPE. Studiu controlat dublu-orb al unui medicament homeopat pentru sinuzită. Biol Ther. 1995;13:4-11.

de Lange de Klerk ES, Blommers J, Kuik DJ, et al. Efectul medicamentelor homeopatice asupra sarcinii zilnice a simptomelor la copiii cu infecții recurente ale tractului respirator superior. BMJ. 1994;309:1329-1332.

Taylor MA, Reilly D, Llewellyn-Jones RH, et al. Studiu controlat randomizat al homeopatiei versus placebo în rinita alergică perenă, cu o prezentare generală a patru serii de studii. BMJ. 2000;321:471-476:erra- tum în BMJ 2000;321:733.

Ullman D. Studii clinice controlate care evaluează tratamentul homeopatic al persoanelor cu virusul imunodeficienței umane sau sindromul imunodeficienței dobândite. J Altern Complementar Med. 2003;9:133-141.

Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H,

et al. Homeopatie pentru anxietate și tulburări de anxietate: o revizuire sistematică a literaturii. Homeopatie. 2006;95:151-162.

Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Studii clinice de homeopatie. BMJ. 1991;302:316-323.

Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Efectele clinice ale homeopatiei au efecte placebo? O meta-analiză a studiilor controlate cu placebo. Lancet. 1997;350:834-843.

Witt CM, Ludtke R, Mengler și colab. Cât de sănătoși sunt bolnavii cronici după opt ani de tratament homeopat? Rezultatele unui studiu observațional pe termen lung. BMC Sănătate Publică. 2008;8:413-421.

Witt CM, Ludtke R, Baur R, et al. Tratamentul homeopatic al pacienților cu dureri lombare cronice. Un studiu observațional prospectiv cu 2 ani de urmărire. Clin J Pain. 2009;25:334-338.

Witt CM, Ludtke R, Willich SN. Tratamentul homeopatic al pacienților cu migrenă: un studiu observațional prospectiv cu o perioadă de urmărire de 2 ani.

J Altern Complementar Med. 2010;16:347-355.

Ziua CE. Controlul nașterilor morti la porci prin homeopatie. Vet Rec. 1984;114:216.

Choudhury H. Vindecarea cancerului la șoareci experimentali cu anumite săruri biochimice. Br Homeopath J. 1980;69:168-170.

Cazin JC, Cazin M, Gaborit JL, et al. Un studiu al efectului diluțiilor zecimale și centezimale ale arsenului asupra reținerii și mobilizării arsenului la șobolan. Hum Toxicol. 1987;6:315-320.

Banerjee P, Bhattacharyya SS, Pathak S, și colab. Dovezi ale potențialelor de protecție ale microdozelor de trioxid de arsen diluat ultra-înalt la șoarecii care au primit injecții repetate cu trioxid de arsen. eCAM. 2009:1-10.

Cazin JC, Cazin M, Chaoui A, et al. Influența mai multor factori fizici asupra activității dozelor ultra mici. În: Doutremepuich C, ed. Doze ultra mici. Londra: Taylor & Francis; 1991:69-80.

Fisher P, House I, Belon P, et al. Influența remediului homeopat plumbum metallicum asupra cineticii de excreție a plumbului la șobolani. Hum Toxicol. 1987;6:321-324.

Cambar J, Desmouliere A, Cal JC, et al. Mise en evidence de l'effet protecteur de dilutions homeopathiques de Mercurius corrosivus vis-a-vis de la mortalite au chlorure mercurique chez la souris. Ann Homeopat pr. 1983;5:6-12.

Guillemain J, Cal JC, Desmouliere A, et al. Efect protecteur de diluții homeopatice de metal nefrotoxice față de o intoxicare cu mercurie. Cahiers Biotherapie. 1984;81(suppl):27-34.

De Gerlache J, Lans M. Modularea experimentală a carcinogenezei hepatice de șobolan prin doze ultra scăzute de agenți cancerigeni. În: Doutremepuich C, ed. Doze ultra mici. Londra: Taylor & Francis; 1991:17-26.

Doucet-Jaboeuf M, Guillemain G, Piechaczyk M, et al. Evaluarea dozei limite d'activite du facteur thymique serique. CR Acad Sci Paris. 1982;295:283-286.

Doucet-Jaboeuf M, Pelegrin A, Cot MC, et al. Variații sezoniere ale răspunsului imun umoral la șoareci după administrarea de hormoni timici. Ann Rev de Chronopharmacol. vol. 1. Oxford: Pergamon Press; 1984:231-234.

Bastide M, Daurat V, Doucet-Jaboeuf M, et al. Activitatea imunomodulatoare a dozelor foarte mici de timulină la șoareci. Int J Immunother. 1987;3:191-200.

Daurat V, Dorfman P, Bastide M. Activitatea imunomodulatoare a dozelor mici de interferon alfa, beta la șoareci. Biomed Pharmacother. 1988;42:197-206.

Weisman Z, Topper R, Oberbaum M și colab. Imunomodularea răspunsului imun specific la KLH prin diluția mare a antigenului. (Rezumat 19). Lucrările celei de-a 5-a întâlniri GIRI, Paris, 20-30 noiembrie 1991.

Bentwich Z, Weisman Z, Topper R, și colab. Răspuns imun specific la diluții mari de KLH; transferul de informații imunologice. Bornoroni C, ed. Omeomed 92. Bologna: Editrice Compositori; 1993:9-14.

Larue F, Cal JC, Guilleman J, et al. Influence du facteur dilution sur l'effet protecteur de Mercurius Corrosivus vis-a-vis de la toxicite induite par le chorure mercurique chez la souris. Homeopatie pr. 1985;73:375-380.

Vischniac I. Influence des doses infinite simales de plomb sur l'evolution de l'intoxication au plomb chez l'animal. Homeopatie pr. 1965;53:21-33.

Jonas WB, Dillner DK. Protecția șoarecilor de infecția cu tularemie cu diluții agitate în serie ultra-scăzute preparate din țesut infectat cu Francisella tularensis.

J Sci Exploration. 2000;14:35-52.

Magnani P, Conforti A, Zanolin E, et al. Studiu doză-efect al Gelsemium sempervirens în diluții mari asupra răspunsurilor legate de anxietate la șoareci. Psihofarmacol. 2010;210:533-545.

Davenas E, Poitevin B, Benveniste J. Efectul asupra macrofagelor peritoneale de șoarece ale diluțiilor foarte mari de siliciu administrate oral. Eur J Pharmacol. 1987;135:313-319.

Sainte-Laudy J, Belon P. Analiza activității imunosupresoare a diluțiilor în serie ale histaminei asupra activării bazofilelor umane prin citometrie în flux. Inflamm Res. 1996;45(suppl 1): s33-s34.

Bildet J, Guyot M, Bonnini F, et al. [Efectul diluțiilor de virus Apis mellifica și Apium asupra eritemului indus de lumina ultravioletă la cobai.] Ann Pharmacol Fr. 1989;47:24-32: [franceză].

Oberbaum M, Weisman Z, Kakinkovich A, et al. Vindecarea rănilor cronice efectuată pe urechile șoarecelui folosind silice (Sio2) ca remediu homeopat. Bastide M, ed. Semnale și imagini. Dordrecht, Țările de Jos: Kluwer Academic Publishers; 1997:191-199.

Belon P, Cumps J, Ennis M, et al. Inhibarea degranulării bazofilelor umane prin diluții succesive de histamină: rezultatele unui studiu multicentric european. Inflamm Res. 1999;48(suppl 1):S17-S18.

Ovelgonne JH, Bol AW, Hop WC și colab. Agitarea mecanică a antiserului foarte diluat împotriva IgE nu are niciun efect asupra proprietăților de colorare a bazofilelor. Experienta. 1992;48:504-508.

Hirst SJ, Hayes NA, Burridge J, et al. Degranularea bazofilelor umane nu este declanșată de antiserul foarte diluat împotriva IgE. Natură. 1993;366:525-527.

Brown V, Ennis M. Analiza citometrică în flux a activării bazofilelor: inhibarea de către histamină la concentrații convenționale și homeopate. Inflamm Res. 2001;50:S47-S48.

Belon P, Cumps J, Ennis M, et al. Inhibarea degranulării bazofilelor umane prin diluții succesive de histamină: rezultatele unui studiu multicentric european. Inflamm Res. 1999;48:S17-S18.

Belon P, Cumps J, Ennis M, et al. Diluțiile histaminei modulează activitatea bazofilelor. Inflamm Res. 2004;53:181-188.

Fisher P. Un reper pentru cercetarea fundamentală în homeopatie. Homeopatie. 2004;93:162-163.

Sainte-Laudy (Franța), profesorul Mannaionni (Universitatea din Florența, Italia), profesorul Ennis (Universitatea Queen, Belfast). Efectul diluțiilor antigenelor și al diverșilor factori biologici asupra activității leucocitelor bazofile. http://www.boiron.com/en/htm/04-politique/fondamentale_03.htm. Accesat la 8.10.2004.

Poitevin B. Studiu experimental al homeopatiei în alergologie. Br Homeopath J. 1998;87:154-164.

Linde K, Jonas WB, Melchart D și colab. Revizuirea critică și meta-analiză a diluțiilor agitate în serie în toxicologie experimentală. Hum Exp Toxicol. 1994;13:481-492.

Endler PC, Pongratz W, Kastberger G, et al. Efectul tiroxinei agitate foarte diluate asupra activității de cățărare a broaștelor. Vet Hum Toxicol. 1994;36:56-59.

Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Meka-ouche M, et al. Efectele bursectomiei embrionare și ale administrării in ovo de bursină foarte diluată asupra răspunsurilor adrenocorticotrope și imune ale puiilor. Int J Immunother. 1993;9:169-180.

Boyd WE, Brit M. Dovezi biochimice și biologice ale activității potențelor înalte. Br Homeopath J. 1954;44:7-44.

Davenas E, Beauvais F, Amara J, et al. Degranularea bazofilelor umane declanșată de antiser foarte diluat împotriva IgE. Natură. 1988;333:816-818.

Sainte-Laudy J, Belon P. Analiza activității imunosupresoare a diluțiilor în serie ale histaminei asupra activării bazofilelor umane prin citometrie în flux. Inflamm Res. 1996;45(suppl 1):S33-S34.

Jonas W, Lin Y, Tortella F. Neuroprotecție împotriva toxicității glutamatului cu doză ultra-scăzută de glutamat. Neuroraport. 2001;12:335-339.

Vickers AJ. Replicarea independentă a cercetării preclinice în homeopatie: o revizuire sistematică. Forsch Komplementa- rmed. 1999;6:311-320.

Elia V, Niccoli M. Termodinamica soluțiilor extrem de diluate. Ann NY Acad Sci. 1999;879:241-248.

Elia V, Niccoli M. Noi proprietăți fizico-chimice ale apei induse de tratamente mecanice. J Therm Anal Calorim. 2000;61:527-537.

Elia V, Niccoli M. Noi proprietăți fizico-chimice ale soluțiilor apoase extrem de diluate. J Therm Anal Calorim. 2004;75:815-836.

Lo SY. Stare anormală a gheții. Mod Phys Lett B. 1996;10:909-919.

Lo SY, Lo A, Chong LW și colab. Proprietățile fizice ale apei cu structuri IE. Mod Phys Lett B. 1996;10:921-930.

Rey L. Termoluminiscența diluțiilor ultra-înalte de clorură de litiu și clorură de sodiu. Physica A. 2003;323:67-74.

Mishima O, Stanley HE. Topirea gheții indusă de decompresie IV și tranziția lichid-lichid în apă. Natură. 1998;392:164-168.

Wourtersen S, Emmerichs U, Bakker HJ. Spectroscopie cu pompă-sondă IR cu femtosecundă a apei lichide: dovezi pentru o structură cu două componente. Ştiinţă. 1997;278:658-660.

Robinson GW, Cho CH, Gellene GI. Misterele indicelui de refracție al apei. J Phys Chem B. 2000;104:7179-7182.

Woutersen S, Bakker HJ. Transfer intermolecular rezonant al energiei vibraționale în apa lichidă. Natură. 1999;402:507-509.

Gregory JK, Clary DC, Liu K și colab. Momentul dipol al apei în grupuri de apă. Ştiinţă. 1997;275:814-817.

Ropp J, Lawrence C, Farrar TC, et al. Mișcarea de rotație în apa lichidă este anizotropă: un studiu de rezonanță magnetică nucleară și dinamică moleculară. J Am Chem Soc. 2001;123:8047-8052.

Errington JR, Debenedetti PG. Relația dintre ordinea structurală și anomaliile apei lichide. Natură. 2001;409:318-321.

Lobyshev VI, Shikhlinskaya RE, Ryzhikov BD. Dovezi experimentale pentru luminiscența intrinsecă a apei. J Mol Liquids. 1999;82:73-81.

Elia V, Baiano S, Duro I, et al. Proprietăți fizico-chimice permanente ale soluțiilor apoase extrem de diluate de medicamente homeopatice. Homeopatie. 2004;93:144-150.

Sukul NC, Ghosh S, Sukul A, et al. Variația spectrelor infraroșu cu transformată Fourier ale unor potențe homeopate și mediile lor de diluare. J Altern Complementar Med. 2005;11:807-812.

LITTURĂ A MULTE

Secțiunea de cercetare a acestui capitol este profund îndatorată lucrărilor lui Peter Fisher, editor al British Homeopathic Journal, Madeleine Bastide, Paolo Bellavite și Andrea Signorini. Pregătirea clinică primită de primul autor de la Alan Sutherland și Marion Belle Rood a continuat să fie fundamentul practicii sănătoase și inspirația pentru a susține studiul în filosofia naturii.

Cărţi

Bastide M. Semnale și imagini. Dordrecht, Olanda: Kluwer Academic Publishers; 1997.

Bellavite P, Signorini A. Homeopatia, o frontieră în știința medicală. Berkeley, CA: North Atlantic Books; 1995.

Boerke W. Pocket manual of materia medical with repertory, 1936. Reprint. New Delhi, India: Jain; 1982.

Clark J. Dicţionar de materie medicală practică. Vol. 1-3, 1900. Retipărire. Essex, Anglia: Științe ale Sănătății; 1962.

Edzard E, Hahn EG. Homeopatia, o evaluare critică. Oxford, Anglia: Butterworth Heinemann; 1998.

Hahnemann S. Boli cronice: natura lor specifică și tratamentul homeopat. New York: Wm Radde; 1845.

Hahnemann S. Organon de medicină. Los Angeles: JP Tharcher; 1982.

Kent JT. Materia medicala. Philadelphia: P Blakiston; 1900.

Lange A. Ajungerea la rădăcină: tratarea celei mai profunde surse de boală. Berkeley: North Atlantic Books; 2002.

Nash EB. Leaders in homeopathic therapeutics, 1898. Reprint. New Delhi, India: Jain; 1983.

Roberts HA. Principiile si arta vindecarii prin homeopatie. Essex, Anglia: Științe ale Sănătății. 1942.

Jurnalele

Homeopatie, anterior British Homeopathic Journal; Jurnalul oficial al Facultății de Homeopatie, Londra.

Homeopathic Links, Jurnalul Internațional de Homeopatie Clasică.

Simillimum, Jurnalul Academiei Homeopatice a Medicilor Naturopati.

The American Homeopath, Journal of the North American Society of Homeopaths.

The Homeopath, Journal of the Society of Homeopaths (Marea Britanie).

Resurse Web

Ad Hom. Departamentele Academice de Homeopatie de la Spitalul Homeopat din Glasgow. Site-ul web www.adhom.com.

British Homeopathic Library este o bibliotecă și un serviciu de informare dedicat cercetării și practicii homeopatiei. Site-ul web http://dspace.dial.pipex.com/ hom-inform/index.shtml.

HOMINT Documentaţie Sistem Informaţional VSM. Alkmaar (Olanda)/DHU, Karlsruhe (Germania) care conține 35.000 de referințe, articole majore, reviste homeopatice, căutare de literatură la cerere. Arjo Bol, specialist în informații VSM/Susanne Rehm, DHU. E-mail vsm@gn.apc.org.

Baza de date de resurse educaţionale homepatice. Compilat de Dr. Russell Malcolm de la Spitalul Homeopat din Glasgow. E-mail ghl@gn.apc.org.

Hidroterapie

Aimee Huyck, ND, PT și Kate Broderick, JD, ND, LAc

p INTRODUCERE

Hidroterapia poate fi definită ca utilizarea apei, sub oricare dintre formele sale, pentru menţinerea sănătăţii sau pentru tratarea bolilor. Este o piatră de temelie a terapiei naturiste, bazându-se pe rădăcinile vitaliste ale tradiției de vindecare a naturii, deoarece stimulează mecanismele inerente de auto-vindecare ale organismului. Puterea hidroterapiei este demonstrată de persistența utilizării ei în prezent, la două secole după ce a fost prima dată sistematizată ca modalitate terapeutică în medicina occidentală. Colegiile și universitățile de naturopatie predau în mod universal hidroterapia ca modalitate terapeutică de bază și o folosesc în clinicile lor de predare în medicină generală, medicină

fizică și schimburi specializate de hidroterapie. Medicii naturisti care practică hidroterapie folosesc pe scară largă în practicile lor, cu unii medici noti, cum ar fi Cathy Rogers, ND; Nancy Welliver, ND; și Letitia Dick-Kronenberg, ND; având practici de lungă durată care pun accent pe hidroterapie ca modalitate terapeutică primară. În plus, mulți studenți de la diferitele colegii și universități naturiste caută preceptorat și educație suplimentară specifică hidroterapiei, precum și organizează cluburi din campus concepute pentru a oferi studenților o mai mare expunere și experiență cu acest medicament puternic.

În capitolul său original din prima ediție a Textbook of Naturopathic Medicine, Dr. Barry a scris: „Deși una dintre cele mai vechi terapii cunoscute, ea [hidroterapia] a primit puțină atenție din partea comunității de cercetare, mai ales recent. O mare parte din informațiile prezentate aici sunt compilate din lucrări mai vechi care, deși le lipsește cuantificarea disponibilă cu tehnologia actuală, arată o atenție remarcabilă la efectele clinice și răspunsul pacientului.” Ceea ce aceste lucrări mai vechi ne spun despre utilizările și efectele hidroterapiei și detaliile specifice ale mijloacelor folosite este de neprețuit, iar medicii care practică hidroterapie își vor găsi cea mai mare eficacitate prin extragerea înțelepciunii practicanților inițiali ai hidroterapiei occidentale. De exemplu, individualizarea unui anumit tratament pentru a se potrivi cu vitalitatea, sau lipsa acestuia, la fiecare pacient, trebuie luată în considerare pentru ca tratamentele să aibă cel mai mare impact. Această nevoie de individualizare este cea care, ca și alte aspecte ale medicinei holistice, încurcă desfășurarea cercetării moderne în hidroterapie. Cu toate acestea, în ultimii câțiva ani, atenția a crescut în jurul subiectului cercetării și practicii hidroterapiei.

p ISTORIE

Fiind una dintre metodele antice de tratament, hidroterapia a fost folosită pentru a trata bolile și rănile de multe popoare diferite, inclusiv egipteni, asirieni, perși, greci, evrei, hinduși și chinezi. De exemplu, în Riga Veda, în jurul anului 1500 î.Hr., citim că „apa vindecă strălucirea febrei”.

Hipocrate a folosit în mod extensiv hidroterapia în jurul anului 400 î.Hr., iar scrierile sale despre băi conțin unele dintre cele mai vechi dicte despre utilizările terapeutice ale apei1:

În general, se potrivește mai bine cu cazurile de pneumonie decât în febrele aprinse; pentru ca baia calmeaza durerile in lateral, piept si spate; taie sputa, promoveaza

expectorația, îmbunătățește respirația și atenuează lasitudinea; deoarece calmează articulațiile și pielea exterioară și este diuretic, îndepărtează greutatea capului și umezește nasul.

După cum arată aceste scrieri timpurii, efectele vindecătoare ale apei au fost observate și utilizate terapeutic timp de secole înainte de mișcarea modernă de hidroterapie. Hidroterapia modernă a avut mulți colaboratori, inclusiv Sir John Floyer, William Winternitz, Johann Schroth, Johann Hahn și JH Rausse, pentru a numi câțiva.

Naturopatia a apărut din mișcarea hidroterapiei, care își are rădăcinile în doi hidroterapeuţi proeminenţi: Vincent Priessnitz din Austria și părintele Sebastian Kneipp din Bavaria. Nici unul nu avea pregătire medicală formală, dar și-au învățat meseria prin experiență personală și observaţie inteligentă. Priessnitz a observat animale rănite scăldându-se în apă rece și a fost inspirat să-și vindece propriile coaste rupte folosind comprese reci. Părintele Kneipp și-a vindecat tuberculoza după ce a citit Prelegerile lui Johann Hahn despre puterea minunată de vindecare a apei proaspete.

Priessnitz și-a deschis prima instituție de hidroterapie la Grafenburg în 1826 și a tratat cu succes peste 40.000 de oameni cu pierderi mici de vieţi. Mulţi dintre pacienţii săi erau foarte bolnavi și nu puteau fi ajutaţi de medici. A fost arestat de multe ori pentru că practica medicina fără o pregătire adecvată, dar în cele din urmă i s-au acordat toate privilegiile unui medic deoarece tratamentele sale erau atât de eficiente.

Părintele Kneipp a devenit preot hirotonit în 1852 și a fost repartizat ca capelan într-un număr de parohii. A început să folosească cura cu apă pentru a-și trata enoriașii care nu au putut fi ajutaţi de medici. Deși conducătorii bisericii nu au aprobat practicile lui și i-au interzis să continue, totuși el a continuat. A fost transferat la Worishofen, unde au devenit cunoscute succesele sale, iar oameni au venit din aproape și de departe pentru a primi leacul. Nu a plătit niciodată pentru serviciile sale, crezând că îngrijirea ar trebui să fie disponibilă pentru oricine are nevoie. Prima sa carte, My Water Cure, a fost scrisă pentru oamenii obișnuiţi într-un limbaj clar și simplu și este un excelent manual de instruire pentru oricine este interesat de hidroterapie astăzi.

Filosofia lui Priessnitz privind vindecarea apei a fost adusă în Statele Unite la mijlocul secolului al XIX-lea. Joel Shew, un medic din New York, a studiat cu Priessnitz și s-a întors în Statele Unite pentru a înființa un institut de hidropatie pe baza învățăturilor sale. Un asociat al lui Shew, Russell Trall, MD, și-a început propriul institut de hidroterapie în Manhattan în anii 1850 și mai târziu a publicat Enciclopedia Hidropatică. John Harvey Kellogg a urmat cursurile institutului Trall și, în 1900, a publicat Rational Hydrotherapy2, în care a analizat efectele fiziologice și terapeutice ale apei, împreună cu o discuție extinsă despre tehnicile hidroterapeutice.

Au existat și alți indivizi noti care au fost influențați de filozofia de vindecare a apei a lui Priessnitz. Robert și William Wesselhoeft au studiat cu Priessnitz și au deschis un sanatoriu în Vermont, după ce au emigrat în Statele Unite din Germania. David Ruggles, un aboliționist de culoare care a fost tratat de familia Wesselhoefts, și-a deschis propria clinică; Patronii săi au inclus colegii aboliţionişti Sojourner Truth și William Lloyd Garrison. Mary Gove Nichols, o femeie refuzată orice educație formală, dar cu un interes puternic pentru știința medicală și hotărâre de a învăța, și-a deschis propriul institut la New York în 1845. A studiat atât cu Wesselhoeft, cât și cu Joel Shew.

Benedict Lust, considerat a fi părintele naturistului, a fost tratat cu succes de părintele Kneipp și a fost însărcinat cu introducerea curei cu apă în Statele Unite. Lust a combinat cu succes cura cu apă cu alte modalități de vindecare a naturii, punând bazele medicinei

naturiste. Henry Lindlahr, un bancher bogat din SUA, care suferă de diabet, a vizitat Kneipp după ce medicii lui i-au spus că nu pot face nimic pentru el. I s-a pus o dietă strictă și un regim zilnic de tratamente cu apă rece. Odată vindecat, s-a întors în Statele Unite, a terminat pregătirea medicală și a deschis un sanatoriu la Chicago în 1906. El a crezut că vis medicatrix naturae este adevăratul medic și a scris Nature Cure,3 ghidul definitiv pentru filosofia și practica medicinei de vindecare a naturii.

Otis G. Carroll, unul dintre strămoșii moderni ai medicinei naturiste, a studiat cu Lindlahr și Alex Ledoux, un alt student al lui Sebastian Kneipp. El a fost pionierul hidroterapiei constituționale, combinarea compreselor cu stimularea electrică, crezând că această terapie a schimbat constituția celulelor corpului. Munca lui Carroll a fost continuată de Harold Dick, medic naturist din Spokane, Washington. Fiica lui, Letitia Dick-Kronenberg, a lucrat cu tatăl ei după ce și-a terminat studiile la Colegiul Național de Medicină Naturopată și continuă să practice și să predea practicile de hidroterapie transmise ei.

Hidroterapia are o istorie lungă și bogată, iar medicina naturistă își are rădăcinile în practica sa. Astfel, este încă predat în instituțiile de învățământ naturiste și practicat în clinicile lor de predare asociate ca o modalitate naturistă fundamentală extrem de eficientă.

TABELUL 40-1 Comparația efectelor caldului și frigului asupra mai multor sisteme ale corpului

RECE

HCI, clorhidrat.

Modificat din Kellogg JH. Hidroterapia rațională, ed 4, Battle Creek, MI: Modern Medicine, 1923:721-722.

Repetarea aplicațiilor este o altă variabilă importantă de luat în considerare atunci când se aplică tratamente revulsive. O serie de trei aplicații calde/reci par să fie practice. Majoritatea indivizilor prezintă o reacție în scădere la aplicațiile repetate de frig.

Efectul revulsiv este ideal pentru tratarea situatiilor care se prezinta in primul rand ca congestie, de exemplu, folosirea alternantei de comprese calde/reci pe fata pentru congestie sinusurilor. Ca un puternic decongestionant, efectul revulsiv acționează și ca un analgezic pentru durerea rezultată din congestie. Datorită stimulării marcate a circulației locale, tratamentul revulsiv este o procedură hidroterapeutică excepțional de eficientă și una dintre cele mai utile în general, având în vedere simplitatea sa.

Efectul derivat

Congestia poate fi tratată și folosind efectul derivat, care mută sângele dintr-o zonă a corpului în alta. Acest efect se obține cel mai bine prin utilizarea prelungită fie a frigului, fie a căldurii, în funcție de dacă doriți să atrageți sânge într-o zonă (aplicare la cald) sau să scoateți sângele dintr-o zonă (aplicare la rece). De exemplu, aplicarea prelungită a căldurii la picioare, ca și în cazul unei băi fierbinți pentru picioare, va reduce congestia la nivelul

capului prin creșterea BF la picioare. Alternativ, o compresă rece poate fi aplicată pe frunte sau pe spatele gâtului pentru a limita BF în cap, sau cele două tratamente pot fi combinate pentru un efect și mai mare. Această formă de tratament este adesea destul de eficientă pentru anumite forme de dureri de cap congestive.

Efect de reflex spinal

O aplicare locală suficient de intensă de cald sau frig nu afectează doar zona imediată a pielii, ci provoacă și modificări fiziologice la distanță, mediate prin arcurile reflexe spinale (vezi Moor7), oferind astfel un mijloc de afectare a unei zone îndepărtate a corpului printr-o aplicare locală. Aceste efecte au fost observate cu atenție de-a lungul multor ani și au condus la o cartografiere care corelează fiecare zonă de suprafață cu o zonă internă și/sau organ corespunzătoare. Majoritatea textelor despre hidroterapie conțin o astfel de diagramă.2,7

Hewlett,8 Stewart,9 și Briscoe10 au observat toți modificări ale BF la brațul și mâna opusă atunci când un braț și o mână au fost introduse în apă caldă sau rece. Poulton11 a demonstrat că funcția esofagiană ar putea fi influențată de iritația pielii peste stern. Bing și Tobiassen12 au arătat relații reflexe între pielea peretelui abdominal și colon. Ei au demonstrat, de asemenea, o relație reflexă între plămâni și pielea peretelui toracic.

Fisher și Solomon13 au declarat: „căldura aplicată extern nu numai că scade fluxul sanguin intestinal, dar și motilitatea intestinală și scade secreția de acid în stomac, în timp ce frigul are efectul opus". Acesta este un exemplu de efect contrar, în care efectul reflex este opusul celui observat în zona reflexă locală a pielii (adică căldura locală crește BF la pielea locală, dar scade BF la organele reflexe).

Tabelele 40-2 până la 40-4 prezintă unele dintre efectele reflexe observate ale procedurilor hidroterapeutice.7

Efect de circulație colaterală

Efectul de circulație colaterală poate fi considerat un caz special al efectului derivat.2 În uz general, efectul derivat implică modificări ale volumului sanguin de la o zonă a corpului la alta, așa cum sa discutat anterior. Efectul de circulație colaterală, în schimb, ia în considerare mai specific efectele circulatorii locale asupra ramurilor colaterale profunde (mai degrabă decât superficiale) ale aceleiași artere.

Având în vedere modelele circulatorii ale unei părți mari a corpului, cum ar fi coapsa, este clar că atât zonele superficiale, cât și cele profunde sunt

TABELUL 40-2 Efectele reflexe ale căldurii prelungite

TABELUL 40-3 Efectele reflexe ale răcelii prelungite

furnizate de aceeași arteră. O aplicare fierbinte în această zonă dilată vasele de suprafață, atrăgând sânge în zonele superficiale și concomitent scăzând BF în zonele profunde. O aplicare rece provoacă efectul opus. Compresele și fomentările locale sunt cele mai frecvent utilizate tehnici pentru a afecta modificările circulatorii colaterale.

Reflexul trunchiului arterial

Efectul reflex al trunchiului arterial este un caz special al efectului reflex general.2 Răceala prelungită aplicată peste trunchiul unei artere produce contracția arterei și a ramurilor acesteia distale de aplicare. Aplicațiile prelungite la cald au efectul opus, producând dilatație în patul arterial distal. De exemplu, aplicarea rece prelungită peste artera femurală din zona inghinală va scădea BF la un picior sau gleznă cu o leziune acută care implică fie hemoragie internă, fie externă. După faza acută, aplicațiile prelungite la cald pot fi folosite pentru a crește circulația și pentru a accelera vindecarea părții rănite.

Efectele locale și sistemice ale aplicațiilor la rece

Aplicațiile locale la rece produc vasoconstricție în țesuturile locale, ducând la scăderea circulației locale. Dacă aplicarea la rece este lungă, intensă și acoperă o suprafață suficient de mare, o încetinire

TABELUL 40-4 Efectele reflexe ale răcelii scurte

a circulației generale poate apărea. Migrarea leucocitelor și agenților inflamatori din sistemul vascular în țesuturile locale și activitatea metabolică locală sunt scăzute, ceea ce duce la un răspuns de vindecare mai moderat la leziuni acute. Vitezele de conducere nervoasă sunt diminuate, ducând la scăderea senzației, inclusiv a durerii, precum și la încetinirea răspunsului motor. Țesutul muscular tinde să se contracte, iar țesuturile conjunctive devin mai puțin plastice. Astfel, aplicațiile la rece pot ajuta la tonificarea țesutului muscular, ducând la beneficii precum creșterea tonusului sfincterului urinar. Aplicațiile generale ale frigului sunt hipotermice și produc o vasoconstricție periferică cu șuntare a sângelui spre miez.

Temperaturile apei sub 50°F sunt considerate foarte reci și pot fi epuizate pentru mulți pacienți dacă sunt utilizate în general, deși pachetele de gheață pot fi un tratament local eficient pentru umflare și durere. Temperaturile între 50°F și 70°F sunt considerate reci și sunt adesea intervalul mai dorit pentru multe tratamente cu apă rece.

Aplicațiile la rece sunt adesea prescrise pentru ameliorarea durerii. Saeki5 a descoperit că aplicațiile reci, dar nu fierbinți, sunt utile în ameliorarea senzațiilor de durere înțepătoare induse experimental la subiecții de studiu. Senzațiile de durere au fost măsurate pe scara analogă vizuală și au fost măsurate, de asemenea, nivelul BF al pielii și al conductanței pielii (SCL). Aplicațiile la rece au scăzut durerea, BF și SCL, în timp ce aplicațiile calde au crescut durerea, BF și SCL.

În 2002, a fost publicat un mic studiu (19 pacienți) intitulat „Pentru a evalua efectul aplicării locale de gheață asupra duratei și severității artritei acute cu gută”14. Ambele grupuri de tratament și de control au primit prednison oral 30 mg redus la 0 mg peste

zile și colchicină 0,6 mg pe zi. Grupul de tratament a primit zilnic aplicații de gheață, în timp ce grupul de control nu a primit. După

zile, participanții grupului de tratament au avut o reducere semnificativă a durerii în comparație cu grupul de control.

Apa rece este foarte eficientă în scăderea temperaturii corpului cauzată de febră cauzată de boală sau de creșterea temperaturii centrale din expunere sau exerciții fizice. Spingarea la rece a fost adesea recomandată pentru reducerea febrei la copii. Două articole publicate în 199715,16 au comparat utilizarea bureților cu antipireticele orale. Ambele studii au concluzionat că buretele a fost mai eficientă decât medicamentele în primele 30 de minute, dar după aceea, medicamentele antipiretice au fost mai eficiente. Acest lucru are sens, deoarece este nevoie de timp pentru ca medicamentele să fie absorbite și să circule în organism, în timp ce organismul răspunde imediat la aplicarea apei pe piele. Unul dintre preceptele primare ale medicinei naturiste este de a lucra cu vis medicatrix naturae, iar febra este unul dintre răspunsurile organismului la o boală acută, ajutând în procesul de vindecare. Lindlahr a declarat: „Fiecare așa-numita boală acută este rezultatul unui efort de curățare și vindecare al naturii.”3 Beneficiul spongării pentru a reduce febra față de utilizarea medicamentelor antipiretice este capacitatea de a controla mai bine cât de mult reducem febra, dacă este deloc.

După o aplicare la rece, apare un efect secundar sau indirect, numit și „reacție”. Acest efect este în contrast cu efectele primare, întrucât organismul răspunde în timp la scăderea generală a circulației din aplicarea frigului. Efectele secundare includ vasodilatația periferică, creșterea circulației globulelor albe și roșii din sânge, metabolismul crescut, tonusul muscular crescut și senzația de vigoare și bunăstare. Dacă aplicarea la rece este una scurtă, reacția urmează rapid, intensitatea acesteia reflectând intensitatea (adică, răceala) aplicării. Reacția la o aplicare scurtă la rece produce o încetinire a ritmului cardiac cu o creștere ușoară a tensiunii arteriale. Efectele secundare sunt cele utilizate în principal în tratamentele neacute cu apă rece.

Efectele locale și sistemice ale aplicațiilor fierbinți

Căldura poate fi aplicată corpului în diferite moduri, inclusiv pachete fierbinți, fomentări, aburi, băi și dușuri. Toate aplicațiile la cald produc răspunsuri fiziologice care sunt încercări ale corpului de a elimina căldura pentru a preveni o creștere dăunătoare a temperaturilor locale și sistemice. Efectele produse de aplicațiile la cald depind de modul, temperatura și durata aplicării și de starea pacientului.

Apa la 98 ° F sau mai sus este în general percepută ca fierbinte, iar apa mai mare de 104 ° F este considerată foarte fierbinte. La 120 ° F, o baie de imersie devine insuportabilă, deși zone mici ale corpului, cum ar fi mâna, pot fi condiționate să suporte o temperatură cu 10 °

până la 15 ° mai mare pentru perioade scurte. Membranele mucoase, spre deosebire de piele, pot rezista la temperaturi de până la 135 ° F, ceea ce explică capacitatea noastră de a bea lichide foarte fierbinți sau de a beneficia de tratamentul prin inhalare cu abur. Deși expunerea la temperaturile ridicate ale căzilor cu hidromasaj și saunelor a devenit destul de populară în ultimii ani, Kneipp, Preissnitz și Kellogg credeau cu toții că utilizarea repetată și prelungită ar putea slăbi individul dacă nu este contracarată de aplicații reci reci, cum ar fi dușurile sau abluțiile.2

Aplicațiile locale fierbinți au ca rezultat vasodilatație, cu creșterea BF capilară, livrarea de oxigen către țesuturi, activitatea metabolică locală și migrarea limfocitelor prin pereții vaselor și în țesuturile locale. Transpirația locală este crescută și are loc relaxarea musculară. Căldura umedă intensă aplicată pentru o perioadă lungă de timp (câteva minute) are o adâncime de penetrare care nu depășește aproximativ 3,4 cm. BF crescut prin zonă transportă căldura condusă în țesuturi de la o aplicare fierbinte și limitează adâncimea de penetrare. (Acest efect „asemănător unui radiator” poate fi depășit prin aplicații mai intense de căldură și poate avea loc distrugerea profundă a țesuturilor.)

Aplicațiile generale calde pot avea efecte dramatice asupra sistemului cardiovascular. Dilatarea periferică are loc cu o creștere marcată a BF (până la 400%), a frecvenței pulsului (6 până la 10 bătăi/min la creșterea temperaturii corpului cu 1° F) și a presiunii pulsului și o scădere a volumului inimii. Frecvența respiratorie crește cu 5 până la 6 respirații/min la o creștere de 1° F a temperaturii corpului. Hiperventilația poate apărea și duce la alcaloză respiratorie. Volumul sanguin crește ca urmare a captării fluidelor din țesuturi, ducând la scăderea hematocritului. O leucopenie tranzitorie apare în primele câteva minute după un tratament cu hipertermie, urmată ulterior de leucocitoză. Transpirația crește, ceea ce duce la o pierdere de apă, sare, uree, acid uric, creatinină, sulfați, acid lactic și alți metaboliți.

Un studiu din 2009 asupra pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă a arătat îmbunătățirea funcției cardiace biventriculare, creșterea debitului, scăderea ritmului cardiac și scăderea tensiunii arteriale în timpul terapiei cu apă caldă pe o perioadă de 8 săptămâni. Efectele benefice au fost găsite semnificative statistic în timpul terapiei, dar nu au schimbat funcția cardiacă în general. Autorii au concluzionat că terapia cu apă caldă este sigură pentru pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă.17 În mod similar, un studiu din 2003 a arătat îmbunătățirea stării de spirit, a capacității fizice, a plăcerii și a simptomelor legate de insuficiența cardiacă (subiectivă), precum și scăderi semnificative ale ritmului cardiac și ale produsului ritm-presiune în repaus la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Acest studiu a folosit băi cu apă caldă și apă rece, ceea ce ar putea explica efectul terapeutic susținut.18

Pe lângă aplicațiile locale calde discutate în secțiunile anterioare, aplicațiile locale calde sunt comune și variate. De exemplu, a fost adesea prescrisă inhalarea de abur pentru tratamentul răcelii comune. Patru studii19-22 publicate între 1987 și 1994 au demonstrat beneficiul inhalării de abur pentru simptomele nazale, unul dintre aceste studii21 demonstrând o scădere a mediatorilor inflamatori în țesuturile locale.

Un studiu recent al tratamentului hipertrofiei benigne de prostată folosind termoterapie a demonstrat o scădere semnificativă a obstrucției vezicii urinare prin utilizarea apei încălzite într-un sistem de cateter cu buclă închisă. Studiile mici care examinează terapia termică par să demonstreze beneficiile semnificației clinice și merită o evaluare suplimentară.”

Medicii nu se gândesc în mod normal la aplicații fierbinți în tratamentul leziunilor sportive acute. Cu toate acestea, un studiu recent25 a comparat utilizarea hipertermiei cu ultrasunetele terapeutice. Comparând 21 de pacienți randomizati cu leziuni musculare acute de diferite locuri și severitate cu 19 martori, cercetătorii au descoperit că, după 2 săptămâni de tratament, grupul cu hipertermie a avut durere semnificativ mai mică și rezoluție mai rapidă a hematomului.

Prezența febrei a fost mult timp asociată cu o supraviețuire mai bună și o durată mai scurtă a bolii în cazurile de infecție. Deși conceptul de modulare a febrei în bolile acute folosind buretele mai degrabă decât antipiretice a fost discutat anterior, hidroterapia poate fi folosită și pentru a crește sau induce febra în infecțiile acute sau cronice pentru a imita sau crește capacitatea naturală de luptă împotriva infecțiilor a organismului. Multe studii au demonstrat cauzele acestui răspuns benefic. Patru studii revizuite pentru acest capitol26-29 au demonstrat activarea și mobilizarea celulelor mononucleare din sânge cu tratamente pentru hipertermie. Unul dintre aceste studii26 a demonstrat o creștere semnificativă a cortizolului seric, a norepinefrinei plasmatice și a epinefrinei plasmatice și a emis ipoteza că acești hormoni de stres crescuti sunt responsabili pentru creșterea celulelor mononucleare. Un studiu28 a concluzionat că „expresia Hsp70 indusă de febră poate proteja monocitele atunci când se confruntă cu mediatori inflamatori citotoxici, îmbunătățind astfel cursul bolii”.

P GHID GENERAL PENTRU HIDROTERAPIE

Prima regulă a hidroterapiei este aceeași ca pentru orice terapie: tratați întreaga persoană. Aceasta implică luarea în considerare a tuturor aspectelor, inclusiv istoricul medical, starea curentă, medicamentele curente și orice alte informații relevante.

Utilizați tratamentele de hidroterapie într-o manieră coordonată și integrată cu orice tratament sau medicamente pe care persoana le primește.

Pentru a oferi un tratament cât mai precis posibil, clasificați pacientul în funcție de vârstă, severitatea problemelor, vitalitate, stare emoțională, stare circulatorie etc. Temperatura corpului unui pacient, împreună cu senzația generală subiectivă de căldură sau frig, ar trebui să fie folosită ca un ghid pentru cât de intens ar trebui să fie căldura sau frigul utilizat într-un tratament. Fiți deosebit de atenți cu persoanele tinere sau vârstnice și cu persoanele care au frig, au probleme cardiace, sunt slăbite sau debilitate, sunt obezi sau au alte compromisuri fizice severe.

Dacă un pacient devine răcit în timpul unui tratament, poate fi necesar să se oprească tratamentul și să se încălzească persoana. Uneori poate fi suficient să încălziți persoana (prin băuturi calde, frecări, pături suplimentare sau o sticlă cu apă fierbinte până la

picioare) în timp ce continuați tratamentul. Dacă persoana nu reușește să se încălzească după aceste încercări, atunci opriți tratamentele și încălziți-o. Nu permiteți niciodată unui pacient să se răcească până la punctul de a tremura.

După un tratament de hidroterapie, evitați căldura sau frigul excesiv și/sau curentele de aer. Pacientul trebuie să fie îmbrăcat călduros, dar nu excesiv.

Cel mai bine este să faceți tratamentul la un moment optim al zilei pentru acel pacient. Cel mai bine este să faceți tratamente înainte de masă sau cel puțin o oră după masă.

Ca și în cazul oricărei terapii, este important să practicați hidroterapia cu un ochi critic, notând reacții neobișnuite și efecte fiziologice. Mulți parametri fiziologici, cum ar fi chimia urinei și componentele microscopice, greutatea specifică, temperatura corpului și nivelurile de zahăr din sânge, pot fi ușor monitorizați și înregistrați în timpul tratamentului. Aceste informații ajută la optimizarea protocoalelor de tratament, stimulează cercetările ulterioare și validează hidroterapia ca modalitate terapeutică eficientă și utilă.

Precauții și contraindicații

Deși procedurile hidroterapeutice sunt, în general, cu forță redusă și tratamente blânde, ele pot produce în unele situații efecte neașteptate sau nedorite. Aceste efecte pot fi rezultatul unor tratamente aplicate necorespunzător, dar pot, în unele cazuri, să rezulte pur și simplu din reacția individului la tratament. Ele pot fi, pe termen lung, benefice. Ori de câte ori o persoană experimentează un efect nedorit după un tratament, terapeutul ar trebui să revizuiască durata tratamentului, intensitatea și caracterul adecvat pentru individ. Dacă sunt luate în considerare mai multe tratamente, este posibil să fie nevoie să fie ajustate pentru a modula efectele.

Unele dintre posibilele efecte secundare ale tratamentelor de hidroterapie sunt dureri de cap, vertij, nervozitate, dureri, insomnie, hiperventilație, greață, palpitații, amețeli și frig. În cele mai multe cazuri, aceste efecte sunt autolimitate și adesea răspund bine la intervenții simple și/sau odihnă.

Dacă un pacient are o reacție adversă, întrerupeți tratamentul și evaluați nevoile pacientului. Dacă pacienții sunt răcoriți, încălziți-i; dacă aveți amețeli sau amețeli, asigurați-vă că sunt bine hidratați, evaluați pentru scăderea zahărului din sânge și lăsați-le să se odihnească. Dacă se plânge de dureri de cap sau greață, pacientul ar putea fi detoxifiant, așa că încurajează-ți multă apă și odihnă. Antrenarea persoanei în exerciții de respirație profundă și lentă timp de câteva minute o relaxează adesea și scade reacția.30 Ca în cazul oricărui tratament, folosiți raționamentul profesional cu privire la semnificația și cauza răspunsului pacientului și folosiți intervenția adecvată. Deși reacțiile nedorite pot apărea în timpul sau imediat după tratamente, ele pot apărea și după 24 de ore. Prin urmare, este important ca practicienii să fie disponibili pentru pacienți în timpul orelor în afara serviciului.

Sarcina

Ce să faci sau să iei în timpul sarcinii este întotdeauna o preocupare. Scăldatul în apă fierbinte nu face excepție. Ridge și Budd,31 într-o scrisoare adresată editorului New England Journal of Medicine, au rezumat aceste preocupări și au concluzionat „că pentru femeile însărcinate (sau potențial însărcinate) care folosesc o piscină spa la o temperatură a apei de 40 ° C (104 ° F), orice imersie mai lungă de 10 minute poate fi prea lungă.

Hipertensiune arterială și boli cardiovasculare

Două studii publicate în 19 9 832,33 nu au demonstrat efecte cardiovasculare adverse de la scăldat în apă peste 40 ° C și un răspuns la stresul termic nu este diferit de subiecții normotensivi.

Cancer

Un efect sinergic a fost demonstrat cu hipertermia și tratamentele cu radiații administrate în îngrijirea cancerului. Orice pacient care primește radioterapie nu trebuie tratat fără discernământ concomitent cu hipertermie.

Diabet

Pentru persoanele cu diabet zaharat insulino-dependent, aplicarea căldurii la extremități trebuie abordată cu prudență. După cum sa discutat anterior, creșterea BF cu aplicarea la cald servește pentru a conduce căldura departe de zona de aplicare. La diabeticii cu circulație deficitară la extremități, căldura este disipată mai puțin, iar temperatura locală a țesuturilor crește mai mult decât în țesuturile cu circulație normală. Este mai sigur să folosiți temperaturi mai puțin extreme la persoanele cu circulație afectată. În plus, aplicarea căldurii crește metabolismul tisular. În cazul circulației afectate, nevoile metabolice ale țesuturilor pot depăși rapid nutrienții și oxigenul disponibil din sânge, iar celulele pot muri din cauza epuizării oxigenului.30 Prin urmare, aplicațiile foarte fierbinți la extremități sunt în general contraindicate la diabetici, în timp ce aplicațiile ușoare până la moderat calde pot fi destul de eficiente pentru îmbunătățirea circulației și creșterea vindecării ulcerului diabetic.

Pentru diabeticii cu afecțiuni în care o aplicare fierbinte la picioare ar fi în mod normal tratamentul de elecție, dar este contraindicat pentru pacient, o compresă fierbinte mare la nivelul abdomenului inferior, inghinal și coapse poate fi utilizată în schimb pentru a obține o reacție reflexă la extremitățile inferioare.

Diabeticii pot prezenta, de asemenea, neuropatii periferice care le scad capacitatea de a simți căldura, crescând astfel posibilitatea de a provoca o arsură cu aplicații fierbinți. De asemenea, persoanele cu leziuni sau boli neurologice trebuie, de asemenea, tratate cu prudență în timpul aplicărilor fierbinți și să fie ghidate să testeze apa cu o parte a corpului care nu are senzație scăzută.

Compresele sunt denumite în mod obișnuit prin zona corpului pe care sunt aplicate, cum ar fi gâtul, capul, articulația, trunchiul sau membrul.

Comprese și pachete reci

O compresă rece constă dintr-o cârpă stoarsă din apă rece sau cu gheață și apoi aplicată pe corp. Unii practicieni pot adăuga substanțe dizolvate în apă, cum ar fi sărurile. Ierburile pot fi, de asemenea, folosite pentru a crea un efect mai specific al compresei. Unele ierburi utilizate în mod obișnuit sunt floarea de fân, paiul de ovăz și schinduful, preparate sub formă de ceaiuri în care sunt înmuiate cârpele de compresă. Un pachet rece este folosit dacă scopul este de a răci țesuturile mai agresiv. Pachetele pot fi făcute din gheață pisată sau achiziționate ca pachete de gel disponibile în comerț, care sunt răcite în congelator.

Compresele reci sunt reînnoite frecvent (la fiecare una până la cinci minute) pentru a menține efectul de frig primar, în timp ce pachetele rămân reci mai mult timp. Temperatura unei comprese reci depinde de problema specifică tratată, precum și de starea de sănătate a pacientului. În general, cu cât aplicarea este mai rece, cu atât perioada de aplicare este mai scurtă.

Compresa sau compresa rece are în primul rând un efect vasoconstrictiv, atât local, cât și distal. Datorită acestui efect, poate fi utilizat pentru a preveni sau ameliora congestia, pentru a reduce BF într-o zonă, pentru a preveni edemul după leziune, pentru a inhiba inflamația și pentru a calma durerea din cauza congestiei. Poate fi folosit și pentru a reduce temperatura corpului atunci când este aplicat pe o zonă mare a corpului. Compresele reci nu trebuie utilizate local la o persoană care are frig sau care are pleurită, sinuzită sau astm bronșic acut, deoarece aceste afecțiuni pot fi grav agravate.

Comprese fierbinți și fomentări

Compresa fierbinte este o aplicare prelungită a căldurii umede pe o zonă locală a corpului. O fomentare este un tip special de compresă fierbinte care asigură expunerea prelungită la o temperatură mai ridicată.

Compresele și fomentările fierbinți au mai multe efecte terapeutice. În situațiile de durere rezultată din spasm, acestea pot crea un efect analgezic, deși acest lucru nu este valabil pentru durerea rezultată din congestie. Ele creează, de asemenea, un efect derivat, crescând BF la periferie, scăzând astfel congestia internă. Prin aplicarea unor comprese scurte, intens fierbinți, se poate obține un efect de stimulare. Aceasta poate fi folosită pentru a crește BF la o parte, pentru a stimula anumite funcții ale organelor, pentru a reduce altele și pentru a produce încălzirea și relaxarea țesuturilor. Compresele ușor fierbinți pot fi benefice pentru efectele lor sedative în tratarea insomniei, a tensiunii nervoase și a spasmelor musculare ușoare.

Compresele destul de fierbinți pot fi aplicate direct pe suprafața pielii, cu grijă pentru a nu arde sau tresări pacientul. La tratarea persoanelor în vârstă sau a celor cu funcție neurologică afectată, edem sau circulație scăzută, trebuie luată o atenție deosebită. Fomentările sunt de obicei aplicate la temperaturi care nu sunt tolerate direct pe piele și, prin urmare, trebuie aplicate peste un prosop de baie.

Comprese de încălzire

Compresa de încălzire, cunoscută și sub denumirea de compresă dublă rece, constă într-o compresă rece acoperită complet de mai multe straturi de material uscat, cum ar fi flanela sau lâna, care este lăsată să rămână până când este încălzită de corp. Straturile de material uscat previn pierderea de căldură prin evaporare, permițând astfel acumularea de căldură. Compresele de încălzire sunt utilizate cel mai frecvent în infecțiile căilor respiratorii superioare, cum ar fi durerile de gât, bronșita, gripa, pneumonia și glandele limfatice umflate la nivelul gâtului. De asemenea, pot fi aplicate peste trunchi sau abdomen, zona genitală, articulații, membre sau picioare.

Un exemplu clasic de compresă de încălzire este tratamentul cu șosete umede, care este utilizat pentru durerile de cap congestive, sinuzita și otita medie la copiii mici. Șosetele subțiri din bumbac sunt stoarse din apă rece și trase pe picioare. Acestea sunt apoi acoperite cu o pereche de șosete de lână și lăsate peste noapte pentru a fi încălzite de pacient. Frecvent, șosetele sunt uscate dimineața.

Efectul principal al compresei de încălzire este de a crește circulația locală, oferind astfel o nutriție sporită și oxigenare a țesuturilor, precum și o eliminare crescută a deșeurilor metabolice din zonă. În exemplul anterior de șosete umede, efectul derivat al tratamentului este cel dorit. Ca și în cazul compreselor reci, temperatura aplicării inițiale depinde de starea pacientului și de afecțiunea tratată. În general, cu cât aplicarea este mai rece, cu atât reacția secundară la frig este mai puternică. Deoarece pacienții slabi și debilitați nu pot genera o reacție secundară puternică, poate fi indicată o aplicare rece, mai degrabă decât o aplicare rece. Trebuie urmate aceleași precauții generale ca și pentru o singură compresă rece.

Alternarea compreselor calde și reci

Una dintre cele mai bune modalități de a crește fluxul de sânge printr-o zonă este utilizarea proprietății revulsive a apei printr-o alternanță de cald și rece. Un astfel de tratament începe cu o compresă fierbinte timp de 3 până la 5 minute, alternând cu o compresă rece timp de 30 până la 90 de secunde. Această secvență se repetă de trei până la cinci ori, terminându-se întotdeauna cu rece. Acest tratament este foarte eficient pentru a reduce umflarea unei articulații după o accidentare sau o intervenție chirurgicală.

Băi

Băile sunt scufundări complete sau parțiale ale corpului în apă la diferite temperaturi: rece, caldă, neutră sau contrastantă. Apele de baie pot conține substanțe suplimentare, cum ar fi săruri, minerale, ierburi sau medicamente și pot fi într-o stare agitată, ca în cazul unui jacuzzi. Pe lângă efectele termice, la scufundarea corpului în apă, se exercită presiune hidrostatică pe suprafața corpului, ceea ce are ca efect creșterea fluxului venos și limfatic de la periferie și creșterea debitului de urină.

Băi fierbinți

Băile fierbinți sunt date într-un interval de temperatură de 100 ° F până la 106 ° F timp de 20 până la 60 de minute sau mai mult. Sunt indicate pentru artrita reumatoidă, pentru a ajuta la ameliorarea spasmelor musculare, pentru curățarea organismului, pentru a stimula sistemul imunitar, pentru a induce transpirația și în multe alte scopuri și sunt cele mai utile pentru a produce un răspuns hipertermic în țesuturi sau pentru a crește temperatura centrală. După cum sa menționat anterior, tratamentele cu hipertermie s-au dovedit utile în tratamentul infecțiilor și afecțiunilor maligne. Imersiile în apă pentru hipertermie au avantajul unui cost redus și încălzire mai consistentă a țesuturilor.

Când se efectuează scufundări locale, temperatura apei poate fi atât de ridicată cât este tolerabil. Durata tratamentului este de obicei de 15 până la 20 de minute. Frecvența tratamentului depinde de starea pacientului și de afecțiunea tratată.

Imersia întregului corp acasă ar trebui limitată la o temperatură a apei de aproximativ 104 ° F și nu mai mult de 30 de minute. Pacienții ar trebui să aibă asistență atunci când efectuează tratamente de hipertermie la domiciliu.

Atunci când tratamentele pentru hipertermie sunt administrate în cabinet, o supraveghere atentă poate permite un tratament mai agresiv. Temperatura apei poate fi crescută la 106 ° F, iar durata tratamentului poate depăși 60 de minute. Toleranța pacientului este cheia pentru realizarea hipertermiei sigure și eficiente.

La efectuarea tratamentelor de hipertermie trebuie respectate următoarele precauții indiferent dacă tratamentul se efectuează acasă sau la birou:

Hipotensiunea arterială poate rezulta din imersiile fierbinți. Când se ridică din cadă, pacienții pot deveni amețitori și își pot pierde picioarele, așa că trebuie să aveți grijă atunci când vă ridicați încet și să aveți asistență în apropiere.

Pacienții nu trebuie să ia tratamente pentru hipertermie nici pe stomacul gol, nici pe stomacul plin. Prea puțină mâncare poate duce la un episod hipoglicemic, iar prea multă mâncare poate duce la greață și vărsături.

Uneori apare hiperventilația. În rare ocazii, pacienții pot intra în tetanie precoce din cauza alcalozei respiratorii. A fi prezent cu pacientul și a-i antrena respirația poate preveni acest lucru.

Durerile de cap pot apărea și apar adesea. Acestea pot fi prevenite prin utilizarea precoce și frecventă a compreselor reci pe cap, față și urechi.

Sauna sau baia de aburi pot fi folosite adesea interschimbabil cu baia de imersie. Imersia, sauna și aburul sunt cele mai asemănătoare în ceea ce privește beneficiile lor de stimulare imunitară și de detoxifiere.

În cele mai multe cazuri, imersiile fierbinți sunt urmate cel mai bine de o scurtă baie rece, duș sau pulverizare. Băile prelungite în cada cu hidromasaj nu sunt niciodată potrivite la

persoanele foarte bătrâne sau foarte tinere, la persoanele slabe sau anemice, la persoanele cu boli organice severe sau la oricine cu tendință la hemoragie.

Administrate pentru perioade scurte, acestea pot ajuta la reducerea febrei prin crearea vasodilatației periferice, promovând astfel o pierdere crescută de căldură.

Băi Neutre

Baia neutra este o baie de imersie completa data la temperatura medie a pielii in care destinatarul nu are nici senzatia de incalzire, nici cea de racire. O variație minoră a temperaturii de până la 2° F poate crea un efect terapeutic total diferit. Deoarece temperatura ideală depinde de starea pacientului și de reacția la apă, este adesea mai bine să folosiți senzația acestuia, mai degrabă decât un termometru, ca ghid pentru reglarea temperaturii. Durata unei băi neutre poate varia de la 15 minute la 4 ore. Dacă baia durează mai mult de 20 de minute, este necesar să adăugați apă caldă pentru a menține temperatura.

Efectul principal al unei băi neutre este de a crea o stare de excitație scăzută. Acest efect sedativ, asemănător cu cel produs în rezervoarele de privare, calmează sistemul nervos. Un al doilea efect este activarea rinichilor, creând debitul urinar crescut datorită absorbției apei în organism în perioadele de scufundare prelungită.34 Acest lucru este ajutat de temperatura neutră, care nu oferă niciun stimul pentru pierderea de apă prin transpirație. Pacienții nefrotici prezintă o excreție crescută de fosfat după imersie prelungită; prin urmare, ele merită o îngrijire specială atunci când se fac băi de imersie prelungită.35

În cele din urmă, baia neutră determină o scădere a temperaturii de suprafață a corpului din cauza lipsei stimulului normal de producere de căldură de aer rece pe piele. Ca rezultat, suprafața poate fi răcită până la 6° F, creând tendința de a se răci după baie. Acest efect necesită o atenție specială în menținerea caldă a pacientului. Atunci când este prescrisă pentru tratamentul la domiciliu, o baie neutră este cel mai bine să faceți chiar înainte de a merge în pat, pentru a evita răcirea.

Din punct de vedere terapeutic, băile neutre sunt folosite cel mai frecvent pentru efectele lor calmante în cazuri de insomnie, anxietate, iritabilitate nervoasă, epuizare sau durere cronică. Prin creșterea producției renale, aceștia pot fi adecvați în programele de detoxifiere pentru substanțe precum alcoolul, tutunul sau cafeaua sau ca tratament adjuvant pentru edemul periferic. Ele au, de asemenea, un rol valoros în controlul febrei la indivizii care nu ar fi capabili să reacționeze la măsuri mai puternice, cum ar fi cei foarte tineri, foarte bătrâni, slabi sau epuizați.

Băi reci și de contrast

O baie locală cu imersie la rece este un tratament eficient pentru reducerea umflăturilor sau durerii într-o zonă. Mai degrabă decât o compresă rece sau un pachet de gheață, imersia într-o baie rece poate fi de preferat. Imersia la rece a întregului corp este folosită cel mai

adesea în combinație cu imersiunea la cald, deoarece frigul poate fi tolerat doar de cei mai robusti indivizi.

Băile de contrast sunt un tratament excelent pentru facilitarea fluxului sanguin și scăderea congestiei în orice zonă a corpului. Ca și în cazul oricărei terapii de contrast, tratamentul începe cu scufundarea în cald și se termină întotdeauna cu frig. Cu o baie locală la mână, braț sau picior, 3 până la 5 minute la cald și 30 până la 90 de secunde la rece funcționează bine. În cazul scufundării întregului corp, pacientul are adesea nevoie de cel puțin 10 minute de imersie în cald, dar 30 până la 90 de secunde în frig este încă de obicei adecvate. Băile de contrast local pot fi folosite la fel ca și compresele de contrast, crescând BF și scăzând umflarea într-o zonă locală. Imersiunea completă a corpului îmbunătățește BF și ar trebui luată în considerare în orice afecțiune congestionată sau stagnantă, cum ar fi fibroame, dismenoree, amenoree, fibromialgie, hemoroizi, depresie, constipație, edem, hipertrofie benignă de prostată și infertilitate, pentru a numi câteva. Băile de contrast local sunt un tratament simplu la domiciliu, care necesită doar două boluri sau găleți și apă. Imersia completă a contrastului se face adesea într-un spa sau într-o clinică, deoarece necesită două căzi mari pentru a găzdui atât apă caldă, cât și apă rece.

O altă opțiune pentru terapia de contrast este un duș sau afuzie. Faptul ca pacienții să își încheie dușul fierbinte zilnic cu o clătire rece pe tot corpul tonifică circulația și sistemul imunitar. Ernst și colab.36 au efectuat un studiu prospectiv pe termen lung numit „Prevenirea răcelilor comune prin hidroterapie". Cercetătorii au comparat 25 de voluntari cu 25 de control. Voluntarii au fost rugați să lucreze până la un duș fierbinte de 5 minute, urmat de o clătire la rece de 2 minute. Studiul a demonstrat o scădere atât a frecvenței, cât și a intensității răcelilor comune în grupul de tratament, comparativ cu grupul de control.

Baie de șezut

Baia de șezut este o baie de imersie parțială a regiunii pelvine. Se administrează mai ușor într-o cadă special construită, dar poate fi făcut și eficient într-o cadă obișnuită. Adesea se ia cu picioarele scufundate într-o cadă separată cu apă fierbinte înainte sau în timpul băii. O baie de șezut poate fi luată fierbinte, neutră, rece sau contrastantă fierbinte și rece.

Efectul principal al băii fierbinți de șezut este analgezicul. Poate fi de ajutor în crampe ale uterului sau ureterelor, dureri de la hemoroizi, ovare sau testicule, sciatică, retenție urinară și după cistoscopie sau hemoroidectomie. Este urmată de spumare rece sau afuzare a zonei. Băile fierbinți de șezut nu sunt indicate în cazurile de inflamație acută, dar pot fi adecvate pentru boala inflamatorie pelvină cronică (BIP). Aplicațiile fierbinți pe pelvis sunt, de asemenea, contraindicate în timpul menstruației în majoritatea cazurilor.

Băile neutre de șezut sunt mai potrivite pentru situațiile de inflamație acută, precum cistita și PID acută, precum și pentru pruritul anusului sau vulvei. Baia de șezut rece se face imediat după o baie de șezut caldă până la fierbinte, timp de 30 de secunde până la 8 minute. Este important să vă asigurați că nivelul apei din baia fierbinte de pe corp este cu cel puțin 1 inch peste nivelul apei rece. Acest lucru asigură încălzirea adecvată a zonei,

prevenind astfel răcirea. Frecarea de șolduri în timpul băii de șezut la rece promovează o reacție crescută. Baia rece de șezut este folosită în principal pentru efectele sale tonifiante. Poate fi utilizat pentru subinvoluția uterului, metroragie, constipație atonică, enurezis, atonie a vezicii urinare și congestie cronică a prostatei. Deoarece crește tonusul mușchilor netezi ai uterului, vezicii urinare și colonului, scade tendința de a sângera din uter, intestinul inferior și rect. Este necesar să se asigure acoperiri adecvate în timpul băilor de șezut neutre și reci pentru a evita răcirea.

Băile de șezut cu contrast seamănă mult cu băile de contrast cu imersie, dar cu doar regiunea pelviană scufundată în apă. Ca alternativă, aplicarea la rece se poate efectua cu un prosop stors din apă rece, cu pacientul stând în baia fierbinte și trăgând prosopul rece în inghin, ținându-l ca pe un scutec pentru timpul prescris. Evident, trebuie să aveți grijă când stați într-o cadă cu apă, mai ales când vă ridicați dintr-o baie fierbinte. Baia de șezut de contrast crește circulația pelvină și tonusul mușchilor netezi ai regiunii. Este indicat în PID cronică, prostatita cronică, constipație atonică și alte afecțiuni atone ale pelvisului. Efectul revulsiv puternic creat crește dramatic BF în regiunea pelviană.

Frecare la rece

Frecarea la rece sau abluțiile constau în frecarea corpului într-o secvență predeterminată cu apă rece. Se deosebesc de buretare prin faptul ca sunt mai tonifiante si se fac mai viguros cu materiale mai aspre. O mănușă de baie din lână funcționează bine, dar dacă aceasta nu este disponibilă, poate fi folosită și o cârpă grosieră sau o loofa.

Efectul principal al unei abluții la rece este tonic. Prin urmare, poate fi utilizat pentru orice condiție în care se dorește tonificarea, cum ar fi oboseala după boală sau intervenții chirurgicale sau după aplicații fierbinți, cum ar fi saune, jacuzzi sau băi fierbinți. Este o tehnică excelentă de hidroterapie profilactică atunci când este utilizată în mod regulat împreună cu saune, căzi cu hidromasaj și masaj.

Se efectuează o abluție a întregului corp cu pacientul în decubit dorsal, acoperit complet și fără frig. Folosind apă rece până la rece, terapeutul scufundă mănușa în apă și provoacă puternic frecare pe o porțiune a corpului. În funcție de efectul de răcire dorit, mănușa poate fi fie saturată, fie strânsă uscată înainte ca frecarea să apară. Partea corpului este tratată până când apare înroșirea. Dacă pacientul este slab, cel mai bine este să uscați zonele pe măsură ce se procedează folosind un prosop uscat grosier. Dacă pacientul este puternic și viguros, se poate aștepta și usca toate zonele la sfârșitul tratamentului.

O secvență pentru un tratament de abluție ar fi să se treacă de la piept la brațe și apoi la picioare, apoi, întorcând pacientul în declin, să se facă spatele picioarelor și picioarelor, fesele și, în final, spatele. Doar partea care este tratată este expusă în orice moment.

Hidroterapie constituțională

Hidroterapia constituțională a fost, așa cum am menționat anterior, dezvoltată de OG Carroll ca o aplicare mai întâi caldă, apoi rece, pe trunchi, atât în față, cât și în spate, împreună cu

stimularea electrică de joasă tensiune pentru a tonifica organele digestive și a spori efectele aplicațiilor de apă. Această terapie utilizează atât hidroterapia de contrast, cât și efectele compresei de încălzire. În afară de aplicațiile de hidroterapie de contrast, este cel mai util dintre diferitele tratamente de hidroterapie și este utilizat în mod obișnuit pentru a echilibra funcțiile corpului, întări sistemul imunitar și promovează vindecarea, precum și este un adjuvant util al detoxifierii. Un studiu pilot37 finalizat în 2008 la Centrul Bastyr pentru Sănătate Naturală pe pacienții pozitivi cu virusul imunodeficienței umane a arătat o creștere semnificativă statistic a energiei și scăderea grăsimii corporale și o tendință spre creșterea funcției fizice împreună cu scăderea durerii după un curs de tratament cu hidroterapie constituțională. Cincizeci și opt la sută dintre participanți au arătat o scădere a tensiunii arteriale sistolice. A existat, de asemenea, o scădere considerabilă a nivelurilor de proteină C-reactivă.

Hidroterapia constituțională poate fi utilizată ca adjuvant la tratamentul oricărei afecțiuni. Poate fi utilizat pentru tratarea afecțiunilor acute, cum ar fi infecțiile respiratorii superioare, bronșita, astmul și infecțiile gastro-intestinale și afecțiunile cronice, cum ar fi intestinul iritabil, colita ulcerativă, sindromul premenstrual și artrita, precum și afecțiunile legate de dereglarea sistemului nervos, cum ar fi insomnia sau anxietatea. (Ca o regulă generală, „în caz de îndoială, încercați hidroterapie constituțională.") Prelegerile lui Boyle și Saine în hidroterapie naturopatică conține un articol excelent despre procedura de hidroterapie constituțională.38

Pachet de foi umede

Pachetul cu cearșaf umed este una dintre cele mai utile dintre toate procedurile de hidroterapie. Se poate face fie la birou, fie ca tratament la domiciliu, dacă este furnizată o direcție adecvată. Este nevoie de 1 până la 3 ore, în funcție de starea pacientului. Este important să înțelegeți complet procesul înainte de a utiliza acest tratament. Prelegeri în Hidroterapie Naturopatică de Boyle și Saine subliniază în detaliu procedura de ambalare a foilor umede pentru practicieni.38

Pachetul de foi umede trece prin patru etape: tonic sau de răcire, neutru, încălzire și eliminatorie. În funcție de efectul dorit, terapeutul poate dori să prelungească orice etapă specifică:

Stadiul tonic. Această etapă poate dura de la 2 la 15 minute și se termină atunci când pacientul nu mai percepe cearceaful ca fiind rece. Această fază este intens alterativă pentru organism datorită reacției termice intense induse. Lungimea acestei etape depinde direct de cantitatea de apă rămasă în foaie. Pentru pacienții slabi sau epuizați, foaia trebuie stoarsă cât mai complet posibil. Pentru persoanele tinere, puternice, pentru care se dorește un tratament mai tonifiant, poate rămâne mai multă apă în cearșaf.

Stadiul neutru. Odată ce cearceaful ajunge la temperatura corpului, persoana nu mai simte frig. În acest moment, începe faza neutră. Poate dura de la 15 minute la o oră sau mai mult, în funcție de vitalitatea pacientului. În această fază, există un sentiment de calm care este similar

cu cel experimentat în timpul unei băi neutre. Adesea pacientul adoarme în această fază. Această etapă este indicată în cazuri de insomnie, anxietate și delir. Pentru a prelungi faza neutră, asigurați doar o acoperire adecvată pentru a preveni pacientul să se simtă rece. Cantități mai mari de pături captează mai multă căldură, iar faza neutră se termină mai repede.

Etapa de încălzire. Pe măsură ce căldura se acumulează sub pături, pacientul simte treptat încălzirea și în cele din urmă începe să arate transpirație ușoară pe frunte. Timpul dintre pacientul care se simte cald și începutul transpirației este cunoscut sub numele de faza de încălzire. Aceasta poate dura de la 15 minute la o oră.

Etapa de eliminare. Etapa finală începe când corpul începe să transpire. La un pacient febril, acest stadiu este atins mai devreme. Această etapă este deosebit de benefică pentru acei pacienți aflați într-un proces de detoxifiere, cum ar fi din alcool, tutun, cafea sau alte toxine. Poate fi folosit și în infecții acute, cum ar fi răceala, gripa sau bronșita. Anumite afecțiuni care afectează pielea, cum ar fi icterul, pot beneficia, de asemenea, de această etapă, precum și afecțiunile inflamatorii acute, cum ar fi artrita.

În timpul fazei de eliminare, este important să se furnizeze lichid adecvat pacientului. Ceaiurile din plante, folosite fie pentru efectele lor diaforetice, fie pentru efectele terapeutice, sunt cele mai potrivite. Această fază poate dura până la o oră. Tratamentul trebuie încheiat rapid dacă pacientul începe să se simtă răcit sau devine inconfortabil.

Tratamentul se încheie prin îndepărtarea rapidă a pacientului din pachet, frecarea puternică a pielii cu un prosop uscat și îmbrăcarea pacientului. Deoarece acesta este adesea un tratament intensiv, acesta trebuie urmat cu odihnă sau activitate adecvată. Starea întinsă într-o cameră caldă timp de o oră este o continuare ideală a acestui tratament. Dacă se face acasă, cel mai bine este făcut seara, chiar înainte de pensionare.

Irigarea colonului

Hidroterapia de colon folosește apa caldă mutată prin colon pentru a ajuta la eliminarea deșeurilor. Colonicul este utilizat în principal în cazurile de constipație cronică atât pentru a elimina deșeurile, cât și pentru a îmbunătăți acțiunea colonului, sau ca parte a unui protocol de detoxifiere care susține excreția toxinelor prin sistemul gastrointestinal. Terapia necesită o unitate de irigare a colonului și o anumită pregătire privind utilizarea corectă. Colita ulcerativă, diverticulita, hemoroizii inflamați, sângerările intestinale, cancerul de colon, sarcina și hipertensiunea arterială sunt contraindicații pentru irigarea colonului.

Sauna

Saunele pot fi umede sau uscate, în funcție de sursa lor de căldură. Saunele cu aburi folosesc apa ca sursă de căldură și sunt un excelent tratament general hipertermic. Saunele au demonstrat, de asemenea, eficacitate în protocoalele de detoxifiere care sprijină excreția toxinelor prin piele. O analiză recentă a beneficiilor și riscurilor scălării în saună39,40 a concluzionat următoarele:

Este bine tolerat de majoritatea adulților și copiilor sănătoși.

Este sigur în timpul sarcinii necomplicate.

Poate ajuta la scăderea tensiunii arteriale și la creșterea ejecției ventriculare stângi la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă.

Produce o îmbunătățire tranzitorie a funcției pulmonare, care poate fi utilă pentru pacienții cu astm și bronșită cronică.

Reduce durerea și crește mobilitatea la pacienții cu boli reumatismale.

Poate fi contraindicat la pacienții cu angină pectorală instabilă, infarct miocardic recent și stenoză aortică severă.

Este sigur pentru pacienții cu angină pectorală stabilă și infarct miocardic vechi.

Krop40 a publicat un studiu de caz în 1998 care demonstrează utilitatea saunei în detoxifierea unui pacient cu sensibilitate chimică de 20 de ani, rezultată din expunerea la solvenți la un nivel scăzut.

P REZUMAT

Hidroterapia oferă medicilor naturisti și publicului larg deopotrivă o formă eficientă și ieftină de tratament pentru multe afecțiuni, precum și o metodă testată în timp pentru stimularea forței vitale și menținerea sănătății. Acest capitol a atins doar câteva dintre numeroasele tehnici dezvoltate de-a lungul anilor. Studenții naturopați, pacienții și medicii care doresc să învețe mai multe despre utilizările și tehnicile hidroterapiei sunt încurajați să citească Cura mea cu apă a părintelui Sebastian Kneipp și Prelegerile lui Boyle și Saine în hidroterapie naturopatică. Ambele resurse conțin instrucțiuni despre cum să utilizați o mare varietate de tehnici de hidroterapie pentru a recăpăta și menține sănătatea.

REFERINȚE

Briscoe G. Observații asupra presiunilor venoase și capilare cu referire specială la Fenomenele Raynaud. inima. 1918;7:35.

Poulton EP. Un studiu experimental al anumitor senzații viscerale. Lancet. 1928;ii:1223-1277.

Bing HJ, Tobiassen ES. Reflexe abdominale viscerocutanate și cutoviscerale. Acta Med Scand Supp. 1936;78: 824-833.

Fisher E, Soloman S. Răspunsuri fiziologice la căldură și frig. În: Licht S, ed. Căldura și frigul terapeutic. Ed. a doua, New Haven, CT: Elizabeth Licht; 1965.

Schlesinger N, Detry MA, Holland BK și colab. Terapia locală cu gheață în timpul crizelor de artrită acută gutoasă. J Reumatol. 2002;29:331-334.

Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, et al. Evaluarea medicamentelor cu burete și antipiretice pentru reducerea temperaturii corpului la copiii febrili. Acta Paediatr Jpn. 1997;39:215-217.

Agbolosu NB, Cuevas LE, Milligan P, et al. Eficacitatea spongingului cald versus paracetamol în reducerea temperaturii la copiii febrili. Ann Trop Pediatr. 1997;17:283-288.

Gruner Svealv B, Cider A, Scharin Tang M, et al. Beneficiul imersiei cu apă caldă asupra funcției biventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Ecografie Cardiovasc. 2009;7:33.

Michalsen A, Ludtke R, Buhring M, et al. Hidroterapia termală îmbunătățește calitatea vieții și funcția hemodinamică la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Am Heart J. 2003;146(4):728-733.

Hendley JO, Abbott RD, Beasley PP, et al. Efectul inhalării de aer cald umidificat asupra infecției experimentale cu rinovirus. JAMA. 1994;271:1112-1113.

Georgita JW. Hipertermie nazală și irigare simplă pentru rinita perenă. Modificări ale mediatorilor inflamatori. Piept. 1994;106:1487-1492.

Georgita JW. Hipertermie locală și irigații nazale pentru rinita alergică perenă: efect asupra simptomelor și fluxului de aer nazal. Ann Alergie. 1993;71: 385-389.

Ophir D, Elad Y. Efectele inhalării de abur asupra permeabilității nazale și a simptomelor nazale la pacienții cu răceală comună. Am J Otolaryngol. 1987;8:149-153.

Cioanta I, Muschter R. Termoterapie indusa de apa pentru hiperplazia benigna de prostata. Tech Urol. 2000;6:294-299.

McNaughton Collins M, MacDonald R, Wilt T. Intervenții pentru prostatita bacteriană cronică (Cochrane Review). Biblioteca Cochrane, numărul 1. Oxford: Anglia; Actualizați software-ul. 2003.

Giombini A, Casciello G, Di Cesare MC, et al. Un studiu controlat asupra efectelor hipertermiei la 434 MHz și ultrasunetelor convenționale asupra leziunilor musculare în sport. J Sports Med Phys Fitness. 2001;41:521-527.

Kappel M, Stadeager C, Tvede N, et al. Efectele hipertermiei in vivo asupra activității celulelor ucigașe naturale, a răspunsurilor proliferative in vitro și a subpopulațiilor de celule mononucleare din sânge. Clin Exp Immunol. 1991;84:175-180.

Kappel M, Barington T, Gyhrs A, et al. Influența temperaturii corporale ridicate asupra celulelor circulante secretoare de imunoglobuline. Int J Hipertermie. 1994;10: 653-658.

Oehler R, Pusch E, Zellner M, et al. Variații specifice tipului celular în inducerea hsp7O în leucocitele umane prin hipertermie febrilă a întregului corp. Chaperoni de stres celular. 2001;6:306-315.

Zellner M, Hergovics N, Roth E, et al. Stimularea monocitelor umane prin hipertermie experimentală a întregului corp. Wien Klin Wochenschr. 2002;114:102-107.

Thrash AM, Thrash CL. Remedii la domiciliu. Seale, AL: Thrash; 1981.

Ridge BR, Budd GM. Cât timp este prea mult într-o piscină spa? N Engl J Med. 1990;323:835-836.

Allison TG, Reger WE. Comparația răspunsurilor bărbaților la scufundarea în apă circulantă la -40,0 și 41,5 grade C. Aviat Space Environ Med. 1998;69:845-850.

Kellogg Jr DL, Morris SR, Rodriguez SB și colab. Reflexe termoreglatoare și vasodilatație activă cutanată în timpul stresului termic la oamenii hipertensivi. J Appl Physiol. 1998;85:175-180.

Epstein M, Saruta T. Efectul imersiei în apă asupra manevrării reninei, aldosteronului și sodiului renal la omul normal. J Appl Physiol. 1971;31:368-374.

Brown C, Sutton JV, Adler A, și colab. Manevrarea renală a calciului și magneziului în imersie în apă la pacienții nefrotici. Nefron. 1983;33:17-20.

Ernst E, Wirz P, Pecho I. Prevenirea racelilor comune prin hidroterapie. Fizioterapie. 1990;76:207-210.

Bradley R, Pillsbury C, Huyck A, et al. Pilot clinic de hidroterapie constituțională la adulții HIV+. Terapii alternative în sănătate și medicină. Rezumate de la Conferința de cercetare nord-americană din 2009 privind medicina complementară și integrativă. 2009;15:3.

Boyle W, Saine A. Prelegeri în Hidroterapie Naturopatică. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications; 1988;135-145, 123-128.

Hannuksela ML, Ellahham S. Beneficiile și riscurile băii în saună. Am J Med. 2001;110:118-126.

Krop J. Sensibilitatea chimică după intoxicația la locul de muncă cu solvenți: răspuns la terapia cu saună. J Complement Altern Med. 1998;4:77-86.

CAPITOLUL 41

Manipulare

Robert M. Martinez, DC, ND

P CHEIE TERAPEUTICE

Manipularea este o manevră manuală pasivă care introduce mişcare dincolo de intervalul pasiv de mişcare (ROM) prin bariera elastică, dar nu depăşeşte bariera anatomică.1 Mobilizările sunt întinderi pasive cu sau fără oscilații asupra cărora pacientul poate exercita control.2 Ajustările chiropractice sunt tehnici care variază de la o forță aproape imperceptibilă până la cavitații articulare de mare viteză (cavitație zgomotoasă).

Ca punct de plecare prudent, evaluarea inițială ar trebui să determine dacă manipularea pacientului este adecvată, căutând „steaguri roșii" care contraindica manipularea, cum ar fi fractura, infecția, neoplasmul, deficitul neurologic progresiv, presiunea cordonului sau sindromul caudei equina.3,4.

Un diagnostic diferențial corect este cheia pentru selecția pacienților, iar evaluarea funcțională este cheia pentru selectarea tehnicilor adecvate de medicină manuală.5

Dacă într-o articulație sunt prezente semne grosolane de inflamație (căldură, umflare, roşeață şi durere), iar mişcarea repetată până la capătul intervalului (ER) agravează semnele, manipularea în acea direcție ar agrava cel mai probabil starea.

La aducerea complexului articular la tensiune, dacă durerea se periferice, este o contraindicație relativă la manipulare.

Practicianul ar trebui să fie avertizat că un rezultat advers este probabil de la manipulare atunci când mișcarea repetitivă cu forță progresivă în direcția manipulării periferice durerea și reduce funcția.

Tehnicile de relaxare (caldura, munca musculara si mediul calmant) sunt utile pacientilor care se plang de anxietate, tensiune musculara, rigiditate si durere inainte de manipulare.6

Dacă durerea este plângerea principală, înghețarea zonei timp de 5 minute provoacă anestezie de suprafață și 20 de minute provoacă sedarea acțiunilor celulelor fusului muscular. Sedarea unui arc reflex muscular înainte de manipularea unei articulaţii dureroase fixate poate facilita tratamentul.2

Dacă pacientul raportează o creștere a durerii sau a rigidității după manipulare, înghețați zona de tratament timp de 10 până la 30 de minute pentru a reduce spasmul și durerea.

„Scopul manipulării este de a restabili mișcarea maximă fără durere a sistemului musculo-scheletic și echilibrul postural."9

Nu tratați spasmul muscular ca o afecțiune primară. Spasmul muscular este aproape întotdeauna un răspuns al organismului la un stimul nociv. Găsiți cauza și tratați-o.10

Punctele declanșatoare sunt iritații miofasciale care sunt cauzate frecvent de fixările articulare subiacente. Manipularea poate irita un punct de declanșare și poate precipita un spasm muscular mai târziu în acea zi.11

PERSPECTIVĂ PISTORICĂ

Manipulările sunt descrise în desenele preistorice din peșteră și statuile chinezești, în jurul anului 2700 î.Hr.12, dar lui Hipocrate i se atribuie cea mai veche prescripție scrisă a medicului privind metodele de tratament manipulative, care s-a schimbat puțin până în secolul al VI-lea. El a susținut principiile cheie ale utilizării judicioase a forței, direcției de împingere și manevrării adecvate a articulațiilor.13

În timpul Evului Întunecat, preoții acordau tratament medical la mănăstirile lor. Kessler a declarat: „Friar Moultan, din ordinul Sfântului Augustin, a scris The Complete Bonesetter. Textul, care a fost revizuit de John Turner în 1656, sugerează că

manipularea a fost practicată în medii medicale de-a lungul Evului Mediu și Renașterii."

Trei concepte principale dezvoltate în anii 1700 au încă o influență majoră asupra manipulării și astăzi. Primul a susținut că „luxația vertebrală" (osul deplasat) era responsabilă pentru deformarea coloanei vertebrale. Al doilea, opinia medicală principală, a susținut că „cariile coloanei vertebrale" a cauzat deformarea coloanei vertebrale, care a fost tratată cu sângerare și odihnă, condamnând în același timp extensia și manipularea ca fiind

atât inutile, cât și periculoase și invocând îngrijorări cu privire la efectele potențial dezastruoase ale manipulării articulațiilor tuberculoase, neoplazice, reumatice sau fracturate. Cel de-al treilea a susținut că mușchii sunt cauza principală a problemelor, iar tratamentul ar trebui să fie odihnă completă sau exercițiu activ, după cum justifica cazul.13

Mai recent, întrebările legate de hernia de disc vertebrală, precipitarea accidentelor vasculare cerebrale, problemele controversate ale rentabilității și eficacității tratamentului manipulativ și lipsa unui diagnostic diferențial de către mulți manipulatori nonalopati au devenit cauze celebre.

Este interesant de remarcat următoarele:

Hipocrate a criticat abuzul de terapie manipulativă de către medici și alții din vremea lui.

Medicii de la sfârșitul anilor 1700 s-au atacat unul altuia metodele de tratament (de exemplu, în The Lancet, 16 decembrie 1826, bannerul de la pagina 347 scria în mod corespunzător „Jurnalul galben").

Chirurgii i-au disprețuit pe „ososetarii" „atunci când se îngăduiau să vorbească despre toți începători și despre lucrările lor."12

Bonesetters și-au păstrat secretele și le-au transmis de la tată la

fiul.

Concurența financiară a fost observată la începutul literaturii de specialitate. „Este cunoscut de majoritatea practicienilor în chirurgie și a fost făcut cunoscut de mulți cu privire la marele lor cost și pierdere, că o mare parte din cazurile de mobilitate afectată sau utilitatea membrelor după o rănire cad în mâinile unei clase de bărbați numite „ososeteri".

Deși a existat o mare animozitate și pretenții de superioritate făcute de diverșii practicieni ai tratamentului manipulativ chiar și până în ziua de azi, „nu pot fi extrase concluzii specifice din literatura științifică pentru sau împotriva eficacității terapiei manipulative spinale sau a fundamentelor patofiziologice din care aceasta este derivată".

Deși există mai multe școli de gândire în chiropractică, fiecare cu propriile puncte forte și puncte slabe, literatura susține necesitatea de a combina exercițiul terapeutic cu manipularea. Reabilitarea coloanei vertebrale, Manualul unui practician, ed. a 2-a. editată de Craig Liebenson4, este considerată o publicație de reper de mulți în domeniu și abordează acest subiect pe larg.

Naturopat

Toate tehnicile naturiste rezultă din combinarea gândurilor celorlalte școli de medicină. Acest lucru este potrivit atunci când cineva realizează că nu există puține noi în manipulare, doar rafinare și reetichetare. De asemenea, este indicat ca naturopatia să nu pretindă că

înființează o școală de gândire asupra manipulării, ci să folosească această metodă de tratament, atunci când este indicată, nu exclusiv, ci ca parte a unui regim terapeutic.

Mai multe școli naturiste în trecut au fost asociate cu școlile de medicină chiropractică și eclectică. Geneza profesiei de naturopat este bine documentată în Capitolul 4, Istoria medicinei naturopatice.

Osteopat

Andrew Still a părăsit practica de medicină alopată și a început o școală de osteopatie în Kirksville, Missouri. Este foarte probabil ca primul chiropractician, DD Palmer, să fi mers la această școală și să fi învățat unele dintre tehnici, dar nu este bine documentat. Celebra mișcare „egale, dar separată” a osteopaților a condus la o rezoluție din 1921, prezentată la convenția Asociației Americane de Osteopatie, care a permis intrarea chiropracticienilor cu nivel avansat în școlile lor. Cu toate acestea, înainte de moartea sa, a văzut dezertarea profesiei sale de osteopat în rândurile ortodoxiei medicale.18-20 Interesant, manipularea este acum doar un segment electiv în unele școli de osteopatie americane, în timp ce în Anglia, unde osteopatia nu face parte din instituția medicală, manipularea este încă pilonul practicii osteopatice.

Revenirea interesului pentru medicina manuală a fost adusă în prim-plan de către Colegiul Osteopat de la Universitatea de Stat din Michigan. Această școală predă medicină manuală terapeuților fizici, medicilor în medicină și medicilor în osteopatie. Greenman's1 Principles of Manual Medicine adaugă un text util domeniului medicinei manuale.

Alopat

James Cyriax, James Mennell și John Mennell au fost medici străluciți care au lucrat pentru a reintegra manipularea în practica medicală. Au scris texte valoroase despre terapia manipulativă, deși nu au fost total de acord cu privire la efectele pe care le-au obținut prin manipulare. Mennell a susținut corectarea jocului articular pierdut și a negat efectul asupra discului intervertebral, în timp ce Cyriax a susținut reducerea unui disc proeminent.10

„Controverse și dispute” descriu cel mai bine nivelurile superioare ale școlilor respective de gândire medicală. Impresia pe care cineva o are citind literatura este intoleranța față de ideile altora exprimate în atacuri ad hominem. Greșeala pe care o fac manipulatorii „laici” și „non-medicii” nu este ineficacitatea, ci în disponibilitatea lor de a căuta pregătire în afara ordinii frățești a frăției „medicale”; să se adreseze publicului în mod direct, mai degrabă decât să comunice exclusiv în cadrul comenzii; și, cel mai rău, să concureze deschis, economic și politic, împotriva ordinii frățești.13,15.

Donald B. Tower, în rezumatul președintelui la conferința Institutului Național de Boli Neurologice și Comunicative și AVC din 197522, a remarcat un medic care a primit puțin credit pentru contribuția sa timpurie în domeniu: J. Evans Riadore, un medic londonez care a scris un tratat despre iritația nervilor spinali: „He atribuit multe boli ale coloanei vertebrale în această condiție. orice organ este alimentat deficitar cu energia nervoasă a

sângelui, funcțiile sale imediat, iar mai devreme sau mai târziu structura sa devin deranjate.” Acesta a fost un punct de vedere reluat ulterior de osteopati și chiropracticieni.22

Cea de-a cincea ediție a Spinal Manipulation de Bourdillion și colab.23, primii autori care au fost manipulatori medicali, a fost în mare parte reelaborată din edițiile anterioare și puternic influențată de metodele osteopatice.

Conștientizarea medicinei manuale a fost promovată de Calliet, McNabb, Maigne, Maitland, Kaltenborn, Williams, Jirout, Lewit, Janda, Bogduk, McKenzie și mulți alții.

Kinetoterapie

James Cryiax l-a influențat pe Robin McKenzie, un kinetoterapeut din Noua Zeelandă care a dezvoltat ulterior o abordare sistematică numită diagnostic și tratament mecanic (MDT) al afecțiunilor musculo-scheletice. Este un proces de evaluare și tratament al afecțiunilor musculo-scheletice bazat pe un istoric mecanic și pe răspunsul simptomatic și mecanic al pacientului la mișcare, poziții și încărcare.4 Abordarea lui McKenzie este adesea respinsă în mod prejudiciabil drept „exerciții de extensie pentru zona lombară”. El a propus o nouă abordare în abordarea durerilor de spate, care s-a dovedit a fi foarte eficientă în populațiile cu dureri de spate acute și cronice, precum și cu costuri reduse.24 MDT include observațiile lui McKenzie că majoritatea afecțiunilor se rezolvă singure și că accentul ar trebui să fie pe prevenirea și recuperarea funcției prin învățarea pacienților cu o postură adecvată și autogestionare. După ani în care a studiat, a executat și a cercetat manipularea, el a simțit că doar 20% dintre pacienți aveau nevoie de terapie manipulativă și 80% se puteau autotrata folosind strategiile de încărcare a ER învățate din cărți sau practicieni.25

P ESTE MEDICINA MANUALĂ TRATAMENTUL CORECT?

Pacienții cu durere somatică cauzată de factori psihosociali caută adesea o cauză fizică și un tratament pentru durerea lor. Dacă plângerile care se prezintă nu par să urmeze un model mecanic și diagrama durerii este neanatomică, luați în considerare posibilitatea unor factori psihosociali. Factorii psihosociali la locul de muncă asociați cu riscul de accidentare a coloanei vertebrale includ nemulțumirea la locul de muncă, condițiile de muncă stresante, așa cum sunt percepute de angajat, practicile angajatorilor raportate ca fiind inechitabile, abilități slabe de adaptare, lipsa de recunoaștere la locul de muncă, sprijinul scăzut al supraveghetorului, o frecvență ridicată a problemelor la locul de muncă și convingerile sau atitudinile negative față de consecințele unei incidențe majore a durerii de spate în viitor. percepția pacientului de a fi invalid.28 Dacă istoricul și înregistrările pacientului includ o evaluare anterioară de către mai mulți furnizori cu rapoarte contradictorii și confuze din partea pacientului, se recomandă prudență în abordarea managementului pacientului. Dacă aveți îndoieli, solicitați o consultație cu un coleg priceput, fiziatr sau specialist adecvat.

Este sigur să te muți?

Un clinician trebuie să răspundă la întrebarea „Este sigur să „muți pacientul” folosind terapii conservatoare, exerciții fizice, mobilizări și manipulări?” Semnalele roșii s-au dovedit a avea multe rezultate fals pozitive, ducând la teste suplimentare de diagnosticare inutile. Studii recente au arătat că mai puțin de 1% dintre pacienți s-au prezentat la medicii generaliști cu afecțiuni care au justificat o evaluare diagnostică ulterioară. Steaguri roșii sunt o sursă de intervenții medicale inutile. Atunci când istoricul medical și examinarea indică o boală gravă, un compromis neurologic sau un deficit neurologic progresiv, se justifică o evaluare sau o consultare ulterioară. Deși întrebarea de siguranță este de obicei răspunsă de pregătirea clinică a furnizorului, o schiță generală a triajului este prezentată ca punct de plecare pentru a ajuta la determinarea dacă este indicată o evaluare ulterioară înainte de inițierea sau continuarea îngrijirii.29

Semne de neoplasm

Combinația de vârstă peste 50 de ani, antecedente de cancer, pierderea inexplicabilă în greutate de peste 10 kg în 6 luni, eșecul de a se îmbunătăți după 1 lună de îngrijire conservatoare și o rată de sedimentare a eritrocitelor (VSH) crescută au o sensibilitate de 100% în identificarea pacienților cu neoplasm. Durerea nocturnă, în special durerea care împiedică pacientul să doarmă sau „îl alungă din pat” generează, de asemenea, un grad ridicat de suspiciune.30,31.

Semne de infecție/inflamație/boală

Căldura, umflarea, durerea, roșeața și pierderea funcției sunt semnele cardinale ale inflamației. Inflamația acută durează de la 1 la 3 zile, iar inflamația cronică este de obicei considerată de la 7 zile la 7 săptămâni, dar poate dura până la 12 luni. Etapele dintre inflamația acută și cea cronică se suprapun și există un continuum.32 Tabloul clinic poate fi confundat cu durerea cronică.

Testele de laborator pot arăta semne precum o proteină C reactivă crescută, VSH sau alte teste pentru artride inflamatorii. Semnele de infecție pot fi la fel de simple ca o febră scăzută, frisoane, o schimbare la stânga a numărului de celule albe din sânge, semne de agravare a bolii cronice sau prezentarea sinceră a unei boli acute.

Manipularea este contraindicată pe o zonă cu inflamație acută, dar durerea acută poate fi rezultatul durerii mecanice. Tratamentul țesuturilor ar trebui să fie ghidat de nivelul de inflamație și de răspunsul țesutului la testarea mecanică, conform metodologiei MDT, pentru a determina dacă pacientul trebuie să se odihnească sau să urmeze mișcări terapeutice specifice. Observați rezultatele post-tratament pentru a vedea dacă semnele de inflamație se agravează, indicând aplicarea incorectă sau terapie necorespunzătoare.

Semne de tulburare neurologică sau deficit neurologic progresiv

O pierdere a senzației, scăderea sau absența reflexului profund al tendonului, pierderea forței musculare și tensiunea pozitivă a rădăcinii nervoase sunt semne ale implicării rădăcinii nervoase. Dacă doar aceste constatări neurologice sunt prezente și nu se înrăutățesc

progresiv, îngrijirea conservatoare adecvată poate fi eficientă.34 Amețelile, atacurile de cădere, diplopie, disartrie, disfagie, amorțeală, nistagmus și greață sunt semne mai îngrijorătoare de implicare a sistemului nervos central. Pierderea controlului vezicii urinare sau intestinului sau anestezia cu șa necesită o evaluare urgentă cu imagistica prin rezonanță magnetică a coloanei lombare. Dacă există deficit neurologic progresiv de slăbiciune, pierderea senzației și pierderea funcției sau semnele și simptomele menționate anterior, este indicată consultarea unui coleg competent, fiziatr sau neurochirurg.

Semne de fractură

O fractură are de obicei o cauză traumatică evidentă atunci când pacientul este tânăr sau de vârstă mijlocie. La pacienții mai în vârstă, fracturile patologice reprezintă o preocupare, mai ales dacă există antecedente de utilizare prelungită sau repetă a steroizilor. Fiți atenți la fracturile oculte după accidente de vehicule cu motor sau leziuni sportive și fracturi netraumatice la vârstnici. Semnele roșii care sugerează o fractură vertebrală sunt vârsta de peste 50 de ani, sexul feminin, traumatismele majore, durerea și sensibilitatea și o leziune dureroasă care distrage atenția. În special, priviți deasupra și dedesubtul locului rănirii, deoarece forța traumei poate fi transmisă și poate provoca o fractură la o anumită distanță de locul impactului.35 Într-o fractură de pelvin, există întotdeauna o fractură în două locuri în inel.36

Este cea mai bună mișcare de tratament sau odihnă?

Durerea poate fi confuză și poate duce la concluzia că este prezentă inflamația. Dacă durerea este durere constantă, palpitantă sau arsură, aceasta sugerează că durerea are o cauză chimică și este inflamație. Când durerea dispare, chiar și pentru 30 de minute într-o zi, sugerează că durerea se datorează presiunii mecanice asupra țesutului. Pentru a ilustra acest punct, îndoiți degetul înapoi până când simțiți o tensiune și țineți-l. La început s-ar putea să simți doar disconfort, dar după o perioadă lungă de timp, va deveni dureros. Apoi, încercați să îndoiți degetul înapoi, dincolo de efort, până când vă doare. Durerea pe care o simți se datorează tensiunilor anormale asupra unui țesut normal; nu este nimic în neregulă cu degetul tău! Nu aveți nevoie de medicamente, modalități sau terapie manuală. Pur și simplu nu mai suprasolicitați țesuturile moi. Robin McKenzie a folosit acest exemplu aparent simplu pentru a învăța consecințele încărcării ER susținute ca o cauză comună a durerii - durerea mecanică mai degrabă decât durerea cauzată de inflamație.25,37.

Dacă durerea este cauzată de inflamație, cel mai bine este să vă odihniți până când inflamația a fost redusă. Dacă durerea este mecanică, cel mai bine este adesea să te miști, dar cât de departe trebuie să te miști și în ce direcție?

În ce direcție să se miște?

Abordările comune pentru a determina în ce direcție să miște pacientul sunt testele ortopedice, testele selective de tensiune tisulară și MDT McKenzie. Fiecare poate informa medicul despre țesuturile implicate și poate ajuta la formularea unui program de tratament adecvat.

Teste ortopedice

Testele ortopedice sunt concepute pentru a sublinia țesutul deteriorat și pentru a reproduce durerea plângerii primare. Examinatorul nu caută doar raportarea durerii ca rezultat al manevrei, ci mai degrabă durerea care este specifică testului și reproduce durerea plângerii primare. Prin urmare, trebuie reținut următoarele:

Examinatorul poate înrăutăți pacientul forțând testele sau efectuându-le incorect.

Cele mai puțin stresante teste ar trebui făcute mai întâi. Dacă primul test provoacă durere severă, majoritatea celorlalte mișcări vor fi dureroase ulterior și vor încurca rezultatele.

Testul prin definiție are un răspuns pozitiv, care se corelează cu o afecțiune specifică care trebuie produsă atunci când testul este efectuat pentru ca testul să fie pozitiv (de exemplu, testul Lindner și testul Soto Hall sunt efectuate în același mod, dar constatările pentru raportarea unui test pozitiv sunt diferite).

Testul trebuie să reproducă durerea plângerii primare și să fie pozitiv conform definiției testului.

Testele sunt centrate în medicina alopată pentru a diagnostica patologia, fractura, entorsa/tulpina moderată până la severă și luxația. Deși pacientul simte durere din cauza mișcărilor acestor teste, acestea nu sunt adevărate teste pozitive doar pentru că pacientul raportează că mișcarea o doare.

Atunci când mai multe teste ortopedice sunt efectuate fără discernământ într-o singură vizită, fără a înțelege mecanismul de acțiune al stresului pe care aceste manevre îl pun asupra țesuturilor, examinatorul involuntar nu face decât să supună pacientul la trauma unei serii de manevre dureroase care nu fac decât să deruteze medicul și să agraveze starea pacientului. Textele detaliate care acoperă această zonă includ cele ale lui Magee38 sau Evans39; astfel de texte sunt utile și ar trebui să fie consultate pentru informații suplimentare. Este și mai util să participați la programe în care practicieni cu experiență predau abilități și cunoștințe practicienilor fără experiență.

Teste selective de tensiune tisulară

Aceasta este o introducere în diagnosticul diferențial al leziunilor țesuturilor moi prin intermediul mișcărilor active și pasive folosind testele selective de tensiune tisulară ale lui James Cryiax10; acest subiect este tratat în profunzime în Kessler14 și Magee.38

Mișcări active. În primul rând, intervalele active de mișcare (ROM) sunt efectuate pentru a determina ROM voluntară și starea pacientului. Măsurarea ROM-urilor active nu poate diferenția dacă pierderea funcției se datorează durerii, slăbiciunii, rigidității și/sau leziunii, dar este util să se determine toleranța pacientului la mișcare și cât de păzit este pacientul când se mișcă.

Teste izometrice rezistente. În continuare, se efectuează teste musculare izometrice pentru a testa țesutul contractil (mușchi și tendoane) cu articulația în neutru pentru a evita implicarea țesuturilor necontractile. Se pot observa următoarele rezultate:

Normal — nedureroasă și cu putere deplină

Ruptura minoră - durere cu toată puterea

Lăcrimare moderată - durere cu puțină forță

Deficit neurologic - fără durere și puțină forță

Mișcări pasive. Când articulația este pusă printr-o mișcare pasivă, atinge un punct final, care are o „sensare finală" care ajută la determinarea stării țesutului moale din jurul articulației. Simțul final al unei articulații poate fi unul dintre următoarele:

Normal - cantitatea de mișcare și senzație a țesuturilor sunt adecvate pentru vârstă

Anormale – senzații finale normale care nu sunt normale pentru articulație și ROM care sunt testate (de exemplu, senzația de os pe os este senzația finală normală la cot când este extins, dar este anormală când apare la ER al extensiei genunchiului)

Patologice - aceste senzații finale sunt prezente numai în articulațiile care au suferit modificări patologice

Sentimente normale

Senzație capsulară. Acesta este un sentiment ferm, „de piele", simțit, de exemplu, atunci când umărul normal este în rotație externă completă. Când este resimțit împreună cu un model capsular de restricție și în absența unei inflamații semnificative sau a efuziunii, indică fibroză capsulară.

Senzație finală osoasă. Se simte brusc, ca atunci când mutați cotul normal în extensie completă. Atunci când însoțește o restricție a mișcării, poate sugera modificări osoase hipertrofice, cum ar fi cele care apar cu o boală degenerativă a articulațiilor sau o posibilă uniune defectuoasă a segmentelor osoase după vindecarea unei fracturi.

Simțul final de aproximare a țesutului moale. Aceasta este o senzație moale, ca atunci când flexați complet cotul sau genunchiul normal. Poate însoți restricția articulară în prezența unei hipertrofii musculare semnificative.

Senzație finală musculară. Această senzație mai cauciucoasă seamănă cu ceea ce se simte la extremele ridicării picioarelor drepte (SLR) de la tensiunea de pe ischiogambieri. Este mai puțin bruscă decât o senzație finală capsulară.

Sentimente finale anormale. Țesutul implicat este determinat de răspunsul la ROM-urile pasive și de mutarea articulației în ER și în poziția de pachet închis.

Mușchi sau tendon. Mișcările active și pasive sunt limitate sau dureroase sau ambele. Durerea este cauzată de contracția activă sau întinderea pasivă a unității musculare-tendinoase inflamate sau rupte.

Ligamentele. Atât mișcările active, cât și cele pasive sunt limitate sau dureroase, sau ambele, în aceeași direcție din cauza întinderii ligamentului inflamat sau rupt.

Model capsular. Doar articulațiile care sunt controlate de mușchi au un model capsular. Durerea este cauzată atât de mișcări active, cât și pasive, iar limitarea mișcării este într-o anumită proporție care este enumerată în tabelele din textul lui Kessler.14

Sentimente articulare patologice. Simțurile articulare patologice indică un proces de boală; sunt limitate și nu sunt niciodată normale:

Gol – bursita, leziune ocupanta de spatiu, neoplasm

Boggy — efuziune articulară

Spasm - protejarea de inflamație

Dereglare internă — corp liber/menisc rupt

Diagnosticul și terapia mecanică a lui McKenzie (MDT)

MDT este un sistem de neprețuit pentru practicienii care efectuează terapie manuală. Mai degrabă decât o tehnică, este o metodă de diagnostic determinată de răspunsul la mișcarea și presiunea repetată asupra articulațiilor și țesuturilor moi care, odată stăpânită, permite evaluarea și selecția rapidă a pacienților pentru tratament. De asemenea, îi identifică pe cei care nu sunt susceptibili de a răspunde la terapia manuală, astfel încât programul de tratament al furnizorului să poată fi modificat sau pacientul poate primi rapid o recomandare adecvată. Resursele disponibile sunt clase de la Institutul McKenzie despre MDT, manualele lui McKenzie40,41 și un capitol din textul lui Liebenson.4 Doar câteva dintre multele concepte utile din metoda McKenzie sunt discutate în cele ce urmează. Rețineți că McKenzie a afirmat că doar 20% dintre pacienți au avut nevoie de terapie manipulativă, iar prevenirea este cheia succesului în modelul său.

Centralizare și periferizare

O problemă a coloanei vertebrale cervicale poate trimite durerea la omoplat, braț, antebraț și mână. O problemă a spatelui lombar poate referi durerea la articulația sacroiliace (SIJ), fese, coapsă, picior și picior. Când durerea de referință de la coloană este adusă mai aproape de linia mediană ca răspuns la mișcări, poziție sau sarcină și rămâne redusă, se numește „centralizare".24 Când durerea iese din coloană vertebrală ca răspuns la mișcări, poziție sau sarcină, se numește „periferizare". Când o mișcare produce centralizare, este o mișcare de urmat pentru tratament. Când o mișcare provoacă periferizare, este o mișcare de evitat, deoarece probabil va agrava starea. Dacă nicio mișcare sau poziție nu centralizează durerea, este un prognostic mai prost pentru răspunsul la metoda de tratament utilizată. Deși acest

fenomen este asociat în mod obișnuit cu probleme ale discului vertebral, poate fi observat în multe probleme musculo-scheletice.

Durere de sfârșit și durere în timpul mișcării

Durerea finală (ERP) este resimțită numai atunci când articulația este mutată în ER. Este un semn al țesuturilor moi deranjate sau scurtate adaptativ din jurul complexului articular. Important este că acesta este un indiciu că tehnicile de întindere și mobilizare ar trebui utilizate înainte de manipulare. Dacă articulația nu este mobilizată în mod repetat la UR, manipularea poate provoca agravarea plângerii. Când articulația este complet întinsă, după o progresie a forțelor descrise în secțiunea „Efectuarea manipulării", practicantul poate determina dacă și în ce direcție este indicată mobilizarea sau manipularea.

Durerea în timpul mișcării (PDM) este durerea care este resimțită în timpul mișcării articulațiilor, precum și în sala de urgență. ROM-ul comun poate fi, de asemenea, restricționat. PDM este un semn al tulburării țesuturilor moi, adesea considerată ca o problemă a discului vertebral. Trebuie evitate mișcările sau pozițiile care măresc PDM-ul și provoacă o restricție crescută a mișcării după efectuarea mișcării. Când o mobilizare sau o manipulare crește PDM sau restricție, este important să găsiți o mișcare sau o poziție care să reducă PDM și să restabilească mișcarea cât mai curând posibil pentru a reduce iritația țesuturilor. De asemenea, poate fi indicată aplicarea de gheață, analgezice și/sau medicamente antiinflamatoare.

p EVALUARE PRETRATAMENT

Evaluare funcțională

Adesea, accentul se pune pe răni, patologie și boală, dar majoritatea durerilor musculo-scheletice sunt cauzate de patomecanica din cauza tensiunii posturale și repetitive, a neutilizarii, a decondiționării, a oboselii și a factorilor nutriționali care trebuie abordați pentru ca tratamentul să aibă succes. Odată ce partea din starea pacientului care este o problemă musculo-scheletică a fost stabilită, ar trebui determinată defecțiunea mecanică. Tratamentul manipulativ fără corectarea defecțiunii mecanice are ca rezultat un tratament prelungit și recurență. Detectarea acestui lucru este uneori ușoară, în timp ce alteori este un mister care necesită o investigație atentă, așa cum se discută în McKenzie,371 Greenman,1 Lewit5 și Liebenson4.

Observați postura pacientului. Dacă el sau ea este înclinat și antalgic în lateral și/sau înainte, din cauza unui episod de durere de gât sau spate, indică o masă mare care ocupă spațiu, care este cel mai adesea discul, dar ar putea fi alt țesut moale sau patologie. Procedați încet și cu atenție, evitând orice mișcare care provoacă periferizare, crește PDM sau mărește obstrucția mișcării.

Stabiliți punctul de referință al locației plângerii și răspunsul acesteia la mișcare și apoi repetați moțiunile către ER. În coloana cervicală, testați flexia, extensia, rotația și îndoirea

laterală. În coloana lombară, testați flexia, extensia și translația laterală. Procedurile de testare sunt descrise în detaliu cu fotografii în textul lui Liebenson.4

Observați ROM-ul. Dacă există plângeri la sau sub omoplat sau fesă, este important să testați reflexele, forța musculară, senzația și semnele de tensiune a rădăcinii nervoase pentru a evalua dacă rădăcina nervoasă este afectată. Se pot adăuga teste suplimentare după cum este indicat.

Coloana cervicală

Coloana cervicală prezintă o provocare de diagnostic. Deși mecanismul testelor la nivelul coloanei lombare este similar, zona este mult mai delicată și, prin urmare, necesită o aplicare mai atentă.

Există o discuție considerabilă asupra subiectului accidentului vascular cerebral vertebrobazilar (VBS) după manipularea coloanei cervicale. Testele efectuate în cabinet nu s-au dovedit eficiente, dar istoricul ar trebui să avertizeze practicantul asupra posibilității unei insulte VBS, iar manipularea este contraindicată. Prezența semnelor enumerate în secțiunea „Semne de tulburare neurologică" sunt semne importante care indică a nu folosi mobilizarea sau manipularea. Cei mai importanți factori de risc identificați de Terrett42 au fost amețelile, instabilitatea, amețelile, vertijul și durerea bruscă severă în partea laterală a capului sau a gâtului, care este diferită de orice durere pe care pacientul a avut-o înainte. Dacă practicantul alege să urmeze modelul progresiei forței, apariția acestor simptome în mobilizările timpurii contraindica progresarea forței și manipularea. Cu toate acestea, VBS a apărut în timpul unei examinări pur și simplu prin faptul că pacientul își întoarce capul. Incidența este mică, dar lipsa acestei prezentări clinice este devastatoare, deși nu este cauzată în mod clar de evaluare sau de tratamentul manipulativ.43

Dacă există compresie a rădăcinii nervoase sau instabilitate cervicală, pacientul se poate prezenta ținând capul, ridicându-l cefalic pentru a decomprima coloana vertebrală și rădăcina, ceea ce este un indiciu clar pentru stabilizare și transport imediat. Orice astfel de prezentare este cel mai bine gestionată de personalul departamentului de urgență, deoarece chiar și evaluarea pasivă a ROM poate provoca vătămări permanente.

Dacă există iritație a plexului brahial sau a unei rădăcini nervoase, pacientul poate sprijini brațul în abducție și flexie, sprijinind adesea mâna pe vârful capului. Acesta este un semn de a proceda cu prudență. Trebuie evitate orice mișcări care provoacă periferizare, iar mișcările care produc centralizare trebuie urmărite. În cazurile în care nu există deficite și toate semnele și simptomele sunt ameliorate prin ridicarea brațului, acesta poate fi singurul tratament necesar. Dacă sunt prezente semne evidente de compresie a rădăcinii nervoase, mobilizarea și manipularea trebuie efectuate cu prudență.

Distragerea Cervicală

Dacă distragerea capului de la umeri determină agravarea plângerilor pacientului la 12 lbs de tracțiune (greutatea medie a capului), sunt indicate tehnicile de stabilizare și relaxare.

Dacă distragerea capului de la umeri provoacă ameliorarea durerii radiante la 12 lbs de tracțiune, creșteți încet tracțiunea la 25 lbs. Dacă acest lucru ameliorează plângerea durerii de gât, este un indiciu că mobilizarea și tracțiunea sunt terapii indicate. Dacă agravează plângerea, este un indiciu de inflamație sau instabilitate și sugerează prudență în utilizarea mobilizării sau a tracțiunii.

Compresia cervicală care provoacă durere radiantă la nivelul brațelor este un semn care indică iritația rădăcinii nervoase de la disc și este tratată prin răspunsul la simptom care centralizează plângerea brațului.

Rotație maximă a colului uterin, îndoire laterală și compresie

Dacă rotația maximă a colului uterin, îndoirea laterală și compresia provoacă durere radiantă a brațului, este un semn de compresie a rădăcinii nervoase și numai un medic calificat ar trebui să încerce manipularea în acea direcție.

Manevra lui Spurling

Atunci când rotația cervicală combinată, îndoirea laterală și extensia cu suprapresiune (manevra lui Spurling) agravează sau reproduc plângerea sau iradiază durerea la nivelul spatelui mediu sau brațului, aceasta indică iritația rădăcinii nervoase, iar manipularea în acea direcție expune pacientul riscului de agravare a acestei stări. Dacă durerea este locală, este un semn de iritare a fațetelor care adesea răspunde bine la manipulare. Practicianul poate testa răspunsul cu mobilizare repetată la ER; dacă se produce doar ERP, atunci forța sporită poate fi folosită în mod judicios.

După ce s-a stabilit că leziunea nu este o leziune ortopedică sau neurologică „dură”, se folosesc teste de tensiune diferențială a țesutului pentru a determina țesutul implicat. Mișcările repetate adecvate către ER și mobilizarea și/sau manipulările calificate sunt identificate prin centralizarea simptomelor și îmbunătățirea funcției.

Semne de tensiune a membrelor superioare

Butler44 a descris, în detaliu, identificarea semnelor de tensiune a rădăcinii cervicale utilizând testele de tensiune ale membrelor superioare dezvoltate de Elvy în 1979. Testele sunt utile pentru a ajuta la ghidarea tratamentului.

Coloana vertebrală lombară și articulația sacroiliacă

În timpul SLR în decubit dorsal, rădăcinile nervoase lombare încep să dezvolte tensiune la aproximativ 35 de grade. Dacă SLR provoacă dureri de picioare sub 30 de grade, este probabil din cauza întinderii rădăcinii nervoase lombare în prezența unei leziuni care ocupă spațiu sau a unei patologii semnificative de șold. SLR peste 35 de grade provoacă creșterea tensiunii rădăcinii nervoase ipsilaterale, strângere ipsilaterală a ischiobigiolarelor și poate expune disfuncții sau tulburări lombare pe măsură ce piciorul drept se deplasează spre ER. Odată găsit ER dureroasă, se coboară membrul la intervalul fără durere și apoi se efectuează rotația internă și flexia dorsală a piciorului și a degetului mare. Dacă această manevră

provoacă revenirea durerii de picior, există probabil tensiune pe rădăcinile nervoase lombare. Deoarece manevra SLR stresează mai multe țesuturi, testul poate induce în eroare și poate fi oarecum dificil să se determine ce este o constatare pozitivă până când abilitățile practicianului se dezvoltă, dar rezultatul pozitiv ar trebui descris pentru a ajuta la clarificarea constatărilor.

Evaluarea simptomelor piciorului radiant

Urmând principiul „Nu face rău", ar trebui să testați mai întâi reflexele și senzația, apoi să treceți la teste active, cum ar fi manevra Valsalva, pentru a testa presiunea intratecală crescută. Dacă durerea radiantă rezultă din manevra Valsalva, este un semn al unei leziuni ocupante de spațiu. Apoi, practicantul ar trebui să facă SLR, adăugând flexia dorsală a piciorului cu extensia degetului mare pentru a determina dacă tensiunea radiculară reproduce sau agravează simptomele radiante ale piciorului. Evaluarea cu protocoale MDT este recomandată și este superioară protocoalelor ortopedice standard pentru evaluarea funcțională. Testele utilizate în mod obișnuit sunt testele de compresie (ridicarea bilaterală a picioarelor Milgram și testul Lindner [flexarea forțată a trunchiului în timp ce pacientul este în decubit dorsal]); aceasta forțează discul în spate (dacă este hernie) și determină creșterea presiunii intraabdominale, având ca rezultat creșterea presiunii intratecale (efectul Valsalva).

Câteva idei suplimentare pentru găsirea zonei de leziune în coloana lombară sunt următoarele:

Susține Adams (testul centurii) - Cu pacientul în picioare, medicul îl face să se aplece înainte și notează nivelul durerii. Medicul asigură apoi pelvisul pacientului îmbrățișând cu brațele spinele iliace anterioare superioare, apăsând sacrul pacientului în șoldul medicului. Dacă durerea pacientului este scăzută, indică leziunea se află în pelvis (probabil SIJ sau șold); dacă durerea crește, este în coloana lombară.

Testul lui Patrick—Flexia, abducția și rotația externă a șoldului sunt blocate; aceasta provoacă durere peste fosa inghinală și în coapsă atunci când este prezentă o leziune de șold.

Aceasta este doar o introducere la o problemă comună care poate prezenta multe variații. Studiul atent al mecanismului de acțiune al testelor utilizate poate confirma, mai degrabă decât să încurce, o impresie diagnostică.

Evaluarea articulației sacroiliace

SIJ este „terenul de gunoi" pentru durerea de la coloana lombară, la fel cum omoplatul este „depozitul" pentru durerea de la coloana cervicală. Cheia pentru a determina dacă problema se află în SIJ este să excludeți mai întâi toate problemele lombare. În al doilea rând, Laslett45 a determinat că atunci când două sau mai multe dintre următoarele teste SIJ produc durere concordantă, este foarte probabil ca SIJ să fie generatorul durerii.

Testul de gapping - pacientul este în decubit dorsal. Examinatorul își încrucișează brațele, plasând călcâiele mâinilor pe coloana iliacă anterioară superioară, apăsând cu forță lateral și în jos în masă pentru a „depărta" SIJ, încercând să întindă ligamentele anterioare SIJ.

Test de compresie—Pacientul este întins pe o parte, cu SIJ dureroasă în sus. Presiunea este direcționată către creasta iliacă opusă, încercând să comprimați SIJ anterioară și să întindeți ligamentele SIJ posterioare.

Forfecare posterioară sau „împingere a coapsei"—Pacientul este în decubit dorsal. Mâna medicului, un bloc mic sau un sac de nisip este plasat sub sacrul pacientului. Șoldul este flectat la 90 de grade (perpendicular pe podea), genunchiul este flexat maxim și se aplică o împingere în jos pe axul femurului. Ar trebui evitată adducția șoldului, deoarece aceasta va provoca durere la pacienții normali.

Torsiunea pelviană (testul Gaenslen) - pacientul este în decubit dorsal la marginea mesei, cu o coapsă extinsă peste marginea mesei. Pe de altă parte, șoldul și genunchiul sunt flectate spre piept. Se aplică suprapresiune pe coapsa extinsă pentru a accentua rotația posterioară a părții opuse. Acest lucru ar trebui să fie efectuat pe ambele părți.

Împingere sacră - Cu pacientul întins în decubit, examinatorul se împinge în jos pe sacrum.

Forfecare craniană—Cu pacientul înclinat, presiunea craniană este aplicată la vârful sacrului cu mâinile examinatorului, în timp ce glezna laterală dureroasă este plasată între genunchii examinatorului și este tracționată caudal.

Tehnicile de corectare a acestor fixări sunt descrise în Maigne,46 Bourdillion23 și Maitland.2

P CONCEPTE DE TRATAMENT

Note despre arta manipulării

Manipularea este o artă. Presupunând un diagnostic diferențial adecvat, se dobândește un „simț" care permite recunoașterea diferențelor dintre tipurile de fixare a articulațiilor și cunoașterea momentului de manipulare.

Când o mișcare provoacă durere, ea nu trebuie efectuată decât dacă diagnosticul stării pacientului este sigur și mișcarea nu va cauza niciun rău.46

Mișcare comună

Descrierile mișcărilor articulare pot deveni elaborate, sau se poate spune pur și simplu că există șase grade de libertate de mișcare (plus extensia pe axa lungă): flexie, extensie, rotație la stânga și la dreapta și îndoire laterală stânga și dreapta. Nu toate articulațiile au toate cele șase grade de mișcare. Gradele și ROM-urile normale ale articulațiilor sunt enumerate în textele de anatomie și kinesiologie. Dacă se pierde sau se blochează un grad

de mișcare, trebuie determinat tipul de fixare și ce formă de medicament manual este indicată.

Concepte de barieră

Mișcarea articulației este descrisă de la neutru la un RE care este în cele din urmă limitat de bariera anatomică, care, dacă este depășită, provoacă traumatisme tisulare. Extinderea ROM activă poate fi mărită prin mișcare pasivă până la un punct în care toate țesuturile din jurul articulației au fost aduse la tensiune, numit barieră elastică.1 Dincolo de bariera elastică este un mic ROM denumit spațiu parafiziologic.47 În spațiul parafiziologic are loc cavitația articulară, sunetul „popping”. Când articulațiile și țesuturile moi sunt disfuncționale, pot apărea modificări ale ROM atât în interiorul ROM, cât și la sfârșitul acestuia. Dacă ne concentrăm doar pe lucrul în spațiul parafiziologic, se limitează sever efectele care se pot produce asupra disfuncției.

Înainte de a utiliza manipularea, gândiți-vă la senzația finală a articulației (modul în care se simte articulația la capătul ROM) și determinați ce model este prezent:

• Senzație de capăt edematoasă și mlaștină – indică revărsare articulară și posibil inflamație. Spasmele musculare nu trebuie tratate ca o afecțiune primară, deoarece sunt aproape întotdeauna răspunsul organismului la un stimul nociv sau o defecțiune patofiziologică. Sunt indicate crioterapia, galvanismul pozitiv, ultrasunetele pulsate și mișcările blânde, repetate frecvent în cadrul ROM-ului activ.

Sensare elastică și întinsă la capăt - fixare ligamentară (așa cum se simte la genunchiul normal în testele de stres la îndoire laterală și testele cu sertar). Manipularea funcționează bine pe aceste tipuri de fixare. Creșterea curentului sinusoidal și interferențial, ultrasunetele și pachetele calde umede facilitează tratamentul. Se poate urma cu crioterapia in stadiile subacute.

Simțul final os-pe-os - de obicei indică o boală degenerativă a articulațiilor (așa cum se simte în cotul normal în extensie). Dacă există crepitus fin, poate fi prezentă o boală articulară degenerativă ușoară (DJD); crepitarea grosieră indică DJD moderată, iar scârțâitul articulațiilor poate fi DJD avansat. Diatermia, băile de contrast și alte terapii naturiste indicate în osteoartrita sunt de ajutor.

Pregătirea pentru manipulare

Camera trebuie să fie la o temperatură ambientală confortabilă, iar medicul nu trebuie să poarte ceasuri sau bijuterii care ar putea prinde părul sau pielea pacientului.

Medicul trebuie să fie confortabil și relaxat. Manipularea este o artă, dar, în general, manipularea în poziție laterală a pelvisului și a coloanei lombare este cea mai ușoară pe o masă care este la înălțimea genunchilor; manipularea toracică în decubit dorsal și în decubit dorsal este cea mai ușoară la mijlocul coapsei; iar manipularea cervicală este cea mai ușoară atunci când este așezat, în genunchi sau pe o masă la înălțimea taliei. Se poate schimba

înălțimea mesei sau pur și simplu să se îndoaie la genunchi. Manipularea articulațiilor extremităților poate fi efectuată în orice poziție care permite medicului controlul asupra articulațiilor și părților corpului.

Pacientul trebuie să fie confortabil și relaxat pe o masă fermă, dar bine căptușită. Pentru un tratament manipulativ, pacientul trebuie să fie într-o poziție care ameliorează simptomele.

Efectuarea manipulării

Manipularea unei articulații este efectuată pentru a corecta fixarea articulației. Odată ce zona de manipulat a fost evaluată corespunzător:

Testați direcția de împingere manipulativă cu mobilizare repetată la ER pentru a vă asigura că durerea nu se perifericizează, mișcarea nu crește PDM și mișcarea nu are ca rezultat o obstrucție crescută a mișcării de la mobilizare, folosind o progresie a forței pentru a determina efectul direcției și al forței aplicate.

Aceasta este o progresie logică în trepte a forței generate mai întâi de pacient, apoi de medic. Avantajele sunt confortul crescut al pacientului, capacitatea de a „testa apele" și scăderea riscului de vătămare din cadrul procedurii. Pașii sunt următorii:

Forța generată de pacient — pacientul face toată mișcarea în mod activ.

Suprapresiune generată de pacient — pacientul folosește o curea, un punct de sprijin etc., pentru a crește mișcarea către ER.

Forța generată de practician - practicantul mobilizează în mod repetat articulația către ER.

Practicianul folosește impuls manipulativ dacă apar răspunsuri pozitive care includ centralizarea, reducerea posturilor antalgice, creșterea ROM și scăderea PDM. Este o contraindicație relativă pentru a continua cu pasul 4 dacă nu există un răspuns pozitiv la pașii 1 până la 3.

Stabilizați zona de manipulat: Un punct de stabilizare este creat de o mână și greutatea corporală a medicului, în timp ce cealaltă mână efectuează manipularea. Corecțiile minore ale poziției părții stabilizate sau a mâinii, sau ambele, sunt adesea interpretate de către un observator ca mișcări de răsucire sau de strângere. Răsucirea și strângerea sunt greu de controlat și pot răni pacientul.

Aduceți articulația la tensiune, îndepărtând slăbiciunea țesutului periarticular. Mobilizarea cu slăbirea țesuturilor care nu este absorbită este sigură, dar manipularea atunci când este prezentă slăbirea țesuturilor provoacă leziuni.

Împingeți numai atunci când pacientul este relaxat și se simte fixarea. Împingerea manipulativă poate fi descrisă după următoarele:

Direcția liniei de împingere — prin spațiul articular, paralel cu suprafețele articulare sau tangențială la punctul de fixare.

Viteză — lentă pentru mobilizări. Viteza mare poate corecta fixările articulare, iar viteza trebuie să fie mai mare decât timpul de reacție al pacientului, altfel va rezulta o leziune prin deformare dacă rezistența musculară a pacientului apare în momentul împingerii manipulative.

Amplitudine - guvernată de calitatea sănătății țesutului, calitatea fixării și localizarea stării pe spectrul răspunsului la inflamație.

După ce bariera elastică a fost întinsă, manipularea repetată în aceeași direcție este complicată deoarece tensiunea simțită în mod normal înainte de manipulare este redusă sau absentă timp de cel puțin 20 de minute. Același fenomen are loc atunci când cineva „pop” degetele. Riscul de accidentare este mult mai mare și se recomandă trecerea la tehnici de mobilizare sau de relaxare musculară activă, mai degrabă decât manipularea repetată.

Reevaluează

Starea fixării articulației trebuie reevaluată după fiecare tratament pentru a determina dacă terapia a avut succes.

O singură manipulare rareori corectează complet o problemă. Învățarea unei tehnici de scanare comună arată unde sunt problemele care necesită o evaluare suplimentară. Scopul este de a atenua afecțiunile acute sau, dacă nu reușesc, de a le transforma în afecțiuni subacute și de a rezolva afecțiunile subacute și cronice înainte ca acestea să provoace un răspuns de oboseală cronică, fixare articulară, degenerare sau miozită cronică.

Tehnica de depanare

Problemele comune care blochează manipularea cu succes pot fi depășite prin următoarele:

Învățarea analizei jocului articular asupra articulațiilor periferice și exersarea manipulărilor acestor articulații înainte de a încerca să manipuleze articulațiile coloanei vertebrale.

Practicarea procedurii de manipulare cu mișcări oscilatorii ușoare repetate în timp ce modifică direcția pentru a simți modificările tensiunii articulare, câștigând astfel experiență, încredere și cunoștințe fără a provoca răni.

Fiind sigur de procedură; în caz contrar, pacientul poate simți ezitarea și paza medicului, prevenind manipularea și crescând riscul unui rezultat slab.

Simțirea fixării articulației pe măsură ce este adusă la tensiune; în caz contrar, manipularea traumatizează țesuturile în mod inutil sau nu obține rezultatul dorit.

Învățarea artrologiei articulației care urmează să fie manipulată pentru a nu pune articulația într-o poziție „blocata” sau blocată care va face ca forța manipulării să fie dispersată în țesuturile și articulațiile din jur.

Predarea personală este de neprețuit, dar cu excepția cazului în care argumentele mecanicii articulare, patomecanicii și fiziopatologia stau la baza abordării profesorului, poate fi

confuză și poate duce la concluzii eronate. Lista de lecturi suplimentare include texte de Bourdillion, Greenman, Liebenson și Maitland; acestea sunt surse bune pentru a învăța elementele de bază ale artei.

REFERINȚE

Greenman P. Principiile medicinei manuale. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996; 39-44.

Maitland GD. Manipularea periferică. a 3-a ed. Londra: Butterworth-Heinemann; 1991.

Bigos S, Bowyer O, Braen G, et al. Probleme acute de spate la adulți. Rockville, MD: Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, Serviciul de Sănătate Publică, Agenția pentru Politici și Cercetare în domeniul Sănătății; 1994.

Liebenson C, ed. Reabilitarea coloanei vertebrale: manualul unui medic. a 2-a ed.

Baltimore: Williams & Wilkins; 2007.

Lewit K. Terapia manipulativă în reabilitarea aparatului locomotor. Boston: Butterworth-Heinemann; 1985.

Arnell P, Beattie S. Căldura și frigul în tratamentul hipertonicității. J Can Phys Asoc. 1972;24:61-67.

Stamford B. Dându-le rănilor tratamentul rece. http://www.physsportsmed.com/ issues/1996/03_96/cold. htm#avoid:Accesat 29.12.2003.

Rizzo TD. Folosind RICE pentru ameliorarea rănilor. http://www.physsportsmed.com/ issues/1996/10_96/rizzo.htm:Accesat 12/29/2003.

Dvorak J, Dvorak V, Schneider W, eds. Medicina manuala. Heidelberg, Germania: Springer Verlag; 1985.

Cryiax J. Manual de medicină ortopedică, voi. 1. Ed. a 8-a. Londra: Bailliere Tindall; 1982.

Travell JG, Simons DG. Durere și disfuncție miofascială: manualul punctului de declanșare. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.

Schafer R. Îngrijirea sănătății chiropractice: o abordare conservatoare a restabilirii sănătății, întreținere și rezistență la boli. Des Moines: Fundația pentru Educație și Cercetare Chiropractică; 1976.

Lomax E. Terapie manipulativă. În: Buerger AA, Tobis JS, eds. Abordări ale validării terapiei de manipulare. Springfield, IL: CC Thomas; 1977.

Kessler RM. Managementul tulburărilor musculo-scheletice comune: principii și metode de kinetoterapie. Philadelphia: Harper & Row; 1983.

Capota WP. Despre așa-numita „întărire a oaselor”, natura și rezultatele sale. Lancet.

1871;1:304-310:344-349.

Goldstein M, ed. The research status of spinal manipulative therapy: a workshop of the National Institutes of Health, 2-4 februarie 1975. Bethesda, MD: US Department of Health, Education, Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; 1975.

Palmer DD. Știința, arta și filosofia chiropracticii. Portland, OR: Portland Printing House; 1910.

Gibbons R. Evoluția chiropracticii: protestul medical și social în America. Note despre anii de supraviețuire și după. În: Haldeman S, ed. Evoluții moderne în principiile și practica chiropracticii. New York: Appleton-Century-Crofts; 1980:16-19.

Northup G. Istoria și dezvoltarea conceptelor osteopatice: terminologia osteopatică. În: Goldstein M, ed. The research status of spinal manipulative therapy: a workshop of the National Institutes of Health, 2-4 februarie 1975. Bethesda, MD: US Department of Health, Education, Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; 1975:43-51.

Wardwell WI. Discuție: impactul terapiei manipulative spinale asupra sistemului de sănătate. În: Goldstein M, ed. Stadiul cercetării terapiei manipulative spinale: un workshop desfășurat la National Institutes of Health, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, 2-4 februarie,

Bethesda, MD: Departamentul de Sănătate, Educație, Asistență Socială din SUA, Serviciul de Sănătate Publică, Institutul Național de Sănătate, Institutul Național de Tulburări Neurologice și Comunicative și AVC; 1975:20-21.

Zhon DA, Mennell JM. Dureri musculo-scheletice: diagnostic și tratament fizic. Boston: Little, Brown and Company;

1976.

Turnul DB. Rezumat al președintelui: evoluția și dezvoltarea conceptelor de terapie manipulativă. În: Goldstein M, ed. The research status of spinal manipulative therapy: a

workshop of the National Institutes of Health, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, 2-4 februarie 1975. Bethesda, MD: US Department of Health, Education, Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; 1975:59.

Bourdillion JF, Day EA, Bookhout MR. Manipularea coloanei vertebrale. a 5-a ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 1992.

McKenzie R. Coloana lombară. Waikanae, Noua Zeelandă: Spinal Publications; 1981.

McKenzie R, Kubey C. Șapte pași către o viață fără durere: cum să ameliorați rapid durerile de spate și gât folosind metoda McKenzie. New York: Plume; 2000.

Krause N. Factori de muncă psihosociale, volumul de muncă fizic și incidența leziunilor coloanei vertebrale legate de muncă: un studiu prospectiv de 5 ani al operatorilor de tranzit urban. Coloana vertebrală. 1998;23:2507-2516.

Feuerstein M, Berkowitz SM, Huang GD. Predictorii dizabilității ocupaționale ale spatelui lombar: implicații pentru prevenirea secundară. J Occup Environ Med. 1999;41:1024-1031.

Estlander AM, Takala EP, Viikari-Juntura E. Factorii psihologici prezic modificări ale durerii musculo-scheletale? Un studiu prospectiv, de doi ani de urmărire a unei populații active. J Occup Environ Med. 1998;40:445-453.

Williams CM, Maher CG, Hancock MJ și colab. Dureri de spate și cele mai bune practici de îngrijire: un sondaj al medicilor de medicină generală. Arch Intern Med. 2010;170:271-277.

Deyo RA. Evaluarea diagnostică a LBP: atingerea unui diagnostic specific este adesea imposibilă. Arch Intern Med. 2002;162:1444-1447.

Henschke N, Maher GC, Refshauge KM. Screeningul malignității la pacienții cu dureri de spate: o revizuire sistematică. Eur Spine J. 2007;16:1673-1679.

Robbins SL, Cotran RS. Baza patologică a bolii. a 2-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1979.

Wasson J, şi colab. Ghidul de simptome comune: un ghid pentru evaluarea a 100 de simptome comune pentru adulți și copii. a 2-a ed. New York: McGraw-Hill; 1984.

Beneliyahu DJ. Managementul chiropractic și terapia manipulativă pentru hernia de disc cervicală documentată prin RMN. J Manipulative Physiol Ther. 1994;17:177-185.

Waddell G. O abordare a durerii de spate. Br J Hosp Med. 1982;28(187):190-191, 193-194.

Henschke N, Maher GC, Refshauge KM. O revizuire sistematică identifică cinci „steaguri roșii" pentru a detecta fractura vertebrală la pacienții cu dureri de spate. J Clin Epidemiol. 2008;61:110-118.

McKenzie R, Kubey K. Șapte pași către o viață fără durere: cum să ameliorați rapid durerile de spate și gât folosind metoda McKenzie. New York: Plume; 2000.

37a.McKenzie R. Tratează-ți spatele. a 7-a ed. Waikanae, Noua Zeelandă: Spinal Publications; 1997.

Magee DJ. Evaluare fizică ortopedică. a 2-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992.

Evans RC. Elemente esențiale ilustrate în evaluarea fizică ortopedică. St. Louis: Mosby; 1994.

McKenzie R. Coloana lombară. Waikanae, Noua Zeelandă: Spinal Publications; 1997.

McKenzie R. Coloana vertebrală cervicală și toracică. Waikanae, Noua Zeelandă: Spinal Publications; 1990.

Terrett AGJ. Accident vascular cerebral vertebrobazilar în urma manipulării. West Des Moines, IA: National Chiropractic Mutual Insurance Company; 1996.

Cassidy JD, Boyle E, Cote P, et al. Risc de accident vascular cerebral vertebrobazilar și îngrijire chiropractică. Coloana vertebrală. 2008;33:S176-S183.

Butler D. Mobilizarea sistemului nervos. New York: Churchill Livingstone; 1991.

Laslett M, Williams M. Fiabilitatea testelor de provocare a durerii selectate pentru patologia articulației sacroiliace. Coloana vertebrală. 1994;19:1243-1249.

Maigne R. Medicina ortopedică, o nouă abordare a manipulării vertebrale. Springfield, IL: CC Thomas; 1972.

Sandoz R. Câteva mecanisme fizice și efecte ale ajustărilor coloanei vertebrale. Ann Swiss Chirop Asoc. 1976;6:91-141.

LITTURĂ A MULTE

Cărți

Bourdillion JF, Day EA, Bookhout MR. Manipularea coloanei vertebrale. a 5-a ed. Boston: Butterworth- Heinemann; 1992.

Un text bun care acoperă elementele de bază. Este depășit în multe domenii de textul lui Greenman.

Greenman P. Principiile medicinei manuale. a 2-a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.

Un text grozav care acoperă materialul într-un format clar, ușor de înțeles și utilizabil.

Haldeman S, ed. Principiile și practica chiropracticii. a 2-a ed. New York: AppletonCentury-Crofts; 1992.

A doua ediție are schimbări majore și noi contribuitori și este o sursă excelentă de informații privind istoricul, cercetarea, diagnosticul și tratamentul tuturor fazelor de manipulare, cu o atenție deosebită asupra coloanei vertebrale.

Liebenson C, ed. Reabilitarea coloanei vertebrale: manualul unui medic. a 2-a ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

Liebenson a reunit mulți colaboratori buni care abordează metodele de vârf ale medicinei manuale. Acesta acoperă mult din ceea ce este necesar în practica clinică. Foarte util și lizibil. A doua ediție este o actualizare majoră și o mină de aur de informații.

Maitland GD. Manipularea vertebrală. a 4-a ed. Londra; Boston: Butterworth-Heinemann;

1977.

Abordarea unui terapeut fizic, cu accent pe selecția pacientului, evaluarea înainte de tratament, evaluarea în timpul tratamentului, evaluarea după tratament și abordarea terapeutică pentru fiecare zonă a coloanei vertebrale.

Maitland GD. Manipularea periferică. a 3-a ed. Londra; Boston: Butterworth-Heinemann; 1991.

Aceeași abordare ca și în cartea anterioară, dar pentru extremități. Autorul sugerează să învețe extremitățile înainte de a încerca să învețe manipularea coloanei vertebrale. La urma urmei, o articulație este o articulație.

Dagenais S, Haldeman S, eds. Managementul bazat pe dovezi a durerii de spate. St. Louis: Elsevier Mosby; 2007.

Textul medical actualizat, orientat clinic, bazat pe dovezi, al Societății Coloanei vertebrale din America de Nord. Acesta detaliază și face referire la descrierea, teoria, eficacitatea și efectele negative ale diferitelor intervenții de tratament pentru durerile de spate, care sunt ușor transferabile la multe afecțiuni musculo-scheletice.

Jurnal

Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, et al.

Prevalența și screening-ul patologiei grave ale coloanei vertebrale la pacienții care se prezintă la unitățile de îngrijire primară cu artrită acută de lombalgie. Reumatism. 2009;60:3072-3080. O privire în profunzime asupra prevalenței semnalelor roșii în practica

de asistență medicală primară și asupra modului în care unele semnale roșii sunt pozitive pentru pacienții fără patologie gravă.

Controlul nonfarmacologic al durerii

Richard Kitaeff, MA, MD, DiplAc, LAc

P INTRODUCERE

Durerea în nenumăratele sale forme este unul dintre cele mai frecvente simptome pentru care pacienții caută alinare. Durerea acută este o experiență neplăcută asociată în primul rând cu leziunile tisulare, iar răspunsul protector pe care îl au pacienții la durere oferă clinicianului informații valoroase de diagnostic.

Reacția la durere este extrem de subiectivă și, în funcție de centrii superiori, este extrem de variabilă. Este influențată de mulți factori, în funcție de pacientul individual și de situația acestuia. Când durerea devine cronică, influențele multifactoriale (de exemplu, anxietatea; depresia; factori sociali, culturali și economici; câștig secundar) joacă un rol și mai mare.

Când tratează un pacient pentru durere, clinicianul trebuie să determine mai întâi cauza primară, patogeneza și factorii secundari sau contributivi. Ameliorarea durerii poate fi apoi obținută prin îndepărtarea cauzei primare (de exemplu, vindecarea unei infecții), neutralizarea efectului stimulului (de exemplu, emolienți pentru un ulcer), ameliorarea disconfortului (de exemplu, biofeedback), suprimarea procesului bolii (de exemplu, agenți antiinflamatori) și atenuarea sau eliminarea senzației de durere (de exemplu, analgezice acupuncale).

Deși profesia medicală a ales să pună accent pe metodele farmacologice de control al durerii, multe opțiuni nonfarmacologice sunt disponibile. Aplicabilitatea și eficacitatea lor sunt documentate aici. (Deși acest capitol utilizează liberal controlul durerii la naștere, exemplele și conceptele pot fi generalizate la orice situație care implică durere acută și/sau cronică.)

P EXPERIENȚA DURERII

Un model psihologic

Durerea este, în general, recunoscută ca fiind un fenomen fiziologic și/sau psihologic complex. Ea implică componente motivaționale și emoționale și interpretare conceptuală, care pot sau nu să-și aibă baza în nocicepția reală. Raportările verbale despre durere și răspunsurile comportamentale asociate sunt controlate, cel puțin parțial, de factori psihologici, culturali și situaționali.

Pentru durerea acută, cum ar fi cea a nașterii, în care experiența dureroasă poate fi direct legată de inputul nociceptiv, poate fi luat în considerare un model de feedback multiproces. Cu toate acestea, trebuie să ținem cont de complexitatea proceselor psihologice care intervin între evenimentul senzorial și răspunsul observabil, variind de la aspectele fiziologice la cele sociale ale personalității. Acestea includ elemente din următoarele:

Prelucrarea informațiilor

Capacitate de performanță

Atenţie

Memorie

Aşteptarea

Atitudini și credințe

Câștig secundar

Conceptul de sine

Roluri bolnave desemnate

În modelul psihologic, creierul deduce informații din semnele corporale și le integrează cu variabilele personale și situaționale existente pentru a direcționa comportamentul.

Când trebuie luate în considerare și interacțiunile cu observatorii interesați, cum ar fi medicii, membrii familiei și însoțitoarele de naștere, care influențează interpretarea cu propriile experiențe și atitudini despre durere, complexitatea devine și mai mare.

Conform acestui model, care nu diferă în esență de un model general de stres, o evaluare primară a pericolului sau amenințării personale reprezentate de stresorul dureros este urmată de o evaluare secundară a capacității cuiva de a face față, bazată pe feedback emoţional şi contribuţii ale factorilor de răspuns situaţional şi sociocultural. Pe această bază, o femeie în travaliu ar putea alege să considere durerea ca fiind „pozitivă", „funcțională" sau „creativă"; „durere cu un scop"; sau, alternativ, „parte a unui proces care implică vătămare".2 În cursul unui program de management al durerii efectuat la 84 de pacienți cu dureri de spate, cei care au susținut mai puternic conceptele „organice" despre natura și tratamentul durerii au raportat niveluri mai ridicate de dizabilitate, în timp ce reducerea credințelor raportate asupra durerii „organice" a îmbunătățit dizabilitatea raportată, iar susținerea conceptului de „dureri psihologice" nu a fost asociată cu „natura și tratamentul" psihologic3. Mai multe studii au indicat că „catastrofizarea" a prezis durerea sau a fost asociată cu o toleranță mai scăzută la durere.4,5 Această conceptualizare a stresului dureros sugerează că intervenția ar putea avea succes la mai multe niveluri: modelare cognitivă, excitare fiziologică asociată cu stresul emoțional și controlul stimulilor de mediu. Exemple de strategii adecvate sunt abilitățile de adaptare cognitivă, cum ar fi

restructurarea și utilizarea informațiilor pregătitoare și schimbările de atenție; relaxare musculară, stimulare fizică sau electrică și tehnici de biofeedback; și structurarea mediului într-un mod care să conducă la o adaptare eficientă (cum ar fi făcându-l neamenințător și confortabil).6

Mecanisme neuropsihologice ale durerii

Conform cercetărilor asupra mecanismelor durerii, durerea poate fi tratată nu numai prin blocuri anestezice, intervenții chirurgicale și altele asemenea, ci și prin influențarea factorilor motivaționali, afectivi și cognitivi.7 Teoria tradițională a specificității durerii, enunțată pentru prima dată de Descartes în secolul al XVII-lea, susține că mesajele durerii sunt transmise de la receptorii specifici ai durerii la receptorii specifici ai durerii, prin intermediul căilor specifice ale durerii din centrul creierului. Cu toate acestea, există diferențe individuale în răspunsurile la durere; durerea nu este oprită în mod constant prin tăierea sau blocarea „căii durerii" și acum se știe că tipurile de stimulare nedureroase activează fibrele A-8 și C (vezi paragraful următor) care sunt asociate cu durerea. Prin urmare, modificările ulterioare ale teoriei durerii au luat în considerare modelarea impulsurilor nervoase în timp pentru a reflecta diferențele de grad și intensitate a stimulilor și sumarea semnalelor dintr-o zonă extinsă.8

Viziunea acceptată în prezent asupra durerii este teoria controlului porții, pe care Melzack și Wall9 au formulat-o în 1965. Pe baza datelor neurologice și a unei categorizări a cuvintelor folosite pentru a descrie durerea, această teorie conceptualizează experiența durerii ca având componente sau modalități de evaluare senzoriale discriminative, motivaționale și cognitive, corespunzătoare diferitelor modele de impulsuri nervoase. Din punct de vedere neurologic, se crede că un grup specializat de celule nervoase din substanța gelatinoasă a coloanei vertebrale funcționează ca o supapă sau o poartă, controlând semnalele nervoase înainte ca acestea să evoce percepția și răspunsul la durere. Pe lângă această monitorizare a datelor senzoriale din sistemul nervos central, gating-ul este influențat și de cantitatea relativă de activitate în fibrele nervoase mari (A-Ş) și cu diametrul mic (A-8 și C). Fibrele mari tind să inhibe transmiterea sau să închidă poarta, prevenind durerea, iar fibrele mici tind să faciliteze transmiterea sau să deschidă poarta, rezultând durere. Faptul că fibrele mari sunt activate prin presiune, atingere, masaj și vibrație sugerează un mecanism pentru astfel de tehnici de control al durerii, cum ar fi presopunctura, și stimularea nervoasă electrică transcutanată (TENS). O astfel de stimulare aparent închide poarta coloanei vertebrale prin intermediul sistemului de fibre mari. Melzack și Casey7 au extins această teorie propunând posibilitatea unei porți de nivel superior, în structurile reticulare sau limbice ale creierului, care probabil mediază impulsul de a scăpa de stimuli neplăcuți. La nivelul sistemului nervos central, mecanismele biochimice de control al porții pot implica endorfinele, substanțe naturale asemănătoare morfinei care au fost implicate în efectele de control al durerii produse de acupunctură.10

Durerea la naștere

O abordare de învățare psihologică și/sau socială a durerii pune accent pe controlul motivației, așteptărilor, concentrării atenției, stresului și sentimentelor de anxietate, depresie și neputință. Factorii operativi în mod specific în durerea de travaliu îi implică pe aceștia, precum și pe sprijinul social și pe factorii fiziologici de foame, odihnă și tensiune musculară.11 Toți acești factori pot contribui la interpretarea durerii fiind plasată pe mesajul nociceptiv furnizat de contracțiile uterine. Influența motivației asupra durerii travaliului a fost demonstrată eficient într-un studiu prospectiv al atitudinilor materne față de sarcină la 8000 de femei americane. Unul dintre factorii care s-a dovedit a fi strâns legați de atitudinea maternă față de naștere a fost nevoia de analgezice în timpul travaliului.12

Condiționarea culturală poate fi, de asemenea, fundamentală pentru etichetarea nașterii ca fiind dureroasă. În cea mai mare parte a lumii, analgezicele nu sunt necesare pentru travaliu; Un anestezist japonez a sugerat că ideea de „naștere fără durere" este una ciudată pentru cultura sa.13 Femeile americane, în schimb, „traiesc printr-o profeție care se auto-împlinește a nașterii ca o încercare dureroasă, terifiantă și/sau ca un proces medical, drogat, asupra căruia nu au niciun control."11 Această idee se referă la fanteziile corporale de rănire, în care reacția reflexă este provocată de un mediu spitalicesc.

CONTROLUL DURILOR

Variabile de moderare și tehnici psihologice

Strategii psihologice

Strategiile psihologice recomandate pentru controlul durerii în travaliu, multe dintre ele parte din programele pregătite de naștere, urmăresc în general să ofere control, comunicare, relaxare, concentrare a atenției și sprijin, precum și contrastimuli fizici. Cercetări psihologice considerabile susțin utilizarea acestor strategii în dezvoltarea toleranței la durere.

Semnificația diferitelor caracteristici ale profilului psihologic al unui individ a fost studiată prin evaluarea efectelor asupra percepției durerii a unor parametri precum următorii:

Introversie-extroversie14-16

Amplificatoare-reductoare17

Dependența de câmp18,19

Represie-sensibilizare20-22

De exemplu, pe axa represiune-sensibilizare, represorii pot fi caracterizați ca oameni care evită să facă față durerii. Sensibilizatorii au însă o nevoie obsesivă de a face față; le place să fie informați în prealabil despre situație și să aibă control asupra acesteia. Toleranța inițială superioară manifestată de represori ca răspuns la stimulii de căldură și presiune a dispărut în studii repetate, arătând că predilecția sensibilizatorilor pentru provocare le-a permis să suporte mai bine durerea pe termen lung.

Importanța variabilelor diferențelor individuale este ilustrată și de observația că o treime dintre pacienții supuși operațiilor chirurgicale nu solicită medicamente pentru a calma durerea.23 Această capacitate comună de a suprima durerea indică faptul că nu toți pacienții operați se consideră victime pasive. În perioada postoperatorie, durerea persistă mai mult pentru cei care acceptă medicamente.

Strategii cognitive

Impulsul elaborării strategiilor cognitive de promovare a toleranței la durere a fost susținut în special de investigațiile care arată că toleranța la durere crește cu o mai mare predictibilitate și percepție a controlului.24-28 În mod similar, comunicările și informațiile pregătitoare primite înainte de debutul durerii experimentale sau chirurgicale scad în mod constant percepția subiecților asupra durerii. nesemnalizat.32 Kanfer și Seidner33 au descoperit că subiecții care puteau avansa diapozitivele imaginilor de călătorie în ritmul lor au tolerat imersarea mâinii în apă cu gheață mai mult decât subiecții înjugați ale căror diapozitive au fost modificate de experimentator.

Atunci când pacienților operați li s-a oferit un sentiment de control prin furnizarea de informații pregătitoare despre disconforturile postoperatorii și îngrijirea operatorie, în combinație cu antrenamentul în repetiția aspectelor realiste, pozitive ale experienței chirurgicale, ei au arătat o reducere semnificativă a anxietății postoperatorii (după cum indică observațiile asistentelor), a cererilor de sedative și a duratei șederii în spital.34

O procedură cognitiv-comportamentală tipică utilizează „inocularea stresului", începând cu o fază educațională (în care clientului i se oferă un cadru conceptual pentru înțelegerea naturii reacțiilor sale stresante), urmată de repetiția abilităților comportamentale și cognitive de coping, bazate pe un set de autoafirmații de coping generate de client în colaborare cu terapeutul. Astfel de tehnici cognitiv-comportamentale, uneori în combinație cu controlul biofeedback-ului electromiografic, s-au dovedit a fi de succes în tratamentul durerii cronice de spate. fibromialgia46 și sindromul de durere regională complexă.47 Acest accent pe conceptualizare, informații pregătitoare și transformare cognitivă pare să fi fost încorporat în metoda Read a nașterii naturale, care înlocuiește frica cu cunoștințele despre naștere.12 Sheila Kitzinger,2 în metoda ei de naștere pregătită, subliniază în mod similar necesitatea de a „achiziționa terminologia folosită în munca obținută și de a înțelege ceea ce se folosește în munca obținută". și moașe și informații despre ceea ce se întâmplă în spitale."

Un studiu realizat de Stevens și Heide48, realizat la Universitatea din Wisconsin, a folosit apă cu gheață pentru a testa percepția și rezistența durerii la subiecții cărora li s-au învățat metode folosite la cursurile de educație pentru naștere. Subiecților de control pentru acest antrenament și unui grup de control suplimentar li sa oferit doar distragere a atenției în timpul testelor. Cei care au fost predați tehnicile au raportat doar aproximativ jumătate din durerea raportată de subiecții de control și au îndurat-o de 2,5 ori mai mult. Strategiile de naștere pregătite s-au îmbunătățit odată cu practica, au fost eficiente pentru durerea care a durat mai mult decât majoritatea contracțiilor din travaliu și au fost mai eficiente decât tehnicile de distragere a atenției.48

Atenție-Concentrare

Distracția sau atenția concentrată, utilizând în principal ritmurile respirației, este esențială pentru metoda Lamaze, cel mai popular program de naștere pregătită din America și este importantă în Bradley și alte metode. Sheila Kitzinger2 a descris concentrarea controlată a atenției ca:

.. .concentrarea asupra a ceea ce se întâmplă, răspunsul cuiva la acesta ca sarcină și vizualizarea a ceea ce se realizează prin activitatea uterului în timpul contracțiilor. Accentul poate fi pus pe fantezia contracțiilor ca formă oferită de obiectele reale (mobilier, detalii arhitecturale, flori, un tablou) din cameră sau o combinație a acestor factori.

Stevens și Heide48 au descoperit că focalizarea atenției funcționează eficient ca o analgezie pentru durerea travaliului. Astfel de strategii sunt puternic susținute de multe cercetări psihologice. Copiii spitalizați cu boli cronice, cărora li s-a învățat tehnici de distragere a atenției, au fost capabili să reducă măsurile de suferință înainte și în timpul procedurilor medicale, cum ar fi injecțiile intramusculare și intravenoase.49 Într-un studiu asupra pacienților cu dureri de arsuri, tehnicile de focalizare senzorială au avut mai mult succes decât tehnicile de distragere a atenției în controlul durerii și ambele au avut mai mult succes decât îngrijirea standard. când atenția a fost îndreptată către diapozitive externe autoprezentate, indivizii au putut să-și crească toleranța la durerea apei reci. Concentrarea asupra unui răspuns concurent a fost demonstrată și în utilizarea hipnozei ca analgezic și în stările meditative ale yoghinilor Raj, care au concentrat atenția pe vârful nasului sau pe un punct de pe spatele craniului și apoi nu au reacționat fiziologic la apă rece, lumini strălucitoare sau sunete bruște. a menținut o atitudine nefocalizată, fără evaluare, sau a concentrat atenția în totalitate asupra durerii, dar fără evaluare.54 În astfel de cazuri, atitudinea de detașare de durere poate fi reflectată printr-un model de electroencefalografie (EEG) netulburată de unde a- sau Ș pe toată durata executării faptei.

Antrenament de relaxare

Antrenamentul de relaxare, un alt element esențial al controlului durerii, se regăsește în toate programele de antrenament la naștere. Un corp considerabil de literatură susține importanța sa în controlul durerii, deoarece o stare de excitare autonomă scăzută este incompatibilă cu anxietatea. Deși relaxarea musculară progresivă, desensibilizarea sistematică și antrenamentul autogen sunt toate abordări fiziologice bine stabilite ale relaxării musculare, tradițiile de meditație oferă metode mai rapide pentru a obține ceea ce Benson55 a numit „răspunsul de relaxare”. Una dintre cele mai simple practici de meditație – menținerea conștientizării focale a fluxului respirației – este predată de Rahima Baldwin11 în Special Delivery și este identică cu vechea practică budistă a vipassana, sau meditația insight.

Hipnoza

Hipnoza sau autohipnoza este o altă metodă utilizată pentru a induce relaxare profundă pentru controlul durerii. Încorporează multe dintre elementele terapeutice deja menționate

- atenție concentrată, așteptare pozitivă și o atitudine de susținere sau permisivă - în formularea de sugestii care atenuează anxietatea. Astfel, succesul său în gestionarea durerii poate fi privit dintr-o perspectivă cognitiv-comportamentală.56 Într-o tehnică, „anestezia cu mănuși" este indusă într-o mână, iar „senzația amorțită și grea de lemn" astfel produsă este transferată pe cealaltă mână, pe față și, eventual, pe abdomen pentru a „alina disconfortul" din contracțiile uterine (cuvântul „durere" nu ar fi folosit niciodată pentru a contracara). modularea la subiecții „foarte hipnotizabili" a fost confirmată prin măsurarea creierului a potențialelor legate de evenimente somatosenzoriale la stimuli nocivi, cele mai mari amplitudini pentru acești subiecți fiind înregistrate la nivelul scalpului frontal și temporal.58

Metode de contrastimul: masaj, acupunctură, stimulare nervoasă electrică transcutanată

Metoda reflexoterapiei mâinii de apucare a pieptenilor în timpul travaliului pentru a activa punctele de pe vârful degetelor și mingii mâinii care se referă la funcționarea uterului este un exemplu de strategie de contrastimul.11 Reflexologia piciorului, presopunctura, acupunctura și TENS pot împărtăși, de asemenea, un mod comun de operare nervos autonom.

Stimularea nervoasă electrică transcutanată

Într-un studiu controlat al durerii de presiune indusă experimental, efectul stimulării electrice cu electrozi TENS la două puncte de acupuncte tradiționale la 20 de subiecți a avut un efect analgezic cu o semnificație statistică comparabilă cu cea al morfinei, iar efectul combinat al TENS cu morfina a fost mai puternic decât TENS singur. și microcurent TENS pe punctele îndepărtate și locale au scăzut semnificativ scorul McGill Pain Questionnaire, latențele senzoriale și motorii și semnele Phalen și Tinel, în comparație cu tratamentul simulat. distribuție) a produs un efect hipoalgezic cu debut rapid, care a crescut în timpul perioadei de stimulare și a fost susținut timp de 30 de minute după stimulare.61

În general, în TENS, electrozii sunt plasați peste zona dureroasă pentru a stimula nervii cutanați din acea zonă. Pentru utilizare în travaliu, patru electrozi sunt plasați de fiecare parte a liniei mediane a coloanei vertebrale pentru a stimula ramurile primare posterioare ale segmentelor coloanei vertebrale (T11-L1 și S2-S4) care primesc stimulii dureroși în timpul travaliului. Este interesant de observat că aceștia sunt locurile punctelor de acupunctură (BL-20, BL-27 și BL-28) despre care se crede în mod tradițional că reflectă funcția reproductivă feminină.

Selectarea acestei zone pentru stimulare se bazează pe relatarea lui Bonica despre mecanismul neurologic al durerii de naștere.62 În timpul primei etape, se presupune că receptorii durerii sunt activați de contracțiile uterului și dilatarea colului uterin. Impulsurile evocate sunt mediate în aferente care circulă în nervii hipogastrici și ajung la măduva spinării prin rădăcinile dorsale T10-L1. Durerea se referă la zone mari ale abdomenului și spatelui. În a doua etapă, durerea este cauzată și de distensia și întinderea canalului de livrare, a podelei pelvine, a vulvei și a perineului. Durerea este localizată, iar impulsurile

ajung în măduva spinării în principal prin nervii pudendali și rădăcinile dorsale S2-S4. Durerea din prima etapă este caracterizată ca o durere considerată a fi mediată în fibre C de diametru mic. În timpul celei de-a doua etape, durerea are caracterul intens mai localizat, de obicei identificat cu fibrele 8-aferente.62,63.

În aplicarea tipică a acestei tehnici pentru controlul durerii în timpul travaliului, stimularea de intensitate scăzută este dată în mod continuu și o stimulare de intensitate ridicată poate fi inițiată de către însăși nașterea ori de câte ori durerea crește. Stimularea prin intermediul electrozilor toracici este menținută pe tot parcursul administrării la o amplitudine care este maximă pentru o senzație plăcută, în timp ce stimularea sacră este adăugată din partea ulterioară a primei etape. Tabelul 42-1 rezumă rezultatele uniform bune care au fost raportate.

Acei pacienți care s-au plâns de dureri de spate au apreciat-o în mod deosebit. Un studiu austriac a comparat efectele analgezice ale TENS, petidinei și placebo asupra durerii de travaliu la 30 de femei care naște în timpul primei etape a travaliului. Pacienții cărora li sa administrat petidină și cei cărora li sa administrat TENS au avut o experiență considerabilă

TABELUL 42-1 Rezultatele utilizării stimulării nervoase electrice transcutanate pentru controlul durerii în travaliu

ameliorarea durerii.69 O analiză din 1996 a 30 de studii privind stimularea TENS a punctelor de acupunctură în timpul travaliului a fundamentat concluziile cercetărilor anterioare.70

Având în vedere rezultatele relativ bune și lipsa complicațiilor, consensul tuturor studiilor anterioare este că metoda TENS este recomandată ca măsură primară de calmare a durerii, la care se pot adăuga metode convenționale după caz. Robson71 a comentat că TENS este neinvaziv și se crede că este sigur atât pentru mamă, cât și pentru copil. Este ușor de aplicat și poate fi operat pe tot parcursul travaliului de către medic, moașă, tată sau mamă. Augustinsson și colab.64 au fost cel mai impresionați de lipsa complicațiilor, deoarece metodele convenționale, inclusiv analgezice și sedative, inhalarea de protoxid de azot, anestezia epidurală și blocaje locale, toate posedă un nivel variabil de risc potențial.64 Un alt avantaj este că TENS, deoarece nu dă analgezie completă, nu elimină durerea ca instrument de diagnostic; poate fi întrerupt ori de câte ori este nevoie pentru evaluarea clinică. Mai important, poate, din punctul de vedere al femeii în travaliu este faptul că conștiința ei nu este modificată până la excluderea propriei ei participări active și experiența nașterii.

acupunctura

Sute de studii au investigat eficacitatea și mecanismele analgeziei prin acupunctură pentru durerea acută și cronică în operațiile chirurgicale și la naștere. Într-un articol de revizuire a 24 de studii, Lewith și Machin72 au descoperit că studiul clinic tipic a arătat o eficacitate de

70% a acupuncturii în comparație cu tratamentul placebo. Reichmanis și Becker73 au găsit rezultate similare într-o revizuire a 17 studii de analgezie prin acupunctură în durerea indusă experimental. Pe baza unei revizuiri amănunțite a cercetărilor clinice și experimentale privind controlul durerii prin acupunctură, Stux și Pomerantz74 au concluzionat că analgezia prin acupunctură a ajutat de la 55% la 85% dintre pacienții cu durere cronică, comparându-se favorabil cu efectele medicamentelor puternice pentru durere (cum ar fi morfina, care este eficientă în proporție de 70%) și efectul placebo, care a ajutat în mod clar 530% la 30%. În același timp, studiile de potențial evocat EEG somatosenzorial au oferit dovezi obiective ale efectului analgezic al acupuncturii.75-77.

Studii recente randomizate și controlate dublu-orb au demonstrat eficacitatea clinică a acupuncturii în tratarea epicondilitei laterale cronice78 și a durerii cronice de gât.79 În studiul privind durerile de gât, stimularea în puncte îndepărtate ale meridianelor legate de gât a fost mai eficientă decât punctele de acupunctură simulate și injecțiile cu „ac uscat" prin injecții cu o treime de puncte declanșate de durere locală, reducând durerea cu o treime. tratament unic. Un studiu controlat randomizat singleorb a arătat că electroacupunctura (EAP) a fost superioară acupuncturii manuale în tratarea pacienților cu cot de tenis.80 Un articol de revizuire privind tratamentul durerii fibromialgie pentru pacienții dintr-un spital din Brazilia a arătat o îmbunătățire cu acupunctura tradițională, măsurată pe scale subiective și numărul de puncte sensibile. (alfentanil și morfină) la pacienții care primesc intervenții chirurgicale ginecologice la nivelul abdomenului inferior.82 Chirurgia care necesită anestezie generală în țările occidentale este efectuată în mod obișnuit în spitalele chineze cu combinația de acupunctură și anestezie locală pentru controlul durerii, oferind o scădere considerabilă a riscului pentru pacienții operați.

În propriul studiu al analgeziei de acupunctură pentru naștere normală, Hyodo și Gega13 au testat 32 de pacienți, împărțiți în mod egal între primaparas și multiparas. Curentul electric de joasă frecvență a fost introdus prin ace la LI-4, ST-36 și SP-6, un repertoriu terapeutic standard pentru sedarea organelor de reproducere. Rezultatele au fost evaluate din ușurare observată de pacient (scala subiectivă) precum și din observația obstetricianului (scala obiectivă); dintre primipare, 62,5% au găsit efect bun sau excelent pe scara subiectivă, iar 62,6% bun sau excelent pe scara obiectivă; iar dintre multiparas s-au observat 93,8% ușurare subiectivă și 93,7% ușurare obiectivă. În general, 90% dintre pacienți au experimentat ameliorarea durerii în 20 de minute de la inițierea anesteziei cu acupunctură. Acești cercetători au remarcat diferența considerabilă în rapoartele privind eficacitatea acupuncturii din Japonia și America, explicând-o ca un efect de noutate. Este firesc ca în Japonia, unde în mod normal nu se folosesc metode analgezice, scorul în favoarea acupuncturii ar fi mare în comparație cu cel din America.

Hyodo și Gega13 au concluzionat că analgezia prin acupunctură este utilă pentru livrare, în special datorită siguranței sale, deși rezultatele sale sunt mai neregulate și mai puțin puternice decât cele ale tehnicilor anestezice convenționale. Mai recent, un studiu controlat randomizat care investighează tratamentul cu acupunctură ca o completare sau o alternativă la analgezia convențională pentru travaliu într-un spital suedez a constatat că

acupunctura a redus semnificativ nevoia de analgezie epidurală, iar parturientele care au primit acupunctură au obținut un grad mai bun de relaxare decât grupul de control.83

Unul dintre cele mai influente și controversate studii ale acupuncturii din ultimul deceniu a fost așa-numitele „Incercări ale Acupuncturii Germane" (GERAC) pentru durerile cronice de spate. Acest studiu dublu-orb, randomizat controlat a implicat 340 de cabinete ambulatoriu și a inclus 1162 de pacienți. Tratamentul conform principiilor medicinei tradiționale chineze a fost comparat cu acupunctura „falsă", constând în acul superficial în punctele non-acupunctură, și cu terapia convențională (combinând medicamente, kinetoterapie și exerciții fizice). După 6 luni, eficacitatea acupuncturii, fie adevărată (47,6%) sau simulată (44,2%), măsurată pe scale care gradează durerea și capacitatea funcțională, a fost aproape de două ori mai mare decât cea a terapiei convenționale (27,4%). Nivelul de semnificație statistică a fost P <0,001. Problema controversată în acest studiu a fost dacă metoda de acupunctură „falsă" aplicată a fost un control adecvat, având în vedere că inserarea acelor de acupunctură în puncte netradiționale a produs aparent efecte de acupunctură, inclusiv posibilul mecanism de stimulare a opiaceelor endogene.84

O cantitate considerabilă de cercetări s-a concentrat pe determinarea unui mecanism pentru analgezia prin acupunctură. O revizuire din 1995 a studiilor privind efectele acupuncturii în durere și boli a subliniat că, la fel ca exercițiile fizice, acupunctura produce descărcări ritmice în fibrele nervoase și provoacă eliberarea de opioide endogene și oxitocină. În plus, „dovezile experimentale și clinice sugerează că acupunctura poate afecta sistemul simpatic prin mecanisme ale nivelului hipotalamic și al trunchiului cerebral."85 Studiile pe animale continuă să demonstreze că analgezia acupuncturii este mediată în sistemele nervoase central și periferic de peptidele opioide. acțiunea EAP pare să opereze pe această cale.89 Un studiu efectuat pe câini pare să verifice teoria tradițională a punctelor de tonificare și sedare, prin producerea diferențială de efecte simpatomimetice și parasimpatomimetice asupra sistemului cardiovascular la stimularea diferitelor puncte. Carlsson,88 un cercetător suedez, a concluzionat că un mecanism pentru acupunctura terapeutică trebuie să includă evenimente periferice care eliberează neuropeptide, mecanisme spinale precum controlul porții și mecanisme supraspinale prin sistemul de inhibare a durerii descendente, sistemul nervos simpatic și axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală. El a avertizat că o mare parte din cercetările experimentale ale acupuncturii animale și umane arată doar hipoalgezie pe termen scurt; că aproape toate aceste cercetări experimentale au fost efectuate mai degrabă cu EAP decât cu stilul manual mai blând al acupuncturii terapeutice; și că creșterea pragului durerii în cercetarea experimentală umană nu prezice neapărat rezultatul clinic.

Într-un studiu al inducerii și inhibării travaliului de către EAP, Tsuei și colab.89 au utilizat punctele SP-6 și SP-4, care sunt situate pe teritoriul dermatomului L4. Meridianul splinei, căruia îi aparțin acești loci, trece prin dermatoamele L4, L5, L2 și L1 și apoi în sus de la T12 la T5. Deoarece nervul simpatic care controlează uterul prin plexul pelvin primește fibre preganglionare de la T5 la L4, Tsuei și colab.89 au concluzionat că este foarte posibil ca stimularea locilor electropermeabil din această zonă să modifice funcția fiziologică a

uterului. Punctele LI-4 ale extremităților superioare, adesea adăugate la punctele meridianelor splinei în controlul acupunctural al durerii de travaliu, reprezintă poate abordarea centrală a sistemului nervos autonom, deoarece acești loci controlează durerea la cap și gât. Trebuie remarcat, totuși, că Motoyama,90 care a încercat să verifice anatomia subtilă tradițională a căilor meridianelor prin teste de rezistență electrocutanată la punctele meridiane, a susținut că aceste efecte nu ar putea fi explicate în mod adecvat în termenii dermatoamelor simpatice convenționale, ci implică în schimb un sistem alternativ de transmisie bioelectrică.

Descoperirea zonelor senzoriale capului McKenzie a arătat posibila mediere a meridianelor și punctelor invizibile ale medicinei tradiționale orientale între organele interne și zonele corespunzătoare ale pielii. Nakatani91 a fost capabil să detecteze linia electropermeabilă ca un reflex nervos autonom viscerocutanat aparent atunci când au fost implicate boli organice. Hyodo92 a explicat stimularea acupuncturii ca fiind transmisia centrală a impulsurilor din locurile electropermeabile reactive printr-o fibră aferentă simpatică și că nervul autonom din viscere este stimulat la răspuns de inversul teoriei McKenzie. O dezvoltare recentă interesantă în cercetarea acupuncturii a fost descoperirea prin neuroimagini funcționale a corelațiilor neuronale ale stimulării acupuncturii în creierul uman. Într-un studiu controlat al stimulării EAP a GB-34 pe piciorul stâng, EAP real a provocat o activare semnificativ mai mare asupra hipotalamusului și cortexului motor somatosenzorial primar decât EAP simulat și minim, arătând că sistemul hipotalamo-limbic a fost modulat semnificativ de EAP la punctele de acupuncte.93

Alte Metode

Scopul acestui capitol nu permite discutarea detaliată a altor metode promițătoare de control al durerii, dar se pot menționa masaj, biofeedback și agenți nutriționali și botanici pentru

tratamentul durerii. O cercetare a literaturii a condus la concluzia că masajul, în special presopunctura, este eficient pentru durerile de spate, mai ales atunci când este combinat cu exerciții și educație, cu efecte benefice care durează cel puțin 1 an după terminarea tratamentului.94 Este disponibilă o vastă literatură despre antrenamentul cu biofeedback pentru durere. Un articol care sugerează o direcție viitoare în medicina durerii a descris utilizarea echipamentelor de telemedicină „disponibile", cu costuri reduse și cu lățime de bandă redusă pentru a oferi tratament clinic de biofeedback atunci când pacientul și furnizorul se află în două locații diferite.95 Într-un studiu randomizat, dublu-orb, pe 30 de pacienți cu durere maxilo-facială cronică, reducerea semnificativă a scorurilor durerii și îmbunătățirea toleranței dentare a indusă experimental33 aminoacidul triptofan și o dietă bogată în carbohidrați, săracă în grăsimi și săracă în proteine, în comparație cu placebo.96 Dintre agenții botanici pentru durere, rizomul sau tuberculul corydalis (yanhusuo) este bine cunoscut în materia medica chineză pentru efectul său analgezic, conținând alcaloizi combinați care s-au dovedit a fi 40% eficienți ca morfina. Acționând probabil prin inhibarea sistemului de activare reticular, coridalina a demonstrat într-un studiu clinic că scade sau ameliorează durerea la 32 din 44 de pacienți cu dismenoree.97

p REZUMAT

Acest capitol a prezentat multe dintre strategiile nefarmacologice actuale pentru controlul durerii. Deoarece mecanismul de percepție a durerii s-a dovedit că implică atât componente fiziologice, cât și psihologice, tratamentul optim ar putea combina factori psihologici, cum ar fi informația pregătitoare, concentrarea atenției, relaxarea și comunicarea de susținere, cu stimulii fizici TENS sau acupunctura. O astfel de abordare multidisciplinară a pacienților cu dureri de spate cronice a fost evaluată după a

program săptămânal care a inclus școlarizarea spatelui, intervenție psihologică și tratament prin acupunctură, chiropractică, tehnica Alexander și un specialist în durere. Îmbunătățirea semnificativă a fost menținută pe o perioadă de 6 luni.98

Cercetătorii stomatologi ai Programului de Durere Pediatrică al Universității din California din Los Angeles, Școala de Medicină, au căutat în mai multe baze de date rapoarte ale studiilor clinice controlate, randomizate, ale modalităților medicale complementare și alternative utilizate pentru a trata durerea facială cronică. Trei studii de acupunctură, opt studii de biofeedback și trei studii de relaxare au îndeplinit criteriile de includere ale cercetătorilor, sugerând că aceste modalități sunt comparabile cu tratamentul convențional, cum ar fi un aparat intraoral.99

Din ce în ce mai mult, echipa multidisciplinară de management al durerii, care încorporează o varietate de modalități de tratament nonfarmacologic, este considerată „metoda optimă pentru furnizarea unui tratament cuprinzător pacienților care suferă de durere.”100 Încorporarea formelor „alternative” de management al durerii, inclusiv acupunctura, tehnici de relaxare, hipnoză, biofeedback și imagini ghidate, este recunoscută de Medical Children's Hospital of Wisconsin Pharmacologic pentru a completa managementul Spitalului Medical Children's of Wisconsin. durerea copiilor.101 Selectarea, echilibrul și aplicarea acestor componente ale tratamentului ar trebui să se bazeze pe luarea în considerare a stilurilor de adaptare ale unui individ. Un astfel de program de tratament ar putea fi dezvoltat pentru a oferi o analgezie mai eficientă în mod constant decât componentele individuale pot furniza separat. Ameliorarea durerii de la naștere, de exemplu, fără a diminua sau a distorsiona conștiința deplină a experienței pentru mamă, ar fi în concordanță cu obiectivele medicului naturist contemporan.

REFERINȚE

Krupp MA, Chatton MJ. Diagnostic medical și tratament actual. Los Altos, CA: Lange Medical; 1984:1-5.

Kitzinger S. Durerea la naștere. J Med Etica. 1978;4:119-121.

Walsh DA, Radcliffe JC. Credințele privind durerea și dizabilitatea fizică percepută a pacienților cu dureri lombare cronice. Durere. 2002;97:23-31.

Haythronthwaite JA, Lawrence JW, Fauerbach JA. Intervenții cognitive scurte pentru durerea de arsuri. Ann Behav Med. 2001;23:42-49.

Piira T, Taplin JE, Goodenough B, et al. Predictorii cognitiv-comportamentali ai toleranței copiilor la durerea indusă de laborator: implicații pentru evaluarea clinică și direcția viitoare. Behav Res Ther. 2002;40:571-584.

Kitaeff R. Strategii cognitive pentru controlul stresului dureros. Manuscris nepublicat, 1979.

Melzack R, Casey KC. Controlul senzorial, motivațional și central al durerii. În: Kenshalo DR, ed. Simțurile pielii: proceduri. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1968:423-443.

Feurerstein M, Skjei E. Stăpânirea durerii. New York: Bantam; 1979:17-21.

Melzack R, Wall PD. Mecanismele durerii: o nouă teorie. Ştiinţă. 1965;150:971-979.

Cheng RS, Pomeranz B. Analgezia prin electroacupunctură ar putea fi mediată de cel puțin două mecanisme de ameliorare a durerii: sisteme endorfine și non-endorfine. Life Sci. 1979;25:1957-1962.

Baldwin R. Naștere specială: ghidul complet pentru o naștere informată. Millbrae, CA: Les Femmes; 1979.

Laukaran VH, van den Berg BJ. Relația dintre atitudinea maternă a rezultatelor sarcinii și complicațiile obstetricale: un studiu de cohortă al sarcinii nedorite. Am J Obstet Gynecol. 1980;136:374-379.

Hyodo M, Gega O. Utilizarea anesteziei de acupunctură pentru livrarea normală. Am J Chin Med. 1977;5:63-69.

Davidson PO, McDougall CE. Generalitatea toleranței la durere. J Psihosom Res. 1969;13:83-89.

Eysenck S. Evaluarea personalității și a durerii în nașterea mamelor căsătorite și necăsătorite. J Mental Sci. 1961;107:417-429.

Levine F, Tursky B, Nichols D. Toleranță pentru durere, extroversiune și nevroticism: eșecul de a replica rezultatele. Percept Mot Abilități. 1966;23:847-850.

Morgan AH, Lezard F, Prytulak S, et al. Amplificatori, reductori și reacția lor la durerea de presiune la rece la veghe și a sugerat analgezie hipnotică. J Pers Soc Psychol. 1970;16:5-11.

Mumford JM, Newton AV, Ley P. Personality, pain perception and pain tolerance. Br J Psychol. 1973;64: 105-107.

Sweeney DR, Fine BJ. Reactivitatea durerii și dependența de câmp. Percept Mot Abilități. 1965;21:757-758.

Andrew J. Stilul de coping, învățarea relevantă pentru stres și recuperarea după intervenție chirurgicală. Diss Abstr. 1968;28:1182-1183.

Davidson PO, Bobey MJ. Diferențele de represorsensibilizator la expunerea repetată la durere. Percept Mot Abilități. 1970;31:711-714.

Cohen F, Lazarus R. Procese active de coping, dispoziții de coping și recuperare după intervenție chirurgicală. Psychosom Med. 1973;35:375-389.

Chapman CR. Prelegere, Universitatea din Washington; octombrie 1979.

Bowers K. Efectele incertitudinii temporale UCS asupra ritmului cardiac și durerii. Psihofiziol. 1971;8:382-389.

Bandler Jr RJ, Madaras GR, Bem DJ. Autoobservarea ca sursă de percepție a durerii. J Pers Soc Psychol. 1968;9:205-209.

Geer JH, Davison GC, Gatchel RI. Reducerea stresului la oameni prin controlul perceput non-veridic al stimulării aversive. J Pers Soc Psychol. 1970;16:731-738.

Pervin L. Nevoia de a prezice și de a controla în condiții de amenințare. J Pers Soc Psychol. 1963;31:570-585.

Staub E, Tursky B, Schwartz GE. Autocontrol și predictibilitate: efectele lor asupra reacțiilor la stimularea aversivă. J Pers Soc Psychol. 1971;18:157-162.

Johnson JE. Efectele așteptărilor exacte despre senzații asupra componentelor senzoriale și de suferință ale durerii. J Pers Soc Psychol. 1973;27:261-275.

Neufeld RW, Davidson PO. Efectele repetiției indirecte și cognitive asupra toleranței la durere. J Psihosom Res. 1971;15:329-335.

Staub E, Kellett DS. Creșterea toleranței la durere prin informații despre stimuli aversivi. J Pers Soc Psychol. 1972;21:198-203.

Seligman M, Maier S, Solomon R. Evenimente aversive imprevizibile și incontrolabile. În: Brush F, ed. Condiționare și învățare aversive. New York: Academic Press; 1969.

Kanfer FH, Seidner ML. Autocontrol: factori care sporesc toleranța la stimularea nocivă. J Pers Soc Psychol. 1973;25:381-389.

Langer E, Janis I, Wolfer J. Efectele dispozitivului cognitiv și informațiile pregătitoare asupra stresului psihologic la pacienții operați. Manuscris nepublicat, 1973.

Newton-John TR, Spence SH, Schotte D. Terapia cognitiv-comportamentală versus biofeedback EMG în tratamentul durerii cronice de spate. Behav Res Ther. 1995;33:691-697.

Vlaeyen JW, Haazen IW, Schuerman JA, et al. Reabilitarea comportamentală a durerii cronice de spate: comparație între un tratament operant, un tratament operant-cognitiv și un tratament operant-respondent. Br J Clin Psychol. 1995;34:95-118.

Turner JA, Jensen MP. Eficacitatea terapiei cognitive pentru durerea lombară cronică. Durere. 1993;52:169-177.

van Dulmen AM, Fennis JF, Bleijenberg G. Terapia de grup cognitiv-comportamentală pentru sindromul colonului iritabil: efecte și urmărire pe termen lung. Psychosom Med. 1996;58:508-514.

Dworkin SF. Modalitati comportamentale si educative. Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod. 1997;83:128-133.

Gardea MA, Gatchel RJ, Mishra KD. Eficacitatea pe termen lung a tratamentului biocomportamental al tulburărilor temporomandibulare. J Behav Med. 2001;24:341-359.

Arathuzik D. Efectele strategiilor cognitiv-comportamentale asupra durerii la pacientii cu cancer. Asistente de cancer. 1994;17:207-214.

Osterhaus SO, Passchier J, van der Helm-Hylkema H, et al. Efectele tratamentului psihofiziologic comportamental asupra copiilor de școală cu migrenă într-un cadru nonclinic: predictori și variabile de proces. J Pediatr Psychol. 1993;18:697-715.

Basler HD. Tratament de grup pentru durere și disconfort. Pacient Educ Couns. 1993;20:167-175.

Sinclair VG, Wallston KA. Predictori de îmbunătățire a unei intervenții cognitiv-comportamentale pentru femeile cu poliartrită reumatoidă. Ann Behav Med. 2001;23:291-297.

Astin JA, Beckner W, Soekin K, et al. Intervenții psihologice pentru artrita reumatoidă: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Artrita Rheum. 2002;47:291-302.

Williams DA, Cary MA, Groner KH, et al. Îmbunătățirea statusului funcțional fizic la pacienții cu fibromialgie: o intervenție cognitiv-comportamentală scurtă. J Reumatol. 2002;29:1280-1286.

Lee BH, Scharff L, Sethna NF și colab. Terapie fizică și tratament cognitiv-comportamental pentru sindroamele dureroase regionale complexe. J Pediatr. 2002;141: 135-140.

Stevens RJ, Heide F. Caracteristicile analgezice ale tehnicilor de naștere pregătită: focalizarea atenției și relaxarea sistematică. J Psihosom Res. 1977;21:429-438.

Dahlquist LM, Busby SM, Slifer KJ și colab. Distragerea atenției pentru copiii de diferite vârste care suferă înțepături repetate de ace. J Pediatr Oncol Nurs. 2002;19:22-34.

Haythronthwaite JA, Lawrence JW, Fauerbach JA. Intervenții cognitive scurte pentru durerea de arsuri. Ann Behav Med. 2001;23:42-49.

Kanfer FH, Goldfoot DA. Autocontrol și toleranță la stimularea nocivă. Psychol Rep. 1966;18:79-85.

Evans MB, Paul GL. Efectele analgeziei sugerate hipnotic asupra răspunsurilor fiziologice și subiective la stresul rece. J Consult Clin Psychol. 1970;35:362-371.

Anand BK, Chhina ES, Singh B. Unele aspecte ale studiilor electroencefalografice la yoghini. EEG Clin Neurophysiol. 1961;13:452-456.

Pelletier K, Peper E. Factorul chutzpah în stările alterate de conștiință.

J Humanis Psych. 1977;17:63-73.

Benson H. Răspunsul de relaxare. New York: Avon; 1976.

Chaves JF. Progrese recente în aplicarea hipnozei la managementul durerii. Am J Clin Hypn. 1994;37: 117-129.

Kroger WS. Hipnoza clinică și experimentală în medicină, stomatologie și psihologie. Philadelphia: Lippincott; 1963:197-198.

De Pascalis V, Magurano MR, Bellusci A, et al. Potențialul somatosenzorial legat de evenimente și activitatea autonomă la diferite strategii cognitive de reducere a durerii în hipnoză. Clin Neurophysiol. 2001;112:1475-1485.

Yuan CS, Attele AS, Dey L, et al. Stimularea acupunctului electric transcutanat potențează efectul analgezic al morfinei. J Clin Pharmacol. 2002;42:899-903.

Naeser MA, Hahn KA, Lieberman BE, et al. Durerea din sindromul tunelului carpian tratată cu laser de nivel scăzut și stimulare nervoasă electrică transcutanată cu microamperi: un studiu controlat. Arch Phys Med Rehabil. 2002;83:978-988.

Chesterton LS, Barlas P, Foster NE,

et al. Stimularea senzorială (TENS): efectul manipulării parametrilor asupra pragurilor mecanice de durere la subiecții umani sănătoși. Durere. 2002;99:253-262.

Bonica JJ. Considerații fundamentale. Vol I, Principiile și practicarea analgeziei și anesteziei obstetricale. Philadelphia: FA Davis; 1967.

Bonica JJ. Natura durerii la naștere. Clin Obstet Gynecol. 1975;2:499-516.

Augustinsson LE, Bohlin P, Bundsen P, et al. Ameliorarea durerii în timpul nașterii prin stimularea nervoasă electrică transcutanată. Durere. 1977;4:59-65.

Andersson SA, Block E, Holmgren E. Lagfrekvent transkutan electrisk stimulering for smartlindring vid forlassning. Larktidningen. 1976, 23 iunie;73(26-27):2421-2423.

Stewart P. Stimularea nervoasă transcutanată ca metodă de analgezie în travaliu. Anestezie. 1979;34:361-364.

Kubista E, Kucera H, Riss P. Efectul stimulării nervoase transcutanate asupra durerii travaliului. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1978;38:1079-1084.

Bundsen P, Carlsson CA, Forssman L, et al. Ameliorarea durerii în timpul nașterii prin stimularea nervoasă electrică transcutanată. Prakt Anaesth. 1978;13:20-28.

Neumark J, Pauser G, Scherzer W. Ameliorarea durerii la naștere; o analiză a efectelor analgezice ale stimulării nervoase transcutanate (TNS), petidinei și placebo. Prakt Anaesth. 1978;13:13-20.

Kemp T. Utilizarea stimulării nervoase electrice transcutanate pe punctele de acupunctură în timpul travaliului. Moasele. 1996;109:318-320.

Robson JE. Stimularea nervoasă transcutanată pentru ameliorarea durerii în timpul travaliului. Anestezie. 1979;34:357-360.

Lewith GT, Machin D. Despre evaluarea efectelor clinice ale acupuncturii. Durere. 1983;16:111-127.

Reichmanis M, Becker RO. Ameliorarea durerii induse experimental prin stimularea locilor de acupunctură: o revizuire. Comp Med East West. 1977;5:281-288.

Stux G, Pomeranz B. Bazele acupuncturii. New York: Springer-Verlag; 1988.

Chapman CR, Colpitts YM, Benedetti C, et al. Evaluarea potențialului evocat al analgeziei acupuncturale: încercare de inversare cu naloxonă. Durere.

1980;9:183-197.

Kumar A, Tandon OP, Bhattarcharya A, și colab. Somatosenzoriale a evocat modificări potențiale în urma terapiei cu electro-acupunctură la pacienții cu dureri cronice. Anestezie. 1995;50:411-414.

Xu X, Shibasaki H, Shindo K. Efectele acupuncturii asupra potențialelor evocate somatosenzoriale: o revizuire. J Clin Neurophysiol. 1993;10:370-377.

Fink M, Wolkenstein E, Luennemann M, et al. Epicondilita cronică: efectele tratamentului cu acupunctură reală și simulată: un studiu de lungă durată, randomizat, controlat de pacient și examinator. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2002;9:210-215.

Irnich D, Behrens N, Gleditsch JM, et al. Efectele imediate ale pungii uscate și ale acupuncturii în punctele îndepărtate în durerile cronice de gât: rezultatele unui studiu încrucișat randomizat, dublu-orb, controlat de simulare. Durere. 2002;99:83-89.

Tsui P, Leung MC. Comparația eficacității dintre acupunctura manuală și electro-acupunctura la pacienții cu cot de tenis. Acupunct Electrother Res. 2002;27:107-117.

Targino RA, Imamura M, Kaziyama HH, et al. Tratamentul durerii cu acupunctura pentru pacientii cu fibromialgie. Curr Pain Headache Rep. 2002;6:379-383.

Sim CK, Xu PC, Pua HL și colab. Efectele electroacupuncturii asupra necesarului de analgezic intraoperator și postoperator. Acupunct Med. 2002;20:56-65.

Ramnero A, Hanson U, Kihlgren M. Tratamentul cu acupunctura în timpul travaliului: un studiu randomizat, controlat. Br J Obstet Gynecol. 2002;109:637-644.

Haake M, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Studii germane de acupunctură (GERAC) pentru durerea cronică de spate. Arch Intern Med. 2007;167: 1892-1898.

Wu GC, Zhu J, Cao X. Implicarea peptidelor opioide ale zonei preoptice în timpul analgeziei electroacupuncturii. Acupunct Electrother Res. 1995;20:1-6.

Zhu L, Li C, Ji C și colab. Rolul OLS în analgezia de acupunctură periferică la șobolanii artritici. Zhen Ci Yan Jiu [Acupunct Res]. 1993;18:214-218.

Zhou L, Jiang JW, Wu GC și colab. Modificări ale conținutului de peptide opioide endogene în RPGL în timpul analgeziei de acupunctură. Sheng Li Xue Bao. 1993;45:36-43.

Carlsson C. Mecanisme de acupunctură pentru efecte clinice relevante pe termen lung: reconsiderare și o ipoteză. Acupunct Med. 2002;20:82-99.

Tsuei JJ, Lai Y, Sharma SD. Influența stimulării acupuncturii în timpul sarcinii. Obstet Gynecol. 1977;50:479.

Motoyama H. Cum se măsoară și se diagnostichează funcțiile meridianelor și ale organelor interne corespunzătoare. Tokyo: Institutul pentru Psihologie Religioasă; 1976.

Nakatani Y. Un ghid pentru aplicarea terapiei de reglare a nervilor autonomi Ryodoraku. Tokyo: Societatea Japoneză a Sistemului Nervos Autonomic Ryodoraku; 1972.

Hyodo M. Noua gestionare a durerii. Tokyo: Chiyugai Igakushiya; 1970.

Wu MT, Sheen JM, Chuang KH și colab. Specificitatea neuronală a răspunsului la acupunctură: un studiu fMRI cu electroacupunctură. Neuroimagine. 2002;16:1028-1037.

Furlan AD, Brosseau L, Imamura M, et al. Masaj pentru dureri de spate: o revizuire sistematică în cadrul Cochrane Collaboration Back Review Group. Coloana vertebrală. 2002;27:1896-1910.

Earles J, Folen RA, James LC. Biofeedback folosind telemedicina: aplicații clinice și ilustrații de caz. Behav Med. 2001;27:77-82.

Seltzer S, Dewart D, Pollack RL, et al. Efectul triptofanului alimentar asupra durerii cronice maxilo-faciale și toleranței experimentale la durere. J Psihiatru Res. 1982-83;17:181-186.

Bensky D, Gamble A. Medicina chineză pe bază de plante materia medica. Seattle: Eastland Press; 1986:389.

Elkayam O, Ben Itzhak S, și colab. Abordare multidisciplinară a durerii cronice de spate: elemente de prognostic ale rezultatului. Clin Exp Rheumatol. 1996;14:281-288.

Myers CD, White BA, Heft MW. O revizuire a utilizării medicinei complementare și alternative pentru tratarea durerii faciale cronice. J Am Conf. Dentar. 2002;133:1189-1196.

BA de aur. O abordare multidisciplinară a managementului nonfarmacologic al durerii. J Am Osteopat Asoc. 2002;102: S1-S5.

Rusy LM, Weisman SJ. Terapii complementare pentru managementul durerii acute la copii. Pediatr Clin North Am. 2000;47:589-599.

Semnificația netransfuziei a polimorfismelor ABO și ABO-Asociate

Peter J. D'Adamo, ND, MIFHI și Barbara Siminovich-Blok, ND, LAc

p INTRODUCERE

Conceptele fără percepții sunt goale; percepțiile fără concepte sunt oarbe.

-Immanuel Kant (1724-1804)

De când Landsteiner a descris pentru prima dată sistemul de tipizare ABO în 1900, rolul clinic preeminent al acestui sistem de anticorpi antigen eritrocitar-ser a fost predicția reacțiilor care implică sânge transfuzat și, într-o măsură mai mică, organe transplantate. În ciuda acestui rol extrem de important, totuși, niciun individ rațional nu ar trebui să tragă concluzia că schimbul adecvat de sânge sau alte țesuturi constituie rolul lor biologic principal.

Se poate argumenta că influența copleșitoare și revoluționantă a sistemului ABO asupra istoriei și practicii medicinei transfuzionale și reticența generală a medicinei alopate de a găsi o nișă funcțională pentru nereductibil au avut ca efect excluderea interesului pentru semnificația nontransfuzională a polimorfismului ABO și, în consecință, lipsa oricăror aplicații medicale semnificative.

Acest capitol examinează semnificația biologică a grupării sanguine ABO și a sistemului secretor ABH, cu o atenție deosebită asupra efectelor exprimării ABO ca „punct de

răsturnare” pentru o varietate de manifestări fiziologice și patologice care pot fi de interes pentru practicianul medicinei naturiste.

p FUNDAL

Deși o revizuire cuprinzătoare a glicobiologiei sistemului ABO depășește scopul acestei lucrări, scurta prezentare generală oferită aici ar trebui să permită cititorului să înțeleagă mecanica de bază și nomenclatura sistemului.

Toți oamenii pot fi clasificați pentru grupa sanguină ABO. Există patru tipuri de sânge de bază: A, B, AB și O. Sistemul este compus din doi antigeni și doi anticorpi. Combinația specifică a acestor patru componente determină tipul individului respectiv. Tabelul 43-1 prezintă posibilele permutări ale antigenelor și anticorpilor cu tipurile ABO corespunzătoare.

Antigenele ABH

Antigenele grupului sanguin ABO nu sunt produse genice primare, ci produse de reacție enzimatică catalizate de enzime numite glicoziltransferaze. După cum este descris în Figura 43-1, ele sunt sintetizate dintr-un intermediar oligozaharidic, „substanța H”, care este produsă de fucoza monozaharidă. Activitatea grupei A sau B este produsă prin adăugarea unui singur zahăr la capătul nereducător al lanțului H. Adăugarea glicoproteinei A-acetil galactozamină (GalNAc) la capătul lanțului are ca rezultat antigenicitatea grupului sanguin A. Carbohidratul terminal și antigenul grupei B este galactoza monozaharidă. Nu există un antigen O adevărat: carbohidratul terminal al antigenului O (H) este fucoza monozaharidă. Identificăm tipurile de sânge ca „ABO”, dar de obicei ne referim la sistemul antigen real ca „ABH”.

Substanțele ABH se manifestă destul de timpuriu în procesele vieții.1 Ele sunt detectate în membranele celulare și secrețiile embrionilor umani la vârsta de aproximativ 5 săptămâni de gestație în epiteliu și practic în tot endoteliul vascular. În celulele endoteliale ale organelor fetale, expresia antigenului ABH este suprareglată în mod omniprezent. Aceasta este considerată o dovadă sugestivă că antigenele grupelor de sânge servesc ca imunomorfologic timpuriu

TABELUL 43-1 Combinații posibile de anticorpi și antigeni în sistemul de grupare sanguină ABO

Ig, imunoglobulina.

FIGURA 43-1 Structuri ale capătului nereducător al determinanților antigenului ABH și ale grupului sanguin Lewis.

markeri ai diferențierii endoteliale a celulelor mezenchimale, specificând locația viitoarelor vase de sânge.2

Toate epiteliile embrionare conțin antigenul ABH, cu excepția celor ale sistemului nervos, glandelor suprarenale și ficatului. Ulterior, antigenele dispar din epitelii într-un mod ordonat și previzibil, pe măsură ce apar dovezi ale diferențierii morfologice. Pe la sfârșitul celei de-a treia luni intrauterine, modelul de distribuție la adulți este atins.

Expresia embrionară a antigenelor ABH poate fi un aspect important în patogeneza anumitor boli: o analiză a 2557 de fișe medicale pentru copii cu diabet zaharat de tip 1 și controale a arătat incompatibilitatea grupelor sanguine ABO la aproape 90% dintre copiii cu diabet zaharat,3 indicând faptul că incompatibilitatea ABO materno-fetală ar fi putut acționa pentru a inhiba formarea normală a pancreasului fătului.

Expresia antigenelor ABH la adult este strâns reglată, iar reapariția lor în țesutul adult - în mod normal lipsit de ei - este practic întotdeauna un semn de boală. Expresia inadecvată a ABH este una dintre principalele manifestări ale stării aberante de glicozilare care este un semn distinctiv al malignității. Au fost observate cazuri care indică faptul că expresia ABH aberantă poate fi paralelă în sisteme de organe complet diferite. A fost demonstrată o legătură între expresia antigenului ABH în epiteliile colonice normale și neoplazice și modificările ulterioare ale expresiei ABH în tiroida.4

Secretori și Nonsecretori ABH

Până în 1930 s-a demonstrat că unii oameni fac, iar alții nu secretă antigene corespunzătoare grupei lor sanguine ABO în salivă. Persoanele cu aceste substanțe în salivă (secretoare) au mai multe substanțe ABH în țesuturi decât cele cărora le lipsește substanța din salivă (nonsecretoare). Capacitatea de a secreta s-a comportat ca o simplă funcție mendeliană dominantă la nonsecreție. Persoanele cu grupele sanguine A, B și AB care sunt secretori secretă antigenele corespunzătoare grupelor lor sanguine. Persoanele din grupul H secretă substanța H, la fel ca toți ceilalți secretori, într-o măsură ceva mai mică.

Substanțele ABH sunt secretate de glandele mucoase în multe organe, inclusiv tractul respirator superior, tractul gastrointestinal de la esofag prin colon și colul uterin. Statutul de secretor ABH este un condiționant major al mucoasei intestinale. Secretorii ABH au cantități mai mari de antigeni ABH liberi în componența secrețiilor lor intestinale, ceea ce are efecte semnificative asupra aderenței bacteriene și a lectinei la microvilozitățile intestinale. Gena secretoare reglează sinteza substanţelor grupului sanguin în glandele superficiale ale mucoasei gastrice şi intestinului subţire. Cantități mari de material ABH se găsesc în toți secretorii,5-8 caracterizate printr-o distribuţie uniformă a antigenelor grupului sanguin în gropile gastrice. Expresia ABH este independentă de statutul secretor: glandele situate adânc în mucoasa pilorului și intestinului subțire (glandele Brunner) și glandele parietale gastrice produc ambele substanțe A și B fără a ține cont de statutul de secretor.9

Pentru o discuție mai detaliată a consecințelor metabolice ale statutului de secretor ABH, cititorul ar trebui să se refere la articolul autorului în mod specific pe acest subiect.10

Hidrolaze de bordura perie

Grupa sanguină ABO determină o mare parte a activității enzimatice în țesutul (granița de perie) a intestinului. Cel puțin șase hidrolaze intestinale au determinanți antigenici ai grupului sanguin ABO direct legați de grupul sanguin ABO. Expresia antigenelor ABH secretate de glicoproteinele intestinale este sub controlul genei secretoare; prin urmare, acești antigeni nu sunt detectați în hidrolazele subiecților nesecretori.11

Activitatea fosfatazei alcaline intestinale

Fosfataza alcalină intestinală (IAP) este implicată atât în descompunerea colesterolului alimentar, cât și în absorbția calciului. Activitatea IAP și a fosfatazei alcaline serice (SAP) este strâns corelată cu fenotipurile secretoare de ABH. S-a estimat că activitatea SAP a nesecretorilor reprezintă doar aproximativ 20% din activitatea grupurilor de secretori.11-15

Polimorfismul ABO este legat de nivelurile și persistența IAP.16 Numeroase studii au asociat indivizii din grupul O cu cea mai mare activitate a fosfatazei alcaline și grupul A cu cea mai scăzută.17 În plus, un studiu a sugerat că antigenul grupului A în sine ar putea inactiva IAP.18

Flora bacteriană

Rolul grupului sanguin ABO în determinarea bacteriilor care formează un ecosistem gastrointestinal sănătos este deosebit de puternic în secretorii ABH. Deoarece statutul de secretor ABH și grupa sanguină ABO dictează prezența și specificitatea antigenelor grupelor sanguine A, B și H în glicoproteinele mucinei intestinale umane, statutul lor poate influența populațiile de bacterii capabile să ocupe reședința locală. Acest lucru se întâmplă deoarece unele dintre bacteriile din tractul digestiv sunt de fapt capabile să producă enzime care le permit să degradeze zahărul terminal al antigenelor grupului sanguin ABH pentru o aprovizionare constantă cu hrană.19 Bacteriile capabile să degradeze antigenul grupului sanguin B pot desprinde aD-galactoza terminală. Grupa A - bacteriile degradante pot desprinde GalNAc. Aceste bacterii au un avantaj competitiv și pot prospera în mediul creat de precondiționarea secrețiilor ABH. Deși populații relativ mici de bacterii produc enzime care degradează grupele sanguine (populațiile estimate sunt de 108 bacterii pe gram), cantitatea acestor bacterii este cu câteva ordine de mărime mai mare în diferite tipuri de sânge și sunt rezidenți mult mai stabili. De exemplu, bacteriile care degradează B au o densitate a populației de aproximativ 50.000 de ori mai mare în secretorii grupei sanguine B decât la alți subiecți. Specificitatea bacteriană și activitate enzimatică similare se găsesc în alte tipuri de sânge.20

Dovezile sugerează că nonsecretorii ABH au niveluri mai scăzute de imunoglobulină-G (Ig-G)21,22 și concentrații secretoare de IgA decât secretorii.23,24 Nesecretorii ABH par să

aibă o prevalență mai mare a unei varietăți de boli autoimune, inclusiv spondilita anchilozantă, artrita reactivă, sindromul psoriazic, artropatia multiplă, scleroza si boala Graves.22,25'27

Grupa sanguină ca autodeclarare și molecule de adeziune

În lumea mai mare a glicoproteinelor, antigenele ABH sunt caracterizate ca glicani O-legaţi (glicozilare la reziduurile de serină sau treonină de către GalNAc). Multe proteine din natură poartă aceste rețele dense și complexe de lanțuri de zahăr atașate covalent. Rolurile lor biologice sunt deosebit de importante în construcția de organisme și organe multicelulare complexe.

Glicanii sunt de obicei pe suprafeţele exterioare celulare și în afara macromoleculelor secretate; prin urmare, ele pot media interacțiunile dintre organisme. Ei sunt, de asemenea, implicați în interacțiuni celulă-celulă și celulă-matrice, care sunt cruciale pentru dezvoltarea și funcționarea organismelor multicelulare complexe.

Glicanii pot avea un efect semnificativ asupra patogenității fungice, virale și bacteriene.28 Antigenele ABH sunt omniprezente în natură, se găsesc din abundență în alimente (unde se crede că joacă un rol în inducerea anticorpilor de grup sanguin opus la începutul vieții) și într-o mulțime de microorganisme.

Un studiu din 1995 a arătat că din 833 de ciuperci recoltate din 1977 până în 1994, 422 de extracte (47,8%) au produs aglutinarea globulelor roșii umane (RBC), distribuite în mod egal împotriva celulelor de tip O, A și B. Aglutininele fungice, în acest caz, doresc să atașeze și să infecteze semințele sau alți microbi care posedă o activitate proprie de „tip de sânge ABO”.29

Antigenele ABH apar în secreții la vârsta de 8 până la 9 săptămâni, mai întâi în glandele salivare și stomac, apoi în tractul gastrointestinal și vaginal. Variația ABH a expresiei antigenului grupului sanguin pe celulele epiteliale vaginale și mucusul are un rol semnificativ în susceptibilitatea la infecții ale tractului urinar la femei.30

Infertilitate și avort spontan

Incompatibilitatea grupului de sânge ABO poate fi un factor critic în infertilitate. Cuplurile de împerechere incompatibile cu ABO (un mascul de tip A care fecundează o femelă de tip O) sunt o întâlnire frecventă în avorturile spontane, mai ales foarte devreme în termenul gestațional. Un studiu asupra a 288 de avorturi spontane a arătat că a existat un exces de tip de sânge A și tip B la fetușii altfel normali. Cercetătorii au concluzionat că incompatibilitatea ABO dintre mamă și făt a fost probabil o cauză a avorturilor spontane precoce, dar aproape exclusiv la fetușii cromozomial normali.31'34

Într-un studiu pe 102 cupluri infertile, Solish35 a descoperit că 87% erau incompatibile cu grupa de sânge. Acest cercetător a sugerat că infertilitatea se datorează prezenței anticorpilor în secrețiile tractului genital al mamei sau spermatozoizilor incompatibili de la

tată. Într-un alt studiu, un total de 589 de cupluri de împerechere compatibile au fost comparate cu 432 de cupluri de împerechere incompatibile. Numărul mediu de copii în viață a prezentat o diferență semnificativă. A existat o deficiență de 21% a copiilor de tip A în cele două grupuri. În mod similar, a existat o deficiență de 16% a copiilor de tip B în cele două grupuri. Se pare că o rată de avort spontan de 31,9% este asociată cu împerecherile incompatibile, comparativ cu 17,15% în împerecherile compatibile. Această descoperire i-a determinat pe unii cercetători să teoretizeze că incompatibilitatea ABO are ca rezultat „ostilitate cervicală" între antigenele grupului sanguin al bărbatului, care sunt prezenți în sperma lui, și anticorpii opuși ai femeii, prezenți în mucusul ei cervical.36

Pe lângă infertilitate, avortul obișnuit este, de asemenea, legat de statutul de secretor ABH, așa cum a arătat în 2010. Statutul de secretor a 66 de cupluri cu avort spontan recurent (RSA) a fost obținut și comparat cu cupluri cu sarcini la termen de succes. S-a constatat că un fenotip secretor al cuplurilor cu RSA, în special al soțului, ar putea facilita „succesul reproductiv" și că în cuplurile în care ambii părinți erau secretori, probabilitatea RSA era extrem de redusă.37 Un studiu anterior a arătat interacțiunea dintre grupele sanguine ABO și polimorfismul genetic al adenozin deaminazei în timpul vieții intrauterine, oferind rezultate care nu puteau fi explicate prin mecanisme strict imunologice convenționale. Autorii au concluzionat că interacțiunile celulă la celulă care implică antigenele ABO ar putea avea un rol important la implantare și că adenozin deaminaza, prin controlul concentrației locale de adenozină, ar putea modula aceste interacțiuni, influențând probabilitatea de implantare de succes. (secretoare) mamă. Selecţia a fost dependentă de factori care influenţează mediul matern.39

Pentru a măsura fertilitatea femeilor sub 45 de ani, sunt măsurate nivelurile de hormon foliculostimulant (FSH). Femeile cu un nivel de FSH mai mare de 10 sunt considerate a avea rezerva ovariană diminuată. Într-un studiu aflat în curs de desfășurare la Universitatea Yale și la Colegiul de Medicină Albert Einstein, s-a observat că femeile cu sânge de tip A sau AB au fost semnificativ mai puțin probabil să aibă un FSH mai mare de 10 decât femeile cu sânge de tip O sau B. Ei au ajuns la concluzia că sângele de tip O ar putea afecta fertilitatea.40

Alte corelații imune

În 1991, D'Adamo a raportat că persoanele din grupa O de sânge care raportau urticarie sau anafilaxie anterioară au prezentat titruri reziduale ridicate de izoaglutinine anti-A. O valoare de scor a fost atribuită fiecărei reacții de aglutinare. Persoanele cu aceste tulburări au prezentat scoruri de titrare remarcabil de mari în comparație cu martorii din aceeași grupă de sânge, de până la trei ori mai mari. O creștere ușoară a fost observată pentru subiecții din grupul O cu eczemă sau astm bronșic sever, dar scorurile totale la acești subiecți au fost doar marginal mai mari decât cele ale martorilor. O asociere izbitoare a fost demonstrată pentru femeile din grupul O care se confruntă cu endometrioză.41

ABO și Secretor Blood Group Genetics

Sistemul ABO

În 1910, Epstein și Ottenberg au sugerat că sistemul de grupe sanguine ABO ar putea fi moștenit.42 Determinarea statutului ABO este rezultatul a două alele codominante și a unei alele recesive găsite pe banda 34 a cromozomului 9q.

Genele grupelor de sânge A și B sunt dominante față de grupa sanguină O, iar genele grupului A și B sunt ele însele co-dominante. Antigenele ABH nu sunt produse genice primare și directe; sunt produșii de reacție catalizați de enzime de tip glicoziltransferaze.

Genele ABO constau din cel puțin șapte exoni, iar secvența de codificare din cei șapte exoni de codificare se întinde pe mai mult de 18 kb de ADN genomic. Deleția unică de nucleotidă găsită în majoritatea (dar nu în toate) alelele O care este responsabilă pentru pierderea activității enzimei este localizată în exonul 6.43.

Sistemul secretor ABH

Gena secretoare (FUT2 la 19q13.3) codifică activitatea glicoziltransferazelor necesare pentru a asambla (secreta) antigenul ABH liber în fluidele corporale, cum ar fi saliva, sperma, celulele caliciforme ale fluidului vaginal și celulele glandelor mucoase. Acest lucru este realizat în concert cu gena pentru grupul O sau H (FUT1). Statutul secretor este determinat de două alele pe FUT2, Se (dominant) și se (recesiv), cu aproximativ 80% din populație tipând ca secretori (SeSe sau Sese).

Grupele de sânge Lewis și asocierea lor cu sistemul secretor ABH

Sistemul secretor ABH este un determinant major al sistemului de grupare a sângelui Lewis (Le). Acest lucru se datorează faptului că, pe lângă ABH, FUT1 și FUT2 furnizează și glicanii necesari pentru conversia antigenelor Le.

Există două categorii mari de grupe sanguine Le. Acestea sunt fenotipurile „Lewis pozitiv" (fie Lea+b- sau Le,lbl) și „Lewis negativ" (Le,lb). În funcție de rasă, între 1% și 8% din populație este Lewis negativă.

În fenotipurile Lewis-pozitive, Lea se formează inițial, iar în cazul nonsecretorilor (lipsă de gena Se, FUT2), glicanul Lea este atașat la celulele roșii și se tipează ca Lea. În cazul secretorilor, gena Se activează gena H, ceea ce face ca un zahăr suplimentar să fie adăugat la Lea, transformându-l în Leb (vezi Figura 43-1).

Printre indivizii Le-pozitivi, secretorii ABH sunt întotdeauna Le,lbl deoarece își convertesc tot antigenul Lea în Leb. În schimb, în rândul persoanelor Lewis-pozitive, nesecretorii ABH sunt întotdeauna Lea+b- deoarece le lipsește glicoziltransferaza dependentă de FUT2 pentru a realiza această conversie.

Astfel, este adesea posibil (și destul de util) să se utilizeze grupurile Lewis pentru a deduce starea secretorului ABH, deoarece tastarea Lewis este destul de rapidă de efectuat și ușor de stăpânit în comparație cu testul de inhibare a salivare utilizat în mod tradițional. Cu toate

acestea, utilizarea tastării Lewis pentru a deduce statutul de secretor ABH funcționează numai la acei indivizi care sunt Lewis-pozitivi (aproximativ 9 din 10 pacienți). Indivizii Lewisnegativi pot fi fie secretori, fie nonsecretori. Pacienții cu Lewis-negativ poartă consecințe metabolice importante, care merită multă atenție.10 Tabelul 43-2 prezintă tipurile de sânge Lewis și relația lor cu statutul de secretor și/sau nonsecretor de ABH.

Formele sialilate ale mai multor variații Lewis (sialil Lewis A, sialil Lewis X) sunt liganzi oligozaharizi considerați acum cruciali pentru aderența inițială a globulelor albe la un loc de leziune mediat de E-selectine. Cantități mari de sialil Lewis X au fost, de asemenea, găsite pe suprafețele anumitor celule tumorale și canceroase, iar unul dintre acestea.

TABELUL 43-2 Tipurile de sânge Lewis (Le) și relația lor cu statutul de secretor și/sau nonsecretor ABH

variantele (sialil 6-sulfo Lewis X) pare să fie implicate în procesele de rutină de homing care implică o varietate de chemokine.

Indivizii cu fenotipul grupului sanguin O prezintă un risc de aproximativ 1,5 până la 2 ori mai mare de a dezvolta boala ulcerului peptic,44 deși nu există o corelație directă între fenotipurile grupului sanguin ABO și prevalența infecției cu Helicobacter pylori. Cu toate acestea, pe lângă H de tip 1, antigenul Leb este, de asemenea, un receptor de legare pentru H. pylori și, în această calitate, poate fi cel mai bine descris ca un „factor de promovare a virulenței". Pentru tulpinile virulente, activitatea de legare a antigenului Leb vizează microbii către suprafețele celulelor epiteliale și potențează efectul secreției factorilor de virulență, cum ar fi citotoxina vacuolantă și/sau factorii de activare-recrutare a neutrofilelor.45

Legătura și pleiotropismul

Genele legate apar pe același cromozom și sunt moștenite ca o singură unitate. Analiza legăturii genelor arată mai multe gene legate de locusul ABO. De exemplu, există indicii puternice că o genă care reglează activitatea dopaminei Ș-hidroxilazei este legată de locusul grupului sanguin ABO.46 Dopamină Ș-hidroxilaza este o enzimă cheie în conversia dopaminei în norepinefrină.

Această legătură poate ajuta la explicarea semnificației continue a grupului ABO ca marker genetic discret și semnificativ pentru o varietate de tulburări afective, inclusiv comportamentul de tip A la bărbați după infarct miocardic47 și depresie bipolară48,49, fiecare dintre acestea fiind asociat cu grupa sanguină O. Locusul ABO arată o legătură presunțială cu monoaminooxidazei trombocitelor, nivelul de monoaminooxidază al grupului O50 care nu a fost redus. barbati sanatosi.51

Dovezi suplimentare sugerează că există o legătură între gena ABO și gena care reglează activitatea enzimei argininosuccinat sintetazei, care reciclează arginina din citrulină în

producția de oxid nitric.52 O scrisoare către editorul revistei Lancet a raportat diferențe între grupurile ABO în ceea ce privește reacția lor la antigenul inhalat cu tipurile de succes AB și antiterapie cu oxid B inhalat. cu această terapie.53

Nivelurile crescute ale factorului VIII (FVIII) contribuie la riscul trombotic venos. Nivelurile FVIII sunt determinate în mare măsură de nivelurile factorului von Willebrand (vWF), o proteină care protejează FVIII împotriva proteolizei.54 Polimorfismul ABO este unul dintre modificatorii genetici cel mai bine caracterizați ai FVIII plasmatici; reprezintă aproximativ 30% din efectul genetic total.55 Subiecții cu grupa sanguină non-O au niveluri mai mari de vWF și FVIII decât indivizii cu grupa de sânge O.56

Raportul cifrelor, un marker al evaluării nivelurilor de expunere prenatală la androgeni, a dat rezultate mixte57,58 ca un predictor al stimulării androgenice la persoanele cu sindrom ovarian polichistic. Cu toate acestea, dovezile preliminare sugerează că genele care contribuie la exprimarea 2D:4D se află în vecinătatea locilor genei (locații cromozomiale: 9q34.2 și 1p36.11) ale grupelor de sânge sau că pot exista efecte pleiotrope asupra raportului cifrelor ca urmare a genelor grupului sanguin. Asociațiile care utilizează rapoarte de cifre pot necesita încorporarea grupei sanguine ABO în interpretarea lor.59

Corelații fiziologice suplimentare

În plus față de variațiile descrise anterior ale IAP și ale activității hidrolazei la marginea periei, au fost raportate câteva circumstanțe suplimentare în care polimorfismul ABO exercită o influență semnificativă asupra fiziologiei.

Aciditatea gastrica

Deoarece prevalența atât a anemiei pernicioase, cât și a cancerului gastric este mai mare la indivizii din grupa de sânge A și cea a ulcerului duodenal mai mare la cei din grupul O, o ipoteză care să raporteze efectele grupului sanguin asupra secreției acide a fost inevitabilă.

Gastrin și pepsinogen

Într-un studiu, nivelurile serice de pepsinogen A (pepsinogen I) au fost studiate în raport cu grupa sanguină ABO, vârsta și sexul la 700 de donatori de sânge sănătoși. Nivelurile serice de pepsinogen A au fost mai mari la bărbați decât la femei și au crescut odată cu vârsta. Persoanele din grupa sanguină O au prezentat niveluri serice de pepsinogen A mai ridicate decât persoanele din grupa sanguină A.63 Există, de asemenea, dovezi că antigenul de tip A din sucul gastric se leagă de pepsină și, posibil, o inactivează.64 Un studiu folosind nivelurile serice de pepsinogen ca marker pentru atrofia gastrică a arătat o asociere ridicată cu grupele sanguine A și B.65 studiul nu a reușit să găsească vreo diferență semnificativă în nivelurile de pepsinogen între grupurile ABO.66

Un alt studiu care analizează polimorfismul ABO și concentrația serică de gastrină după stimularea cu o băutură cu glicină nu a putut găsi nicio corelație cu grupa sanguină ABO.67 Cu toate acestea, studiul a avut o metodologie simplă preprandială și postprandială. Într-un

studiu separat, concentrațiile de gastrină au fost măsurate în sângele a 121 de voluntari greci sănătoși, de ambele sexe și diferite tipuri de sânge ABO, cu vârste cuprinse între 20 și 70 de ani. Testarea a avut loc imediat după ce o masă de probă a fost consumată de subiecții care țineau post timp de 8 ore; măsurarea a fost repetată la 10 și 40 de minute după masă. Cercetătorii au descoperit că nivelul de gastrină a durat 40 de minute pentru a crește după masă la subiecții din grupa sanguină A și B, dar că o creștere semnificativă a apărut la 10 minute după masă la subiecții din grupa sanguină O.68

Colesterolul

Deși mai multe studii pe populații foarte selectate au dat rezultate contradictorii69,70, consensul general este că indivizii din grupa de sânge A au un nivel de colesterol bazal semnificativ mai mare decât cei din alte grupe de sânge. Relația dintre fenotipul sanguin ABO și nivelul colesterolului seric total a fost examinată într-o anumită populație japoneză. Rezultatele au arătat că nivelurile de colesterol au fost foarte semnificativ crescute în grupa sanguină A în comparație cu non-A.71

Grupa sanguină ABO și nivelurile factorilor de risc coronarian au fost măsurate pe un eșantion la nivel național de peste 6000 de adolescenți alb-negru cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani. Grupa de sânge A a fost asociată cu niveluri serice de colesterol total semnificativ mai ridicate la femelele albe, independent de toți ceilalţi factori de risc, la bărbații albi, independent de vârstă și greutate, și la femeile negre din sud, independent de vârstă și greutate. niveluri chiar mai mari de colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă au fost găsite la adolescenții de tip A decât la alte tipuri de sânge.73

Stres

Mai multe studii au identificat diferențe între grupul ABO și posibilele răspunsuri chimice la stres. În mod interesant, indivizii din grupa de sânge A păreau să aibă o incidență mai mică a „personalității de tip A.”74

Un studiu a evaluat influența tipului de sânge A versus O cuplat cu un factor de stres al desenului în oglindă asupra activității de prevenire a toxicității lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută (TxPA). Nivelurile plasmatice de cortizol au prezentat variații semnificative ABO. Expunerea la factorul de stres a scăzut semnificativ TxPA și a crescut cortizolul pentru grupul total de 25 de bărbați în vârstă. Tiparele de răspuns la stres ale celor 15 bărbați de tipul sanguin A au fost diferite de cele ale celor 10 subiecți de tip O. Grupul de sânge A a avut niveluri inițiale mai mari de TxPA și cortizol, precum și rate mai rapide de recuperare a stresului decât grupul de tip O.75 Un alt studiu a arătat că indivizii din grupa sanguină A au răspuns la o situație stresantă (punctură venoasă) cu niveluri mai mari de cortizol și, posibil, de adrenalină.76

Reologie

În scopul acestei discuții, reologia este folosită pentru a descrie dinamica dintre coagularea sângelui (deplasarea către o stare solidă) și subțierea sângelui (deplasarea către o stare

lichidă). Ar putea fi tentant să înlocuim cuvântul vâscozitate cu reologie atunci când vorbim despre tipurile de sânge și coagulare. Vâscozitatea, cu toate acestea, nu acoperă „dinamica” cum, când și de ce sângele poate schimba textura; distinge doar o stare de textura de alta.

Există dovezi că reologia sângelui poate juca un rol într-o varietate de stări de anxietate cronică. În comparație cu subiecții normali, pacienții cu depresie cronică și schizoizi au avut diferențe foarte semnificative în reologia sângelui și în capacitatea RBC de a agrega. Când pacienții cu anxietate schizoidă au fost comparați cu cei cu anxietate depresivă, raportul dintre albumină și globulină a crescut. Atunci când pacienții au fost împărțiți în funcție de grupele lor de sânge ABO, s-au găsit diferențe semnificative în raportul albumină/fibrinogen și vâscozitatea sângelui. Acest lucru a fost valabil mai ales pentru femeile care aveau grupa sanguină A și care aveau anxietate depresivă; sângele lor tindea să fie substanțial „mai gros” și să aibă cantități mai mari de proteine serice în el decât femeile cu depresie similară care aveau grupa sanguină O.77

Asociațiile dintre fenotipul ABO și variațiile reologiei sângelui au fost raportate și la hipertensiunea arterială78; stres79; diabet80; atac de cord, cancer și boli tiroidiene81; insuficienta renala82; si melanomul malign.83

Markeri solubili de celule endoteliale

Selectinele sunt molecule de adeziune celulă-celulă care sunt implicate în interacțiunea leucocite-celula endotelială adeziv, care este necesară pentru extravazarea la locurile țesutului țintă. Au fost descoperite trei tipuri de selectine: L-selectinele sunt exprimate în general pe aproape toate leucocitele; E-selectinele sunt inductibile pe endoteliul vascular la stimularea cu citokine; iar P-selectinele se găsesc pe trombocitele activate.

Rolul trombomodulinei ca lectină de tip C este mai puțin cunoscut. Are un domeniu care interferează cu adeziunea neutrofilelor la celulele endoteliale. Nivelurile crescute de E-selectină (P <0,001) și trombomodulină (P <0,001) sunt legate de grupa sanguină A indivizilor.84

P PROCES PATOLOGIC ȘI ABO GRUPE SANGUINE

Boală mintală

Există mai multe rapoarte care explorează relația dintre grupurile ABO, tipul de secretor ABH și Lewis și bolile mintale precum boala obsesială85, tulburarea bipolară86,87 depresia88 și schizofrenia.87 O parte semnificativă a acelei cercetări a fost făcută în anii 1970 și 1980 și nu pare să fi fost mult actualizată sau explorată. Majoritatea articolelor revizuite și nediscutate aici nu au fost concludente cu privire la asocierile grupelor de sânge.

Boli Cardiovasculare

Accident vascular cerebral

Un studiu european a comparat 50 de pacienți cu AVC. Frecvența standard așteptată a grupelor de sânge ABO în populația din jur a arătat că frecvența grupei sanguine A la pacienții cu AVC a fost cu 120% mai mare decât s-ar fi așteptat în mod normal. Procentul de grupa sanguină B a fost chiar mai mare (159% din rata de apariție așteptată). Pacienții cu grupa sanguină O au avut doar 85% șanse de a suferi un accident vascular cerebral.89

Un studiu din 1979 pe 220 de pacienți cu AVC a analizat vâscozitatea sângelui lor la câteva ore după evenimentul de accident vascular cerebral. Aproximativ 80% dintre pacienți aveau celule sanguine care se agregau ușor. Ceea ce a fost deosebit de interesant a fost descoperirea cercetătorilor că coagularea sângelui la pacienții cu grupele sanguine A și B se datorează în mare parte fibrinogenului, în timp ce în grupele sanguine O și AB a fost cauzată de alți factori de coagulare.90

Persoanele cu tipurile de sânge A și AB au o tendință generalizată la probleme asociate cu coagularea sângelui, în timp ce problemele la cei cu tipurile de sânge B și O par să fie legate de sângerare excesivă și coagulare slabă. Această observație a fost verificată în mai multe studii, cea mai mare fiind efectuată la 1460 de pacienți cu „accident vascular cerebral" și raportată în The Lancet. În 329 de cazuri, cauza morții a fost certificată ca tromboză cerebrală (cheag de creier). În cazurile de tromboză, a existat un exces de pacienți din grupele sanguine A și AB și o deficiență a celor cu grupele sanguine O și B. În cele 482 de „accidente vasculare cerebrale" care s-au datorat sângerării craniene, a fost adevărat invers: a existat o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu grupele sanguine O și B decât a celor cu grupele sanguine A și AB.91

O revizuire sistematică din 2009 din Regatul Unit a încercat să evalueze dacă efectele statutului non-O asupra riscului de tromboză au fost de magnitudinea prezisă de efectul acestuia asupra nivelurilor vWF/FVIII. Ei au confirmat impresia istorică a legăturii dintre unele tulburări vasculare și statutul grupului sanguin non-O. Ei au concluzionat că cotele de șanse au fost similare cu cele prezise de efectul ABO(H) asupra nivelurilor vWF asupra trombozei. Ei au propus lucrări suplimentare pentru a înțelege și a rafina efectul reducerii exprimării antigenului O(H) și, prin urmare, o adoptare mai răspândită a tipării ABO(H).92

Boala arterială periferică și tromboembolismul venos

Boala arterială periferică (PAD) apare la aproximativ 12% din populația adultă. Prevalența PAD crește odată cu vârsta: aproape 20% dintre persoanele cu vârsta peste 70 de ani au boala. Nivelurile de E-selectină și trombomodulină sunt întotdeauna crescute în claudicația intermitentă, o tulburare întâlnită aproape întotdeauna cu PAD și purtând o asociere distinctă cu grupa sanguină A.93

La 125 de pacienți care se confruntă cu tromboză venoasă într-o populație braziliană, s-a observat în rândul pacienților o proporție mai mare decât așteptată de grupa sanguină A și o proporție mai mică decât cea așteptată din grupa sanguină O.94 Acest lucru este în concordanță cu influența discutată anterior a ABO asupra unui al treilea produs endotelial solubil, wWF, și cu rolul său în tromboembolism. Un alt studiu din 2007 a confirmat că

grupa de sânge non-O a fost asociată în mod independent cu riscul de tromboembolism venos și s-a adăugat la riscul asociat cu FV Leiden.95 Chiar și în timpul sarcinii, un studiu de caz-control în cadrul unei cohorte de 71.729 de femei care au dat naștere la 126.783 de copii în Danemarca a arătat că grupele de sânge pot fi asociate cu tromboembolism venos și estimările riscului crescut de tromboembolism venos. sarcina si puerperiul.96

Boli de inima

Există o asociere clară cu apariția fenotipurilor A și AB și un risc crescut de boli de inimă. Această asociere a fost raportată continuu în literatura științifică în ultimii 50 de ani. Persoanele care au grupa sanguină A au rate mai mari de atac de cord la toate grupele de vârstă, ambele sexe și toate grupurile etnice și naționale.

În 1962, Framingham Heart Study a tipat sângele celor 4125 de membri supraviețuitori ai grupului de studiu original de 5209 de persoane examinate pentru prima dată în 1948 până în 1951. Cea mai izbitoare observație a fost ratele mai scăzute ale bolilor cardiace nonfatale la bărbații cu vârsta cuprinsă între 39 și 72 de ani cu grupa sanguină O decât la cei cu pacienți cu grupa sanguină A, sub 1994, polish A cu un studiu coronarian. intervenția chirurgicală de bypass cu arterioscleroză foarte avansată a arterelor coronare a găsit un număr semnificativ mai mare de cazuri cu grupul AB și un număr mai mic dintre cei cu grupul O.98 Un studiu german din 1981 pe 13.175 de pacienți a arătat o prevalență a grupului sanguin A în toate tipurile de boli de inimă examinate.99

Într-un studiu pe 191 de candidați pentru bypass coronarian, cercetătorii au descoperit în mod paradoxal un exces de tip O față de subiecții de tip A. După ce au examinat datele mai îndeaproape, ei au ajuns la concluzia că tendința subiecților de tip A de a dezvolta mai rapid cheaguri de sânge („propensiunea trombotică”) a condus la un prognostic mai prost. În esență, subiecții de tipul de sânge A lipseau din studiu deoarece muriseră deja în număr mai mare, lăsând un număr disproporționat de subiecți de tip O printre supraviețuitorii pe termen lung.100 Într-un studiu asupra supraviețuitorilor bărbați ai bolilor de inimă, cercetătorii au descoperit că erau mai puțini pacienți de tip A și mai tineri de 55 de ani decât s-ar fi așteptat altfel.

Un studiu italian din 1975 pe 746 de pacienți cu hipertensiune arterială, 3258 cu boală cardiacă congenitală și 4503 cu antecedente de atac de cord a constatat o lipsă semnificativă de pacienți cu sânge de tip O și un exces semnificativ de pacienți cu grupa sanguină A din grupul cu infarct miocardic. Studiul a arătat, de asemenea, un exces de pacienți de tip sanguin A cu hipertensiune arterială și o lipsă de pacienți care aveau grupa sanguină B.102 Un studiu din 1983 pe 255 de femei care investiga inițial efectele fumatului asupra ratei atacului de cord a găsit, de asemenea, câțiva alți factori asociați semnificativ cu atacurile de cord în acest grup, inclusiv hipertensiune arterială, angina pectorală, antecedente familiale, diabet zaharat și tip de sânge A113.

Platt et al104 au examinat grupa de sânge și atacurile de cord în două grupe de vârstă diferite. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri: 65 de ani sau peste și mai tineri de 65 de

ani. Predominanța grupei sanguine A la pacienții cu infarct cardiac a fost „foarte semnificativă” în ambele grupe de vârstă (P <0,005). Acest studiu a fost unic prin faptul că a exclus alți factori de risc, cum ar fi fumatul, hipertensiunea arterială, diabetul și nivelurile ridicate de colesterol. Când cercetătorii s-au uitat în mod specific la grupul mai în vârstă, predominanța grupei de sânge A la cei cu infarct cardiac a fost chiar mai mare (P<0,001). Cercetătorii au concluzionat: „Investigația noastră sugerează cu tărie existența unui factor genetic asociat cu grupa sanguină A și independent de ceilalți factori de risc, care este, de asemenea, responsabil pentru o incidență mai mare a infarctului cardiac.”104

Un studiu de 8 ani pe 7662 de bărbați britanici a constatat că grupa de sânge A era legată de incidența bolii cardiace ischemice, precum și de concentrații mai mari ale colesterolului seric total.105

Cancer

„Unele tipuri de cancer conțin o substanță asemănătoare A chiar și atunci când apar la persoane care nu sunt A sau AB. Aceste observații sugerează că în țesuturile, atât normale, cât și neoplazice, ale tuturor persoanelor, există antigene asemănătoare grupei sanguine A prezente la nivel biochimic, care sunt de obicei inaccesibile sistemului imunitar. ” Mourant, AE (Grupe sanguine și boli, 1977)

Dezvoltarea tumorii este de obicei asociată cu modificări ale carbohidraților de suprafață celulară. Glicozilarea celulară depinde de expresia și funcția diferitelor glicoziltransferaze și glicozidaze. Aceste enzime modifică structura miezului carbohidraților sau structurile carbohidraților terminale, rezultând sinteza incompletă sau modificarea carbohidraților existenți. Numeroase date demonstrează că transformarea malignă este asociată cu modificări variate și complexe ale procesului de glicozilare.

Acestea și alte modificări oferă un avantaj selectiv pentru celulele tumorale în timpul progresiei lor către forme mai invazive și metastatice. Unele dintre modificările glicoproteice mai studiate includ:106

Creșterea proceselor de A-glicare și O-glicare și fucozilare

Creșterea mucinelor

Modificarea nivelurilor și specificităților galectinei

Creșterea sialilării suprafeței celulare

Creșterea proteinelor asemănătoare chitinazei și a proteoglicanilor

Creșterea glicosfingolipidelor

Structurile de carbohidrați legate de grupa sanguină Le(x), sialil-Le(x), ABH și Le(y) sunt exemple de structuri de carbohidrați terminale care sunt legate de prognosticul tumorii.

Aceste structuri prezintă un interes din ce în ce mai mare deoarece pot funcţiona ca molecule de adeziune sau factori de motilitate.107

Antigenul Thomsen-Friedenreich (antigenul asociat pancarcinomului)

Multe celule maligne dezvoltă un marker tumoral numit antigen Thomsen-Friedenreich (T) (TFA). Tn și sialil Tn (STn) par să rezulte din mutații somatice în Cosmc (CiGALTiCi'). Diverse leziuni neoplazice, inclusiv cancerul de colon și liniile celulare derivate din melanom, exprimă atât antigenul Tn, cât și STn din cauza mutațiilor cu pierderea funcției în Cosmc.108 Acest antigen este criptat în celulele normale sănătoase, la fel ca o rocă este acoperită de apă la valul ridicat. Antigenul T devine „nesuprimat" doar pe măsură ce o celulă se mișcă spre malignitate, la fel ca exemplul rocii acoperite, care este descoperită pe măsură ce valul se mișcă.

S-a estimat că antigenul T (sau precursorul său, antigenul Tn) este exprimat în aproximativ 90% din toate tipurile de cancer, ceea ce ia adus denumirea de „antigen asociat pancarcinomului".109 Ca regulă generală, o exprimare ordonată a antigenelor T pe o celulă canceroasă indică de obicei o perspectivă relativ favorabilă. Cu toate acestea, o prevalenţă a antigenelor Tn pe o celulă canceroasă denotă de obicei un cancer metastatic foarte agresiv, indiferent de forma de cancer sau de organul implicat.110

Antigenul Tn se găsește rar în ţesutul sănătos; majoritatea oamenilor produc anticorpi de aglutinină TFA împotriva acestuia, probabil ca răspuns la inducția încrucișată de către flora intestinală. Grupa sanguină ABO pare să influenţeze cantitatea și activitatea acestor anticorpi împotriva antigenelor T și Tn. Deși este derivat din antigenul de tip sanguin MN, antigenul Tn prezintă omologie structurală cu antigenul A deoarece împărtășește GalNAc terminal. Deoarece anticorpii împotriva antigenului Tn reacţionează încrucişat cu glicolipidele A, s-a ajuns la concluzia că antigenul Tn este un antigen asemănător A în sens larg. Pacienţii cu cancer gastric din grupa de sânge A au cea mai mare și mai uniformă suprimare a nivelurilor de aglutinine TFA, indiferent de vârstă, stadiul cancerului sau morfologia tumorii.

Elaborarea accidentală a antigenelor grupelor de sânge

Deleția, reducerea sau exprimarea inadecvată a antigenului de grup sanguin A sau B în tumorile indivizilor de tip sanguin A sau B este în mod clar corelată cu nivelul de malignitate și potențial metastatic.111 Cele mai semnificative variații sunt rezumate în Tabelul 43-3.

Antigenii de grup sanguin A și B sunt prezenţi pe celulele carcinomului în stadiile incipiente ale carcinogenezei și tind să dispară în stadiile ulterioare. Antigenul din grupa sanguină A poate face celulele maligne rezistente la apoptoză.112

Grupele sanguine Lewis pot modula expresia mai multor antigene asociate tumorii, inclusiv DU-PAN9 și CA19-9. Unii cercetători au sugerat că luarea în considerare a statutului de secretor Lewis pentru a stabili intervalele de referinţă pentru măsurătorile antigenului

tumoral ar putea fi de fapt o modalitate de a îmbunătăți utilitatea lor clinică. Această relație este prezentată în Tabelul 43-4.

Asocierea grupelor de sânge cu cancerul a fost demonstrată pentru prima dată de Aird și colab.113 în 1953, indicând grupa A cu carcinom gastric. Un mecanism ipotetic este acela că celulele carcinomului produc un antigen imunologic înrudit cu grupa sanguină A, care poate avea un efect protector, în special la indivizii din grupa sanguină O, prin prevenirea creșterii și răspândirii tumorii.114 Se pare că progresia celulelor stomacului către cancer de stomac implică o mutație necesară la nivelul genei ABO, rezultatul căruia nu este producerea acestui antigen, chiar dacă acest tip de sânge nu este de tipul A. Acest antigen „asemănător A" poate să nu fie adevăratul antigen A, ci mai degrabă ceea ce un cercetător a numit „antigene cu reacție încrucișată asociate cu tumori, care apar într-o mare varietate de adenocarcinoame umane ale gazdelor aparținând tuturor grupelor de sânge ABO". Un studiu din 2009 în Italia, care a preluat date despre tumori pe 15.359 de pacienți, a putut arăta că

TABELUL 43-3 Variația antigenului grupului sanguin (BGA)

Exprimarea în țesuturi normale și neoplazice

invers corelate.

+BGA-uri mai bune decât toți ceilalți markeri tumorali.

4BGA sunt eficiente pentru a prezice transformarea hepatitei în malignitate. § Marea majoritate a BGA secretate sunt antigen H.

TABELUL 43-4 Corelația expresiei CA19-9 și DU-PAN-9 în cancerul colorectal cu tipul Lewis (Le)

indivizii care au alele homozigote Se inactive (sese) și alele homozigote active Le (LeLe), au prezentat cea mai mare valoare medie CA19-9. Toți indivizii Lewis negativi (genotip lele) au avut absența completă a CA19-9, indiferent de genotipul Se.10

Malignitatea pancreatică exocrină a fost asociată cu grupa sanguină ABO, dar nu au fost făcute sau eliminate alte corelații semnificative din punct de vedere probabilistic cu privire la alte asociații de malignități.116

Factorul de creștere epidermică

Receptorul factorului de creștere epidermic (EGF-R) poartă un determinant antigenic care este strâns legat de structura carbohidraților din grupa sanguină A umană. Un număr mai mare de situsuri de legare a EGF cu afinitate mare a fost observat la donatorii cu eritrocite din grupa sanguină A1 decât la donatorii cu grupele sanguine O și B.117

Faptul că antigenul din grupa sanguină A se poate lega și de EGF-R este acum bine documentat, așa că nu este puțin probabil ca antigenul A liber la indivizii cu grupele sanguine A și AB (mai ales dacă sunt secretori) să își poată găsi drumul spre aceste exces de EGF-R și să acționeze pentru a stimula creșterea celulelor. Ca și în cazul vWF și FVIII, activarea excesivă a EGF-R are ca rezultat celulele canceroase care devin mai mobile și mai capabile să dezvolte surse de sânge noi și suplimentare (angiogeneză).118

Un motiv pentru care aciditatea stomacală scăzută este legată de sângele de tip A poate avea de-a face cu rolul EGF discutat în secțiunea anterioară despre salivă, „Secretorii și nonsecretorii ABH". După cum s-a descris, EGF-R are o afinitate mare pentru antigenul de tip A și, deși acțiunea majoră a EGF este de a stimula repararea mucoasei digestive, s-a dovedit, de asemenea, că scade producția de acid în stomac.

Cancerul pancreatic

Stadiul tehnicii în domeniul cercetării cancerului pancreatic continuă să demonstreze relația dintre malignitatea și grupa sanguină ABO. Un studiu clinic pentru adenocarcinomul ductal pancreatic, care a implicat 3000 de persoane din populația Han, a arătat că riscul mai mare, starea mai mare de malignitate și supraviețuirea mai mică după intervenție chirurgicală au fost asociate cu grupele sanguine non-O.119 Analizând alelele genotipului ABO cu un studiu de asociere la nivelul genomului (PanScan) a identificat riscul de asociere semnificativă a locusului pancreatic cu cancerul pancreatic ABO. O creștere a riscului a fost observată cu adăugarea fiecărei alele non-O. Comparativ cu genotipul OO, AA a prezentat un risc mai mare decât AO la cei 3000 de pacienți analizați.120

Pentru a ajuta la identificarea ce aspect al alelei O este implicat în scăderea riscului de cancer pancreatic în 2009, 558.542 de polimorfisme cu un singur nucleotide (SNP) au fost genotipizate la 1900 de pacienți cu cancer și un număr egal de pacienți de control. A fost găsită o legătură între un locus pe 9q34 și cancerul pancreatic marcat de SNP rs505922. Acest SNP se mapează la primul intron al genei grupului sanguin ABO, coroborând faptul epidemiologic că persoanele cu grupa sanguină O pot avea un risc mai mic de cancer pancreatic decât cei cu grupele A sau B.121

Enzima glicoziltransferaza este asociată cu un impact crescut al riscului de cancer pancreatic, mai degrabă decât cu acțiunile altor gene din apropiere asupra cromozomului 9q34. Activitatea glicoziltransferazei este mai mare pentru varianta A1 versus A2. Într-un studiu de cohortă de cancer din 2010, a fost observat un risc crescut la participanții cu alele A1, dar nu A2. Același studiu a arătat că efectul protector al alelei O ar fi echivalent pentru variantele O01 și O02. Statutul secretor nu a fost un modificator de efect.122

A avea o grupă sanguină non-O ABO și colonizarea de către Helicobacter pylori sunt factori de risc pentru cancerul pancreatic. Într-un studiu de la Yale School of Medicine în 2010, o asociere între riscul de cancer pancreatic și seropozitivitatea H. pylori negativă CagA a fost găsită în rândul persoanelor cu grupa sanguină non-O, dar nu printre cei cu grupa sanguină

O, demonstrând că există o asociere între cancerul pancreatic și colonizarea H. pylori, în special pentru persoanele cu grupe sanguine non-O.123

Cancerul mamar și alte cancere ginecologice

Următoarele articole reprezintă un eșantion al progreselor în înțelegerea relațiilor dintre antigenele ABH, statusul secretor și incidența și prognosticul diferitelor tipuri de cancer legate de ginecologie. În 2009, a fost publicată o corelație între cancerul de sân la femeile grecești și grupa sanguină ABO. Au fost examinate o sută șaizeci și șase de femei cu cancer de sân. Ei au dezvăluit că grupa de sânge A este asociată mai des cu cancerul de sân ductal (49,6%), spre deosebire de celelalte grupe de sânge și în special cu grupa de sânge AB (3,6%). Riscul relativ de metastază la pacienții cu Rh (-) a fost de 4,2 ori mai mare decât la pacienții cu Rh (+). În consecință, grupa de sânge A și, în special, A (-) are cel mai prost prognostic dintre toate.124

Cercetătorii în cancerul de sân au dat fragmentului aberant de glicozilare antigen T/Tn numele de „complex asemănător ligandului” (LLC). În virtutea antigenității modificate, LLC permite atât ieșirea metastatică din ganglionii limfatici regionali, cât și detașarea din matricea extracelulară și, prin urmare, este asociată cu cancere cu prognostic prost.125 Credem că LLC poate fi antigenul cu reacție încrucișată „A-like”, pancarcinom. Observarea lectinei de legare GalNac de la melcul roman, Helix pomatia aglutinin, pare să identifice această oligozaharidă126; au existat rapoarte separate că „vaccinul lui Springer” (antigen T/Tn derivat din membrana RBC de grup uman O care conține urme de hiperantigen fosfoglicolipid A) a avut un efect semnificativ ca modulator imunitar în carcinomul mamar chiar și în stadiu avansat.127

Un studiu al incidenței cancerului ovarian epitelial și asocierea acestuia cu grupele sanguine ABO și riscul a fost efectuat în 2010, la Harvard, care a analizat datele de la 49.153 de femei în cadrul Nurses' Health Study. În comparație cu femeile cu grupa de sânge O, femeile cu grupa de sânge AB sau B au avut o creștere nesemnificativă de 38% a incidenței cancerului ovarian, în timp ce grupa de sânge A nu a fost asociată cu risc. Combinând grupele de sânge AB și B, ei au observat o asociere pozitivă semnificativă statistic cu prezența versus absența antigenului B pentru subtipul seros invaziv și în general. În această cohortă mare, prospectivă de femei, prezența antigenului B a fost asociată pozitiv cu incidența cancerului ovarian, în timp ce grupa sanguină A nu a fost asociată cu același risc.128

O altă asociere interesantă, dar nu definitivă, este prezentată între carcinomul cu celule scuamoase invazive (SCC) al vulvei și grupele sanguine ABO. A fost determinată distribuția grupei sanguine ABO pentru 33 de femei diagnosticate cu SCC invaziv al vulvei. Grupa sanguină ABO a fost înregistrată și pentru 100 de femei (martori) care au suferit o procedură ginecologică pentru un proces non-neoplazic în aceeași perioadă. A fost identificată o tendință pentru femeile cu SCC invaziv al vulvei de a avea grupa sanguină A, dar aceasta nu a determinat o asociere definitivă între grupa sanguină A sau orice altă grupă de sânge și SCC vulvar.129

TABELUL 43-5 Mecanisme de influență ABO asupra bolilor infecțioase10

Alte cancere

În două populații mari independente, grupa de sânge non-O a fost asociată cu un risc scăzut de cancer de piele. Asocierea a fost semnificativă statistic pentru cancerul de piele nonmelanomic. Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma aceste asocieri și pentru a defini mecanismele prin care grupa de sânge ABO sau variantele genetice strâns legate pot influența riscul de cancer de piele.130

În cancerul colorectal, nu există o asociere specifică cu grupa sanguină, dar există o diferență semnificativă între grupele Rh(+) și Rh(-). Sunt necesare studii suplimentare asupra antigenelor grupelor de sânge pentru a elucida relația dintre acești antigeni și cancerul colorectal.131

Infecție

În mare măsură, bolile infecțioase, în special bolile epidemice la nivel mondial, au efecte selective. Acest lucru este demonstrat, inter alia, în diferitele „valori de selecție" din sistemul grupelor sanguine ABO. În timpul eonilor înainte de intervenția antimicrobiană, variabilitatea selecției prin polimorfismul ABO a fost mecanismul natural de supraviețuire preeminent.

Secțiunea anterioară pare să implice un dezavantaj de selecție pentru indivizii din grupul A și s-a susținut că, în condițiile de viață civilizate actuale, purtătorii de grup sanguin O au un avantaj de conservare față de purtătorii de grupa sanguină A.132 Acesta poate fi rezultatul ștergerii factorului de selecție „boală infecțioasă", care poate, totuși, să-și recapete importanță dacă apar schimbări de mediu.133.

Din punct de vedere istoric, unele dintre cele mai catastrofale boli epidemice și endemice sunt ABO selective și, în multe cazuri, demonstrează variații ABO în morbiditate, mortalitate sau microcaracteristici, cum ar fi preferențialitatea subtulpinii și nivelul răspunsului inflamator. Acestea includ holera (O), variola (A), malaria (A) și gripa (subseturi variabile în funcție de tulpină).

Influența polimorfismului ABO asupra bolilor infecțioase pare să provină dintr-o multitudine de factori unici. Acestea sunt încapsulate în Tabelul 43-5. O variație a morbidității și mortalității între grupurile ABO și secretoare este prezentată în Tabelul 43-6. O examinare specială a diferențelor polimorfe în boala infecțioasă uropatică este prezentată în Tabelul 43-7.

Un studiu interesant efectuat în Sudan despre malaria placentară a arătat că femeile din estul Sudanului sunt expuse riscului de infecție cu malarie placentară, indiferent de vârstă sau paritate, dar că femeile cu grupa sanguină O au avut un risc mai mare de infecție anterioară a malariei placentare. S-a observat o creștere semnificativă a fenotipurilor O, A2 și Leb la pacienții infectați cu H. pylori. Expresia acestor antigene a avut modificări progresive în zonele de leziuni ulceroase și metaplazie intestinală; prin urmare, antigenele grupelor sanguine ABH și Lewis par a fi un bun indicator al modificărilor celulare ale epiteliului gastric.135

Pentru o examinare mai detaliată a anumitor scenarii infecțioase, cititorul este trimis la sondajul cuprinzător al autorului.136

Boala parodontală și malignitatea bucală

Un studiu recent a segregat populațiile (1220 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 20 și 55 de ani) în trei grupuri, conform indicelui de boală parodontală Ramfjord: sănătoși, gingivite și parodontoze. Grupele de sânge au fost confirmate pentru fiecare dintre participanți. Efectiv, grupa de sânge A a prezentat un procent semnificativ mai mare în grupul de gingivite, iar grupa de sânge O a prezentat un procent mai mare în grupul de parodontită. Grupa sanguină AB a prezentat cel mai mic procent de boli parodontale. Distribuția factorului Rh în toate grupurile a arătat o distribuție semnificativ mai mare a Rh-pozitiv.137

În majoritatea carcinoamelor umane, inclusiv carcinomul oral, un eveniment semnificativ este scăderea expresiei antigenelor histo-grupelor de sânge A și B. O relativă reglare în jos a glicoziltransferazei care este implicată în biosinteza antigenelor A și B este observată în carcinoamele orale în asociere cu dezvoltarea tumorii. După cum sa revizuit anterior, evenimentele care conduc la pierderea activității A transferazei sunt legate, în unele cazuri, de pierderea heterozigozității care implică cromozomul 9q34, care este locusul genei ABO și, în alte cazuri, de o hipermetilare a promotorului genei ABO. Modificarea antigenelor de grup de sânge în țesuturile bucale maligne pot indica o migrare crescută a celulelor. Unele studii au arătat că celulele epiteliale orale migratoare normale, cum ar fi celulele maligne, prezintă lipsa de expresie a antigenelor A/B și, prin urmare, lipsa antigenelor ABH la receptorii cheie care controlează aderența și motilitatea, cum ar fi integrinele, cadherinele și CD-44.138.

P GRUPELE SANGUINE SI LECTINE DIETICE

Polimorfismul ABO este unul dintre principalii determinanți ai variabilității de glicozilare a mucinei intestinale. Ca atare, oferă o perspectivă asupra acțiunilor unei clase de proteine dietetice care leagă carbohidrații numite lectine, care sunt din ce în ce mai mult subiect de interes pentru cercetătorii în nutriție.

Perspectivă istorică

Stillmark de la Universitatea din Dorpat din Estonia a identificat pentru prima dată lectinele în 1888. În timp ce investiga efectele toxice asupra sângelui extractului de ricin (Ricinus

communis), el a observat că eritrocitele erau aglutinate. A izolat materialul responsabil de aglutinare și l-a numit ricină.

IL-6, interleukină-6; NV, norovirus; RBC, globule roșii; TNF, factor de necroză tumorală.

TABELUL 43-7 Influența polimorfismului ABO asupra susceptibilității la diferiți agenți infecțioși uropatici10

Ca regulă generală, grupa sanguină B este cel mai afectată de infecții cronice sau recurente ale tractului urinar.

Tipul AB este următorul pe lista de susceptibilitate, urmat de tipul A.

Tipurile Os sunt cele mai protejate.

Nonsecretorii sunt mult mai predispuși la infecții repetate și severe ale tractului urinar.

În 1945, William Boyd de la Școala de Medicină a Universității din Boston a descoperit că lectinele pot fi specifice grupelor sanguine, fiind capabile să aglutine eritrocitele de un tip, dar nu și pe cele ale altuia. El a descoperit că lectina de boabe de lima ar aglutina eritrocite din grupa sanguină umană A, dar nu pe cele din O sau B. Semințele de Lotus tetragonolobus pot aglutina grupa O în mod specific, iar Bandeiraea simplicifolia este specifică grupului B. Specificitatea lectinelor este atât de bine definită încât se pot diferenția între subgrupele de sânge. Lectina Dolichos biflorens reacționează mai viguros cu grupa sanguină A1 decât cu A2.

Cuvântul lectină a fost propus de William Boyd în 1954 pentru a descrie o clasă de aglutinine specifice grupului de sânge găsite în anumite plante. Cuvântul este într-o anumită măsură alegoric, deoarece derivă dintr-un cuvânt latin care înseamnă „a alege”.

Acțiunile lectinelor

Epiteliul de suprafață al intestinului este extensiv glicozilat139, în principal pentru că majoritatea proteinelor membranare, inclusiv receptorii hormonali și factorilor de creștere, proteinele de transport și enzimele de la marginea periei, sunt glicozilate înainte de a fi încorporate în membrana de la marginea periei. Lipidele membranare și gangliozidele sunt, de asemenea, glicozilate, iar toate mucinele secretate sunt glicoproteine bogate în carbohidrați. Astfel, domeniul de aplicare al potențialelor interacțiuni lectină-carbohidrați este destul de larg. Cu toate acestea, nu toate lectinele reacționează cu epiteliul și chiar și cele care reacționează variază în ceea ce privește capacitatea lor de a recunoaște și de a se

lega de anumite tipuri de receptori de carbohidrați. Deoarece reacțiile lectinei sunt destul de specifice, este imperativ ca pe suprafața mucoasei intestinale să fie prezente structurile corecte de carbohidrați. Factorii despre care se știe că influențează activitatea lectinei sunt rezumați în Caseta 43-1.

Lectinele pot avea o varietate de efecte biologice, inclusiv inducerea mitozei în limfocite, aglutinarea celulară prin reticulare a zaharurilor membranare, aglutinarea preferențială a celulelor maligne, precipitarea polizaharidelor și glicoproteinelor și activarea căilor complementului. Varietatea efectelor raportate care rezultă din ingestia de lectine alimentare este rezumată în Tabelul 43-8.

Cele mai multe lectine din dieta Statelor Unite sunt rezistente la descompunere în timpul trecerii intestinale, așa că sunt legate și endocitate de celulele epiteliale. Lectinele endocitozate acționează ca o creștere exogenă puternică

factori pentru intestinul subțire și pot induce schimbări dramatice în flora sa bacteriană și pot interfera cu secreția sa de hormoni. În plus, lectinele care sunt transportate prin peretele intestinal în circulația sistemică pot modula echilibrul hormonal al organismului, metabolismul și sănătatea. Spre deosebire de proteinele dietetice, lectinele rezistă degradării în intestinul subțire și sunt, de asemenea, rezistente la descompunerea de către majoritatea bacteriilor intestinale. Astfel, majoritatea lectinelor supraviețuiesc, cel puțin parțial, trecerii prin tractul digestiv într-o formă intactă din punct de vedere imunologic și funcțional.140

CASETA 43-1 Factori care influențează glicozilarea în intestine, prin urmare activitatea lectinelor alimentare

Specii animale

Specificitatea grupului sanguin

Vârstă

Arie specială a intestinului subțire

Poziție de-a lungul vilozităților

Starea de maturare a celulelor

Dieta

Starea bacteriană

Boală sau patologie

Date de la Pusztai A, Bardocz S. Efectele biologice ale lectinelor vegetale asupra tractului gastrointestinal: consecințe metabolice și aplicații. Trends Glycosci Glycotechnol 1996;8:149-165.

Deși legarea lectinei este studiată cel mai frecvent în intestinul subțire, o legare similară poate avea loc în întregul tract digestiv, de la stomac până la colonul distal. Cu toate acestea, glicozilarea de suprafață variază în diferitele părți funcționale ale intestinului, astfel încât legarea lectinei nu este uniformă în tractul digestiv. Legarea lectinelor și endocitoza acestora de către enterocite este mai extinsă în colon, unde numărul de bacterii este mare. Endocitoza în intestinul subțire devine apreciabilă numai în prezența unui număr mare de bacterii comensale.141

Cât de răspândite sunt lectinele în dietă? Un sondaj superficial efectuat la începutul anilor 1980 a sugerat că acestea sunt distribuite destul de extins în aprovizionarea noastră cu alimente.142 În acest studiu, părțile comestibile din 29 din 88 de alimente testate, inclusiv ingrediente comune pentru salate, fructe proaspete, nuci prăjite și cereale procesate, au fost descoperite că posedă o activitate semnificativă asemănătoare lectinei, evaluată cu aglutinare și analize de sânge.

Conținutul de lectină este un domeniu primordial de manipulare pentru producția de alimente transgenice143, așa că probabil că acestea vor continua să ocupe atenția medicilor orientați către nutriție și în viitor.

Rolul grupelor sanguine ABO

Deoarece grupa sanguină ABO este un determinant principal al glicozilării, nu este surprinzător că un număr substanțial de lectine alimentare prezintă specificitate ABO. Cu toate acestea, la fel de important, dar nu

TABELUL 43-8 Efectele raportate ale lectinelor alimentare

de obicei recunoscută, este observația autorului că statutul ABO pare să influențeze variabilitatea glicozidelor secundare, care nu sunt parte integrantă a tipului ABO al gazdelor. Aceste glicozide secundare par să ofere condiționare suplimentară a mucinei fabricate de tipul ABO particular, ceea ce poate explica efectele aparente ale panhemaglutininelor și ale altor lectine specifice non-ABO asupra unui anumit tip ABO față de altul. Aceste efecte sunt enumerate în Tabelul 43-9.

Beneficiul utilizării grupurilor ABO ca dispozitiv predictiv în restrângerea potențialelor reacții alimentare la subiecții sensibili constă în costul scăzut pentru pacient și în capacitatea clinicianului de a discerne interacțiunile care nu sunt ușor de testat prin

metodele standard de izolare a alergiilor alimentare. O resursă utilă pentru clinicienii care caută mai multe informații despre lectine este Lectser, cea mai completă bază de date de caracterizare a lectinei din lume, disponibilă pe site-ul principal.144

P APLICAȚII CLINICE ALE ABO

POLIMORFISM

„Dieta grupului de sânge”

Avantajul unei diete cu conținut scăzut de lectină poate fi exemplificat prin cea mai cunoscută aplicare a polimorfismelor ABO, The Blood Type Diet (BTD), popularizată prin publicarea în 1997 a bestseller-ului autorului New York Times Eat Right 4 Your Type.

Eat Right 4 Your Type a fost prima „carte de dietă” care a privit alimentele ca un medicament adaptat individului, mai degrabă decât doar ca parte a unui mecanism generic cu un singur scop (adică, pierderea în greutate, controlul colesterolului). La fel ca înșuși antigenele pe care îi folosește pentru determinarea sa, BTD este „nereducător”, ceea ce înseamnă că sistemul de valori alimentare este în esență apatrid: un aliment care ar putea cauza dificultăți într-un fenotip ABO poate avea valoare terapeutică în altul, un concept care aduce înapoi la observația filosofului roman, Lucretius, „Ce este hrana aprigă pentru un om poate fi otrăvitor pentru alții”.

BTD inventariază o varietate de parametri, inclusiv distincțiile fiziologice și patologice dintre grupele de sânge, așa cum sunt raportate în literatură, caracterizările lectinei și aglutininelor (atât de la autor, cât și de la alții) și variații ale titrului de izoaglutinină și reactivitatea în ceea ce privește provocarea alimentară (atât in vitro, cât și in vivo). De asemenea, oferă recomandări specifice privind alimentele care ar trebui considerate benefice și ar trebui subliniate și altele care pot fi problematice și ar putea fi mai bine evitate.

TABELUL 43-9 Glicozide mucinei primare și secundare cunoscute a fi asociate cu polimorfismul ABO

GRUPA DE SANG	**GLICOZID PRIMAR**	**GLICOZID(E) SECUNDAR(E)**
A	/V-acetil galactozamină	
B	Galactoză	
O	Fucose	

Un avantaj conferit de teorie este ideea că anumiți indivizi pot fi mai potriviti pentru dietele paleolitice sau vegetariene. În ciuda anumitor locuțiuni și circumlocuții oferite de susținătorii unui sistem sau altuia, majoritatea clinicienilor au o experiență vastă cu simplul fapt că anumiți pacienți fac vegetarieni sau carnivori mai buni decât alții. Pe de altă parte, capacitatea de a identifica anumite persoane care prezintă riscul unei reacții adverse la

dietele bogate în proteine și/sau sărace în carbohidrați poate duce la acțiuni care vizează prevenirea unor astfel de consecințe.

De exemplu, dietele bogate în proteine sunt cunoscute pentru reglarea în creștere a factorilor de adeziune endotelială solubilă,145 în timp ce o dietă pe bază de soia, hipolipemiantă este cunoscută pentru a reduce factorii de adeziune endotelială, inclusiv vWF, E-selectina și molecula de adeziune intercelulară. și, probabil, în consecință, o incidență mai mare a bolilor cardiovasculare, o dietă modificată pe bază de plante asiatice și/sau mediteraneene ar părea ideală pentru acest fenotip.

Dimpotrivă, în 1998, am examinat nivelurile de colesterol seric la un număr mic de subiecți din grupul O după cel puțin 1 lună de BTD recomandat pentru acel fenotip. mg/dL cu dieta); la subiecții cu valori crescute ale trigliceridelor serice, rezultatele au fost mai pronunțate (n = 6; medie 387,1 mg/dL înainte de dietă, 168,8 mg/dL cu dietă).

În 2009, D'Adamo a raportat că nivelurile secvențiale ale hidrogenului în respirație (BHL) după administrarea de lactuloză au variat semnificativ în funcție de grupa sanguină ABO și statutul secretorului. Excreția de hidrogen în respirație a fost semnificativ mai mare la subiecții din grupul A (n = 35) față de grupul O (n = 31). Starea secretorului a părut să influențeze locația și temporalitatea creșterii bacteriene și a BHL, secretorii având niveluri semnificativ mai mari la loviturile anterioare (B1: P = 0,027) și non-secretorii având BHL semnificativ crescute la loviturile ulterioare (B3: P = 0,014, B4: P = 0,013). Adoptarea recomandărilor dietetice specifice grupelor de sânge a redus semnificativ BHL medii (n = 40; P = 0,007).150

BTD a produs o bibliotecă extinsă de lucrări, la diferite niveluri de densitate a informației. Eat Right 4 Your Type a fost tradus în peste 60 de limbi și peste 6 milioane de persoane urmează sistemul.151 Rezultatele auto-raportate colectate prin Internet par să indice o satisfacție largă a consumatorilor față de sistem: în peste 7.000 de rapoarte, sistemul de bază ABO a generat un nivel de satisfacție de 85%. Cel mai interesant este că acest procent a fost în esență neschimbat între grupurile de sânge individuale. Cu alte cuvinte, 85% dintre respondenții de tipul de sânge A au raportat satisfacție cu o dietă predominant pe bază de plante, în timp ce același procent de indivizi de tip O au raportat satisfacție cu o dietă de tip Paleo bogată în proteine. Rămâne de văzut ce anume aduce aceasta pentru viitorul sistemelor de dietă reducționiste, unice pentru toate.152

Materia Medica

Polimorfismul ABO și expresia sa clinică au condus la noi sau redescoperite aplicații și contraindicații pentru mai multe modalități tradiționale de tratament naturist. Cele mai semnificative sunt rezumate în Tabelul 43-10.

TABELUL 43-10 Modalități cunoscute pentru a exercita efecte cel puțin parțial preferențiale grupului ABO

epCAM, moleculă de adeziune a celulelor epiteliale; GSA, aglutinină Griffonia simplicifolia; LLC, complex asemănător ligandului; VFA, aglutinină Vicia faba.

P REZUMAT

Sperăm că acest studiu abreviat dovedește informații suficiente pentru a convinge cititorul că polimorfismele ABO și ABO, atât în expresia genotipică, cât și în cea fenotipică, exercită o semnificație biologică mult dincolo de suprafața unui eritrocit și că această expresie merită luată în considerare în algoritmii de zi cu zi ai unei practici nutriționale. Poate că apariția și acceptarea noii științe emergente a „nutrigenomicei" ar putea oferi cadrul conceptual necesar pentru a permite semnificației nontransfuziei a ABO și a polimorfismului secretor să se analizeze într-un dialog științific semnificativ. În acel moment, medicina naturală ar putea fi considerată a avea începuturile raționale pentru a-și îndeplini promisiunea mult așteptată, „Tratarea pacientului, nu a bolii".

REFERINȚE

Szulman AE. Distribuția histologică a substanțelor din grupa sanguină la om, așa cum este dezvăluită prin imunofluorescență. III. Antigenele A, B și H în embrioni și fetuși de la 18 mm lungime. J Exp Med. 1964;119:503-516.

Sarafian V, Dimova P, Georgiev I, et al. Semnificația antigenului grupului sanguin ABH ca markeri ai diferențierii endoteliale a celulelor mezenchimale. Folia Med (Plovdiv). 1997;39:5-9.

Dahlquist G, Kallen B. Incompatibilitatea grupelor sanguine mamă-copil și alte evenimente perinatale cresc riscul de diabet zaharat de tip 1 (dependent de insulină) cu debut precoce. Diabetologia. 1992;35:671-675.

Vowden P, Lowe AD, Lennox ES, et al. Expresia izoantigenului grupului sanguin tiroidian: o paralelă cu expresia izoantigenului ABH în colonul distal. Br J Cancer. 1986;53:721-725.

Glynn LE, Holborow EJ, Johnson GD. Distribuția substanțelor din grupa sanguină în mucoasa gastrică și duodenală umană. Lancet. 1957;273:1083-1088.

Glynn LE, Holborow EJ. Distribuția substanțelor din grupa sanguină în țesutul uman. Br Med Bull. 1959;15:150-153.

Holborow EJ, Brown PC, Glynn LE și colab. Distribuția antigenului grupei sanguine A în țesuturile umane. Br J Exp Pathol. 1960;41:430-437.

Szulman AE. Distribuția histologică a substanțelor din grupele sanguine A și B la om. J Exp Med. 1960;111:785-800.

Kogure T, Furukawa K. Conversia enzimatică a celulelor roșii din grupa O umană în celule active de grup B prin alfa-o-galactosiltransferaze ale serurilor și salivei din grupul B și tipurile sale variante.

J Immunogenet. 1976;3:147-154.

D'Adamo PJ, Kelly GS. Consecințele metabolice și imunologice ale statutului secretor ABH și ale subtipului Lewis. Altern Med Rev. 2001;6:390-405.

Matsushita M, Irino T, Stigbrand T, et al. Modificări ale izoformelor intestinale ale fosfatazei alcaline la subiecții sănătoși care poartă grupa sanguină secretor și non-secretor. Clin Chim Acta. 1998;277: 13-24.

Domar U, Hirano K, Stigbrand T. Nivelurile serice ale izoenzimelor fosfatazei alcaline umane în raport cu grupele sanguine. Clin Chim Acta. 1991;203:305-313.

Mehta NJ, Rege DV, Kulkami MB. Fosfataza alcalină serica totală (SAP) și colesterolul seric în relație cu statusul secretor și grupele sanguine la pacienții cu infarct miocardic. Indian Heart J. 1989;41:82-85.

Tibi L, Collier A, Patrick AW, et al. Izoenzimele fosfatazei alcaline plasmatice în diabetul zaharat. Clin Chim Acta. 1988;177:147-155.

Agbedana EO, Yeldu MH. Activitățile fosfatazei alcaline totale serice, stabile la căldură și uree în raport cu grupele sanguine ABO și fenotipurile secretoare. Afr J Med Sci. 1996;25:327-329.

Walker BA, Eze LC, Tweedie MC, et al. Influența grupelor sanguine ABO, statutul secretorului și ingestia de grăsimi asupra fosfatazei alcaline serice. Clin Chim Acta. 1971;35:433-444.

Stolbach LL, Krant MJ, Fishman WH. Fosfataza alcalină intestinală în efuziunea chilos: rolul grupului sanguin ABO și statutul secretorului. Enzimologie. 1972;42:431-438.

Bayer PM, Hotschek H, Knoth E. Fosfataza alcalină intestinală și sistemul de grupe sanguine ABO — un aspect nou. Clin Chim Acta. 1980;108:81-87.

Hoskins LC, Boulding ET. Degradarea antigenelor grupelor de sânge în ecosistemele colonului uman. II. O interacțiune genică la om care afectează densitatea populației fecale a anumitor bacterii enterice. J Clin Invest. 1976;57:74-82.

Hoskins LC, Boulding ET. Degradarea antigenelor grupelor de sânge în ecosistemele colonului uman. I. Producerea in vitro de enzime care degradează grupele sanguine ABH de către bacteriile enterice. J Clin Invest.

1976;57:63-73.

Al-Agidi SK, Shukri SM. Asocierea dintre nivelurile de imunoglobuline și markerii genetici cunoscuți la o populație irakiană. Ann Hum Biol. 1982;9: 565-569.

Shinebaum R. Grupa sanguină ABO și statutul secretor în spondiloartropatii. FEMS Microbiol Immunol. 1989;1:389-395.

Grundbacher FJ. Imunoglobulinele, statutul secretor și incidența febrei reumatice și a bolii reumatismale de inimă. Hum Hered. 1972;22: 399-404.

Grundbacher FJ. Aspecte genetice ale deficitului selectiv de imunoglobulina A. J Med Genet. 1972;9:344-347.

Pal A, Hill M, Wordsworth P, et al. Statutul secretor și spondilita anchilozantă.

J Reumatol. 1998;25:318-319.

Manthorpe R, Staub Nielsen L, et al. Frecvența grupului sanguin Lewis la pacienții cu sindrom Sjogren primar. Un studiu prospectiv care include analize pentru grupele sanguine A1A2BO, secretor, MNS, P, Duffy, Kell, lutheran și rhesus. Scand J Rheumatol. 1985;14: 159-162.

Toft AD, Blackwell CC, Saadi AT, et al. Statutul secretor și infecția la pacienții cu boala Graves. Autoimunitate. 1990;7:279-289.

Tosh FD, Douglas LJ. Caracterizarea unei adezine care leagă fucozidele Candida albicans. Infectează Imun. 1992;60: 4734-4739.

Furukawa K, Ying R, Nakajima T, et al. Hemaglutininele din extractele de ciuperci și specificitatea grupului lor sanguin. Exp Clin Immunogenet. 1995;12:223-231.

Navas EL, Venegas MF, Duncan JL, et al. Expresia antigenului grupului sanguin pe celulele epiteliale vaginale și bucale și mucus la femeile secretoare și nesecretoare. J Urol. 1993;149:1492-1498.

Godzisz J. Sinteza alohemaglutininelor naturale ale sistemului ABO la copiii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 3 ani. Rev Fr Transfus Imunohematol. 1979;22:399-412:franceză.

Grundbacher FJ. Genetica nivelurilor anti-A și anti-B. Transfuzie. 1976;16: 48-55.

Adewuyi JO, Gwanzura C, Mvere D. Caracteristicile anti-A și anti-B la zimbabweenii negri. Vox Sang. 1994;67:307-309.

Lauritsen JG, Grunnet N, Jensen OM. Incompatibilitatea ABO materno-fetală ca cauză a avortului spontan. Clin Genet. 1975;7:308-316.

Solish GI. Distribuția izohemaglutininelor ABO la femeile fertile și infertile. J Reprod Fertil. 1969;18: 459-474.

Cantuaria AA. Incompatibilitatea grupelor sanguine și ostilitatea cervicală în raport cu sterilitatea. Obstet Gynecol. 1978;51: 193-197.

Gloria-Bottini F, Nicotra M, Ianniello F, et al. Statutul secretor ABH și succesul reproductiv în cuplurile cu avort spontan recurent primar. J Obstet Ginecol. 2011 ianuarie;37:32-36.

Lucarini N, Nicotra M, Gloria-Bottini F, et al. Interacțiunea dintre grupele sanguine ABO și polimorfismul genetic ADA în timpul vieții intrauterine. O analiză comparativă a cuplurilor cu avort obișnuit și puerperă normală care naște un copil născut viu. Hum Genet. 1995;96:527-531.

Gloria-Bottini F, Magrini A, Cozzoli E, et al. Polimorfismul genetic secretor ABH: dovezi ale selecției intrauterine. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 ian;154(1):20-23.

Locke, Tim. Web MD. http://www.webmd. com/infertility-and-reproduction/ news/20101025/blood-type-o-linked -fertility-problems. Accesat 10/10/2011.

D'Adamo PJ, Zampieron ER. Oare „bias" ABO în imunitatea naturală implică o diferență înnăscută în răspunsul celulelor T?

J Naturopat Med. 1991;2:11-17.

Greenwalt TJ. O scurtă istorie a medicinei transfuzionale. Transfuzie. 1997;37:550-563.

Yamamoto F. Baza de date privind mutațiile genelor antigene ale grupului sanguin. Institutul Burnham. www.bioc.aecom.yu.edu/bgmut/ abo.htm. Accesat 27.03.2004.

Aird I, Bentall HH, Mehigan JA, et al. Grupele de sânge în relație cu ulcerația peptică și carcinomul de colon, rect, sân și bronhie. BMJ. 1954;4883:315-321.

Rad R, Gerhard M, Lang R, et al. Adhesina care leagă antigenul din grupa sanguină Helicobacter pylori facilitează colonizarea bacteriilor și crește

un răspuns imun nespecific. J Immunol. 2002;168:63033-63041.

Wilson AF, Elston RC, Siervogel RM, et al. Legătura unei gene care reglează activitatea dopamină-beta-hidroxilazei și locusul grupului sanguin ABO. Am J Hum Genet. 1988;42:160-166.

Neumann JK, Chi DS, Arbogast BW,

et al. Relația dintre grupele de sânge și modelele de comportament la bărbații care au avut infarct miocardic. South Med J. 1991;84:214-218.

Rinieris PM, Stefanis CN, Lykouras EP, et al. Tulburări afective și tipuri de sânge ABO. Acta Psychiatr Scand. 1979;60:272-278.

Rafaelsen OJ, Shapiro RW. Studii psihofarmacologice în subgrupuri de pacienți psihiatrici determinate genetic. Prog Neuropsihofarmacol. 1979;3:147-154.

Goldin LR, Gershon ES, Lake CR și colab. Studii de segregare și legare a dopamin-beta-hidroxilazei (DBH), a catecol-O-metil-transferazei eritrocitare (COMT) și a monoaminoxidazei plachetare (MAO): posibilă legătură între locusul ABO și o genă care controlează activitatea DBH. Am J Hum Genet. 1982:250-252.

Arato M, Bagdy G, Rihmer Z, et al. Scaderea activitatii plachetare MAO la studentii de sex masculin sanatosi cu grupa sanguina O. Acta Psychiatr Scand. 1983;67:130-134.

Northrup H, Lathrop M, Lu SY, et al. Analiza legăturii multilocus cu gena argininosuccinat sintetazei umane. Genomica. 1989;5:442-444.

McFadzean J, Tasker RC, Petros AJ. Diferența de grupă sanguină ABO de oxid nitric la copii (litera). Lancet. 1999;353:1414-1415.

Nichols WC, boala Ginsburg D. Von Willebrand. Medicament. 1997;76:1-20.

Nitu-Whalley IC, Lee CA, Griffioen A,

et al. Boala von Willebrand de tip 1 - un studiu clinic retrospectiv al diagnosticului, influența grupului sanguin ABO și rolul istoricului de sângerare. Br J Haematol. 2000;108:259-264.

De Visser MC, Sandkuijl LA, Lensen RP, et al. Analiza legăturii dintre factorul VIII și loci factorului von Willebrand ca loci de trăsătură cantitativă. J Tromb Haemost. 2003;1:1771-1776.

Cattrall FR, Vollenhoven BJ, Weston GC. Dovezi anatomice pentru expunerea in utero la androgeni la femeile cu sindrom de ovar polichistic. Fertil Steril. 2005;84:1689-1692.

Lujan ME, Bloski TG, Chizen DR, et al. Rapoartele cifrelor nu servesc ca dovezi anatomice ale expunerii prenatale la androgeni în fenotipurile clinice ale sindromului ovarului polichistic. Hum Reprod. 2010;25: 204-211.

Voracek M. Raportul cifrelor (2D:4D), grupa sanguină ABO și factorul Rhesus. Percept Mot Abilități. 2008;107:737-746.

Niciun autor listat, (Journal Editorial), Grupele de sânge și intestinul. Lancet. 1966;2(7475):1232-1233.

Sievers ML. Aspecte ereditare ale funcției secretorii gastrice; rasa și grupele sanguine ABO în relație cu producția de acid și pepsină. Am J Med. 1959;27:246-255.

Koster KH, Sindrup E, Seele V. Grupele sanguine ABO și aciditatea gastrică. Lancet. 1955;269:52-55.

Pals G, Defize J, Pronk JC, et al. Relațiile dintre nivelurile serice de pepsinogen, fenotipurile de pepsinogen, grupele sanguine ABO, vârsta și sexul la donatorii de sânge. Ann Hum Biol. 1985;12:403-411.

Hristova G. Îndepărtarea substanței sanguine „A" din pepsină prin filtrare pe gel. Z Immunitatsforsch Allerg Klin Immunol. 1968;135:2146-2150.

Shibata A, Hamajima N, Ikehara Y, et al. Grupa sanguină ABO, genotipurile Lewis și Secretor și gastrita atrofică cronică: un studiu transversal în Japonia. Cancer gastric. 2003;6:8-16.

Axelsson CK, Szecsi PB, Nielsen MD. Pepsinogeni din grupa I în ser. I. Intervalul normal, relația de vârstă și sex, ritmul diurn, variația sezonieră și distribuția în grupele sanguine ABO. Scand J Gastroenterol. 1984;19:1114-1118.

Mazacca G, Budillon F, De Marco M, et al. Grupe sanguine ABO și gastrină serică. Acta Hepatogastroenterol (Stuttg). 1975;22:44-46.

Melissinos K, Alegakis G, Archimandritis AJ, et al. Concentrațiile serice de gastrină la persoanele sănătoase din diferitele grupe sanguine ABO. Acta Hepatogastroenterol (Stuttg). 1978;25:482-486.

Contiero E, Chinello GE, Folin M. Asocierea lipidelor și lipoproteinelor serice cu grupele sanguine ABO. Anthropol Anz. 1994;52:221-230.

Tarjan Z, Tonelli M, Duba J, et al. Corelația dintre grupele sanguine ABO și Rh, colesterolul seric și cardiopatia ischemică la pacienții supuși coronarografiei. Orv Hetil. 1995;136:767-769:Maghiară.

Wong FL, Kodama K, Sasaki H, et al. Studiu longitudinal al asocierii dintre fenotipul ABO și nivelul colesterolului total seric într-o cohortă japoneză. Genet Epidemiol. 1992;9: 405-418.

Gillum RF. Grupele sanguine, colesterolul seric, acidul uric seric, tensiunea arterială și obezitatea la adolescenți. J Natl Med Conf. univ. 1991;83: 682-688.

Fox MH, Webber LS, Thurmon TF și colab. Asocieri ale grupelor sanguine ABO cu variabile ale factorilor de risc cardiovascular. II. Tensiunea arterială, obezitatea și covariabilele lor antropometrice. Studiul inimii Bogalusa. Hum Biol. 1986;58:549-584.

Mao X, Xu M, Mu S și colab. Studiu privind relația dintre grupele de sânge ABO umane și tiparul de comportament de tip A. Hua Xi Yi și Da Xue Xue Bao.

1991;22:93-96:Chinez.

Neumann JK, Arbogast BW, Chi DS,

et al. Efectele stresului și ale grupului de sânge asupra activității de prevenire a toxicității cortizolului și VLDL. Psychosom Med. 1992;54: 612-619.

Locong AH, Roberge AG. Răspunsul cortizolului și al catecolaminelor la vânatul de către oameni cu grupe sanguine diferite. Clin Biochem. 1985;18:67-69.

Dintenfass L, Zador I. Reologia sângelui la pacienții cu anxietate depresivă și schizoidă. Bioreologie. 1976;13: 33-36.

Dintenfass L, Bauer GE. Coagularea dinamică a sângelui și vâscozitatea și degradarea trombilor artificiali la pacienții cu hipertensiune arterială. Cardiovasc Res. 1970;4:50-60.

Dintenfass L, Zador I. Efectul stresului și anxietății asupra formării trombilor și a factorilor de vâscozitate a sângelui. Bibl Haematol. 1975;41:133-139.

Dintenfass L, Davis E. Influențe genetice și etnice asupra vâscozității sângelui și a capilarelor în diabetul zaharat. Microvasc Res. 1977;14:161-172.

Dintenfass L, CD Forbes. Efectul fibrinogenului asupra agregării eritrocitelor și asupra vâscozității aparente a trombilor artificiali în hemofilie, infarct miocardic, boli tiroidiene, cancer și sisteme de control: efectul grupelor sanguine ABO. Microvasc Res. 1975;9:107-118.

Dintenfass L, Steward JH. Formarea, consistența și degradarea trombilor artificiali în insuficiența renală severă: efectul grupelor sanguine ABO. Tromb Diath Hemora. 1968;20:267-284.

Dintenfass L. Unele aspecte ale hemorreologiei metastazelor în melanomul malign. Haematologia (Budap). 1977;11:301-307.

Blann AD, Daly RJ, Amiral J. Influența vârstei, sexului și grupului sanguin ABO asupra markerilor de celule endoteliale solubile și a moleculelor de adeziune. Br J Haematol. 1996;92:498-500.

McKeon JP, McColl D. Grupele sanguine ABO în boala obsesională - stare și trăsătură. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1982;65:74-78.

Ertas M, Vahip S, Tuglular I, et al. Sistemele de grupe sanguine Lewis și ABO-Rh la pacienții cu tulburare afectivă bipolară. Encefală. 1990;16:203-204.

Mendlewicz J, Massart-Guiot T, Wilmotte J, et al. Grupele sanguine în boli maniaco-depresive și schizofrenie. Dis Nerv Syst. 1974;35:39-41.

Shapiro RW, Rafaelsen OJ, Ryder LP și colab. Grupele sanguine ABO la pacienții maniaco-depresivi unipolari și bipolari. Am J Psihiatrie. 1977;134:197-200.

Sostaric V, Bozicevic D, Brinar V, et al. Caracteristicile antigenului ereditar ale sângelui în accidentul cerebrovascular ischemic. Neurol Croat. 1991;40:3-11.

Ionescu DA, Ghitescu M, Marcu I, et al. Reologia eritrocitară în tromboza cerebrală acută: efectele grupelor sanguine ABO. Blut. 1979;39:351-357.

Ionescu DA, Marcu I, Bicescu E. Cerebral thrombosis, cerebral hemorrhage, and ABO blood-groups. Lancet. 1976;1:278-280.

Wu O, Bayoumi N, Vickers MA, et al. Grupele sanguine ABO(H) și bolile vasculare: o revizuire sistematică și meta-analiză. J Tromb Haemost. 2008;6:62-69.

Horby J, Gyrtrup HJ, Grande P, et al. Relația dintre lipoproteinele și lipidele serice cu grupele sanguine ABO la pacienții cu claudicație intermitentă. J Cardiovasc Surg (Torino). 1989;30:533-537.

Robinson WM, Roisenberg I. Tromboembolismul venos și grupele sanguine ABO într-o populație braziliană. Hum Genet. 1980;55:129-131.

Ohira T, Cushman M, Tsai MY, et al. Grupa sanguină ABO, alți factori de risc și incidența tromboembolismului venos: investigația longitudinală a etiologiei tromboembolismului (LITE). J Tromb Haemost. 2007;5:1455-1461.

Larsen TB, Johnsen SP, Gislum M, et al. Grupele sanguine ABO și riscul de tromboembolism venos în timpul sarcinii și puerperiului. Un studiu de caz-control, bazat pe populație. J Tromb Haemost. 2005;3:300-304.

Havlik RJ, Feinleib M, Garrison RJ, et al. Grupele sanguine și bolile coronariene. Lancet. 1969;2:269-270.

Slipko Z, Latuchowska B, Wojtkowska E. Structura corpului și grupele sanguine ABO și Rh la pacienții cu boală coronariană avansată după operația de by-pass aortocoronarian. Pol Arch Med Wewn. 1994;91:55-60: poloneză.

Meshalkin EN, Okuneva GN, Vlasov IuA, Vel'tmander NN. Grupele sanguine ABO și Rh în patologia cardiovasculară. Kardiologiia. 1981;21:46-50:rusă.

Erikssen J, Thaulow E, Stormorken H, și colab. Grupe sanguine ABO și boală coronariană (CHD): un studiu la subiecți cu CHD severă și latentă. Tromb Haemost. 1980;43:137-140.

Allan TM. Grupele sanguine ABO, vârsta și munca în boala cardiacă ischemică. Ateroscleroza. 1975;21:459-461.

Galeazzi L, Gualandri V. ABO fenotipuri ale grupelor sanguine și patogeneza bolilor cardiovasculare. Boli cardiace congenitale, reumatice și coronariene și hipertensiune arterială (trad. autorului). G Ital Cardiol. 1975;5:744-751: italiană.

Rosenberg L, Miller DR, Kaufman DW, et al. Infarctul miocardic la femeile sub 50 de ani. JAMA. 1983;250:2801-2806.

Platt D, Muhlberg W, Kiehl L, et al. Sistemul grupelor sanguine ABO, vârstă, sex, factori de risc și infarct cardiac. Arch Gerontol Geriatr. 1985;4:241-249.

Whincup PH, Cook DG, Phillips AN și colab. Grupa sanguină ABO și boala cardiacă ischemică la bărbații britanici. BMJ. 1990;300:1679-1682.

D'adamo P. „Fundamentals of generative medicine". Capitolul lectinelor și glicoconjugaților în oncologie. În presă 2011.

Dabelsteen E. Carbohidrații de suprafață celulară ca markeri de prognostic în carcinoamele umane. J Pathol. 1996;179:358-369.

Ju T, Lanneau GS, Gautam T, et al. Antigenele tumorale umane Tn și sialil Tn provin din mutații în Cosmc. Cancer Res. 2008;68:1636-1646.

Springer GF. Markeri de pancarcinom T și Tn: molecule de adeziune autoantigenă în patogeneză, detectarea carcinomului prebiopsie și imunoterapia pe termen lung a carcinomului mamar. Crit Rev Oncog. 1995;6:57-85.

Kurtenkov O, Klaamas K, Miljukhina L. Nivelul inferior al aglutininelor naturale anti-Thomsen-Friedenreich (TFA) în serul pacienților cu cancer gastric legat de fenotipul grupului sanguin ABO(H). Int J Cancer. 1995;60:781-785.

Ichikawa D, Handa K, Hakomori S. Deleția/reducerea antigenului Histo-grup de sânge A/B față de expresia continuă în celulele tumorale umane, în corelație cu malignitatea lor. Int J Cancer. 1998;76:284-249.

Marionneau S, Le Moullac-Vaidye B, Le Pendu J. Exprimarea antigenului histo-grupului de sânge A crește rezistența la apoptoză și facilitează evadarea din controlul imun al celulelor carcinomului de colon de șobolan. Glicobiologie. 2002;12:851-856.

Aird I, Bentall HH, Roberts JA. O relație între cancerul de stomac și grupele sanguine ABO. BMJ. 1953;1:799-801.

Beckman L, Angqvist KA. Despre mecanismul din spatele asocierii dintre grupele sanguine ABO și carcinomul gastric. Hum Hered. 1987;37:140-143.

Hirohashi S, Clausen H, Yamada T, et al. Epitop cu reacție încrucișată a grupului sanguin A definit de anticorpii monoclonali NCC-LU-35 și -81 exprimați în cancerul indivizilor din grupa sanguină O sau B: identificarea sa ca antigen Tn. Proc Natl Acad Sci US A. 1985;82:7039-7043.

Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, et al. Grupa sanguină ABO și cancer. Eur J Cancer. 2010;46:3345-3350:italiană.

Defize LH, Arndt-Jovin DJ, Jovin TM, et al. Variantele de celule A431 lipsite de antigenul grupului sanguin A au crescut numărul de receptori ai factorului de creștere epidermic cu afinitate mare, activitatea protein-tirozin kinazei și turnover-ul receptorului. J Cell Biol. 1988;107:939-949.

Engelmann B, Schumacher U, Haen E. Situri de legare a factorului de creștere epidermic pe eritrocite umane la donatori cu diferite grupe sanguine ABO. Am J Hematol. 1992;39:239-241.

Ben Q, Wang K, Yuan Y și colab. Incidența și rezultatul cancerului pancreatic în relație cu grupele de sânge ABO în rândul pacienților chinezi Han: un studiu caz-control. Int J Cancer. 2011;128:1179-1186.

Wolpin BM, Kraft P, Gross M, et al. Riscul de cancer pancreatic și alelele grupului sanguin ABO: rezultate de la Pancreatic Cancer Cohort Consortium. Cancer Res. 2010;70:1015-1023.

Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg- Solomon RZ, et al. Studiul de asociere la nivelul genomului identifică variante în locusul ABO asociate cu susceptibilitatea la cancerul pancreatic. Nat Genet. 2009;41:986-990.

Wolpin BM, Kraft PL, Xu M și colab. Varianta de alele ale grupului sanguin ABO, statutul secretorului și riscul de cancer pancreatic: rezultate de la Pancreatic Cancer Cohort Consortium. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2010;19:3140-3149.

Risch HA, Yu H, Lu L. Grupa sanguină ABO, seropozitivitatea Helicobacter pylori și riscul de cancer pancreatic: un studiu caz-control. J Natl Cancer Inst. 2010;102: 502-505.

Stamatakos M, Kontzoglou K, Safioleas P, et al. Incidența cancerului de sân la femeile grecești în raport cu grupele sanguine ABO și cu factorul Rh. Int Semin Surg Oncol. 2009;18:14-19.

Brooks SA, Leathem AJ. Predicția implicării ganglionilor limfatici în cancerul de sân prin detectarea glicozilării alterate în tumora primară. Lancet. 1991;338:71-74.

Brooks SA, Hall DM, Buley I. Expresia glicoproteinei GalNAc de către liniile celulare ale sânului, cancerul de sân primar și membrana epitelială mamară normală. Br J Cancer. 2001;85:1014-1022.

Springer GF. Epitopi imunoreactivi T și Tn în diagnosticul cancerului, prognosticul și imunoterapie. J Mol Med. 1997;75:594-602.

Gates MA, Wolpin BM, Cramer DW și colab. Grupa sanguină ABO și incidența cancerului ovarian epitelial. Int J Cancer. 2011;128:482-486.

Redman R, Massell NA, Wilkinson EJ. Asocierea dintre carcinomul scuamos invaziv al vulvei și grupa sanguină ABO. J Dis. tract genital joasă. 2005;9:89-92.

Xie J, Qureshi AA, Li Y și colab. Grupa sanguină ABO și incidența cancerului de piele. PLoS One. 2010;5:e11972.

Slater G, Itzkowitz S, Azar S, et al. Corelații clinicopatologice ale grupului sanguin ABO și Rhesus în cancerul colorectal. Dis Colon Rectum. 1993;36:5-7.

Jorgensen G. Grupele sanguine ABO la medici cu vârsta peste 75 de ani: pe ipoteza privind „puțin mai multă fitness a grupei de sânge O”. MMW Munch Med Wochenschr. 1974;116:649-652:germană.

Jorgensen G. Genetica umană și boli infecțioase (trad. autorului). MMW Munch Med Wochenschr. 1981;123:1447-1452:germană.

Adam I, Babiker S, Mohmmed AA, et al. Sistemul de grupe sanguine ABO și malaria placentară într-o zonă cu transmitere instabilă a malariei din estul Sudanului. Malar J. 2007;6:110.

Martins LC, de Oliveira Corvelo TC, Oti HT, et al. Distribuția antigenului ABH și Lewis în sânge, saliva și mucoasa gastrică și infecția cu H pylori la pacienții cu ulcer gastric. World J Gastroenterol. 2006;12:1120-1124.

D'Adamo P. Enciclopedia completă a grupului de sânge: ghidul de referință AZ pentru conexiunea grupului de sânge cu simptome, boli, afecțiuni, vitamine, suplimente, ierburi și alimente. New York: Riverhead Books; 2002.

Koregol AC, Raghavendra M, Nainegali S, et al. Grupele sanguine ABO și factorul rhesus: o legătură de explorare cu bolile parodontale. Indian J Dent Res. 2010;21: 364-368.

Dabelsteen E, Gao S. ABO antigene de grup sanguin în cancerul oral. J Cercetare în stomatologie. 2005;84:21-28.

Pusztai A, Bardocz S. Efectele biologice ale lectinelor vegetale asupra tractului gastrointestinal: consecințe metabolice și aplicații. Trends Glycosci Glycotechnol. 1996;8:149-165.

Pusztai A. Lectinele dietetice sunt semnale metabolice pentru intestin și modulează funcțiile imunitare și hormonale. Eur J Clin Nutr. 1993;47:691-699.

DJ eliberat. Lectine alimentare. În: Brostoff J, Challacombe S, eds. Alergie și intoleranță alimentară. Philadelphia: Bailliere Tindall Publishers; 1987.

Bardocz S, Grant G, Ewen SW, et al. Efectul reversibil al fitohemaglutininei asupra creșterii și metabolismului tractului gastrointestinal de șobolan. Intestin. 1995;37:353-360.

Nachbar MS, Oppenheim JD. Lectine în dieta Statelor Unite: un studiu al lectinelor din alimentele consumate în mod obișnuit și o revizuire a literaturii. Am J Clin Nutr. 1980;33:2338-2345.

D'Adamo P. LECster 2.3. Mănâncă corect 4 tipul tău. www.dadamo.com/lecster2/ lecster.cgi. Accesat 15.11.2010.

Fleming RM. Efectul dietelor bogate în proteine asupra fluxului sanguin coronarian. Angiologie. 2000;51:817-826.

Blann AD, Jackson P, Bath PM și colab. factorul von Willebrand, un posibil indicator al leziunii celulelor endoteliale, scade în timpul respectării pe termen lung a unei diete hipolipemiante. J Intern Med. 1995;237:557-561.

Yildirir A, Tokgozoglu SL, Oduncu T, et al. Dieta cu proteine din soia îmbunătățește semnificativ funcția endotelială și parametrii lipidici. Clin Cardiol. 2001;24:711-716.

Fuentes F, Lopez-Miranda J, Sanchez E, et al. Dietele mediteraneene și cu conţinut scăzut de grăsimi îmbunătățesc funcția endotelială la bărbații hipercolesterolemici. Ann Intern Med. 2001;134:1115-1119.

D'Adamo P. Rezultate nepublicate. 1998.

D'Adamo PJ. Nivelurile serice de hidrogen în respirație după administrarea lactulozei variază în funcție de grupa sanguină ABO și statutul de secretor și se îmbunătățește la adoptarea recomandărilor dietetice specifice grupului de sânge. În Proceedings of the Institute for Human Individuality Conference, 5-7 iunie 2009. Dolce Conference Center, Norwalk Connecticut, Institute for Human Individuality editions, Wilton, CT. 54-60.

Mai multe informații, inclusiv o bază extinsă de cunoștințe, sunt disponibile pe portalul de internet principal al autorului. www. dadamo.com.

Mănâncă potrivit pentru tipul tău. http://www. dadamo.com/survey. Accesat 11.12.2010.

Cooper HS, Marshall C, Ruggiero F și colab. Polipi hiperplazici ai colonului și rectului. Un studiu imunohistochimic cu anticorpi monoclonali împotriva antigenelor grupelor sanguine (sialosyl- Lea, Leb, Lex, Ley, A, B, H). Lab Invest. 1987;57:421-428.

Saegusa M. Isoantigens ABH în tumorile vezicii urinare ca indicator al potențialului malign: un studiu combinat cu CEA, BMG, Leu-M1 și H-Ag. Hinyokika Kiyo. 1989;35:1311-1321:Japoneză.

Abel PD, Marsh C, Henderson D și colab. Detectarea antigenelor grupelor de sânge în secțiunile înghețate ale epiteliului prostatic. Fr. J Urol. 1987;59:430-435.

Lin XS. Expresia și semnificația antigenelor de grup sanguin (BGA) A, B, H, Le(a) și Le(b) în carcinomul hepatocelular și hepatita cronică. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 1992;21:24-26:chineză/traducere sumară în engleză.

Robey-Cafferty S, El Naggar AK, Sahin AA, et al. Factori de prognostic în carcinomul scuamos esofagian. Un studiu al caracteristicilor histologice, al expresiei grupului de sânge și al ploidiei ADN. Am J Clin Pathol. 1991;95:844-849.

Inoue M, Sasagawa T, Saito J, et al. Exprimarea antigenelor de grup sanguin A, B, H, Lewis-a și Lewis-b în țesuturile fetale, normale și maligne ale endometrului uterin. Cancer. 1987;60: 2985-2993.

Matias-Guiu X, Giux M. ABO (H) expresia antigenului de grup sanguin în mucoasa gastrică. Pathol Res Pract. 1988;183: 476-480.

Larena A, Vierbuchen M, Fischer R. Expresia antigenului grupului sanguin în tumorile maligne ale tiroidei: o paralelă între carcinoamele medulare și nonmedulare. Langenbecks Arch Chir. 1995;380:269-272.

Tauchi K, Kakudo K, Machimura T, et al. Studii imunohistochimice ale antigenelor legate de grupa sanguină în carcinoamele esofagiene superficiale umane. Cancer. 1991;67:3042-3050.

Haas H, Falcone FH, Schramm G și colab. Lectinele alimentare pot induce eliberarea in vitro de IL-4 și IL-13 din bazofilele umane. Eur J Immunol. 1999;29:918-927.

Cordain L, Toohey L, Smith MJ și colab. Modularea funcției imune de către lectinele dietetice în artrita reumatoidă. Br J Nutr. 2000;83:207-217.

Erickson RH, Kim J, Sleisenger MH,

et al. Efectul lectinelor asupra activității enzimelor legate de membrana de la marginea periei ale intestinului subțire de șobolan. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1985;4:984-991.

Pusztai A. Lectine de plante. Cambridge: Cambridge University Press; 1991.

Pusztai A, Ewen SWB, Grant G, et al. Relația dintre supraviețuirea și legarea lectinelor plantelor în timpul trecerii intestinale subțiri și eficacitatea lor ca factori de creștere. Digestie. 1990;46:308-316.

Weinman MD, Allan CH, Trier JS, et al. Repararea microvilozităților din intestinul subțire al șobolanului după lezarea cu lectinele conținute în fasolea roșie. Gastroenterol. 1989;97:1193-1204.

Greer F, Pusztai A. Toxicitatea fasolei (Phaseolus vulgaris) la șobolani: modificări ale permeabilității intestinale. Digestie. 1985;32:42-46.

Jordinson M, Playford RJ, Calam J. Efectele unui panou de lectine dietetice asupra eliberării de colecistokinină la șobolani. Am J Physiol. 1997;273:G946-G950.

Ewen SW, Pusztai A. Riscurile pentru sănătate ale alimentelor modificate genetic. Lancet. 1999;354:684.

Czirok E, Marton A, Csik M, et al. Factorii de virulență ai Escherichia coli. I. Capacitatea hemaglutinantă rezistentă la manoză este asociată cu serogrupul, dar nu și cu locul infecției. Acta Microbiol Hung. 1984;31:187-195.

Podbielska M, Krotkiewski H. Identificarea antigenelor grupelor de sânge A și B în glicoforina umană. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2000;48:211-221.

Clausen H, Stroud M, Parker J, et al. Anticorpi monoclonali direcționați către structura asociată grupei sanguine A, galactosil-A: specificitate și relație cu antigenul Thomsen-Friedenreich. Mol Immunol. 1988;25:199-204.

Slomiany BL, Murty VL, Slomiany A. Caracteristici structurale ale lanțurilor de carbohidrați în mucinele salivare umane. Int J Biochem. 1993;25:259-265.

Kochetkov NK, Derevitskaya VA, Arbatsky NP. Structura pentazaharidelor și hexazaharidelor din substanța grupului sanguin H. Eur J Biochem.

1976;67:129-136.

Johansson I, Bratt P, Hay DI, et al. Aderența Candida albicans, dar nu a Candida krusei, la statherina salivară și mimând moleculele gazdă. Microbiol Immunol oral. 2000;15:112-118.

Schulte BA, Poon KC, Rao KP și colab. Histochimia lectinei a carbohidraților complecși în colul uterin uman. Histochem J. 1985;17:627-654.

Ferreiros CM, Criado MT. Purificarea și caracterizarea parțială a unei aglutinine Fucus vesiculosus. Rev Esp Fisiol. 1983;39:51-59.

Roberts DD, Ginsburg V. Glicolipidele sulfatate și adeziunea celulară. Arch Biochem Biophys. 1988;267:405-415.

Criado MT, Ferreiros CM. Interacțiunea selectivă a unei mucopolizaharide asemănătoare lectinei Fucus vesiculosus cu mai multe specii de Candida. Ann Microbiol (Paris). 1983;134A:149-154.

Boericke W. Pocket materia medica. San Francisco, 1927.

Jenkin CR, Jackson GD. Antigeni artificiali și imunitate la boli infecțioase. Prog Immunobiol Stand. 1970;4:493-504.

Galelli A, Truffa-Bachi P. Urtica dioica aglutinin: a superantigenic lectin from stinging nettle rhizome. J Immunol. 1993;151:1821-1831.

D'Adamo P. Observații inedite, 1987-1994.

Grey AM, Flatt PR. Activitatea de eliberare a insulinei și asemănătoare insulinei a Agaricus campestris (ciuperci). J Endocrinol. 1998;157:259-266.

Yu LG, Fernig DG, White MR și colab. Lectina de ciuperci comestibile (Agaricus bisporus), care inhibă reversibil proliferarea celulelor epiteliale, blochează importul de proteine nucleare dependent de secvența de localizare nucleară. J Biol Chem. 1999;274:4890-4899.

Bird GW, Wingham J. Mai multe lectine specifice Tn din semințe din genul Labiatae: Hyptis sp. Chan, Salvia lyrata și Marrubium velutinum. Clin Lab Haematol. 1982;4:403-404.

Ren de C, Du GH, Zhang JT. Efectul inhibitor al extractului solubil în apă de Salvia miltiorrhiza asupra aderenței neutrofil-endoteliale. Jpn J Pharmacol. 2002;90:276-280.

Jordinson M, El-Hariry I, Calnan D, et al. Aglutinina Vicia faba, lectina prezentă în fasole, stimulează diferențierea celulelor canceroase de colon nediferențiate. Intestin. 1999;44:709-714.

Khan F, Khan RH, Sherwani A, și colab. Lectinele ca markeri pentru gruparea sanguină. Med Sci Monit. 2002;8:RA293-RA300.

Ito N, Nishi K, Kawahara S, et al. Diferența în capacitatea lectinelor specifice grupului sanguin și a anticorpilor monoclonali de a recunoaște antigenele ABH în țesuturile umane. Histochem J. 1990;22:604-614.

Vandonselaar M, Delbaere LT, Spohr U, et al. Cristalizarea lectinei IV din Griffonia simplicifolia și a complexelor sale cu determinanții grupului sanguin uman Lewis b și Y. J Biol Chem. 1987;262:10848-10849.

Wu AM, Wu JH, Lin LH și colab. Profilul de legare al aglutininei Artocarpus integrifolia (Jacalin). Life Sci. 2003;72:2285-2302.

CAPITOLUL 44

Medicina Nutritionala

Michael T. Murray, ND

Lasa-ti mancarea sa fie medicamentul tau si medicina ta sa fie hrana ta.

— Hipocrate

P INTRODUCERE

Medicina nutrițională, așa cum este descrisă în acest manual, constă în utilizarea dietei și a suplimentelor nutriționale ca modalități terapeutice. Fundamentul medicinei nutriționale este o dietă care promovează sănătatea, care se concentrează pe consumul de alimente integrale, naturale. Suplimentele nutritive sunt utilizate în contextul general al medicinei nutriționale ca agenți complementari, nu ca medicamente primare unice. Dieta este întotdeauna primară, iar suplimentarea secundară.

P ASPECTE DE EVOLUȚIE ÎN NUTRIȚIA UMĂ

Deși tractul gastro-intestinal uman este capabil să digere atât alimentele animale, cât și cele vegetale, o serie de caracteristici fizice indică faptul că Homo sapiens a evoluat pentru a digera în primul rând alimentele vegetale. Mai exact, dinții noștri sunt alcătuiți din 20 de molari, care sunt perfecți pentru zdrobirea și măcinarea alimentelor din plante, împreună cu opt incisivi frontali, care sunt bine potriviți pentru a mușca fructe și legume. Doar cei patru dinți canini din față sunt proiectați pentru a mânca carne. Fălcile noastre se leagănă atât vertical pentru a rupe, cât și lateral pentru a zdrobi, dar fălcile carnivorelor se balansează doar vertical. O dovadă suplimentară care susține preferința organismului pentru alimente vegetale este lungimea mare a tractului intestinal uman. Carnivorele au de obicei un intestin scurt, iar ierbivorele au o lungime a intestinului proporțional comparabilă cu cea a oamenilor. Astfel, lungimea intestinului uman favorizează alimentele vegetale.1

O privire asupra rudelor noastre sălbatice cele mai apropiate

Pentru a răspunde la întrebarea „Ce ar trebui să mănânce oamenii?” mulți cercetători se uită la alte primate, cum ar fi cimpanzeii, maimuțele și gorilele. Primatele sălbatice non-umane sunt, de asemenea, omnivore sau, așa cum este descris adesea, ierbivore și carnivore oportuniste. Ei mănâncă în principal fructe și legume, dar pot mânca și animale mici, șopârle și ouă dacă au ocazia. Doar 1%, respectiv 2% din totalul caloriilor consumate de gorile și urangutani sunt alimente de origine animală. Restul dietei lor provine din alimente vegetale. Deoarece oamenii se află între greutățile gorilei și urangutanului, s-a sugerat că oamenii sunt proiectați să mănânce aproximativ 1,5% din dieta lor ca hrană de origine animală.2 Majoritatea americanilor obțin peste 50% din caloriile lor din alimente de origine animală.

Deși majoritatea primatelor mănâncă o cantitate considerabilă de fructe, este esențial să subliniem că fructele cultivate în supermarketurile americane sunt mult diferite de fructele sălbatice extrem de hrănitoare pe care se bazează aceste animale. Fructele sălbatice au un conținut ușor mai mare de proteine și un conținut mai mare de anumite vitamine și

minerale esențiale, dar fructele cultivate tind să fie mai mari în zaharuri. Fructele cultivate sunt așadar foarte gustoase pentru oameni, dar pentru că au o compoziție mai mare de zahăr și, de asemenea, le lipsește pulpa fibroasă și semințele multiple găsite în fructele sălbatice care încetinesc digestia și absorbția zaharurilor, fructele cultivate ridică nivelul zahărului din sânge mult mai repede decât omologii lor sălbatici.

Primatele sălbatice se umplu nu numai cu fructe, ci și cu alte alimente vegetale extrem de nutritive. Ca rezultat, primatele sălbatice cântăresc cu o zecime mai mult decât un om tipic

TABELUL 44-1 Aportul de minerale estimat al maimuțelor sălbatice și al oamenilor

ingerați de aproape 10 ori nivelul de vitamina C și cantități mult mai mari de multe alte vitamine și minerale. Alte diferențe în dieta primatelor sălbatice sunt, de asemenea, importante de subliniat, cum ar fi un raport mai mare dintre acidul a-linolenic, acidul gras esențial ro-3, și acidul linoleic, acidul gras esențial ro-62 (Tabelul 44-1).

Dietele vânătorilor-culegători

Determinarea alimentelor care sunt cele mai potrivite pentru oameni ar putea să nu fie la fel de simplă ca să se uite la dieta primatelor sălbatice. Există unele diferențe structurale și fiziologice între oameni și maimuțe. Diferența cheie poate fi un creier mai mare, mai activ din punct de vedere metabolic. S-a teoretizat că o schimbare a aportului alimentar către mai multe alimente de origine animală ar fi putut produce stimulul pentru creșterea creierului. Schimbarea în sine a fost probabil rezultatul disponibilității limitate a hranei care i-a forțat pe primii oameni să vâneze mamifere care pășunau, cum ar fi antilopa și gazela. Datele arheologice susțin această asociere: creierul oamenilor a început să crească și să devină mai dezvoltat, aproximativ în același timp, dovezile arată o creștere a oaselor animalelor măcelărite cu unelte de piatră în locurile din satele timpurii.

Numai că îmbunătățirea calității dietei nu poate explica pe deplin de ce a crescut creierul uman, dar cu siguranță pare să fi jucat un rol esențial. Cu un creier mai mare, oamenii timpurii au fost capabili să se angajeze într-un comportament social mai complex, ceea ce a condus la îmbunătățirea tacticilor de hrană și vânătoare, ceea ce, la rândul său, a condus la un aport alimentar de calitate și mai mare, favorizând o evoluție suplimentară a creierului.

Datele antropologilor care se uită la culturile vânătorilor-culegători oferă multe informații despre ceea ce oamenii sunt proiectați să mănânce; cu toate acestea, este foarte important de subliniat că aceste grupuri nu au fost în întregime libere să-și determine dieta. În schimb, dietele lor erau modelate de ceea ce aveau la dispoziție. De exemplu, dieta eschimosilor inuiți este mult diferită de cea a aborigenilor australieni. S-ar putea să nu fie potrivit să răspundem la întrebarea „Ce ar trebui să mănânce oamenii?” pur și simplu privind aceste studii. Cu toate acestea, este important de subliniat că, indiferent dacă comunitățile de vânători-culegători s-au bazat pe alimente de origine animală sau vegetală, rata bolilor

civilizației, cum ar fi bolile de inimă și cancerul, este extrem de scăzută în astfel de comunități.3

De asemenea, trebuie subliniat că carnea pe care o consumau strămoșii noștri era mult diferită de carnea care se găsește astăzi în supermarketuri. Animalele domestice au avut întotdeauna un nivel mai ridicat de grăsime decât omologii lor sălbatici, dar dorința de carne fragedă a dus la creșterea vitelor care produc carne cu un conținut de grăsime de 25% până la 30% sau mai mult, comparativ cu mai puțin de 4% pentru animalele libere și vânatul sălbatic. În plus, tipul de grăsime este considerabil diferit. Carnea de vită domestică conține în principal grăsimi saturate și cantități practic nedetectabile de acizi grași ro-3. În schimb, grăsimea animalelor sălbatice conține de cinci ori mai multă grăsime polinesaturată pe gram și are o cantitate bună de acizi grași ro-3 benefici (aproximativ 4%).4

Dovezi considerabile indică faptul că un consum mare de carne roșie sau procesată crește riscul de mortalitate. De exemplu, într-un studiu de cohortă pe jumătate de milion de persoane cu vârsta cuprinsă între 50 și 71 de ani la momentul inițial, bărbații și femeile din chintila cea mai mare față de cea mai mică de consum de carne roșie și procesată au avut riscuri crescute de mortalitate generală.5

Într-un alt studiu prospectiv de cohortă, subiecții au fost urmăriți din 1980 (femei) sau 1986 (bărbați) până în 2006. Dietele cu conținut scăzut de carbohidrați, fie pe bază de animale (subliniind sursele animale de grăsimi și proteine), fie pe bază de legume (subliniind sursele vegetale de grăsimi și proteine), au fost calculate din mai multe chestionare validate. dieta bazată pe surse animale a fost asociată cu o mortalitate mai mare de toate cauzele atât la bărbați, cât și la femei, în timp ce o dietă pe bază de legume, cu conținut scăzut de carbohidrați a fost asociată cu rate mai scăzute de mortalitate pentru toate cauzele și boli cardiovasculare.

Importanța unei diete pe bază de plante

Dovezile care susțin rolul dietei în bolile cronice degenerative sunt substanțiale și copleșitoare. Există două fapte de bază care leagă legătura între boală și dietă: (1) o dietă bogată în alimente vegetale (de exemplu, cereale integrale, leguminoase, fructe și legume) protejează împotriva multor boli care sunt extrem de frecvente în așa-numita societate occidentală și (2) o dietă care oferă un aport scăzut de alimente vegetale este un factor cauzator în dezvoltarea acestor boli și oferă condiții mai active în care alte boli sunt mai active.

Opera de pionierat a lui Burkitt și Trowell

O mare parte din legătura dintre dietă și boli cronice provine din munca a doi pionieri medicali, Denis Burkitt, MD și Hugh Trowell, MD, autori ai lucrării Western Diseases: Their Emergence and Prevention, publicată pentru prima dată în 19817. La începutul anilor 1900, dr. Price a călătorit prin lume observând schimbări în structura dinților și a palatului (ortodontic), pe măsură ce diferite culturi au renunțat la practicile dietetice tradiționale în favoarea unei diete mai „civilizate”. Price a reușit să urmărească indivizii, precum și

culturile de peste 20 până la 40 de ani și a documentat cu atenție apariția bolilor degenerative pe măsură ce dieta lor s-a schimbat. Pe baza unor studii extinse care examinează rata bolilor la diferite populații (date epidemiologice) și a propriilor observații ale culturilor primitive, Burkitt a formulat următoarea secvență de evenimente:

Prima etapă. În culturile care consumă o dietă tradițională constând din alimente întregi, neprocesate, rata bolilor cronice precum bolile de inimă, diabetul și cancerul este destul de scăzută.

Etapa a doua. Începând cu o dietă mai „occidentală", există o creștere bruscă a numărului de persoane cu obezitate și diabet.

A treia etapă. Pe măsură ce tot mai mulți oameni își abandonează dieta tradițională, afecțiunile care au fost odată destul de rare devin extrem de comune. Exemple sunt constipația, hemoroizii, venele varicoase și apendicita.

Etapa a patra. În cele din urmă, odată cu occidentalizarea completă a dietei, alte boli cronice degenerative sau potențial letale, cum ar fi bolile de inimă, cancerul, osteoartrita, artrita reumatoidă și guta, devin extrem de frecvente.

CASETA 44-1 Boli foarte asociate cu o dietă cu conținut scăzut de fibre

Metabolic

Obezitate, gută, diabet, pietre la rinichi, litiază biliară

Cardiovascular

Hipertensiune arterială, accidente vasculare cerebrale, boli de inimă, vene varicoase, tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară

Colonic

Constipație, apendicită, diverticulită, diverticuloză, hemoroizi, cancer de colon, sindrom de colon iritabil, colită ulceroasă, boala Crohn

Alte

Cari dentare, tulburări autoimune, anemie pernicioasă, scleroză multiplă, tireotoxicoză, psoriazis, acnee

De la cercetarea de pionierat a lui Burkitt și Trowell, o alunecare virtuală de date a verificat continuu rolul dietei occidentale ca factor cheie în aproape orice boală cronică, în special în obezitate și diabet. Caseta 44-1 enumeră bolile cu legături convingătoare cu o dietă săracă în alimente vegetale. Multe dintre aceste boli comune acum erau extrem de rare înainte de secolul al XX-lea.

p TENDINȚE ÎN CONSUMUL DE ALIMENTE din SUA

Pe parcursul secolului al XX-lea, modelele de consum de alimente s-au schimbat dramatic (Tabelul 44-2). Aportul total de grăsimi din dietă a crescut de la 32% din calorii în 1909 la 43% până la sfârșitul secolului. Aportul total de carbohidrați a scăzut de la 57% la 46%, iar aportul de proteine a rămas destul de stabil la aproximativ 11%.

Aceste modificări dăunătoare sunt agravate de alegerile alimentare individuale care explică schimbările. Cele mai mari schimbări au fost în creșterea semnificativă a consumului de carne, grăsimi și uleiuri și zaharuri și îndulcitori, împreună cu scăderea consumului de fructe noncitrice, legume și produse din cereale integrale. Cea mai mare schimbare din ultimii 100 de ani de nutriție umană este trecerea de la o dietă cu un nivel ridicat de carbohidrați complecși, așa cum se găsesc în mod natural în cereale și legume, la o creștere extraordinară și dramatică a numărului de calorii consumate din zaharuri simple. În prezent, mai mult de jumătate din carbohidrații consumați sunt sub formă de zaharuri (zaharoză, sirop de porumb etc.) care sunt adăugate alimentelor ca îndulcitori. Consumul ridicat de zaharuri rafinate este legat de multe boli cronice, inclusiv obezitatea, diabetul, bolile de inima și cancerul.

p GUVERNUL ȘI EDUCAȚIA NUTRIȚIONALĂ

De-a lungul anilor, diferite organizații guvernamentale au publicat ghiduri alimentare, dar recomandările Departamentului pentru Agricultură al Statelor Unite (USDA) au devenit cele mai cunoscute. În 1956, USDA a publicat Food for Fitness—A Daily Food Guide. Acest lucru a devenit cunoscut sub numele de cele patru grupuri alimentare de bază. Cei patru de bază au fost formați din următoarele:

Grupul de lapte: lapte, brânză, înghețată și alte alimente pe bază de lapte

Grupul de carne: carne, pește, carne de pasăre, ouă, cu leguminoase uscate și nuci ca alternative

Grupul Fructe și Legume

Grupul Pâini și Cereale

TABELUL 44-2 Tendințe în cantitățile de alimente consumate pe cap de locuitor (lire pe an)

Modificat de la Departamentul Agriculturii al Statelor Unite. Food Review 2000;23:8-15.

Una dintre problemele majore cu modelul de bază a patru grupe de alimente a fost că sugera grafic că grupele de alimente erau egale ca valoare pentru sănătate. Rezultatul a fost consumul excesiv de produse de origine animală, grăsimi alimentare și carbohidrați rafinați și consumul insuficient de alimente bogate în fibre, cum ar fi fructele, legumele și leguminoasele. Acest lucru a dus la rândul său la dietele fiind responsabile pentru multe decese premature, boli cronice și costuri crescute de îngrijire a sănătății.

Pe măsură ce cele patru grupuri alimentare de bază au devenit învechite, diverse alte organizații guvernamentale și medicale au dezvoltat propriile linii directoare, concepute

pentru a reduce riscul fie a unei anumite boli cronice degenerative, cum ar fi cancerul sau bolile de inimă, fie a tuturor bolilor cronice.

În încercarea de a crea un nou model în educația nutrițională, USDA a publicat pentru prima dată „Piramida de a mânca corect” în 1992. A primit critici dure din partea numeroși experți și a altor organizații. O mare întrebare care ar trebui pusă este: „Este potrivit ca USDA să facă aceste recomandări?” La urma urmei, USDA servește două roluri oarecum conflictuale: (1) reprezintă industria alimentară și (2) este responsabilă de educarea consumatorilor despre nutriție. Mulți oameni cred că piramida a fost ponderată mai mult față de produse lactate, carne roșie și cereale din cauza influenței industriilor de prelucrare și prelucrare a produselor lactate, carne de vită și cereale. Cu alte cuvinte, piramida a fost concepută nu pentru a îmbunătăți sănătatea americanilor, ci mai degrabă pentru a promova agenda USDA de sprijinire a giganților multinaționali ai agroalimentare (Figura 44-1).

Una dintre principalele critici la adresa piramidei de a mânca corect este că nu subliniază suficient de puternic importanța alegerilor alimentare de calitate. De exemplu, partea de jos a piramidei reprezintă alimentele despre care USDA consideră că ar trebui să constituie cea mai mare parte a unei diete sănătoase: grupul de pâine, cereale, orez și paste. Consumul a 6 până la 11 porții pe zi din acest grup este calea către o viață mai sănătoasă. În acest fel, piramida pregătește o persoană pentru rezistența la insulină, obezitate și diabet la adulți, dacă alege în mod constant produse rafinate, mai degrabă decât produse din cereale integrale din această categorie importantă. Acesta este un exemplu al modului în care Piramida Eating Right nu ia în considerare cât de repede crește nivelul glucozei din sânge după ce ați consumat un anumit tip de alimente - un efect denumit indice glicemic (IG) al alimentelor. IG este o scară numerică folosită pentru a indica cât de repede și cât de mult un anumit aliment crește nivelul de glucoză din sânge (zahăr din sânge). Există două versiuni ale IG, una bazată pe un standard de comparație cu glucoza ca 100, iar cealaltă bazată pe pâine albă. Alimentele sunt testate în raport cu rezultatele standardului selectat. Alimentele cu un IG mai scăzut creează o creștere mai lentă

zahăr din sânge, în timp ce alimentele cu un IG mai mare creează o creștere mai rapidă a zahărului din sânge.

Una dintre problemele majore ale piramidei de a mânca corect este că IG ale unora dintre alimentele pe care piramida îi îndrumă pe americani să mănânce mai mult, cum ar fi pâinea, cerealele, orezul și pastele, pot stresa foarte mult controlul zahărului din sânge, mai ales dacă sunt derivate din cereale rafinate, și sunt acum legate de un risc crescut de obezitate, diabet și cancer. Drept urmare, scopul Piramidei Eating Right a fost să îmbunătățească sănătatea americanilor și, sperăm, să încetinească tendința de creștere către obezitate și boli legate de dietă, dar din cauza alegerilor individuale slabe de alimente în cadrul categoriilor, piramida nu a făcut decât să agraveze problema.

Pe 2 iunie 2011, USDA a dezvăluit o nouă pictogramă alimentară, MyPlate, pentru a înlocui piramida alimentară (vezi Figura 44-2). Această ilustrație simplificată este concepută pentru a ajuta americanii să facă alegeri alimentare mai sănătoase. MyPlate este primul pas într-un efort de mai mulți ani de conștientizare și educare a consumatorilor pentru a mânca mai sănătos. Lansarea inițială a venit cu câteva recomandări simple:

Echilibrarea caloriilor

Bucurați-vă de mâncare, dar mâncați mai puțin.

Evitați porțiile supradimensionate.

Alimente de crescut

Faceți jumătate din farfurie din fructe și legume.

Faceți cel puțin jumătate din cereale din cereale integrale.

Treceți la lapte fără grăsimi sau cu conținut scăzut de grăsimi (1%).

Alimente de redus

Comparați sodiul din alimente precum supa, pâinea și mesele congelate și alegeți alimentele cu numere mai mici.

Bea apă în loc de băuturi dulci.

Sperăm că această nouă campanie va avea mai mult succes decât eforturile anterioare. Și, sperăm, programul nu va ceda presiunii politice și se va concentra pe comunicarea unor îndrumări nutriționale importante (Figura 44-2).

P PIRAMIDA ALIMENTARĂ A SĂNĂTATE OPTIMALE

Pe baza dovezilor existente, am creat Piramida alimentară optimă pentru sănătate (Figura 44-3). Diferența majoră față de piramida USDA este că Piramida alimentară optimă pentru sănătate

FIGURA 44-2 Departamentul de Agricultură al SUA, pictograma MyPlate.

încorporează cele mai bune dintre două dintre cele mai sănătoase diete studiate vreodată - dieta tradițională mediteraneană (vezi mai târziu) și dieta tradițională asiatică. În plus, Piramida Alimentară Optimal Health definește mai clar care sunt componentele sănătoase din cadrul categoriilor și subliniază importanța uleiurilor vegetale și a consumului regulat de pește ca parte a unei diete sănătoase. Anexa 8 oferă o fișă pentru pacient care definește clar componentele Piramidei Alimentare Optimal Health.

Ne-am bazat Dieta Optimal Health Food pe următoarele nouă principii:

Mănâncă un sortiment „curcubeu” de fructe și legume.

Reduceți expunerea la pesticide.

Mâncați pentru a susține controlul zahărului din sânge.

Nu consumați excesiv alimente de origine animală.

Mănâncă tipurile potrivite de grăsimi.

Mențineți aportul de sare scăzut, aportul de potasiu ridicat.

Evitați aditivii alimentari.

Luați măsuri pentru a reduce bolile de origine alimentară.

Bea cantități suficiente de apă în fiecare zi.

Mănâncă un sortiment „curcubeu” de fructe și legume

O dietă bogată în fructe și legume este cel mai bun pariu pentru prevenirea aproape a oricărei boli cronice. Acest fapt a fost stabilit de nenumărate ori în studii științifice pe un număr mare de oameni. Dovezile în sprijinul acestei recomandări sunt atât de puternice încât au fost susținute de agențiile de sănătate guvernamentale din SUA și de aproape fiecare organizație medicală majoră, inclusiv Societatea Americană de Cancer. „Curcubeul” înseamnă pur și simplu că selectarea alimentelor colorate – roșu, portocaliu, galben, verde, albastru și violet – oferă organismului întregul spectru de pigmenți cu efecte antioxidante puternice, precum și nutrienții de care are nevoie pentru funcționarea optimă și protecție împotriva bolilor (Caseta 44-2).

Fructele și legumele sunt atât de importante în lupta împotriva cancerului, încât unii experți au spus și noi credem că cancerul este rezultatul unei „neadaptari” în timp la un nivel redus de aport de fructe și legume. După cum spune un studiu publicat în revista medicală Cancer Causes and Control, „Legumele și fructele conțin

Se poate înlocui cu calciu

- Supliment

FIGURA 44-3 Piramida alimentară optimă pentru sănătate. cocktail anticancerigen la care suntem adaptați. Îl abandonăm pe riscul nostru.”8 Se știe că un număr mare de substanțe găsite în fructe și legume protejează împotriva cancerului.9-11 Unii experți le numesc „chimiopreventori”, dar sunt mai bine cunoscute de mulți ca fitochimice (Tabelul 44-3). Fitochimicele includ pigmenți precum carotenii, clorofila și flavonoidele; fibre alimentare; enzime; compuși asemănători vitaminelor; și alți constituenți dietetici minori. Deși funcționează în armonie cu antioxidanți precum vitamina C, vitamina E și seleniul, fitochimicele exercită o protecție considerabil mai mare împotriva cancerului decât acești

nutrienți simpli. Printre cele mai importante grupuri de substanțe fitochimice se numără pigmenții precum clorofila, carotenii și flavonoidele.

Reduceți expunerea la pesticide și aditivi alimentari

În Statele Unite, peste 1,2 miliarde de kilograme de pesticide și erbicide sunt pulverizate sau adăugate la culturile alimentare în fiecare an. Adică aproximativ 5 kg de pesticide pentru fiecare bărbat, femeie și

TABELUL 44-3 Exemple de fitochimice anticancerigene

Modificat din Steinmetz KA, Potter JD. J Am Diet Assoc 1996;96:1027-1039.

copil. Există o îngrijorare din ce în ce mai mare că, pe lângă numărul semnificativ de cancere cauzate direct de pesticide, expunerea la aceste substanțe chimice dăunează mecanismelor de detoxifiere ale organismului, crescând astfel riscul de cancer și alte boli. Pentru a ilustra cât de problematice pot fi pesticidele, se poate arunca o privire rapidă asupra problemelor de sănătate ale fermierului. Stilul de viață al fermierilor este în general sănătos: în comparație cu locuitorii orașului, fermierii au acces la o mulțime de alimente proaspete; ei respiră aer curat, muncesc din greu și au o rată mai mică de fumat și consum de alcool. Cu toate acestea, studiile arată că fermierii au un risc mai mare de limfoame, leucemii și cancer de stomac, prostată, creier și piele.13-15 Expunerea la pesticide poate explica această apariție.

Poate că cele mai problematice pesticide sunt familia hidrocarburilor halogenate, cum ar fi 1,1-diclor-2,2-bis(4-clorofenil) etilena (DDE), bifenil policlorurat (PCB), pentaclorofenol (PCP), dieldrină și clordan. Aceste substanțe chimice persistă aproape la nesfârșit în mediu. Un pesticid similar, diclorodifeniltricloretanul (DDT), a fost interzis de aproape 30 de ani, dar încă mai poate fi găsit în sol și în legumele rădăcinoase, cum ar fi morcovii și cartofii. Corpul uman are, de asemenea, o perioadă dificilă de detoxifiere și eliminare a acestor compuși. În schimb, ajung să fie stocate în celulele adipoase. Mai mult, în interiorul corpului aceste substanțe chimice pot acționa ca hormonul estrogen. Ele sunt astfel suspectate ca fiind o cauză majoră a epidemiei în creștere a problemelor de sănătate legate de estrogen, inclusiv cancerul de sân.12 Unele dovezi sugerează, de asemenea, că aceste substanțe chimice cresc riscul de apariție a limfoamelor, leucemiei și cancerului pancreatic, precum și joacă un rol în numărul scăzut de spermatozoizi și fertilitatea redusă la bărbați.16

Evitarea pesticidelor este deosebit de importantă la copiii de vârstă preșcolară. Copiii sunt expuși unui risc mai mare din două motive: ei mănâncă mai multe alimente în raport cu masa corporală și consumă mai multe alimente cu conținut ridicat de reziduuri de pesticide - cum ar fi sucuri, fructe proaspete și legume. Un studiu recent de la Universitatea din Washington17 care a analizat nivelurile de produse de degradare a pesticidelor organofosforice (o clasă de insecticide care perturbă sistemul nervos) în urina a 39 de copii urbani și suburbani cu vârsta cuprinsă între 2 și 4 ani a constatat că concentrațiile de

metaboliți ai pesticidelor au fost de șase ori mai mici la copiii care au mâncat fructe și legume organice decât la cei care au mâncat produse convenționale.

După ce a efectuat o analiză a datelor USDA privind reziduurile de pesticide pentru toate pesticidele pentru anii 1999 și 2000, Consumers Union18 a avertizat părinții copiilor mici să limiteze sau să evite alimentele cultivate în mod convențional despre care se știe că au reziduuri mari de pesticide, cum ar fi pepenele galben, fasolea verde (conserve sau congelată), perele, căpșunile, roșiile și rosiile mexicane. Studiul de la Universitatea din Washington a adăugat mere la această listă.

Recomandări pentru pacienți să evite pesticidele din dietă

Pacienții pot evita consumul de pesticide în alimente urmând aceste practici recomandate:

Nu consumați excesiv alimente care au tendința de a concentra pesticide, cum ar fi grăsimea animală, carnea, ouăle, brânza și laptele.

Cumpărați produse ecologice, care sunt cultivate fără ajutorul pesticidelor și îngrășămintelor sintetice. Deși mai puțin de 3% din totalul produselor din Statele Unite sunt cultivate fără pesticide, produsele ecologice sunt disponibile pe scară largă.

Dezvoltați o relație bună cu managerul de produse alimentare din magazinul dvs. local. Explicați-vă dorința de a vă reduce expunerea la pesticide și ceară. Întrebați ce măsuri ia magazinul pentru a se asigura că reziduurile de pesticide sunt în limitele aprobate. Întreabă de unde își obține produsul magazinul; asigurați-vă că magazinul este conștient de faptul că produsele străine sunt mult mai probabil să conțină niveluri excesive de pesticide, precum și pesticide care au fost interzise în Statele Unite.

Încercați să cumpărați produse locale în sezon.

Decojirea pielii sau îndepărtarea stratului exterior de frunze al unor produse poate fi tot ce trebuie să faceți pentru a reduce nivelurile de pesticide. Dezavantajul este că multe dintre beneficiile nutriționale ale fructelor și legumelor sunt concentrate în piele și în straturile exterioare. O măsură alternativă este eliminarea reziduurilor de pesticide de suprafață, ceară, fungicide și îngrășăminte prin înmuierea articolului într-o soluție blândă de săpun fără aditivi, cum ar fi fildeș sau săpun pur de castilă. Produsele de curățare complet naturale, biodegradabile sunt, de asemenea, disponibile la majoritatea magazinelor naturiste. Pentru utilizare, pulverizați alimentele cu demachiant, frecați ușor și clătiți.

Mâncați pentru a susține controlul zahărului din sânge

Zaharurile rafinate, produsele din făină albă și alte surse de zaharuri simple sunt absorbite rapid în fluxul sanguin, determinând o creștere rapidă a zahărului din sânge. Ca răspuns, organismul crește secreția de insulină de către pancreas. Dietele bogate în zahăr, „junk food” duc cu siguranță la o reglare slabă a zahărului din sânge, la obezitate și, în cele din urmă, la diabet de tip 2 și la boli de inimă.

După cum sa discutat deja, IG al unui aliment se referă la cât de repede vor crește nivelul zahărului din sânge după ce este consumat. Cu toate acestea, IG nu spune cât de mult din acel carbohidrat este într-o porție tipică a unui anumit aliment, așa că este nevoie de un alt instrument. Încărcarea glicemică (GL) este o modalitate relativ nouă de a evalua efectul consumului de carbohidrați, care ia în considerare IG, dar oferă o imagine mai completă a efectului pe care un aliment îl are asupra nivelului de zahăr din sânge decât numai GI. Un GL de 20 sau mai mult este mare, un GL de 11 până la 19 inclusiv este mediu, iar un GL de 10 sau mai puțin este scăzut. De exemplu, sfecla are un IG ridicat, dar un GL scăzut. Deși carbohidrații din rădăcina de sfeclă au un IG ridicat, cantitatea de carbohidrați este scăzută, așa că o porție tipică de rădăcină de sfeclă fiartă are un IG relativ scăzut (aproximativ 5). Astfel, atâta timp cât se mănâncă o porție rezonabilă dintr-un aliment cu GL scăzut, impactul asupra zahărului din sânge este acceptabil, chiar dacă alimentul are un IG ridicat. De exemplu, un diabetic se poate bucura de niște pepene verde (GI 72) atâta timp cât el sau ea păstrează dimensiunea rezonabilă a porției; GL pentru 120 g pepene verde este doar 4.

În esență, alimente care sunt în mare parte apă (de exemplu, măr, pepene verde); fibre (de exemplu, rădăcină de sfeclă, morcov); sau aerul (de exemplu, floricele de porumb) nu va provoca o creștere abruptă a zahărului din sânge, chiar dacă IG-urile lor sunt mari, atâta timp cât dimensiunile porțiilor sunt moderate. Pentru a ajuta la proiectarea unei diete sănătoase, oferim o listă cu IG, conținutul de fibre și GL al alimentelor comune în Anexa 6.

Reduceți aportul de carne și alte alimente de origine animală

Studiu după studiu pare să indice că cu cât este mai mare consumul de carne și alte produse de origine animală, cu atât este mai mare riscul de boli de inimă și cancer, în special cancerele majore precum cele de colon, sân, prostată și plămâni, în timp ce o dietă care se concentrează pe alimente vegetale exercită efectul opus.5,6,22,23.

Există multe motive pentru această asociere. Carnea nu are antioxidanții și substanțele fitochimice care protejează împotriva cancerului. În același timp, conține o mulțime de grăsimi saturate și alți compuși potențial cancerigeni, inclusiv reziduuri de pesticide, amine heterociclice și hidrocarburi aromatice policiclice, care se formează atunci când carnea este prăjită, prăjită sau prăjită la grătar. Cu cât carnea este mai bine făcută, cu atât nivelul de amine este mai mare.24

Unii susținători ai unei diete bogate în carne susțin că oamenii ar trebui să mănânce așa cum au făcut-o strămoșii lor „omul cavernelor”. Acest argument nu rezistă cu adevărat. După cum sa discutat deja, carnea animalelor sălbatice pe care oamenii timpurii le-au consumat avea un conținut de grăsime mai mic de 4%. Cererea de carne fragedă a dus la creșterea vitelor a căror carne conține 25% până la 30% sau mai multă grăsime. Carnea de vită domestică conține în principal grăsimi saturate și practic nu există acizi grași ro-3 benefici (discutați mai târziu), în timp ce grăsimea animalelor sălbatice conține mai mult de cinci ori grăsimile polinesaturate pe gram și are cantități substanțiale (aproximativ 4%) de acizi grași ro-3.

De asemenea, animalele hrănite în zonă conțin de zece ori mai mult acid linoleic conjugat (CLA) decât animalele hrănite cu cereale. CLA este o formă ușor modificată a acidului gras esențial acid linoleic. Se găsește în mod natural în carne și produse lactate. CLA a fost descoperit în 1978, când cercetătorii de la Universitatea din Wisconsin căutau compuși care cauzează cancer care rezultă din gătit. În schimb, au găsit CLA, care pare a fi un compus anticancer. Studiile preliminare arată că CLA ar putea reduce riscul de boli de inimă și cancer.25

Deosebit de dăunătoare pentru sănătatea umană sunt cărnurile vindecate sau afumate, cum ar fi șunca, hot-dog-urile, baconul și jerky, care conțin nitrat de sodiu și/sau nitriți de sodiu - compuși care împiedică stricarea alimentelor, dar care cresc dramatic riscul de cancer. Aceste substanțe chimice reacționează cu aminoacizii din alimentele din stomac pentru a forma compuși foarte cancerigeni cunoscuți sub numele de nitrozamine.

Cercetările la adulți oferă un argument convingător pentru a evita aceste alimente. Și mai convingătoare sunt dovezile care leagă consumul de nitrați de un risc semnificativ crescut de cancere majore în copilărie (leucemii, limfoame și cancere cerebrale), după cum urmează:

Copiii care mănâncă 12 hot dog pe lună au de aproape zece ori mai mult

risc de leucemie comparativ cu copiii care nu mănâncă hot dog.26

Copiii care mănâncă hot-dogs o dată pe săptămână își dublează șansele

tumori cerebrale; consumul de hot dog de două ori pe săptămână triplează riscul.26

Femeile însărcinate care mănâncă două porții pe zi din orice carne curată au un risc de peste dublu de a avea copii care au cancer la creier.27

Copiii care mănâncă cel mai mult șuncă, slănină și cârnați au riscul de limfom de trei ori mai mare.26

În plus, copiii care mănâncă carne măcinată o dată pe săptămână au un risc de două ori mai mare de a face leucemie limfocitară acută în comparație cu cei care nu mănâncă; consumul a doi sau mai mulți hamburgeri săptămânal triplează riscul.26

Din fericire, alternativele vegetariene la aceste componente standard ale dietei americane sunt acum disponibile pe scară largă și multe dintre ele au de fapt un gust destul de bun. Consumatorii pot găsi hot dog din soia, cârnați de soia, slănină din soia și chiar pastramă din soia la magazinele locale de produse naturiste, precum și în multe magazine alimentare principale.

Mâncați tipul potrivit de grăsimi

Nu există loc de dezbatere: o dietă bogată în grăsimi, în special grăsimi saturate și colesterol, a fost asociată cu numeroase tipuri de cancer. Atât Societatea Americană a

Cancerului, cât și Institutul Național al Cancerului recomandă o dietă care furnizează mai puțin de 30% din calorii sub formă de grăsime. Cu toate acestea, la fel de important ca și cantitatea de grăsime este și tipul de grăsime consumată. Scopul este de a scădea aportul total de grăsimi (în special aportul de grăsimi saturate, acizi grași trans și grăsimi ro-6) în timp ce crește aportul de acizi grași ro-3 și acizi grași mononesaturați.

Ceea ce face ca o grăsime să fie „rea" sau „bună" are foarte mult de-a face cu funcția grăsimilor din membranele celulare ale corpului. Membranele sunt formate în mare parte din acizi grași. Ceea ce determină tipul de acid gras prezent în membrana celulară este tipul de grăsime consumată. O dietă compusă în principal din grăsimi saturate, acizi grași de origine animală și acizi grași trans (din margarină, shortening și alte surse de uleiuri vegetale hidrogenate) și bogată în colesterol are ca rezultat membrane care sunt mult mai puțin fluide în natură decât o dietă cu niveluri optime de acizi grași nesaturați. Patologia modernă indică în mod clar că o alterare a funcției membranei celulare este factorul central în dezvoltarea practic a oricărei boli. În ceea ce privește diabetul, structura anormală a membranei celulare din cauza consumului de tipuri greșite de grăsimi duce la acțiunea afectată a insulinei.

Fără o membrană sănătoasă, celulele își pierd capacitatea de a reține apa, nutrienții vitali și electroliții. De asemenea, își pierd capacitatea de a comunica cu alte celule și de a fi controlați prin reglarea hormonilor, inclusiv insulina. Fără tipul potrivit de grăsimi din membranele celulare, celulele pur și simplu nu funcționează corect. Dovezi considerabile indică faptul că disfuncția membranei celulare este un factor critic în dezvoltarea multor boli.

Tipul de profil al grăsimilor dietetice care este legat de multe boli este o abundență de grăsimi saturate și acizi grași trans (uleiuri vegetale hidrogenate) împreună cu o relativă insuficiență de acizi grași mononesaturați și ro-3. Unul dintre motivele cheie pare să fie faptul că, deoarece grăsimea alimentară determină compoziția membranei celulare, un astfel de model alimentar duce la o fluiditate redusă a membranei, care, la rândul său, determină o legare redusă a insulinei de receptorii de pe membranele celulare și/sau o acțiune redusă a insulinei. Deosebit de dăunătoare pentru funcția membranei celulare sunt margarina, scurtarea uleiurilor vegetale și alte alimente care conțin acizi grași trans și uleiuri parțial hidrogenate. Aceste forme „nenaturale" de acizi grași interferează cu capacitatea organismului de a utiliza acizi grași esențiali importanți și sunt acum legate de un risc crescut de boli de inimă, diabet și cancer. Exact efectul opus a fost demonstrat pentru dietele bogate în grăsimi mononesaturate și acizi grași ro-3.28-31

O dietă care pare a fi reprezentativă pentru un mod de alimentație care oferă un aport optim al tipurilor potrivite de grăsimi este dieta tradițională mediteraneană – un termen cu o semnificație specifică. Reflectă tiparele alimentare tipice unor regiuni mediteraneene la începutul anilor 1960, cum ar fi Creta, părți ale Greciei și sudul Italiei. Dieta tradițională mediteraneană a demonstrat beneficii extraordinare în combaterea bolilor de inimă și a cancerului, precum și a diabetului.32 Are următoarele caracteristici:

Uleiul de măsline este principala sursă de grăsime.

Se concentrează pe o abundență de alimente vegetale (fructe, legume, pâine, paste, cartofi, fasole, nuci și semințe).

Alimentele sunt procesate minim și se pune accent pe alimente proaspete sezoniere și cultivate local.

Fructele proaspete sunt desertul tipic zilnic; dulciurile care conțin zaharuri concentrate sau miere se consumă cel mult de câteva ori pe săptămână.

Produsele lactate (în principal brânză și iaurt) sunt consumate zilnic în cantități mici până la moderate.

Peștele este consumat în mod regulat.

Carnea de pasăre și ouăle se consumă în cantități moderate (1-4 ori pe săptămână) sau deloc.

Carnea roșie se consumă în cantități mici.

Vinul se consuma in cantitati mici spre moderate, in mod normal la mese.

Uleiul de măsline constă nu numai din acidul gras mononesaturat acid oleic; conține, de asemenea, câțiva agenți antioxidanți care pot reprezenta, de asemenea, unele dintre beneficiile sale pentru sănătate. Uleiul de măsline este deosebit de apreciat pentru protecția sa împotriva bolilor de inimă. Scade colesterolul nociv al lipoproteinelor cu densitate joasa (LDL) si creste nivelul de protectie al colesterolului din lipoproteinele cu densitate mare. De asemenea, ajută la deteriorarea colesterolului LDL în circulație de către radicalii liberi și s-a dovedit că contribuie la un control mai bun al trigliceridelor din sânge, care sunt atât de comune în diabet.32

Mențineți aportul de sare scăzut, aportul de potasiu ridicat

Electroliții – potasiu, sodiu, clorură și magneziu – sunt săruri minerale care pot conduce electricitatea atunci când sunt dizolvate în apă. Pentru o sănătate optimă, este important să consumați acești nutrienți într-un echilibru adecvat. Prea mult sodiu din dieta din sare (clorura de sodiu) poate perturba acest echilibru. Mulți oameni știu că o dietă bogată în sodiu și săracă în potasiu poate provoca hipertensiune arterială și că a face invers poate scădea tensiunea arterială,33,34 dar nu atât de mulți sunt conștienți că dieta anterioară crește și riscul de cancer.35

În societatea occidentală modernă, doar 5% din aportul de sodiu provine din ingredientele naturale din alimente. Alimentele preparate contribuie cu 45% din aportul nostru de sodiu; 45% se adaugă la gătit, iar încă 5% se adaugă ca condiment.

Pacienții își pot reduce consumul de sare urmând aceste sfaturi:

Luați sare de pe masă.

Omiteți sarea adăugată din rețete și din prepararea alimentelor.

Dacă trebuie neapărat să ai gust de sare, încearcă înlocuitorii de sare precum NoSalt și Nu-Salt. Aceste produse sunt fabricate cu clorură de potasiu și au un gust foarte asemănător cu clorura de sodiu.

Învață să te bucuri de aromele alimentelor nesărate.

Încercați să aromați alimentele cu ierburi, condimente și suc de lămâie.

Citiți cu atenție etichetele alimentelor pentru a determina cantitățile de sodiu. Învață să recunoști ingredientele care conțin sodiu: sare, sos de soia, saramură și orice ingredient cu „sodiu" în nume (cum ar fi glutamatul monosodic) sau „bicarbonat de sodiu" (bicarbonat de sodiu).

În citirea etichetelor și meniurilor, căutați cuvinte care semnalează conținut ridicat de sodiu, cum ar fi afumat, la grătar, murat, bulion, sos de soia, teriyaki, sos creol, marinat, sos cocktail, bază de roșii, parmezan și sos de muștar.

Nu mâncați legume sau supe conservate, care sunt adesea extrem de bogate în sodiu.

Alegeți produse cu conținut scăzut de sare (cu conținut redus de sodiu) atunci când sunt disponibile.

Majoritatea americanilor au un raport potasiu/sodiu (K/Na) mai mic de 1:2. Cu alte cuvinte, ei ingerează de două ori mai mult sodiu decât potasiul. Cu toate acestea, experții consideră că raportul optim de potasiu/sodiu din dietă este mai mare de 5:1 — de zece ori mai mare decât aportul mediu. Cu toate acestea, chiar și acest lucru poate să nu fie optim. O dietă naturală bogată în fructe și legume poate produce cu ușurință raporturi K/Na mult mai mari, deoarece majoritatea fructelor și legumelor au un raport K/Na de cel puțin 50:1. Raporturile medii K/Na pentru mai multe fructe și legume proaspete comune sunt următoarele:

Morcovi: 75:1

Cartofi: 110:1

Mere: 90:1

Banane: 440:1

Portocale: 260:1

Evitați aditivii alimentari

Aditivii alimentari sunt folosiți pentru a preveni deteriorarea sau pentru a spori aroma; ele includ substanțe precum conservanți, coloranți artificiali, arome artificiale și acidificanti.

Deși guvernul a interzis mulți aditivi alimentari sintetici, nu trebuie să presupunem că toți aditivii utilizați în prezent în aprovizionarea cu alimente din Statele Unite sunt siguri. Un număr mare de aditivi alimentari sintetici rămân în uz, care sunt legați de boli precum depresia, astmul sau alte alergii, hiperactivitatea sau dificultățile de învățare la copii și migrenele.36-39.

Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente a aprobat utilizarea a peste 2800 de aditivi alimentari diferiți. Se estimează că consumul zilnic pe cap de locuitor al acestor aditivi alimentari este de aproximativ 13 g până la 15 g. Această sumă este uluitoare și duce la multe întrebări. Ce aditivi alimentari sunt siguri? Care ar trebui evitat? Un extremist ar putea argumenta că niciun aditiv alimentar nu este sigur. Cu toate acestea, mulți aditivi alimentari îndeplinesc funcții importante în aprovizionarea modernă cu alimente. Mulți compuși aprobați ca aditivi sunt de origine naturală și au proprietăți de promovare a sănătății, în timp ce alții sunt compuși sintetici cu efecte cunoscute cauzatoare de cancer. Evident, cea mai sensibilă abordare este să te concentrezi pe alimente integrale, naturale și să eviți alimentele care sunt foarte procesate.

O ilustrare a problemei aditivilor alimentari este unul dintre cei mai răspândiți coloranți alimentari sintetici: colorantul galben Food, Drug and Cosmetic Act nr. 5 sau tartrazina. Tartrazina se adaugă la aproape fiecare aliment ambalat, precum și la multe medicamente, inclusiv unele antihistaminice, antibiotice, steroizi și sedative. În Statele Unite, consumul mediu zilnic pe cap de locuitor de coloranți certificati este de 15 mg, din care 85% este tartrazină; în rândul copiilor, consumul este de obicei mult mai mare.

Deși rata generală a reacțiilor alergice la tartrazină este destul de scăzută în populația generală, reacțiile alergice la tartrazină sunt extrem de frecvente (20% până la 50%) la persoanele sensibile la aspirină, precum și la alte persoane alergice. La fel ca aspirina, tartrazina este un inductor cunoscut de astm, urticarie și alte afecțiuni alergice, în special la copii. În plus, tartrazina, precum și benzoatul și aspirina, măresc producția unui compus care crește numărul de mastocite din organism. Mastocitele sunt implicate în producerea histaminei și a altor compuși alergici. O persoană cu mai multe mastocite în organism este de obicei mai predispusă la alergii. De exemplu, examinarea pacienților cu urticarie arată că mai mult de 95% au un număr mai mare decât normal de mastocite.

În studiile care utilizează teste de provocare pentru a determina sensibilitatea la tartrazină și alți aditivi alimentari la pacienții cu urticarie, rezultatele au variat între 5% și 46%. Dietele care elimină tartrazina precum și alți aditivi alimentari la persoanele sensibile s-au dovedit, în multe cazuri, a fi de mare beneficiu la pacienții cu urticarie și alte afecțiuni alergice, cum ar fi astmul și eczema.

Luați măsuri pentru a reduce bolile de origine alimentară

Bolile alimentare sunt cauzate de consumul de alimente sau băuturi contaminate. Deși aprovizionarea cu alimente din Statele Unite este una dintre cele mai sigure din lume, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor estimează că 76 de milioane de oameni se

îmbolnăvesc, peste 300.000 sunt internați în spital și 5000 de americani mor în fiecare an din cauza bolilor transmise prin alimente. crampele și diareea sunt simptome comune în multe boli alimentare. Majoritatea cazurilor de boli alimentare sunt ușoare, dar pot apărea boli diareice grave sau alte complicații.

Mai mult de 250 de organisme diferite au fost documentate ca fiind capabile să provoace boli de origine alimentară.41 Cele mai multe dintre aceste cazuri sunt infecții cu o varietate de bacterii, viruși și paraziți, dar otrăvirile pot apărea și ca urmare a ingerării de toxine dăunătoare sau substanțe chimice din organisme care au contaminat alimentele; de exemplu, botulismul apare atunci când bacteria Clostridium botulinum crește și produce o toxină paralitică puternică în alimente. Toxina botulismului poate produce boală chiar dacă bacteriile nu mai sunt prezente.

Cele mai multe dintre cauzele comune ale infecțiilor alimentare sunt microorganismele prezente frecvent în tractul intestinal al animalelor sănătoase. Carnea și păsările de curte se pot contamina în timpul sacrificării prin contactul cu cantități mici de conținut intestinal, iar fructele și legumele proaspete pot fi contaminate dacă sunt spălate sau irigate cu apă care este contaminată cu gunoi de grajd animal sau ape uzate umane.

Cele mai frecvente cauze ale infecțiilor de origine alimentară sunt bacteriile Campylobacter, Salmonella și Escherichia coli O157:H7 și un grup de viruși numiți calicivirusuri, cunoscuți și ca viruși Norwalk și Norwalk-like. Carnea și carnea de pasăre insuficient gătite, ouăle crude, laptele nepasteurizat și crustaceele crude sunt cele mai comune surse ale acestor organisme.

Cea mai importantă măsură pentru a reduce riscul de boli de origine alimentară este să gătiți bine carnea, carnea de pasăre și ouăle. Utilizarea unui termometru pentru a măsura temperatura internă a cărnii este o modalitate bună de a vă asigura că este gătită suficient pentru a ucide bacteriile. De exemplu, carnea de vită ar trebui să fie gătită la o temperatură internă de 160 ° F, carnea de pasăre ar trebui să atingă o temperatură de 185 ° F și un ou ar trebui să fie gătit până când gălbenușul este ferm.

De asemenea, trebuie să aveți grijă să evitați contaminarea alimentelor, asigurându-vă că spălați mâinile, ustensilele și plăcile de tăiat după ce acestea au fost în contact cu carnea crudă sau păsările de curte și înainte de a atinge un alt aliment. Carnea gătită trebuie servită pe un platou curat, mai degrabă decât înapoi pe unul care a ținut carnea crudă. Pentru a pregăti produsele, trebuie să spălați fructele și legumele proaspete în apă curentă de la robinet. Se poate folosi o perie cu peri moi, cu puțin săpun delicat. Verdeturile pot fi înmuiate în apă rece de câte ori este nevoie pentru a le curăța.

Bea cantități suficiente de apă în fiecare zi

Apa este esențială pentru viață. Cantitatea medie de apă din corpul uman este de aproximativ 10 galoane. Recomandarea de a bea cel puțin 48 oz de apă pe zi pentru a înlocui apa care se pierde prin urinare, transpirație și respirație este valabilă. Chiar și deshidratarea ușoară afectează răspunsurile fiziologice și de performanță.42 Mulți nutrienți

se dizolvă în apă, astfel încât pot fi absorbiți mai ușor în tractul digestiv. În mod similar, multe procese metabolice trebuie să aibă loc în apă. Apa este o componentă a sângelui și, prin urmare, este importantă pentru transportul substanțelor chimice și nutrienților către celule și țesuturi. Fiecare celulă este în mod constant scăldat într-un lichid apos. Apa transportă, de asemenea, materiale reziduale de la celule la rinichi pentru filtrare și eliminare. Apa absoarbe și transportă căldura. De exemplu, căldura produsă de celulele musculare în timpul efortului este transportată de apa din sânge la suprafață, ajutând la menținerea echilibrului corect al temperaturii. De asemenea, celulele pielii eliberează apă sub formă de transpirație, ceea ce ajută la menținerea temperaturii corpului.

Se crede că mai mulți factori cresc probabilitatea unei deshidratări ușoare cronice: o „alarma” de sete defectuoasă în creier; nemulțumire față de gustul apei; exerciții fizice regulate care măresc cantitatea de apă pierdută prin transpirație; trăind într-un climat cald și uscat; și consumul de diuretice naturale cofeină și alcool.

În prezent, există o mare îngrijorare cu privire la aprovizionarea cu apă din SUA. Devine din ce în ce mai greu să găsești apă pură. Cea mai mare parte a aprovizionării cu apă este plină de substanțe chimice, inclusiv nu numai clor și fluor, care sunt adăugate în mod obișnuit, ci și o gamă largă de compuși organici toxici și substanțe chimice, cum ar fi PCB-uri, reziduuri de pesticide și nitrați și metale grele precum plumbul, mercurul și cadmiul. Se estimează că numai plumbul poate contamina apa a peste 40 de milioane de americani. Pacienții ar trebui încurajați să determine siguranța apei de la robinet sau puț, contactând companiile locale de apă; majoritatea orașelor au programe de asigurare a calității care efectuează analize de rutină. Pacienții pot cere pur și simplu cea mai recentă analiză.

P SUPLIMENTARE NUTRITIONALA

Suplimentarea nutrițională - utilizarea vitaminelor, mineralelor și a altor factori alimentari pentru a susține o sănătate bună, precum și pentru prevenirea sau tratarea bolilor - este o componentă importantă a medicinei nutriționale. Funcțiile cheie ale nutrienților precum vitaminele și mineralele din corpul uman se învârt în jurul rolului lor de componente esențiale în enzime și coenzime. Unul dintre conceptele cheie în medicina nutrițională este acela de a furniza suportul sau nutrienții necesari pentru a permite enzimelor unui anumit țesut să funcționeze la nivelurile lor optime. Conceptul de „individualitate biochimică” a fost inventat de biochimistul nutrițional Roger Williams în anii 1970 pentru a recunoaște gama largă de activitate enzimatică și nevoile nutriționale ale oamenilor. Aceste observații au oferit, de asemenea, baza pentru „medicina ortomoleculară”, așa cum a preconizat de două ori laureatul Nobel, Linus Pauling.

Pe lângă faptul că servesc ca componente necesare în enzime și coenzime, mulți nutrienți par să exercite efecte farmacologice. Cele mai multe dintre aceste efecte par a fi rezultatul inducției enzimatice. Cu alte cuvinte, atunci când sunt utilizați la niveluri suprafiziologice, nutrienții pot induce producția de enzime, pot induce enzimele să devină mai active sau chiar pot inhiba acțiunea enzimelor. De exemplu, vitamina B niacina (acid nicotinic) este bine cunoscută ca agent de scădere a lipidelor atunci când este administrată în doze mari (2

până la 6 g/zi în doze divizate). Mecanismul său de acțiune este destul de divers, dar pare să apară prin inhibarea enzimelor care produc lipoproteine cu densitate foarte scăzută, stimulând în același timp producția sau activitatea enzimelor care preiau LDL în ficat. Avantajul utilizării nutrienților la doze farmacologice este că aceștia sunt mai recunoscuți și mai bine metabolizați de organism, așa cum demonstrează un indice terapeutic mai larg. Chiar și așa, utilizarea nutrienților ca agenți farmacologici este strâns asemănătoare cu terapia medicamentoasă. Așa fiind, este imperativ ca acestea să fie utilizate și monitorizate corespunzător.

P REZUMAT

Orientările și principiile dietetice care sunt detaliate în acest capitol reprezintă răspunsul nostru la întrebarea aprinsă dezbătută, „Care este cea mai bună dietă?" După o trecere în revistă a fiecărei diete populare în detaliu, precum și a mii de articole științifice despre rolul dietei în sănătatea umană, oferta noastră de aici se bazează pe înțelegerea evolutivă a ceea ce constituie dieta optimă. Concluzia unei diete care promovează sănătatea este reducerea aportului de substanțe potențial dăunătoare - alimente încărcate cu calorii goale, aditivi și îndulcitori artificiali - și înlocuirea lor cu alimente naturale, de preferință cultivate organic.

REFERINȚE

Ryde D. Ce ar trebui să mănânce oamenii? Practicant. 1985;232:415-418.

Milton K. Caracteristicile nutriționale ale hranei pentru primate sălbatice: dietele rudelor noastre cele mai apropiate în viață au lecții pentru noi? Nutriţie. 1999;15:488-498.

Cordain L, Eaton SB, Miller JB, et al. Natura paradoxală a dietelor vânătorilor-culegători: pe bază de carne, dar neaterogenă. Eur J Clin Nutr. 2002;56 (supliment 1): S42-S52.

Eaton SB, Eaton 3rd SB. Paleolitic vs. diete moderne — implicații patofiziologice selectate. Eur J Nutr. 2000;39: 67-70.

Sinha R, Cross AJ, Graubard BI, et al. Aportul de carne și mortalitatea: un studiu prospectiv pe peste jumătate de milion de oameni. Arch Intern Med. 2009;169:562-571.

Fung TT, van Dam RM, Hankinson SE, et al. Diete cu conținut scăzut de carbohidrați și mortalitate pentru toate cauzele și cauza-specifică: două studii de cohortă. Ann Intern Med.

2010;153:289-298.

Trowell H, Burkitt D. Bolile occidentale: apariția și prevenirea lor. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1981.

Steinmetz KA, Potter JD. Legume, fructe și cancer. II. Mecanisme. Cancerul cauzează controlul. 1991;2:427-442.

Steinmetz KA, Potter JD. Prevenirea legumelor, fructelor și cancerului: o revizuire. J Am Dieta Asoc. 1996;96:1027-1039.

La Vecchia C, Tavani A. Fructe și legume și cancer uman. Eur J Cancer Prev. 1998;7:3-8.

Van Duyn MA, Pivonka E. Privire de ansamblu asupra beneficiilor pentru sănătate ale consumului de fructe și legume pentru profesioniștii în dietetică: literatură selectată. J Am Dieta Asoc. 2000;100:1511-1521.

Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, et al. Concentrațiile din țesutul adipos al sânului de bifenili policlorurați și alți organoclorați și riscul de cancer de sân. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2000;9:55-63.

Baris D, Zahm SH. Epidemiologia limfoamelor. Curr Opin Oncol. 2000;12:383-394.

Blair A, Zahm SH. Expuneri agricole și cancer. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1995;103(suppl 8):205-208.

Mao Y, Hu J, Ugnat AM, et al. Limfomul NonHodgkin și expunerea profesională la substanțe chimice în Canada. Grupul de Cercetare Epidemiologie a Registrelor Canadei de Cancer. Ann Oncol. 2000;11(suppl 1):69-73.

Jaga K, Brosius D. Expunerea la pesticide: cancere umane la orizont. Rev Environ Health. 1999;14:39-50.

Lu C, Knutson DE, Fisker-Andersen J, et al. Sondaj de monitorizare biologică a expunerii la pesticide organofosforice în rândul copiilor preșcolari din zona metropolitană Seattle. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2001;109:299-303.

Consumers Union of United States, Inc. Știți ce mâncați? O analiză a datelor guvernului SUA privind reziduurile de pesticide din alimente. Washington, DC: Uniunea consumatorilor; februarie 1999.

Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, et al. Indicele glicemic: prezentare generală a implicațiilor în sănătate și boală. Am J Clin Nutr. 2002;76:S266-S2673.

Willett W, Manson J, Liu S. Indicele glicemic, sarcina glicemică și riscul de diabet de tip 2. Am J Clin Nutr. 2002;76: S274-S280.

Liu S, Willett WC, Stampfer MJ și colab. Un studiu prospectiv al încărcăturii glicemice alimentare, a aportului de carbohidrați și a riscului de boală coronariană la femeile din SUA. Am J Clin Nutr. 2000;71:1455-1461.

Bingham SA. Diete bogate în carne și risc de cancer. Proc Nutr Soc. 1999;58:243-248.

Segasothy M, Phillips PA. Dieta vegetariană: panaceu pentru bolile stilului de viață modern? QJM. 1999;92:531-544.

Zheng W, Gustafson DR, Sinha R, et al. Consumul de carne bine făcut și riscul de cancer de sân. J Natl Cancer Inst. 1998;90:1724-1729.

Whigham LD, Cook ME, Atkinson RL. Acid linoleic conjugat: implicații pentru sănătatea umană. Pharmacol Res. 2000;42:503-510.

Blot WJ, Henderson BE, Boice Jr JD. Cancerul infantil în legătură cu consumul de carne vindecată: revizuirea dovezilor epidemiologice. Nutr Cancer. 1999;34: 111-118.

Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, et al. Consumul matern de mezeluri și vitamine în relație cu tumorile cerebrale pediatrice. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 1996;5:599-605.

Bougnoux P. n-3 acizi grași polinesaturaţi și cancer. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 1999;2:121-126.

Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al. Acizi grași polinesaturați N-3 în boala coronariană: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Am J Med. 2002;112:298-304.

Fraser GE. Consumul de nuci, lipide și riscul unui eveniment coronarian. Clin Cardiol. 1999;22(suppl):11-15.

Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Consumul de nuci și unt de arahide și riscul de diabet de tip 2 la femei. JAMA. 2002;288:2554-2560.

Alarcon de la Lastra C, Barranco MD, Motilva V, et al. Dieta mediteraneană și sănătate: importanța biologică a uleiului de măsline. Curr Pharm Des. 2001;7: 933-950.

Whelton PK, He J. Potasiu în prevenirea și tratarea hipertensiunii arteriale. Semin Nefrol. 1999;19: 494-499.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM și colab. Efectele asupra tensiunii arteriale ale dietei reduse de sodiu și ale dietei DASH (Dieary Approaches to Stop Hypertension). Grupul de cercetare colaborativă DASH-Sodium. N Engl J Med. 2001;344:3-10.

Jansson B. Potasiu, sodiu și cancer: o revizuire. J Env Pathol Toxicol Oncol. 1996;15:65-73.

Boris M, Mandel FS. Alimentele și aditivii sunt cauze comune ale tulburării hiperactive cu deficit de atenție la copii. Ann Alergie. 1994;72: 462-468.

Mai puțin de MH. Reacții la aditivii alimentari. Clin Exp Alergie. 1995;25(suppl 1): 27-28.

Groten JP, Butler W, Feron VJ și colab. O analiză a posibilității de implicare asupra sănătății a acțiunilor comune și a interacțiunilor dintre aditivii alimentari. Regul Toxicol Pharmacol. 2000;31:77-91.

Simon RA. Reacții adverse la aditivii alimentari. Curr Allergy Asthma Rep. 2003;3:62-66.

Lasky T. Boală transmisă prin alimente — problemă veche, relevanță nouă. Epidemiologie. 2002; 13:593-598.

Tauxe RV. Agenti patogeni emergenti de origine alimentara. Int J Food Microbiol. 2002;78:31-41.

Kleiner SM. Apa: un nutrient esențial, dar trecut cu vederea. J Am Dieta Asoc. 1999;99:200-206.

Terapeutică și balneoterapie turbă

Mark D. Groven, ND

P INTRODUCERE

Natura a oferit multe daruri de vindecare. Una dintre cele mai remarcabile și incitante este turba. Utilizarea turbei organice și a constituenților săi este străveche, totuși persoanele cu durere, răni și afecțiuni dermatologice, reumatice și alte afecțiuni beneficiază astăzi de terapia modernă cu turbă. Această descoperire de vindecare plăcută și sigură a adus alinare și vindecare pentru mulți.1-18

Balneologia este studiul artei și științei scălării. Balneoterapia este utilizarea apelor minerale termale naturale, a băilor aditive, a peloidelor și a altor substanțe naturale, precum și a diferitelor elemente atmosferice sau de mediu, individual sau în combinație, pentru prevenirea și tratarea bolilor. Scopul balneoterapiei este de a schimba reglarea și funcțiile reactive, ducând la îmbunătățirea capacității, adaptarea și autovindecarea.19

Peloid se referă la pulpa unei substanțe care este aplicată pe corp. Poate fi sub formă de pachet sau de baie, fie local, fie întregul corp. Concentrația de soluții peloidale poate varia și trebuie aplicată pe piele într-un mod specific pentru o anumită afecțiune pentru a optimiza rezultatele. Peloidele comune sunt pulpa de turbă, noroiurile de lac sau de mare și substanțele vegetale.

Pentru multe afecțiuni, balneoterapia funcționează sinergic cu terapia peloidă, iar absorbția percutanată a constituenților acestora împreună cu efectele fiziologice și psihologice oferă o terapie excelentă pentru persoanele care nu mai pot tolera medicamentele orale sau injectabile și au boli degenerative cronice. Viața este stresantă, iar societatea noastră îmbătrânește. Ar fi înțelept să folosim beneficiile pozitive ale balneoterapiei în tratamentul convențional al durerii și bolilor, precum și în menținerea sănătății și prevenirea bolilor. Scopul acestui capitol este de a descrie conceptul general de balneoterapie cu accent pe aplicarea terapeutică a turbei. Cu siguranță există o distincție între aplicarea turbei și aplicarea altor namoluri, cum ar fi noroiul de lac sau argila. Caracteristicile constituenților specifici de nămol de turbă utilizați sunt de o importanță vitală, precum și modul de aplicare a acestora.

P BALNEOLOGIE

Istorie

Baia terapeutică este o artă străveche și probabil cea mai veche dintre proceduri medicale. Hipocrate a scris despre aplicarea băii terapeutice în anul 400 î.Hr. și despre cum aceasta a calmat durerile laterale, a îmbunătățit respirația, a calmat articulațiile și pielea, a fost diuretică și a îndepărtat greutatea capului. A fost potrivit pentru cei care au beneficiat, dar ar putea fi nepotrivit dacă este aplicat în mod greșit. S-a bucurat de o popularitate extraordinară până în urmă cu aproximativ 75 de ani, când, împreună cu alte tehnici naturale, a căzut în disgrație, deoarece medicina convențională și-a produs succesele moderne. De atunci, corpul mare de înțelepciune empirică a fost extins și multe dovezi științifice au contribuit la progresul balneologiei ca știință. Multe instituții predau hidroterapie și tehnici balneologice, iar multe spa-uri au programe minunate pe care oamenii să le folosească. Nu este greu de imaginat că motivul pentru care această artă a supraviețuit și s-a îmbunătățit este pentru că poate îmbunătăți sănătatea oamenilor.

Rădăcinile moderne ale balneoterapiei se află în principal în stațiunile balneare europene, care au unele dintre cele mai lungi istorii de funcționare continuă a oricărei instituții medicale. Milioane de pacienți vin în clinici din întreaga Europă și din lume în fiecare an pentru tratament în secțiile de hidrologie, sub supravegherea medicilor și a personalului acestora. Astfel de clinici oferă o varietate de tehnici balneoterapeutice. Terapia balneară este un termen folosit pentru combinația de balneoterapie și alte tehnici furnizate de obicei într-o stațiune. Efectele terapiei balneare sunt influențate pozitiv de plăcerea de a fi într-un cadru frumos, cu stresul de acasă și de la muncă îndepărtat. Spa-urile medicale sunt adesea într-o zonă în care sunt prezente elementele pământului. Aerul curat, temperatura ambientală, umiditatea sau cantitatea de lumină, alimentele hrănitoare și exercițiile fizice pot produce o schimbare a spiritului, minții și corpului.19

Balneoterapia în combinație cu alte terapii

Multe terapii funcționează bine împreună, cum ar fi fototerapia și terapia cu nămol în tratamentul psoriazisului. Terapia cu nămol, peloidoterapie, masaj, manipularea țesuturilor

moi și osoase, iontoforeza, fonoforeza și exercițiile fizice funcționează împreună.27 Combinația de flotabilitate și căldură în apă are sens, de exemplu, în baia subacvatică de tracțiune și masaj, care s-a dovedit că reduc nivelurile consumului de analgezice la pacienții cu experiența proprie și fără hidroterapie.18 tratamentele, cum ar fi manipularea naturistă, pot funcționa ca nimic altceva pentru a ajuta oamenii să se vindece și să rămână sănătoși. O multitudine de afecțiuni pot fi tratate cu metode balneoterapeutice — durerea, leziunile și afecțiunile dermatologice și reumatice au un rang ridicat.2,19,28,29 În condițiile potrivite și cu aplicarea corectă, balneoterapia stimulează vindecarea și accelerează recuperarea.30

Efecte fiziologice

Balneoterapicele induc actiuni directe si indirecte asupra organismului. Acțiunile directe ale balneoterapiei iau în considerare acțiunile fizice ale apei asupra organismului, cum ar fi presiunea hidrostatică, flotabilitatea, vâscozitatea și rezistența la frecare, precum și efectele termice și efectele chimice și farmacologice ale absorbției percutanate a substanței utilizate44. fier, acid și radon. Apele minerale conțin cationi precum sodiu, potasiu, calciu și magneziu și anioni SO4-, Cl- și HCO3'. Concentrațiile acestor ioni sunt de obicei semnificativ ridicate (1 g/L). În apa de izvor, nivelurile de compuși ai azotului, cum ar fi nitratul, dioxidul de azot și oxidul de azot, sunt foarte scăzute, iar apa este lipsită de bacterii sau are un conținut scăzut de bacterii.17 Sunt, de asemenea, utilizate nămoluri de turbă, preparate din plante și nămoluri care conțin minerale. În Europa, baia de turbă și peloidele sunt tradiționale. Aceste aplicații sunt utilizate în combinație cu exerciții fizice, acvatice, baie de aburi, saună, climatoterapie, kinetoterapie și farmacoterapie, printre altele, având în vedere o atenție importantă în timpul tratamentului fazelor cronobiologice și ritmice circadiene ale corpului.1,14,23,25'28.

Acțiunile indirecte ale balneoterapiei apar din aplicarea repetată a stimulării terapeutice, cum ar fi expunerea climatică la elemente, efectele exercițiilor de antrenament și efectele sociale și psihologice care decurg din schimbările mediului. Aceste elemente acționează ca o stimulare complexă într-o manieră nespecifică a funcției fiziologice a sistemului nervos central al organismului, a sistemului nervos autonom, a sistemului endocrin, a sistemului imunitar și așa mai departe. Rezultatul acestor stimulări este un răspuns reactiv al organismului, care duce la activarea și îmbunătățirea capacității, adaptarea și potențialul de auto-vindecare. Cu alte cuvinte, balneoterapia are un efect normalizator asupra sistemelor și ritmurilor organismului.*

Ritmuri circadiene

Bioritmurile sunt importante în exprimarea multor condiții.40,41 Lumina soarelui, orele de masă și schimbările sezoniere sunt indicii externe care, împreună cu indicii interne, cum ar fi tensiunea arterială și respirația, afectează hipotalamusul sau ceasul principal. Această parte a creierului semnalează apoi hormoni, enzime și alte substanțe pentru a facilita vindecarea, pentru a produce celule sau pentru a provoca durere și simptome. S-a demonstrat că diferite momente ale zilei afectează cantitatea de potențial de cuplu muscular, temperatura corpului și expresia ARN-ului mesager al genei ceasului (ARNm).42

O baie de picioare rece sau fierbinte poate induce o creștere a temperaturii mucoasei bucale cu până la 1°C, dar amploarea creșterii temperaturii orale depinde de reacția organismului la acest stimul, care este influențat de blocajul intern al corpului.

Afecțiuni precum artrita au dureri cu cicluri diferite.43 Se crede că unele dintre aceste cicluri sunt în sincronie cu luna și soarele. Atacurile de cord, astmul și durerile articulare din artrita reumatoidă sunt boli de dimineață devreme, așa că medicamentele și tratamentul pot fi adaptate pentru diferite momente ale zilei, când sunt mult mai utile și mai puțin risipitoare atunci când nu sunt necesare. Hormonul adrenocorticotrop seric, prolactina, hormonii luteinizanți și parametrii imuni, cum ar fi nivelurile plasmatice ale factorului de necroză tumorală p75 solubilă și factorului de necroză tumorală-a (TNF-a) variază în ritmuri de 24 de ore în organism. bioritmuri și este ușor susceptibil la stresul oxidativ. Remisiunea simptomelor în unele afecțiuni coincide cu o normalizare a ritmurilor circadiene promovată de tratamentul balneoterapeutic.45'48 Într-un studiu european, combinația dintre baia de dioxid de carbon și baia de nămol s-a dovedit că reduce presiunea sistolica în hipertensiune arterială, având un efect de echilibrare asupra ceasurilor biologice. axul hipofizo-suprarenal a fost observat, a susținut teoria că terapia cu nămol funcționează în sinergie cu tratamentul antidepresiv pentru a scădea durerea și a ameliora depresia. Balneoterapia poate promova sistemele de răspuns ale organismului, cum ar fi sistemul de răspuns la stres, pentru a atinge homeostazia.46

p TURBA TERAPEUTICA

Istorie

Anticii foloseau băi cu extract de turbă, iar proprietățile antiseptice ale nămolului de turbă au fost recunoscute în Primul Război Mondial când a fost aplicat direct pe răni pentru a preveni infecția.50 Nativii foloseau nămol extern și intern. Turba a fost folosită pe scară largă ca preparat medicinal în băi și pachete de peloide în Europa în ultimii 200 de ani. Această substanță unică conține mulți constituenți chimici care pot interacționa cu compuși organici și anorganici.20 Baza științifică pentru efectele fizice, chimice și farmacologice ale băilor de turbă este cunoscută de mult timp, iar astfel de băi au fost utilizate pe scară largă în aplicații balneoterapeutice în Europa și în alte părți ale lumii pentru tratarea bolilor reumatice, afecțiunilor ginecologice, ginecologice, lumologice. sciatică, boli de piele, traumatisme și sechelele sale și multe alte afecțiuni și afecțiuni. Numeroasele substante din turba ofera o mare posibilitate de aplicatii de cura medicinala.51-61

Este important să se ia în considerare regiunea și originea turbei care este utilizată în scopuri medicinale. S-a demonstrat că turba de moor scăzută conține concentrații mai mari de substanțe azotate, despre care se crede că conțin un conținut mai mare de substanțe biologic active decât turba de moor mare sau turbele luate de la o adâncime mai mică. Nu doar conținutul ridicat de azot face o anumită turbă mai utilă din punct de vedere medical, ci calitatea, tipul și cantitatea de substanțe biologic active pe care le conține sunt factorii determinanți în efectul său medicinal. În Germania, aceste tipuri de turbă sunt acum o resursă națională.

Răspunsul pielii

Pielea este un organ reflex, metabolic, imunitar și excretor. Afectează sistemul autonom, imunitar și circulator și participă la biosinteza nu numai a vitaminei D, ci și a acetilcolinei, histaminei și serotoninei.2,4,10,15 Concentrații semnificativ mai mari de minerale și medicamente pot fi atinse în epidermă cu băi decât cu inundarea sistemică prin sistemul vascular. Există o absorbție percutanată a multor substanțe de către piele, dar nu în cantități mari pentru majoritatea substanțelor naturale. Permeabilitatea în derm are loc în special pentru acizii humici, iar absorbția dincolo de stratul cornos este exemplificată prin rate măsurabile de excreție urinară.62,63.

Efectele primare ale componentelor de baie au loc în piele. De exemplu, hidrogenul sulfurat acționează ca o capcană pentru radicalii de oxigen, funcționând pentru a reduce inflamația. Se crede că acțiunea provine din efectul sulfului asupra celulelor Langerhans, care joacă un rol în prezentarea imunității și modularea inflamației. În acest fel, răspunsurile pielii pot acționa ca funcții auxiliare de activare a transmițătorului. Băile de turbă care conțin sulf demonstrează un efect de reducere a durerii și de vindecare asupra bolilor reumatice și degenerative. Un motiv poate fi reducerea activității celulelor Langerhans în producerea de citokine, care rezultă din combinarea componentelor din turbă și radiația termică.*

Efecte fiziologice

Turba are o structură care conține micropori, ceea ce reprezintă capacitatea sa de a transporta apă, asemănătoare unui burete, și capacitatea sa de a menține temperaturile calde sau reci. Atunci când este aplicată, turba produce o creștere sau o scădere gradient a temperaturii, ceea ce este de dorit în special într-o baie terapeutică. O baie cu formula de turbă influențează funcțiile neuromusculare, endocrine și pulmonare, precum și hemodinamica rinichilor, în funcție de consistența și volumul băii parțiale sau complete.4,10 Turba are efecte bine documentate, cum ar fi dilatarea țesuturilor și creșterea volumului sistologic, metabolismului și stimularea imunologică. Baia de turbă poate fi preferabilă băii de apă dacă se ia în considerare creșterea și scăderea în gradient a temperaturii, flotabilitatea crescută și prevenirea pierderii de căldură în timpul unei băi și posibilele efecte chimice și farmacologice pozitive ale constituenților turbei.60,62-65.

Cei care au experimentat o baie terapeutică pot aprecia senzațiile de euforie și relaxare profundă induse de o baie care conține un aditiv precum turba. Răspunsul este afectat de constituenții din apă, de temperatura băii și de ora din zi în care este dat stimulul.65

Genetica și capacitatea fizică a pacientului sunt, de asemenea, importante. O baie de turbă îmbunătățește circulația semnificativ mai mult timp decât o baie de apă.21 S-a demonstrat că vasodilatația microcirculatorii în piele crește chiar și fără hipertermie. Arterele periferice și cele mai profunde, cum ar fi vasele intrauterine, au prezentat debit crescut prelungit după baia de turbă. Efectele constituenților de turbă pot apărea fără căldură, dar căldura crește efectul asupra organismului.

Activitatea antireumatică a nămolurilor termice are un caracter farmacologic precis. Terapia poate fi prescrisă în funcție de caracteristicile nămolului pentru afecțiuni specifice.60,62 De exemplu, nămolurile specifice funcționează mai bine cu fototerapie pentru psoriazis și dermatită atopică. Perioada de timp în care nămolul de turbă a suferit umidificare și maturare conferă caracteristici unice. Maturarea nămolurilor de turbă le crește termoizolarea, hidratarea și, mai important, caracteristicile biochimice. Conținutul de sulfoglicolipide al nămolului matur diferențiază un remediu natural de o aplicație specifică cu caracter farmacologic precis. Aceste sulfoglicolipide sunt absorbite prin piele și stimulează un efect antireumatic.66 Mai multe substanțe de turbă sunt capabile să pătrundă în piele.63 Absorbția și acțiunea lor au fost documentate prin comparațiile dintre placebo, baia de apă și baia de turbă folosind măsurarea cu ultrasunete Doppler. Un studiu care a măsurat circulația în artera uterină după terapia cu baie a arătat că numai baia de turbă a atins efectul fiziologic de vasodilatație și circulație prelungite. Acest efect a durat câteva ore după tratament. Se crede că absorbția substanțelor de turbă are loc prin foliculii de păr și glandele apocrine prin difuzie și pinocitoză parțială.21,38 Fracțiunile componentelor de turbă care pătrund în piele includ fracțiunile de acid humic, fulvic, ulmic și volvic. Efectul excitator al fracțiilor de acid humic, cum ar fi acidul fulvic, influențează reactivitatea receptorilor a2 și D2 ai celulelor musculare netede.64

Funcțiile turbei în aplicații medicinale sunt antimicrobiene, antivirale, antiinflamatorii și antineoplazice, pentru a numi câteva.65 Multe efecte biochimice au fost demonstrate la oameni și animale. Efectul antiinflamator al nămolului de turbă a fost atribuit unei sulfoglicolipide asociate cu o scădere a interleukinei-1 serice (IL-1) la pacienții cu artrită. Activitatea biologică este atribuită ingredientelor din turbă, cum ar fi compușii cu sulf, magneziu, mangan, fier și acizi humici. Terapia cu nămol scade factorii de proinflamație IL-1 și TNF-a și peroxidările mediate de radicali, oxidul nitric și mieloperoxidaza.68 De asemenea, crește nivelurile serice ale factorului de creștere asemănător insulinei 1, care protejează cartilajul. Substanțele humice răspândite pe scară largă în natură și, atunci când se găsesc în principal în turba foarte degradată, s-a dovedit a avea un efect proliferativ asupra anumitor leucocite. Oxihumatul solubil în apă, administrat oral sau cutanat, crește răspunsul proliferativ în leucocitele mononucleare, precum și producția și exprimarea IL-2.2,50,69

Hipertermie

Proprietățile termice ale aplicațiilor cu nămol de turbă s-au dovedit a fi mult mai mari decât cele ale băii de apă din cauza vâscozității dinamice a primei, a răcirii convective scăzute și a efectului protector asupra pielii cu aplicații fierbinți.

⧫Referințele 2, 7, 15, 19, 22, 50, 64.

au utilizări în terapia cancerului. Efectele hipertermice includ modificări ale proteinelor de șoc termic (HSP) și reglarea în creștere a proteinelor de apărare antioxidante ale inimii, cum ar fi superoxid dismutaza de mangan.66. hipertermie infraroșie a întregului corp.

Hipertermia întregului corp (WBH) stimulează o creștere a celulelor T, cum ar fi monocite și a numărului absolut de globule albe.70 Căldura crește mobilitatea granulocitelor, proprietățile fagocitare și bactericide și activitatea enzimatică.1 Există o creștere a răspunsului de homing la diferite țesuturi ale limfocitelor, ceea ce contribuie la activitatea antitumorală. Hipertermia poate crește migrarea limfocitelor în țesutul inflamat sau în țesuturile limfoide, cum ar fi ganglionii limfatici și plasturii Peyer; acest efect poate ajuta la generarea răspunsului imun celular. TNF-a și IL-6 sunt reglate de stimulul hipertermiei.71-73 HSP-urile produse de hipertermie pot oferi protecție împotriva leziunii musculare care apare printr-o creștere patologică a calciului intracelular sau decuplarea lanțului respirator mitocondrial. Hipertermia oferă protecție împotriva leziunilor tipice din reperfuzie după ischemie sau cu leziuni excesive la efort. Sunt afectate homeostazia calciului, pierderea de energie, reacțiile mediate de radicali liberi crescute și activarea căilor de apoptoză. Folosesc o aplicare termică a băii parțiale sau complete cu aditiv de turbă pentru tratamentul durerilor de spate, tulburărilor musculo-scheletice, problemelor pielii, bolilor virale și multe altele. Utilizarea căldurii în cantitatea potrivită este crucială pentru eficacitatea tratamentului.66,73,74

P APLICAȚII CLINICE

Trebuie avută grijă în selecția pacienților pentru orice tip de terapie termică. Este important să acordați timp fiecărui pacient să se adapteze, începând cu o temperatură mai scăzută și cu tratamente de durată mai scurtă. Pacienții cu boli neurodegenerative precum scleroza multiplă (SM) și afecțiuni precum diabetul nu sunt candidați buni pentru WBH. În SM, efectul excitator asupra nervilor de la căldură duce la crampe musculare și, în diabet, căldura poate duce la o scădere finală a zahărului din sânge și amețeli sau pierderea conștienței. Turba are multe aplicații benefice, totuși, așa cum este descris aici.

Discopatie

O serie de tratamente folosind prima baie de turbă urmată de tracțiune manuală și apoi un pachet de turbă peste zona afectată a coloanei vertebrale a funcționat minunat pentru mulți dintre pacienții mei cu discopatie. Primul lucru care este ajutat este durerea; apoi există o îmbunătățire a integrității structurale și a funcției în timp. Este necesar să se efectueze aceste tratamente combinate de 3 ori pe săptămână timp de 3 până la 12 săptămâni dacă există discopatie semnificativă.

Miopatie

Durerea musculară este ușor de tratat cu o baie termală de turbă sau un pachet de turbă. Creșterea circulației este foarte utilă pentru mușchi și poate fi valoroasă pentru a ajuta la manipularea osoasă odată ce mușchii sunt mai relaxați.

scolioza

Baia de turba urmata de tractiune a coloanei vertebrale poate fi de mare ajutor la pacientii cu scolioza care au dureri de spate. Aplicarea unui pachet de turbă peste zona de durere a coloanei vertebrale poate fi, de asemenea, utilă.

Artrită

Tratamentele cu turba au demonstrat eficacitatea atat pentru osteoartrita, cat si pentru artrita reumatoida. Metaloproteinazele matriceale (MMP-1 sau stromelizină-1) sunt semnificativ reduse la pacienții cu osteoartrită cu baie cu nămol.75 Trebuie să fiți atenți la artrita reumatoidă acută deoarece tratamentul poate provoca inițial simptomele. În general, în osteoartrită, aceste tratamente s-au dovedit atât în literatura de specialitate, cât și în experiența mea a fi foarte benefice. Am observat scăderi semnificative ale umflăturilor și durerii cu un singur tratament de mai multe ori în osteoartrita genunchiului și în alte zone. În general, se oferă o serie de combinații de baie și pachet sau de baie sau pachete unice. Tratamentele se fac în fiecare zi sau două.

Durere de cap

Durerile de cap cronice pot răspunde la baia de turbă sau la pachetele de turbă în special pe gât sau peste coloana cervicală. Trebuie sa aveti grija sa nu supraincalziti medularul cu tratamentul de pachet cervical; astfel, aplicațiile cu noroi sunt de obicei aplicate sub cea de-a doua vertebră cervicală.

Tulpina ischio-jambierului

Una dintre cele mai bune aplicații de baie urmată de pachetul cu noroi este în cazul unei încordări musculare ischio-jambierii. Din experiența mea, sportivii chiar și de talie profesională au reușit să „reintră în joc" mai repede și cu mai multă funcție decât ar avea cu orice alt tip de tratament.

Entorsa gleznei

Imersia parțială în baie de turbă a piciorului și piciorului pentru entorsa gleznei este foarte eficientă. La entorsele mai vechi se poate observa reducerea imediată a echimozei după tratament. Pacienții pot efectua tratamente la domiciliu într-un coș de gunoi din plastic zilnic, timp de trei până la șase tratamente. Această abordare este ieftină și minunat de eficientă.

Hipertensiune arterială

S-a demonstrat că tensiunea arterială ambulatorie este afectată pozitiv de balneoterapie. După o serie de tratamente, tensiunea arterială în repaus și în timpul nivelurilor standardizate de exerciții ergonomice tinde să scadă, la fel ca și tensiunea arterială nocturnă. Efectul este susținut uneori permanent49. Nu recomand acest tratament neapărat persoanelor cu hipertensiune arterială, deoarece persoanele cu hipertensiune arterială au

mai multe probleme cardiovasculare care trebuie luate în considerare înainte de a urma terapia termică. În general, persoanele cu hipertensiune ușoară tolerează baia mai bine decât persoanele cu hipotensiune ușoară.

Probleme dermatologice

Psoriazisul și dermatita atopică sunt afecțiunile dermatologice cel mai frecvent tratate cu baia de turbă. Eu, insa, am avut un succes foarte bun in eczeme si dermatite atat cu aplicarea de baie de turba cat si de crema. Există mai multe posibilități cu aplicații cutanate.

Sclerodermie

Baia de turbă săptămânal pentru 6 până la 12 tratamente este adesea o metodă bună de tratare a sclerodermiei. Tratamentul trebuie să înceapă cu o temperatură tolerabilă și să crească lent pe parcursul seriei de băi, astfel încât pacientul să se poată adapta.

Virusul papiloma uman

Efectele antivirale ale aplicării topice a turbei au fost demonstrate asupra mai multor virusuri, inclusiv papilomavirusul uman. Au fost descrise remisia și prevenirea implantării virusului. Aceasta este o măsură care previne cancerul. Se crede că efectele antivirale și antineoplazice sunt asociate cu capacitatea constituenților turbei, cum ar fi humatul, de a se lega de joncțiunile de legare a lectinei, blocând astfel intrarea virală în celule.21,52.

Virusul Herpesului

Tratamentul topic al bolii de piele cu virus herpes cu fracțiuni humice și fulvice de turbă a fost eficient. Am avut un succes semnificativ cu focarele de zoster. Cel mai important, aplicarea locală a cremelor cu formula specifică de turbă care includ acizi humici a fost de mare ajutor unora dintre pacienții mei.

Infertilitate

Un studiu asupra infertilității din cauza sindromului de maturare a foliculului imatur a demonstrat rezultate bune cu terapia cu turbă în comparație cu farmacoterapia. În grupul de terapie cu turbă, rata sarcinii a fost foarte bună, alături de o rată a avorturilor spontane practic inexistentă, în timp ce în grupul de farmacoterapie, rata avorturilor spontane a fost foarte mare45.

Spondilita anchilozantă

În tratamentul spondilitei anchilozante și spondilitei asociate cu boli inflamatorii intestinale, terapia cu nămol a arătat o scădere a nivelului de proteină C reactivă și o creștere a hemoglobinei cu o serie de tratamente. Acest lucru a coincis cu o reducere semnificativă a durerii și o îmbunătățire a funcției.46,47,76 Baia de turbă și pachetul și doar baia sunt opțiuni. Dacă un pacient nu este candidat pentru baia termală, pachetele peste coloana vertebrală pot fi foarte utile.

hematom

Turba organică cu efecte vasodilatatoare intense, antiinflamatoare, interacțiuni ale ionilor și proprietăți minerale, sporește reducerea hematoamelor. S-a raportat că hematoamele tratate cu aplicare termică de turbă se rezolvă cu 50% mai rapid, fără reziduuri de hemosiderin, decât cele tratate doar cu aplicații termice, care lasă adesea reziduuri.77 Se poate observa o scădere a vânătăilor cu aplicarea pachetului imediat după tratament și o îmbunătățire a absorbției hematomului într-un timp semnificativ mai puțin cu baie și pachet.

Stimularea imună

Baia de turbă în combinație cu hipertermia demonstrează creșterea leucocitelor. Efectele imunostimulatoare ale băii de turbă observate clinic corespund modificărilor hematologice după băi.70 Unele efecte asupra funcției imune se datorează căldurii, iar altele se datorează constituenților din turbă. Un efect favorabil este observat asupra limfocitelor din sângele periferic în boala aterosclerotică după baia de hidrogen/sulfură, independent de căldură.74 Oxihumatul a demonstrat activitate antivirală plus efect imunostimulator asupra limfocitelor mononucleare, având, de asemenea, o toxicitate foarte scăzută sau deloc, arătând promițătoare pentru tratamentul pacienților imunocompromiși50 sau, de asemenea, din cauza modificărilor sau stimulării creșterii Imm. numărul și funcția imunocitelor și echilibrarea ritmurilor cronobiologice.* Oxihumatul oral, o sare de potasiu a acidului oxihumic, poate prezenta o anumită activitate în blocarea infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 a celulelor MT-2 și poate fi util în tratamentul topic al bolilor de piele induse de virusul herpes50.

Există, de asemenea, utilizări interne pentru constituenții turbei. În mod interesant, electroforeza nămolului de turbă a arătat beneficii la pacienții cu ulcer duodenal, secundar schimbărilor hormonale și normalizării metabolismului colagenului în mucoasa duodenală.15 Utilizarea internă a fracțiilor de turbă, precum acidul humic, a crescut și proliferarea unor celule T50.

P PROCEDURI CLINICE

Următoarele proceduri trebuie aplicate cu atenție și cu atenție în ceea ce privește diagnosticul și administrarea cu pricepere a tratamentului. Aceste proceduri sunt stimulări pentru organism, iar efectele termice nu trebuie luate cu ușurință. Pacienții trebuie să fie examinați cu atenție pentru contraindicații la tratament înainte de a fi supuși hipertermiei de imersiune a întregului corp. Cei foarte tineri și foarte bătrâni ar trebui, în general, să aibă o stimulare foarte blândă la cald sau la rece, dacă este deloc. În general, se fac până la trei băi termale pe săptămână dacă sunt fierbinți. Terapia termică poate fi epuizantă pentru unii pacienți, așa că luarea în considerare a vitalității pacientului este primordială.

Baie de turbă medicinală hipertermică

Indicațiile și contraindicațiile pentru baia de turbă medicinală hipertermică sunt date în Caseta 45-1.

Materiale

Material pentru baie de turbă — Folosesc o formulă de baie de turbă disponibilă în comerț, care conține extract de turbă, sulf, verdeață și ulei de pin.

Cadă cu termometru de apă și elemente de siguranță, cum ar fi balustrade și covorașe antiderapante.

Cameră cu masă pentru timpul de transpirație.

Rochie sau costum de baie largi.

Două foi.

Două pături de lână.

Două prosoape mari (unul pentru ca pacientul să se usuce după tratament și unul pentru înfășurarea capului).

Lighean cu apă cu gheață și un prosop de mână pentru răcirea feței pacientului.

Termometru digital sau ototermometru pentru monitorizarea pacientului (fără termometre de sticlă cu mercur). Poate fi utilizat un dispozitiv de achiziție de date bazat pe microcomputer care înregistrează electrocardiograma (ECG) și temperatura corpului și a mediului ambiant în timpul scălării; aceasta este preferată față de citirile individuale ale pulsului și ale temperaturii orale în timpul băii, deoarece ECG-ul arată funcția inimii și clinicianul este eliberat de sarcina de a efectua monitorizarea. Acest dispozitiv poate fi un înregistrator în timp real pentru baie.83

Ventilator de evacuare sau filtru de aer din cameră.

Taburet pentru intrarea și ieșirea din cadă.

Designul zonei de baie ar trebui să ia în considerare introducerea și ieșirea pacienților din cadă și apoi cât mai direct posibil la o masă de tratament.

♦Referințele 45, 50, 71, 73, 74, 78-82.

Procedură

Înainte ca un pacient să înceapă tratamentul, riscul cardiovascular și orice alte afecțiuni care nu răspund la sau sunt agravate de terapia termică trebuie excluse. Odată ce pacientul a fost clasificat ca factori de risc pentru terapia termică, clinicianul trebuie să întrebe despre experiența anterioară cu căldura în saună, băi de aburi sau alte tipuri de încălzire cu

infraroșu a țesuturilor. Depinde mult de perspectiva pozitivă a pacientului asupra sănătății asupra sinelui și a procesului de durere sau de boală și de așteptările pacientului cu privire la baia sau aplicarea terapeutică.

Asigurați-vă că cada este curată fără inel. Verificați jurnalul privind ultimul tratament și curățare. Dacă se observă vreo dovadă a unui rezervor necurat, acesta trebuie curățat și dezinfectat înainte de utilizare: purtând mănuși de cauciuc, folosiți un burete de curățat moale pentru a curăța rezervorul cu săpun dezinfectant, urmat de o clătire cu apă fierbinte. Apoi pulverizați suprafața cu soluție de înălbitor 10% și așteptați 10 minute înainte de a clăti cu apă foarte fierbinte. Alternativ, poate fi utilizat un produs fără înălbitor care este antimicrobian; există multe opțiuni pentru practicieni din care să aleagă pe piață.

Umpleți cada până la 10 inchi de sus cu apă la o temperatură de 104°F până la 113°F (40°C până la 45°C).

Temperatura de pornire și durata posibilă a tratamentului sunt determinate de afecțiune.

Baia de apă dreaptă nu trebuie să depășească 110°F. Cu aditiv de turbă, temperatura nu trebuie să depășească 113 ° F.

Adăugați turbă în baie.

Este necesară o monitorizare atentă în timpul tratamentului, prin înregistrarea periodică a pulsului pacientului, a temperaturii orale, a duratei tratamentului și a temperaturii rezervorului. O creștere rapidă a pulsului peste pulsul inițial în primul minut sau minute este o contraindicație pentru tratament. Orice reacție adversă, cum ar fi furnicături ale degetelor de la mâini și de la picioare, greață, dureri de cap, amețeli sau vertij, trebuie evaluată îndeaproape și tratamentul întrerupt. Unii pacienți pot tolera doar o temperatură scăzută și o durată scurtă pentru primul tratament. Pentru un pacient care are o serie de tratamente, primul tratament este de durată mai scurtă și temperatură mai scăzută pentru a vedea cum răspunde pacientul. Capacitatea de a tolera tratamentele ar trebui să se îmbunătățească pe măsură ce pacienții se aclimatizează prin seria lor de tratamente.

Pacientul trebuie să intre încet în apă extrem de calmă. Nu se va simți la fel de fierbinte dacă apa este nemișcată.

Rugați pacientul să rămână nemișcat în timp ce devine complet scufundat, pentru a ajuta la scăderea senzației de căldură intensă.

Pentru a trata pelvisul, utilizați o baie de șezut mai degrabă decât o baie completă pentru a concentra efectele tratamentului. O baie completă după baia de șezut poate fi utilă.

Apa se va răci pe măsură ce trece timpul, deși materialul de turbă va ajuta la menținerea temperaturii. Dacă temperatura de pornire a fost de 105°F, poate fi necesară adăugarea de apă fierbinte.

Durata băii este de 8 până la 20 de minute și nu trebuie să depășească 20 de minute din cauza efectelor farmacologice aditive și a tendinței hipertermiei de a produce metabolism crescut și mobilizare a substanțelor chimice în organism.

Dacă pacientul devine obosit sau stresat, trebuie să iasă din baie pentru a fi înfășurat în cearșaf de așteptare și pături de lână; nu așteptați mai mult ca pacientul să părăsească baia.

Pacientul trebuie să aibă ajutor la ieșirea din cadă, de la două persoane care asigură suport de ridicare de sub brațe pe ambele părți. Acesta este un moment pentru a fi foarte atent. Clinicianul ar trebui să asiste pacientul punând un braț sub brațul pacientului, dar pacientul trebuie să-și folosească propria capacitate de a merge și de a ieși din cadă. Dacă clinicianul încearcă să ridice pacientul mai degrabă decât să ofere sprijinul necesar, tendința pacientului este să-și pună toată greutatea asupra clinicianului, ceea ce nu este scopul. După terapia termică, pacienții sunt de obicei bine să meargă, dar există o șansă de amețeală și, în cazuri rare, de vertij. Pacienții pot avea nevoie de asistență.

Încurajați pacientul să se concentreze pe mers pe cont propriu.

Puneți pacientul să se întindă pe un cearșaf proaspăt și să înfășurați pacientul în ambele cearșafuri și două sau trei pături de lână. Acoperiți capul cu un prosop.

Continuați să monitorizați pulsul și temperatura orală pe durata transpirației de 20 de minute.

Clătiți o cârpă de față cu apă rece și aplicați timp de 10 secunde sau mai mult pe fața pacientului la fiecare 1 sau 2 minute atât în timpul băii cât și în timpul transpirației. Acest lucru este extrem de important în timpul băii.

Încurajați pacientul să se relaxeze și ajutați-l să se concentreze asupra lucrurilor plăcute în timpul băii. Componenta psihologică a băii este uriașă. Faptul ca pacienții să se gândească și să vorbească despre orice îi entuziasmează și îi mulțumește despre viața sau viitorul lor în timpul părții dificile a băii și tratamentul îi va ajuta să tolereze căldura și să-și recadreze procesele bolii.

După ce pacientul a fost înfășurat din cap până în picioare în cearșaf și pături de lână (nu este necesar să aveți pături sub pacient, deoarece masa este un bun izolator care împiedică udarea păturii), permiteți pacientului să treacă prin reacția de hidroterapie de creștere și scădere a temperaturii, pulsului și diaforezei de trei ori. Apoi scoateți pacientul de pe cearșaf și lăsați-i să se întoarcă

activitati normale. Această reacție ciclică este observată cu baia de turbă. Cu baia de apă, pacientul poate sau nu transpira după baie. La baia de turbă, transpirația este de ajutor, deoarece există o absorbție crescută sau efect asupra pielii dacă transpirația este lăsată să continue după baie.

Lăsați pacientul să se odihnească și să înlocuiască electroliții după tratament. Pacientul nu trebuie să facă multă mișcare timp de 12 până la 24 de ore după o baie completă, în special pacienții cu probleme de spate. Pacientul trebuie să promoveze o postură bună în zona tratată în acest timp.

În timpul transpirației, tracțiunea manuală poate fi aplicată pe coloana vertebrală. Acest lucru se face prin prinderea gleznelor pacientului în decubit dorsal și trăgând timp de 30 până la 45 de secunde cu suficientă tracțiune încât pacientul aproape să alunece pe masă. Indicațiile pentru tracțiune manuală sunt probleme ale discului, scolioză și impact; este un plus frumos pentru orice baie de turbă pentru orice condiție, deoarece se simte bine pentru pacient.

Sfatuieste pacientul sa nu faca dus cu sapun pana la 12 ore dupa baia de turba, deoarece ratele de absorbtie continua dupa baie daca s-au folosit aditivi de turba.

Pacienții trebuie să se usuce bine și să rămână acoperiți, cald și fără curent timp de 3 ore după tratament. Această precauție poate fi trecută cu ușurință cu vederea și poate provoca agravare dacă se permite stimularea la rece. Este necesar mai mult de un memento pentru pacient, deoarece după baia termală, oamenii sunt în mod natural gata să se răcească.

Curățați bine rezervorul și încăperea după utilizare. Deconectați-vă orele de curățare a băii și rezervoarelor.

Peloid de turbă medicinală

Indicațiile și contraindicațiile pentru această procedură sunt date în Caseta 45-2. Trebuie avut grijă atunci când efectuați această aplicare pentru a evita arsurile. Este important ca pacientul să aibă o senzație puternică de căldură fără o senzație de arsură fierbinte. Pentru o aplicare tipică, această senzație de căldură ar trebui să dureze între 20 și 30 de minute și poate dura câteva minute pentru a începe odată ce nămolul a fost aplicat. Începeți să cronometrați din punctul în care pacientul simte mai întâi căldură. Practicianul ar trebui să-și folosească propria atingere și senzația de căldură în timpul aplicării.

Materiale

Material de cataplasmă de turbă — Folosesc formula de cataplasmă de uz profesional de la Healing Botanical, care conține pulpă de turbă, extract de turbă, sulf, verdeață și ulei de pin. La acest material uscat trebuie adăugată apă fierbinte cu 3 minute înainte de aplicare, iar soluția trebuie amestecată astfel încât să devină foarte ușor suprasaturată. Punctul în care devine pur și simplu strălucitor și are consistența unui aluat amestecat de prăjitură este perfect. În 1 până la 3 minute, va fi timpul să îl aplici pe zona tratată. Va fi încă cald pentru aplicare deoarece a fost folosită apă fierbinte.

Trei prosoape mari.

Prosop mic.

Cârpă de față.

Pătură mică pentru a acoperi hidrocolatorul.

Două chiuvete mici din oțel inoxidabil.

O ceașcă mică de hârtie.

Hidrocolator (alternativ, se poate folosi sticla cu apă caldă).

Procedură

Acesta este un pachet de turbă termică menit să fie aplicat timp de 30 de minute. Procedura este următoarea:

Faceți un strat pătrat de material de turbă de aproximativ 0,25 inci grosime,

inci bilateral peste coloana vertebrală și 6 până la 8 inci lungime peste coloana vertebrală. Dacă zona coloanei vertebrale nu este tratată, zona care urmează să fie tratată este acoperită. Zona de aplicare trebuie să fie cât mai plană și nivelată posibil.

Acoperiți turba direct cu o cârpă de față cu un singur strat, caldă și umedă. Pentru a vă aminti exact marginile peloidei, întindeți laveta în jurul marginilor turbei.

Mărginiți peloidul acoperit cu pânză cu fața umedă cu un prosop de baie rulat, făcând un sfert de rotire la colțuri în timp ce pliați prosopul pentru a se potrivi cu marginea turbei.

Aplicați un strat de prosop peste prosoape și material de turbă. În funcție de dimensiunea și masa hidrocolatorului și de temperatura acestuia, acest strat poate să nu fie necesar.

Puneți un pachet de hidrocolator proaspăt direct peste prosop. Hidrocolatorul trebuie încălzit la fierbere blând timp de 1 oră înainte de utilizare. Nu lăsați pielea expusă să intre în contact cu hidrocolatorul.

Acoperiți pachetul de hidrocolator cu un prosop sau o pătură mică pentru a-l izola și a preveni pierderea căldurii.

Luați o cană de apă rece gata de turnat pe cârpa umedă pentru față – peloidul acoperit dacă devine prea fierbinte. Într-un tratament bun, pachetul de peloide ar trebui să devină suficient de fierbinte pentru a necesita două până la trei stropiri de apă sau mai mult.

De îndată ce pacientul spune că pachetul se încălzește prea mult, ridicați pachetul hidrocolator și prosopul și turnați apa direct peste peloidul acoperit cu cârpă pentru față până se răcește. Apoi înlocuiți hidrocolatorul și acoperirile.

Nu lăsa niciodată pacientul nesupravegheat cu hidrocolatorul pe noroi!

Timpul de tratament este de aproximativ 25 până la 30 de minute.

Pentru a îndepărta turba de pe piele după tratament, glisați un mic lighean de-a lungul pielii sub turbă, răzuind turba în bol. Ștergeți zona cu o cârpă plină umedă cu apă caldă, într-o mișcare ușoară de răsucire înainte și înapoi pentru a îndepărta reziduurile de turbă de pe piele.

Acoperiți zona tratată după tratament pentru a menține căldura pt

ore. Îmbrăcămintea pacientului este bună, dar o pătură de lână ar face o treabă mai bună.

Baie cu turbă medicinală cu imersie parțială

Indicațiile și contraindicațiile pentru această procedură sunt date în Caseta 45-3.

Materiale

Bazin de puțuri adânci; un coș de gunoi de plastic înalt funcționează bine pentru picior

Baie de turbă medicinală

Termometru de apă

Prosop mic

Procedură

Umpleți bazinul până la trei sferturi cu apă de la 108°F până la 114°F.

Adăugați turbă în baie.

Rugați pacientul să scufunde încet încheietura mâinii, glezna sau cotul în apă. Încercați să scufundați antebrațul și piciorul dacă tratați mâna sau piciorul.

Țineți partea corpului scufundată timp de 25 de minute.

După tratament, acoperiți zona cu o șosetă de lână sau îmbrăcăminte și țineți acoperit timp de 3 ore după tratament.

Adesea, materialul de turbă este trimis acasă împreună cu pacientul pentru a face tratamente la domiciliu.

Curățați bazinul prin spălare cu săpun antimicrobian. Apoi dezinfectați cu soluție de înălbitor 10% și clătiți după 10 minute.

Combinație de baie completă și pachet de turbă

Materiale

Aceleași materiale ca cele descrise pentru cele două aplicații precedente.

Procedură

Acest tratament este utilizat pentru multe afecțiuni. Îmi place în special pentru tratamentul leziunilor discului vertebral sau afecțiunilor degenerative ale articulațiilor. Această procedură este, de asemenea, foarte bună pentru leziuni, cum ar fi încordarea ischio-coarbei. Se concentrează efectele balneologice în zona în care se aplică pachetul de peloid. Efectuarea mai întâi a băii de turbă și apoi aplicarea pachetului de turbă este tratamentul suprem pentru cei care pot tolera baia. După ce pacientul iese din baie, el sau ea merge la masă și se întinde cu fața în sus pentru secvența obișnuită de tracțiune. După trei tracțiuni, este indicat să întoarceți pacientul cu fața în jos și să aplicați pachetul de turbă peste coloana vertebrală sau pe zona tratată.

p REZUMAT

Ca medic care folosește balneoterapie timp de 15 ani, am obținut rezultate excelente la un procent mare de pacienți care urmează terapie cu turbă. Această terapie ajută adesea alte terapii să funcționeze mai bine. Balneoterapia poate fi primară sau adjuvantă. Efectul potențial asupra organismului nu trebuie luat cu ușurință.

Am observat rezultate excelente pentru următoarele condiții:

Artrită

Tenosinovita

Tulpini și entorse

Discopatie

Fascită plantară

Dureri de spate, inclusiv sciatică

Scolioza

Fracturi

Gută

Dureri musculare

Condiții dermatologice, cum ar fi eczema

Combinația dintre sofisticarea medicală în diagnostic și aplicarea diferitelor metode balneologice oferă medicilor un instrument excelent pentru a trata într-un mod natural în marele beneficiu al pacienților lor.

REFERINȚE

Sukenik S, Flusser D, Abu-Shakra M. Rolul terapiei balneare în diferite boli reumatice. Rheum Dis Clin North Am. 1999;25:883-897.

Matz H, Orion E, Wolf R. Balneoterapia în dermatologie. Dermatol Ther.

2003;16:132-140.

Braverman DL, Ericksen JJ, Shah RV și colab. Intervenții în managementul durerii cronice. Noi frontiere în managementul durerii: tehnici complementare. Arch Phys Med Rehabil. 2003;84:S47-S48.

Dietrich J. Modificări endocrinologice după terapia cu turbă. În: Medicină în stațiunile balneare: al 32-lea Congres Mondial al Societății Internaționale de Hidrologie Medicală (și Climatologie), Bad Worishofen, Germania, 4 aprilie 1994.

Tishler M, Yaron M, Brostovski Y. Efectul terapiei balneare în Tiberias asupra pacienților cu spondilită anchilozantă. Clin Rheumatol. 1995;14:21-25.

Guillemin F, Constant F, Collin JF, et al. Efectul pe termen scurt și lung al terapiei balneare în durerile cronice de spate. Br J Rheumatol. 1994;33(2):148-151.

Ponikowska I, Przemyslaw A, Nowobilski KV, et al. Principiile clinice ale balneologiei și medicinei fizice. Massage Ther J. 2003;Winter:90-103.

Storojenko N, Tupikova V, Kibzun V, et al. Tratamentul pacienților afectați de arsuri cu irigare cu apă minerală hidrosulfurată în stațiunile balneare din Soci (Rusia). Prezentat la al 2-lea simpozion, Sulphur in Health Resort Medicine, Bad Nenndorf, Germania, 1 mai 1994.

Faizullin ZZ. Reabilitarea pacientului cu hepatită cronică persistentă prin băi sulfurate-clorură-sodice la stadiul de sanatoriu. Prezentat la al 2-lea simpozion, Sulphur in Health Resort Medicine, Bad Nenndorf, Germania, 1 mai 1994.

Sukenik S, Buskila D, Neumann L, et al. Baie de sulf și tratament cu nămol pentru artrita reumatoidă în zona Mării Moarte. Beer-Sheva. Israel: Universitatea Ben-Gurion din Negev; 1989.

Agishi Y, Ohtsuka Y, eds. Progrese recente în balneologia medicală și climatologie. Seria Bibliotecă Medicală a Universității Hokkaido; 1995:34.

Callies R, Kaiser G. Evaluarea leucocitelor RA pentru eficacitatea unei cure de turbă. Fizioterapie. 1978;30:19-26.

Bellometti S, Cecchettin M, Galzigna L. Mud pack therapy in osteoarthrosis: changes in serum levels of chondrocyte markers. Clin Chim Acta. 1997;268:101-106.

Agishi Y, Ohtsuka Y, Watanabe I, et al. Efectele elementelor terapeutice asupra funcțiilor fiziologice la om și balneoterapia progresele recente în balneologia medicală și climatologie. Seria Bibliotecă Medicală a Universității Hokkaido; 1995;34.

Korepanov AM, Zhukova MA, Chernysheva NG și colab. SMC-electroforeza namolului de turba in tratamentul pacientilor cu ulcer duodenal in ambulatoriu. Vopr Kurotol Fizioter Lech Fiz Kult. 2003;5:22-25.

Konrad K, Tatrai T, Hunka A, et al. Studiu controlat de balneoterapie în tratamentul durerilor de spate. Ann Rheum Dis. 1992;51:820-822.

Praetzel HG, Aigner UM, Wemert D, și colab. Efectele terapeutice ale băilor de sulf-turbă asupra pacienților cu dureri musculare reumatice. Reabilitare fizică Kur Med. 1992;2:92-97.

Scheffel KZ, Praetzel HG. Efectele analgezice ale băii cu acid humic. În: Medicină în stațiunile balneare: al 32-lea Congres Mondial al Societății Internaționale de Hidrologie Medicală (și Climatologie), Bad Worishofen, Germania, 4 aprilie 1994.

Bender T, Karagulle Z, Balint P, et al. Hidroterapie, balneoterapie și tratament balnear în managementul durerii. Reumatologie Investigații clinice și experimentale internaționale. 15 iulie 2004. http://springerlink.metapress.com/ media/ H82CAPLN2KWW4UP J4P/ Contributions/7/3.

Dat fiind PH, Spackman W, Imbalzano JR, et al. Caracteristici fizico-chimice și niveluri de activitate microbiană în unele mlaștini de turbă din Florida. Int J Cărbune Geol. 1983;3:77-99.

Goecke C. Eficacitatea terapiei cu turbă: medicina stațiunii balneare. În: Medicină în stațiunile balneare: al 32-lea Congres Mondial al Societății Internaționale de Hidrologie Medicală (și Climatologie), Bad Worishofen, Germania, 4 aprilie 1994.

Elkayam O, Wigler I, Tishler M, et al. Efectul terapiei balneare în Tiberiade asupra pacienților cu artrită reumatoidă și osteoartrită. J Reumatol. 1991;18:1799-1803.

Bellometti S, Cecchettin M, Lalli L, et al. Tratamentul cu nămol mărește apărarea antioxidantă serică la pacienții cu osteoartroză. Biomed Pharmacother. 1996;50:37.

Weislaw O, Turowski G, Turowski ZM. Influența balneoterapiei asupra populațiilor de celule T și limfocitotoxicitatea directă la pacienții cu tulburări vasculare ale membrelor inferioare.

În: Medicină în stațiunile balneare: al 32-lea Congres Mondial al Societății Internaționale de Hidrologie Medicală (și Climatologie), Bad Worishofen, Germania, 4 aprilie 1994.

Praetzel HG, Aigner UM, Weinert D și colab. Efectele analgezice ale băilor de turbă cu sulf pentru afecțiunile reumatismale nearticulare. Prezentat la al 2-lea simpozion, Sulphur in Health Resort Medicine, Bad Nenndorf, Germania, 4 mai 1994.

Magyarosy KL, Resch KH, Krause W, și colab. Cercetări electromiografice pentru eficacitatea funcției pachetelor de turbă asupra musculaturii spatelui. În: Medicină în stațiunile balneare: al 32-lea Congres Mondial al Societății Internaționale de Hidrologie Medicală (și Climatologie), Bad Worishofen, Germania, 4 aprilie 1994.

Falch B. Balneofototerapie pentru dermatita atopică: noi descoperiri științifice în dermatologie. Schweiz Z Ganzheits Medizin. 2002;14:60-63.

Pizzoferrato A, Garzia I, Cenni E, et al. Beta-endorfină și hormoni de stres la pacienții afectați de osteoartrita supuși terapiei cu nămol termic. Minerva Med. 2000;91:239-245.

Praetzel HG. Prefaţă. În: Medicină în stațiunile balneare: al 32-lea Congres Mondial al Societății Internaționale de Hidrologie Medicală (și Climatologie), Bad Worishofen, Germania, aprilie 1994.

Kasianova IM. Hidroterapia în tratamentul obezității. În: Medical resort health: 32nd World Congress of the International Society of Medical Hydrology (and Climatology), Bad Worishofen, Germany: April 4, 1994:131-133.

Praetzel HG. Patruzeci de ani de balneologie medicală și climatologie: Director Institutul Medical de Balneologie și Climatologie. Munchen: Universitatea Ludwig Maxmillions; 1990.

Gyarmati. Heviz Ungaria heilbad (baie curativă). Prezentat la Simpozion, Sulphur in Health Resort Medicine, Bad Nenndorf, Germania, 10-12 mai 1990.

Dafinova I, Boncheva DV. Efectul aplicațiilor cu noroi și al iradierii cu laser cu heliu-neon asupra pacienților cu osteoartroză cu modificări ale articulațiilor genunchiului. În: Health Resort Medicine: 32th World Congress of the International Society of Medical Hydrology (and Climatology), Bad Worishofen, Germania, 4 aprilie 1994.

Grigor'eva VD, Mamiliaeva DR. Utilizarea peloidelor cu temperatură scăzută în tratarea pacienților cu poliartrită reumatoidă (I). Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.

1994;sept/oct(5):17-21.

Grigor'eva VD, Mamiliaeva DR. Utilizarea peloidelor cu temperatură scăzută în tratarea pacienților cu poliartrită reumatoidă (II). Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 1995;Ian/Feb(1):20-23.

Praetzel HG, Schnizer W. Manual de baie medicală. Heidelberg: Karl F Haug; 1992.

Schmidt KL. Apa cu sulf. În: Compendiu de balneologie și medicină curativă. Darmstadt: Steinkopff; 1989.

Solovieva VP, Sotnikova EP, Naumova GV, et al. Preparate de turbă biologic active și posibilele lor aplicații în medicină. În: Societatea Internațională de Turbă. Actele celui de-al 6-lea Congres Internațional de Turbă. Duluth, Minnesota; 17-23 august 1980.

Artmann C, Pratzel HG. Influența asupra sistemului imunitar prin baia de apă cu sulf. Prezentat la Simpozion, Sulphur in Health Resort Medicine, Bad Nenndorf, Germania, 10-12 mai 1990.

Cutolo M, Seriolo B, Craviotto C, et al. Ritmuri circadiene în RA. Ann Rheum Dis. 2003;62:593-596.

Pollmann L, Hildebrandt G. Modificări de temperatură ale mucoasei bucale induse de băi de picioare: efect preventiv împotriva infecțiilor de răceală comună. Marburg, Germania: Institute fur Arbeitsphysiologie und Rehabilitationsforschung der Universi- tat Marburg; 1993.

Gauthier A, Davenne D, Martin A, et al. Efectele din timpul zilei asupra cuplului izometric și izocinetic s-au dezvoltat în timpul flexiei cotului la om. Eur J Appl Physiol. 2001;84:249-252.

Când luați medicamente, timpul este totul. Tufts Univ Health Nutr Lett; 2003;21:2.

Fioravanti A, Cantarini L, Guidelli GM, et al. Mecanisme de acțiune ale terapiilor balneare în bolile reumatismale: ce dovezi științifice există? Rheumatol Int. 2011 ian;31(1):1-8.

Peter A, Flach R. Modificări ale imunoglobulinei G și proteinelor de fază acută în cure de baie. Fizioterapie. 1974;26:357-364.

Agishi Y, Ohtsuka Y. Aspecte cronobiologice ale tratamentului de vindecare. În: Noi frontiere în medicina stațiunilor balneare, nr. 059-04. Hokkaido, Japonia: Noboribetsu Branch Hospital, Hokkaido University School of Medicine; 1996.

Bellometti S, Galzigna L. Funcția axei suprarenale hipotalamice la pacienții cu sindrom de fibromialgie supuși unui tratament cu nămol. Int J Clin Pharm Res. 1999;24:27-33.

Hamilos DL, Nutter D, Gershtenson J, et al. Ritmul circadian al temperaturii centrale a corpului la subiecții cu sindrom de oboseală cronică. Clin Physiol. 2001;21:184-195.

Ekmekcioglu C, Strauss-Blasche G, Feyertag J, et al. Efectul balneoterapiei asupra tensiunii arteriale ambulatorii. Altern Ther Health Med. 6 noiembrie 2000;(6):46-53.

Joone GK, Dekker J, Jansen van Rensburg CE. Investigarea proprietăților imunostimulatoare ale oxihumatului. Z Natur- forsch [C]. 2003;58:263-267.

Beer AM, Luttig G, Lukanov J. Moorthera- pie 2000: Vortrage des Internationalen Moortherapie-Symposions. Bad Kissingen; octombrie 1999.

Bere M. Indicatii pentru balneoterapie ginecologica. În: Medicină în stațiunile balneare: al 32-lea Congres Mondial al Societății Internaționale de Hidrologie Medicală (și Climatologie), Bad Worishofen, Germania, aprilie 1994.

Kuhn G, Rohwer J, Buhring M. Balneoterapie pentru scleroza sistemică progresivă. Prezentat la al 2-lea simpozion, Sulphur in Health Resort Medicine, Bad Nenndorf, Germania, 10-12 mai 1990.

Sukenik S, Neumann L, Buskila D, et al. Săruri de baie de la Marea Moartă pentru tratamentul artritei reumatoide. Clin Exp Rheumatol. 1990;8:353-357.

Kotwica S, Split W, Rog-Malinowski M, et al. Tratament balnear al durerilor sciatice la Swieradow. Neurol Neurochir Pol. 1976;10:715-722.

Levitskii EF, Abdoulkina NG, Zaitsev AA, et al. Optimizarea duratei tratamentului sanatoriu-stațiune sanitară a pacienților cu manifestări neurologice de osteocondroză spinală (I). Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 1996;sept/oct(5):26-28.

Siderov VD, Mamiliaeva DR. Aspectele actuale ale peloterapiei pacienților cu poliartrită reumatoidă. Artrita Rheum. 1994;37:1132-1137.

Konrad K, Tatral T, Vereckel E, et al. Studiu controlat de balneoterapie în tratamentul durerilor de spate. Ann Rheum Dis. 1992;51:820-822.

Bellometti S, Galzigna L. Nivelurile serice ale unei prostaglandine și ale unei leucotriene după terapia cu nămol termic. J Invest Med. 1998;46:140-145.

Beer AM, Grozeva A, Sagorchev P, et al. Studiu comparativ al proprietăților termice ale soluțiilor de nămol și turbă aplicate în practica clinică. Biomed Tech (Berl). 2003;48:301-305.

Odabasi E, Gul H, Macit E, et al. Componente lipofile ale diferitelor specii de namol terapeutic. J Complement Altern Med. 2007;13:1115-1118.

Praetzel HG. Funcțiile pielii activate balneologic și dovezile lor clinice. J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol. 1993;57:11-13.

Beer AM, Junginger HE, Lukanov J, et al. Evaluarea pătrunderii substanțelor de turbă prin pielea umană in vitro. Int J Pharm. 2003;253:169-175.

Beer AM, Sagorchev P, Lukanov J. Izolarea fracțiilor biologic active din componentele solubile în apă ale acizilor fulvici și ulmic din turbă. Fitomedicina. 2002;9:659-666.

Kubota K, Kurabayashi H, Tamura K și colab. O creștere tranzitorie a B-endorfinei plasmatice după o baie tradițională de izvoare la 47°C în Kusatsu-Spa, Japonia. Life Sci. 1992;51:1877-1880.

Maglara AA, Vasilaki A, Jackson MJ, et al. Daune la dezvoltarea miotuburilor musculare scheletice de șoarece în cultură: efectul protector al proteinelor de șoc termic. J Physiol. 2003;253:837-846.

Tolomio C, Ceschi-Berrini C, Moschin E, et al. Colonizarea prin diatomee și activitatea antireumatică a nămolului termic. Funcția de biochimie celulară. 1999;17:29-33.

Bellometti S, Poletto M, Gregotti C, et al. Terapia cu baie cu nămol influențează nivelurile serice de oxid nitric, mieloperoxidază și glutation peroxidază la pacienții cu artrită. Int J Clin Pharmacol Res. 2000;20:69-80.

Britschka ZM, Teodoro WR, Velosa AP, et al. Eficacitatea tratamentului cu nămol negru brazilian în artrita experimentală cronică. Rheumatol Int. 2007;28:39-45.

Zellner M, Hergovics N, Roth E, et al. Stimularea monocitelor umane prin hipertermie experimentală a întregului corp. Wien Klin Wochenschr. 2002;114:102-107.

Rhind SG, Gannon GA, Shek PN și colab. Contribuția hipertermiei de efort la redistribuirea subgrupului de limfocite mediată de limfocite simpatoadrenale. J Appl Physiol. 1999;87:1178-1185.

Atanackovic D, Pollock K, Corovic A și colab. Efectele hipertermiei întregului corp (WBH) la 41,8°C asupra moleculelor de origine a celulelor T la pacienții cu boli maligne avansate (rezumat 3475). Proc Am Soc Clin Oncol. 2003;22:864.

Carroll NM, Elaraj DM, Puhlmann M, et al. Modificări ale activității procoagulante ale celulelor endoteliale induse de factorul de necroză tumorală prin hipertermie. Int J Cancer. 2004;111:457-462.

Haveman J, Van Der Zee J, Wondergem J, și colab. Efectele hipertermiei asupra sistemului nervos periferic: o revizuire. Int J Hipertermie. 2004;20:371-391.

Bellomiti S, Richelmi P, Tassoni T, et al. Producerea metaloproteinazelor matriceale și a inhibitorilor acestora la pacienții cu osteoartroză supuși terapiei cu baie cu nămol. Int J Clin Pharm Res. 2005;25:77-94.

Cozzi F, Podswiadek M, Cardinale G, et al. Tratament cu baie de noroi în spondilita asociată cu boala inflamatorie intestinală - un studiu clinic pilot randomizat. Coloana vertebrală osoasă articulară. 2007;74:436-439.

Olivera AP, Schirmer MH, Olivera VM. Tratamentul hematoamelor cu turbă folosită în balneoterapie. J Med Estetica. 1997;3:1-3.

Petru ACR. Proteine ale afecțiunilor reumatice. Fizioterapie. 1987;39:331-335.

Ohtsuka Y, Yabunaka N, Watanabe I, et al. Sistemul de apărare antioxidativă a trombocitelor este modificat de balneoterapie și temperatura de scăldat. În: Noi frontiere în medicina

stațiunilor balneare, nr. 059-04. Hokkaido, Japonia: Noboribetsu Branch Hospital, Hokkaido University School of Medicine; 1996.

Ortyl W, Turowski G, Zubel M. Influența balneoterapiei asupra populațiilor de celule T și limfocitotoxicitatea directă la pacientul cu tulburări vasculare ale membrelor inferioare. Mater Med Pol. 1991 iulie-sept;23(3):175-180.

Poensin D, Carpenter PH, Fechoz C și colab. Efectele tratamentului cu nămol asupra microcirculației pielii. Coloana vertebrală osoasă articulară. 2003;70:367-370.

Basili S, Martini F, Ferroni P, et al. Efectele tratamentului cu nămol asupra citokinelor plasmatice și a nivelurilor moleculei de adeziune solubile la voluntari sănătoși. Clin Chim Acta. 2001;314:209-214.

Yoshihiro U, Yoshiharu Y, Caldwell WM, et al. Un sistem de achiziție de date bazat pe microcomputer pentru măsurarea ECG, a temperaturii corporale și a mediului ambiant în timpul băii. Simpozionul Internațional de Instrumentare a Științelor Biomedicale ISA 36, 2000:373-eoa.

Dieta de rotație: un instrument de diagnostic și terapeutic

Sally J. Rockwell, CNN, PhD

P INTRODUCERE

Alergia și/sau intoleranța alimentară este o componentă comună a multor boli cronice (vezi capitolul 53). Cu toate acestea, nu este ușor recunoscută ca problematică. Diagnosticul convențional de laborator nu este orientat pentru testarea alergiilor alimentare și majoritatea alergologilor resping conceptul de reacții de hipersensibilitate întârziate la alimente (vezi capitolul 15). O abordare eficientă, cinsată de timp, atât pentru diagnosticarea, cât și pentru tratamentul sensibilităților alimentare este o dietă de eliminare prin rotație. Această abordare are avantajul de a fi un cost redus, iar tehnicile trebuie urmate cu asiduitate pentru a asigura eficacitatea clinică. Caseta 46-1 enumeră indicațiile tipice pentru o dietă de eliminare.

P DIETA DE ELIMINARE

Primul pas în dieta de eliminare este eliminarea din dietă (1) a tuturor alimentelor alergenice cele mai frecvente - și anume, grâu și alte cereale lipicioase, produse lactate, ouă, porumb, soia și tofu, arahide, citrice, drojdie și zaharuri rafinate - și (2) alte substanțe adesea problematice, cum ar fi conservanți, conservanți, coloranți artificiali, conservanți, aditivi alimentari artificiali. arome, cofeină (cafea, ceai, băuturi cola, ciocolată) și alcool.

Scopul este de a evita consumul tuturor alimentelor și substanțelor suspecte timp de cel puțin 5 zile sau suficient de mult pentru a elimina toate urmele acestor alimente din tractul

digestiv. Alimentele omise sunt apoi reintroduse în dietă pe rând. Păstrarea unui jurnal exact de alimente și simptome permite identificarea și eliminarea alimentelor ofensatoare; în funcție de severitatea răspunsului inițial la test, alimentele pot fi reintroduse cu grijă în dietă în decurs de 3 până la 6 luni.

Desi unele autoritati recomanda eliminarea unui singur aliment odata, clinicienii din acest domeniu au descoperit ca alergiile multiple sunt regula, nu exceptia. Eliminarea unui singur alergen poate să nu clarifice simptomele suficient de bine pentru a observa o îmbunătățire. Avantajele eliminării tuturor alergenilor majori la început sunt curățarea rapidă, reacțiile adverse minime și rezultatele testelor precise. De asemenea, atunci când simptomele dispar rapid, pacientul devine inspirat și dornic să continue cu testarea.

După cum a explicat dr. Doris Rapp1:

Dacă în fundul unui pantof sunt mai multe cleme, doare tot piciorul; înlăturarea doar a unei aderențe va face o diferență mică sau deloc. Îndepărtați însă toate adezivele, lăsați piciorul să se vindece, apoi adăugați înapoi câte o linie și sursa durerii este izolată și ușor de identificat. Dacă se îndepărtează doar o singură aderență (sau aliment), nu se va observa nicio diferență semnificativă.

Variațiile dietei de eliminare variază de la cel mai riguros plan, care implică eliminarea tuturor alergenilor majori, a alimentelor rafinate și a substanțelor toxice, până la o abordare mai blândă, care elimină doar grâul, lactatele și zaharurile rafinate. Luarea în considerare a stilului de viață al pacientului, a vârstei, a greutății, a sănătății generale, a preferințelor alimentare, a atitudinii și a sistemului familial determină abordarea. Pentru copii și femeile însărcinate sau care alăptează, cantitatea de calorii sau carbohidrați nu trebuie restricționată; pur și simplu ar trebui să omiteți alergenii majori.

Contactați autorul la PO Box 60266, Shoreline, WA 98160; e-mail: SR@DrSallyRockwell.

com; site: www.DrSallyRockwell.com.

CASETA 46-1 Indicații de utilizare a dietei de eliminare

Alergii și/sau intoleranțe alimentare documentate sau suspectate

Plângeri cronice care nu s-au diminuat odată cu tratamentul

Pacienții care prezintă simptome și ale căror rezultate ale analizelor sunt toate „normale"

Pacienți la care sunt suspectate probleme de sănătate mintală din cauza lipsei de progres semnificativ

Copii și adolescenți care sunt etichetați ca având tulburare de deficit de atenție sau ca fiind hiperactivi, autisti sau care au probleme de comportament

TABELUL 46-1 Variante ale dietei de eliminare

Variații ale dietei de eliminare

După cum se poate vedea în Tabelul 46-1, toate dietele de eliminare și/sau provocare sunt variații ale acestei proceduri de patru „R”:

Îndepărtați alimentele suspecte timp de cel puțin 5 zile.

Reintroduceți și/sau testați prin ingestie provocată.

Înregistrați reacțiile.

Rotiți alimentele, evitându-le pe cele dovedite a provoca reacții adverse.

Apa Repede

Apa rapid ar trebui implementat numai sub îndrumarea atentă a unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență. O viață de toxine acumulate poate fi eliberată într-un timp scurt, creând disconfort nejustificat și complicații care pot copleși pacientul și interfera cu testarea (a se vedea capitolul 37 pentru o descriere completă a metodologiilor de post).

The Dilute Juice Fast

Mai puțin sever decât postul cu apă și mai acceptabil pentru pacienți, este sucul diluat rapid. Sucurile diluate furnizează o cantitate modestă de calorii, stabilizează nivelul de glucoză din sânge și scad reacțiile adverse de detoxifiere-sevraj care pot apărea în timpul eliminării tuturor alergenilor obișnuiți. Procedura de bază este să folosiți trei părți de apă distilată sau minerală la o parte de suc proaspăt, fără zahăr. Sucurile diluate sunt sorbite pe tot parcursul zilei. În mod ideal, se folosește un suc diferit în fiecare zi: țelină, morcov, papaya, merișor, fructe de pădure, măr, ananas și alte fructe sau legume care nu au fost consumate zilnic. Citricele trebuie evitate. Suplimentele proteice cu conținut scăzut de alergeni, cum ar fi Ultra Clear, MEDIPRO Protein Powder, aminoacizi puri în formă liberă, N Foods și Vivonex, pot fi adăugate după a treia zi. În plus, cantități generoase de apă pură ar trebui consumate pe tot parcursul zilei pentru a dilua și a elimina substanțele toxice.

Notă: Această abordare funcționează pentru majoritatea pacienților cu infecții cu drojdie Candida, deoarece sucul este atât de diluat încât rareori creează o problemă. Cu toate acestea, sucurile preparate comercial (în special sucul de roșii și citrice) conțin adesea mucegaiuri, ceea ce poate fi problematic.

Plan de fructe și/sau legume

În planul de fructe și/sau legume, pacientul consumă cantități nelimitate de fructe proaspete și pepeni și legume crude, aburite sau coapte pe tot parcursul zilei. Dacă creșterea excesivă a Candida este severă sau dacă se dorește scăderea în greutate, legumele trebuie accentuate și fructele limitate.

Planul Omului Peșterilor

Planul cavernelor constă din următoarele alimente de bază pe care omul cavernelor le-a consumat, după ce au fost eliminate alimentele alergene majore: legume, fructe, fructe de pădure, miere, nuci, semințe, fasole, mazăre, muguri, rădăcini, tărtăcuțe, păsări de curte, pește, fructe de mare și vânat sălbatic.

Procedură

Începerea dietei de eliminare

O dietă ideală de eliminare începe după cum urmează:

Două zile de sucuri diluate

Fructe și legume pentru următoarele 2 zile

Dieta cavernelor timp de 2 zile sau până la dispariția simptomelor

Oricare dintre planurile de eliminare descrise anterior, sau orice combinație, va curăța pacientul de substanțele alergene. Dacă după 5 zile simptomele pacientului nu s-au diminuat (sau au dispărut), se continuă dieta încă 5 zile. Dacă simptomele nu sunt clare în 10 zile, începeți să schimbați alimentele, deoarece pacientul poate reacționa la un aliment sau o substanță pe care o consumă în fiecare zi. (Alergenii de mediu nebănuiți pot contribui și ei la simptome; consultați „Sfaturi și sugestii utile” mai târziu în acest capitol.)

Testare prin Ingestie provocări

Un aliment suspect este introdus o dată la două zile. Obiectivul este de a oferi pacientului suficiente calorii, de a construi o listă sigură de alimente sigure și de a întârzia reacțiile neplăcute cât mai mult posibil. Provocarea ar trebui să înceapă cu alimente rar ingerate, care sunt cel mai puțin susceptibile de a provoca reacții adverse. Alimentele despre care se știe că provoacă reacții severe nu trebuie testate cu provocare.

Secvență de testare sugerată. Introduceți din nou alimentele în dietă în următoarea ordine ori de câte ori este posibil: legume, fructe, pepeni, fasole, nuci și semințe, drojdii, produse lactate și, în final, cereale. Când se adaugă lactate, produsele de capră trebuie testate mai întâi: iaurt simplu, brânzeturi și apoi lapte. Urmați același proces și cu laptele de vacă. Cerealele sunt testate cel mai bine în următoarea ordine: quinoa, amarant, hrișcă, orez sălbatic, orez brun, mei, orz, speltă, kamut, teff, ovăz, secară, porumb și, în sfârșit, grâu (boabele care conțin gluten sunt scrise cu caractere cursive). Suplimentele alimentare ar trebui, de asemenea, testate pe rând.

Jurnal de alimente și simptome. Pacientul înregistrează, cronologic într-un caiet, toate alimentele, lichidele, suplimentele, stările de spirit, simptomele și reacțiile. Alimentele consumate pe parcursul zilei trebuie notate fie cu creion, fie cu cerneală albastră sau neagră. Simptomele sunt evidențiate sau încercuite cu cerneală colorată, astfel încât

acele reacții adverse să iasă în evidență clar. În 2 până la 3 săptămâni, un model repetitiv de simptome va fi clar vizibil, permițând identificarea și eliminarea alimentelor problematice sau a combinațiilor de alimente care provoacă simptome.

La început, un pacient poate să nu poată descrie în cuvinte exacte cum se simte, așa că un sistem de numerotare poate fi util pentru notarea stărilor generale de-a lungul zilei. Numerele merg de la 1 (slab) la 10 (excelent); senzația de mediu, nici săracă, nici excelentă, ar fi înregistrată ca 5. În general, în funcție de sănătatea și motivația pacientului, alimentele care provoacă o reacție ușoară ar trebui evitate timp de 3 luni, iar cele care provoacă o reacție severă sunt cel mai bine evitate timp de cel puțin 6 luni înainte de a fi reintroduse.

Testarea copiilor. Jucați un joc cu copiii pentru a face testarea distractivă. Rugați-i să deseneze o imagine a modului în care se simt sau să-și scrie numele înainte și după testarea unei substanțe. Notați toate diferențele înainte și după ce există în desene sau scrieri.

P DIETA DE ROTATIE DIVERSIFICATA

Conceptul de bază al dietei cu rotație diversificată este de a realiza următoarele:

Eliminați toate substanțele alergene majore

Mănâncă alimentele rămase o dată la 4 zile

Permiteți 2 până la 4 zile între familiile de alimente

Rotația poate fi simplificată prin utilizarea unui șablon – „diagrama principală" – cu alimentele aranjate corect în funcție de clasificările lor de familie botanică. Distanța dintre alimente și familiile de alimente sunt organizate în patru coloane, câte una pentru fiecare zi, astfel încât pacientul alege pur și simplu alimente din coloana corespunzătoare în fiecare zi. Un sistem de codare prin culori simplifică și mai mult procesul de alegere a alimentelor corecte.

Consultați Anexa 10 pentru un șablon ușor de urmărit. Graficul oferă 4 zile între anumite alimente și 2 zile între familiile de alimente. O a doua diagramă (Master Chart II) poate fi necesară pentru persoanele extrem de sensibile. Oferă 4 zile între anumite alimente și 4 zile între familiile de alimente. Dacă este necesar, poate fi ușor adaptat la o rotație de 7 zile.

Utilizarea Master Charts

Clinicianul folosește un creion pentru a tăia alergenii majori, plus orice alimente cu probleme cunoscute sau suspectate, în fiecare dintre cele patru coloane. Pacientul poate consuma alimentele rămase din coloana corespunzătoare pe parcursul zilei. Alimentele care nu sunt tăiate sunt permise în dietă.

Săgețile de pe diagrama Th) indică un aliment care este în esență singurul aliment al unei familii și care nu are reacții încrucișate cu alte alimente. Prin urmare, nu este limitată la o zi

anume și poate fi mutată într-o altă coloană dacă sunt necesare alegeri alimentare suplimentare.

Pacienții care vor roti alimente pentru orice perioadă de timp vor saluta beneficiile utilizării sistemului de codare prin culori. Fiecare zi i se atribuie o culoare. Fiecare coloană reprezintă o zi: ziua 1, verde, este coloana 1; ziua 2, galben, coloana 2; ziua 3, albastru, coloana 3; și ziua 4, roșu, coloana 4. După ziua 4, pacientul revine la ziua 1 și repetă procesul. Recipientele pentru alimente sunt etichetate și codate cu culori pentru a se coordona cu culoarea zilei; de exemplu, etichete verzi, legături sau benzi de cauciuc sunt plasate pe toate recipientele cu alimente pentru ziua 1. Sistemul de codare prin culori permite întregii familii să vadă dintr-o privire ce alimente pe care pacientul are voie să mănânce în fiecare zi.

Modificări pentru vegani

Graficele principale pot fi folosite pentru vegani. Pur și simplu tăiați toate alimentele de origine animală. Leguminoasele (fasole și mazăre) sunt în general o parte importantă a dietei vegane, astfel încât toate leguminoasele trebuie testate, pe rând, începând cu fasolea cea mai puțin alergenă, consumată rar și trecând la soia și tofu, cu arahide testate ultimele. În funcție de răspunsul alergic la leguminoase, pacientul poate fi capabil să tolereze leguminoase zilnic, atâta timp cât mănâncă o leguminoasă diferită în fiecare zi. Cu alte cuvinte, deși regula de 4 zile între alimente continuă să fie respectată, regula de 1 zi între alimente-familii poate fi ignorată pentru pacienții mai puțin sensibili.

Prepararea Alimentelor

În scopuri de testare, alimente proaspete, organice ar trebui să fie folosite ori de câte ori este posibil. În caz contrar, alimentele congelate sau deshidratate sunt o alegere mai bună decât conservele. Cele mai multe legume sunt cel mai bine consumate crude, aburite sau coapte. Peștele, carnea de pasăre și carnea sunt cele mai bine puse în bracon, aburite, sote, coapte sau fierte într-un aragaz lent (de exemplu, crock-pot). Supele și tocănițele sunt bune. Folosiți doar sare de mare pentru condiment; toate condimentele și aromele trebuie evitate, cu excepția cazului în care sunt testate individual.

Este posibil ca nivelul de glucoză din sânge să fie stabilizat cu mese mici și frecvente pe tot parcursul zilei. Rugați pacientul să pregătească patru amestecuri de „amestec de traseu” – nuci și fructe uscate – câte unul pentru fiecare zi (consultați tabelul principal pentru alegeri specifice de alimente). O rezervă de gustări sănătoase trebuie menținută peste tot: acasă, școală, birou și mașină.

Sfaturi și sugestii utile

Controlul simptomelor de sevraj și al reacțiilor alergene

Vitamina C tamponată cu calciu, potasiu și/sau magneziu este sugerată ca sursă zilnică de vitamina C pentru persoanele alergene. Aceste substanțe ajută la echilibrarea unui pH acid

al corpului și sunt valoroase pentru neutralizarea reacțiilor alergice neplăcute. Stabilizarea pH-ului ameliorează simptomele de sevraj de la alimente alergene și poftele care apar atunci când pacientul înlătură o dependență, fie că este vorba de zahăr, grâu, cafea, țigări, alcool sau un drog.

Pentru suplimentarea zilnică: începeți cu 1/8 linguriță de pulbere de vitamina C tamponată (sau o capsulă de 500 mg) în 1/2 cană de apă de trei ori pe zi (între mese și la culcare). Creșteți treptat doza cu 1/8 linguriță suplimentară (1 capsulă) per doză la fiecare 2 zile până când pacientul atinge toleranța intestinală - scaun moale, gaze sau diaree - moment în care doza este redusă. Pe măsură ce pacientul se îmbunătățește, necesarul de vitamina C va scădea probabil, iar doza poate fi redusă din nou.

Notă: Vitamina C tamponată nu trebuie luată în timpul meselor, deoarece poate neutraliza acidul gastric, care este de obicei deficitar la pacienții cu alergie și/sau intoleranță alimentară (vezi capitolul 53).

Pentru ameliorarea temporară a simptomelor sau pentru a neutraliza o reacție adversă, pacientul trebuie să amestece și să bea 1/2 linguriță de vitamina C tamponată în 1/2 cană de apă sau suc diluat. Produsele comerciale disponibile includ Klaire Labs Bi-carbs (vezi www.klairelabs.com), Cardiovascular Lab's Tri-salts (vezi www.cardiovascular-labs.com) și eticheta Alka Seltzer Gold (nu eticheta albastră, vezi www.alkaseltzer.com); dacă niciunul dintre aceste produse nu este disponibil, 1/2 linguriță de bicarbonat de sodiu în 1/2 cană de apă poate fi utilă.

Alergii de mediu

Dacă pacientul nu răspunde la dietă în timp util și toate celelalte posibilități au fost excluse, medicul trebuie să suspecteze sensibilități de mediu și/sau chimice. Primul pas în acest caz este eliminarea tuturor articolelor de toaletă parfumate, spray-urilor de cameră și soluțiilor de curățare în casă și la locul de muncă.

Asigurarea unui aport adecvat de proteine

Cele mai alergene alimente tind să fie cele mai bogate în proteine, prin urmare, trebuie avut grijă pentru a vă asigura că pacientul consumă cantități adecvate de proteine. Pacienții cu alergii alimentare multiple ar putea avea nevoie să fie îndrumați la un nutriționist cu experiență pentru a dezvolta o dietă echilibrată.

Răbdare

Clinicianul trebuie să fie deosebit de susținător și răbdător cu persoanele care au fost în tratament convențional pe termen lung. Ați putea fi primul medic care discută despre recompensele ascultării corpului lor și explică modul în care simptomele sunt modul în care organismul își comunică. A învăța să acorde atenție la ceea ce mănâncă și bea și la posibilele simptome adverse este o parte vitală a reînnoirii.

REFERINȚĂ

Rapp D. Copilul imposibil la școală, acasă. a 2-a ed. Buffalo, NY: Practical Allergy Research Foundation; 1989.

Manipularea țesuturilor moi: o privire de ansamblu asupra diagnosticelor și terapiilor

Tim Irving, DC, MS, LMT

P INTRODUCERE

Termenul „țesut moale” este un termen omniprezent și, uneori, vag. Fiecare profesie care se ocupă de mobilitatea, stabilitatea și funcția dinamică a sistemului neuromusculo-scheletic trebuie să includă proceduri diagnostice și terapeutice ale țesuturilor moi. Sistemele medicale și terapeutice, cum ar fi cele utilizate de medici naturisti, chiropracticieni, osteopati, alopați, kinetoterapeuți, terapeuți de masaj și psihoterapeuți centrați pe corp au toate propriile proceduri pentru identificarea și tratarea unei varietăți de disfuncții ale țesuturilor moi. În ciuda diferențelor, termenilor folosiți sau teoriilor susținute de fiecare profesie, toți sunt de acord într-o anumită măsură că disfuncția țesuturilor moi poate provoca și/sau indica boli, răni, activitate reflexă aberantă și modele de mișcare aberante, ale căror rezultate pot avea efecte minore sau profunde asupra sănătății individului. În plus, majoritatea profesioniștilor care diagnostichează și tratează disfuncția țesuturilor moi par să se refere la un fenomen comun: zone distincte, palpabile, de obicei sensibile, de aberații sau leziuni ale țesuturilor moi, care sunt fie direct, fie reflex legate de disfuncția locală sau de organ și/sau boala.1,2.

Gândurile, ideile și teoriile care stau la baza medicinei fizice evoluează; la fel sunt gândurile, ideile și teoriile fundamentale pentru diagnosticarea și terapia țesuturilor moi. O notă relevantă și interesantă din punct de vedere clinic este că multe sisteme de furnizare a asistenței medicale se deplasează către idei mai cuprinzătoare și holistice despre interrelația dintre multe celule, țesuturi, organe și sisteme pentru a obține și menține sănătatea și bunăstarea optime. Practicienii de medicină funcțională sau de stil de viață privesc diferitele sisteme ale corpului în mod ierarhic. Tratarea sistemelor „în amonte” sau mai sus pe o listă ierarhică de sisteme permite practicianului să optimizeze sănătatea individului fără a urmări simptomele.3 Terapeuții de mișcare și medicii care ajută la îmbunătățirea și stabilizarea mișcării se uită la modelele de mișcare în loc de mișcarea unică sau chiar dublă. Ideea că mișcarea se transmite doar de la originea musculară până la inserție a dispărut de mult, incompletă clinic și inferioară teoriilor recente, mai funcționale.4'6 Procedurile terapeutice și diagnostice ale țesuturilor moi evoluează în prezent; această evoluție are loc ca urmare a tratamentului clinic și a studiilor și a altor metode empirice.

Deși definiția de lucru a țesuturilor moi a inclus întotdeauna mușchii, ligamentele, tendoanele, fascia și multe altele, fiecare țesut individual a fost privit și adesea tratat ca o entitate separată, nu ca unități funcționale. A existat un impuls recent pentru a analiza grupurile funcționale de țesuturi moi. Idei precum „lanțuri”, „trenuri” și unități miofasciale

cuceresc lumea țesuturilor moi și se dovedesc a fi clinic superioare unora dintre ideile incomplete, mai vechi, mai reducționiste.7-9 Relațiile de tensiune sunt acum idei care pătrund în diagnosticul și terapiile țesuturilor moi. Coordonarea și percepţia musculară sunt privite mai degrabă ca funcţii ale acestor relații decât ca munca unui grup de mușchi și a unităților mioneurale respective.7'11

Terapia țesuturilor moi poate fi utilizată pentru a realiza următoarele:

Normalizați disfuncția țesuturilor moi în pregătirea manipulării articulare.12'14

Restabilirea integrității posturale sau funcționale; aceasta a fost una dintre utilizările primare ale terapiilor pentru țesuturi moi de secole, iar acum mulți se gândesc la asta mai mult în

termeni de restabilire a relațiilor sănătoase de tensiune în toate structurile integrate ale țesuturilor moi ale corpului.7'9,15.

• Funcționează ca parte a unei abordări cuprinzătoare a îngrijirii sănătății în care relațiile de tensiune și activitatea reflexă ulterioară, manifestată în țesuturile moi, sunt utilizate diagnostic și terapeutic. Acupuncturii au văzut în mod specific țesuturile moi, mai precis fascia, ca parte a fundației lor de diagnostic și tratament. Diverși autori din lumea acupuncturii au observat că punctele de acupunctură și planurile de țesut conjunctiv și țesut moale au o relație foarte intima și, uneori, nu se pot distinge.17'19.

p DEFINIȚIE: ȚESUT MOI FUNCȚIONAL

După cum sa menționat în introducere, gândurile, ideile și teoriile referitoare la diagnosticarea și manipularea țesuturilor moi evoluează. Sintagma „țesut moale funcțional" a fost folosită de acest autor și de alții. Ideea că mușchii, oasele, tendoanele, fascia și ligamentele sunt entități separate este o idee care, deși adevărată în sens histologic, nu este întregul adevăr în sens funcțional. O idee mai utilă clinic este că toate aceste structuri transmit tensiune. Unii dintre ei se contractă, alții rezistă tensiunii, alții fac loc tensiunii; concluzia este că toate răspund și transmit tensiune. Ceea ce mulți consideră vârful evoluției țesuturilor moi este că patologiile țesuturilor moi există atunci când transmiterea acestei tensiuni este alterată. Ca rezultat, diverși autori au dezvoltat idei care leagă toate țesuturile conjunctive și moi împreună din punct de vedere funcțional. Myers a dezvoltat ideea „Trenuri de anatomie", iar Stecco a dezvoltat idei care leagă țesuturile moi împreună funcțional prin unități motorii fasciale, centre de coordonare, centre de percepție și centre de fuziune. Ida Rolf a fost pe marginea acestor idei și a privit corpul fizic ca pe un transmițător de tensiune.7,8,9,32.

Luând ideea țesuturilor moi funcționale cu un pas mai departe – profesiile de fitness și performanță evoluează îndeaproape cu profesiile de manipulare clinică a țesuturilor moi pentru a dezvolta terapii de mișcare foarte integratoare și utile. Aceste terapii de mișcare fac puntea dintre tehnicile mai pasive de manipulare a țesuturilor moi și exerciții fizice. Multe tehnici eficiente de manipulare a țesuturilor moi includ mișcarea activă și mobilizarea

din partea pacientului și/sau a clientului. Aceste proceduri terapeutice, combinate cu mai multe intervenții pasive ale țesuturilor moi, se dovedesc a fi mai eficiente decât tehnicile pasive numai.33

p PATOLOGII ȚESUTURILOR MOALE

Multe dintre leziunile și disfuncțiile focale ale țesuturilor moi enumerate pot fi clasificate ca puncte miofasciale; unele sunt mai descriptive, în timp ce altele sunt terminologii folosite atunci când descriu un diagnostic. Acest autor consideră că este necesar să remarcă faptul că aceasta nu este o listă cuprinzătoare a potențialelor puncte și/sau leziuni ale țesuturilor moi, dar că majoritatea, dacă nu toate, leziunile țesuturilor moi se vor încadra în aceste categorii:

Puncte de oferta

Puncte de declanșare

Densificări fasciale

Tulpini/entorse

Fibroză

Aderențe

punctele reflexe ale lui Chapmann

Cercetătorii și clinicienii au folosit terminologie diferită pentru a descrie fenomene similare, ducând la confuzie cu ceea ce este în esență un model necomplicat. În musculatura și țesuturile conjunctive ale corpului, adesea în regiunile de origine și inserții ale mușchilor, punctele de țesut moale sunt adesea întâlnite în punctele motorii și în abdomenul muscular. Caracterul comun, în ciuda opiniilor diferite cu privire la criteriile de diagnostic și la modul în care acestea sunt evaluate, este zone palpabile, sensibile de structură alterată care rezultă din leziuni, anoxie, iritație, stres, activitate reflexă aberantă și/sau tipare de mișcare aberante. O altă caracteristică comună a acestor puncte este dimensiunea lor, care variază de la 0,5 până la 1,0 cm în diametru, și senzația lor, care este descrisă fie ca fiind mai dură sau mai fermă decât țesutul normal din jur, fie ca având o senzație de „edematos”, „mlaștină”, „fibroasă” sau „fibroasă”.34

Se observă adesea că aceste zone localizate de structură și funcție modificate apar în benzi de fibre tensionate, atât fasciale, cât și musculare. În toate cazurile, astfel de zone localizate sunt, într-o măsură mai mare sau mai mică, sensibile sau sensibile disproporționate cu cantitatea de presiune exercitată.35 Toate aceste puncte sunt potențiale „puncte declanșatoare”, dar numai acelea care, la presiune, sunt observate că trimit durerea sau alte simptome către o zonă îndepărtată (țintă) și care sunt recunoscute ca „familiare” individului, sunt clasificate ca astfel de puncte37.36.

Metode de identificare

În ciuda tuturor progreselor în imagistică, cea mai utilizată procedură clinică pentru identificarea patologiei țesuturilor moi este o combinație de mișcare, teste speciale (ortopedice) și palpare calificată. Utilizarea diagnostică a tiparelor de mișcare va fi discutată în secțiunea următoare; şi ele pot fi folosite pentru a localiza leziunile şi punctele focale ale ţesuturilor moi.16,38-40

Definițiile patologiilor țesuturilor moi menționate anterior pot și sunt dezbătute. Adesea, clinicienii numesc o leziune focală a țesuturilor moi un „punct declanșator", când mulți dintre noi l-ar numi un punct sensibil. De asemenea, densificările fasciale pot fi puncte sensibile, aderențe la punctele declanșatoare și/sau fibroză. Apoi există puncte reflexe care pot elucida probleme funcționale și patologice în și în jurul viscerelor; Punctele lui Chapmann sunt exemple de astfel de puncte.

Există o varietate de metode prin care modificările țesuturilor moi pot fi localizate prin palpare. Acestea includ următoarele:

Metode tradiționale de masaj — în principal conștientizarea palpativă în timpul diferitelor mișcări de masaj, cum ar fi effleurage, petrissage, tapotement și vibrație.

Tehnici specifice de palpare - cum ar fi cele dezvoltate de școlile de masaj, naturiste, chiropractice, kinetoterapie și osteopatie. Firul comun este dezvoltarea abilităților motorii fine și a conștientizării palpatorii, a căror bază este o cunoaștere solidă a anatomiei structurale și funcționale.

Tehnica neuromusculară — o metodă de evaluare și terapie combinată dezvoltată în anii 1930 de Stanley Lief, un medic naturist și chiropractic cu pregătire americană care lucrează în Europa.

Tehnici de distragere a atenției pielii, ciupire și alunecare.

Toate acestea, precum și alte metode de palpare pot fi utilizate pentru a identifica zonele de disfuncție locală a țesuturilor moi care pot fi fie surse, fie rezultate ale activității reflexe sau ale altor răspunsuri adaptative locale. Toate aceste tehnici sunt utilizate pentru a evalua și observa zonele cu anomalii de ton, textură și temperatură, precum și asimetria de dezvoltare și structurală.

Analiza informațiilor disponibile prezente în zonele localizate ale țesuturilor moi necesită luarea în considerare a unei varietăți de clasificări și sisteme. Este necesar să se examineze unele dintre sistemele care au descris aceleași modificări tisulare în moduri diferite, să se compare asemănările și diferențele dintre descrierile punctelor (zone discrete, de obicei sensibile, de structură și funcție modificată în țesutul moale) și semnificația diagnostică și terapeutică atribuită acestora.

Modele de mișcare aberante

După cum sa menționat în introducere, diagnosticul și terapia țesuturilor moi evoluează într-o paradigmă mai funcțională; cu această evoluție vine o călătorie în ideea că tiparele de mişcare îi vor ajuta pe clinicieni să elucideze disfuncția țesuturilor moi și leziunile focale.4'9,11,36.

Metode de identificare

Cea mai simplă descriere despre detectarea și diagnosticarea tiparelor de mișcare este că acestea sunt efectuate prin observare și mișcări ale pacientului (active și pasive). Toate tehnicile pentru acest tip de evaluare au acest lucru în comun; ce mişcări şi cum ar trebui efectuate sunt discutabile.

Modelele de mișcare plană simple, unice au fost evaluate de mulți.6,11 Acestea sunt adesea mai uşor de evaluat, dar relevanța lor a fost pusă sub semnul întrebării în ultimii 10 ani. Modelele de mișcare multiplanare au fost pretins mai bune, mai precise și mai relevante din punct de vedere clinic în evaluarea țesuturilor moi și a altor structuri neuromusculo-scheletale.4'9,36 Nu există nicio dovadă definitivă cu privire la care strategie și mișcările sunt cele mai relevante clinic. Clinicienii au început să folosească modele descrise ca „primitive" de Gray Cook și Kyle Kiesel.4,5 Clinicienii și autorii menționați mai sus au conceput o evaluare succintă și concisă a șapte mișcări. Aceste mișcări variază de la genuflexiuni adânci, la atingeri ale degetelor de la picioare, la fandari, la flotări și la ridicări active ale picioarelor drepte. Evaluarea acestor mișcări a primit un sistem de 3 puncte: 0 înseamnă că există durere cu modelul de mișcare; 1 este dificultatea de a o efectua chiar și după o corecție compensatorie; 2 este dificultatea de a o efectua fără compensația menționată, dar având capacitatea de a o efectua cu compensația menționată; iar 3 este capacitatea deplină și stabilitatea în timpul efectuării fiecărui model. Relevanța fiecărui tipar este speculativă și discutabilă. Gray36 a conceput o evaluare complexă a tiparelor de mișcare prin mișcări triplanare. Deși teoria din spatele evaluărilor sale este similară cu cea a lui Cook și a altora, procedurile sale sunt unice. Aceasta nu este o tehnică concisă și bine ambalată, dar mulți clinicieni văd rezultate excelente cu pacienții lor folosind teoriile și aplicațiile lui Gray.

Tehnici de manipulare a țesuturilor moi

Eforturile și tehnicile terapeutice pot fi îndreptate spre diagnosticarea și tratarea aspectelor mecanice ale disfuncției (traumă, încordare, tipare de mișcare aberante etc.) și spre utilizarea informațiilor disponibile din astfel de zone reflexe într-o abordare mai largă, holistică, a sănătății pacientului37.

Tehnicile generale, ritmice, sunt adesea folosite pe țesuturile moi pentru a ameliora disfuncția locală și/sau pentru a se pregăti pentru ajustarea ulterioară a structurii osoase. Există fire comune pentru fiecare tehnică; mulți folosesc mișcări de balansare și alte mișcări ritmice, compresie și compresie ischemică și o varietate de contacte (mâini, presiune digitală, coate și diverse dispozitive). În toate tehnicile disponibile pentru țesuturi moi, obiectivele sunt îmbunătățirea circulației și drenajului; eliberarea contracturii, fibrozei

și/sau aderenței; gamă mai mare de mișcare; scăderea durerii și îmbunătățirea mișcării; si stabilitate. Cele mai multe metode ale țesuturilor moi pot fi aplicate într-o manieră stimulatoare, precum și relaxantă sau inhibitoare, dar trebuie avut grijă pentru a preveni ca stimularea să devină iritație. Tabelul 47-1 reprezintă un studiu al diferitelor tehnici ale țesuturilor moi și o scurtă descriere a fiecăreia.

Potențialul manipulării țesuturilor moi

Profesiile care folosesc medicina manuală se confruntă cu o renaștere în tradiția evaluării, tratamentelor și terapiilor „practice". Sistemul musculo-scheletic este atât cel mai mare consumator de energie, cât și cel mai mare organ de intrare senzorială din organism. Această mașinărie primară a vieții a fost mult timp neapreciată în termeni terapeutici. Dezvoltarea unor metode precum încordarea/contrasolicitarea, tehnica energiei musculare, manipularea fascială, terapia punctului de declanșare și tehnica și cercetarea neuromusculară, precum și alte sisteme reflexe, asigură că potențialul diagnostic și terapeutic al țesuturilor moi este din ce în ce mai recunoscut și utilizat.

TABELUL 47-1 Tehnica generală de manipulare a țesuturilor moi

Korr, principalul cercetător osteopat al celei de-a doua jumătate a secolului al XX-lea, a rezumat o altă implicație vitală a disfuncției țesuturilor moi - interferența cu mecanismele de transport axonal - astfel:

„Orice factor care determină dereglarea mecanismului de transport în axon sau care modifică cronic calitatea sau cantitatea substanțelor transportate axonal ar putea determina ca influențele trofice să devină dăunătoare. Această modificare, la rândul său, ar produce aberații de structură, funcție și metabolism, contribuind astfel la disfuncție și boală. Aproape sigur, printre acești factori nocivi se numără și deformarea nervilor și a rădăcinilor, cum ar fi compresia, întinderea, angularea și torsiune, despre care se știe că apar prea frecvent la om și care sunt de natură să perturbe mecanismele de transport interaxonal, microcirculația intraneurală și bariera sânge-nerv. Structurile neuronale sunt deosebit de vulnerabile în trecerea lor peste articulațiile extrem de mobile, prin canalele osoase, foramenele intervertebrale, straturile fasciale și mușchii contractați tonic. Multe dintre aceste deformații induse biomecanic sunt, desigur, supuse ameliorării și corectării manipulative. "41

P REZUMAT

Acest sondaj a atins câteva dintre numeroasele moduri în care disfuncția țesuturilor moi poate afecta economia organismului în ansamblu. Manipularea țesuturilor moi este o modalitate importantă de diagnostic și tratament și ar trebui considerată o parte integrantă a practicii oricărui medic sau practician a cărui intenție este să aibă grijă de întreaga persoană. Deși există o mare varietate de proceduri de evaluare, diagnostic și tratament, există fire comune care transcend diferențele dintre acestea.

REFERINȚE

Lewit K. Terapia manipulativă în reabilitarea sistemului motor. Boston, MA: Butterworths; 1985.

Baldry P. Acupunctură, puncte de declanșare și dureri musculo-scheletice. Londra: Churchill Livingstone; 1993.

Jones DS, ed. Manual de medicină funcțională. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcțională; 2005.

Cook G. Corp atletic în echilibru. Champaign, Il: Cinetica umană; 2003:232.

Cook G, Burton L, Kiesel K și colab. Mișcare: sisteme funcționale de mișcare: screening, evaluare, strategii corective. Aptos, Calif: On Target Publications; 2010:407.

Sahrmann S. Sindroame de afectare a sistemului de mișcare ale extremităților, coloanei vertebrale cervicale și toracice. St. Louis; 2010:568.

Stecco L. Manipulare fascială pentru dureri musculo-scheletale. Padova, Italia: Piccin; 2004:251.

Stecco C, Stecco L. Manipularea fascială: parte practică. Padova, Italia: Piccin; 2009:364.

Myers TW. Trenuri de anatomie: meridiane miofasciale pentru terapeuți manuali și de mișcare. a 2-a ed. New York: Churchill Livingstone; 2008.

Liebenson C. Reabilitarea coloanei vertebrale. a 2-a ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Janda V. Introducere în patologia funcțională a sistemului motor. Proceedings of the VII Commonwealth and International Conference on sport. Fizionomii alte sport. 1982;3:39-41.

Hartman L. Manual de tehnică osteopatică. Londra: Hutchinson; 1985.

DiGiovanna E, ed. O abordare osteopatică a diagnosticului și tratamentului. Philadelphia: Lippincott; 1991.

Greenman P. Principiile medicinei manuale. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.

Rolf I. Rolfing: integrarea structurilor umane. New York: Perennial Library, Harper and Row; 1977.

Chaitow L. Tehnica neuromusculară. Rochester, VT: Thorsons; 1980.

Langevin HM, Churchill DL, Fox JR, et al. Dovezi ale implicării țesutului conjunctiv în acupunctură. Jurnalul FASEB. 2002;16:872-874.

Langevin HM, Yandow JA. Relația punctelor și meridianelor de acupunctură cu planurile țesutului conjunctiv. Anatom Rec (Anat nou). 2002;269:257-265.

Ma YT, Ma M, Cho ZH. Acupunctura biomedicală pentru managementul durerii: o abordare integrativă. New York: Churchill Livingstone; 2005.

Hernandez-Reif M, Ironson G, Field T, et al. Pacienții cu cancer de sân au îmbunătățit funcțiile imune și neuroendocrine în urma terapiei prin masaj.

J Psihosom Res. 2004;57:45-52.

Field T, Grizzle N, Scafidi F, et al. Efectele terapiilor de masaj și relaxare asupra mamelor adolescente deprimate. Adolescenţă. 1996;31:903-911.

Field T, Schanberg S, Kuhn C, et al. Adolescenții bulimici beneficiază de terapie prin masaj. Adolescenţă. 1998;33: 555-563.

Underdown A, Barlow J, Chung V, et al. Intervenție de masaj pentru promovarea sănătății mentale și fizice la sugarii sub

şase luni. Cochrane Database Syst Rev. 2006;4:CD002892.

Cannon W. Schimbări corporale în durere, foame, frică și furie: o relatare a cercetărilor recente privind funcția excitației emoționale. Appleton: New York; 1915.

Cannon W. Înțelepciunea trupului. New York: Norton; 1932.

Waersted M, Eken T, Westgaard RH. Activitatea unității motorii psihogene: un posibil mecanism de leziune musculară studiat la un subiect sănătos. J Dureri musculo-scheletale. 1993;1:185-190.

Du Ruisseau P, Tache Y, Selye H, et al. Efectele stresului cronic asupra eliberării hormonilor hipofizari induse de hemi-extirparea combinată a tiroidei, suprarenalei și ovarelor la șobolani. Neuroendocrinol. 1977;24: 169-182.

Field T, Hernandez-Reif M, Diego M, et al. Cortizolul scade, iar serotonina și dopamina cresc după masaj. Int J Neurosci. 2005;115: 1397-1413.

Nerbass FB, Feltrim MI, Souza SA, et al. Efectele terapiei prin masaj asupra calității somnului după operația de bypass a arterei coronare. Clinici (Sao Paulo). 2010;65:1105-1110.

Smith MJ, Selye H. Stresul: reducerea efectelor negative ale stresului. Am J Nurs 1979;79:1953-1955. Seyle H. Stresul vieții. New York: McGraw-Hill; 1976.

Selye H. Stresul și medicina holistică. Fam Community Health. 1980;3:85-88.

Rolf I. Rolfing: integrarea structurilor umane. New York: Perennial Library, Harper and Row; 1977.

Petersen T, Larsen K, Nordsteen J. Metoda McKenzie în comparaţie cu manipularea atunci când este utilizată ca adjuvant la informaţii și sfaturi la pacienţii cu dureri de spate care se prezintă cu centralizare sau periferizare. Un studiu randomizat controlat. Coloana vertebrală. Publicat online

27 februarie 2011.

Travell J, Simons D. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual; volumul 1 și 2. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Mennell JM. Utilizarea terapeutică a frigului. J Am Osteopat Asoc. 1975;74: 1146-1158.

Gray G. Gray Institute - Științe funcționale aplicate. http://www.grayinstitute. com. Accesat 3/10/11.

Jones L. Tulpina și contrasolicitarea. Colorado Springs, CO: Academia Americană de Osteopatie; 1981.

Mitchell Jr FL. Formarea și măsurarea alfabetizării senzoriale în relație cu diagnosticul osteopatic structural și palpator. J Am Osteopat Asoc. 1976;75:874-884.

Ebner M. Masajul țesutului conjunctiv: teorie și aplicare terapeutică. Edinburgh: E&S Livingstone; 1962.

Dvorak J, Dvorak V. Medicină manuală: diagnostic. New York: Thieme-Stratton; 1984.

Korr IM. Măduva spinării ca organizator al proceselor bolii. IV. Transportul axonal și funcția neurotrofică în relație cu disfuncția somatică. J Am Osteopat Asoc. 1981;80:451-459.

Spiritualitate și Vindecare

Lara Pizzorno, MDiv, MA, LMT

puterea, perspicacitatea și bucuria, dar și cercetările științifice recente au făcut, în sine, o poziție atât de necritică nu numai irațională, ci iresponsabilă din punct de vedere medical.

P BAMENUL CONCEPTUAL PENTRU EFICACITATEA SPIRITULUI ÎN VINDECAREA

Există dovezi semnificative că, pentru a folosi terminologia descriptivă inventată de Dr. Larry Dossey, trăim într-un univers nonlocal și suntem, la nivelul nostru cel mai profund, ființe nonlocale noi înșine. În aerul rarefiat al fizicii cuantice, precum și într-o serie de experiențe comune care nu se vor încadra perfect în limitele raționalismului reducționist, cum ar fi deja vu, sincronicitățile, premonițiile și experiențele apropiate de moarte, dovezile sugerează în mod clar că o Forță Creativă Inteligentă se manifestă în tot universul, inclusiv

pe noi, și că această Forță, la care eu mă refer local, nu este puncte în spațiu. sau corpuri) sau chiar la momente unice în timp. În ciuda progreselor recente în genomică, abia am început să zgâriem suprafața Cine și ceea ce suntem cu adevărat.

În cărțile sale, Healing Beyond the Body și Reinventing Medicine, Dr. Dossey oferă un cadru conceptual care integrează trecutul medicinei moderne, oferind în același timp o perspectivă asupra viitorului acesteia. Dossey împarte istoria medicinei științifice în trei epoci, pe care le numește Era I, Era II și Era III.

Era I, prima eră medicală științifică, care a început în jurul anului 1860, este generată de legile clasice ale materiei și energiei, modelul mecanicist al universului prezentat de Sir Isaac Newton care întemeiază fizica newtoniană. Potrivit acestui punct de vedere, întregul univers este un vast mecanism de ceas care funcționează conform principiilor deterministe, cauzale. În Era I, realitatea este compusă din energie și materie, iar mintea este considerată un artefact, o amăgire produsă de reacțiile chimice care au loc în creier.

Era I – medicina materialistă, mecanicistă – continuă să funcționeze ca fundament conceptual al practic tuturor formelor de medicină modernă de astăzi – medicamente (alopate sau „verzi"), chirurgie, radiații, resuscitare cardiopulmonară, chiropractică, nutriție, vitamine, terapie genetică, manipulare ADN, transplanturi de organe, clonare etc. – orice formă de terapie care se concentrează exclusiv pe efectele corpului. Evident, medicina Epocii I este de natură locală – restrânsă în timp și spațiu – și nu poate explica o gamă largă de fenomene, cum ar fi efectul placebo, boli psihosomatice (de exemplu, tulburare de stres post-traumatic) sau influența credinței (materialism, precum și credințe spirituale) asupra corpului.

După cel de-al Doilea Război Mondial, Epoca a II-a, ceea ce numim acum medicină minte-corp (deși un termen mai precis ar fi medicina creier-corp, deoarece această viziune rămâne localizată și materialistă) a început să prindă contur. Jean-Martin Charcot, marele neurolog din secolul al XIX-lea, a studiat reacțiile isterice și efectul sugestiei asupra funcției corporale. Freud, un student al lui Charcot, a extins aceste idei și a subliniat influența inconștientului asupra sănătății și comportamentului.

Deși până la mijlocul secolului al XX-lea, majoritatea autorităților au decis că mintea sau conștiința nu erau necesare, iar termenii erau pur și simplu simboluri redundante pentru creier, a devenit evident prin intermediul bolii psihosomatice că creierul afectează într-adevăr corpul. Hans Selye a demonstrat că șobolanii și șoarecii închiși în spații apropiate și supuși factorilor de stres din mediu pe care nu i-au putut nici prezice, nici controlați (de exemplu, zgomote puternice intermitente sau șocuri electrice) au dezvoltat ulcerații gastrointestinale, hipertensiune și boli de inimă și au murit adesea.

Apoi, cercetările asupra efectului placebo au demonstrat că prin sugestie, așteptări și gândire pozitivă, mintea ar putea avea efecte atât benefice, cât și negative asupra corpului. Deși este considerat nenorocirea cercetătorilor care au conceput studiul dublu-orb pentru a încerca să-i elimine efectele, placebo nu numai că nu va dispărea, dar unii cercetători

estimează că răspunsul placebo este responsabil pentru 30% până la 50% din efectul multor medicamente și până la 100% din anumite proceduri chirurgicale. 2002, care a comparat sunătoare cu Zoloft și placebo, și o alta, o meta-analiză a studiilor cu antidepresive între 1979 și 1996, publicată în mai 2002. În primul studiu, sunătoarea a vindecat complet 24% dintre persoanele depresive care au primit-o, Zoloft a vindecat și a vindecat pe deplin 222%%, și a vindecat complet. Meta-analiză a fost realizată de psihiatrul din Seattle Arif Khan, care a studiat efectul placebo în 96 de studii depuse la Food and Drug Administration și a constatat că în 52% dintre acestea, efectul antidepresivului, fie el botanic sau farmaceutic, nu a putut fi diferențiat de cel al placebo. Câteva alte recenzii publicate recent în JAMA au remarcat că, în tratamentul depresiei, efectul placebo pare să fie în creștere. Procente mai mari de oameni au avut tendința să se îmbunătățească cu placebo în timpul studiilor cu antidepresive în 2000 decât în 1981.8-14.

Experimentele imagistice, în timpul cărora au fost efectuate scanări imagistice prin rezonanță magnetică pentru a evalua activitatea regională a creierului ca răspuns la stimuli dureroși, după ce subiecții au fost pregătiți să aibă așteptări pozitive sau negative, au arătat că așteptări diferite fac ca rețele cerebrale diferite să fie activate după același stimul. Efectul analgezic care însoțește așteptările pozitive a fost asociat cu activitatea în cortexul cingulat anterior pregenual, o regiune cheie a creierului pentru controlul autonom și stocarea amintirilor emoționale. Așteptarea negativă, care a inversat complet efectul analgezic al medicamentului opioid anti-durere remifentanil, a fost asociată cu o activitate crescută în hipocamp, o zonă a creierului care joacă un rol central în memorie și anxietate legată de durere.15

Un studiu controlat randomizat, single-orb, efectuat cu pacienți care se confruntă cu sindromul colonului iritabil (IBS) a investigat dacă efectele placebo ar putea fi dezagregate în două componente principale - ritualul placebo singur (acupunctura simulată în acest studiu) și ritualul placebo plus o relație de susținere pacient-medic. Constatările cheie au concluzionat că (1) efectele placebo autentice ar putea fi semnificative din punct de vedere statistic și clinic în timp într-o populație clinică și (2) relația pacient-medic a fost cea mai solidă componentă a efectului placebo.16

Cel mai recent, un mic studiu clinic pilot la pacienții cu IBS a demonstrat că chiar și pastilele placebo etichetate deschis drept placebo au condus la o îmbunătățire clinică robustă. Că efectele placebo pot fi obținute fără înșelăciune are implicații enorme pentru îngrijirea clinică. O implicație a acestor studii este că contextul de vindecare oferit de o relație îngrijitoare medic-pacient poate aduna forțe extrem de puternice în creier, forțe cel puțin la fel de puternice ca un medicament opiaceu administrat intravenos.17

Aceste studii sugerează cu tărie că avem multe de învățat din medicina minte-corp (sau medicina Epocii II în cadrul euristic al lui Dossey). Cu toate acestea, deși medicina Epocii a II-a a depășit granițele materialiste ale fizicii newtoniene pentru a include orice terapie care subliniază efectele conștiinței individului, acest medicament, deși recunoaște mintea ca un factor important în vindecare, restrânge activitatea conștiinței în interiorul corpului

individului. Terapiile din era II includ psihoneuroimunologie, consiliere, hipnoză, biofeedback, terapii de relaxare, grupuri de sprijin etc.

Medicina astăzi rămâne o combinație a erelor I și II - de exemplu, pacienții cu cancer primesc consiliere psihologică împreună cu chimioterapie, intervenții chirurgicale, vitamine și consiliere nutrițională. În bolile de inimă, managementul stresului este utilizat împreună cu manipulări alimentare, blocante Ș sau medicamente cu statine și chirurgie de bypass coronarian. Principala concluzie aici este că atât Epocile I, cât și Epocile II sunt descriptive ale unui univers în care mintea sau conștiința este localizată și echivalată cu creierul individual. Se presupune că conștiința este un produs secundar al chimiei și fiziologiei creierului – în ciuda faptului că nimeni nu știe cum „facă" creierul mintea, sau chiar dacă o știe. După cum au observat un număr de filozofi și fizicieni moderni, nimeni nu are nici cea mai mică idee cum mintea sau conștiința pot apărea din orice material. Nimeni nu știe măcar cum ar fi să ai cea mai mică idee despre cum orice material ar putea fi conștient. Pentru a-l cita pe fizicianul Niels Bohr, „Desigur, nu putem găsi nimic în fizică sau chimie care să aibă nici măcar o legătură îndepărtată cu conștiința."18

Când Descartes a rostit celebrul său dicton „Cred, deci sunt", a văzut creierul ca pe un traductor de semnal, un echipament prin care a fost primită intrarea Minții, în special în glanda pineală, și de aici a fost transmisă în planul material. Deși dualismul descartezian a fost folosit nu numai pentru a bifurca realitatea, ci și pentru a respinge orice nu este perceptibil prin simțuri, acesta este exact opusul a ceea ce Descartes a susținut de fapt că este adevărul despre realitate. Pentru Descartes, lumea materială și simțurile noastre nu sunt de încredere, în timp ce Mintea (nu creierul) pe de altă parte, este singura asigurare de bună credință a existenței noastre.

Pentru a rezuma, Era I a subliniat o abordare complet fizică, bazată pe corp a sănătății și bolii, pe care Era II a extins-o prin recunoașterea efectelor minții – deși mintea este de obicei (și fără fundație științifică) echivalată cu creierul, iar efectele minții-corp rămân limitate la interiorul fiecărui individ – propria minte afectând doar propriul corp. Această restricție este ținta deschiderii și extinderii ulterioare care are loc în Era a III-a, unde Dossey crede că dovezile din fizica actuală și propria noastră experiență ne împing ferm, deși lovind și țipând, la transformarea paradigmei.

Era a III-a, medicina non-locală, se bazează pe fizica cuantică actuală, care descrie o lume în și prin care Energia Unică, la care mă voi referi ca Minte, Dumnezeu sau Spirit, se mișcă nelimitată de timp sau spațiu. În ultimii 50 de ani, fizicienii au stabilit cu fermitate că atomii și electronii se comportă nonlocal, iar acest lucru sugerează că nonlocalitatea este adevărul care stă la baza lumii vizibile pe care o locuim și, prin urmare, neapărat și adevărul nostru.

Debutul științific al universului non-local a avut loc în 1935, când Albert Einstein, Boris Podolosky și Nathen Rosen au publicat faimoasa lucrare, „Descrierea mecanică cuantică a realității fizice poate fi considerată completă?" Ei au subliniat că, în anumite condiții, fotonii declanșați în direcții opuse cu viteza luminii ar putea încă să aibă o conexiune între ei, o conexiune pe care Einstein a descris-o ca o „acțiune fantomatică la distanță" și care l-a

deranjat foarte mult, deoarece ar permite posibilitatea ca mesajele să fie trimise mai repede decât viteza luminii. Deoarece, conform teoriei relativității, este imposibil ca o conexiune informațională să fie menținută între două puncte care se retrag unul de celălalt cu viteza luminii, Einstein – în mod eronat așa cum știm acum – a concluzionat că ceva nu era fundamental în neregulă cu teoria cuantică.

În 1964, fizicianul John Bell de la Organizația Europeană pentru Cercetare Nucleară (CERN) a demonstrat teorema inegalității de anvergură cunoscută acum sub numele de Teorema lui Bell și a descris riguros consecințele acțiunii lui Einstein la distanță. Teorema lui Bell a sugerat că, dacă un experiment care implică protoni care se declanșează în direcții opuse, atunci, potrivit unui alt fizician câștigător al Premiului Nobel, Brian Josephson, „trebuie să existe un mecanism prin care setarea unui dispozitiv de măsurare poate influența citirea unui alt instrument, oricât de îndepărtat este."19

Experimentele de fizică adecvate care testează această presupunere au fost efectuate în mai multe laboratoare din întreaga lume: de Freeman și Clauser la Berkeley în 1972, de Aspect și colegii săi la Paris în 1982 și de Gisin de la Universitatea din Geneva în 1997. Ceea ce au arătat toate aceste experimente este că atunci când se măsoară polarizarea unei perechi de fotografii în direcții diferite, călătorind în aceleași direcții de fotografie, polarizarea unui foton pare a fi alterată prin simplul act de observare a celuilalt, chiar și atunci când fotonii sunt larg separați pe distanțe de câțiva kilometri. În rezumat, experimentele de laborator au confirmat că există o corelație non-locală între fotoni, o corelație pe care fizicianul David Bohm, în manualul său de fizică, The Undivided Universe, o numește „interconexiune cuantică".20

Deși imaginea noastră „realistă" naivă a realității noastre este una în care indivizii separați își ocupă propriile puncte bine circumscrise în spațiu-timp, fizica modernă, în ultimii 30 de ani, a afirmat că acest concept este incorect. Viziunea fizicianului cuantic este că trăim într-o realitate non-locală în care putem fi afectați de evenimente îndepărtate în spațiu și timp de conștientizarea noastră obișnuită.

O avalanșă de date susține acest punct de vedere. Această cercetare include experimente recent declasificate ale Agenției Centrale de Informații, desfășurate în timpul Războiului Rece, care implică vizualizarea de la distanță, care au fost efectuate la Institutul de Cercetare Stanford, precum și literalmente milioane de experimente la Princeton Engineering Anomalies Research Facility (PEAR) care demonstrează că indivizii pot afecta mental funcția dispozitivelor electronice sensibile nu numai indiferent de distanță, ci și în viitor. Când sunt aplicate individului, aceste date sugerează în mod clar că suntem în mod fundamental ființe nelocale pentru care granițele acceptate impuse de spațiu și timp nu sunt limitările ineluctabile pe care le-am definit ca fiind. După cum a spus David Bohm, „Fiecare persoană cuprinde ceva din spiritul celuilalt în conștiința sa. În adâncul conștiinței omenirii este una. Aceasta este o certitudine virtuală. . . iar dacă nu vedem asta este pentru că ne orbim de asta."21

Studii recente au demonstrat că celulele epiteliale intestinale pot induce un comportament sincron în celulele vecine care au fost separate mecanic și nu pot comunica prin mecanisme chimice sau electrice. Acest sistem de semnalizare a comunicațiilor nechimice, neelectrice (nelocale) poate juca nu numai un rol în răspunsurile celulare sincrone, adecvate stimulului la stimuli nocivi, dar poate, de asemenea, să dea sens unui număr de comportamente celulare imposibil de explicat doar pe baza sistemelor convenționale de semnalizare celulară.22

Dovezile din fizica cuantică indică o Energie Creativă, Inteligența sau Mintea Unică ca fiind fundamentale, transcendend mintea fizică sau ego-ul și prezente peste tot atât în spațiu, cât și în timp. Într-un sens foarte real, fizicienii universului descriu acum este harta pe care apare o nouă viziune asupra lumii. Ei sunt cartografii exploratori ai unei noi viziuni asupra conștiinței, o viziune care forțează o schimbare semnificativă în presupunerile noastre despre natura minții noastre și relația acesteia cu corpul nostru fizic.

Adevărul este că nicio descriere localizată, mecanicistă, a ceea ce se întâmplă în creier nu poate arunca vreo lumină asupra motivului pentru care există conștiința. Potrivit fizicianului și astronomului David Darling, există un motiv foarte simplu pentru aceasta: „Creierul nu produce deloc conștiință, la fel cum un televizor nu creează programele care apar pe ecranul său. Dimpotrivă, creierul filtrează și restricționează conștiința, la fel cum simțurile noastre limitează totalitatea experienței la care altfel am putea avea acces.”18 Această viziune este secundată de filozoful Michael Grosso care descrie relația dintre conștiință sau minte și creier ca fiind oarecum analogă cu cea dintre un radio și undele radio. Radioul nu produce unde radio, ci pur și simplu le detectează, le transmite și le filtrează. Dacă radioul tău se defectează, nu rezultă că sunetele pe care le ascultai au încetat să mai existe. Pur și simplu încetează să mai fie detectabile.23

În Era a III-a, mintea este recunoscută a fi mai mult decât creierul, deoarece o cantitate copleșitoare de date științifice demonstrează că mintea poate face lucruri pe care creierul nu le poate face, cum ar fi acționarea de la distanță față de corp și în afara timpului prezent. Medicina Epocii a III-a recunoaște că un aspect al minții tale nu este limitat la corpul tău, creierul tău sau acest moment în timp, ci este legat de Minte cu un „M” majuscul, aspectul infinit, etern al Conștiinței, care este o parte naturală a ceea ce suntem în esență. Pe lângă cercetările efectuate la Stanford și Princeton, acest aspect al ființei noastre a fost demonstrat în numeroase studii care dezvăluie că vindecarea poate fi realizată la distanță prin gânduri, intenții și rugăciuni directe, iubitoare, pline de compasiune pentru alții, chiar și pentru cei care nu sunt conștienți de aceste eforturi pentru bunăstarea lor.

-S EFECTELE VINDECĂTORII ALE RUGĂCIUNII — DOVĂ A ACTIVITĂȚII NONLOCALE A CONȘTIINȚEI

Un număr mare de dovezi științifice credibile arată că mintea îndreptată în rugăciune poate funcționa la distanță pentru a schimba procesele fizice într-o varietate de organisme. Pe lângă oameni, subiecții studiului au inclus apă, enzime, bacterii, ciuperci, drojdie, globule roșii, celule canceroase, celule stimulatoare cardiace, semințe, plante, alge, larve de molii,

șoareci și pui - o gamă largă de entități al căror răspuns este foarte puțin probabil să se datoreze efectului placebo.

Procesele influențate includ activitatea enzimelor, ratele de creștere a globulelor albe leucemice, ratele de mutație ale bacteriilor, germinația și ratele de creștere ale diferitelor semințe, rata de ardere a celulelor stimulatoare cardiace, rata de vindecare a rănilor, scăderea dimensiunii gușilor și a tumorilor, scăderea timpului necesar pentru a se trezi din efectul anesteziei autonome, precum rata de anestezie a pielii, hemoliza celulelor roșii din sânge și nivelul hemoglobinei.24

După cum a menționat Dossey într-un articol publicat în Explore în 2008, intitulat „Cercetarea vindecării: ceea ce știm și ceea ce nu știm", aproximativ opt analize sistematice sau meta-analize ale studiilor care implică intenții de vindecare și rugăciune au fost publicate în reviste revizuite de colegi; toți în afară de unul au ajuns la concluzii pozitive. Cea mai amănunțită analiză până în prezent este o revizuire din 2003 realizată de Jonas și Crawford, în care au analizat datele din 2200 de rapoarte publicate, inclusiv 122 de studii de laborator, 80 de studii randomizate controlate, 128 de rezumate sau recenzii, 95 de rapoarte de studii observaționale și studii nerandomizate și 271 de rapoarte de caz, studii descriptive și conservatoare25. este o dovadă care sugerează că mintea și materia interacționează într-un mod care este în concordanță cu ipotezele vindecării la distanță. Intenția mentală are efecte asupra sistemelor aleatoare nevii (cum ar fi generatoarele de numere aleatoare) și poate avea efecte asupra sistemelor vii."26

Dossey se concentrează asupra semnificației cheie a acestei concluzii: dacă intenția mentală poate afecta sisteme aleatoare nevii, aceasta sugerează că conștiința este de natură non-locală, o constatare care are implicații mult dincolo de a fi pur și simplu „un nou instrument în punga neagră a medicului".25

După cum notează Dossey, „Dacă examinăm gama de categorii analizate de Jonas și Crawford, găsim efecte de intenționalitate la nivel macroscopic, ca în studiile de vindecare care implică persoane întregi; la nivel de țesut, ca în studiile care implică populații de diferite tipuri de celule; la nivel microbian, ca în studiile care implică rate de creștere a bacteriilor, drojdiilor și ciupercilor; la nivel molecular, ca în studiile care implică cinetica enzimatică și reacții biochimice; și la nivel subatomic, ca în generatoarele de evenimente aleatorii în care oamenii încearcă să influențeze distribuția unilor și a zerourilor. Faptul că efectele intenționalității sunt demonstrate în acest spectru enorm al naturii, de la macrolume la mezolume la microlume, sugerează că am descoperit un principiu general, omniprezent în natură - capacitatea intenționalității de a schimba lumea. Aplicarea ei în domeniul sănătății este evidentă.25

DOMENIILE SPECIFICE ÎN CARE RUGAȚIUNEA ȘI ACTIVITATEA RELIGIOASĂ S-A DEDAT EFICACE LA OM

Boli Cardiovasculare

Epidemiologul social, Jeff Levin, PhD, cercetător senior al National Institutes of Health, este recunoscut ca unul dintre cercetătorii de frunte în domeniul spiritualității și sănătății. În cartea sa, God, Faith and Health, Levin oferă o privire de ansamblu asupra studiilor publicate care oferă dovezi convingătoare pentru legătura dintre sănătate și un spectru larg de credințe și practici spirituale, inclusiv rugăciunea, participarea la slujbe religioase, meditația și credința într-o realitate spirituală (adică Dumnezeu sub orice nume).4

Ca student absolvent în primul an la Școala de Sănătate Publică a Universității din Carolina de Nord din Chapel Hill, Levin a devenit intrigat de două articole care au găsit o legătură surprinzător de semnificativă între spiritualitate și bolile de inimă, o legătură care rămâne una dintre cele mai bine cercetate domenii ale efectelor pozitive ale comportamentului religios asupra sănătății.

În Dumnezeu, credință și sănătate, Levin a remarcat că în 2001, literatura medicală conținea mai mult de 50 de studii în care practicile religioase s-au dovedit a fi protectoare pentru o gamă largă de afecțiuni legate de bolile de inimă: moartea din cauza bolilor sistemului circulator; incidența bolilor cardiace aterosclerotice și deces; incidența infarctului miocardic și deces; incidența bolilor coronariene, prevalența și decesul; moartea bolilor cardiace reumatice, nereumatice și hipertensive; incidența anginei pectorale; prevalența calcificării aortice; deces din cauza endocarditei cronice; și incidența a numeroși factori de risc, inclusiv colesterolul, lipidele, aportul caloric și de grăsimi și trigliceridele.

Efectele protectoare oferite de credința și/sau practica religioasă pe care Levin le citează dintr-o serie de studii sunt departe de a fi nesemnificative:

Oamenii de știință de la Centrul de Statistică a Sănătății din Missouri au descoperit că rata deceselor din cauza bolii cardiace ischemice la membrii Bisericii Reorganizate a lui Isus Hristos a Sfinților din Zilele din Urmă a fost cu 20% mai mică decât cea a altor locuitori din Missouri.

Anchetatorii de la Universitatea din Colorado, Universitatea Case Western Reserve și Universitatea Johns Hopkins au studiat tiparele ratei de deces în poporul Amish din Ordinul Vechi din Indiana, Ohio și Pennsylvania. Bărbații cu vârsta cuprinsă între 41 și 69 de ani au avut o rată de deces cu 35% mai mică din cauza bolilor sistemului circulator decât bărbații non-Amish de aceeași vârstă.

O echipă de la Universitatea din Utah a descoperit că în rândul mormonilor, rata deceselor din cauza bolii cardiace ischemice a fost cu 35% mai mică decât cea a non-mormonii, iar mormonii aveau, de asemenea, un risc mai scăzut de deces din cauza bolilor cardiace hipertensive și reumatice.

• Cercetătorii de la Institutul de Medicină Socială din Utrecht au descoperit că adventiştii de ziua a şaptea aveau un risc cu 57% mai mic de deces din cauza bolii cardiace ischemice decât neadventiştii.

În plus față de aceste studii care se concentrează asupra comunităților cu practici de stil de viață bine-cunoscute care promovează sănătatea, un studiu care nu se limitează la un anumit grup religios a găsit, de asemenea, o asociere inversă între frecvența prezenței religioase și ratele bolii aterosclerotice atât la bărbați, cât și la femei.27 Chiar și după ce au luat în considerare efectele fumatului, statutul socioeconomic și duritatea apei, riscul pentru ateroscleroză în rândul bărbaților care suferă de ateroscleroză a fost mai puțin frecvent decât 40% în rândul bărbaților. bărbați care frecventau rar la biserică. Riscul de a muri din cauza bolilor de inimă în rândul femeilor a fost de aproximativ de două ori mai mare în rândul celor care frecventau la biserică puțin frecvent, în comparație cu cei care frecventau la biserică săptămânal sau mai mult.

Boala coronariană

Poate că cercetarea care a forțat cel mai decisiv problema recunoașterii și încorporării naturii noastre non-locale în practica medicinei a avut loc în 1988 în Unitatea de îngrijire coronariană de la Spitalul General San Francisco, când cardiologul Randolph Byrd a efectuat un studiu privind efectele rugăciunii la distanță asupra vindecării. studiază efectul rugăciunii asupra tratamentului. Pe o perioadă de 10 luni, un computer i-a repartizat pe cei 393 de pacienți care au acceptat să participe fie unui grup pentru care s-a rugat de către grupurile de rugăciune la domiciliu (192 de pacienți), fie unui grup de control care nu a primit acest sprijin de rugăciune (201 pacienți).

Studiul a fost randomizat și dublu-orb, astfel încât nici pacienții, nici asistentele și nici medicii nu știau care pacienți se află în ce grup. Byrd a recrutat membri ai mai multor grupuri protestante și romano-catolice din toată țara pentru a se ruga. Persoanelor care se roagă li s-a dat prenumele pacienților lor și o scurtă descriere a diagnosticului și stării lor și li s-a cerut să se roage în fiecare zi, dar nu li s-au dat instrucțiuni despre cum să facă acest lucru. Fiecare persoană s-a rugat pentru mulți pacienți diferiți, așa că fiecare pacient avea între cinci și șapte persoane care se roagă pentru el sau ea.

Zece luni mai târziu, când rezultatele au fost evaluate, Byrd a prezentat o provocare semnificativă pentru status quo-ul medical. Pacienții care au primit sprijin în rugăciune au fost de cinci ori mai puțin probabil să necesite antibiotice (3 față de 16 pacienți); de trei ori mai puțin probabil să dezvolte edem pulmonar (6 față de 18 pacienți); niciunul din grupul pentru care sa rugat nu a necesitat intubare endotraheală față de 12 din grupul pentru care nu sa rugat; și mai puțini pacienți din grupul rugat pentru au murit (13 față de 17 pacienți), diferență care nu a fost considerată semnificativă statistic. În general, pacienții rugați au obținut un avantaj de 5% până la 7% față de controale, un nivel foarte respectabil de îmbunătățire în comparație cu alte domenii ale medicinei, așa cum arată Dossey în comparația sa din rezultatele studiului Reinventing Medicine of the Byrd cu cele găsite într-o meta-analiză a faptului că aspirina a ajutat la prevenirea atacurilor de cord, publicată în Science în 1990, deși această aspirina a fost prevenită eficientă în 1990. meta-analiza a constatat că doar 5 din 25 de studii au arătat că aspirina are vreo valoare, în timp ce 80% au descoperit că nu oferă niciun avantaj clinic.

Un studiu din 2001 a fost conceput pentru a investiga dacă scorurile dintr-un chestionar care măsoară bunăstarea spirituală sunt corelate cu progresia sau regresia bolii coronariene, măsurate cu date computerizate de cateterism cardiac. Participanților la Studiul Dr. Dean Ornish pentru stilul de viață al inimii li s-a oferit „Inventarul de orientare spirituală”. O diferență semnificativă a fost găsită în scorurile de spiritualitate între un grup de control și un grup de cercetare care a practicat meditația zilnică. Scorurile de spiritualitate sunt foarte corelate cu gradul de progresie sau regresie a obstrucției arterei coronare a unui individ pe o perioadă de 4 ani. Cei cu cele mai mici scoruri de bunăstare spirituală au experimentat cea mai mare progresie a obstrucției coronariene, în timp ce cei cu cele mai mari scoruri au prezentat cea mai mare regresie. Autorii au concluzionat că lipsa de bunăstare spirituală ar putea fi un factor important în dezvoltarea bolii coronariene.29

Alte studii recente au avut rezultate mai puțin pozitive, în special studiul foarte mediatizat de la Harvard Medical School of the Therapeutic Effects of Prayer (STEP) publicat în 2006.30 STEP a implicat 1802 pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală de bypass coronarian în șase spitale diferite din SUA. Subiecții au fost repartizați în trei grupuri: 604 pacienți cărora li s-a spus că s-ar putea – sau s-ar putea să nu – să li se roage, dar au fost (Grupul 1); 597 de pacienți au spus, de asemenea, că s-ar putea – sau s-ar putea să nu – să fie rugați și nu au fost (Grupul 2); și 601 de pacienți li s-a spus că vor fi cu siguranță rugați pentru și au fost (Grupul 3).

Două grupuri catolice și un grup protestant au fost aleși să se roage. Li s-a dat prenumele și inițiala numelui celor pentru care se rugau și au fost îndrumați să se roage pentru ei folosind o rugăciune prescrisă, după care li s-a permis să se roage așa cum doreau. Rugăciunile au început în seara sau în ziua operației și au durat 2 săptămâni.

Rezultatele au fost sumbre. În grupul 1 (cei au spus că s-ar putea ruga pentru ele și au fost), 52% au avut complicații postoperatorii. În grupul 2 (cei li s-a spus că s-ar putea ruga pentru el, dar nu s-au rugat), 51% au avut complicații postoperatorii, iar grupul 3 (cei au spus că se vor ruga cu siguranță și că au fost) au avut cel mai rău rezultat - 59% au avut complicații postoperatorii.

Revizuirea lui Dossey din 2008 a stării cercetării de vindecare, „Cercetarea vindecării: ceea ce știm și ceea ce nu știm”, oferă o explorare detaliată a posibilelor explicații pentru acest rezultat.25

Problemele cheie pe care le ridică Dossey sunt:

Efectul rugăciunii străine atât a pacientului, cât și a prietenilor și familiei acestuia ar fi putut face imposibilă separarea efectelor rugăciunii de studiu.

Grupul 3, în comparație cu grupurile 1 și 2, a avut un risc mai mare de complicații postoperatorii, deoarece acest grup a avut o incidență mai mare a antecedentelor de fumat, o incidență mai mare a emfizemului și a bronșitei cronice, o rată mai mare de intervenții chirurgicale de bypass coronarian pe trei vase și o rată mai mică de utilizare a blocantului Ș (care unii experți consideră că este protector în timpul operației de bypass coronarian).

A spune Grupurilor 1 și 2 pentru care s-ar putea să nu se roage ar fi putut determina acești pacienți să se fi rugat mai mult pentru ei înșiși și să aibă rugăciuni solicitate mai agresiv de la prieteni și familie, astfel încât ar fi putut ajunge să primească mai mult, mai degrabă decât mai puțină rugăciune, decât Grupul 3.

A le spune pacienților din Grupul 3 că se vor ruga pentru care ar fi putut cauza „anxietate de performanță" în acest grup, atenuând efectele benefice ale rugăciunii.

Credințele și intențiile experimentatorilor, despre care se știe că sunt susținători ai efectelor minte-corp intrapersonale, dar nu a efectelor interpersonale non-locale, ar putea avea un impact negativ asupra rezultatelor.

STEP a atras multă atenție mass-media cu ani de zile înainte de a fi publicat, mai mulți oameni de știință prezicând că va arăta în mod decisiv dacă rugăciunea a fost eficientă, iar criticii prevăzând cu încredere că va eșua. Având în vedere alte dovezi, cum ar fi studiile la non-oameni în care gândurile și intențiile negative ale experimentatorilor s-au corelat cu efectele biologice negative într-o varietate de sisteme vii,31 nu este nerezonabil să se ridice posibilitatea ca intențiile scepticilor să fi afectat rezultatul STEP.

O altă critică, și poate cea mai importantă, este aceea că metodologia utilizată în STEP (și până în prezent toate studiile clinice privind intenția de vindecare la distanță) nu seamănă cu „viața reală". Ne rugăm pentru cei dragi, pe care îi cunoaștem intim, le pasă profund și pentru care simțim empatie și compasiune necondiționată. Ne rugăm din inimă, nu o „rugăciune standardizată" scrisă pentru persoane pe care nu le cunoaștem. În plus, nu ne limităm rugăciunile pentru cei cărora le pasă la doar 2 săptămâni; în comparație, în studiul Byrd, subiecții s-au rugat pentru o perioadă de peste 10 luni. După cum a spus Dossey atât de potrivit, „„Rugăciunea în sălbăticie" la „oamenii în libertate" nu seamănă cu rugăciunea STEP."25

Cercetările care au analizat rezultatele „rugăciunii în sălbăticie", cum ar fi studiul Achterberg care folosește vindecători nativi hawaieni, au produs rezultate pozitive puternice.32 După doi ani în care a câștigat încrederea acestei comunități de vindecători, Achterberg a recrutat 11, care în medie și-au urmat tradiția de vindecare timp de 23 de ani. Fiecare a fost rugat să aleagă o persoană cu care a simțit o legătură profundă. Destinatarii au fost plasati intr-un scaner de rezonanta magnetica functionala si izolati de toate formele de contact senzorial cu vindecatorii, care apoi si-au trimis intentiile de vindecare la distanta la intervale aleatoare de 2 minute care nu puteau fi anticipate de catre destinatari.

S-au găsit diferențe semnificative între condițiile experimentale (trimitere) și de control (fără trimitere) (P = 0,000127); adică a existat mai puțin de aproximativ o șansă din 10.000 ca șansa să poată explica rezultatele. Zonele creierului activate în timpul intervalelor de trimitere includ zona cingulată anterioară și mijlocie, precuneus și zona frontală. Acest studiu nu numai că demonstrează că intențiile de vindecare la distanță, pline de compasiune pot exercita efecte măsurabile asupra creierului unui receptor izolat senzorial, dar sugerează că o conexiune empatică între vindecător și primitor este vitală.

atât de multe studii în acest domeniu încât Levin și colab. au simțit nevoia să le rezumă și au făcut acest lucru într-o revizuire detaliată care a fost publicată în jurnalul britanic, Social Science and Medicine.3 Revizuirea lor a remarcat o corelație inversă semnificativă între angajamentul religios puternic și tensiunea arterială, care era evidentă indiferent de religia pe care o alege un individ să practice, locația sa geografică sau strămoși.

Unele dintre studiile discutate în această revizuire au inclus:

Un studiu din California pe adulți de origine chineză, filipineză și japoneză, care a constatat că cei cu afiliere religioasă au o rată de hipertensiune arterială de 15%, aproximativ jumătate față de o rată de 29,3% la cei fără afiliere religioasă.

O examinare a Școlii de Sănătate Publică de la Harvard a incidenței hipertensiunii la zulușii din Africa de Sud, care a constatat că, în rândul femeilor din mediul urban, apartenența la o biserică creștină era asociată cu tensiunea arterială normală, în timp ce neafilierea era legată de hipertensiune arterială, în special în rândul femeilor care au declarat că sunt „vrăjite", care au de două ori mai multe șanse de a avea tensiune arterială crescută decât colegii lor care merg la biserică.

Un studiu asupra familiilor evreiești din Ierusalim, care a constatat că avantajul apartenenței religioase se extinde chiar și asupra familiilor celor implicați, indiferent de propria lor activitate religioasă. Copiii al căror tată a urmat yeshiva timp de cel puțin 5 ani au avut o tensiune arterială diastolică medie de 65,2 mm Hg, comparativ cu 74,5 mm Hg pentru cei ai căror tați au avut o pregătire religioasă mai mică de 5 ani și 71,5 mm Hg pentru cei ai căror tați nu aveau educație evreiască formală. Comentariul lui Levin despre aceste statistici a fost: „Puțină religie poate fi mai rea decât deloc". Sugerez că diferența dintre fiicele celor fără educație religioasă formală și cele cu mai puțin de 5 ani de educație religioasă poate fi explicată prin faptul că simpla lipsă de pregătire religioasă formală nu înseamnă că nu aveți viață spirituală, în timp ce alegerea de a întrerupe educația religioasă poate indica o nemulțumire față de toate lucrurile spirituale din cauza unei întâlniri nesatisfăcătoare cu religia. Câți dintre noi nu numai că au aruncat o formă de religie organizată pe care am considerat-o intolerabilă, dar l-am limitat în mod eronat pe Dumnezeu la conceptul de Ea predat în religia pe care am dezavuat-o?

Un studiu de comparație al Universității Duke, care a constatat că persoanele care au participat la slujbele religioase cel puțin săptămânal și s-au rugat sau au studiat Biblia cel puțin zilnic aveau constant tensiune arterială mai scăzută decât cei care au făcut acest lucru mai rar sau deloc.

Un studiu realizat de Institutul Național al Cancerului și Universitatea Georgetown care a comparat ratele de deces la preoți cu cele din populația generală caucaziană și a constatat că slujitorii baptiști americani aveau aproape 40% mai puține șanse de a muri de hipertensiune arterială complicată de boli de inimă, slujitorii prezbiterieni cu 29% mai

puțini probabili, iar slujitorii episcopali și luterani cu 41% mai puțin probabil de a muri de hipertensiune la diviziune.

Un studiu japonez în care cercetătorii au descoperit că preoții budiști zen aveau șanse mai mari de a muri de hipertensiune arterială decât alți bărbați japonezi.

Mai recent, o meta-analiză a cercetării asupra meditației transcendentale în bazele de date PubMed și Cochrane până în decembrie 2006, care a identificat nouă studii controlate randomizate, a constatat că practica regulată a meditației transcendentale a redus tensiunea arterială sistolica și diastolică cu cantități semnificative clinic: aproximativ 4,7 și respectiv 3,2 mm Hg.

Un alt studiu recent pe care Levin nu a discutat în această meta-analiză sa concentrat pe femei și a examinat asocierea dintre tensiunea arterială, comportamentele de sănătate selectate și activitatea religioasă. Au fost obținute date pe 112 femei care aveau cel puțin 35 de ani și de credință iudeo-creștină. Măsurile tensiunii arteriale în repaus au fost luate cu un tensiometru automat; înălțimea și greutatea au fost măsurate pentru a determina indicele de masă corporală (IMC), iar variabilele intermediare de sănătate (de exemplu, activitatea fizică, fumatul, dieta și consumul de alcool) au fost măsurate prin chestionar. Un chestionar multifactorial a fost utilizat pentru a evalua diferite dimensiuni ale activității religioase. Analiza de regresie multiplă a constatat un efect invers direct atât între tensiunea arterială sistolică, cât și cea diastolică și nivelul activității religioase, nemediat de modificări ale comportamentelor de sănătate.35

Alte două studii care au fost incluse în meta-analiza lui Levin contrazic teza conform căreia religia este benefică din punct de vedere clinic doar pentru că îi ajută pe oameni să evite comportamentele care produc riscuri. Într-unul dintre aceste studii, oamenii care participau frecvent la biserică și își evaluau religia ca fiind foarte importantă s-au dovedit a avea o tensiune arterială diastolică mai scăzută, iar această asociere a fost valabilă chiar și pentru fumători. Fumătorii care au evaluat religia ca fiind foarte importantă au avut de 7,1 ori mai puține șanse de a avea o presiune diastolică anormală decât acei fumători care au acordat un rating scăzut pentru importanța personală a religiei. Cel de-al doilea studiu a constatat că fumătorii care frecventau la biserică săptămânal sau mai mult au avut de patru ori mai puține șanse de a avea o presiune diastolică anormală decât participanții sau cei care nu participau la biserică. Chiar și atunci când analiza a fost ajustată pentru alți factori de risc pentru tensiunea arterială, cum ar fi vârsta, statutul socioeconomic și greutatea, cei care au evaluat religia ca fiind foarte importantă pentru ei și au frecventat biserica săptămânal sau mai mult au avut presiuni diastolice medii cu aproape 5 mm Hg mai mici decât cei care au evaluat religia ca neimportantă și au frecventat rar sau niciodată la biserică.33

Un studiu recent a constatat că religiozitatea a avut un efect dăunător asupra tensiunii arteriale. Acest studiu a analizat efectul religiozității asupra tensiunii arteriale sistolice, tensiunii arteriale diastolice și hipertensiunii, folosind date preluate din Chicago Community Adult Health Study, un eșantion probabil de adulți (n=3105) cu vârsta de 18 ani și peste care trăiesc în Chicago, Illinois. Rugăciunea a fost asociată cu o probabilitate

crescută de hipertensiune arterială, iar spiritualitatea a fost asociată cu creșterea tensiunii arteriale diastolice. Cu toate acestea, variabilele pentru semnificație și iertare au fost asociate cu tensiune arterială diastolică mai scăzută și probabilitate scăzută de hipertensiune arterială - constatări care au subliniat importanța analizării religiozității ca fenomen multidimensional.36

Cancer

Zeci de studii epidemiologice raportează că unele grupuri religioase au un risc semnificativ mai scăzut de cancer, atât în general, cât și pentru multe tipuri specifice. Această cercetare, rezumată de Levin în God, Faith and Health, include următoarele4:

Studii de la UCLA, Universitatea din Utah și Universitatea din Alberta care au constatat o rată generală mai scăzută a mortalității la mormonii de ambele sexe din anii 1950 până în anii 1970, în Utah, California și Canada. S-a demonstrat că mormonii sunt protejați nu doar de moartea de cancer, ci și de dezvoltarea cancerului.

Studii de la Școala de Sănătate Publică a Universității Loma Linda care au identificat o incidență mai mică a cancerului și rate de deces pentru adventiştii de ziua a șaptea în general și pentru mai multe locuri de cancer, inclusiv colon, rect, plămân și gură.

Un studiu de la Danish Cancer Registry care a arătat că bărbații adventiști aveau un risc semnificativ mai scăzut de cancer de colon, sistemul respirator și vezica urinară.

Un studiu al Universității din Indiana care a rezumat 30 de ani de date din California și a constatat că femeile adventiste au rate mai mari de supraviețuire la 1, 3 și 5 ani după un diagnostic de cancer de sân. Levin citează date din studii care datează din prima jumătate a anului

secolul al XX-lea care documentează că unele grupuri religioase au o incidență mult mai mică a cancerelor de reproducere. Levin analizează datele a peste 50 de studii publicate în anii 1990, toate care arată în mod constant că mormonii, adventiştii de ziua a şaptea, hutteriţii, amish, musulmanii, parşii şi evreii, în special femeile evreiești, au o incidenţă mai mică (cazuri noi), prevalenţă (cazuri totale) şi mortalitate din cauza cancerelor reproductive.

În rândul evreilor, ratele mai scăzute de cancer uterin și de col uterin și inexistența virtuală a cancerului penisului au fost atribuite beneficiului igienic al circumciziei, totuși o serie de alte studii au descoperit că evreii au rate considerabil mai mici de alte site-uri de cancer neînrudite, inclusiv4:

Un studiu olandez de acum peste 50 de ani care a găsit mai puține decese decât se aștepta în rândul evreilor din cauza cancerului de stomac și a căilor biliare.

Un studiu al Departamentului Medical al Universității din Texas, efectuat pe o perioadă de 15 ani, a constatat o rată medie anuală a deceselor din cauza cancerului pulmonar la

bărbații gentili de 148,6/100.000, comparativ cu 95,5/100.000 la bărbații evrei – cu peste 60% mai mică.

O analiză a Institutului Național al Cancerului a datelor din studiile efectuate în New York City, care a constatat rate mai scăzute de deces la evrei în comparație cu cele neevrei pentru cancerul bucal, faringelui, prostatei și vezicii urinare.

Cel puțin 10,8 milioane de americani în viață au fost diagnosticați cu cancer și aproximativ 1,5 milioane de cazuri noi de cancer au fost diagnosticate în 2008. Un studiu care examinează rugăciunea pentru sănătate și sănătatea auto-raportată la 2262 de bărbați și femei cu antecedente de cancer a constatat că 68,5% au declarat că s-au rugat pentru propria lor sănătate, iar dintre aceștia, 72% au raportat o stare de sănătate bună sau mai bună.37

La pacienții cu cancer avansat, s-a descoperit că bunăstarea spirituală îmbunătățește dramatic calitatea vieții și capacitatea pacienților de a face față și reduce semnificativ stresul, depresia și anxietatea.38-40.

SIDA

Recunoașterea unei dimensiuni spirituale în viața unui individ și rugăciunea de mijlocire s-a dovedit că ambele beneficiază pacienții cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA):

Un studiu pe 100 de pacienți cu SIDA a găsit o corelație pozitivă semnificativă între sentimentul de bunăstare spirituală și rezistență.41

Un studiu longitudinal a examinat relația dintre schimbările în spiritualitate/religiozitate de la înainte și după diagnosticarea virusului imunodeficienței umane (HIV) și progresia bolii (CD4 și încărcătura virală la fiecare 6 luni) pe parcursul a 4 ani la 100 de persoane cu HIV. Patruzeci și cinci la sută dintre subiecți au prezentat o creștere a religiozității/spiritualității după diagnosticarea HIV; 42% au rămas la fel; iar 13% au scăzut. Cei care au raportat o creștere a spiritualității/religiozității au avut o conservare semnificativ mai mare a celulelor CD4 în perioada de 4 ani, precum și un control semnificativ mai bun al încărcăturii virale. Rezultatele au fost păstrate chiar și după controlul privind frecvența la biserică și starea inițială a bolii (CD4/încărcare virală), medicația la fiecare moment, vârsta, sexul, rasa, educația, comportamentele de sănătate (aderență, sex riscant, alcool, cocaină), depresie, lipsă de speranță, optimism, coping (evitant, proactiv) și sprijin social.42

Un studiu dublu-orb, randomizat, controlat, publicat în Western Journal of Medicine de către cercetătorii de la California Pacific Medical Center, a examinat efectele vindecării la distanță și ale rugăciunii asupra a 40 de pacienți cu SIDA avansat și a constatat că cei pentru care s-au rugat au avut rezultate semnificativ mai bune decât martorii. În acest studiu, pacienții au fost repartizați aleatoriu în grupurile de tratament și de control; tratamentul a fost de 1 oră pe zi, 6 zile pe săptămână timp de 10 săptămâni. Anchetatorii au recrutat 40 de vindecători la distanță din opt tradiții, inclusiv creștini, evrei, budiști, nativi americani, studenți la șamanism și absolvenți ai programelor de formare în vindecarea bioenergetică și

meditativă. Vindecătorii, care erau împrăștiați în America de Nord și aveau o medie de 17 ani de experiență, au fost repartizați pe o bază rotativă, fiecare pacient primind tratament de la un vindecător diferit în fiecare săptămână. Vindecătorilor li sa dat doar prenumele și o fotografie a pacienților lor, pe care nu i-au întâlnit niciodată. La încheierea acesteia

Studiu lunar, o analiză a diagramei medicale, de asemenea, efectuată în mod orbit, a constatat că cei pentru care s-au rugat aveau mai puține boli noi care definesc SIDA (0,1 vs 0,6 medie per pacient), o boală mai puțin severă (scor de severitate de 0,8 vs 2,65), au necesitat mai puține vizite la medic (9,2 vs 13,0), mai puține spitalizări (9,2 vs 13,0), mai puține spitalizări (0,6,15 zile), mai puține zile de spitalizare. (0,4 vs 3,4) și au avut o stare de spirit îmbunătățită conform scorurilor pe scara Profilul stărilor de dispoziție (-26 vs 14).43

Abuzul de alcool și droguri

O analiză PubMed a constatat 688 de studii care au observat o relație între spiritualitate și prevenirea abuzului de substanțe, cu 95 de studii noi publicate în acest domeniu începând cu 1998. Studiile au constatat în mod constant că abuzul de droguri a fost corelat cu absența angajamentului religios în viața unei persoane și că angajamentul religios a fost de protecție împotriva abuzului de alcool și droguri, a fost de ajutor semnificativ și a adus un beneficiu semnificativ în prevenirea abuzului de droguri. și consumul de alcool în rândul tinerilor. O revizuire a datelor empirice în domeniu publicată în 1991 a Jurnalului de Psihologie și Teologie a rezumat constatările care au fost coroborate în peste o sută de studii de atunci: „Ori de câte ori religia este utilizată într-o analiză, prezice cei care nu au consumat un drog ilicit, indiferent dacă variabila religioasă este definită în termeni de apartenență, participare activă, religie sau educație religioasă. el însuși."44'62

Depresie, anxietate, sinucidere

Într-un studiu clinic randomizat, încrucișat, s-a demonstrat că rugăciunea directă de la persoană la persoană reduce semnificativ depresia și anxietatea și crește optimismul, în ciuda faptului că are un efect redus asupra nivelurilor de cortizol salivar.63

O serie de studii indică faptul că convingerile spirituale ale unei persoane au un impact semnificativ asupra probabilității ca acesta să aleagă să se sinucidă, inclusiv următoarele:

Un studiu comunitar a constatat că persoanele care nu au participat la biserică aveau de patru ori mai multe șanse de a se sinucide decât participanții frecvent la biserică.

O analiză a studiilor privind sinuciderea a constatat că 12 din 12 studii au arătat că persoanele cu un angajament religios puternic sunt mult mai puțin probabil să se sinucidă. Cei implicați religios au avut mai puține gânduri sinucigașe și mai multe atitudini negative față de a-și lua viața.64

Un studiu care a evaluat o posibilă legătură între activitatea religioasă și ideea de sinucidere la un eșantion de imigranți adulți din America Latină (145 de femei, 56 de bărbați) a constatat că auto-percepția asupra religiozității, influența religiei și participarea la biserică

au fost asociate în mod semnificativ negativ cu ideea suicidară. Nu a fost găsită nicio relație între apartenența religioasă și ideea suicidară; toată religiozitatea era protectoare împotriva sinuciderii.65

Constatările studiului din zona de referință epidemiologică din Baltimore (n = 1091) au arătat că participarea la slujbele religioase și căutarea confortului spiritual la momentul inițial au fost asociate cu șanse foarte scăzute de ideație suicidară (rația de șanse ajustată [OR] = 0,55).66

Rezultatul chirurgical

Atât credințele spirituale ale unui individ, cât și rugăciunea de mijlocire s-au dovedit că îmbunătățesc rezultatul chirurgical într-un număr de studii, inclusiv următoarele:

Un studiu al femeilor în vârstă în curs de recuperare după o operație la șold a constatat că cele care îl considerau pe Dumnezeu ca o sursă de putere și confort și care frecventau frecvent slujbele religioase erau mai puțin deprimate și puteau parcurge o distanță mai mare la externare. Autorii au sugerat că capacitatea de a merge mai departe a fost posibil explicată prin faptul că pacienții mai religioși erau mai puțin deprimați și, prin urmare, răspundeau mai bine la kinetoterapie.67

Într-un studiu al pacienților cu boală hepatică în stadiu terminal care au suferit transplant de ficat, cei care îl căutau activ pe Dumnezeu aveau o probabilitate de supraviețuire de aproape trei ori (2,95) crescută, în timp ce cei care erau pasivi sau fataliști aveau un risc de moarte de trei ori mai mare.68

Rezultatele unui studiu care a evaluat efectele rugăciunii asupra recuperării psihologice postoperatorii la un grup de 151 de pacienți mai în vârstă după operația de bypass coronarian au arătat că la un an după grefarea bypassului coronarian, acei pacienți care s-au rugat pentru problemele lor postoperatorii au experimentat semnificativ mai puțină depresie și suferință generală decât cei care nu au făcut-o.69

După cum sa menționat anterior, cardiologul Randolph Byrd a condus un studiu de intervenție dublu-orb care a măsurat efectul rugăciunii asupra rezultatului intervenției chirurgicale cardiace. Într-o unitate de îngrijire coronariană dintr-un spital general mare, 393 de pacienți care au consimțit să participe au fost repartizați aleatoriu, jumătate pentru a primi și jumătate pentru a nu primi rugăciuni de mijlocire regulate de către un grup interdenominațional de creștini dedicați, necunoscut de ei. Pacienții înșiși, personalul și medicii nu știau care pacienți erau repartizați în ce grup. Fiecărui mijlocitor a fost rugat să se roage zilnic pentru fiecare dintre următoarele probleme clinice: recuperare rapidă, prevenirea complicațiilor și a morții și orice alte zone despre care mijlocitorul credea că ar fi benefice pentru pacient. Pacienții care au primit rugăciune zilnică de mijloc s-au dovedit a avea un avantaj de 5% până la 7% față de cei care nu au făcut-o, inclusiv mai puține evenimente și complicații care pun viața în pericol (insuficiență cardiacă congestivă, stopuri cardiorespiratorii, intubații și pneumonie) în timpul șederii lor în unitatea de îngrijire

coronariană a spitalului decât grupul de control, care avea șanse de cinci ori mai mari de a avea nevoie de antibiotice și de trei ori mai multe complicații28.

În schimb, mai multe studii recente nu au arătat niciun beneficiu de pe urma participării religioase (deși subiecții religioși dintr-un studiu au avut mai multe șanse de a fi obezi, ceea ce a influențat probabil riscul cardiovascular70) sau chiar efecte adverse, de exemplu, STEP (discutat la „Boala coronariană") în care s-a observat o incidență mai mare a complicațiilor după operația de bypass coronarian la subiecții care au suferit intervenții chirurgicale. Motivele posibile pentru rezultatul negativ din STEP se aplică și următoarelor două studii negative:

O revizuire Cochrane din 2007 (10 studii care au implicat 7646 de pacienți) privind efectele rugăciunii de mijlocire față de îngrijirea standard a constatat că majoritatea studiilor nu au arătat niciun efect pozitiv.71

Un studiu al efectului rugăciunii de mijlocire asupra rezultatelor la 748 de pacienți care au suferit intervenție coronariană percutanată nu a arătat nici un beneficiu.72

Lungimea și calitatea vieții

Numeroase studii care implică un număr mare de persoane în vârstă arată că a trăi cu conștientizarea Spiritului se traduce prin a trăi mai mult și mai fericit. Mecanismele prin care implicarea religioasă pare să influențeze mortalitatea includ aspecte ale integrării sociale, reglementării sociale și resurselor psihologice.73

Cinci studii bazate pe comunitate au arătat că persoana angajată religios, în special participantul la biserică, avea o șansă mai mare de a trăi mai mult decât persoanele lipsite de un angajament religios. niveluri de satisfacție a vieții, bunăstare existențială și fericire generală.76

Unul dintre cele mai mari studii comunitare, care a fost realizat de oamenii de știință de la Harvard și Yale și finanțat de National Institutes of Health, a investigat efectele protectoare ale spiritualității asupra ratelor de deces la o populație de aproape 400 de adulți în vârstă care trăiesc în Connecticut. Printre cei sănătoși la începutul studiului, rata mortalității a fost atât de scăzută încât s-a crezut puțin probabil ca vreun factor suplimentar să o scadă și mai mult. Cu toate acestea, printre cei bolnavi de la începutul studiului, au apărut constatări foarte diferite. Pe parcursul studiului, rata mortalității la bărbații bolnavi care nu aveau o viață spirituală a fost de 42%, comparativ cu 19% la bărbații bolnavi ale căror vieți au inclus o dimensiune spirituală. Rezultate similare au fost găsite pentru femei; cei fără practică spirituală au avut o rată de deces de 20%, comparativ cu 11% pentru femeile ale căror vieți au inclus conștientizare și activitate spirituală. Prezența efectivă la instituțiile religioase a avut cel mai mic efect, ceea ce i-a determinat pe cercetători la concluzia că este „putin probabil ca beneficiile religiozității să se datoreze în principal contactelor sociale asociate cu frecventarea la biserică."77

Un studiu clinic la Dartmouth, care a implicat peste 200 de pacienți cardiaci postoperatori, a găsit rezultate similare. În timpul unei urmăriri de 6 luni după o intervenție chirurgicală pe cord deschis, rata mortalității a fost de 11% la pacienții care se considerau „deloc", „puțin" sau „destul de" religioși. La cei care se vedeau ca fiind „profund" religioși, rata mortalității a fost zero.78

O revizuire cantitativă sistematică a 69 de studii care investighează asocierea dintre religiozitate/spiritualitate și mortalitate în populațiile inițial sănătoase a constatat că religiozitatea/spiritualitatea a fost asociată cu o mortalitate redusă (raportul de risc combinat [HR] = 0,82). În special, efectul protector a fost independent de factorii comportamentali (fumat, băutură, exerciții fizice și statutul socio-economic), afectul negativ și sprijinul social.79

O revizuire cantitativă a studiilor observaționale prospective privind asocierea dintre bunăstarea psihologică pozitivă și mortalitate, care a inclus 35 de studii în populații inițial sănătoase și 35 de studii în populații cu boli, a arătat că bunăstarea psihologică a fost asociată cu o mortalitate redusă atât la populația sănătoasă (HR combinat = 0,82) cât și la populația bolnavă (HR = 0,98).

Un studiu de cohortă reprezentativ la nivel național din SUA, pe 8450 de bărbați și femei americani cu vârsta de 40 de ani și peste, a urmărit o medie de 8,5 ani, după ajustarea pentru confuzie în funcție de datele sociodemografice de bază și starea de sănătate, a raportat următoarele HR (limite de încredere de 95%): niciodată, 1,00 (referință); mai puțin de săptămânal, 0,89; săptămânal, 0,82; și prezență mai mare decât săptămânală, 0,70,81

Delincvență

Studiile indică faptul că spiritualitatea îi protejează nu numai pe bătrâni, ci și pe tineri.

În două recenzii care au rezumat 13 studii, 12 au descoperit că angajamentul religios – în special frecventarea la biserică – a jucat un rol protector împotriva delincvenței.64 Un studiu suplimentar a constatat că bărbații de culoare care au putut să părăsească ghetouul și să evite să cadă pradă delincvenței sau abuzului de droguri erau cei care frecventau în mod regulat la biserică.82

Efectele protectoare ale religiei împotriva delincvenței au fost, de asemenea, coroborate într-o revizuire publicată în 2001 în Jurnalul Internațional de Psihiatrie și Medicină, care a evaluat 630 de rapoarte separate, bazate pe date, despre efectele protectoare ale religiei nu numai asupra delincvenței, ci și asupra depresiei, sinuciderii, anxietății, psihozei, abuzului de alcool și droguri, efectele sale sexuale și extramaritale, precum și asupra comportamentului său sexual, fumat și fumat. bunăstare, speranță și optimism, sens și scop și stabilitate conjugală.83

p SPIRITUALITATEA — PROVINCIA MEDICILOR?

Într-un editorial excelent despre spiritualitate și îngrijire clinică din British Medical Journal (decembrie 2002), psihiatrul Larry Culliford face apel la medici să „amintească, să reinterpreteze și să revendice dimensiunea sacră a profesiei noastre.”84 Culliford citează cercetări care indică faptul că beneficiile recunoașterii dimensiunii spirituale a pacientului sunt trei: prevenirea, accelerarea recuperării și recuperarea vieții pacientului tău. ecuanimitate în fața stării de sănătate.

O referință deosebit de impresionantă pe care Culliford o discută în sprijinul necesității ca medicii să trateze întreaga persoană este o analiză critică, sistematică și cuprinzătoare a cercetării empirice privind relația dintre spiritualitate și multe afecțiuni de sănătate, care acoperă mai mult de 1200 de studii și 400 de recenzii. disfuncții imunologice, cancer, mortalitate, durere și dizabilitate, psihoze, depresie, anxietate, sinucidere și probleme de personalitate. Corelația ridicată dintre sănătate și spiritualitate a fost, de asemenea, evidențiată în comportamente de sănătate, cum ar fi exercițiile fizice, fumatul, abuzul de substanțe, burnout, relațiile de familie și destrămarea conjugală.

În revizuirea sa asupra evoluției medicinei de-a lungul ultimului secol, intitulată „Weaving Medicine Back Together: Mind-Body Medicine in the Twenty-First Century”, Mark Gilbert, MD, remarcă că, deși profesia medicală s-a mândrit cu avansarea rapidă și adesea eficientă a tehnologiei de diagnosticare, a intervențiilor chirurgicale și a legăturii farmaceutice între remediile farmaceutice, a țesut, de asemenea, conexiunea dintre remediile mintale. trupul și sufletul uman. Cu toate acestea, un corp substanțial de dovezi de laborator și de cercetare clinică, construit în ultimele trei decenii, a făcut ca legătura științifică dintre minte, corp și sistemele de credințe să fie incontestabilă. Numeroase studii clinice au arătat că convingerile emoționale, cognitive și spirituale afectează în mod direct bunăstarea fizică.86

Acestea includ studii clinice care constată:

Femeile dintr-un grup de sprijin minte-corp pentru femeile cu cancer de sân metastazat au trăit, în medie, cu 18 luni mai mult decât un grup de control, după 10 ani de urmărire.87

După numai 6 săptămâni, bărbații dintr-un grup de sprijin minte-corp pentru bărbații cu melanom malign au avut rezultate mai bune decât martorii 6 ani mai târziu.88

Femeile din grupurile de sprijin minte-corp pentru infertilitate au conceput 44% din timp (spre deosebire de rata așteptată de 8% până la 10%).89

Optzeci la sută dintre bărbații cu hipertensiune arterială esențială din grupurile minte-corp au reușit să-și scadă medicația; 16% au reușit să-și oprească complet medicația antihipertensivă.90

Datele care evaluează mai mult de 1000 de pacienți post-infarct miocardic au arătat că introducerea consilierii comportamentale a modificat comportamentul de tip A și a redus semnificativ morbiditatea și mortalitatea cardiacă.91

Ostilitatea este în mod semnificativ legată de boala cardiacă, iar pacienții cu risc cardiac care nu erau căsătoriți sau fără un confident aveau șanse de trei ori mai mari de a muri.92

Stresul psihologic a fost asociat într-o manieră doză-răspuns cu un risc crescut de boli respiratorii infecțioase acute.93

Vindecarea rănilor a fost mai lentă la soții stresați ai pacienților cu boala Alzheimer.94

Imunitatea a fost suprimată la studenții la medicină înainte de examene95, precum și la partenerii conjugali aflați în conflict.96 Credința spirituală ar putea crește longevitatea și ar putea proteja împotriva bolilor.97, 97a.

„Lupta religioasă" – a te simți pedepsit sau părăsit de Dumnezeu sau a crede că boala cuiva a fost cauzată de Diavol – au fost predictori ai mortalității crescute în rândul pacienților medicali după externarea din spital.98

Pacienții au indicat în mod clar că doresc o atenție sporită pentru spiritualitate atunci când se află în spital. Un sondaj din 2003 pe 1.732.562 de pacienți, care a implicat 33% din toate spitalele din SUA, a arătat că satisfacția pacienților cu aspectele emoționale și spirituale ale îngrijirii a avut una dintre cele mai scăzute evaluări dintre toți indicatorii de îngrijire clinică și era un domeniu care avea cea mai mare nevoie de îmbunătățire.99

Comisia mixtă de acreditare cere acum tuturor spitalelor să aibă un vehicul pentru a evalua „sănătatea spirituală" a tuturor pacienților care sosesc. Acest lucru se face de obicei prin luarea unui fel de „istorie spirituală".100,101

Două metode populare pentru a lua o istorie spirituală sunt:

SPIRIT,102 un acronim pentru:

S—Sistemul de credințe spirituale

P — Spiritualitatea personală

I—Integrarea cu o comunitate spirituală R—Practica ritualizată și restricții I—Implicații pentru îngrijirea medicală T—Planificarea evenimentelor terminale

și FICA,103 un acronim pentru:

F—Credință: De obicei se pune o întrebare largă, deschisă, de exemplu, „În ce crezi care dă sens vieții tale?"

I—Importanță și influență: „Cât de importantă este credința ta (sau religia sau spiritualitatea) pentru tine?"

C—Comunitate: „Faceți parte dintr-o comunitate religioasă sau spirituală?"

A—Adresă sau aplicație: „Cum ați dori să abordez aceste probleme în domeniul sănătății dumneavoastră?” „Cum s-ar putea aplica aceste lucruri situației tale actuale?” „Cum te putem ajuta în îngrijirea ta spirituală?

Pe scurt, medicina minte-corp este una dintre cele mai cercetate și bazate pe dovezi ale medicinei complementare. Deși s-ar putea să nu fim de acord cu privire la factorii care creează de fapt schimbările vindecătoare, care promovează sănătatea, care apar atunci când dimensiunea spirituală a individului este angajată – sau chiar despre ce este acest „aspect spiritual” al ființei noastre, faptul că aceste efecte extrem de benefice au loc nu poate fi negat.

Medicii care ignoră spiritualitatea – chiar și la pacienții lor care nu cred în Dumnezeu așa cum este descris de religiile organizate – resping un nucleu uman central care se străduiește pentru sens, scop și vindecare și care este în mod universal o sursă de reverență și venerație în recunoașterea faptului simplu și miraculos că Viața este și se manifestă în și ca fiecare dintre noi.

Este un fapt că rugăciunea este o practică comună în Statele Unite și o mare parte din această rugăciune este pentru probleme de sănătate. Rezultatele unui sondaj național (n = 2055, rata de răspuns ponderată de 60%) publicat în Archives of Internal Medicine (2004) privind utilizarea rugăciunii pentru probleme de sănătate au arătat că 35% dintre respondenți au folosit rugăciunea pentru probleme de sănătate; 75% dintre aceștia s-au rugat pentru bunăstare, iar 22% s-au rugat pentru anumite afecțiuni medicale. Dintre cei care se roagă pentru anumite afecțiuni medicale, 69% au considerat că rugăciunea este foarte utilă. Factorii asociați în mod independent cu utilizarea sporită a rugăciunii au inclus vârsta între 33 și 53 de ani (OR, 1,6); vârsta mai mare sau egală cu 54 de ani (OR, 1,5); sex feminin (OR, 1,4); și educație dincolo de liceu (SAU, 1,5). Depresia, durerile de cap cronice, durerile de spate și/sau gât, problemele digestive și alergiile au fost, de asemenea, asociate cu rugăciunea mai frecventă. Doar 11% dintre respondenții care au folosit rugăciunea au discutat despre asta cu medicii lor.

Recunoașterea crescândă a faptului că spiritualitatea afectează puternic sănătatea umană se reflectă și în sondajele recente, conform cărora majoritatea pacienților doresc ca medicii să includă credința ca parte a unui interviu cuprinzător medic-pacient:

Într-un sondaj efectuat în 1996 pe 1000 de adulți din SUA, 79% dintre respondenți credeau că credința spirituală ar putea ajuta oamenii să se recupereze de boală, iar 63% credeau că medicii ar trebui să vorbească pacienților despre credința spirituală.104

Un sondaj telefonic efectuat în 2002 a constatat că 80% dintre respondenți credeau că Dumnezeu acționează prin medici pentru a vindeca boli, 40% credeau că voia lui Dumnezeu este cel mai important factor de recuperare și 69% au spus că ar dori să vorbească cu cineva despre preocupări spirituale dacă sunt grav bolnavi, deși doar 3% ar iniția o conversație despre factorii spirituali. Poate că acest lucru se datorează faptului că medicii lor au văzut

doar boala, mai degrabă decât adevărul spiritual al persoanei care a venit la ei pentru îngrijire.105

-S ÎMBUNĂTĂȚIREA CAPACITĂȚII PROFESIONISTILOR ÎN INGRIJEREA SĂNĂTĂȚII DE A INCLUDE SPIRITUALITATEA ÎN ÎNGRIJIREA SĂNĂTĂȚII

Deși dovezi ale importanței spiritualității atât pentru sănătatea fizică, cât și pentru cea emoţională continuă să se acumuleze, iar nevoia ca preocupările spirituale să fie abordate de toate disciplinele, nu doar de cele de orientare religioasă, a fost recunoscută, în special în îngrijirea paliativă și la sfârșitul vieții106,107, profesioniștii din domeniul sănătății nu abordează de obicei subiectul spiritualității. Motivele acestui eșec includ lipsa de încredere în discutarea subiectelor spirituale, varietatea largă de ideologii, filozofii și crezuri și lipsa unei spiritualități comune în afara limitelor terminologiilor religioase tradiționale.

Recent, ca răspuns la o nevoie percepută de a include spiritualitatea în îngrijirea paliativă, o echipă multidisciplinară de profesioniști din domeniul sănătății și religioși de la Universitatea din Queensland, Australia, în consultare cu persoanele cu boli care limitează viața, membrii familiei acestora și cei angajați în domeniul clinic, a decis să dezvolte un set de resurse de formare pentru a crește cunoștințele și încrederea personalului în cunoașterea și abordarea problemelor spirituale ale pacienților.

Resursele pe care le-au creat au fost concepute pentru a atrage în egală măsură profesioniștii din domeniul sănătății și îngrijitorii pastorali cu orientări religioase și non-religioase și pentru a fi utilizate fie ca pachet de învățare independentă, fie ca un atelier de lucru care ar putea fi susținut de un membru al oricărei profesii.

Au fost desfășurate patru ateliere pilot care au implicat 120 de angajați în îngrijirea paliativă folosind această resursă de instruire Spiritualitate în îngrijirea paliative. Analiza ulterioară a relevat creșteri semnificative ale Spiritualității, Îngrijirii Spirituale, Îngrijirii Personalizate și Încrederii în acest domeniu imediat după ateliere. Îmbunătățirile în îngrijirea spirituală și încrederea au fost menținute 3 luni mai târziu, încrederea continuând să crească. Această resursă de instruire Spirituality in Palliative Care este disponibilă, gratuit, de la Palliative Care Australia pe site-ul lor național la www.pallcare.org.au.108

P APLICAȚIA PRACTICĂ: INTEGRAREA SPIRITUALITĂȚII ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Având în vedere dovezile științifice cumulative ale potențialelor efecte benefice ale rugăciunii, a nu te ruga sau a medita cu intenția de a obține cea mai bună perspectivă sau înțelegere a modului în care să-ți tratezi pacienții pentru cel mai bun rezultat posibil este echivalent cu reținerea în mod deliberat a unei intervenții terapeutice eficiente.

Cu toate acestea, având în vedere constrângerile de timp ale practicii tipice, împreună cu reticența de a aborda subiectul spiritualității introdus în medicina occidentală împreună cu „metoda științifică”, folosirea puterii rugăciunii sau a înțelegerii meditative este într-adevăr o provocare formidabilă. Cu toate acestea, recompensele potențiale, atât pe plan personal, cât și profesional, fac din proba următoarelor practici simple alegerea rațională:

Înainte de a merge să-ți vezi primul pacient, fă doar câteva secunde pentru a intra în contact cu Sinele tău: ființa vitală, creativă, exuberant iubitoare, fără efort și profund perspicace, care ești tu în cea mai bună zi a ta și, într-adevăr, este întotdeauna cine ești. Deschideți-vă inima și mintea și acordați-vă puterea, compasiunea, bunăvoința și intenția de vindecare.

Invit la dialog pe tema spiritualității. Întrebați despre Sinele cel mai interior al pacientului dvs. ca parte a istoricului medical. „Te simți susținut de Forța Vieții din tine?" „Sunt convingerile tale o sursă de putere?" „Poți vedea vreo bunătate, ceva de valoare, orice lecție de viață pe care le câștigi din această experiență?" „Ce ți-a devenit clar de la ultima întâlnire?"

Fii plin de compasiune și validare. Susține-ți credința pacienților în Spiritul lor esențial ca forță vindecătoare care dezvăluie sensul și valoarea vieții lor, atât în boală, cât și în sănătate.

Împuterniciți pacienții cu informații despre cercetările asupra efectelor pozitive ale spiritualității asupra sănătății. Furnizați o fișă cu resurse posibile, cum ar fi cele enumerate în secțiunea Lectură suplimentară. Adăugați câteva dintre aceste cărți în materialele de lectură din sala de așteptare.

• Obțineți putere și mângâiere din propria credință în dorința de a exprima sănătatea, care este o parte esențială a naturii întregii vieți. Când preocuparea pentru un pacient te copleșește, taci și ascultă-ți inima pentru îndrumare. Când ai dat tot ce ai mai bun, știi că nu ești singur în eforturile tale de vindecare. Recunoașteți că Forța Vieții sub forma vis medicatrix naturae lucrează la pacientul dumneavoastră. Dă drumul și ai încredere în viață.

p RUGACIUNE EFICIENTA

După ce a petrecut mai mult de un deceniu efectuând experimente simple de laborator care au demonstrat că rugăciunea funcționează, organizația Spindrift din Salem, Oregon, a investigat ce tip de strategie de rugăciune funcționează cel mai bine. Distingând în esență două tipuri de rugăciune, rugăciunea îndreptată în care rugăciunile au un scop, o imagine sau un rezultat specific în minte și rugăciunea nedirecționată, în care nu se solicită un rezultat specific, cercetătorii au descoperit că, în timp ce ambele tipuri de rugăciune au produs rezultate, abordarea nedirecționată a fost cantitativ mai eficientă, dând frecvent rezultate de două ori mai mari, sau mai multe, în comparație cu abordarea direcționată19.

O deschidere cu încredere și o acceptare a bunăvoinței esențiale a Vieții conferă propria sa binecuvântare imediată, indiferent de rezultatul fiziologic. O astfel de rugăciune nedirecționată, o renunțare și o afirmare a încrederii în Absolut, este în același timp o sursă de eliberare, pace și speranță.

p EFECTE ADVERSE ȘI CONTRAINDICAȚII

Ca și în cazul oricărei intervenții, utilizarea greșită sau utilizarea inadecvată a naturii noastre non-locale poate cauza probleme. După cum demonstrează colectiv și concludent cercetările menționate anterior, gândurile, intențiile și rugăciunile noastre au efecte, iar

intenția negativă sau rugăciunea negativă pot fi dăunătoare. În Fii atent pentru ce te rogi... S-ar putea să o înțelegi, Dossey trece în revistă o cantitate surprinzătoare de cercetări despre rugăciunea negativă și face un argument convingător pentru necesitatea ca fiecare dintre noi să-și asume responsabilitatea pentru gândurile și dorințele noastre negative. Discuția lui perspicace despre efectele nefericite ale nocebo subliniază responsabilitatea dificilă a medicului - de a transmite adevărul cu compasiune și fără a eradica speranța.31

În plus, deși includerea explicită a credinței și rugăciunii în îngrijirea sănătății poate avea un impact pozitiv semnificativ asupra rezultatelor clinice, aceasta nu înseamnă că aceste abordări pot lua locul unui tratament eficient. Din păcate, unele credințe religioase pot fi interpretate ca interzicând multe tipuri de intervenții medicale convenționale. Un studiu deconcertant a evaluat decesele copiilor din familii ale căror convingeri interziceau anumite tipuri de intervenții medicale. Cercetătorii au evaluat înregistrările a 172 dintre acești copii care au murit în Statele Unite între 1975 și 1995 și pentru care exista documente suficiente pentru a determina cauza morții. Dintre acestea, intervenția medicală ar fi dus la o rată tipică de supraviețuire de 90% la 140, mai mult de 50% la 18, iar toate, cu excepția a 3, ar fi avut probabil unele beneficii.110 Deși cercetarea a fost greșită din cauza părtinirii de proiectare, adică, cercetătorii nu au căutat rezultate pozitive - doar rezultate negative - studiul este motiv de îngrijorare.

Deși este ușor pentru clinician și asistentul social să condamne sistemele de credințe ale familiilor acestor copii, cât de mult contribuie nedorința bine documentată a majorității practicienilor de a considera credința și practica religioasă ca factori ai procesului terapeutic la poziția extremă a acestor familii? Este în mod clar momentul ca medicii să recunoască și să utilizeze atât știința, cât și spiritualitatea ca factori eficienți în sănătate și vindecare.

BOALA, DARUL VINDECĂRII SPIRITUALE

Presupunem că boala este inamicul, când, de fapt, este profesorul nostru. Boala oferă întotdeauna o ușă către trezirea spirituală, către o extindere a înțelegerii care este vindecare. În cuvintele lui Paramahansa Yogananda,

„Încercările tale nu au venit pentru a te pedepsi, ci pentru a te trezi – pentru a te face să realizezi că faci parte din Spirit și că chiar în spatele scânteii vieții tale se află Flacăra Infinitului. ”

După cum a explicat marele poet al Germaniei, Ranier Maria Rilke, boala ne poate învăța să avem răbdare și ne poate ajuta să învățăm să avem încredere în vis medicatrix naturae, puterea de vindecare pe care filosofia naturistă o recunoaște că este impulsul fundamental al vieții către sănătate,

„Deci nu trebuie să te sperii. Trebuie să te gândești asta. viața nu te-a uitat, că te ține în mână; nu te va lăsa să cazi. De ce vrei să excluzi din viața ta orice agitație, orice durere, orice melancolie, din moment ce chiar nu știi ce acționează aceste stări asupra ta? De ce vrei să te persecuți cu întrebarea când vor veni toate acestea și unde sunt legate?. Amintește-ți doar că

boala este mijlocul prin care un organism se eliberează de materii străine; deci trebuie doar să-l ajuți să se îmbolnăvească, să aibă întreaga ei boală și să izbucnească odată cu ea, căci acesta este progresul lui. Trebuie să ai răbdare ca un om bolnav. Există în fiecare boală multe zile în care medicul nu poate face decât să aștepte. Și aceasta este ceea ce tu, în măsura în care ești propriul tău medic, trebuie să faci acum mai presus de toate. ”111

Deși medicii sunt învățați să alunge durerea cu orice preț, iar medicii alopați sunt instruiți pentru a elimina simptomele cât mai repede posibil cu medicamente și intervenții chirurgicale, eșecul efectuării unei vindecări fiziologice imediate nu înseamnă neapărat eșecul de a asista în procesul de vindecare al pacientului. În special în perioadele de boală gravă, suntem forțați să fim liniștiți, să ne acordăm cu adevăratul nostru centru. Când liniștea noastră este întemeiată pe credință, ceea ce recunoaștem atunci când căutăm în interior este Sursa noastră, energia dătătoare de viață, binevoitoare și creatoare care se numește Dumnezeu. Rugăciunea la această intersecție a liniștei și a acceptării, unde devenim cu adevărat conștienți că nu suntem boala noastră, ci în esență ceva inviolabil, este tipul de rugăciune cel mai frecvent asociat cu remedii miraculoase, remisiuni spontane radicale și vindecări. La nivel spiritual, pur și simplu să recunoaștem această dimensiune a noastră, să cunoaștem numinosul, înseamnă să fim vindecați. După cum a spus Jung, „Abordarea numinoasă este terapia reală și, în măsura în care ajungi la experiențele numinoase, ești eliberat de blestemul patologiei. Chiar boala însuși capătă un caracter numinos.”112

P EXPERIENTA SPIRITULUI

Practicarea medicinei din Epoca III implică o alegere personală, un angajament față de deschidere, față de o conștientizare și o aliniere cu Spiritul care este atât cel mai intim, cât și cel mai universal aspect al ființei noastre. Cum să ne acordăm și să ne atragem din această Sursă interioară a Vieții noastre în care suntem cu toții uniți ca Unul, această Sursă care se manifestă ca impuls către o desfășurare din ce în ce mai deplină a Vieții, această Sursă care este Inteligența Iubitoare Pervasivă, care este vis medicatrix naturae și Tiparul Dinamic care cuprinde atât cele mai largi intervale ale gândirii noastre raționale, cât și aspectul intuitiv nonrațional al ființei noastre?

Cum ne deschidem conștientizarea și să ne aliniem cu această Putere, care a fost numită Spirit, Mama/Tatăl Dumnezeu sau Abba, Atman, Brahman, Qi, Tao, Hristos – atât de multe nume pentru O Realitate, a cărei Forța Vieții este o demonstrație, această realitate care este Miezul Vindecării, al Sănătății? Cum ne acordăm?

Multe tradiții au încercat să codifice și să dezvolte Calea și, în esență, toate împărtășesc conceptul comun: „Fii liniștit și știi că EU SUNT”. În tăcere, vouă, care ați fost aleși de Viață ca vindecători ai Ei, care, printr-un studiu îndelungat și sârguincios, ați învățat să discrimineți faptele Științei, vi se va oferi darul unei alte cunoașteri, acela al perfecțiunii Vieții care este în voi și în fiecare dintre pacienții voștri. Trebuie doar să fii liniștit și să-ți deschizi inima și mintea și să asculți bătăile inimii din pământul ființei tale, pentru că Ea va vorbi și vei ști. Pur și simplu stabiliți intenția de a auzi și recunoașterea faptului că Puterea

care conduce Universul este Dragostea exprimată ca Inteligență într-o infinitate de moduri va curge prin voi.

Această Realitate ne este întotdeauna disponibilă; Întotdeauna se exprimă prin noi, ne respiră; suntem cufundați în El, dar trebuie să alegem să recunoaștem acest lucru, trebuie să alegem să fim liniștiți și receptivi și să ascultăm, profund în noi înșine, acolo unde acest Adevăr este de netăgăduit. În Biblie, Isus ne spune că Dumnezeu stă la uşă şi bate. Dumnezeu nu ajunge într-un buldozer și intrarea forțată (deși dacă este ignorat, am constatat că ciocănirea poate deveni destul de insistentă); realizările noastre spirituale ne așteaptă. Avem urechi doar pentru a auzi cea mai fundamentală înțelepciune a Sinelui atunci când alegem să ascultăm.

Instrumentele pentru a deveni conștienți de vocea călăuzitoare din fiecare dintre noi iau multe forme diferite. Pentru că fiecare dintre noi suntem unici și poate fi nevoie să încercăm și să folosim diferite metode de acces, nu numai între noi, ci în momente diferite din viața noastră individuală. Încearcă toate apelurile la tine. Caută-i pe cei care lucrează pentru tine acum și fă cunoștință cu alții care s-ar putea dovedi utile mai târziu.

Reverenda Kathianne Lewis, ministru principal la Centrul pentru Viață Spirituală din Seattle, Washington, sugerează trei moduri prin care ne putem dezvolta practica spirituală: rugăciunea, meditația și folosirea gândurilor și cuvintelor care ni se oferă în lucrările sacre ale numeroaselor tradiții spirituale ale lumii noastre.

Rugăciunea este activă, directivă, generativă. În rugăciunile noastre, vorbim despre și către Sursa noastră, manifestând realizarea naturii Spiritului și, prin urmare, a Vieții și a noastră. A aminti, a recunoaște Cine este Dumnezeu și că suntem Creațiile Lui iubite ne dă posibilitatea să găsim credința, cunoașterea acelui Bine care este prezent în orice situație.

Meditația este pasivă, deschisă, receptivă. În meditație, concentrându-ne pe respirația noastră, putem experimenta înțelegerea că suntem literalmente inspirați de Inteligența Creativă care este Sursa Vieții. Ne putem odihni știind că suntem leagănați, ținuți și susținuți, însăși fiind reînnoită în fiecare secundă de Viața Însăși, un dar oferit gratuit și a cărui înțelegere este limitată doar de capacitatea noastră de a-l primi.

Înregistrarea scrisă de Spirit despre istoria omenirii oferă perspective înregistrate în fiecare cultură și în fiecare epocă. Selecția este voluminoasă și include Biblia; Coranul; Tao Te Ching; scrierile vindecătorilor nativi americani, ale budismului, ale misticilor sufi Hafiz și Rumi; transcendentaliștii precum Wordsworth, Shelly, Thoreau și Emerson și descendenții lor; fondatorii New Thought, Emma Curtis Hopkins, Thomas Troward și Ernest Holmes, A Course in Miracles; sau lucrări recente precum Conversațiile cu Dumnezeu a lui Neale Donald Walsh, Călătoria trezirii a lui Ram Dass și Înțelepciunea mesei de bucătărie a doctorului Naomi Remen. Căutați ceea ce vă hrănește și petreceți ultimele clipe înainte de a adormi sau primele minute ale zilei umplându-vă rezervele spirituale. Consideră-o o investiție în tine și în practica ta care va plăti dividende imense nespuse.

Fă-ți timp să fii în acord cu recunoașterea faptului că viața ta, conștientizarea ta este un dar, cel mai incredibil, revoltător și minunat cadou! Că ești Spirit folosind un corp, nu doar o ființă fizică, ci o manifestare unică a creativității pline de bucurie a Vieții. Și că tu și pacienții tăi sunteți la fel, sunteți Unul în acest fapt esențial al ființei voastre. Aici are loc adevărata interacțiune medic-pacient, nivelul care generează efecte placebo – cel mai profund nivel în care experimentăm că esența Vieții însăși este Bună, conduce către o expresie din ce în ce mai deplină a Sine, o Sănătate tot mai completă și că Ea trăiește în fiecare dintre noi ca nucleul nostru.

Pacienții tăi vin la tine nu doar pentru analiza disfuncției care să fie corectată prin dozarea unui supliment sau a unui medicament verde, ci vin la tine pentru a fi recunoscuți ca Cine Sunt Ei Cu adevărat. Ei vin la tine pentru credința ta în adevărata lor sănătate. Ei vin la tine pentru a recunoaște că Sănătatea este starea lor naturală, moștenirea lor dată de Dumnezeu. Și când îi vei vedea, când îi vei vedea cu adevărat, te vei vedea pe tine însuți.

A vedea cu adevărat Adevărul, Esența Sănătății, Bunătatea într-o altă ființă umană este miezul tuturor interacțiunilor vindecătoare. Când vă salutați pacientul, luați un moment și vedeți manifestarea unică și frumoasă a Spiritului care este el sau ea. Bucurați-vă de recunoașterea Forței Vieții care informează viața acestei persoane, viața voastră, Viața pe care o împărtășiți.

Când intri în camera de examinare și vezi pacientul, vezi-te pe tine însuți. Vedeți o expresie unică a realizării abundente și perfecte a Vieții și Sănătății care este Dumnezeu. Vezi Dragostea care se exprimă prin Înțelepciune ca Bucurie.

Deschide-te către intuiție, către îndrumare, înțelegere, sprijin și pace. Fiți îndrăzneți în încrederea voastră, în încrederea voastră, în plăcerea voastră – pentru că calea voastră este cu adevărat întemeiată în Duh, este binecuvântată și este o binecuvântare pentru tot ce veți sluji.

Pe calea vindecătorului, este atât de ușor să deveniți conștienți că sunteți în slujba Vieții, că tot ceea ce faceți este pentru exprimarea cea mai deplină și bucuroasă a Spiritului pacientului vostru. Faceți lucrarea de vindecare pentru bucuria ei, pentru iubirea unii altora și nu vă veți pierde niciodată inima, speranța sau puterea.

Tot ceea ce facem este un serviciu sacru; este doar o chestiune de a deveni conștienți de acest lucru și de a lua această conștientizare cu noi ca pe terenul pe care trăim, mergem și respirăm, în fiecare situație, fiecare schimb. Fie ca toate schimburile voastre să fie vindecatoare.

p REZUMAT

Credința religioasă, măsurată în primul rând prin participarea regulată la slujbele religioase și o credință personală într-o Forță de viață binevoitoare, este remarcabil de eficientă în promovarea sănătății. Un corp substanțial de cercetări publicate în diverse reviste documentează eficacitatea credinței și a rugăciunii, atât pentru cei care se roagă, cât și

pentru cei pentru care s-au rugat, în longevitate, recuperare după intervenții chirurgicale, prevenirea bolilor și îmbunătățirea stilului de viață și a comportamentului. Fiecare medic angajat să ofere cea mai bună îngrijire posibilă trebuie să fie conștient și să folosească acest puternic factor de vindecare – nu numai pentru pacienții noștri, ci și pentru noi înșine.

REFERINȚE

Dossey L. Cuvinte vindecătoare. New York: HarperSanFrancisco/HarperCollins; 1993.

Piko B, Kovacs E. Este religiozitatea un factor protector? Studiu epidemiologic social al sănătății psihologice a adolescenților. Orv Hetil. 2009;150:1903-1908: [maghiară].

Oman D, Reed D. Religia și mortalitatea în rândul vârstnicilor care locuiesc în comunitate. Am J Pub Health. 1998;88:1469-1475.

Levin J. Dumnezeu, credință și sănătate. New York: John Wiley & Sons; 2001:26-29.

Oman D, Kurata JH, Strawbridge WJ,

et al. Prezența religioasă și cauza morții peste 31 de ani. Int J Psihiatrie Med. 2002;32:69-89.

Selye H. Un sindrom produs de diverși agenți nocivi. 1936. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1998;10:230-231.

Lohmander S. Chirurgie „Sham". Un studiu din SUA arată că chirurgia placebo este la fel de bună ca debridarea și spălarea artroscopică. Lakartidningen. 2002;99:3926- 3929. Citat de Dossey L. The Extraodinary healing power of ordinary things. New York: Harmony Books; 2006:20.

Begley S. Știrile deprimante despre antidepresive. http://www. thedailybeast.com/newsweek/2010/01/28/ the-depressing-news-about-antidepressants. html.2010. Accesat 10.04.11.

Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, et al. Modificări ale funcției cerebrale la subiecții depresivi în timpul tratamentului cu placebo. Am J Psihiatrie. 2002;159:122-129.

Khan A, Leventhal RM, Khan SR, et al. Severitatea depresiei și răspunsul la antidepresive și placebo: o analiză a bazei de date Food and Drug Administration. J Clin Psychopharmacol. 2002;22:40-45.

Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, et al. Neuroanatomia funcțională a efectului placebo. Am J Psihiatrie. 2002;159:728-737.

Schneider LS, Small GW. Puterea în creștere a placebolor în studiile cu antidepresive. JAMA. 2002;288:450.

Sapir M. Puterea crescândă a placebolor în studiile cu antidepresive. JAMA. 2002;288:450.

Brandon TH, Irvin JE, Hendricks PS. Puterea în creștere a placebolor în studiile cu antidepresive. JAMA. 2002;288:449-450.

Gollub RL, Kong J. Pentru efectele placebo în medicină, a vedea înseamnă a crede. Sci Transl Med. 2011;3:70ps5.

Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA și colab. Componentele efectului placebo: studiu randomizat controlat la pacienții cu sindrom de colon iritabil. BMJ. 2008;336:999-1003.

Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM și colab. Placebo fără înșelăciune: un studiu controlat randomizat în sindromul colonului iritabil. PLoS One. 2010;5(12):e15591.

Werner H. Fizica și dincolo. Trans. AJ Pomerans, NY: Harper & Row, 1971;114-115. Citat de Dossey L. Reinventing medicine. San Francisco: Harper; 1999:79; 80-81.

Targ R, Katra J. Miracole ale minții. Novato, CA: New World Library; 1999:275-277.

Bohm D, Hiley BJ. Universul nedivizat. New York: Routledge, 1993:282. Citat de Targ R, Katra J. Miracles of mind. Novato, CA: New World Library; 2003:18.120.275-277.

Bohm D. Totalitatea și ordinea implicată. Londra, Anglia: Routledge și Kegan Paul; 1980. Citat de Dossey L. A challenge to science. Explorați (NY). 2010;6:197-214.

Farhadi A, Forsyth C, Banan A, et al. Dovezi pentru semnalizarea intercelulară non-chimică, non-electrică în celulele epiteliale intestinale. Bioelectrochimie. 2007;71:142-148.

Grosso M. Crearea sufletelor. Charlottesville, VA: Hampton Roads, 1997. Citat de Dossey, L. Reinventing medicine. San Francisco: Harper; 1999:30-31.

Benor DJ. Sondaj de cercetare a vindecării spirituale. Comp Med Res. 1990; 4: 9-33.

Dossey L. Cercetarea vindecării: ceea ce știm și ce nu știm (recenzie). Explorați (NY). 2008;4:341-352.

Jonas WB, Crawford CC. Medicina de vindecare, intentie si energie. New York, NY: Churchill Livingstone; 2003.

Craigie FC, Larson DB, Liu IY. Referințe la religie în The Journal of Family Practice: dimensiunile și valența spiritualității. J Medicină de familie. 1990;30:477-480.

Byrd RC. Efectele terapeutice pozitive ale rugăciunii de mijlocire într-o populație de unități de îngrijire coronariană. South Med J. 1988;81:826-829.

Morris EL. Relația dintre spiritualitate și boala coronariană. Altern Ther Health Med. 2001;7:96-98.

Benson H, Dusek JA, Sherwood JB și colab. Studiul efectelor terapeutice ale rugăciunii de mijlocire (STEP) la pacienții cu bypass cardiac: un studiu randomizat multicentric privind incertitudinea și certitudinea primirii rugăciunii de mijlocire. Am Heart J. 2006;151:934-942.

Dossey L. Fii atent pentru ce te rogi. San Francisco: Harper San Francisco; 1997:165-192.

Achterberg J, Cooke K, Richards T, et al. Dovezi pentru corelațiile dintre intenționalitatea la distanță și funcția creierului la destinatari: o analiză a imagistică prin rezonanță magnetică funcțională. J Complement Altern Med. 2005;11:965-971.

Levin JS, Vanderpool HY. Este religia semnificativă din punct de vedere terapeutic pentru hipertensiune arterială? Soc Sci Med. 1989;29:69-78.

Anderson JW, Liu C, Kryscio RJ. Răspunsul tensiunii arteriale la meditația transcendentală: o meta-analiză. Sunt J hipertens. 2008;21:310-316.

Hixson KA, Gruchow HW, Morgan DW. Relația dintre religiozitate, comportamente de sănătate selectate și tensiunea arterială în rândul femeilor adulte. Prev Med. 1998;27:545-552.

Buck AC, Williams DR, Musick MA și colab. O examinare a relației dintre multiplele dimensiuni ale religiozității, tensiunii arteriale și hipertensiunii arteriale. Soc Sci Med. 2009;68:314-322.

Ross LE, Hall IJ, Fairley TL și colab. Rugăciunea și sănătatea auto-raportată printre supraviețuitorii de cancer din Statele Unite, National Health Interview Survey, 2002. J Altern Complement Med. 2008;14:931-938.

Kandasamy A, Chaturvedi SK, Desai G. Spiritualitate, suferință, depresie, anxietate și calitatea vieții la pacienții cu cancer avansat. Indian J Cancer.

2011;ian-martie;48(1):55-59.

Travado L, Grassi L, Gil F, et al. Oare spiritualitatea și credința fac diferența? Raport de la Grupul de Studiu de Psiho-Oncologie din Europa de Sud. Palliat Support Care. 2010;8:405-413.

McClain CS, Rosenfeld B, Breitbart W. Efectul bunăstării spirituale asupra disperării la sfârșitul vieții la pacienții cu cancer terminal. Lancet. 2003;361:1603-1607.

Carson VB, Green H. Bunăstarea spirituală: un predictor al rezistenței la pacienții cu sindromul imunodeficienței dobândite. J Prof Nurs. 1992;8:209-220.

Ironson G, Stuetzle R, Fletcher MA. O creștere a religiozității/spiritualității apare după diagnosticarea HIV și prezice o progresie mai lentă a bolii în 4 ani la persoanele cu HIV. J Gen Intern Med. 2006;21(Suppl 5):S62-S68.

Sicher F, Targ E, Moore II D, et al. Un studiu randomizat dublu-orb al efectului vindecării la distanță într-o populație cu SIDA avansat. Raportul unui studiu la scară mică. West J Med. 1998 Dec;169(6):356-363.

Gartner J, Larson DB, Allen G. Angajamentul religios și sănătatea mintală: o revizuire a literaturii empirice. J Psychol Theol. 1991;19:6-25.

Argyle M, Beit-Hallahmi B. Psihologia socială a religiei. Londra: Routledge & Kegan Paul; 1975.

Walters OS. Contextul religios a 50 de alcoolici. QJ Studiază Alcoolul. 1957;18:405-413.

Larson DB, Wilson WP. Viața religioasă a alcoolicilor. South Med J. 1980;73:723-727.

Pullen L, Modrcin-Talbott MA, West WR, et al. Înălțime spirituală vs înaltă pentru spirite: religiozitatea este legată de abuzul de alcool și droguri la adolescenți? J Psychiatr Ment Health Nurs. 1999;6:3-8.

Sosire la ER. Teoria primară a socializării. Etape de dezvoltare, spiritualitate, instituții guvernamentale, căutare de senzații și implicații teoretice. V. Utilizare abuzivă. 1999;34:947-982.

Karlsen S, Rogers A, McCarthy M. Mediul social și abuzul de substanțe: un studiu al variațiilor etnice în rândul adolescenților din interiorul Londrei. Sănătate etnică. 1998;3:265-273.

D'Onofrio BM, Murrelle L, Eaves LJ, et al. Religiozitatea adolescenților și influența sa asupra consumului de substanțe: constatări preliminare ale studiului de vârstă școlară în mijlocul atlanticului. Twin Res. 1999;2:156-168.

Margolis R, Kilpatrick A, Mooney B. O privire retrospectivă asupra recuperării pe termen lung a adolescenților: clinicienii vorbesc cu cercetătorii. J Droguri psihoactive. 2000;32:117-125.

Brush BL, McGee EM. Evaluarea perspectivelor spirituale ale bărbaților fără adăpost în recuperare. Appl Nurs Res. 2000;13:181-186.

Pardini DA, Plante TG, Sherman A, et al. Credința religioasă și spiritualitatea în recuperarea abuzului de substanțe: determinarea beneficiilor pentru sănătatea mintală. J Subst Abuse Treat. 2000;19:347-354.

Yarnold BM. Consumul de cocaină în rândul studenților din școlile publice din Miami, 1992: religie versus colegi și disponibilitate. J Health Soc Policy. 1999;11:69-84.

Hillman SB, Haskin JM. Personalitatea și abținerea de droguri la adolescenți. Psychol Rep. 2000;87:1023-1026.

Miller L, Davies M, Greenwald S. Religiozitatea și consumul de substanțe și abuzul în rândul adolescenților în Sondajul Național de Comorbiditate. J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 2000;39:1190-1197.

Sutherland I, Shepherd JP. Dimensiunile sociale ale consumului de substanțe la adolescenți.

Dependenta. 2001;96:445-458.

Avants SK, Warburton LA, Margolin A. Sprijin spiritual și religios în recuperarea de la dependență în rândul consumatorilor de droguri injectabile cu HIV. J Droguri psihoactive. 2001;33:39-45.

Miller L, Weissman M, Gur M, et al. Religiozitatea și consumul de substanțe la copiii dependenților de opiacee. J Subst Abuz. 2001;13:323-336.

Stewart C. Influența spiritualității asupra consumului de substanțe al studenților. J Drug Educ. 2001;31:343-351.

Edlund MJ, Harris KM, Koenig HG și colab. Religiozitatea și scăderea riscului de tulburări legate de consumul de substanțe: efectul este mediat de sprijinul social sau de starea de sănătate mintală? Soc Psihiatrie Psihiatrie Epidemiol. 2010;45:827-836.

Boelens PA, Reeves RR, Replogle WH, et al. Un studiu randomizat al efectului rugăciunii asupra depresiei și anxietății. Int J Psihiatrie Med. 2009;39:377-392.

Comstock GW, Partridge KB. Frecvența bisericii și sănătatea. J Boală cronică. 1972;25:665-726.

Hovey JD. Religia și ideea suicidară la un eșantion de imigranți din America Latină. Psychol Rep. 1999;85: 171-177.

Rasic D, Robinson JA, Bolton J, et al. Relații longitudinale ale prezenței și spiritualității la cult religios cu depresia majoră, tulburările de anxietate și ideea și tentativele suicidare: constatări din studiul zonei epidemiologice din Baltimore. J Psihiatru Res. 2011; Jun;45(6):848-854:Epub 2011 Jan 7.

Pressman P, Lyons JS, Larson DB, et al. Credința religioasă, depresia și starea de deplasare la femeile în vârstă cu șoldurile rupte. Am J Psihiatrie. 1990;147:758-760.

Bonaguidi F, Michelassi C, Filipponi F,

et al. Religiozitatea asociată cu supraviețuirea prelungită la primitorii de transplant hepatic. Transpl. hepatică 2010;16:1158-1163.

Ai AL, Dunkle RE, Peerson C și colab. Rolul rugăciunii private în recuperarea psihologică în rândul pacienților de mijloc și vârstnici după o intervenție chirurgicală cardiacă. Gerontolog. 1998;38:591-601.

Feinstein M, Liu K, Ning H și colab. Povara factorilor de risc cardiovascular, ateroscleroza subclinica și evenimentele cardiovasculare incidente în dimensiunile religiozității: studiul multietnic al aterosclerozei. Circulaţie. 2010;121:659-666.

Roberts L, Ahmed I, Hall S, et al. Rugăciunea de mijlocire pentru ameliorarea stării de sănătate. Cochrane Database Syst Rev. 2009;2:CD000368.

Krucoff MW, Crater SW, Gallup D,

et al. Muzica, imaginile, atingerea și rugăciunea ca adjuvanti la îngrijirea cardiacă intervențională: studiul randomizat de monitorizare și actualizare a antrenamentelor noetice (MANTRA) II. Lancet. 2005;366:211-217.

Hummer RA, Ellison CG, Rogers RG și colab. Implicarea religioasă și mortalitatea adulților în Statele Unite: revizuire și perspectivă. South Med J. 2004;97:1223-1230.

Larson DB, Sherrill KA, Lyons JS, et al. Asociații între dimensiunile angajamentului religios și sănătatea mintală raportate în American Journal of Psychiatry and Archives of General Psychiatry: 1978-1989. Am J Psihiatrie. 1992;149:557-559.

Larson D, Swyers J, McCullough M. Revizuire științifică despre spiritualitate și sănătate. Rockville, MD: Institutul Național de Cercetare în domeniul Sănătății; 1998.

Paloma MM, Pendleton BF. Efectele rugăciunii și ale experiențelor de rugăciune asupra măsurilor de bunăstare generală. J Psychol Theol. 1991;19:71-83.

Zuckerman DM, Kasl SV, Ostfeld AM. Predictori psihosociali ai mortalității în rândul vârstnicilor săraci. Am J Epidemiol. 1984;119:410-423.

Oxman TE, Freeman DH, Mannheimer ED. Lipsa participării sociale sau puterea și confortul religios ca factori de risc pentru decesul după intervenția chirurgicală cardiacă la vârstnici. Psihosomatic Med. 1995;57:5-15.

Chida Y, Steptoe A, Powell LH. Religiozitate/spiritualitate și mortalitate. O revizuire cantitativă sistematică. Pychother Psychosom. 2009;78:81-90.

Chida Y, Steptoe A. Bunăstarea psihologică pozitivă și mortalitatea: o revizuire cantitativă a studiilor observaționale prospective. Psychosom Med. 2008;70:741-756.

Gillum RF, King DE, Obisesan TO, et al. Frecvența participării la serviciile religioase și mortalitatea într-o cohortă națională din SUA. Ann Epidemiol. 2008;18:124-129.

Freeman RB. Cine scapă? Relația dintre mersul la biserică și alți factori de fond cu performanța socio-economică a tinerilor de sex masculin de culoare din zonele de sărăcie din interiorul orașului. Document de lucru nr. 1656. Cambridge, MA: National Bureau of Economic Research; iunie 1985.

Koenig HG. Religie și medicină II: religie, sănătate mintală și comportamente conexe. Int J Psihiatrie Med. 2001;31:97-109.

Culliford L. Spiritualitate și îngrijire clinică. BMJ. 2002;325:1434-1435.

Koenig HK, McCullough ME, Larson DB. Manual de religie și sănătate. Oxford: Oxford University Press; 2001.

Gilbert MD. Tesând medicina înapoi împreună: medicina minte-corp în secolul XXI. J Complement Altern Med. 2003;9:563-570.

Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC și colab. Efectul tratamentului psihosocial asupra supraviețuirii pacienților cu cancer de sân metastatic. Lancet. 1989;2:888-891.

Fawzy FI, Fawzy NW, Hyunn CS și colab. Melanomul malign: efectele unei intervenții psihiatrice structurate precoce, coping și stare afectivă asupra reapariției supraviețuirii 6 ani mai târziu. Arch Gen Psihiatrie. 1993;50:681-689.

Domar A, Clapp D, Slawsby E, et al. Impactul intervențiilor psihologice de grup asupra ratelor de sarcină la femeile infertile. Fertil Steril. 2000;73: 805-811.

Friedman R, Stuart EM, Benson H. Hipertensiune arterială esențială: adjuvanti nonfarmacologici la terapie. În: Cooke JP, Frohlich ED, eds. Managementul actual al bolilor hipertensive și vasculare. St. Louis, MO: Mosby-Year Book; 1992:1-7.

Friedman M, Thorensen C, Gill JJ și colab. Alterarea comportamentului de tip A și reducerea recidivelor cardiace la pacienții cu infarct miocardic. Am Heart J. 1984;108:237-248.

Bosworth HB, Siegler IC, Olsen MK,

et al. Sprijin social și calitatea vieții la pacienții cu boală coronariană. Qual Life Res. 2000;9:829-839.

Cohen S, Tyrrell DAJ, Smith AP. Stresul psihologic și susceptibilitatea la răceala comună. N Engl J Med. 1991;325:606-612.

Keicolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, et al. Încetinirea vindecării rănilor din cauza stresului psihologic. Lancet. 1995;346:1194-1196.

Glaser R, Pearson GR, Bonneau RH, et al. Stresul și răspunsul celulelor T de memorie la virusul Epstein-Barr la studenții sănătoși la medicină. Sănătate Psih. 1993;12:435-442.

Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Cacioppo JT, et al. Stresul conjugal: corelații imunologice, neuroendocrine și autonome. Ann NY Acad Sci. 1998;840:656-663.

Helm HM, Hays JC, Flint EP și colab. Activitatea religioasă privată prelungește supraviețuirea? Un studiu de urmărire de șase ani pe 3.851 de adulți în vârstă. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000;55:M400-M405.

97a. Larson DB, Koenig HG. Este Dumnezeu bun pentru sănătatea ta? Rolul spiritualității în îngrijirea medicală. Cleve Clin J Med. 2000;67(80):83-84.

Pargament KI, Koenig HG, Tarakeshwar N, și colab. Lupta religioasă ca un predictor al mortalității în rândul pacienților vârstnici bolnavi: un studiu longitudinal de doi ani. Arch Intern Med. 2001;161:1881-1885.

Clark PA, Drain M, Malone MP. Abordarea nevoilor emoționale și spirituale ale pacienților. Comisia mixtă J Qual Safety. 2003;29:659-670.

Un șablon pentru evaluare spirituală: o revizuire a cerințelor JCAHO și a liniilor directoare pentru implementare. http:// goliath.ecnext.com/coms2/gi_0199- 6058670/A-template-for spiritual assessment.html. Accesat 7.05.10.

Asociația capelanilor profesioniști. Evaluarea procesului de evaluare spirituală. http://www.professionalchaplains.org/uploadedFiles/pdf/JCAHO-evaluating-your-spiritual-assessment-process. pdf. Accesat 3.21.11.

Ambuel B, Weissman DE. Fapt și concept rapid #19; Luând o istorie spirituală. 1999: Proiect de educație pentru sfârșitul vieții. http://www.mywhatever.com/cifwriter/ library/70/4966.html. Accesat 3.21.11.

După cum sa menționat într-un e-mail de la Larry Dossey, MD, primit 3-21-11. http://www. gwumc.edu/gwish/clinical/fica.cfm. Accesat 3.21.11.

McNichol T. Noua credință în medicină. USA Today. 1996;aprilie;7:4.

Mansfield CJ, Mitchell J, King DE. Doctorul ca mecanic al lui Dumnezeu? Credințe în sud-estul Statelor Unite. Soc Sci Med. 2002;54:399-409.

Puchalski CM. Spiritualitatea și îngrijirea pacienților la sfârșitul vieții: o componentă esențială a îngrijirii. Omega (Westport). 2007-2008;56:33-46.

Larson DB, Larson SS. Potențiala relevanță a spiritualității pentru sănătatea fizică și emoțională: o scurtă trecere în revistă a cercetării cantitative. J Psihologie Teologie. 2003;31:37-51.

Meredith P, Murray J, Wilson T, et al. Poate fi predată spiritualitatea profesioniștilor din domeniul sănătății? J Relig Sănătate. 1 octombrie 2010.

Owen R. Cercetare calitativă: primii ani. Salem, OR: Grayhaven Books; 1988.

Asser SM, Swan R. Decese de copii din neglijarea medicală motivată de religie. Pediatrie. 1998;101:625-629.

Rilke RM. Scrisori către un tânăr poet, traducere de MD Herter. New York: Norton Press; 1934.

Adler G, Jaffe A, eds. Scrisorile lui Jung. Vol. 1. Princeton, NJ: Princeton University Press; 1973:377.

LITTURĂ A MULTE

Benor DJ. Vindecarea spirituală, cercetarea vindecării. Vol. 1. Southfield, IL: Vision Publications; 2001.

Dossey L. Ai grijă pentru ce te rogi... s-ar putea să primești. New York: HarperSanFrancisco/Harper Collins; 1998.

Dossey L, ed. EXPLORAȚI: Jurnalul de Știință și Vindecare. http://www. explorejournal.com.

Dossey L. Puterea extraordinară de vindecare a lucrurilor obișnuite. New York: Random House; 2006.

Dossey L. Vindecarea dincolo de corp. Boston: Shambhala Publications, Inc., 2001.

Dossey L. Cuvinte vindecătoare. New York: Harper- SanFrancisco/HarperCollins; 1993.

Dossey L. Sens și medicină. New York: Bantam; 1991.

Dossey L. Rugăciunea este un medicament bun. New York: HarperSanFrancisco/HarperCollins; 1996.

Dossey L. Puterea premonițiilor. Boston: Dutton Adult; 2009.

Dossey L. Reinventarea medicinei: dincolo de minte-corp la o nouă eră a vindecării. New York: Harper Collins; 1999.

Guarneri M. Inima vorbeste. New York: Touchstone; 2007.

Hitchcock J. Vindecarea viziunii noastre asupra lumii. West Chester, PA: Chrysalis Books; 1999.

Holmes E. Minte creativă. Radford, VA: Wilder Publications; 2007.

Holmes E. Știința minții. 1-a ed. Radford, VA: Wilder Publications; 2010. New York: Robert M. McBride & Company, 1926. Disponibil și la http://www.sacred-texts.com/eso/som/index.htm. Disponibil și în format tipărit.

Justiția B. Cine se îmbolnăvește? New York: GP

Fiii lui Putnam; 1987.

Laskow L. Vindecarea cu dragoste. New York: HarperSanFrancisco/HarperCollins; 1992.

Levin J. Doamne, credință și sănătate. New York: John Wiley & Sons; 2001.

Katra J, Targ R. Inima minții. Novato, CA: New World Library; 1999.

Katra J, Targ R. Miracole ale minții. Novato, CA: New World Library; 1999.

Moyers B. Vindecarea și mintea. New York: Doubleday; 1993.

Remen RN. Înțelepciunea mesei de bucătărie. New York: Riverhead Books; 1996.

Shealy CN, Myss CM. Crearea sănătății.

Walpole, NH: Editura Stillpoint; 1993. Walsh ND. Convorbiri cu Dumnezeu. Charlottesville, PA: Hampton Roads Publishing, Inc. 1998.

CAPITOLUL 49

Medicina Unani

Yaser Abdelhamid, ND, LAc, MS, BS, BA

P INTRODUCERE

Medicina Unani: Vindecarea greco-arabă și geniul islamic

Termenul arab unani derivă din cuvântul „ionian”, care este un adjectiv general care înseamnă „lucruri-greacă”. Traducerile și transliterațiile lingvistice ale acestui cuvânt au

avut loc între civilizațiile greacă, arabă și persană. Utilizarea specială a acestui termen a fost, totuși, mai des o aluzie care descrie sistemul compozit de medicină născut din moștenirea lumii arabe – în cadrul mai larg al universului spiritual islamic – a tradiției medicale a Greciei antice.

Sursele literare ale medicinei Unani (al-tibb al-yunani, sau denumite uneori simplu „Tibb" sau „Hikmat" în Pakistan și Afganistan) au fost traduceri în arabă ale textelor medicale antice grecești, romane, egiptene, arabe, persane, indiene și chineze. Cu toate acestea, nu există nicio îndoială că sursele textuale inițiale, primare și cele mai onorate au fost de origine greacă. Arabii s-au cufundat în cunoștințele și înțelepciunea medicală conținute în scrierile lui Hipocrate (Buqarat) și Galen (Jalinus), precum și ale lui Platon (Aflatun), Aristotel (Aristatil), Dioscoride și Empedocles (Abraqlidis).

Este bine recunoscut de către istoricii contemporani că moștenirea intelectuală antică greacă – și într-o oarecare măsură romană – a Occidentului ar fi fost aproape total pierdută dacă nu ar fi fost geniul arab de integrare și sinteză în lumea islamică. că Europa pierduse."2 Cu toate acestea, „atât de mulți oameni din Occident cred în mod greșit că islamul a acționat pur și simplu ca o punte peste care ideile antichității au trecut în Europa medievală. Nimic mai departe de adevăr, căci nicio idee, teorie sau doctrină nu a pătruns în cetatea gândirii islamice decât dacă a devenit mai întâi musulmanizată și integrată în viziunea totală asupra lumii a islamului."3

Medicina Unani: comparații și contraste cu altele

Sisteme de îngrijire a sănătății

În afară de introducerea medicinei unani pe scena istoriei lumii ca sinteză legitimă – în timp și spațiu – a influențelor civilizaționale în primul rând grecești și islamice, există încă o dimensiune a medicinei unani care este adesea trecută cu vederea și totuși de mare importanță. Alături de marile tradiții medicale ale altor civilizații din trecut, cum ar fi Ayurveda din India hindusă sau medicina tradițională chineză, medicina unani continuă să fie păstrată și perseverentă, mai ales în fața tendințelor culturale moderne din multe națiuni care s-au îndreptat către schimbarea vechilor gărzi ale medicinei antice pentru speranțele și promisiunile strălucitoare ale unui nou sistem de medicamente, instrumente și mașini de înaltă tehnologie de diagnosticare. Medicina Unani este practicată și astăzi ca un sistem organic, viu, de respirație, întreg de îngrijire a sănătății, care ajută milioane de oameni din întreaga lume (în special în subcontinentul indian, Pakistan, Afganistan, Persia [Iran], China, Indonezia,

Malaezia, Bangladesh, Sri Lanka, Africa de Sud și anumite sectoare din Orientul Mijlociu [cum ar fi Arabia Saudită, Kuweit și Dubai]).

Mai mult decât atât, medicina Unani a avut din punct de vedere istoric oportunitatea, capacitatea și satisfacția de a îmbrățișa numeroasele medicamente populare care existau în granițele lumii islamice, de la utilizarea tradițională a remediilor pe bază de plante în

Palestina antică până la terapiile folclorice bazate pe minereu ale oamenilor care trăiesc pe platourile înalte ale munților Himalaya Hindu-Kush.

Medicina Unani împărtășește, de asemenea, teorii medicale, filozofii, identitate culturală și perspective spirituale cu privire la sănătatea umană și bolile cu sistemele antice de medicină, cum ar fi Ayurveda din India hindusă și Medicina Tradițională Chineză, deoarece cunoștințele și înțelepciunea sa provin din „Orientul" tradițional de Est, în timp ce contrastează enorm cu sistemul unic de medicină contemporană despre care s-ar putea spune că aparține lumii occidentale moderne. Acesta este ceea ce l-a determinat pe Hakim Chishti (un cercetător și practicant american al științei și artei medicinei Unani) să prezinte o comparație indexată foarte atent între toate aceste sisteme de vindecare (așa cum se găsește pe http:/www.unani.com ale cărui puncte generale sunt în Tabelul 49-1).

p ISTORIE

Contribuții și influențe din Antichitate

Au existat o varietate de ramuri de medicină care s-au reunit la răscrucea istoriei islamice care s-au dovedit a fi de o importanță extraordinară pentru nașterea medicinei islamice și în special pentru medicina unani.4

Mai întâi, a fost sinteza științelor antice (inclusiv medicina), a civilizațiilor egiptene și mesopotamiene în viața și gândirea grecească, centrată în Alexandria. Doar în lumina recentelor descoperiri arheologice și antropologice am descoperit nivelul ridicat de sofisticare științifică care era prezent în aceste două regate. Cunoștințele medicale atribuite acestor civilizații anterioare s-au transformat în focul intelectului grec într-un model și mai sistematic de diagnostic și terapie.

În al doilea rând, principalele centre ale învățării greco-elenistice au fost împinse mai spre Est ca urmare a declinului energiilor intelectuale din cauza realităților politice și economice în schimbare cu care se confruntă și fracturează constant creștinătatea occidentală. Acest lucru a încurajat alte două civilizații să preia frâiele transmiterii elementelor esențiale ale cunoașterii grecești: persanul și harranianul (adică, sabaean). Sabeanii au fost moștenitori independenți ai moșiilor științifice babiloniene și grecești prin încrederea lor pe înțelepciunea conținută în hermetism și neo-pitagorism. De asemenea, în orașul Jundishapur, perșii au însuflețit științele venite din India și China.

*Vă rugăm să vedeți studiul complet captivant al profesorului Edward Said pe această temă în cartea sa populară, Orientalism (Vintage Books, New York, 1979). Mai mult, este de la sine înțeles că Orientul și Occidentul sunt termeni care transcend timpul (deși se poate generaliza și spune că lumea antichității a fost guvernată în primul rând de legile Tradiției și dictatele Cerului) și spațiu (deși se poate rezuma faptul că cea mai mare parte a ceea ce se numește lumea occidentală este guvernată de legile secularismului dominat de Om). În ceea ce privește un studiu logic, strălucit și sănătos din punct de vedere intelectual al înțelegerii acestei dihotomii și a tot ceea ce înseamnă ea, vă rugăm să citiți Cunoașterea și sacrul lui SH

Nasr și Tradiționalismul: Religia în lumina filosofiei perene a profesorului Harry Oldmeadow.

Pe scurt, „cunoștințele științifice care au provenit din India, China și lumea elenistică au fost căutate de savanții arabi și musulmani și apoi traduse, rafinate, sintetizate și amplificate în diferite centre de învățare, începând cu Jundishapur în Persia în jurul secolului al VI-lea - chiar înainte de venirea islamului - și apoi s-au mutat la Cairo Cordon, Bagdad, și apoi s-au răspândit* Europa de Vest."2

Purtătorii de făclii ai medicinei islamice

Odată cu apariția tradiției spirituale islamice, trebuie menționat puterea intelectuală și geniul găsite la medicii Islamului. Căci dacă istoria nu a dat naștere acestor giganți în domeniul medicinei, nu se poate vorbi cu adevărat în timpul prezent de medicina contemporană unani, cu atât mai puțin influențele sale istorice subtile asupra caracterului medicinei convenționale moderne.

Ibn Ishaq (Johannitus Onan), 809-873 d.Hr

Hunayn ibn Ishaq al-Mbadi a fost „cel mai mare dintre toți traducătorii acestei perioade... [și] un medic remarcabil al zilelor sale. [El] a tradus adesea texte din greacă în siriacă. Alteori traducea direct din greacă în arabă."4 Era „reputat că a fost plătit pentru manuscrisele sale cu o greutate egală de aur. El și echipa sa de traducători au redat în arabă întregul corp de texte medicale grecești, inclusiv toate lucrările lui Galen, Oribasius, Paul din Aegin, Hipocrate și Materia Medica a lui Dioscorides, în arabă până la sfârșitul secolului al IX-lea. Aceste traduceri au pus bazele unei medicine unice arabe."2

Al-Tabari, 810-855d

Ali ibn Rabban al-Tabari a fost profesorul marilor Rhazes. El a fost „autorul primei lucrări majore de medicină islamică... intitulată Kitab Firdaws al-Hikma („Cartea Paradisului Înțelepciunii"). În 360 de capitole, el a rezumat diferitele ramuri ale medicinei, dedicând ultimul discurs, care a constat doar din 36 de capitole, unui studiu al medicinei indiene (Ayurveda). Lucrarea, primul compendiu mare de acest gen din islam, are o valoare deosebită în domeniile patologiei, farmacologiei și dietei și arată în mod clar natura sintetică a acestei noi școli de medicină, care acum ia ființă."4

Al-Razi (Rhazes), 841-926 ad

Abu Bakr Muhammad ibn Zakariyya al-Razi s-a născut în orașul Rayy din Persia, lângă ceea ce este actualul Teheran. Era reputat ca fiind cel mai mare clinician al medicinei islamice. Lucrările sale includ al-Kitdb al-Mansuri (Cartea lui Mansur sau Liber Almansoris în latină, în care Rhazes a delimitat principii de teorie medicală, alimentație, farmacologie, dermatologie, igiena orală, epidemiologie, toxicologie și chiar climatologie și efectele acesteia asupra corpului uman), al-Judari wa al-Hasbah, care a fost primul tratat scris pe Measmallesl subiectul), și opusul său magistral al-Kitdb al-Hdwi (Operă cuprinzătoare sau

Continentul liber al traducătorilor latini de mai târziu; această colecție monumentală de 25 de volume conținea toate cunoștințele medicale ale epocii, inclusiv observația și experiența proprie a maestrului).2

TABELUL 49-1 Compararea celor trei mari sisteme tradiționale de vindecare cu medicina occidentală modernă*

TABEL 49-1 Compararea celor trei mari sisteme tradiționale de vindecare cu medicina occidentală modernă*—continuare

GI, gastrointestinal; MTC, Medicina Traditionala Chineza; OMS, Organizația Mondială a Sănătății.

*Modificat de la Institutul American din Unani, Comparația sistemelor de vindecare. http://www.unani.com/comparison.htm. Accesat 23 aprilie 2012.

+„O introducere în Panchakarma" de Vasant Lad la http://www.ayurveda.com/pdf/pk_intro.pdf

Un raport din 1998 a estimat că 106.000 de americani mor în fiecare an ca urmare a reacțiilor adverse la medicamentele eliberate pe bază de rețetă. Această cifră reprezintă de trei ori numărul de persoane ucise de mașini și este a patra cauză de deces în Statele Unite. Doar bolile de inima, cancerul și accidentul vascular cerebral ucid mai mulți americani decât reacțiile adverse la medicamente. Această cifră uluitoare nu include medicamentele administrate din greșeală și nici cele luate ca gest de sinucidere. Dacă erorile de medicație ar fi incluse în această statistică, numărul deceselor ar fi probabil chiar de 140.000 de decese pe an. Ca rezultat al a 39 de studii separate la nivel național, s-a constatat că 3,2 din fiecare 1.000 de pacienți spitalizați mor în fiecare an ca urmare a reacțiilor adverse la medicamentele eliberate pe bază de rețetă în fiecare spital din această țară. Din cele 106.000 de persoane ucise în fiecare an de o reacție adversă la un medicament eliberat pe bază de rețetă, 43.000, sau 41%, au fost internați inițial la spital din cauza reacției adverse la medicament. Ceilalți 59%, sau 63.000 de pacienți, au fost internați pentru o altă cauză, dar au dezvoltat o reacție fatală la un medicament pe bază de rețetă primit în timpul spitalizării." (Montague P, National Writers Union, UAW Local 1981/AFL-CIO. Another kind of drug problem. Rachel's Environment & Health Weekly 1999;632 și la http://www.drsuzy.com/summaryInterest.html.)

Ibn Sina (Avicenna), 980-1037d

Abu Ali al-Husayn ibn 'abd Allah ibn Sina s-a născut în orașul Bukhara, în ceea ce este astăzi Uzbekistan. El a fost medicul preeminent al timpului său, câștigând epitetul de „Prinț al medicilor". A început să studieze medicina la vârsta precoce de 13 ani, a devenit medic la 16 ani, a urmat regi și prinți la 18 ani și a fost numit medic de curte al conducătorului unei provincii persane la 20 de ani. Corpul său literar include Kitab as-Shifa (Cartea vindecării, care a fost în primul rând un text de proporţii enciclopedice despre medicină și filozofie) și al-Qanun fi l-Tibb (Canonul medicinei, un text de un milion de cuvinte care rezumă întreaga tradiție hipocratică și galenică și descrie practica medicală siro-arabă și în practica medicală a timpului său arab). Canonul a fost rapid, timp de câteva sute de ani, manualul medical standard al lumilor islamice, creștine medievale și mai târziu indo-pakistaneze. Canonul de Medicină al lui Avicenna a fost „un compendiu în cinci volume de vindecare grecească și islamică, care a devenit unul dintre principalele manuale din universitățile europene secole mai târziu."6

Din acest polimat remarcabil, medicina unani își trage suflarea de viață. Avicena este percepută de unii ca fiind „Părintele Medicinii Unani", iar Canonul său este Evanghelia acesteia.2

Medicina Post-Avicennan

Egipt și Siria: Ibn Nafis

Ibn Nafis s-a născut la Damasc și a murit la Cairo în secolul al XII-lea d.Hr. Ibn Nafis și-a câștigat faima doar recent ca descoperitorul de drept al circulației pulmonare, despre care s-a crezut în mod eronat că a fost identificat în secolul al XVI-lea de Michael Servetus. Au existat mai multe studii în ultimii ani care au demonstrat incontestabil că Ibn Nafis a descoperit circulația mai redusă a sângelui înaintea lui Servet. Vezi lucrarea lui AO Soubani „Descoperirea circulației pulmonare revizuită", în

pe care acest medic și cercetător le-au pus împreună și au rezumat o serie de literatură anterioară cu privire la acest semn distinctiv al subiecților medicali.4,7

Spania și Maroc: Al-Zahrăwî (Albucasis) și Ibn Rushd (Averroes)

Abu al-Qasim al-Zahrawi (976-1013 d.Hr.) este considerată cea mai mare figură chirurgicală din medicina islamică. El a fost, de asemenea, original în această arena medicală în inventarea și fabricarea instrumentelor chirurgicale necesare care nu existau sau existau anterior doar în formă foarte brută, pentru a efectua operații cât mai nedureros și eficient posibil. Unele dintre aceste instrumente chirurgicale nu s-au schimbat semnificativ în design de peste 1.000 de ani. O schiță mai cuprinzătoare a semnificației Albucasis în domeniul chirurgiei poate fi găsită în Kasule.8

Abu al-Walid Muhammad ibn Ahmad ibn Muhammad ibn Rushd9 (1126-1198 d.Hr.) s-a născut la Cordoba, unde s-a pregătit în drept și filozofie, deși și-a câștigat existența ca medic. Și-a scris Kitab al-Kulliyyat (Colliget-ul traducătorului latin, Cartea principiilor generale) în care a acoperit întregul domeniu al medicinei în formă prescurtată.

Țările de Est ale Islamului, Persiei și Indiei: Al-Jurjăni, Nurbakhski și Dara Shukuh

Isma'il Sharaf al-Din al-Jurjani a urmat-o pe Avicenna de o generație, producând cea mai importantă enciclopedie medicală în limba persană, Zakhira-i Khwarizmshahi (Testiorul dedicat regelui Khwarazm). Dimensiunea, precum și stilul lucrării, o plasează între Canonul lui Avicenna și Continentul lui Rhazes.

Muhammad Husayni Nurbakhski a fost un medic din Safavid din secolul al XV-lea, Persia, care a scris o lucrare medicală de amploare intitulată Chintesența experienței. El a fost prima persoană care a identificat și tratat mai multe boli comune, inclusiv tusea convulsivă.

Secolele al XVI-lea și al XVII-lea au fost secolele majore în care medicina islamică s-a răspândit în India și a ajuns să fie cunoscută sub numele de al-Tibb al-Yunani (medicina Unani). Unul dintre principalii patroni ai artelor medicale din India în această perioadă a fost Dara Shukuh, un prinț mogul care a fost, de asemenea, un sufit și un student al Vedantei. f-Ayn al-Mulk al-Shirazi a fost responsabil, cel puțin în mare parte, de compunerea The Medicine of Dara Shukuh, care este ultima mare enciclopedie medicală scrisă în lumea islamului.

P FUNDAMENTE METAFIZICE ȘI FILOZOFICE

Fundamentele filozofice ale medicinei unani sunt legate de tradiția spirituală islamică. Sensul adevărat și original al cuvântului „filosofie” ca „philo-sophia” (dragoste de înțelepciune) are doar afinități accidentale cu ceea ce se numește filozofie în lexicul modern de astăzi. Filosofia tradițională ca philosophia a fost și este încă legată de o viziune spirituală a umanității și a cosmosului.

Epistemologie și ontologie

Epistemologia și ontologia se ocupă direct de natura cunoașterii – ce „este” ceva, cum este obținut și metodele sale de utilizare – și studiul existenței sau „ființei”. Deoarece medicina unani are rădăcinile în tradiția islamică, tocmai din această sursă spirituală trebuie să se caute răspunsurile la întrebările referitoare la teoriile sale despre cunoaștere și existență.

În interiorul lumii islamice, precum și în alte lumi religioase tradiționale, cunoașterea are o structură ierarhică definită.* Această ierarhie menține legăturile esențiale care există între Cer și Pământ, între Dumnezeu și oameni. În primul rând, există o recunoaștere a unei Cunoașteri Divine care prezidează (adică Dumnezeu ca Înțelept și Atotștiutor). Urmează cunoștințele găsite în Apocalipsa (adică, o dispensare perfectă din Rai care luminează intelectul uman). Pe măsură ce această cunoaștere revelatoare stârnește adâncurile inimii, ea începe în mod necesar să implice intelectul-minte în căutarea sa pentru cunoașterea acestui domeniu pământesc ('ilm al-dunya), această lume fizică.

Ontologic, „ființa” umanității este strâns legată de Ființa lui Dumnezeu. Dumnezeu este văzut ca Ființa Supremă Singură, fără de care nimic nu poate pretinde existența pentru sine. Astfel, Ființa lui Dumnezeu este numită Wajib al-Wujud („Ființa necesară”). În această

lumină, umanitatea – și orice altceva din lumea formelor – este văzută ca „împrumutându-și” existența din natura indispensabilă a Ființei Divine.

Cosmologia și microcosmosul uman

Premisa cosmologică de bază în Islam, precum și în alte tradiții precum hinduismul, creștinismul și iudaismul, este că Adevărul Absolut al Divinității (al-Haqq) se manifestă în lumea formelor și în inima umană într-un proces numit „arcul descendenței”. „ciclurile”) de coborâre și ascensiune se referă direct la interdependența tuturor lucrurilor pe toate nivelurile existenței. Totul în creație este perceput ca recunoașterea, într-o formă sau alta, a Prezenței Divine atotpătrunzătoare. Din perspectiva tradițională, ființa umană este văzută ca cea mai concentrată teofanie (adică, un loc al Prezenței Divine în lumea formelor), mai ales că se referă la calitățile unui intelect activ și al liberului arbitru. Potrivit dictonului ermetic, „Așa cum sus, așa și jos”, ființa umană acționează ca o oglindă a Divinului. Mai mult, sufiții (misticii islamului) au o zicală populară care abordează această realitate la scară cosmică: al-insan qawn saghir wa 'l-qawn insan kabir („Omul este un univers mic, iar universul este un om mare”).

Principiul călăuzitor al interacțiunii dinamice dintre Ordinea Divină și restul creației se numește Tawhid („principiul Unității Divine”). Toate științele tradiționale sunt de acord că există o dependență a creației de Divin, o interdependență între toate formele din cosmos și o intradependență a tuturor elementelor din fiecare formă specifică. Există o analogie evidentă cu cunoștințele profunde găsite în acel simbol oriental sacru al Tai Chi-ului Tao („Principiul Suprem al Unității”) cu forțele complementare și armonizante ale Yin și Yang. Acest lucru este, de asemenea, cunoscut în limbajul cosmologic islamic ca al-wahdah fi 'l-kathrah wa 'l-kathrah fi 'l-wahdah („cel în mulți și cei mulți în unul”).

Medicina Unani își bazează teoriile medicale de diagnostic și tratament pe această înțelegere specifică a relațiilor intradependente care există între cele patru umori, în ceea ce privește aspectele subtile (lative) ale fiziologiei umane și ale psihologiei spirituale.

Teleologie și corespondențe spirituale

Componenta teleologică a filozofiei medicinei Unani presupune extragerea „sensului” și „scopului” în legătură cu realitățile creației și experiența umană. În ce scop este viața umană? Care este scopul întregii creații? Există un plan de scop care guvernează ordinea creată și toate elementele sale particulare?

Coranul afirmă în mod explicit că inna li 'Llahi wa inna ilayhi raji'un („Cu adevărat suntem ai lui Dumnezeu, iar la El este întoarcerea noastră”). Rasa umană se aruncă înainte, în timp și spațiu, spre o reuniune inevitabilă cu Creatorul ei. Această înțelegere a naturii lucrurilor le permite hakimilor tradiționali („medicii” tradiției medicale Unani) să găsească alinare în faptul că fiecare pacient este în cele din urmă un pacient la ușile Doctorului Divin.

Noțiunea de a forța măsuri „eroice” asupra cadrului uman sacru este problematică pentru principiile filozofice pe care se bazează medicina Unani. Acest lucru nu înseamnă că

intervenția chirurgicală și îngrijirea traumei sunt percepute într-o lumină negativă în medicina Unani. Mai degrabă, întrebarea este de fapt una de proporții. Tradiționalul Tabib („omul de medicină” sau medic) are întotdeauna un ochi către Divin în templul uman. Aceasta este într-adevăr o virtute cultivată pe care hakimii o practică ca parte a artei lor de a rămâne fideli doctrinei că „Dumnezeu este pretutindeni prezent”; că, în conformitate cu înțelepciunea lui Platon, „ochiul sufletului” este martorul „lui Agaton” („Binele Suprem”). Prin urmare, orice decizie luată de un hakim trebuie să includă o analiză a riscurilor-beneficii în cadrul etic mai larg al prezenței Divinului în viața umană. Ca o cerere plină de rugăciune a lui t-Ali, ginerele profetului Muhammad și polul spiritual al islamului șiit, spune: Ya man Ismuka dawa', wa dhikruka shifa' („O, Voi al cărui Nume este un medicament sacru și în care amintirea de Tine [dhikruka] este un balsam vindecător).

P UNANI TEORIA MEDICALĂ ÎN PRINCIPIUL

Vis Medicatrix Naturae

Doar cu „ochiul inimii” („ayn al-qalb”) doctorii din medicina Unani sunt capabili să dobândească o intuiție adecvată a vederii cu privire la starea jism al-latif („corpul subtil”) al pacientului în care se găsesc fluxurile curgătoare, dinamice ale umorilor. La nivelul corpului subtil, hakimul dorește să însuflețeze puterea de auto-vindecare, forța vitală sau vis medicatrix naturae pentru a afecta o schimbare a ființei pacientului în direcția sănătății și bunăstării. Acest „principiu de organizare” particular (al-quwwa al-mudabbirah), ca o componentă a fiziologiei ascunse a corpului subtil, este cel care afectează o reacție de armonizare în fața „bolii” sau a bolii. Se poate percepe Vis ca fiind firul care ține țesătura corpului uman, mintea și sufletul împreună, în strânsă legătură cu spiritul. Aceasta este teoria medicală generală a „puterii vindecătoare a naturii” pe care medicina Unani o pune ca principiu călăuzitor pe care se construiește înțelegeri specifice mai complexe ale sănătății și bolii umane.

Un gând personal asupra Visului Invizibil sau Quwwa

Consider că întâlnim multe oportunități în viață care ne permit să asistăm la demonstrații evidente ale vis medicatrix naturae. Un exemplu de zi cu zi al funcționării evidente a Vis este văzut atunci când cineva primește o hârtie tăiată. Mulți dintre noi am avut această experiență și am considerat-o o situație foarte iritantă. Cu toate acestea, dacă ne uităm cu atenție la ceea ce se întâmplă de fapt, nu putem decât să presupunem că „instinctul natural de vindecare” din corpul uman, atunci când suferă răni sau traume, este de a mobiliza mecanisme care să permită autoconservarea și homeostazia, și nu tulburare. De ce ar trebui organismul să mobilizeze măcar aceste mecanisme pentru început? Cunoaștem într-o mare măsură știința din spatele acestor mecanisme, dar ceea ce nu știm este de ce aceste mecanisme ar trebui să inițieze un astfel de răspuns non-entropic. Acesta este încă un mister.

Oricât de simplă este o tăietură de hârtie, aceasta este de obicei urmată de o înclinație naturală biochimică și fiziologică spre vindecarea rănilor (reparare homeostatică). De

obicei, nu vedem niciodată că o hârtie tăiată la un deget se dezvoltă progresiv într-o rană deschisă, se puroapă cu puroi și infecție, devine gangrenoasă sau necrotică, moare și apoi degetul este amputat; acesta pur și simplu nu este răspunsul instinctual natural al corpului uman. În realitate, ceea ce vedem că se întâmplă este influența acestui principiu de organizare – numiți-l cum ați putea: qi, prana, vis, quwwa, ki etc. – conducând biochimia organismului către o homeostazie proliferă, vindecătoare, și nu un haos sau tulburare „boli" care provoacă moartea.

Există încă un alt exemplu comun care se bazează în mare măsură pe semnalizarea acestei „puteri" sau „quwwa" pentru vindecare, și acesta este intervenția chirurgicală. De câte ori am auzit ce spun chirurgii după operație? De obicei spune ceva de genul „Ei bine, acum depinde de pacient să se vindece" sau „Am făcut tot ce am putut, restul depinde de pacient" sau „Aștept cu nerăbdare să te văd peste 1 săptămână pentru a vedea cum se vindecă mâna ta". Ce înseamnă de fapt astfel de afirmații? Eu cred că ceea ce este de fapt invocat este o recunoaștere subconștientă și încrederea în Vis. Cu toate acestea, deoarece limbajul medicinei convenționale moderne nu dă un nume acestei puteri de vindecare mereu prezente, este menționat indirect sub termeni, fraze și aluzii ambigue. Toate celelalte sisteme tradiționale de medicină din lume au un nume pentru acest „elefant în cameră", ca o realitate distinctă.

Doctrina celor șapte naturi

Există o mulțime de sisteme medicale din întreaga lume cu propria lor înțelegere a ceea ce constituie componentele funcționale primare și de bază care fac să domnească sănătatea sau să înrădăcineze boala, să progreseze și, în sfârșit, să se manifeste în constelații de semne și simptome de boală. În medicina chineză, avem concepte fiziologice precum Qi, Sânge, Yin și Yang. În medicina convențională, fiziologia este dominată de conceptele cheie ale problemelor organice legate de morfologia țesuturilor organelor (anatomie) și dinamica fluidelor (biochimia medicală).

În medicina Unani, aceste concepte se încadrează sub titlul strict de umur al-tabitiyyah („principii ale fiziologiei naturale"), compus din „Cele șapte naturi" care sunt pilonii și determinanții sănătății. Acestea sunt după cum urmează:

Elemente (arkan)

Temperamente (mizaj)

Umoruri (akhlat)

Organe (la da')

Forțe, impulsuri, facultăți sau puteri (quwwat)

Acțiuni sau funcții (după urmă)

Pneuma sau substanță spirituală (ruh)

Elemente, calități, proprietăți și stări

Elementele sunt elementele simple ale materiei din natură, inclusiv corpul uman. Ele sunt nedivizibile, dar au calități care sunt atât active, cât și pasive care determină stările materiei. Sunt:

Focul (nar), care este fierbinte și uscat (har și yabis): determină starea energetică.

Aerul (hawa'), care este fierbinte și umed (har și ratab): determină starea gazoasă.

Apa (ma'), care este rece si umeda (barid si ratab): determina starea lichida.

Pământul (ardh), care este rece și uscat (barid și yabis): determină starea solidă.

Aceste elemente nu înseamnă literalmente bulgări de murdărie, găleți de apă și așa mai departe. „La fel, focul care arde pe care îl vedem nu este elementul foc, care este cu adevărat potențialul focului în interiorul substanței."11

Temperamentele

Interacțiunea dintre calitățile elementelor duce în cele din urmă la o configurație uniformă a unui temperament. „Fiecare [Temperament] poartă numele unui anumit Umor și se caracterizează prin predominanța acelui Umor și a calităților sale de bază asociate."12 Temperamentele clasice se corelează bine cu tipurile constituționale psihologice de astăzi: coleric, melancolic, flegmatic și sanguin. Dezechilibrele temperamentelor provoacă dizarmonie, mai ales pe fronturile mentale și emoționale. Următoarea este o descriere medicală concisă, dar detaliată a temperamentelor (Tabelul 49-2).

Umoruri

Nu există nicio îndoială că principiul umorilor (Akhlat) își are originea cu „părintele medicinei", Hipocrate, descriindu-l în cartea sa intitulată Tabis-at al-Insan.13 El a observat, la examinarea sângelui, că porțiunea roșie a sângelui proaspăt este umoarea sângelui (Dam) (corespunzător temperamentului sanguin), materialul alb amestecat cu umorul sangelui (B) temperament flegmatic), spuma de culoare galbenă de deasupra este umoarea biliară galbenă (Safra) (corespunzând temperamentului coleric), iar partea grea care se sedimentează este umorul biliar negru (Sauda) (legată de temperamentul melancolic).11

Este important să ne dăm seama că umorul asociat cu sângele și numit „sanguin" nu este identic cu sângele extras prin flebotomie. Nici flegma nu este aceeași flegmă fizică produsă de plămâni. Cameron Gruner, MD, le-a numit „cvasi-materiale" sau ceea ce unii au numit „vapori semi-gazoși."11

În mod similar, Qi este dincolo de forma fizică sau corporală. Qi și cele șapte naturi sunt cu adevărat și cu adevărat înțelese cel mai bine ca „substanță fără formă", adesea menționate în limbajul filozofiei ca o „formă" sau „idee" platonic. În cele din urmă, se înțelege că adevărata „sănătate este o armonie a [aceste] umori."11

Organe

Această componentă a doctrinei celor șapte naturi este de fapt foarte simplă. Există patru organe primare pe care restul organelor le susțin și a căror activitate le pot înrola. Acestea sunt după cum urmează:

Inima: sediul puterii vitale și al căldurii

Creierul: sediul senzațiilor și al mișcărilor Ficat: sediul tuturor puterilor vegetative, nutritive și eliminatorii Gonade: sediul capacității generatoare de reproducere a

specii

Tradițiile medicale din antichitate sunt toate de acord că, atunci când se ia în considerare o abordare care se concentrează pe sănătate, bunăstare și prevenire, cele mai importante două organe de îngrijit sunt ficatul și colonul. Medicina modernă se concentrează pe inimă și creier, din motive întemeiate. „Minunile" apar zilnic în sălile de urgență, sălile de operație, unitățile de îngrijire a traumatismului, unitățile de ardere, serviciile de ambulanță de primă linie, serviciile de transport în zbor, etc. „De fapt, medicina de urgență este una dintre cele mai legitime și impresionante realizări ale medicinei ortodoxe [moderne]."11

Forțe, energii, facultăți, impulsuri sau puteri

Energiile de lucru la sol care animă cele șapte naturi sunt numite forțe sau facultăți (quwwat). Aceste forțe sunt principiile de activare legitime pentru funcționarea umorilor. Fără quwwat nu ar exista nicio realizare a funcției organelor sau a nimic altceva. Există în primul rând trei facultăți care dau naștere unei varietăți de funcții. Aceste facultăți sunt:

Naturală (ca în „din lumea naturii") sau facultate vegetativă

(quwwah tabitiyyah): guvernează puterea nutritivă a ficatului și puterile reproductive ale organelor generatoare.

Facultatea vitală sau animală (quwwah haywaniyyah): responsabilă de păstrarea integrității forței vitale.

Facultatea psihică sau sufletească (quwwah nafsaniyyah): controlează creierul și facultatea rațională. „Este important să observăm că în arabă, ca și în multe alte limbi, cuvintele pentru respirație (nafas) și suflet (nafs) sunt legate. Aici se află un principiu cosmologic profund care este, de asemenea, legat de invocarea Numelui lui Dumnezeu (dhikr) ca tehnică centrală a sufismului pentru realizarea spirituală."3

Acțiuni sau funcții

Funcțiile sau acțiunile (aft al) sunt activitățile manifestatoare ale puterilor umorale și de organ menționate anterior. Funcțiile sunt în cele din urmă produse secundare ale voinței sau puterii umorilor și organelor. De exemplu, funcția inimii este să bată; Funcția stomacului este de a primi alimente și băuturi și de a le pregăti pentru procesarea digestivă

ulterioară; Funcția creierului este de a permite recepția stimulilor cu o funcționare mai înaltă care să permită exprimarea rațiunii și a gândirii.

Pneumate sau Spirite

Spiritul (Ruh) este vehiculul de altă lume pentru transmiterea acelei scântei divine a forței vieții, o poruncă cerească „care coboară peste acest amestec de umori și care este subtilul.

TABELUL 49-2 Cele patru temperamente diferite — continuare

De la Osborn D. Cele patru temperamente. http://www.greekmedicine.net/. Accesat 23 aprilie 2012. Folosit cu permisiune. GI, gastrointestinal.

corp intermediar între corpul fizic compus din umori și forța vieții care vine din lumea de sus. Merită să atragem atenția asupra asemănării dintre cuvintele ruh (spirit) și rih (vânt sau aer) în arabă."3

Spiritul sau ruh în sensul său medical este, potrivit fiziologilor musulmani și după Galen, de trei feluri:

Spirit vital: fierbinte și uscat, își are centrul în ventriculul stâng al inimii, păstrează viața, face corpul să crească, să se miște și să se reproducă și călătorește în interiorul arterelor.

Spiritul psihic: rece și umed, își are centrul în creier, provoacă senzație și mișcare și se mișcă în interiorul nervilor.

Spirit natural: fierbinte și umed, își are centrul în ficat, se preocupă de primirea hranei, de creștere și reproducere și călătorește în vene.3

Astfel, există o asociere între sănătatea fizică și spiritualitate. „Conform unora dintre scrierile lui Avicenna și în concordanță cu Tradiția ermetică, Avicenna vede aceste legi naturale ca întruchipând o componentă a perfecțiunii creatoare divine, ceea ce explică pentru el tendința inerentă sistemelor naturale de a se îndrepta spre un punct de... echilibru."14

Un alt scop pentru înțelegerea fiziologiei și patologiei doctrinei celor șapte naturi implică răspunsul la întrebarea „în ce scop?" Răspunsul la aceasta are de-a face cu obținerea unei constituții sănătoase pentru fiecare pacient prin îndeplinirea obiectivelor celor șase cauze esențiale (ale sănătății) (al-asbab al-sittah al-dharuriyyah)13:

Aer

Mâncare și băutură

Mişcarea corpului și odihnă

Mişcarea mentală și odihna

Obiceiuri de somn

Reținere și evacuare

Acești piloni cauzali de bază sunt cei care ghidează în cele din urmă hakim spre satisfacerea criteriilor de sănătate, așa cum sunt stabilite de Avicenna însuși în Canonul său de Medicină, care sunt după cum urmează:15

Tenul unui individ este plăcut cu nuanțe și culori care sunt normale pentru mediul biologic respectiv

Construcția corpului este medie, nici prea slabă, nici prea grea

Părul nu este prea abundent sau prea puțin

Senzația corpului este echilibrată în ceea ce privește căldura, frigul, umiditatea și uscăciunea

Somnul și starea de veghe sunt moderate

Mişcările sunt gratuite și ușoare

Funcțiile intelectuale și memoria sunt bune

Obiceiurile și comportamentul sunt echilibrate între timiditate și asertivitate, furie și calm, clemență, umor, mândrie și umilință

Creșterea și repararea sunt rapide, în timp ce deteriorarea este lentă

Visele sunt interesante și plăcute

Se bucură de mâncare

Digeră și asimilează în mod normal

Funcțiile excretorii sunt regulate

Tehnici de anchetă și evaluare

Puls

Diagnosticul pulsului din medicina Unani ca știință necesită o practică extraordinară și o sensibilitate extraordinară la caracteristicile a zece criterii fizice ale pulsului radial11:

Calitatea expansiunii (lungime, lățime, adâncime) Calitatea impactului (puternic, slab, moderat) Durata ciclului (rapid, lent, moderat) Durata pauzei (succesiv, diferit, moderat) Între bătăi (plin, gol, moderat) Compresibilitate (dur, moale, moderat) Transpirație puls (plin, gol) Regularitate, moderată

Ordine și dezordine (ordonat, neregulat, neregulat dezordonat) Ritm (similar, diferit, în afara ritmului)

Diagnosticul de puls al lui Avicenna a fost atât de profund încât el chiar „a recunoscut „psihologia fiziologică" în tratarea bolilor care implică emoții. Din punct de vedere clinic, Ibn Sina a dezvoltat un sistem de asociere a modificărilor ritmului pulsului cu sentimentele interioare, care a fost privit ca antecedente testului de asociere a cuvintelor lui Jung. Se spune că a tratat un pacient grav bolnav simțind pulsul pacientului și recitându-i cu voce tare numele de provincii, districte, orașe, străzi și oameni. Observând cum

pulsul pacientului s-a accelerat când au fost menționate numele, Ibn Sina a dedus că pacientul era îndrăgostit de o fată a cărei casă Ibn Sina a putut să o localizeze prin examinarea digitală [pulsului]. Bărbatul a urmat sfatul lui Ibn Sina, s-a căsătorit cu fata și și-a revenit din boală."16

Uroscopie, „Roata de urină" și „Descărcare Alvine"

Medicina Unani demonstrează sofisticare în a realiza că există multă perspectivă și înțelepciune legitimă de dobândit prin studiul macroscopic al urinei (denumită adesea „uroscopie") și scaunului. Aceste țesuturi ale corpului dezvăluie indici ai terenului metabolic intern și a activității corpului. De exemplu, „roțile de urină" erau folosite de hakimi pentru a transmite ipoteze despre diagnostic sau prognostic, tratând urina în esență ca pe o „fereastră lichidă prin care medicii simțeau că pot vedea funcționarea interioară a corpului."17

„Medicina de laborator a început cu 6000 de ani în urmă cu analiza urinei umane, care a fost numită uroscopia până în secolul al XVII-lea și astăzi se numește analiză de urină. Din cele mai vechi timpuri până în epoca victoriană, urina a fost folosită ca instrument principal de diagnostic. Medicii au vorbit despre urina ca pe un „fluid divin" sau o fereastră către corp. Medicii babilonieni și egipteni au început arta uroscopiei. Uroscopia, de la cuvântul „uroscopia", înseamnă „examinarea științifică a urinei". Cuvântul este derivat din grecescul „ouron" care înseamnă „urină" și „skopeo", care înseamnă „a privi, a contempla, a examina, a inspecta""17.

Bazându-se pe uroscopia și medicina lui Galen, „Theophilus Protospatharius, un medic din secolul al VII-lea, a scris De Urinis. Acest manuscris din Bizanț a fost prima publicație exclusiv pe tema urinei."17 A fost folosit mai târziu în sistemul medicinei Unani și tradus pentru a fi folosit în Evul Mediu european.

În sistemul Avicenna de inspecție a urinei, „punctele importante care trebuie luate în considerare în utilizarea urinei în diagnostic sunt culoarea, densitatea, turbiditatea, sedimentul, cantitatea, spuma și mirosul.”15 Desigur, se pot vedea rapid aluzii în aceste criterii chiar și la analiza macroscopică modernă a urinei. Cu toate acestea, chiar și tehnicile de colectare au fost luate în considerare. „Ismail din Jurjani, un medic din secolul al XI-lea, a recomandat colectarea întregii cantități (de urină) timp de 24 de ore într-un vas mare curat și ținerea acesteia departe de soare sau căldură, care ar putea modifica culoarea. Ismail a recunoscut, de asemenea, că mâncarea și îmbătrânirea modifică urina și necesită un somn bun și stomacul gol înainte de colectare. El a scris despre aceasta în ceea ce a devenit cea mai cuprinzătoare carte de instruire despre colectarea și examinarea urinei”17 a timpului său.

Analiza scaunului și istoricul pacientului în ceea ce privește mișcările intestinale au fost, de asemenea, instrumente folosite de hakims care au permis investigarea responsabilă a posibilelor cauze ale bolii. Scaunul are „anumite caracteristici în ceea ce privește culoarea, mirosul, volumul și consistența” 13, în timp ce istoricul mișcărilor intestinale include „timpul, durata și frecvența defecației”.

Doar pentru a da un exemplu scurt, culorile diferite ale scaunului aproximează diferite boli și dezechilibre ale umorilor. Hakim Moinuddin Chishti (Robert Thomson, ND) a rezumat această categorie de investigație după ce semnifică culoarea scaunului din punct de vedere al medicinei Unani în secțiunea cărții sale numită „Scurgerea Alvine”11:

Scaun alb: o obstrucție a căilor care transportă bilă; se vede cu icter.

Scaun roșu: dezvăluie punctul de criză al unei boli.

Scaun negru: înseamnă oxidare ridicată; maturizarea unei boli cauzate de dezechilibrul umorii bilei negre; semn rău; prezența sângelui în cantități mici sau mari, care este un semn de boli ale ficatului, ulcer intestinal sau ruptură a vaselor interne.

Scaun verde: indică scăderea căldurii interne.

Scaun galben: semn al dezechilibrului umorii bilei galbene (la debutul bolii); este un semn că organismul elimină substanțele nocive (la rezolvarea unei boli).

Scaun lipicios, multicolor, plin de puroi: semn foarte grav al degenerarii organelor interne.11

P UNANI TEORIA MEDICALĂ ÎN PRACTICĂ

Cadrul de practică

Din cauza dificultăților evidente cu care se confruntau călătoriile și îngrijirea personalizate de la medic la pacient, Avicenna a elaborat planuri privind centralizarea și standardizarea operațiunilor medicale pentru masele din spitale. „Aceste spitale au ținut evidența tuturor

pacienților lor și a îngrijirii lor medicale, lucru făcut pentru prima dată în istoria medicală.”16

„Din impulsul extraordinar al progresului medicinei oferit de Avicenna, arabii au luat masele înghesuite de bolnavi și i-au stabilit în spitale elegante și elegante. Spitalele lor erau structuri imense cu curți și aveau caracteristici precum săli de curs, biblioteci,* moschei și capele (au tratat oameni de toate credințele religioase), secții de caritate, bucătării și dispensare. Toți pacienții au fost îngrijiți de asistente medicale calificate. Starea de spirit de la magnificul spital Mansur din Cairo se reflectă în următorul raport al facilităților amenajate în beneficiul tuturor pacienților:

„Zi și noapte, cincizeci de recitatori au intonat Coranul cu voce tare. La căderea nopţii, muzicienii au cântat melodii blânde pentru a induce somnolență la pacienţi. Povestitorii profesioniști îi distrau pe bolnavi cu poveștile lor. La plecarea pacienţilor din spital, li s-au dat suficienţi bani pentru a nu fi nevoiţi să-şi reia imediat munca'.”11

Mai mult decât atât, chiar înainte de viața și influența progresivă a lui Avicenna, „a existat un spital separat pentru leproși în Damasc, în timp ce, în Europa, chiar și șase secole mai târziu, leproșii erau condamnați și arși la moarte prin decret regal.”16 Bimaristanii (sistemele spitalicești) și „spitalele mobile” mai mici, care puteau fi considerate eventual ca fiind primele timpuri ale comunității civile, dedicate primelor ambulanțe sau a servirii primelor comunități civile. urgență sau urgență16 erau complexe ca structură și funcție.

Modalitati terapeutice

Puntea de terapii, în timp și spațiu, dintre medicina Unani și medicina holistică și naturistă nord-americană a avut mult de-a face cu polenizarea încrucișată a cercetării, a științei, a practicii și a politicii mișcărilor de „înapoi la natură” din Europa (în special ale Germaniei vechi), care au făcut schimbarea trans-atlantică și s-au înrădăcinat în mișcările medicale, medicale americane cunoscute sub numele de Medicină, Medicină și Medicină americană. Școala de vitalism (care era opusă filozofic materialismului științific19) și Cura Naturii,20 în care, la fel ca medicina Unani, „pacientul este ținut aproape de natură în timpul bolii.”13

* „Biblioteca Spitalului Tulum care a fost fondată în Cairo în 872 d.Hr. (acum 1100 de ani) avea 100.000 de cărți. Medicii aveau propriile lor colecții personale extinse de cărți, într-o perioadă în care tipărirea era necunoscută și editarea cărților era făcută de scribi pricepuți și specializați, care depuneau ore lungi de muncă manuală. Universitatea Mustansiriyya din Bagdad conținea 80.000 de volume; biblioteca din Cordova 600.000 de volume; cel din Cairo 2 milioane, iar cel al Tripoli 3 milioane de cărți” (vezi Athar16).

Exemple ale acestei legături nord-americane cu medicina Unani au fost găsite în viețile unor personalități precum Nicholas Culpeper*, Benedict Lust, Henry Lindlahr sau William Kellog și în terapiile lor aplicate. „Până la începutul secolului al XVIII-lea, sistemul Tibb era baza practic a întregii medicinei din lumea civilizată, fiind tradus și format ca baza lucrării unor oameni precum Părintele Sebastian Kneipp (1821-1897) și Samuel Hahnemann (1755-

1843), fondatorul arabă și care a cunoscut lucrările homeopatiei."1 În acest sens, este important să ne amintim că din punct de vedere istoric:

„Abordările practice ale grecilor și romanilor au fost antecedentele pionierilor curei naturii din secolul al XIX-lea. Erau singurele forme de medicină disponibile și, în această măsură, medicina naturistă și ortodoxă avea ceea ce Saks descrie drept „un trecut relativ nediferențiat. " Într-adevăr, ambele școli de medicină îl revendică pe Hipocrate drept progenitorul lor. Nu există nicio îndoială că Hipocrate a stabilit multe dintre principiile pe care le ținem dragi ca medici naturisti; în special, conceptul de putere de vindecare a naturii (... vis medicatrix naturae)... Hipocrate a susținut ajustări alimentare, post, kinetoterapie, odihnă și medicamente pe bază de plante, dar nici el și adepții săi nu erau mai presus de folosirea medicamentelor chimice.21

Pentru cei care percep că nu există nicio îndoială cu privire la influența lui Hipocrate asupra stabilirii standardelor practice și teoretice pentru medicina naturistă contemporană, atunci trebuie să fie adevărat că, prin relevanță istorică directă – și tot ceea ce s-a afirmat anterior în acest capitol cu privire la aceasta – medicina naturopată este fără îndoială un descendent al vieții și gândirii „prințului medicului" medic. Avicenna, cu intelectul său singular, a sintetizat și extins pe toți cei care au venit înaintea lui în Canonul său și în alte lucrări și care a transmis medicina umorală, împreună cu terapia ei practică, generațiilor de medici după el.

La sfârșitul anilor 1950, un mic grup de absolvenți BCNO (Colegiul Britanic de Naturopatie, acum recunoscut oficial ca Colegiul Britanic de Medicină Osteopatică), medici herbalist și homeopati au format Societatea de Cercetare pentru Naturopatie pentru a explora o gamă mai largă de modalități de tratament. Au organizat seminarii pe teme precum terapia umorală.. 21

Terapii pe bază de alimente sau dietetice

Obiectivul terapiei dietetice (tilâj bil ghida) este reglarea adecvată a apetitului pacientului, din punct de vedere calitativ sau cantitativ, menținerea echilibrului umorilor și întărirea forței vitale. Acest lucru se realizează prin prescrierea pacienților de protocoale bazate pe alimente, cum ar fi restricția, postul1' (care este un eficient, *„Culpeper a fost un herborist care a urmat preceptele medicale clasice ale lui Hipocrate și Galen. Un populist medical, misiunea lui Culpeper a fost să pună înapoi în mâinile oamenilor medicina și vindecarea naturală. folosit de mulți medici naturopați contemporani în scopuri academice și de practică clinică], care nu a fost niciodată epuizat de când a fost publicat pentru prima dată, este tratatul și catalogul alfabetic al plantelor medicinale ale lui Culpeper, inclusiv corespondențele și indicațiile lor astrologice. A se vedea http://www.greekmedicine.net/Nicholas_whoper.html.

/ „Din punct de vedere biologic, postul este un proces eficient, natural de detoxifiere și vindecare" (vezi Khan15).

proces natural de detoxifiere și vindecare15), alimentație lichidă, alimentație în exces, dietă semi-solidă, diete fade etc.13 Trebuie acordată atenție anotimpurilor și cerințelor organismului în relație cu mediul înconjurător în ceea ce privește alimentele recomandate, în funcție de „gradul de eficacitate al tipurilor de cereale, al leguminoaselor, al legumelor, al tipurilor de rădăcină, al legumelor, al tipurilor de rădăcină, al legumelor, al fructelor și al mierii. dulciuri, din apă, din băuturi și ierburi aromatice [comestibile].”5

În cele din urmă, „hrana este unul dintre cele mai puternice și totuși sigure instrumente de stabilire a echilibrului într-un organism tulburat.”15 Acest lucru este în conformitate cu proclamația hipocratică: „Lasă ca mâncarea să fie medicamentul tău și medicamentul să fie hrana ta”, precum și respectarea primului principiu al terapiei care stipulează „mai întâi să nu faci rău”. „Nu este întâmplător că medicul andaluz Abu Marwan ibn Zuhr a scris în secolul al XII-lea prima lucrare științifică despre dietă compusă vreodată, Kitab al-Aghdiyah („Cartea dietei”).”3

Farmacie, Materia Medică și Sământa Neagră

Din punct de vedere istoric, și în ceea ce privește farmacologie și materia medicală, printre moștenitorii arabi ai cunoștințelor și înțelepciunii grecești, „este suficient să spunem că Dioscoride a fost indiscutabil cea mai mare autoritate, că opera sa a fost de multe ori tradusă și elaborată”5 de către savanți precum al-Biruni, Ibn-Bajjah (Avempace, care a influențat influența al-geographer), și călătoriile și aventurile maritime ale lui Cristofor Columb).22

Modalitatea terapeutică predominantă în medicina Unani este fără îndoială s-ilaj bil dawa' (farmacoterapia). Resursele de materie primă medicală pentru această terapie au provenit din regnurile vegetale (90%), minerale (5%) sau animale (5%). După cum a remarcat Khan, „în tratament, principiul că fiecare ființă umană este o reflectare a întregii creații este urmat de utilizarea unei game întregi de substanțe.”15

Câteva exemple de fitoterapie cu medicamentul Unani includ următoarele afecțiuni și remediile respective (Tabelul 49-3).

Tradiția spirituală și medicina semințelor negre. Nu există nicio îndoială că cea mai cunoscută plantă folosită în medicina unani, și venerată de culturile din Orientul Mijlociu și Asia, este sământa neagră (al-habba al-sauda, sau al-habba al-barakah [„sământa harului” sau „sământa binecuvântată”). Se mai poartă și sub denumirea științifică Nigella sativa.23

Profetul Islamului a menționat în mod special sământa neagră în timp ce a îndemnat membrii comunității sale să „Folosește sământa neagră, care este o vindecare pentru toate bolile, cu excepția lui al-Sam, iar al-Sam este moartea.”24 Cu o astfel de declarație, se poate deduce că Profetul a fost prototipul hakim. Este important de remarcat această observație deoarece peste 1,2 miliarde de oameni din lume urmăresc, cât mai îndeaproape posibil, viața și gândirea Profetului Islamului.

Astfel, declarația Profetului cu privire la sămânța neagră înalță și înnobilează această plantă dincolo de beneficiile ei științifice investigate.

Cu toate acestea, s-a postulat că „progresele în metodele chimiei analitice, fiziologiei, farmacologiei și microbiologiei etc. au condus la descoperirea multor principii active ale N. sativa [sămânța], cum ar fi nigelicina, nigelidina, nigellimină-N-oxid, timochinona, ditimolona, hidrochinona, nigellinona, nigellinona, nigelilina, nigelilina, nigelilina oxi-cumarină, 6-metoxicumarină și 7-hidroxi-cumarină, alfa-hedrină, steril-glucozidă, precum și cantități bogate de flavonoide, taninuri, acizi grași esențiali, aminoacizi esențiali, acid ascorbic, fier și calciu.

„Sămânța neagră are, de asemenea, o serie de efecte farmacologice de profundă valoare terapeutică precum analgezice, antiinflamatorii, antihistaminice, antialergice, antioxidante, anticancerigene, imunitare.

TABELUL 49-3 Exemple de fitoterapie cu medicina Unani

Date de la Jamal A și Qadeer HA. Unani: Știința medicinei greco-arabe. New Delhi, India: Lustre, 1998:25.

efecte de stimulare, antiastmatic, antihipertensiv, hipoglicemiant, antibacterian, antifungic, antiviral și antiparazitar."

Regimuri de mediu

Există în primul rând trei terapii regimentare13 de care să profitați ca parte a abordării medicale Unani:

Activitate (riyadhat), care înseamnă de obicei o formă de mișcare sau exercițiu voluntar cu scopul de a obține:

Organe care își îndeplinesc funcțiile în mod eficient

O mai bună absorbție și asimilare a alimentelor și a nutriției

Curățarea porilor din piele

Eliminarea deșeurilor prin plămâni

Întărirea fizicului

Masajul (tadlik), care este presiunea fizică și mișcarea dată de altul prin atingerea, mișcarea sau frecarea blândă sau agresivă a mușchilor și țesuturilor moi în scopul de a obține:

Întărirea corpului

Răspuns de relaxare

Scăderea grăsimii corporale

Circulație îmbunătățită

Bună funcționare a organelor

Băile Thermarium (hammamat), care se găsesc în întreaga lume. Aceste băi conţin uneori constituenți minerali (de exemplu, sulf) care ies din bazinul terestru care conţine aceste ape; beneficiile acestor băi fierbinți includ:

Eliberarea deșeurilor și a impurităților prin piele

Reducerea vâscozității umorilor

Reducerea obezității

Dintre aceste terapii regimentare, este, fără îndoială, hamamul hidroterapeutic (termarium) de care mulți oameni au auzit sau poate chiar au experimentat direct. Hammamul este probabil mai familiar urechilor occidentale ca „Baia turcească". (Există astăzi multe facilități medicale și de agrement în întreaga lume, care încorporează băi de aburi tradiționale în sisteme comune cavernoase, subterane sau în aer liber.)

Ceea ce urmează este o descriere medie a unei experiențe de hamam25:

În mod tradițional, hamamul este alcătuit dintr-un număr de camere cu acoperișuri albe în formă de cupolă. „Iștirăha" este „salonul de odihnă", unde vizitatorii sunt primiți și dezbrăcați. Sanctul interior al hamamului este de obicei așezat din istiraha, cu coborâri ulterioare în diferitele băi de aburi. Pereții băilor de aburi sunt de obicei fabricați din hajar habash (o piatră neagră) care reține căldura pentru o lungă perioadă de timp. Odată ce ai transpirat bine [tas-rik], mergi apoi către o altă cameră caldă, unde hammami te întâmpină.

Hammami este persoana care vă curăță sau exfoliază corpul și vă oferă un masaj [vigoros]. O persoană a comentat: „Am fost lovit cu pumnii, întins, răsucit ca un covrig și frecat cu o perie asemănătoare podelei timp de aproximativ o oră". Cu toate acestea, ieși strălucitor și strălucitor, cu metabolismul răzvrătit și cu celulele adipoase împușcate și detoxificate. În cele din urmă, ești întors într-una dintre camerele exterioare, înfășurat într-un halat și condus într-o cabină pentru a te odihni și a te relaxa și a savura un ceai sau un suc de mentă.25

Istoria consemnează că cunoștințele despre „beneficiile medicale ale hamamului datează din anul 200 î.Hr., când Hipocrate a declarat: „Dă-mi puterea să fac febră și voi vindeca orice boală". În esență, baia de aburi induce o hipertermie, care ridică temperatura corpului peste normal. Hipertermia stimulează sistemul imunitar prin creșterea producției de anticorpi și interferon (o proteină anti virală cu capacități de luptă împotriva cancerului). O transpirație bună și sănătoasă poate ajuta la ameliorarea durerii și a rigidității articulațiilor și a mușchilor, poate trata problemele respiratorii precum sinuzita și poate alunga simptomele răcelii sau gripei. Este excelent și pentru detoxifiere și mai ales în combinație cu masajul

poate reduce celulita prin eliberarea toxinelor din celulele adipoase. De asemenea, fluxul sanguin crescut stimulează metabolismul și întinerește pielea.”25

În Occident, „hidroterapia s-a bucurat de o mare renaștere în Austria și Germania din secolul al XVIII-lea și al XIX-lea și a fost o parte cheie a sistemului de terapie naturală al părintelui Sebastian Kneipp, care a devenit baza Naturopatiei. De exemplu, în multe țări europene care au izvoare termale sau stațiuni balneare, tratamentele [hidroterapie] sunt o subspecialitate recunoscută a medicinei.”26

Chirurgie, cauterizare și scurgere de sânge

În Islamic Surveys II a lui Manfred Ullmann și Islamic Science a lui Seyyed Hossein Nasr, există plăci ilustrate care demonstrează o operație cezariană5 dintr-un manuscris arab antic; o placă5 care ilustrează diagramele pentru instrumentarea chirurgicală („Au fost dezvoltate numeroase instrumente chirurgicale, în special diferite tipuri de bisturii, unele destul de elaborate și combinând ca în altă parte utilitatea și frumusețea, iar cele mai multe au supraviețuit relativ neschimbate de-a lungul veacurilor, cu doar mici variații locale.”3) dezvoltată și folosită de Abu al-Qasim al-Zahrawi (cunoscut de cel mai mare chirurg al antichității), care a fost unul dintre cei mai mari chirurgi occidentali. „a luat operația [jarh] din mâinile frizerilor și a pus-o în domeniul medicinei științifice”5; și imagini cu intervenții chirurgicale care implică corecția hemoroidală, fixarea oaselor, reducerea luxațiilor articulațiilor, proceduri dentare („Medicii musulmani chiar făceau dinți falși din oasele animalelor3), etc.3 „Chirurgia era folosită și de arabi pentru a corecta cataracta.”27

Mulți hakims acceptă faptul că astăzi este probabil cel mai bine să trieze opțiunea chirurgicală pentru pacienți la mediul modern.

chirurgi instruiți și instruiți în școală. Același lucru ar fi valabil și pentru cauterizare (kay) (vindecarea prin încălzire sau ardere a țesuturilor), care astăzi se realizează cu ajutorul laserelor, sângerarea (fasad) (eliberarea sângelui venos pentru a curăța fiziologia umorală toxică sau tulburată) și lipitori (tatlik) (folosirea lipitorilor pentru a evacua sângele „corupt”).28

Alte terapii, cum ar fi cuppingul (hajamat) și purgativele colonice catartice (ishal) sunt adesea folosite mână în mână ca terapii de susținere sau adjuvante la intervenții chirurgicale.

Pneumatologie, sănătate și „remediul infailibil”

Hakimii făceau adesea parte din bresle, ordine meșteșugărești sau școli de gândire filozofice susținute de lideri politici sau religioși influenți ai timpului lor. De asemenea, aceste bresle erau atașate în mare parte uneia dintre numeroasele frății mistice ale islamului, cunoscute sub numele de Tariqah sufi (care erau „Căi” sau „Ordine inițiatice” orientate spiritual sau ezoteric care duceau la Dumnezeu, realizarea și iluminarea pentru aspirant).

Un hakim (medic de sex masculin) sau hakima (doctor de sex feminin) a fost de obicei investit în practica mai mult decât doar știința sa medicală, dar și în îndreptarea minții, sufletului, inimii și spiritului lor către Cer în căutarea perfecțiunii virtuților. Însuși cuvântul hakim are ca bază etimologică cuvinte care desemnează un medic sau un doctor, precum și un individ care a atins un anumit nivel de hikmah spiritual (înțelepciune, inteligență sau sfințenie) prin practicarea virtuților. Aceste virtuți sunt lucruri precum frumusețea caracterului, înțelepciunea, respectul și compasiunea pentru întreaga creație, caritatea prin sacrificiu de sine și altruism și, cel mai important dintre toate, „amintirea" constantă (dhikr) a lui Dumnezeu ca Atot-Posibilitate Divină.

În această lumină, există o preocupare și un scop firesc din partea hakimului pentru îmbunătățirea numărului pacienților în ceea ce privește bunăstarea lor mentală și emoțională, nu doar grija și îngrijirea sănătății corpului fizic.

Medicii Unani au știut întotdeauna că starea de bine este o stare de întreg, o integralitate care nu poate fi învățată printr-o investigație academică a sănătății și a bolii. Adevărata stare de bine este o stare de satisfacție și mulțumire totală, o stare de înțelegere că totul este așa cum ar trebui să fie (altfel, metafizic vorbind, Dumnezeu nu ar fi Dumnezeu și noi nu am fi noi).

Hakims învață că starea de bine poate fi abordată prin diferite lecții de viață, metode experiențiale și discipline psihospirituale. Lao Tzu a explicat că „în centrul ființei tale ai răspunsul; știi cine ești și știi ce vrei."28 Hakim-ul va prescrie adesea o varietate de tratamente atunci când se îngrijește de sufletul unei persoane cu îndrumare ("huda"), precipitând în pacient o dorință profundă de a fi un individ mai „echilibrat, stabil emoțional și de succes, care este capabil să ia decizii mai bune și să realizeze realizări mai bune în viață." care include unele dintre următoarele subiecte:

Rugăciuni (personale, de rugăciune sau de mijlocire).30 Meditație (fikr), cu respirație și sunet sacru.31 Contemplare sau inteligență (tasawwur bil f-aql).32

*Pentru mai multe informații despre subiectul sufismului tradițional, vă rugăm să vedeți lucrări de Martin Lings, cum ar fi What is Sufism?, Seyyed Hossein Nasr's Sufi Essays, Titus Burckhardt" An Introduction to Sufism, William S toddart's Sufism și una dintre cele mai profunde expoziții ezoterice despre Sufism, care este disponibilă pentru publicul sufism al Sufismului. și Quintessence.

Dhikr (amintire prin repetarea unei formule sacre sau a numelui divin): Aceasta ar fi foarte asemănătoare cu „Rugăciunea lui Isus" sau „Ave Maria" din creștinismul ortodox și occidental, precum și cu tradiția Japa Yoga din hinduism.

Recitarea Sfintei Scripturi: „Coranul în totalitatea sa și anumite secțiuni și versete în special, vindecă afecțiunile grave care nu pot fi supuse altor forme de tratament. Metodele de utilizare a Coranului sunt multe: Tatwidh („căutând refugiu împotriva răului sau a răului" la Dumnezeu), Datwah [„cererea de ajutor de la Dumnezeu"] și Ruqya [recitarea versetului sacru unei persoane bolnave]."15

Singurătatea în natură: Ar trebui să ne amintim de renașterea contemporană a puterii de vindecare directă a naturii în mișcarea ecopsihologiei și a tot ceea ce are de oferit.

Vizualizarea.33

Muzioterapia: „Pe lângă băi, medicamente, tratament amabil și binevoitor dat bolnavilor mintal, s-a mai folosit muzicoterapie și ergoterapie. Aceste terapii au fost foarte dezvoltate. Coruri speciale și trupe de muzică live au cântat zilnic pentru a distra pacienții prin cântări, muzică și alte spectacole ușoare.”16

Iertarea pentru sine și pentru alții.*

Eliminarea atitudinilor, gândurilor și comportamentelor nesănătoase și tulburate, cum ar fi „aroganța, mândria, auto-înșelarea, lipsa de concentrare, amețeala, frivolitatea, ireverenta, degradarea celorlalți, uitarea, frica de eșec, ipocrizia, emoționalitatea excesivă, mânia severă și neconsiderarea.”/

Consiliere filozofică./

Făcând pelerinaje în locuri sfinte locale și internaționale sau în orașe precum Ierusalim, Katba, Benares, Angkor Wat, altarul Maicii Domnului din Guadalupe, Lourdes, Muntele Shasta, Muntele Fuji etc.34

„Remediul infailibil”

„Remediul infailibil” este recitarea, în limba arabă sacră originală, a primului capitol al Nobilului Coran de 41 de ori timp de 40 de zile în intervalul dintre rugăciunea canonică obligatorie a zorilor și rugăciunea opțională imediat după aceasta. „Profetul a spus: „În Sura al-Fatihah există un balsam pentru toate bolile”. El a continuat să ofere instrucțiuni specifice pentru utilizarea acestui remediu cel mai prețuit. Experiența acumulată a sufiților confirmă că citirea și recitarea Suratei al-Fatihah cu adevărată credință și sinceră convingere vindecă toate bolile, fie ele spirituale sau lumești, externe sau interne. Însoțitorii [ai

CASETA 49-1 „Capitolul de deschidere” al Sfântului Coran scris în arabă

1:1 ^ja^l

Bismillăhi r-rahmăni r-rahim

În Numele lui Allah, Cel mai milostiv, cel mai milostiv 1:2 .Vakil AU J—>J QJjlUxII

Al hamdu lillăhi rabin l-'a lamin

Lăudat să fie Allah, Domnul tuturor lumilor

1:3

Ar rahmani r-rahim

Cel mai milostiv, cel mai milostiv

1:4 fji -

Maliki yawmi d-din

Regele Zilei Judecății

1:5 sfkhj JLjj

lyyăka na'budu wa iyyaka nasta'in

Numai Ție Ne închinăm și Numai în Tine Ne încredem 1:6 tt

Ihdină ș-șiiăț al-mustaqim

Îndrumă-ne pe calea dreaptă;

1:7 (Jjllll (JjILjall Vj Sr-1^JJC- *4

Șirăț al-ladina an'amta 'alayhim gayrilmagdubi 'alayhim walăddăllin Calea celor cărora le-ai dăruit favoarea, nu a celor care ți-au câștigat mânia, nici a celor rătăciți.

Bismi 'Llăh Al-Rahman Al-Rahim

Traducere: „În Numele lui Dumnezeu, Cel Prea Milostiv, Cel Mai Milostiv.” Această declarație, recunoscând natura sacră și atotcuprinzătoare a Divinului, începe în mod tradițional orice literatură din lumea islamică. Este o afirmare a doctrinei spirituale de lungă durată că Divinul este pretutindeni și mereu prezent. Acest autor alege să urmeze tradiția literară demnă de a respecta Sacrul ca Origine Divină a oricărui adevăr născut în gândirea și fapta umană.

Profet] obișnuia să-l citească pentru tratamentul bolilor, atât fizice, cât și psihice.”31 Dacă, din orice motiv, nu se poate atinge acest nivel de intensitate sau precizie în recitarea capitolului de deschidere al Sfântului Coran, așa cum a fost instituit și practicat metodic de însuși Profetul Islamului, atunci „pur și simplu recitați de 11 ori: Bismi Llah ir-Rahim, „În Numele Cel mai Milostiv al Ir-Rahim, cel mai milostiv al lui Rahman”. Compasiv.”].”31

Capitolul de deschidere al Coranului este în arabă, tradus și transliterat. Acest lucru le permite celor care nu citesc arabă să pronunțe pur și simplu cuvintele și frazele și astfel să beneficieze de calitatea sonoră sacră a recitării, deoarece înconjoară și pătrunde corpul uman și mediul său imediat cu energie teurgică și influență de Sus.

Note clinice rapide

Funcția acestei secțiuni discută câteva protocoale specifice stării care sunt exemple adevărate ale paradigmelor diagnostice și terapeutice ale medicinei Unani. Aceste cazuri și tabelele aferente vor ilustra mentalitatea clinică și logica unui hakim sau hakima în modul lor tradițional de autoritate prescriptivă.11,31.

Letargie (oboseală cronică)

„Cauza sa este prevalența umidității în creier, cauzată fie de flegmă, fie de sânge. Folosește o clismă. Faceți persoana să miroasă oțet și hrăniți-l doar cu alimente ușoare, ușor de digerat."11

Melancolie (tristețe, dispoziție scăzută sau depresie)

„Este cauzată de un dezechilibru al umorului flegm. Utilizați o clismă la trezire și la culcare. Mănâncă numai alimente moi. Actul sexual are un efect remarcabil în înlăturarea melancoliei."11

Tinitus (țiuit în urechi)

„Detoxifierea sistemului ar trebui realizată mai întâi, împreună cu tehnici de relaxare. Cu toate acestea, s-a stabilit că cei care suferă de un țiuit constant în urechi continuă să „audă" sunetul chiar dacă nervul auditiv este tăiat..."11

Sângerare nazală

„Sângerarea nazală poate fi controlată prin atingerea spatelui capului. Dacă sângele iese doar din nara dreaptă, aplicați și ventoză în zona ficatului. Aplicați cupe peste splină dacă iese sânge numai din nara stângă."11

Astm

„Dacă cauza este flegmul, atunci remediul este să eliminați mai întâi toate alimentele care produc mucus, precum laptele, ouăle, brânza, fructele și toate zaharurile de orice fel. Siropul de isop cu apă caldă de trei ori pe zi este recomandat după o criză de astm. Frecați pieptul cu ulei de in și ceară de albine. Daca cauza astmului este prea multa caldura interna care afecteaza plamanii, atunci remediul urmarit ar trebui sa fie cu bauturi reci si o pomada de castravete pe piept. Se recomandă și gargara cu lapte și scorțișoară cu miere adăugată."11

Tusea

Bilă Neagră. La tuse iese o substanță negricioasă sau verzuie închisă. Dați tărâțe de grâu fierte cu zahăr sau miere.

Pudra pentru tuse. „Acest remediu ameliorează iritația generală a gâtului și a plămânilor. Utilizați 1/8 linguriță (în total) din fiecare dintre următoarele; varză skunk, horehound, cayenne african, coajă de dafin, rădăcină de valeriană și gențiană; se amestecă cu trei uncii de melasă și se ia 1 linguriță cu ceai fierbinte."11

Ierburi medicinale Unani folosite pentru a trata diabetul

Speciile de plante și preparatele din plante medicinale Unani utilizate pentru tratarea diabetului, precum și utilizări suplimentare, sunt enumerate în Tabelul 49-4.

Ierburi medicinale Unani folosite pentru a trata bolile de piele

Speciile de plante și preparatele din plante medicinale Unani utilizate pentru tratarea bolilor de piele, precum și utilizări suplimentare, sunt enumerate în Tabelul 49-5.

TABELUL 49-4 Plante medicinale Unani folosite pentru a trata diabetul

Date de la Azaizeh H, Saad B, Khalil K, Said O. Stadiul artei medicinei tradiționale arabe pe bază de plante în regiunea de est a Mediteranei: o revizuire. Evid Based Complement Alternat Med 2006;3:229-235.

TABELUL 49-5 Plante medicinale Unani folosite pentru a trata bolile de piele

Date de la Azaizeh H, Saad B, Khalil K, Said O. Stadiul artei medicinei tradiționale arabe pe bază de plante în regiunea de est a Mediteranei: o revizuire. Evid Based Complement Alternat Med 2006;3:229-235.

Un sistem strict de licențiere pentru medicii a fost introdus la Bagdad în 931 d.Hr., care includea depunerea jurământului lui Hipocrate și perioade specifice de pregătire pentru medici.

A existat un sistem de inspecție a medicamentelor și a produselor farmaceutice – echivalentul Administrației SUA pentru Alimente și Medicamente – la Bagdad în urmă cu 1.000 de ani.

Sistemul european de medicină s-a bazat pe sistemul arab și, chiar și recent, la începutul secolului al XIX-lea, studenții de la Sorbona trebuiau să citească Canonul de la Avicena ca o condiție pentru absolvire.

Spitalele Unani-Tibbi au fost, de la început, gratuite pentru toți, fără discriminare pe bază de religie, sex, etnie sau statut social.

Spitalele Unani-Tibbi au alocat secții diferite pentru fiecare clasificare a bolii.

Spitalele aveau rezerve nelimitate de apă și facilități de scăldat.

Înainte de apariția tiparului, existau biblioteci extinse scrise de mână în Bagdad (80.000 de volume), Cordova (600.000 de volume), Cairo (2 milioane de volume) și Tripoli (3 milioane de volume).

Toate spitalele Unani-Tibbi au ținut evidența pacienților.

A fost înființat un spital pentru leproși. Până la șase secole mai târziu, în Europa, încă mai ardeau leproși prin decret regal.

În anul 830 d.Hr., asistente au fost aduse din Sudan pentru a lucra în spitalul Qayrawan din Tunisia.

Un sistem de aer răcit cu fântână a fost conceput pentru confortul pacienților cu febră.

Avicenna a descris contaminarea corpului cu „corpi străini” înainte de infectare, iar Ibn Khatima a descris, de asemenea, modul în care „corpurile minuscule” au pătruns în corp și au provocat boli – cu mult înainte de descoperirea microbilor de către Pasteur.

Al Razi a fost primul care a descris variola și rujeola. A fost atât de precis încât nu s-a mai adăugat nimic de atunci.

Avicenna a descris tuberculoza ca fiind o boală transmisibilă.

Avicenna a conceput conceptul de anestezic. Arabii au dezvoltat un „burete soporific” (impregnat cu aromatice și narcotice și ținut sub nasul pacientului), care a precedat anestezia modernă.

Chirurgul arab, Al Zahrawi, a fost primul care a descris hemofilia.

Al Zahrawi a fost, de asemenea, primul chirurg din istorie care a folosit bumbacul, care este un cuvânt arab, ca pansamente chirurgicale pentru controlul hemoragiei.

Avicenna a descris cu exactitate tratamentul chirurgical al cancerului, spunând că excizia trebuie să fie radicală și să îndepărteze tot țesutul bolnav, inclusiv amputarea și îndepărtarea venelor care merg în direcția tumorii. El a recomandat, de asemenea, cautarea zonei dacă este necesar.

Avicenna, Al Razi și alții au format o asociație medicală cu scopul de a organiza conferințe, astfel încât cele mai recente evoluții și progrese în domeniul medicinei să poată fi dezbătute și transmise altora.

Așa că pare ironic că „ceea ce a început ca un sistem medical avansat care a stabilit standarde mondiale a ajuns acum să fie considerat un sistem de medicină populară. Acest declin a coincis cu declinul Imperiului Islamic și dizolvarea Califatului, deoarece acestea au fost direct responsabile pentru direcția și impulsul savanților științifici islamici din toate domeniile.”27

Declinul acestui sistem antic de medicină demonstrează, de asemenea, dacă este nevoie de dovezi, că „realizările practicanților Unani-Tibbi de astăzi se aseamănă puțin cu cele ale ilustrilor lor predecesori, iar unii dintre cei care pretind că practică medicina tradițională sunt îngrozitor de prost echipați”27 pentru a face acest lucru. Majoritatea indivizilor care se fac astăzi ca practicanți Unani ar fi etichetați de cei mai mulți în primul rând drept vindecători populari sau herboristi din țară, dar nu hakims de tip Avicennan.

Astăzi, în subcontinentul indo-pakistanez sau, mai general vorbind, în regiunile sub-himalayene ale Orientului, medicina Unani continuă să prospere ca o școală vie de medicină, concurând cu alte trei sisteme de îngrijire a sănătății: Ayurveda, Medicina Tradițională Chineză și medicina modernă occidentală. Deși actualele „antipatii occidentale față de lucruri – arabe și musulmane”* par să fi blocat avansul medicinei Unani pe stadionul

terapiilor complementare și alternative din Occident, ea câștigă încet și treptat teren ca sistem opțional de îngrijire a sănătății pentru mulți pacienți.

În India, guvernul a înființat un Consiliu Central pentru Cercetare în Medicina Unani, care are și un sistem de licențiere pentru practicienii tradiționali.27 India are 18 colegii de medicină Unani, aproximativ 100 de spitale Unani și aproape 1.400 de paturi pentru pacienți internați. În plus, există aproape 900 de dispensare de medicamente Unani și aproximativ 30.000 de practicieni înregistrați. Numărul persoanelor deservite de medicina Unani, numai în India, este estimat la cel puțin 23.000.000 din peste 220 de sate.36 Din păcate, detaliile situației medicale generale din Pakistan și alte țări nu sunt la fel de cunoscute sau pur și simplu nu sunt disponibile.37

Un comentator a scris: „Deoarece atât Ayurveda, cât și Medicina Greacă se bazează pe constituțional, nu este surprinzător că îmbunătățirea forței constituționale de bază, rezistenței și rezistenței la boli ar trebui să fie un obiectiv terapeutic foarte important în ambele sisteme. Metodele și modalitățile folosite sunt, de asemenea, destul de asemănătoare: dieta este în primul rând, urmată de remedii simple pe bază de plante, modificarea stilului de viață, masaj și caroserie, tratamente de purificare igienă și exerciții/gimnastică/yoga. Fiind bazate pe umor, ambele sisteme consideră autointoxicarea sau autointoxicarea cu reziduuri metabolice toxice și umori morbide de prisos ca fiind cauza principală a tuturor bolilor și patologiilor, pentru care prescriu diverse tratamente și regimuri de purificare igienă. Cuvântul ayurvedic pentru toxine, „ama”, înseamnă „brut” sau „brut” - reziduuri de pepsis defect sau incomplet care nu au fost integrate corespunzător în organism și funcționarea acestuia și, prin urmare, îl împiedică. Cuvântul ama are echivalentul său în cuvântul „crudities”, un termen comun pentru toxine în medicina greacă.”38

În opinia umilă a acestui autor, nu există moment mai bun decât prezentul pentru a descoperi frumusețea și misterul medicinei unani. Acest cadou din Orient - împreună cu Ayurveda și Medicina Tradițională Chineză - se va dezvălui celor care caută serioși ca o opțiune de îngrijire a sănătății foarte reală, oferind abordări naturale, sigure și eficiente pentru vindecare.

REFERINȚE

Venzmer G. Cinci mii de ani de medicină. New York, NY: Taplinger Publishing Company; 1972:107.

Tschanz DW. Rădăcinile arabe ale medicinei europene. Lumea Aramco. 1997;48:20.

Nasr SH. Știința islamică: un studiu ilustrat. Kent, Marea Britanie: Westerham Press; 1976:9.

Nasr SH. Știința și civilizația în Islam și Știința Islamică: un studiu ilustrat. Cambridge, Marea Britanie: The Islamic Texts Society; 1987.

Ullmann M. Sondajele islamice II: Medicina islamică. Edinburgh, Marea Britanie: Edinburgh University Press; 1978:101.

Știința arabă, limba. http:// fatarana.wordpress.com/2008/12/25/ arabic-science-the-language. Accesat la 1/3/2012.

Soubani AO. Descoperirea circulației pulmonare revăzută. 1995. http://www.dankalia.com/sci- ence/0020226.htm. Accesat la 14.01.2012.

Kasule Sr OH. Chirurgia în Islam: o reevaluare istorică și actuală. 1998. http://omarkasule-01.tripod.com/id289. html. Accesat la 14.01.2012.

Alphen JV, Aris A, eds. Medicina orientala. Boston, MA: Shambhala Press; 1995:48.

9a. Bakar O. Tawhid și știința: eseuri despre istoria și filosofia științei islamice. Kuala Lumpur, Penang: Secretariatul pentru Filosofie și Știință Islamică; 1991.

9b. Bakar O. Clasificarea cunoștințelor în Islam: un studiu în filozofiile islamice ale științei. Cambridge, Marea Britanie: Islamic Texts Society; 1998.

Bakhtiar L. Sufi: expresii ale căutării mistice. New York, NY: Thames and Hudson; 1987:12-17.

Chishti HGM. Manualul vindecătorului tradițional: un ghid clasic pentru medicina lui Avicenna. Rochester, VT: Healing Arts Press; 1991:23.

Osborn D. Cele patru temperamente. http:// www.greekmedicine.net/b_p/Four_ Temperaments.html. Accesat la 1/2/2012.

Ahmad J, Qadeer HA. Unani: știința medicinei greco-arabe. New Delhi, India: Luster Press; 1998:25.

Canonul medicinei al lui Avicenna. http://www. traditionalmedicine.net.au/canonavi.htm. Accesat la 1/3/2012.

Khan MS. Medicina islamica. Londra, Marea Britanie: Routledge și Kegan Paul; 1986:59-60.

Athar S, ed. Perspective islamice în medicină: un studiu asupra medicinei islamice. Indianapolis, IN: American Trust Publications; 1993:55-56.

Armstrong JA. Analiza urinei în cultura occidentală: o scurtă istorie. Rinichi Int. 2007;71:384.

Medicină eclectică. http://en.wikipedia.org/ wiki/Eclectic_medicine. Accesat la 1/3/2012.

Johnson PE. Dezlegarea materialismului științific. http://www.arn.org/ftissues/ft9711/articles/johnson.html. Accesat la 1/3/2012.

Boyle W, Kirchfeld F. Medicii naturii: pionierii medicinii naturiste. Portland, OR: NCNM Press; 1994.

Snider P, Turner RN. Cura naturii în Europa: călătoria transatlantică de la pragmatism la principii. Naturopath Doctor News Rev. 2010:6.

Mai multe despre Al-Idrisi. http://www.clarklabs. org/about/More-About-Al-Idrisi.cfm. Accesat la 1/3/2012.

Baza de date cuprinzătoare a medicamentelor naturiste. Sămânță neagră. http://faculty.ksu. edu.sa/18856/Medicinal%20Plants/ Black%20seed.pdf. Accesat la 1/3/2012.

Randhawa MA. Departamentul de Farmacologie, Colegiul de Medicină, Universitatea King Faisal, Dammam, KSA. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2008;20(1).

Ce este un hamam. http://www. completemorocco.com/morocco-an-introduction/what-is-a-hammam/. Accesat la 14.01.2012.

Osborn D. Cura cu apă. http://www. greekmedicine.net/therapies/The_Water_ Cure.html. Accesat la 1/3/2012.

Fundukian LJ. Gale Enciclopedia de Medicină Alternativă. a 3-a ed. Detroit, MI: Gale, o parte a Cengage Learning, Inc; 2008.

Corespondență personală de la Dr. Battata, MD. Dayton, OH: Departamentul de Patologie, Wright State University School of Medicine; 1992.

Osborn D. Consiliere filozofică. http:// www.greekmedicine.net/therapies/ Philosophical_Counseling.html. Accesat la 1/3/2012.

Index de 101 Dua'a. http://www.duas.org/ index.htm. Accesat la 1/3/2012.

Chishti HM. Cartea vindecării sufi. Rochester, VT: Inner Traditions International; 1991:123-129.

Ali SM. Esenta sufismului; esenţa problemei. http://muslimcanada.org/ tazkiya.pdf. Accesat la 14.01.2012.

Kumar M. Vizualizare creativă; cum să creezi tot ce vrei în viaţa ta! http://www.leggeattrazione.altervista.org/ visualization.pdf. Accesat la 14.01.2012.

Greenfield SM. Pelerinaj, terapie și relația dintre vindecare și imaginație. http://www4.uwm.edu/clacs/resources/pubs/pdf/greenfield82.pdf. Accesat la 14.01.2012.

http. www.ibiblio.org/herbmed/archives/Best/1995-01/four-humors.html.

Siddiqui MK. Medicina Unani în India. http://www.crism.net/news/pdf/unani_ medicine_overview_dr_khalid_siddiqui. pdf. Accesat la 1/3/2012.

Medicina Dharmananda S. Unani cu referire la Hamdard din Pakistan și India. http://www.itmonline.org/arts/unani. htm. Accesat la 1/3/2012.

Osborn D. Medicina greaca si Ayurveda. http://www.greekmedicine.net/b_p/ Greek_Medicine_and_Ayurveda.html. Accesat la 1/3/2012.

LITTURĂ A MULTE

CĂRȚI

Bakar O. Clasificarea cunoștințelor în Islam. Cambridge, Marea Britanie: The Islamic Texts Society; 1998.

Bakar O. Istoria și filosofia științei islamice. Cambridge, Marea Britanie: The Islamic Texts Society; 1999.

Beshore G. Știința în culturile islamice timpurii. Danburry, CT: Franklin Watts; 1998.

George LS. Epoca de aur a islamului. New York, NY: Benchmark Books; 1998.

Jackson R. Medici și boli în Imperiul Roman. Norman, OK: University of Oklahoma Press; 1988.

Janabi TH. Agățați-vă de un mit. Indianapolis, IN: American Trust Publications; 1990.

Johnstone P, trad. Medicina Profetului. Cambridge, Marea Britanie: The Islamic Texts Society; 1998.

Krueger HC. Poezia lui Avicenna despre medicină. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1963.

Nasr SH. O introducere în doctrinele cosmologice islamice. Albany, NY: State University of New York Press; 1993.

Nasr SH. Cunoașterea și sacrul. Albany, NY: State University of New York Press; 1989.

Nasr SH. Religia și ordinea naturii. New York, NY: Oxford University Press; 1996.

Needleman J. Păcatul şi ştiinţa. San Francisco, CA: Robert Briggs Associates; 1985.

Rahman F. Sănătate și medicină în tradiția islamică. New York, NY: The Crossroad Publishing Company; 1989.

Scarborough J. Medicina romana. Ithaca, NY: Cornell University Press; 1969.

Ullmann M. Sondajele islamice II: Medicina islamică. Edinburgh: Edinburgh University Press; 1978.

Jurnalele

French R. Prevestirea viitorului: astrologia arabă și medicina engleză la sfârșitul secolului al XII-lea. Isis. 1996;87:453-480.

Smith W. Ezoterism și cosmologie: de la Ptolemeu la Dante și Cusanus. Sofia. 2002;8:130-152.

Vohora SB. Este corpul uman un microcosmos? Studii Istorie Med. 1981; martie: 61-86.

INTERNET

O scurtă descriere a fundamentelor filozofice ale medicinei greco-arabe. http://www.traditionalmedicine.net.au/chapter2.htm. Accesat la 1/3/2012.

Şcolile medicale arabe în secolele al XII-lea şi al XIII-lea. http://www. levity.com/alchemy/islam06.html. Accesat la 1/3/2012.

Azmi HAA. Conceptul de materie în medicina Unani. http://www.ignca.nic. în/ps_04018.htm. Accesat la 1/3/2012.

Ead HA. Averroes ca medic. Accesat la 1/3/2012. http://www.levity. com/alchemy/islam21.html.

Ead HA; ed. Influența arabă (sau islamică) asupra dezvoltării istorice a medicinei. http://www.levity.com/alchemy/islam19.html. Accesat la 1/3/2012.

Institutul Internațional de Medicină Islamică. http://www.iiim.org/ islamed3.html. Accesat la 1/3/2012.

Ce a contribuit lumea islamică la medicină? http://www.youtube. com/watch?v=99xgXC5uxiI&feature=related. Accesat la 1/3/2012.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

SECȚIUNEA 4

SINDROME ȘI SUBIECTE SPECIALE

CUPRINSUL SECȚIUNII

C

Studiul minuțios al diferitelor boli la care oamenii sunt moștenitori indică faptul că un număr limitat de probleme de bază fie cauzează, fie contribuie semnificativ la majoritatea bolilor. Filosofia reducționistă care stă la baza majorității cercetării și practicii medicale moderne are ca rezultat un diagnostic mai bun și terapii progresiv mai specifice pentru o anumită boală, dar face recunoașterea modelelor largi de cauzalitate a bolii extrem de dificilă.

Managementul stresului, 547

Credem că cititorul va găsi sindroamele discutate în acest capitol interesante, relevante și un stimulent convingător pentru dezvoltarea unei abordări mai holistice a pacienților. Ideile de modă veche precum „toxemia intestinală" și „toxicitatea ficatului" nu numai că sunt intuitive rezonabile, dar acum au dovezi științifice solide care le susțin validitatea. Pe măsură ce citim capitolele din această secțiune, apare un concept convingător de medicină:

Dietă proastă + stil de viață nesănătos + expunere la toxine
T

Deficiențe nutriționale + toxicitate
T

(În contextul susceptibilității genetice)
Disfuncție metabolică + boală subacută
T

Boli recunoscute clinic, care aparent nu au legătură cu cauzele care stau la baza

Cancer – Suport Naturopatic Integrat

Paul Reilly, ND, LAc, FABNO

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Cancerul nu este o singură boală. Este un grup de peste 200 de boli individuale, toate caracterizate prin creșterea necontrolată, proliferarea și răspândirea celulelor anormale. Diagnosticul și strategiile de tratament variază în funcție de tipul de celule canceroase și de localizarea acestora, de amploarea poverii totale a tumorii, de starea de sănătate și de performanță a pacientului și de tratamentele administrate anterior, precum și de luarea în considerare a regimurilor de tratament convenționale considerate în prezent „standardul de îngrijire".

P CONSIDERAȚII GENERALE

Definirea Problemei

Un milion patru sute treizeci și șapte de mii de cazuri noi de cancer au fost diagnosticate în Statele Unite în 2008, fără a include cancerele de piele de tip bazal și spinocelular. Cele mai frecvente cancere sunt pulmonare (214.000 de cazuri), de prostată (186.000 de cazuri), de sân (182.000 de cazuri) și colorectal (148.000 de cazuri). Peste 562.000 de bolnavi de cancer vor muri de această boală anul acesta.1

Amploarea problemei se reflectă în următoarele statistici serioase:

Cancerul va afecta una din trei persoane în viață astăzi.

Cancerul cauzează unul din cinci decese în Statele Unite.

Jumătate dintre cei diagnosticați cu cancer vor muri în cele din urmă din cauza bolii lor, chiar și cu cel mai bun tratament disponibil astăzi.

Rolul medicinei naturopatice

Medicina naturopată are un rol de jucat în fiecare etapă a îngrijirii cancerului. Cea mai simplă descriere a acestor etape poate fi generalizată pentru a include:

Prevenirea primară și reducerea riscului

Screening și diagnostic precoce

Co-tratament integrativ în timpul terapiilor active pentru cancer

Suport de recuperare post-tratament

Prevenție secundară pe termen lung

Evident, prevenirea ar trebui să aibă prioritate față de tratament. În general, se crede că apariția bolii implică doi factori combinatori, susceptibilitatea genetică și expunerea mediului la agenți cancerigeni. Studiile de cercetare care au urmat 90.000 de gemeni din Scandinavia au sugerat că stilul de viață și factorii de mediu au contribuit cu mai mult de jumătate din riscul la cele mai frecvente 11 tipuri de cancer.2 Medicina naturopată poate ajuta pacienții să reducă majoritatea factorilor de risc bazați pe stilul de viață și chiar să contracareze unii factori de risc genetici. Cancerul are o perioadă lungă de latență și reducerea factorilor de risc, inclusiv dieta, stilul de viață și toxinele din mediu, poate fie să întârzie sau să prevină progresia de la cancerul preclinic la cancerul clinic. Un exemplu al capacității de a inversa cancerul precoce este demonstrat de studiile care compară femeile care au primit un screening anual cu mamografie față de screening-uri mai puțin frecvente. Cei care au efectuat screening-uri mai puțin frecvente au avut de fapt cu aproximativ 20% mai puțin cancer de sân, ceea ce i-a determinat pe autori să determine că ratele mai scăzute de diagnostic reflectă o rezoluție spontană de până la 20% din cancere.3 Testele genetice și testele metabolice mai noi pot identifica factorii de risc pentru cancer. Multe dintre acestea reflectă aberații metabolice care reduc repararea ADN-ului sau cresc semnalizarea anormală a celulelor. Identificarea timpurie poate permite corectarea sau ameliorarea

dintre acești factori de risc cu modificări ale dietei, stilului de viață și suplimentare. Un exemplu în acest sens ar fi legătura dintre hiperinsulinemie și cancerul de sân. Identificarea precoce a hiperinsulinemiei poate inversa condiția predispozantă și poate reduce riscul de a dezvolta vreodată cancer de sân. Chiar și factorii genetici sunt cel puțin parțial sensibili la modificare. Acest lucru a fost demonstrat într-un studiu care analizează incidența

cancerului de sân la purtătorii genei BRCA. Acele femei care au pierdut 10 sau mai multe kilograme între 18 și 30 de ani au avut un risc cu până la 65% mai mic de a dezvolta cancer de sân între 30 și 40 de ani.

În calitate de furnizori de asistență medicală primară, este necesar să se concentreze pe screening-ul regulat și pe testele de diagnostic sensibile pentru a detecta unele tipuri de cancer în stadiile incipiente, când sunt mai vindecabile. Unele tipuri de cancer, cum ar fi cancerul pancreatic, sunt dificil de depistat cu succes. Odată ce cancerul a fost diagnosticat, trebuie recunoscută necesitatea sprijinului medicinei naturiste atât în timpul tratamentului, cât și după acesta. Rolurile pe care le poate juca medicina naturistă includ, dar nu se limitează la, următoarele:

Ajutați-l pe pacient în alegerea celei mai bune echipe și unități de îngrijire oncologică

Reduceți efectele secundare ale terapiilor convenționale în timpul tratamentului activ

Îmbunătățirea activității tumoricide a terapiilor convenționale pentru a maximiza beneficiul

Schimbați mediul care a permis creşterea tumorii (înlăturați factorii de promovare a tumorii precum hiperinsulinemia, deficiențele de nutrienți, hormonii exogeni, fumatul etc.)

Susține pacientul metabolic în timp ce înfometează tumora

Încetiniți sau opriți diviziunea celulară anormală

Promovează diferențierea celulară normală și apoptoza

Reduce metastazele și angiogeneza

Îmbunătățiți comunicarea de la celulă la celulă și semnalizarea intracelulară

Folosiți agenți naturali antitumorali, proapoptotici

Blocați stimularea hormonală a tumorilor prin normalizarea clearance-ului hepatic al hormonilor

Susține un răspuns imunitar sănătos

Susține prevenirea secundară pentru pacient după finalizarea tratamentului activ

Faceți față cu moartea și cu moartea pentru cei care în cele din urmă cedează bolii lor

Încurajează prevenția primară și screening-ul agresiv pentru membrii familiei pacientului

Acest capitol abordează toate aceste roluri. Ca în orice specialitate de medicină, există termeni și limbaj specifici practicii oncologiei. O scurtă trecere în revistă este inclusă pentru a ajuta cititorul să înțeleagă discuțiile din rapoartele clinice, manualele și cercetările din literatura de specialitate oncologică.

Privire de ansamblu asupra cancerului

Ce este cancerul?

Cancerul este un termen general aplicat unui grup de boli caracterizate prin celule care au suferit o serie de mutații, modificându-le față de fenotipul lor normal. Celula normală sănătoasă, matură, complet diferențiată răspunde la o serie de semnale de reglementare care limitează diviziunea celulară și invazivitatea, în timp ce celulele canceroase sunt marcate de insensibilitate la o mare varietate de semnalizare extracelulară și intracelulară, ceea ce duce la modificări ale comportamentului.

Transformarea unei celule sănătoase într-una canceroasă este un proces în mai multe etape care implică mutații multiple ale ADN-ului celular în timp. Cercetări recente sugerează că modificările epigenetice pot afecta, de asemenea, porțiunile ADN-ului care sunt active sau inactive și pot avea un impact asupra riscului de cancer fără a necesita de fapt modificarea ADN-ului de bază.

Alterarea unei celule sănătoase într-una malignă începe atunci când mutațiile conduc la o alterare a raportului dintre creșterea și moartea celulelor, uneori descrisă ca hiperplazie. Următoarea etapă este dezvoltarea modificărilor în arhitectura celulară, cunoscută sub numele de displazie. Pe măsură ce celula se mută în continuare, devine o celulă premalignă sau un carcinom in situ. Când s-au acumulat suficiente mutații, celula traversează o graniță în tărâmul definit ca cancer. Aceste mutații includ în general dezvoltarea autosuficienței în semnalele de creștere, insensibilitatea la semnalele normale de anticreștere, evadarea proceselor apoptotice normale, potențial de replicare nelimitat, angiogeneză susținută și pierderea nevoii de contact cu membrana bazală. Combinația acestor mutații produce celule canceroase. Alte mutații permit celulelor canceroase să dezvolte capacitatea de a produce invazia tisulară și metastaze.5

Aceste procese sunt uneori împărțite în trei etape: inițiere, promovare și progresie. Inițierea este etapa de deteriorare a ADN-ului celular, care duce la mutații care au ca rezultat dezvoltarea inițială a unei celule canceroase. Etapa de promovare este etapa în care factorii din mediul celular, cum ar fi radicalii liberi, substanțele chimice xenobiotice și hormonii „hrănesc” celula canceroasă, permițându-i să crească într-o tumoare. Etapa de progresie este atunci când o tumoare continuă să crească și apoi începe să metastazeze și să se răspândească în alte părți ale corpului.

Ciclul celular

Diviziunea celulară normală se desfășoară într-o manieră ordonată printr-o serie de faze. Fiecare fază este caracterizată de anumite procese chimice și genetice și fiecare trebuie să procedeze corect pentru ca diviziunea celulară să aibă loc. Succesiunea ordonată în ciclul celular este controlată de un grup de molecule cunoscute sub numele de cicline și kinaze dependente de ciclin care reglează intrarea în fiecare fază a ciclului. Ciclul celular este de obicei împărțit în patru sau cinci faze, după cum urmează:

Faza G0: Aceasta este starea de repaus, cunoscută și sub denumirea de faza de gol.

Multe celule își petrec cea mai mare parte a timpului în această fază și sunt fie în repaus, fie îndeplinesc sarcinile care le sunt atribuite în organism. Celulele din această fază sunt în general rezistente la majoritatea tipurilor de chimioterapie. Faza G1: Aceasta este, de asemenea, cunoscută sub denumirea de faza de gol 1 sau interfaza.

În această etapă, celulele încep să sintetizeze ARN-ul și să se pregătească pentru diviziunea celulară.

Faza S: Aceasta se mai numește și faza de sinteză, deoarece celula începe să dubleze ADN-ul în pregătirea pentru crearea unei celule fiice.

Faza G2: Aceasta se mai numește și faza gap 2. În această fază, sinteza ADN-ului a fost finalizată și sunt produși membrii microtubulilor fusurilor mitotice.

Faza M: Această fază, cunoscută și sub numele de mitoză, este etapa în care tot ADN-ul și proteinele celulare produse anterior sunt împărțite în două celule fiice. După finalizarea acestei faze, majoritatea celulelor revin la faza G0 sau de repaus (Figura 50-1).

Anumiți agenți chimioterapeutici funcționează cel mai bine în anumite faze ale ciclului celular. O defalcare brută este următoarea:

G1: Asparaginaza

Faza S: antimetaboliți, Procarbazină, Topotecan și inhibitori ai topoizomerazei I

Faza G2: inhibitori de etoposidă, bleomicina, taxol și topoizomeraza II

Faza M: alcaloizi vinca și taxani

Tipuri de cancer

Carcinoamele sunt cancere care derivă din celule de origine epitelială. Cele mai frecvente tipuri de cancer, inclusiv cancerul de sân, cancerul de prostată, cancerul pulmonar, cancerul de colon și melanomul, sunt carcinoamele.

G1

Punct de restricție:
Cell decide dacă
se angajează la
ciclul complet

FIGURA 50-1 Ciclul celular.

Sarcoamele sunt cancere derivate din celule de origine mezenchimală, cum ar fi țesutul osos, muscular sau fibros. Sarcoamele pot fi împărțite în continuare în cele de origine

osoasă și cele derivate din țesuturile moi. Exemplele includ osteosarcomul și leiomiosarcomul.

Leucemiile sunt cancere derivate din țesuturile producătoare de globule albe, cum ar fi măduva osoasă. Tipurile de leucemie includ leucemia limfocitară cronică, leucemia mielogenă cronică, leucemia limfocitară acută și leucemia mielogenă acută. Alte subtipuri mai puțin frecvente nu sunt discutate din cauza constrângerilor de spațiu.

Limfoamele sunt boli maligne care se dezvoltă în sistemul limfatic. Majoritatea apar în ganglionii limfatici. Limfoamele sunt în general împărțite în boala Hodgkin și limfoamele non-Hodgkin. Limfomul non-Hodgkin poate fi subdivizat în continuare pe tipuri de celule implicate (de exemplu, celule T sau celule B); forma fizica (de exemplu, foliculara, difuza, celula de manta); şi gradul lor de indolenţă sau agresivitate.

Înscenare

Stadializarea este un proces de determinare a gradului de răspândire a bolii. Scopul stadializării este de a oferi informații care pot fi utilizate în luarea deciziilor de tratament, evaluarea răspunsurilor și realizarea de prognoze de supraviețuire.

Majoritatea stadializării se bazează pe răspândirea anatomică a bolii, dar anumite tipuri de cancer au alte caracteristici care afectează stadializarea. De exemplu, în cancerul de colon, adâncimea de penetrare prin peretele colonului este importantă în stadializarea bolii.

O descriere completă a stadializării ar trebui să includă informații despre tumoră și gazdă. Informațiile necesare pentru stadializare includ originea tumorii, precum și tipul și gradul histologic. Trebuie descris amploarea răspândirii tumorii și localizarea leziunilor metastatice, precum și starea funcțională a pacientului.6 Primul pas în stadializare este determinarea ratingului TNM. Scorul TNM oferă o descriere relativ precisă a mărimii tumorii (T), a numărului de ganglioni limfatici implicați (N) și a prezenței sau absenței bolii metastatice la distanță (M). Fiecare tip de cancer are criterii ușor diferite pentru fiecare caracteristică, dar în general ne putem aștepta ca o leziune T1 să fie mai mică, de obicei mai mică de 1 sau 2 cm, în timp ce o leziune T4 este mai mare și se extinde adesea în țesuturile locale. Stadializarea ganglionilor limfatici începe în general cu N0, ceea ce înseamnă că nu a fost detectată nicio implicare ganglionară; la N1, ceea ce semnifică implicarea ganglionară limitată; până la N3, ceea ce înseamnă implicarea nodurilor îndepărtate. Evaluarea metastatică este limitată la M0 pentru metastaze nedetectabile sau M1, ceea ce indică constatări pozitive pentru orice boală metastatică. De exemplu, descrierea unui cancer de sân care are o tumoră primară de 2,5 cm, cu ganglioni limfatici pozitivi în axila ipsilaterală și fără leziuni metastatice detectabile, ar fi T2,N1,M0.

După stabilirea unui scor TNM, informațiile pot fi simplificate într-o „Etapă", termenul cu care majoritatea pacienţilor sunt familiarizaţi. Din nou, stadializarea variază în funcție de tipul de cancer, dar în general urmează un model. Stadiul 0 este o boală in situ sau neinvazivă. Stadiul I este o boală mică localizată. Stadiul II este, în general, o boală oarecum mai mare, dar încă localizată, implicând probabil un număr mic de ganglioni limfatici locali.

Boala în stadiul III este avansat la nivel regional, iar stadiul IV este o boală metastatică avansată. Rețineți că punerea în scenă este în general scrisă folosind cifre romane.

Descrierea caracteristicilor gazdei include elemente de bază precum vârsta, condiția fizică, comorbiditățile etc., dar ar trebui să includă și factori predispozanți care pot influența prognosticul. Exemplele includ hiperinsulinemia; starea imunitară; funcția redox; comportamente riscante, cum ar fi fumatul, sau deficiențe sau excese de nutrienți; si mai mult.

Medicii folosesc TNM și informațiile de stadializare pentru a ajuta la luarea deciziilor cu privire la agresivitatea tratamentului pentru a sugera pacientului, precum și pentru a răspunde la întrebări generale despre prognostic. Cele două tipuri de stadializare sunt (1) stadializarea clinică, care se bazează pe examen fizic, radiografii, ultrasunete și tomografie computerizată (CT) și (2) stadializare chirurgicală (cunoscută și ca stadializare patologică), care poate determina acuratețea finală a stadializării clinice. Adesea, stadializarea este actualizată la nivelul următor în timpul intervenției chirurgicale, când se constată că boala s-a extins mai departe sau sunt implicați mai mulți ganglioni limfatici decât au fost detectabili la scanările clinice de stadializare. În unele tipuri de cancer, stadializarea chirurgicală permite determinarea finală. În exemplul cancerului de colon, acest lucru se datorează faptului că determinarea adâncimii de penetrare prin peretele colonului este esențială pentru analiză.

Detalii complete despre stadializarea tuturor tipurilor de cancer sunt disponibile în manualele de referință publicate de Comisia Mixtă Americană pentru Cancer și de Uniunea Internațională Împotriva Cancerului. Detalii simplificate sunt disponibile în majoritatea manualelor de oncologie.

Markeri tumorali

Markerii tumorali sunt un grup de proteine care pot fi măsurate în sânge pentru a evalua indirect progresia cancerului. Aceste proteine sunt exprimate în mod normal în țesutul sănătos în cantități mici, dar cantitatea secretată este frecvent crescută în țesutul malign. Exemple comune ale acestora ar fi markeri precum antigenul specific de prostată (PSA) pentru cancerul de prostată, antigenul carcinoembrionar pentru cancerul de colon și CA 125 pentru cancerul ovarian.

Deși acești markeri pot fi utili în gestionarea bolii, există mai multe avertismente în utilizarea lor. În primul rând, majoritatea nu sunt considerate utile ca teste de screening pentru cancer. Acest lucru se datorează faptului că nu toate țesuturile canceroase exprimă cantități mari de proteine și pentru că linia dintre nivelurile normale și nivelurile canceroase este încă în dezbatere. De asemenea, țesutul necanceros poate secreta cantități mai mari din acești markeri în condiții precum inflamația și infecția. De exemplu, mulți bărbați cu un PSA crescut au prostatită sau hipertrofie benignă de prostată, mai degrabă decât cancer de prostată. În același timp, până la 30% dintre bărbații cu cancer de prostată prezintă niveluri normale de PSA în intervalul normal actual.

A doua avertizare este că, deși tumorile au markeri „clasici", ele pot exprima un marker diferit de cel care este

TABELUL 50-1 Markeri tumorali comuni

HCG, gonadotrofina corionica umana.

se găsește de obicei într-un tip de tumoră. De exemplu, o tumoare de sân poate exprima ocazional PSA mai degrabă decât CA 27-29 tipic. Acest lucru reflectă faptul că celulele tumorale au devenit mai puțin diferențiate și, prin urmare, mai puțin tipice pentru tipul lor de celulă original și în timpul acestui proces ele pot începe să dezvolte caracteristicile altor celule.

Markerii tumorali sunt cei mai utili în monitorizarea răspunsului la un tratament sau progresia bolii. Direcția și rata schimbării permit furnizorului să evalueze eficacitatea tratamentului. Este adesea util să se măsoare markerii tumorali înainte ca pacientul să aibă o tumoare îndepărtată chirurgical pentru a determina dacă există un marker viabil de urmat pentru evaluare ulterioară. Dacă pacientul are o tumoare mare, dar toți markerii tumorali sunt negativi, există mai puține motive pentru a urmări acești markeri ca semn de recurență după tratament. Tabelul 50-1 enumeră markerii tumorali comuni și diagnosticele.

Numărul brut al unui marker tumoral este, în general, mai puțin important decât direcția schimbării. O persoană cu un marker tumoral scăzut poate avea o povară de boală mai mare decât un alt pacient cu un marker tumoral mai mare din cauza diferențelor în biologia cancerului său. Cu toate acestea, dacă markerul tumoral scade, se poate presupune că tratamentul funcționează. În schimb, dacă markerul crește, se presupune că planul de tratament actual trebuie modificat.

Indici de performanță

Oncologii folosesc o serie de indici de performanță pentru a indica nivelul de sănătate al pacientului. Cei mai des utilizați indici sunt scorurile Karnofsky și Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Acești indici se bazează pe capacitatea pacientului de a efectua activități zilnice, nevoia de asistență și nevoia de tratament medical. Astfel de instrumente sunt utile deoarece reflectă nivelul de vitalitate rămas la un pacient și sugerează o potențială capacitate de a rezista și de a răspunde la un tratament suplimentar. Doi pacienți cu stadii similare ale bolii, dar cu indici de performanță radical diferiți (pe baza unor variabile cum ar fi tratamentele anterioare, organele implicate și nivelul durerii) pot avea rezultate foarte diferite. Exemple de sisteme Karnofsky și ECOG sunt comparate în Tabelul 50-2.

Criterii de răspuns tumoral și terminologie

Criteriile de răspuns tumoral sunt adesea citate în studiile de cercetare și articolele de reviste. Deși oferă o anumită înțelegere a potențialului terapeutic al unui tratament, este

important să înțelegem că un răspuns tumoral nu echivalează întotdeauna cu o vindecare sau chiar cu o îmbunătățire a supraviețuirii. Când o tumoare răspunde inițial la un tratament, ea reflectă adesea o clonă susceptibilă a celulelor tumorale care este ucisă de tratament. Cu toate acestea, la fel cum tratamentele cu antibiotice selectează în cele din urmă pentru tulpini rezistente de bacterii, terapia citotoxică selectează pentru clone rezistente de celule tumorale, care în timp nu mai

TABELUL 50-2 Comparația scorului Karnofsky și Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

KARNOFSKY

Modificat din Murray M, Birdsall T, Pizzorno JE, et al. Cum să preveniți și să tratați cancerul cu medicamente naturiste. New York: Riverhead Books, 2002.

răspunde la un tratament. O teorie mai nouă sugerează că chimioterapia poate ucide celulele stromale tumorale fără a distruge celulele stem tumorale, ceea ce poate declanșa o recidivă.

Când citiți despre răspunsul complet, răspunsul parțial etc., într-un articol de jurnal, este important să știți exact ce implică acești termeni. O vindecare este definită ca un tratament care permite pacientului să trăiască atâta timp cât o cohortă de vârstă egală sau care îi permite pacientului să moară din alte cauze, chiar dacă o boală era încă prezentă. De exemplu, dacă un pacient cu cancer de prostată a suferit o prostatectomie radicală și ulterior a dezvoltat metastaze la nivelul osului, dar a murit în urma unui accident vascular cerebral, acesta ar putea fi considerat un leac, deoarece pacientul a murit din altă cauză decât cancerul.

Remisiunea este dispariția completă a tuturor tumorilor detectabile. Chiar și într-o remisie fără boală detectabilă, este posibil să existe milioane de celule tumorale prezente și, prin urmare, remisiunea este probabil un termen mai bun decât vindecare, până când există o modalitate mai bună de a identifica celulele tumorale reziduale care ar putea sta latente.

Un răspuns complet este termenul folosit pentru a reflecta dispariția completă a tuturor dovezilor de boală pentru cel puțin două perioade de măsurare la cel puțin 4 săptămâni una dintre ele.

Un răspuns parțial este o scădere cu 50% sau mai mult a diametrului tuturor leziunilor măsurabile, fără apariția unor noi leziuni timp de cel puțin 4 săptămâni.

Boala stabilă este o scădere cu mai puțin de 50% până la o creștere cu 25% a leziunilor măsurabile.

Progresia este o creștere cu peste 25% sau apariția de noi leziuni.

Paliaţia este un tratament care nu vizează vindecarea unui pacient, ci reducerea simptomelor, cum ar fi obstrucţia sau durerea prin reducerea dimensiunii tumorii, sau o prelungire tranzitorie a vieţii pentru o perioadă scurtă, fără speranţa reală de a obţine o vindecare.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Când autorul a început să afle mai multe despre acțiunile agenților naturali și ale celulelor canceroase, a devenit optimist că, cu o combinație adecvată de agenți, majoritatea pacienților ar avea nevoie de puțină sau deloc terapie convențională. Din păcate, în ciuda câtorva succese remarcabile, pentru majoritatea pacienților, terapiile naturale nu au reușit să controleze complet procesul bolii. Combinarea judicioasă a terapiilor naturiste cu tratamentele convenționale a condus la un succes mai mare și la îmbunătățirea semnificativă a supraviețuirii și a calității vieții. Nu este neobișnuit ca pacienții să raporteze că se simt de fapt mai bine decât s-au simțit în mulți ani, chiar și în mijlocul terapiei integrate pentru cancer. Utilizarea unei abordări integrate reduce, de asemenea, nevoia pacienților de a face alegerea dificilă de a face terapie naturală și de a reduce orice beneficiu potențial al tratamentelor convenționale sau invers.

Majoritatea pacienților diagnosticați cu cancer din această țară folosesc una sau mai multe forme de terapie convențională. Acest capitol presupune că pacientul primește terapie convențională pentru boala sa împreună cu sprijin naturist. Tratamentul pacienților numai cu terapii naturale este controversat și evaluarea eficacității acestuia este limitată de absența cercetărilor de calitate cu rezultate documentate. Atunci când se iau decizii terapeutice, este susținerea autorului că este necesar să se poată arăta rezultate cel puțin la fel de bune ca cele ale terapiilor convenționale pentru a justifica declinul acestor terapii. În cele mai multe cazuri, acele statistici pur și simplu nu sunt disponibile. Cancerul nu este o boală autolimitată și trebuie amintit că sfaturile noastre pot determina dacă un pacient trăiește sau moare. Într-o astfel de situație, este de datoria medicului naturist (precum și tuturor celorlalți furnizori) să facă recomandări pe baza datelor concrete, nu a teoriei, anecdotei sau opiniei.

Dovezi abundente indică faptul că nutrienții și substanțele botanice individuale pot afecta creșterea tumorii atât in vitro, cât și in vivo. Mulți agenți de chimioterapie convenționali sunt derivați din compuși naturali. Cu toate acestea, pentru a fi citotoxici, majoritatea compușilor naturali trebuie să fie suficient de puternici pentru a fi toxici și pentru celulele sănătoase. O modalitate mai bună de a folosi terapiile naturale este de a sprijini procesele normale sănătoase de comunicare celulară, diferențiere și apoptoză, schimbând astfel mediul care a permis celulelor canceroase să se dezvolte și să supraviețuiască în primul rând, mai degrabă decât să se concentreze pe uciderea directă a celulelor canceroase. Această teorie a fost discutată elocvent într-o lucrare intitulată „Schimbarea paradigmei: trebuie să ucidem pentru a vindeca?” în Jurnalul de Oncologie Clinică. Schipper și colab.7 au susținut că ipoteza uciderii a avut un oarecare succes, cum ar fi tratamentul cancerului testicular, dar, în general, nu a condus la schimbări dramatice în ratele de supraviețuire ale cancerelor mai frecvente. Autorii au susținut în schimb un efort concertat de a afecta

dezechilibrul de reglementare, mai degrabă decât să încerce să ucidă toate celulele canceroase.7

Exact aici utilizarea terapiilor naturale poate fi cea mai benefică. Nutrienții și plantele medicinale pot afecta ciclul celular și diviziunea celulară, angiogeneza, comunicarea celulă la celulă, procesele metastatice, semnalizarea creșterii (de exemplu, tirozin kinaze) și multe alte procese aberante în cancer. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, acest lucru nu este suficient în sine pentru a garanta o vindecare. Combinarea acestei abordări cu îngrijirea convențională selectată rațional poate îmbunătăți rezultatele, reducând în același timp efectele secundare, iar această abordare integrată este susținută aici pentru majoritatea pacienților ca oferind cea mai bună oportunitate de remisie și supraviețuire crescută, împreună cu o bună calitate a vieții.

În cazurile în care se știe că terapiile convenționale nu mai au niciun beneficiu semnificativ sau dacă pacientul alege să refuze categoric orice tratament convențional, atunci utilizarea terapiilor naturale poate fi justificată. Cu toate acestea, este de datoria practicianului să discute despre lipsa cercetărilor solide care să susțină „leacurile naturale pentru cancer" și să continue monitorizarea convențională pentru a evalua succesul tratamentului și pentru a face modificări după cum este indicat.

Câteva articole mari evaluate de colegi au raportat că două treimi până la trei sferturi din toți pacienții cu cancer folosesc una sau mai multe terapii alternative sau complementare în timpul tratamentului pentru cancer.1,2,5 Mulți dintre acești pacienți iau decizii pe baza informațiilor de pe Internet sau de la rude bine intenționate, dar neinformate, sau angajați ai magazinelor naturiste. O parte importantă a rolului nostru ca medici naturisti este de a ajuta pacienții să trimită cantitățile copleșitoare de literatură promoțională pentru a identifica tratamente care nu sunt costuri sau eficiente din punct de vedere clinic din cele cu beneficii bine stabilite.

Obiectivele sprijinului oncologic naturopatic în timpul tratamentului activ

Obiectivele tratamentului activ variază semnificativ în funcție de dorințele pacientului, stadiul bolii și tipul de tratament. Unii pacienți doresc doar ajutor pentru a controla simptomele tratamentului, în timp ce alții caută o abordare cuprinzătoare de management. La fel de important este să ajuți pacientul să aleagă cele mai bune obiective în cazul său. Pacienții în stadiu avansat pot avea nevoie în primul rând de sprijin pentru ameliorarea durerii sau pentru stimularea apetitului. Punerea pacienților în stadiu avansat la o dietă sever restricționată este mai probabil să le grăbească dispariția decât să le îmbunătățească sănătatea. Pacienții în stadiu incipient sunt cel mai probabil să beneficieze de schimbări dramatice în stilul de viață și de sprijin suplimentar și botanic agresiv.

Pe scurt, obiectivele co-tratamentului oncologic naturist includ următoarele:

Îmbunătățiți alimentația

Înfometați selectiv tumora

Inhiba metastazele

Reducerea efectelor secundare ale tratamentelor convenționale

Maximizați uciderea tumorii din terapiile convenționale

Sprijină diviziunea celulară normală și semnalizarea celulară

Eliminați promotorii tumorii, cum ar fi semnalele inflamatorii, hormonii etc.

Utilizați ierburi și substanțe nutritive antitumorale și/sau proapoptotice pentru a ajuta pacienții să facă alegeri înțelepte și să evite achiziționarea de „remedii" fără valoare de pe internet

Susține funcția imunitară sănătoasă și echilibrată

Susține atitudinea pozitivă și stilul de viață sănătos

Încurajați depistarea regulată a cancerului secundar după terminarea tratamentului

Etapele îngrijirii clinice

Un model clinic tipic apare în majoritatea cazurilor de cancer:

Primul pas este detectarea unei anomalii care sugerează un posibil cancer. Simptomele variază în funcție de tipul de tumoră, dar pot include o masă, limfadenopatie, durere, sângerare, scădere în greutate inexplicabilă sau alte constatări anormale la examenul fizic sau la rezultatele de laborator.

Următorul pas este evaluarea descoperirii suspecte cu studii imagistice, cum ar fi tomografii, ecografii etc., pentru a determina dacă cancerul este un diagnostic probabil. În aproape toate cazurile, se face un anumit tip de biopsie pentru a face determinarea finală a malignității față de țesutul benign și pentru a stabili tipul de tumoră și gradul de anomalie. Biopsia permite, de asemenea, gradarea histologică a tumorii și evaluarea receptorilor și a markerilor moleculari care pot afecta diagnosticul și deciziile de tratament.

Odată ce diagnosticul este pus și procesul de stadializare finalizat așa cum s-a descris anterior, majoritatea pacienților cu tumori maligne solide sunt operați pentru a îndepărta tumora sau pentru a-i reduce masa. În unele cazuri, tumora este inoperabilă, iar acest pas este ocolit. În alte cazuri, chimioterapia neoadjuvantă este administrată înainte de intervenția chirurgicală pentru a micșora tumora, făcând astfel posibilă o intervenție chirurgicală mai conservatoare.

Următoarea etapă poate include unul sau mai multe tipuri de chimioterapie
, radiații, hormoni sau modificatori ai răspunsului biologic.

După finalizarea acestor terapii, majoritatea pacienților sunt monitorizați pentru recidivă. Ei pot primi, de asemenea, terapie suplimentară sub formă de modificatori ai răspunsului

biologic în funcție de tipul de cancer. Un exemplu ar putea fi utilizarea terapiilor antiestrogenice după intervenții chirurgicale, chimioterapie și radiații pentru a reduce riscul de reapariție a cancerului de sân pozitiv cu receptorul de estrogen (ER).

Specificul fiecărui cancer individual și al oncologiei clinice sunt prea complexe pentru a fi acoperite în mod adecvat în spațiul limitat disponibil aici. Acest capitol acoperă unele dintre problemele legate de fiecare dintre terapiile convenționale menționate anterior și cum se poate îmbunătăți cel mai bine răspunsul la aceste terapii. Pentru detalii mai specifice despre tratamentul convențional, consultați un manual de oncologie. acele celule circulante se pot atasa de un nou loc, patrunde in membrana bazala si incepe sa creasca intr-o noua tumora. Acesta este unul dintre motivele pentru care se administrează chimioterapia adjuvantă, deoarece este imposibil de prezis cu o certitudine de 100% că fiecare celulă tumorală a fost îndepărtată numai prin intervenție chirurgicală.

Pentru a reduce potențialul de răspândire a micrometastazelor, se pot folosi mai mulți agenți naturali, inclusiv pectina de citrice fracționată (FCP), arabinogalactani de zada, uleiuri de pește și enzime proteolitice. FCP, cunoscută și sub numele de pectină de citrice modificată (MCP), este un complex de polizaharide derivate din semințele și coaja fructelor citrice. Fracțiile de pectină sunt bogate în reziduuri de galactoză, având capacitatea de a se lega de receptorii de pe celulele tumorale, cunoscuți ca receptori de galactan 3. Acești receptori permit în mod normal celulelor tumorale să se atașeze între ele și de țesuturile sănătoase, ajutând procesul metastatic. Prin legarea de receptorii galactan 3, MCP s-a dovedit că reduce semnificativ agregarea celulelor canceroase și aderarea celulelor de prostată, sân și melanom la epiteliul sănătos. Pectinele întregi din fructe și legume sunt mai puțin eficiente în acest proces datorită dimensiunii lor moleculare mari. Toți pacienții cu cancer sunt sfătuiți cu insistență să utilizeze FCP preoperator și postoperator pentru a minimiza posibilitatea aderării celulelor tumorale. O situație în care acest lucru este cel mai recomandabil este în timpul procedurilor de biopsie. Perturbarea patului tumoral în timpul biopsiei poate permite diseminarea unei tumori localizate anterior și este de dorit să se facă tot posibilul pentru a evita acest lucru.

Ghid general preoperator (începeți prechirurgia cu 2 săptămâni)

Pacienții trebuie sfătuiți să evite următoarele:

Alcool

Droguri recreative

Tutun (femeile care s-au abținut de la fumat cu cel puțin 3 săptămâni înainte de reconstrucția sânilor au avut jumătate din complicațiile fumătorilor)

Zahăr

Alimente prajite

Cafea (se micșorează încet pentru a minimiza durerile de cap de sevraj)

Orice poate provoca sângerare crescută, cum ar fi aspirina, Ginkgo biloba, doze mari de usturoi și doze mari de ulei de pește

Aveți grijă cu orice medicamente sau plante care ar putea reacționa la anestezie, inclusiv kava, hypericum și valeriana. Acestea trebuie întrerupte cu cel puțin 5 zile înainte de intervenția chirurgicală, cu excepția cazului în care există o nevoie imperioasă de continuare. Pacienții trebuie sfătuiți să crească următoarele:

Fibră

Proteine (1 până la 2 g/kg greutate corporală)

Legume

Fructe proaspete

Fluide

Agenți probiotici

Vitamina C cu bioflavonoide

Unele doze specifice sugerate pentru mai mulți nutrienți sunt incluse ca exemple (Caseta 50-1). Acest lucru nu înseamnă că alți nutrienți ar putea să nu fie la fel de folositori.

Nutriția postoperatorie

Suportul nutrițional poate fi reluat imediat ce pacientul poate consuma alimente. Pacientul nu trebuie început să ia vitamine sau ierburi dacă nu poate primi nimic pe cale orală, ceea ce înseamnă că pacientul nu trebuie să consume niciun aliment. Odată ce pacienții pot consuma lichide, pot fi adăugate ceaiuri din plante și remedii homeopate și, odată ce pacienților li se permite alimente fără restricții, pot

Dietă bogată în proteine, fructe și legume; sărac în alcool, cofeină, grăsimi saturate și alimente nedorite.

Evitați ierburile și substanțele nutritive care subțiează sângele.

Evitați plantele medicinale care pot altera metabolismul hepatic al anesteziei sau medicamentele pre și postoperatorii.

Renunțați la fumat cu 3 săptămâni înainte de operație.

Pectină citrice fracționată 8 g de două ori pe zi (pentru a inhiba micrometastazele).

Gotu kola pentru reducerea aderențelor, trei căni de ceai pe zi. Multivitamine cu putere mare.

Vitamina C 2000 până la 5000 mg/zi. Vitamina C promovează vindecarea, susține imunitatea și ajută la formarea colagenului puternic.

Zincul (60 mg/zi) accelerează vindecarea, se localizează în țesuturile de vindecare și este cel mai activ în a doua fază a vindecării.* Un studiu pe 10 tineri sănătoși la întâmplare care au fost supuși exciziei chirurgicale a chisturilor pilonidale a arătat că suplimentarea cu zinc a grăbit timpul de vindecare cu aproape 300% în grupul cu zinc față de grupul de control.* • mg sunt incluse în general vitaminele B (în general, vitaminele B10020). formula.

Sprijin imun după cum se dorește pentru a reduce probabilitatea de infecție, inclusiv infecțiile respiratorii dobândite în spital.

S-a demonstrat că pulberea de proteine sau suplimentele libere cu glutamină și arginină accelerează recuperarea postoperatorie și promovează sinteza proteinelor necesare pentru formarea colagenului. Suplimentarea cu glutamină a redus, de asemenea, costurile totale ale spitalelor, ratele de infecție și echilibrul de azot la pacienții cu transplant de măduvă osoasă^

Arnica și Traumeel sunt două remedii homeopate care au fost folosite în mod tradițional pentru a accelera recuperarea după răni sau traume. Deși niciun studiu nu a evaluat eficacitatea acestor remedii, istoricul lor lung de utilizare, costul scăzut și beneficiul clinic aparent justifică adăugarea lor la un protocol de sprijin postchirurgical.

*Pories WJ, Henzel JH, Rob CG și colab. Accelerarea vindecării rănilor la om cu sulfat de zinc administrat pe cale orală. Lancet. 1967 21 ianuarie;1(7482):121-4.

t/iegler TR. Suplimentarea cu glutamină la pacienții cu cancer care primesc transplant de măduvă osoasă și chimioterapie în doze mari. J Nutr. 2001 septembrie;131(9 Suppl):2578S-84S; discuție 2590S.

de asemenea, reluați toate medicamentele indicate. Medicul naturist trebuie să fie conștient de toate medicamentele pe bază de rețetă pe care pacientul le ia și să verifice că nu există interacțiuni adverse între medicamentele naturale și produsele pe bază de rețetă. Sunt disponibile mai multe surse de informații despre interacțiunile medicament-nutrient. Mai multe site-uri web au acum liste extinse cu familiile specifice de enzime citocrom p450 și medicamentele metabolizate prin aceste căi. Un site excelent este http://medicine.iupui.edu/flockhart. Prin compararea căilor de clearance hepatică pentru medicamentele curente, se poate prezice probabilitatea interacțiunilor negative și se poate evita aceste combinații.

Continuați toate medicamentele de sprijin prechirurgical timp de cel puțin 6 săptămâni postoperator sau până când pacientul și-a revenit complet. Deosebit de importantă în acest moment este utilizarea continuă a MCP/FCP pentru a inhiba agregarea și atașarea oricăror celule tumorale care ar fi putut fi eliberate în circulație în timpul procedurii chirurgicale. Acest produs trebuie continuat timp de 3 până la 6 luni după aceea, ori de câte ori este posibil.

Nutrienții suplimentari care pot fi adăugați în mod benefic postoperator includ următorii:

Vitamina E și uleiuri de pește pentru a reduce riscurile de tromboze și aderențe

Bromelaina și alte enzime proteolitice pentru a reduce inflamația, durerea și riscul de tromboflebită

Băuturi proteice sau smoothie-uri pentru a furniza aminoacizii ușor asimilabili necesari pentru repararea țesuturilor și formarea colagenului

Pacientul trebuie încurajat să deambuleze cât mai curând posibil pentru a reduce riscul de cheaguri de sânge, constipație și atrofie musculară. De asemenea, pacienții ar trebui încurajați să se întoarcă acasă cât mai curând posibil în siguranță pentru a reduce riscurile de infecții dobândite în spital, întreruperi ale somnului și erori de medicație care pot apărea în spitalele aglomerate. În schimb, dacă pacienții simt că ceva nu este în regulă, nu ar trebui să părăsească spitalul doar pentru că au atins o anumită durată statistică a șederii. Este mai bine să rămâneți încă 1 sau 2 zile până când toate infecțiile sau problemele sunt rezolvate decât să mergeți acasă mai devreme, să aveți o complicație și apoi să petreceți zile sau săptămâni suplimentare la terapie intensivă pentru a se ocupa de acea problemă. Pacienții trebuie să raporteze orice simptome neobișnuite, cum ar fi febră, umflare și durere excesivă. Deși șederea în spital este în general limitată în funcție de codurile de diagnostic, medicii curant pot trece peste aceste linii directoare din motive medicale sau complicații.

CHIMIOTERAPIE ȘI AGENȚI BIOLOGICI ȚINTĂ

Chimioterapia este utilizarea agenților chimici care afectează celulele cu diviziune rapidă. Din punct de vedere tehnic, această categorie include atât terapiile citotoxice, cât și modificatorii răspunsului biologic, cum ar fi hormonii, vaccinurile, anticorpii monoclonali și inhibitorii tirozin kinazei. Pentru claritate, acest grup este împărțit în două secțiuni: agenți de chimioterapie citotoxică și agenți biologici vizați.

Agenți de chimioterapie citotoxică

Agenții de chimioterapie sunt dezvoltați pentru toxicitatea lor pentru celulele cu diviziune rapidă. Această deteriorare duce în cele din urmă la moartea celulelor prin apoptoză (moartea celulară programată). Din păcate, cele mai multe medicamente pentru chimioterapie nu pot face distincția între celulele canceroase și celulele normale și astfel atacă orice celulă care se divide rapid, inclusiv celulele sănătoase din măduva osoasă, foliculii de păr și căptușeala tractului gastrointestinal (GI). Această incapacitate de a

distinge între cancer și celulele sănătoase produce majoritatea efectelor secundare asociate chimioterapiei.

Chimioterapia, așa cum este practicată în prezent, a început la sfârșitul anilor 1940, după al Doilea Război Mondial. Louis S. Goodman a făcut observația că gazul muștar a cauzat suprimarea măduvei osoase și că acest efect ar putea fi utilizat terapeutic într-o boală marcată de măduva osoasă hiperactivă, cum ar fi leucemiile. Prima lucrare științifică despre utilizarea muștarului cu azot pentru tratamentul cancerului a fost publicată în 1946. De-a lungul timpului, s-au adăugat agenți mai noi cunoscuți sub numele de antimetaboliți și agenți de alchilare, iar rolul chimioterapiei a evoluat treptat de la acela de procedură experimentală la un standard de îngrijire. Astăzi, peste 50 de agenți de chimioterapie sunt utilizați în mod obișnuit, iar agenți noi sunt aprobați în mod regulat.

Chimioterapia a permis ratele ridicate de vindecare pentru mai multe tipuri de cancer, inclusiv cancerul testicular, unele forme de leucemie infantilă, boala Hodgkin, unele limfoame non-Hodgkin și unele cazuri de cancer ovarian. Din păcate, pentru multe dintre cele mai frecvente tipuri de cancer, cum ar fi cancerele de sân, prostată, colon și plămâni, chimioterapia a avut un succes mai limitat. Acest lucru se datorează frecvenței mari a efectelor secundare care limitează doza și faptului că multe tipuri de celule canceroase încep să dezvolte rezistență la medicamente după mai multe cure de tratament, în cele din urmă nu mai răspund la agenții disponibili. Programele de timp mai noi, cum ar fi „chimioterapia metronomică”, folosind doze mai mici de chimioterapie mai frecvent, s-au dovedit a fi mai bine tolerate și uneori, mai eficiente decât sincronizarea convențională.

Utilizări clinice ale chimioterapiei

Chimioterapia este utilizată clinic într-o serie de situații cu obiective diferite. Acestea includ următoarele:

Tratamentul neoadjuvant este utilizarea chimioterapiei înaintea altor tratamente precum intervenția chirurgicală sau radiația. Scopul în această situație este de a micșora o tumoare, făcând-o mai ușor tratabilă cu intervenții chirurgicale sau radiații mai puțin extinse, reducând astfel mutilarea chirurgicală sau complicațiile post-radiere pe termen lung. Exemple de boli care primesc acest tip de tratament sunt cancerele de sân, unele cancere rectale, cancerul vezicii urinare și cancerul esofagian.

Tratamentul adjuvant este chimioterapia utilizată după controlul tumorii vizibile cu tratamente precum intervenții chirurgicale sau radiații. Scopul tratamentului adjuvant este de a distruge orice celule canceroase nedetectabile și de a reduce probabilitatea de reapariție a bolii. Condițiile în care acest tip de chimioterapie este utilizat în mod obișnuit includ cancerul de sân și cancerul de colon. Chimioterapia adjuvantă poate fi împărțită în chimioterapie de inducție, care este un tratament de primă linie, și terapia de consolidare, în care o altă combinație de agenți este utilizată pentru a „consolida” în continuare îmbunătățirile de la primul tratament.

Chimioterapia de linia a doua este tratamentul administrat pe baza dovezilor unei recidive tumorale. Tratamentul în acest moment încearcă în general să pună pacientul în remisie, dar în general utilizează agenți diferiți de prima dată când tumora a fost tratată, cu presupunerea că celulele rămase au dezvoltat frecvent rezistență la primii agenți.

Tratamentul paliativ este chimioterapia administrată cu intenția de a reduce simptomele precum durerea prin micșorarea temporară a unei tumori care apasă asupra unui organ vital sau a unui nerv. Tratamentul paliativ nu are scopul de a vindeca un pacient. În unele cazuri, poate prelungi viața pentru o perioadă scurtă, dar scopul principal este îmbunătățirea calității vieții prin reducerea durerii, obstrucției sau a altor simptome.

Chimioterapia cu doze mari, numită și „chimioterapia mieloablativă", este administrată cu intenția de a furniza suficientă chimioterapie pentru a ucide toate celulele canceroase. Din păcate, efectul secundar este și pierderea sau distrugerea completă a capacității măduvei osoase, iar pacientul are nevoie de o formă de terapie „de salvare", fie o măduvă osoasă, fie un transplant de celule stem. Chimioterapia cu doze mari este utilizată în general în afecțiunile hematologice maligne, cum ar fi leucemia și mielomul multiplu. Studiul transplantului de măduvă osoasă și de celule stem depășește scopul acestui capitol.

Acțiunile medicamentelor chimioterapeutice

Agenții chimioterapeutici pot fi împărțiți în diferite subcategorii, dar toți tind să funcționeze într-una din două moduri generale. Ele sunt fie citotoxice, adică sunt destinate să omoare toate celulele în diviziune, fie citostatice, ceea ce înseamnă că încetinesc diviziunea celulară, permițând restabilirea reglementării punctului de control, dar nu provoacă neapărat moartea celulelor. Unii agenți au alte efecte secundare, cum ar fi antiangiogenic atunci când sunt administrați în doze metronomice. Chimioterapia este de obicei administrată în combinații de doi sau mai mulți agenți pentru a profita de diferențele de metabolism sau de activități specifice împotriva anumitor tipuri de tumori. În general, chimioterapia se administrează și în cicluri care constau într-un anumit număr de perfuzii urmate de o perioadă de repaus. Numărul și momentul infuziilor variază foarte mult în funcție de tipul de agent utilizat, precum și de tipul de tumoră și starea de sănătate a pacientului. Specificul este determinat de medicul oncolog în fiecare caz.

Familii de medicamente pentru chimioterapie

Agenți de alchilare și compuși de platină

Agenții de alchilare înlocuiesc hidrogenul cu o grupare alchil pentru a produce defecte în ADN. Efectele sunt similare în multe privințe cu daunele ADN-ului cauzate de radiații. Membrii acestui grup includ clorambucil și ciclofosfamidă. Medicamentele cu platină funcționează în mod similar, provocând legături încrucișate ADN-ului.

Antibiotice antitumorale

Antibioticele antitumorale se leagă între perechile de baze ADN, interferând cu mitoza normală. Mulți generează și radicali liberi. Exemple comune ale acestui grup includ Adriamicină, Mitomicina și Bleomicina.

Antimetaboliți

Antimetaboliții înlocuiesc analogii structurali ai metaboliților normali, interferând astfel cu replicarea ADN-ului. Exemplele comune includ metotrexat (MTX), fluorouracil (5-FU), gemcitabină și hidroxiuree.

Microtubuli și inhibitori ai cromatinei

Inhibitorii microtubulilor şi inhibitorii topoizomerazei acţionează prin interferarea cu mecanismele intracelulare normale necesare mitozei. Ele funcționează prin blocarea fie a enzimelor topoizomerazei utilizate în replicarea ADN-ului, fie prin legarea de tubulină și blocând asamblarea sau dezasamblarea microtubulilor necesari mitozei. Exemple de inhibitori de microtubuli includ Vinblastină, Vinorelbină, Taxol și Taxotere. Exemple de inhibitori de topoizomerază includ Irinotecan și Etoposide.

Agenți biologici vizați

Agenții biologici vizați cuprind un grup mare și divers de medicamente cu multe acțiuni. În general, grupul poate fi împărțit în mai multe subgrupe, inclusiv agenți antiangiogenici, modulatori imunitari, hormoni și blocanți hormonali și agenți de „noi rase”, cum ar fi anticorpii monoclonali și inhibitorii tirozin kinazei.

Antiangiogenic

Agenții antiangiogeni inhibă creșterea noilor vase de sânge. Deoarece tumorile necesită o vascularizare crescută pentru a-și susține rata metabolică ridicată, agenții care împiedică dezvoltarea vaselor de sânge inhibă teoretic capacitatea tumorilor de a crește. Mulți dintre acești agenți blochează semnalele de creștere prin inhibarea receptorilor factorului de creștere epidermic. Exemple dintre acestea includ Thalidomide, Avastin, Tarceva și inhibitori ai metaloproteinazei matriceale. Mulți alți agenți, inclusiv chimioterapia pe bază de taxani în doze mici, pot avea, de asemenea, o acțiune antiangiogenică slabă atunci când sunt administrați metronomic, deoarece inhibă replicarea celulelor endovasculare.15d'15e.

Modulatori ai răspunsului imun

Modulatorii imunologici, vaccinurile și anticorpii monoclonali funcționează cu toții prin creșterea sau focalizarea răspunsului imun direct sau indirect. Această categorie include agenți utilizați în mod obișnuit, cum ar fi interferonul și interleukinele. În acest grup, pentru simplitate, sunt diferiți agenți de stimulare a măduvei osoase, cum ar fi Neupogen, Epogen și Leukine, deși aceștia ar putea fi incluși și în grupul de hormoni și inhibitori de hormoni. Anticorpii monoclonali precum Herceptin și Rituxan funcționează, de asemenea, prin țintirea sistemului imunitar împotriva markerilor specifici de pe suprafața celulelor tumorale.

Hormoni și inhibitori hormonali

Hormonii și inhibitorii hormonali sunt utilizați pentru a manipula semnalele care reglează creșterea celulelor. Un exemplu binecunoscut de inhibitor hormonal este tamoxifenul, care blochează receptorii de estrogen pentru a încetini creșterea cancerului de sân cu receptori de estrogeni pozitivi. Agenții antiestrogeni mai noi numiți inhibitori de aromatază acționează prin blocarea sintezei estrogenului în celulele adipoase, mai degrabă decât prin blocarea receptorilor de estrogen de pe tumori. Agenți similari precum Casodex inhibă legarea testosteronului în cancerul de prostată.

Hormonii de eliberare a gonadotropinei. Agoniştii precum Lupron sunt utilizaţi în mod obişnuit în cancerul de prostată pentru a inhiba producţia de testosteron. Un exemplu de hormon utilizat terapeutic este prednisonul în combinația de chimioterapie de ciclofosfamidă, clorură de hidrogen doxorubicină, oncovin și prednison utilizat pentru afecțiunile hematologice maligne sau utilizarea Megace pentru a stimula apetitul pacienților cu cancer avansat.

Mecanismul de acțiune

Acești agenți mai noi (de exemplu, imatinib [Gleevec], talidomida și agenți fotosensibilizanți16) funcționează prin diferite metode. Pentru unii, precum Imatinib, puterea lor este specificul acțiunii lor, care limitează majoritatea efectelor lor la celulele tumorale țintă. Alții, cum ar fi agenții fotosensibilizanți precum psoralenul, au o toxicitate mai mică decât majoritatea agenților de chimioterapie sistemică și permit activarea specifică în zonele dorite cu o sursă de lumină laser (Caseta 50-2).

Moduri de Administrare

Majoritatea agenților de chimioterapie sunt administrați intravenos, deși câțiva sunt agenți orali (de exemplu, Xeloda, Tamoxifen) sau agenți intramusculari (de exemplu, Lupron). Agenții administrați intravenos pot fi administrați în diferite scheme. De obicei, medicamentele sunt administrate în „cicluri"; se face chimioterapia pe mai multe sedinte, iar apoi pacientul isi face o vacanta cu medicamente pentru a se recupera. Cel mai comun protocol este un bolus de chimioterapie intravenos (IV) o dată la 3 săptămâni, dar unii agenți pot fi, de asemenea, administrați zilnic timp de până la o săptămână sau administrați într-o pompă de perfuzie continuă de 24 de ore. Unii oncologi mai progresivi folosesc „chimioterapia fracționată", cunoscută și sub numele de chimioterapie metronomică, în care doza totală este „fracționată" sau împărțită în mai multe doze mai mici, administrate mai frecvent, cum ar fi o dată pe săptămână. Folosind această metodă, pacienții au, în general, mai puține efecte secundare și răspunsuri tumorale egale sau mai bune.17 Durata tratamentului depinde de multe variabile, inclusiv de subtipul tumorii, stadiul și gradul acesteia în momentul diagnosticării (tumorile mai agresive sunt, în general, tratate mai mult timp și cu mai mulți agenți) și tipul de chimioterapie utilizat. O altă variabilă importantă este cât de bine tolerează pacientul tratamentul fără efecte secundare excesive, cum ar fi deprimarea măduvei osoase.

O variabilă interesantă este cronoterapia, studiul modului în care sincronizarea dozei de chimioterapie în timpul ritmului circadian de 24 de ore afectează răspunsul și efectele secundare. De exemplu, chimioterapia administrată la începutul zilei pare să provoace o scădere mai mică a globulelor albe. Deoarece celulele cancerului de sân tind să fie mai active seara, chimioterapia administrată la acel moment s-ar putea dovedi a fi mai eficientă, cu mai puține efecte secundare decât același tratament.

dat în altă oră.18 O problemă cu cronoterapia este dificultatea logistică de a administra diferiţi agenţi în diferite momente ale zilei. Acest lucru ar necesita ca centrele de tratament să fie deschise non-stop, cu un însoțitor la un astfel de program. Din acest motiv, și pentru faptul că domeniul cronoterapiei este încă tânăr, cu multe cercetări suplimentare necesare, este probabil să treacă mult timp până când oncologii convenționali încorporează aceste informații în protocoalele standard de tratament.

Efectele secundare ale chimioterapiei

Acestea variază în funcție de agentul de chimioterapie utilizat, de momentul și doza administrată și de măsurile de protecție disponibile și utilizate pentru a reduce efectele secundare. Factorii individuali, inclusiv starea generală de sănătate a pacientului, eficiența enzimelor hepatice și cantitatea de tratament anterior (care poate provoca suprimarea măduvei osoase) afectează, de asemenea, gradul de efecte secundare. Fiecare agent de chimioterapie are efecte secundare specifice care apar mai frecvent. De exemplu, paclitaxel provoacă adesea mialgie și artralgie semnificative, în timp ce un medicament similar, Docetaxel, provoacă mai puține dintre aceste simptome, dar mai multă depresie a măduvei osoase. Reacțiile adverse frecvente pe termen scurt cauzate de agenții de chimioterapie sunt enumerate în Caseta 50-3. Oricine lucrează cu acești agenți ar trebui să obțină mai multe referințe și să le revizuiască în mod regulat.

Efectele secundare pe termen lung sunt cele care persistă după terminarea chimioterapiei. Efectele secundare tardive sunt cele care pot apărea luni de zile

CASETA 50-3 Efecte secundare frecvente pe termen scurt cauzate de chimioterapie

Greață/vărsături

neuropatie

Mucozită

Pneumonită

Diaree

Nefropatie

Oboseală

Tinitus

Căderea părului

Infecții

Anemie

„Creierul de chimioterapie”

leucopenie

Sindromul mână-picior

Trombocitopenie

Alterări ale gustului și mirosului

Vânătăi

anorexie

Leziuni cardiace

CASETA 50-4 Efecte secundare frecvente pe termen lung cauzate de chimioterapie

Dezvoltarea rezistenței tumorii la chimioterapie

Risc crescut de cancer secundar

Risc crescut de leucemie/limfom

Infertilitate și menopauză prematură

Oboseală persistentă inexplicabilă

Suprimarea persistentă a măduvei osoase sau mielodisplazie

„Chimioterapie” persistentă sau disfuncție a memoriei pe termen scurt

la ani după tratament ca urmare a chimioterapiei. Unele probleme potențiale pe termen lung sunt enumerate în Caseta 50-4.

Testarea rezistenței la chimioterapie

O opțiune nouă și intrigantă, care este încă în stadii incipiente de dezvoltare, este testarea țesutului tumoral pentru rezistența la agenți chimioterapeutici obișnuiți. În prezent, chimioterapia este administrată pacienților pe baza rezultatelor tratamentului unor grupuri mari de pacienți cu același tip de tumoră, presupunând că toate tumorile similare sunt susceptibile de a răspunde la aceiași agenți de chimioterapie. Pe baza studiilor anterioare se

presupune că tumora unui pacient individual răspunde la un anumit agent este determinat prin măsurarea contracției tumorilor vizibile sau dacă nu există nicio tumoare măsurabilă după intervenție chirurgicală. Din păcate, un procent mare de tumori sunt rezistente la unul sau mai mulți agenți de chimioterapie obișnuiți, ceea ce duce la efecte secundare inutile și la întârzierea tratamentului cu un agent eficient adecvat.

În testarea rezistenței, o cantitate mică de țesut tumoral proaspăt, neconservat prelevat de la pacient în timpul biopsiei sau intervenției chirurgicale este trimisă la un laborator de cercetare care crește culturi celulare din probă și apoi testează liniile celulare ale pacientului pentru rezistența la agenții chimioterapeutici utilizați în mod obișnuit pentru acel tip de tumoră. Ipoteza de bază este că, dacă concentrațiile de chimioterapie mult mai mari decât cele realizabile în organism nu încetinesc creșterea tumorii in vitro, atunci este puțin probabil să facă acest lucru la pacient și există puține motive pentru a expune pacientul la riscurile, cheltuielile și efectele secundare ale tratamentului cu acel agent de chimioterapie special. Acest lucru permite oncologilor să ia decizii cu privire la terapiile cel mai probabil să beneficieze pacientul.

Tehnica de testare a rezistenței la chimioterapie este încă controversată, dar are sens și poate ajuta la evitarea costurilor și a potențialelor complicații medicale ale tratamentului cu un agent toxic care este puțin probabil să ofere vreun beneficiu. Testul, care costă aproximativ 3000 - 4000 USD, nu este în general acoperit de companiile de asigurări în acest moment, dar beneficiul potențial de a ști că tratamentul cuiva este adecvat pentru cancerul propriu pare să justifice cheltuiala, dacă este posibil. Acest test este cel mai util pentru cazurile ulterioare în care terapiile de primă linie nu au reușit să ofere rezultatele așteptate.

O tehnică emergentă este utilizarea testării genetice sau moleculare a amprentelor digitale a țesutului tumoral pentru a determina caracteristicile specifice care pot indica cei mai buni agenți terapeutici, precum și pentru a prezice riscul de recidivă mai precis pentru a ajuta la determinarea cine poate avea nevoie de un anumit tip de tratament și cine ar putea să nu aibă nevoie deloc de chimioterapie.

Recomandări generale pentru chimioterapie

Pentru a îmbunătăți eficacitatea

Deși chimioterapia poate salva uneori vieți, are multe limitări. Tumorile uneori nu răspund complet sau răspund la început, dar mai târziu devin rezistente la chimioterapie. Unii cercetători se întreabă dacă medicina a făcut într-adevăr vreun progres semnificativ împotriva celor mai frecvente tipuri de cancer care îi afectează pe americani.19 Alte „descoperiri” pot adăuga doar câteva luni la supraviețuirea reală. De exemplu, când a fost introdus medicamentul pentru chimioterapie Gemzar, acesta a fost salutat ca un progres în tratamentul cancerului pancreatic. În realitate, creșterile de supraviețuire au fost modeste, adăugând în general 3 luni sau mai puțin la supraviețuirea globală în comparație cu terapiile actuale.20 O meta-analiză a studiilor privind tratamentul cancerului de sân a constatat că,

pentru majoritatea pacienților în stadiu incipient cu cancere minim agresive, chimioterapia a adăugat 10,3 luni de supraviețuire fără recădere și 5,4 luni de supraviețuire generală fără recidivă și 5,4 luni de supraviețuire generală fără recădere a femeilor în premenopauză. Supraviețuirea globală de 2,9 luni pentru femeile aflate în postmenopauză.21 Evident, este nevoie de îmbunătățirea eficacității chimioterapiei, ceea ce duce la schimbări mai semnificative în timpul de supraviețuire. Din fericire, există modalități de a îmbunătăți potențialele beneficii ale tratamentului standard. În plus față de calendarul adecvat și programul de dozare, se pot selecta nutrienți specifici pentru a îmbunătăți agenții specifici de chimioterapie. Acești nutrienți sunt administrați cel mai bine timp de cel puțin 2 săptămâni înainte de a începe chimioterapia până la finalizarea tratamentului. Ele pot avea diverse acțiuni, inclusiv normalizarea diviziunii celulare, creșterea apoptozei, creșterea absorbției chimioterapiei în celule, reducerea dezvoltării rezistenței la medicamente și stimularea diferențierii celulare normale. Este important să se potrivească nutrienții cu agenții de chimioterapie planificați pentru cele mai bune efecte și pentru a minimiza interacțiunile negative cu chimioterapia.

Gama largă de agenți de chimioterapie și gama și mai largă de potențial suport natural fac imposibilă o revizuire exhaustivă a acestui subiect într-un capitol rezumat. Cu toate acestea, câteva exemple pot ilustra beneficiile potențiale ale utilizării acestei abordări.

Melatonina. Un studiu pe 250 de pacienți cu cancer în stadiul IV cu diferite tipuri de tumori care au fost tratați cu terapii convenționale sau cu aceleași terapii și 20 mg de melatonină pe noapte a constatat că ratele de răspuns la chimioterapie și supraviețuirea la 1 an s-au dublat. Mai mult, adăugarea melatoninei la regimul de chimioterapie a redus incidența simptomelor de toxicitate, cum ar fi trombocitopenia, neurotoxicitatea și cardiotoxicitatea.22

Ceai verde. Într-un mod similar, simpla adăugare de ceai verde a sporit efectele inhibitoare ale Adriamicinei de 2,5 ori împotriva tumorilor ascitice Ehrlich la șoareci. Interesant este că acest efect a fost observat numai în celulele tumorale și nu în celulele sănătoase.23

Aceste studii au arătat că, deși chimioterapia în sine are un anumit beneficiu, adăugarea de nutrienți adecvați la protocol poate crește semnificativ eficacitatea terapeutică.

Pentru a reduce efectele secundare

Datorită variațiilor în modul lor de acțiune și calea de eliminare, fiecare agent de chimioterapie poate provoca leziuni anumitor organe. De exemplu, Adriamicina a fost implicată în cauzarea de leziuni cardiace severe la doze mari, iar dozele chiar mai mici par să afecteze negativ funcția inimii.24 Taxolul poate provoca neuropatie și mialgii. Taxotere provoacă mai puțină neuropatie, dar o suprimare mai mare a măduvei. Cisplatina poate provoca neuropatie și cistită. Fiecare dintre aceste efecte secundare poate fi evitată sau minimizată cu ajutorul nutrițional. Utilizarea suportului adecvat pe tot parcursul tratamentului pacientului este deosebit de importantă, deoarece, în unele cazuri, odată ce a

avut loc deteriorarea, aceasta este ireversibilă. La fel de important este faptul că efectele secundare excesive pot determina reducerea dozei de agenți terapeutici, reducând potențial eficacitatea terapeutică.

Anumite măsuri generale trebuie subliniate în toate cazurile pentru a reduce efectele secundare ale chimioterapiei. Unele, cum ar fi încurajarea pacientului să se hidrateze adecvat și să aibă o dietă sănătoasă, sunt de bază și evidente. Chiar și o vitamină multiplă simplă, cu o bază largă, cu potență ridicată, împreună cu o dietă bună, ajută la reducerea complicațiilor. Găsirea de oncologi cu minte deschisă, care sprijină pacientul să facă alegeri înțelepte în ceea ce privește dieta și suplimentele, facilitează munca de sprijinire a pacienților.

Recomandări specifice pentru chimioterapie

Au fost scrise cărți întregi despre acțiunile, efectele și efectele secundare ale agenților de chimioterapie. Nu este intenția de a înlocui o înțelegere și o cunoaștere aprofundată a acestor informații. Mai degrabă, următoarele evidențiază câțiva dintre agenții mai des utilizați și demonstrează tipul de informații care trebuie înțelese despre orice agent înainte de a trata un pacient care primește acel medicament. Este de remarcat faptul că unele medicamente utilizate în combinație pot avea cerințe contradictorii. În aceste cazuri, contraindicațiile sunt atuul și trebuie evitate nutrienții contraindicați de oricare dintre agenții dintr-un protocol de chimioterapie. De exemplu, în combinația utilizată în mod obișnuit Cytoxan, MTX și 5-FU pentru cancerul de sân, utilizarea de folat suplimentar ar putea sprijini acțiunile Cytoxan, dar ar putea interfera cu beneficiile MTX. Prin urmare, dozele mari de acid folic nu sunt recomandate în acest moment.

Selectarea nutrienților și a substanțelor botanice adecvate pentru sprijin în timpul chimioterapiei este o discuție complexă. Fiecare caz trebuie evaluat pe baza mai multor factori, iar întreaga complexitate nu poate fi acoperită aici. În schimb, este prezentat un protocol de sprijin de bază adecvat pentru aproape toate tratamentele de chimioterapie ambulatoriu, precum și o discuție despre nutrienți specifici care trebuie luate în considerare adăugarea la cei mai obișnuiți agenți de chimioterapie utilizați astăzi.

Recomandările generale sigure pentru aproape toate regimurile de chimioterapie includ o multivitamine cu potență ridicată (caseta 50-5), capsule cu ulei de pește, melatonină, ceai verde și o formă de susținere imunitară.

BOX 50-5 Program de sprijin de bază pentru chimioterapie

Multivitamine

Melatonină: 20 mg la culcare

Vitamina C: 3000-10.000 mg/zi în doze divizate în funcție de toleranța intestinală

Uleiuri de pește: 2 g total combinat de acid eicosapentaenoic (EPA) și acid docosahexaenoic (DHA) zilnic

Extracte de ciuperci/Suport imunitar: Folosiți diverși modulatori imunitari și comutați-i în mod regulat pentru a evita reglarea în jos a receptorilor. Dozele standard pentru ciupercile polizaharide krestin sunt de 3 g de extract zilnic. Doza recomandată pentru fracțiunile Maitake D sau MD este de 0,5-1 mg de extract per kg greutate corporală. Alți modulatori imuni botanici pot fi utilizați după cum se dorește.

Enzime: Folosiți enzime pancreatice cu mese și enzime amestecate cu acoperire enterică între mese.

Ceai verde: Capsulele și băuturile ar trebui să totalizeze echivalentul a 5-10 căni de ceai verde pe zi. Forma cofeinizată este preferată dacă este tolerată cofeina, deoarece există o anumită posibilitate de a elimina EGCG de dorit în procesul de decofeinizare.

Shake de proteine din zer cu fructe zilnic: Aceasta este o sursă de proteine și aminoacizi ușor de asimilat, în special glutamina.

Melatonina

Melatonina este un hormon pineal care este secretat ca răspuns la întuneric. Se crede că servește ca sincronizator al ritmurilor biologice. S-a demonstrat că melatonina încetinește dezvoltarea unei game largi de tipuri de tumori. inclusiv cancerul de sân, endometrial, pulmonar fără celule mici, hepatocelular, renal, de colon și de prostată. Pentru o discuție completă a subiectului, a se vedea Melatonina după patru decenii.25 Nivelurile scăzute de melatonină au fost asociate cu riscuri crescute de cancer, inclusiv cancerul de sân.26 Mai multe studii au confirmat acțiunea antiproliferativă a melatoninei atunci când este administrată singură și atunci când este combinată cu chimioterapie sau radiații. Acțiunile au fost atribuite faptului că melatonina este un antioxidant puternic; poate inhiba acțiunea hormonilor precum prolactina, estrogenul și testosteronul; și poate inhiba transformarea acidului linoleic în metaboliți care promovează creșterea tumorii.27,28 Melatonina utilizată singură la pacienții în faza avansată refractară la alte tratamente a condus la creșterea supraviețuirii și la îmbunătățirea stării de bine la mai mult de o treime dintre subiecți.29 Adăugarea melatoninei la protocoalele de terapie hormonală a îmbunătățit răspunsurile, chiar și în unele cazuri mai lungi, la tratamente hormonale30. Melatonina adăugată la tratamentul convențional cu Doxorubicină a redus efectele cardiotoxice cunoscute ale medicamentului și, în același timp, a produs răspunsuri mai bune, măsurate prin supraviețuirea pe termen lung.31

Un studiu menționat mai devreme în acest capitol a evaluat eficacitatea chimioterapiei la 250 de pacienți cu cancer avansat cu diferite tipuri de tumori. Jumătate din grup a primit chimioterapie convențională adecvată și jumătate a primit chimioterapie adecvată cu adăugarea a 20 mg de melatonină. Ratele de răspuns tumoral au fost observate la 42 din 124 de pacienți care au primit melatonină, comparativ cu 19 din 126 care au primit chimioterapie fără melatonină. Răspunsurile de supraviețuire au fost la fel de impresionante: 63 din 124 de pacienți care au primit melatonină plus chimioterapie erau în

viață la 1 an față de 29 din 126 din grupul de chimioterapie. Melatonina nu a fost un leac pentru toate, dar a dublat în esență răspunsurile la tratamentul convențional și a dublat supraviețuirea.32

Melatonina este potrivită în aproape toate tipurile de tumori solide, dar există câteva considerații de siguranță de reținut. Cercetările privind siguranța sau eficacitatea în afecțiunile maligne hematologice sunt puține, iar unele dintre cele disponibile sugerează rezultate negative atunci când se utilizează melatonina în afecțiunile maligne precum leucemia, limfomul și mielomul.33 În acest moment, melatonina nu este recomandată pentru aceste tipuri de tumori. Majoritatea cercetărilor privind melatonina au folosit 20 mg la culcare și acesta este programul de dozare sugerat până când se vor face cercetări ulterioare cu privire la problema melatoninei administrată în alte momente ale zilei. În cele din urmă, dacă un pacient ia un medicament de tip inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (de exemplu, Zoloft, Paxil, Celexa), trebuie utilizate doze mai mici de melatonină pentru a evita orice interacțiuni potențiale sau dezvoltarea sindromului serotoninergic, deși acest lucru este puțin probabil.

Ceai verde

Ceaiul verde, în special componentele polifenolilor, inhibă stadiile de inițiere, promovare și progresie ale carcinogenezei. Aspectele de prevenire a cancerului ale ceaiului verde sunt bine documentate și, prin urmare, nu sunt revizuite aici.34,35 Mai mult interes în această situație sunt efectele ceaiului verde în promovarea stopării ciclului celular și chiar a apoptozei.36 Reamintim că apoptoza este esențială pentru răspunsul antitumoral adecvat la agenții chimioterapeutici. Atunci când sunt administrate împreună cu chimioterapie, extractele de ceai verde au demonstrat capacitatea de a reduce rezistența la medicamente și de a crește concentrația agenților de chimioterapie în celulele tumorale.37,38.

De asemenea, s-a demonstrat că catechinele din ceai verde inhibă angiogeneza, procesul de creștere a vaselor de sânge care este crucial pentru creșterea tumorii și metastaze.39 Polifenolii din ceaiul verde au un efect profund inhibitor de creștere asupra celulelor canceroase fără a inhiba creșterea celulelor sănătoase. Se crede că acest efect diferențial se datorează faptului că modularea diferențială a genelor care reglează semnalizarea celulară poate fi implicată, ducând la moartea celulelor canceroase.40 S-a demonstrat că ceaiul verde în doze mari reduce eficacitatea Bortezomib (Velcade) și ar trebui evitat atunci când pacienții utilizează acest agent până când informații suplimentare clarifică această problemă.

Vitamine multiple

O vitamină multiplă de mare potență este esențială pentru a oferi un sprijin nutrițional suplimentar în timpul terapiei pentru cancer. Pacienții au mai multe stresuri fiziologice, inclusiv cerințele de intervenție chirurgicală, chimioterapie și radiații, dificultăți de alimentație din cauza greață sau oboseală și susceptibilitate crescută la infecții cauzate de leucopenie. Menținerea nivelurilor adecvate de nutrienți nu numai că îmbunătățește

sănătatea generală a pacientului, dar poate îmbunătăți răspunsurile la chimioterapie. De exemplu, pur și simplu creșterea nivelurilor de acid folic la șobolani a îmbunătățit răspunsul la ciclofosfamidă de la 53% la 97%, cu 5-FU de la 46% la 66% și de la doxorubicină de la 25% la 61%.41

Acid eicosapentaenoic/uleiuri de pește

Uleiurile de pește sunt o sursă concentrată de acizi grași ro-3, cum ar fi acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA). Acești acizi grași sunt precursori importanți ai prostaglandinelor protectoare și sunt asociați cu riscuri reduse de apariție a numeroase tipuri de cancer, inclusiv cancerul de sân, de prostată și de colon. și Doxorubicină.46

Uleiurile de pește în unele studii au demonstrat capacitatea de a încetini, sau chiar de a inversa, sindromul de pierdere a cancerului avansat cunoscut sub numele de cașexie. Într-un studiu, 6 g/zi de EPA a oprit pierderea în greutate la pacienții cu cancer pancreatic care au pierdut anterior o medie de 2 kg lunar, ceea ce a condus la stabilizarea greutății pe durata perioadei de studiu de 12 săptămâni.47

Un alt avantaj al uleiurilor de pește este capacitatea lor bine documentată de a reduce agregarea trombocitelor. Pacienții cu cancer sunt mai predispuși la tromboze decât o persoană obișnuită și, de asemenea, s-a postulat că reducerea trombozelor poate reduce indirect metastazele, deoarece multe micrometastaze sunt înglobate în agregate plachetare, mascând eficient celulele tumorale de sistemul imunitar.48

Uleiul de in este uneori considerat o alternativă vegetariană la uleiurile de pește, deoarece conține și grăsimi ro-3. Deși uleiul de in este benefic în cancer, majoritatea studiilor au folosit EPA/DHA preformat al uleiurilor de pește, forma recomandată în prezent, deoarece conversia uleiului de in ro-3 în EPA și DHA este limitată.

Vitamina C

Vitamina C a fost bine documentată că reduce incidența majorității cancerelor la oameni.49 Ceea ce a fost aprig dezbătut este dacă vitamina C are vreun efect terapeutic în tratamentul cancerului. Pauling și Cameron au raportat în 1976 că acidul ascorbic în doze mari (de obicei 10 g/zi prin perfuzie IV) a crescut supraviețuirea medie a pacienților cu cancer avansat cu un factor mai mare de 4, iar pentru un grup mic de respondenți, supraviețuirea a fost crescută de până la 20 de ori mai mult decât cea a martorilor50. Rezultate similare au fost raportate de Murata și colab. pacienții terminali încă în viață după mai mult de 4 ani.51 Două studii de urmărire nu au găsit rezultate similare52,53, dar diferite diferențe metodologice au pus rezultatele lor sub semnul întrebării. Cel mai semnificativ a fost faptul că studiile pozitive au analizat supraviețuirea la pacienții terminali, în timp ce studiul negativ din 1985 a comparat timpul până la progresia înainte de începerea chimioterapiei, mai degrabă decât supraviețuirea globală.

Celulele tumorale preiau vitamina C și, datorită activității catalazei mai scăzute, produc niveluri ridicate de peroxid de hidrogen intracelular. Unele studii sugerează că acidul ascorbic în doze mari poate avea activitate antitumorală activă54'56, dar trebuie remarcat că este puțin probabil ca administrarea orală să atingă concentrațiile milimolare necesare pentru a produce activitate citotoxică. Perfuziile IV de 30 până la 100 g pot prezenta un anumit beneficiu, dar nu s-a dovedit a fi un înlocuitor pentru terapia convențională. Mai degrabă, poate fi terapeutic în prelungirea perioadelor de remisie și în promovarea vindecării și a recuperării după tratament. (Nota editorului: este în curs de desfășurare un studiu bine conceput cu doze mari de vitamina C IV pentru a determina eficacitatea la pacienții cu cancer în stadiu avansat la care toate tratamentele convenționale au eșuat.57)

Această discuție este îndreptată mai mult spre reducerea toxicității și îmbunătățirea uciderii tumorii atunci când se combină vitamina C cu terapia convențională. Vitamina C s-a dovedit că reduce toxicitatea generală și cardiotoxicitatea Adriamicinei fără nicio reducere a activității antitumorale, producând o prelungire a vieții.58 S-a demonstrat că vitamina C crește acțiunea tumoricidă a Cisplatinei, Dacarbazinei, Adriamicinei și Paclitaxelului.59,60 Administrarea combinată a vitaminelor C și K a potențat simultan efectul a șase agenți chimioterapici diferiți.

Utilizarea combinată a vitaminei C cu chimioterapie este și mai de dorit atunci când se iau în considerare toate acțiunile benefice ale vitaminei C asupra funcției imune, repararea țesuturilor, detoxifierea și faptul că pacienții cu cancer sunt diagnosticați cu scorbut franc într-o rată de peste 10 ori mai mare decât pacienții fără cancer.62

Extracte de ciuperci

Mulți diverși agenți botanici și nutriționali pot fi utili pentru susținerea imunității în timpul tratamentului cu chimioterapie. Unele dintre cele mai bine studiate sunt extractele de ciuperci, inclusiv Maitake și Coriolus. Ambele ciuperci sunt bogate în molecule bogate în Ș-glucan, dovedite că susțin funcția imunitară sănătoasă.

Polysaccharide krestin (PSK) este un extract din ciuperca Coriolus versicolor, care a fost studiată în Japonia încă de la începutul anilor 1970. Când PSK a fost combinat cu intervenții chirurgicale convenționale și radiații pentru pacienții cu cancer pulmonar, cei care au primit extract PSK au avut o supraviețuire de 5 ani de 39% pentru Stadiile I și II și 22% pentru Stadiile III, față de supraviețuire de 16% pentru Stadiile I și II și 5% pentru Stadiul III fără PSK. producând o supraviețuire de 73% față de 60% în grupul de control.64 De asemenea, s-au observat îmbunătățiri în studiile privind cancerul de sân, leucemia și cancerul colorectal.65 În total, peste 400 de studii au evaluat extractele PSK pentru cancer. Majoritatea studiilor au indicat că beneficiul principal al PSK se datorează activității imunomodulatoare, dar există și dovezi că extractul poate acționa pentru a suprima metastazele.66 S-a demonstrat, de asemenea, că PSK reduce dezvoltarea cancerului în liniile celulare vulnerabile prin protejarea împotriva stresului oxidativ.67

S-a dovedit, de asemenea, că ciupercile Maitake (Grifola frondosa) sunt bogate în molecule de Ş-glucan şi au activitate imunostimulatoare.68 Extractele de Maitake au avantajul de a fi găsite mai uşor în Statele Unite decât PSK, dar în general au existat mai puţine studii ale acestor produse combinate cu terapia convenţională decât au fost cu PSK. Cele două produse se vor dovedi probabil a fi mai mult sau mai puţin echivalente ca activitate pe măsură ce se vor finaliza studiile ulterioare. S-a demonstrat că extractele de Maitake potenţează activitatea carmustinei împotriva celulelor canceroase de prostată in vitro.69

Enzime

Enzimele pancreatice au fost folosite ca suport pentru cancer de când lucrările lui John Beard au fost publicate la începutul anilor 1900. Cel mai cunoscut susţinător modern al enzimelor pancreatice pentru terapia cancerului este Nicholas Gonzalez, MD. Într-un studiu neorb pe 10 pacienţi cu cancer pancreatic în stadiul II până la IV, 81% au supravieţuit timp de 1 an, 45% au supravieţuit timp de 2 ani, un pacient a supravieţuit mai mult de 3 ani şi unul era în viaţă şi sănătos la 4 ani. Aceasta este comparată cu o supravieţuire tipică de 2 ani de 10% cu chimioterapia convenţională.70

Un studiu publicat recent nu a reuşit să demonstreze beneficiul protocolului Gonzales în comparaţie cu chimioterapia convenţională. Pacienţii care au ales chimioterapia au trăit de aproape trei ori mai mult decât cei care urmau programul Gonzalez.71

Studiile clinice au comparat supravieţuirea pacienţilor atunci când enzimele au fost adăugate chimioterapiei convenţionale, cu rezultate îmbunătăţite în cancerul pulmonar, cancerul gastric, cancerul ovarian, cancerul de colon şi mielomul multiplu. Rezultatele au indicat mai puţine efecte secundare ale tratamentului, iar cele mai multe studii au demonstrat, de asemenea, o supravieţuire crescută la pacienţii care au primit preparate enzimatice.72 Unele studii au indicat că preparatele enzimatice pot produce efecte benefice prin impactul lor asupra producţiei şi eliberării de citokine, cum ar fi factorul de necroză tumorală. inclusiv blocarea ciclooxigenazei-2, factorul nuclear-KB şi inhibarea metastazelor.

Pacienţii cu cancer au adesea dificultăţi cu digestia, din cauza efectelor secundare ale tratamentului, precum şi a procesului bolii, şi pentru a asigura asimilarea adecvată a alimentelor şi suplimentelor, este de dorit o formă de suport digestiv. Când se utilizează enzime pentru sprijinul digestiv, acestea trebuie luate cu mese; cu toate acestea, atunci când se utilizează enzime pentru activitatea lor antiinflamatoare, activitatea antimetastatică sau sinergia cu chimioterapia, acestea trebuie luate între mese pe stomacul gol (vezi Caseta 50-5).

Recomandări pentru agenţi de chimioterapie individuali specifici

Fiecare agent chimioterapeutic are un profil tipic de efecte secundare, precum şi anumiţi nutrienţi care pot spori eficacitatea reducând în acelaşi timp efectele secundare nedorite. Agenţii individuali sunt discutaţi după cum urmează, cu note privind nutrienţii care trebuie luaţi în considerare în plus faţă de protocolul de bază menţionat anterior. Cu excepţia cazului în care există motive pentru a administra doze mai mari dintr-un nutrient menţionat

deja în Recomandările generale, acest lucru nu este repetat sau discutat în această secțiune. Pentru o resursă mai completă despre agenții de chimioterapie individuali, acțiunile acestora și efectele secundare, cititorul este trimis la Manualul de medicamente pentru chimioterapie pentru cancer al medicului Chu și DeVita 20107.

Antracicline, inclusiv adriamicină, epirubicină și doxil

Adriamicina (Doxorubicina) este un agent antibiotic antitumoral izolat din specia Streptomyces. Inhibă sinteza ADN și ARN polimerazele, precum și o acțiune secundară de inhibare a topoizomerazei II.74 Efectele secundare includ căderea părului, leucopenie, greață și vărsături și cardiotoxicitate. Dovezile indică faptul că doxorubicina poate crește riscul de leucemie secundară.

Cea mai mare îngrijorare cu antraciclinele este potențialul de cardiotoxicitate ireversibilă. Mai multe studii sugerează că această daune se datorează leziunii mitocondriilor de radicali liberi. Până când simptomele se manifestă clinic, daunele pot fi ireversibile.75 Din fericire, mai mulți nutrienți pot proteja împotriva acestei daune, inclusiv vitamina C, vitamina E, L-carnitina și coenzima Q10 (CoQ10).

Când pacienții primesc antracicline, ar trebui să bea ceai verde suplimentar, care s-a dovedit că crește de 2,5 ori efectele inhibitoare ale doxorubicinei asupra creșterii tumorii prin creșterea concentrației agentului de chimioterapie în celulele tumorale, dar nu și în celulele sănătoase. a trata.80

Cytoxan

Citoxan (ciclofosfamida) este un agent alchilant care este inactiv până când este transformat de sistemul enzimatic p450 în metaboliți citotoxici, care sunt activi în toate fazele ciclului celular.81 Se remarcă prin faptul că este activ pe cale orală și nu necesită administrare IV. Cytoxan este utilizat în mai multe combinații comune de chimioterapie pentru tratamentul cancerelor de sân și ovarian, leucemiilor și limfoamelor și mai multor tipuri de sarcom. Efectele secundare majore ale citoxanului includ mielosupresia, greața și vărsăturile, toxicitatea vezicii urinare și alopecia. Există, de asemenea, un risc crescut de cancer de vezică urinară și efecte secundare pe termen lung ale leucemiei acute. Cytoxan are, de asemenea, o anumită toxicitate cardiacă care poate fi sinergică atunci când este combinată cu Adriamycin, deoarece este adesea folosit pentru cancerul de sân.

Produsele naturale care beneficiază de acest agent includ uleiuri de pește, acid folic, vitamina E, Withania somnifera (ashwagandha) și extracte de ciuperci. S-a dovedit că uleiurile de pește îmbunătățesc eficacitatea antitumorală a citoxanului, în timp ce exercită simultan un efect protector împotriva efectelor secundare, posibil din cauza modificărilor activității enzimei p450 hepatice.82 Beneficiile acidului folic cu citoxan au fost menționate anterior și au inclus scăderea efectelor secundare, precum și o creștere a răspunsului antitumoral la animalele cu deficiență de folat de 97% la 97% din folat. șobolani. Vitamina E combinată cu ciclofosfamidă a produs un răspuns antitumoral mai puternic decât chimioterapia singură la șobolanii cu fibrosarcom și la șobolanii cu cancer de prostată.83

Extractele de ciuperci din Coriolus versicolor s-au dovedit a fi utile în inversarea parțială a imunosupresiei induse de citoxan.84

Din cauza tendinței de a provoca cistită, este important să se mențină pacientul bine hidratat atunci când ia cytoxan. Pacienții trebuie să consume cel puțin 2 litri de lichide pe zi în timp ce iau acest medicament.

Cisplatin, Carboplatin și Oxaliplatin

Agenții pe bază de platină provoacă reticulare a ADN-ului care duce la inhibarea sintezei ADN-ului și a replicării celulare. Cisplatina este utilizată în principal pentru cancerul ovarian și cancerul testicular. Utilizarea sa este limitată de profilul efectelor secundare și de gradul mai mare de toxicitate, în special de nefrotoxicitate, neurotoxicitate și mielosupresie. Carboplatina este utilizată pentru tratamente similare, dar este în general mai bine tolerată, mai ales atunci când este administrată în doze săptămânale mai mici.

Unul dintre cele mai bine studiate suporturi naturale în timpul tratamentului cu agenți de platină este utilizarea concomitentă a glutationului. Combinarea glutationului IV imediat înainte de administrarea cisplatinei s-a dovedit că reduce efectele secundare, inclusiv nefrotoxicitatea, neurotoxicitatea și mielosupresia, fără a reduce eficacitatea chimioterapiei împotriva tumorilor. Cele mai multe studii au arătat tendințe ușoare către răspunsul crescut la chimioterapie. În unele cazuri, acest lucru a fost atribuit faptului că reducerile de doză din cauza efectelor secundare nu au fost necesare și, prin urmare, pacienții au primit o doză totală cumulativă mai mare.85-87 Rezultate similare au fost publicate recent, care demonstrează beneficii similare cu un compus mai nou de platină, Oxaliplatin, care a fost recent aprobat pentru utilizare în Statele Unite.

Administrarea concomitentă de seleniu cu cisplatină a permis doze mai mari cu toxicitate mai mică și un indice terapeutic mai mare.88,89 Extractele de ciulin de lapte pot reduce, de asemenea, toxicitatea cisplatinei, dar probabil ar trebui evitate în ziua tratamentului pentru a preveni eliminarea prea rapidă a chimioterapiei.

Vitamina A a arătat un efect sinergic atunci când a fost combinată cu cisplatină pentru cancerele capului și gâtului. Suplimentele de beta-caroten nu sunt recomandate în acest moment, cu excepția surselor alimentare, din cauza cercetărilor care sugerează că poate crește de fapt rata de deces la pacienții cu cancer, în special la fumători. Vitamina C îmbunătățește, de asemenea, activitatea antineoplazică a cisplatinei, la fel ca și vitamina E.90 Extractele de splină utilizate în combinație cu cisplatina au demonstrat un efect stabilizator asupra globulelor albe, greutății corporale și oboselii.85,91 PSK a crescut citotoxicitatea cisplatinei împotriva celulelor canceroase ovariene umane, dar nu a celulelor normale.92

Fluorouracil și Capecitabină (Xeloda)

Fluorouracilul și medicamentele înrudite, capecitabina (Xeloda) și fluorodeoxiuridina, sunt antimetaboliți analogi de pirimidină. 5-FU este utilizat în principal pentru cancerele

colorectale și ca parte a combinației de cytoxan, MTX și 5-FU utilizate pentru cancerele de sân. De asemenea, este utilizat pentru a trata cancerul pancreatic, cancerul ovarian, cancerul capului și gâtului și cancerul bazocelular al pielii.

Toxicitatea și efectele secundare includ mucozită (ulcerații bucale), diaree și deprimarea măduvei osoase. Un simptom neobișnuit este sindromul mâinii piciorului, care se caracterizează prin roșeață, umflare și amorțeală la nivelul mâinilor și picioarelor. Simptomele neurologice pot include confuzie și convulsii. 5-FU poate provoca, de asemenea, inflamație și blocarea canalelor lacrimale și conjunctivită cronică. Poate provoca modificări cardiace, deși nu la fel de frecvente sau severe ca cele de la Adriamycin.

S-a demonstrat că vitamina E crește activitatea antitumorală a 5-FU împotriva cancerului colorectal atât in vitro, cât și in vivo, determinând o reglare în sus a enzimei proapoptotice p21.93 Alte studii au sugerat o creștere a proteinei proapoptotice „Bax" ca răspuns la vitamina E combinată cu 5-FU.94. sindromul mână-picior.95 Alte studii au utilizat până la 100 mg B6 de trei ori pe zi cu beneficii.

Metotrexat

MTX este un analog antifolat care acționează prin inhibarea enzimei dihidrofolat reductazei, blocând conversia acidului folic în metabolitul său activ acid folinic. Fără acid folinic adecvat, celulele nu își pot duplica ADN-ul. Acidul folic în nivelurile unei multivitamine nu interferează cu acțiunea acestui medicament, dar trebuie evitate dozele mai mari.

Toxicitatea primară a MTX este mielosupresia. Alte simptome toxice includ mucozita, care poate fi suficient de severă pentru a limita doza. Greața și vărsăturile sunt dependente de doză. MTX poate duce la insuficiență renală acută și atât enzimele hepatice, cât și funcțiile rinichilor trebuie monitorizate în mod regulat în timpul tratamentului. Efectele secundare mai puțin frecvente includ inflamația pulmonară sau pneumonita și durerile de cap severe. Pacienții pot dezvolta, de asemenea, erupții cutanate, mâncărime, fotosensibilitate și hiperpigmentare. O afecțiune neobișnuită cunoscută sub numele de „rechemare a radiațiilor" poate apărea în cazul în care zonele iradiate anterior dezvoltă din nou roșeață și durere. Atât bărbații, cât și femeile pot prezenta insuficiență gonadală după tratamentul cu MTX.

Mai multe interacțiuni cu medicamentele comune trebuie evitate în timpul tratamentului cu MTX. Primul este de a evita aspirina și alte medicamente antiinflamatoare. Aceste medicamente pot reduce eliminarea renală a MTX, ducând la niveluri mai mari din sânge și la o toxicitate mai mare. Penicilina poate produce, de asemenea, un efect similar și trebuie evitată în timpul tratamentului.

S-a demonstrat că aminoacidul glutamina crește nivelurile intratumorale de MTX la șobolani. Acest lucru se poate datora efectului glutaminei în scăderea nivelurilor intratumorale de glutation, făcând tumorile mai susceptibile la MTX.96 Glutamina este un nutrient principal pentru enterocitele care căptușesc tractul gastro-intestinal, iar utilizarea glutaminei în timpul chimioterapiei pare să reducă incidența mucozitei și a diareei cauzate

de MTX. De asemenea, în studiile pe animale s-a demonstrat că vitamina A limitează afectarea GI de la MTX fără a reduce beneficiul antitumoral al medicamentului.97

Paclitaxel (Taxol), Docetaxel (Taxotere) și Abraxane

Taxanii sunt izolate semisintetice din speciile de tisa (tisa de Pacific pentru paclitaxel [Taxol] si tisa europeana pentru docetaxel [Taxotere]). Ambele medicamente leagă tubulina, ducând la polimerizarea microtubulilor și inhibarea mitozei și a diviziunii celulare. Aprobați inițial pentru cancerul ovarian, taxanii sunt acum utilizați pentru o mare varietate de tipuri de tumori, inclusiv cancerul de sân, plămân, gastric, vezică urinară, prostată, esofag și cancer de cap și gât. Ambii agenți pot fi utilizați și ca radiosensibilizatori, făcând tumorile mai sensibile la radioterapii.

Efectele secundare includ reacții de hipersensibilitate, neuropatie, artralgii și mialgii, mucozită, onicoliza și mielosupresie. Taxolul tinde să provoace artralgie și mialgie mai mari, în timp ce Taxotere provoacă mielosupresie mai mare.

Nutrienții folositori cu acești agenți includ vitamina C, glutamina și acizii grași esențiali (EFA). S-a demonstrat in vitro că vitamina C îmbunătățește răspunsul la Taxol într-o manieră parțial sinergică.90 Glutamina 10 g de trei ori pe zi este utilă în reducerea mialgiilor și neuropatiei asociate cu taxanii.98 EFA, inclusiv acidul y-linolenic, acidul a-linolenic, EPA și DHA, toate au îmbunătățit activitatea celulelor canceroase de mamă în vitro. Dintre acești AGE, acidul y-linolenic a fost cel mai activ și sa constatat că acidul linoleic nu are niciun beneficiu.99

Mulți alți nutrienți sunt potențial benefici cu agenții menționați, precum și mulți alți agenți de chimioterapie, dar limitările de spațiu interzic o discuție mai amplă a acestui subiect.

RADIATIE P

Alături de chirurgie și chimioterapie, radiațiile completează triumviratul terapiilor standard pentru majoritatea cancerelor. Radiația acționează provocând daune ionizante ADN-ului celulelor. În cele mai multe cazuri, aceasta nu provoacă moartea imediată a celulei, dar duce la apoptoză data viitoare când celula încearcă să se dividă. Efectele radiațiilor sunt mai localizate decât cele ale chimioterapiei. Acest lucru poate fi fie un avantaj, fie un dezavantaj, în funcție de situație. Limitează efectele secundare asupra regiunii radiate, dar ratează orice celule maligne din afara domeniului de tratament.

Radiațiile pot fi utilizate ca terapie primară pentru a micșora tumorile sau postoperator pentru a limita supraviețuirea oricăror celule maligne potențial ratate de procedura chirurgicală. Radiațiile pot fi, de asemenea, utilizate pentru gestionarea leziunilor metastatice și pentru reducerea paliativă a tumorilor care provoacă simptome cum ar fi metastazele osoase.

Tipuri de radioterapie

Terapia cu radiații (RT) se referă în general la utilizarea radiațiilor ionizante de la o sursă de mașină sau un izotop radioactiv, dar în sensul cel mai larg, termenul ar putea fi folosit și pentru a se referi la alte forme de energie radiantă, cum ar fi terapia fotodinamică și tratamentele hipertermiei. Această secțiune tratează numai formele de radiații ionizante.

Radiațiile ionizante generate din surse de mașini pot fi împărțite în mai multe tipuri, inclusiv radiații fotonice, terapia cu neutroni și terapia cu protoni. Neutronii au masă, dar nu au sarcină, în timp ce protonii au masă și o sarcină pozitivă. Radiația particulelor are unele avantaje, inclusiv capacitatea de a fi eficientă chiar și în medii cu oxigen scăzut.

Grinzi generate de mașină

Fasciculele generate de mașină vin în mai multe forme, inclusiv terapia cu fascicul extern bidimensional (2-D), terapia conformală tridimensională (3-D), terapia cu radiații cu intensitate modulată (IMRT) și tomoterapia. Gradul de sofisticare și control al formei câmpului crește cu fiecare dintre tipurile enumerate. Fasciculul extern 2-D este cea mai veche formă și provoacă cele mai multe daune colaterale țesuturilor sănătoase. Terapia conformală 3-D și IMRT utilizează mai multe unghiuri de tratament și colimatoare de modelare a câmpului pentru a reduce expunerea la radiații a țesuturilor sănătoase. Cea mai nouă și mai sofisticată formă de tratament este tomoterapia, în care câmpul și doza sunt administrate în funcție de rezultatele unei scanări CT simultane, permițând astfel un grad de precizie de țintire imposibil de atins până de curând. O altă formă precisă de RT este chirurgia gamma-knife, utilizată în principal pentru leziunile neurologice intracraniene.

Brahiterapie

Brahiterapia este utilizarea surselor de radiații localizate plasate în interiorul tumorii. Aceasta poate include plasarea permanentă a semințelor, cum este acum comună în cancerul de prostată sau plasarea temporară a unei surse de mare intensitate într-o tumoare sau loc operator. Exemplele includ brahiterapie cu doze mari pentru prostată, în care semințele radioactive sunt plasate în prostată pentru perioade scurte, sau procedura mai nouă de brahiterapie într-un loc de lumpectomie imediat după intervenție chirurgicală. În ambele cazuri, avantajul este că o doză precisă poate fi administrată în zonele de cea mai mare îngrijorare, în timp ce mai puține radiații ajung la țesutul sănătos.

Radioimunoterapie

Radioimunoterapia, forma finală de tratament radioactiv, include utilizarea de fragmente radioactive legate de un anticorp monoclonal, formând radioimunoconjugate care sunt apoi injectate în sânge. Anticorpul monoclonal vizează markerul de țesut anormal corespunzător și livrează cea mai mare parte a dozei către țesuturi tumorale specifice, scutând în același timp majoritatea celorlalte țesuturi. Un exemplu al acestei terapii este Bexxar, care utilizează anticorpi monoclonali legați radioactiv pentru a trata limfomul. Un tratament similar, fără anticorpi monoclonali, este utilizarea iodului radioactiv-11, care este utilizat pentru a trata cancerul tiroidian. Deoarece cea mai mare parte a iodului este preluată de tiroida, cea mai mare parte a radioactivității este, de asemenea, livrată în tumoare.

Efectele secundare ale terapiei cu radiații

În general, majoritatea pacienților consideră RT mai tolerabil decât chimioterapia, dar tipul și amploarea efectelor secundare sunt destul de variabile. Factorii care afectează aceasta includ localizarea tumorii, dimensiunea câmpului de tratament (și organele sau țesuturile din câmp), chimioterapia anterioară sau concomitentă (care poate acționa ca un radiosensibilizant) și prezența sau absența agenților radioprotectori.

Efectele secundare ale radiațiilor pot fi împărțite în efecte precoce și efecte tardive. Efectele secundare precoce tipice includ arsura superficială localizată, decolorarea și descuamarea, oboseala, scăderea numărului de sânge și deteriorarea colaterală a nervilor, organelor și țesuturilor adiacente în domeniul de tratament. Efectele secundare tardive sau pe termen lung pot include risc crescut de cancer secundar, cicatrizare permanentă sau fibroză a țesuturilor și afectarea funcției organelor.100 Toate efectele secundare sunt variabile în funcție de locația tratamentului și de țesuturile adiacente care pot suferi leziuni directe sau colaterale. Acesta este motivul pentru care este important să folosiți cele mai noi și mai sofisticate mașini disponibile, datorită capacității sale de a limita expunerea la radiații la țesuturile neimplicate.

Atunci când se proiectează un program de tratament pentru un pacient care urmează RT, este important să se stabilească tipul de radiație planificat, zonele din domeniul de tratament și organele adiacente. De exemplu, numai radiațiile la nivelul abdomenului sunt susceptibile de a provoca greață, în timp ce radiațiile la nivelul prostatei pot duce fie la proctită, fie la cistită dacă oricare dintre țesuturi se află în câmp. Efectele timpurii ale radiațiilor capului și gâtului includ mucozită și durere severă, care adesea duc la deshidratare și incapacitatea de a mânca, dar efectele tardive sunt mai probabil să includă gură uscată din cauza leziunilor glandelor salivare. Este puțin probabil ca radiațiile către părțile exterioare ale sânului să afecteze inima, plămânii sau esofagul, dar tratamentul la nivelul sânului medial poate afecta aceste țesuturi.

Suport naturopat în timpul radioterapiei

Sprijinul naturopat în timpul RT are patru obiective:

Ajutați pacientul să decidă dacă radiația este adecvată, revizuind împreună cu pacientul toate datele relevante de supraviețuire. Un exemplu este revizuirea datelor pentru radiații versus chirurgie versus terapia hormonală pentru un pacient cu cancer de prostată. Fiecare alegere are avantaje și dezavantaje, astfel încât pacienții apreciază ajutorul în înțelegerea avantajelor și dezavantajelor fiecăreia.

Dacă un pacient este supus radioterapiei, ajutați-l să identifice cel mai avansat echipament disponibil pentru a maximiza distrugerea tumorii, reducând în același timp daunele colaterale ale țesuturilor sănătoase.

Luați în considerare suportul radiosensibilizant pentru a crește gradul de deces tumoral după tratament.

Luați în considerare dacă agenții de radioprotecție sunt adecvați și care să folosiți.

Primii doi pași necesită o înțelegere prealabilă de către furnizorul de opțiuni de tratament pentru tipurile de tumori comune și care centrele locale sau regionale pot oferi aceste opțiuni. De exemplu, la momentul scrierii acestui articol, foarte puține centre din întreaga SUA oferă tomoterapie sau terapie cu fascicul de protoni.

Radiopotenciarea

Diverse terapii convenționale și naturale pot îmbunătăți beneficiile tumoricide ale RT. Anumiți agenți farmaceutici, inclusiv 5-FU, paclitaxel, gemcitabină și cisplatină sunt uneori administrați concomitent cu radiații pentru a crește deteriorarea ADN-ului tumoral. Radiația este, de asemenea, cunoscută a fi mai puțin eficientă în țesuturile hipoxice, astfel încât oncologii în radiații folosesc diferite metode pentru a crește oxigenarea, inclusiv hipertermia (crește circulația locală prin vasodilatație), inhalarea gazului carbogen și terapiile care induc hemoglobină, inclusiv eritropoietina sau transfuzii.

Terapiile naturale pentru potențarea beneficiilor radiațiilor pot acționa prin două metode: prin îmbunătățirea directă a acțiunii tumoricide sau prin prevenirea necesității reducerii dozei din cauza efectelor secundare excesive. Deoarece a doua acțiune este de fapt una radioprotectivă, se discută mai târziu în secțiunea de radioprotecție.

Cercetările privind radiopotențiatorii naturali sunt limitate. Un agent care sa dovedit a avea beneficii este melatonina. Într-un studiu pe 30 de pacienți cu glioblastom multiform randomizați pentru a primi fie RT singur, fie RT plus melatonină, cei care au primit melatonină împreună cu RT au avut o supraviețuire semnificativ mai mare la 1 an. În plus, grupul cu melatonină a avut mai puține efecte secundare decât cei tratați numai cu RT.101

S-a demonstrat că flavonoidele, inclusiv genisteina și quercetina, cresc moartea celulelor tumorale în combinație cu RT, genisteina fiind cea mai activă. Deși numai RT a redus populația de celule de hepatom supraviețuitoare cu un factor de 20, RT plus Genisteina continuă în timpul radiației au condus la o reducere cu un factor de 10.000,102

Ashwagandha, menționată mai devreme, este o plantă medicinală ayurvedică binecunoscută care a demonstrat și proprietăți radiosensibilizante. Un mic studiu in vivo la hamsteri a indicat că withaferina A, izolată din Withania, a crescut sensibilitatea la radiații cu aproximativ 50%, fără nicio toxicitate nefavorabilă.103

De asemenea, s-a demonstrat că PSK îmbunătățește supraviețuirea într-un număr de tipuri de cancer, cel mai probabil datorită îmbunătățirii funcției imune. Într-un studiu pe 185 de pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici tratați cu RT și PSK combinate față de RT singur, pacienții care au primit tratamentul combinat au îmbunătățit semnificativ supraviețuirea. Pacienții cu boală în Stadiile I și II au avut o supraviețuire de 5 ani de 39% cu RT și PSK combinate față de numai 22% în grupul numai RT. Pentru pacienții cu boală în stadiul III, supraviețuirea la 5 ani a fost de 16% cu RT și PSK combinate față de 5% în grupul numai cu RT.104

Radioprotecție

Mulți nutrienți au demonstrat activitate radioprotectoare și nu toți pot fi discutați aici din cauza constrângerilor de spațiu. În cele mai multe cazuri, toți antioxidanții par să aibă un anumit grad de activitate radioprotectoare. La doze masive (de exemplu, 1400 până la 2800 mg CoQ10 pe zi), s-au observat reduceri modeste ale uciderilor tumorale induse de RT. Cu toate acestea, la doze normale sau ușor crescute (adică 700 mg CoQ10 pe zi), nu s-a observat nicio reducere a uciderii tumorii.105

S-au observat rezultate similare cu vitaminele E și C. Dozele tipice administrate în timpul sau imediat înainte de RT au condus la răspunsuri tumorale normale sau îmbunătățite la RT. realizat la Cancer Treatment Centers of America a analizat efectul suplimentelor nutriționale asupra ratelor de răspuns tumoral la pacienții cu cancer de prostată care au suferit RT. Răspunsul terapeutic la radiații nu a părut a fi inhibat de activitatea antioxidantă.109 Cea mai sigură concluzie care se poate face este că dozele standard de antioxidanți, cum ar fi cele dintr-un mineral cu vitamine multiple de mare potență, nu reduc eficacitatea RT, dar par să aibă activitate protectoare pentru celulele normale. Mai mult, deoarece antioxidanții sunt un factor crucial în cascada apoptotică, aceștia pot spori răspunsul secundar la RT prin declanșarea ratelor mai mari de apoptoză după tratament.110 Cu toate acestea, până nu știm în mod concludent că megadozele de antioxidanți nu interferează cu beneficiile radiațiilor, pare rezonabil să ne concentrăm mai mult pe alte substanțe botanice cu beneficii cunoscute și să limităm utilizarea vitaminelor E la dozele de antioxidanți găsite în multivitamine. Dacă nimic altceva, acest lucru va minimiza conflictele cu oncologii de radiații care sfătuiesc în mod obișnuit să evite toți antioxidanții în timpul RT.

Glutamina a demonstrat beneficii în protejarea membranelor mucoase în timpul RT și în vindecarea enteritei și proctitei induse de radiații după RT. Când este administrată în combinație cu RT, glutamina protejează pacientul și crește selectivitatea terapiei pentru tumoră.111,112.

Alchilglicerelele și scualena au demonstrat, de asemenea, radioprotecție, ajutând în special la menținerea funcției măduvei osoase și a numărului de celule albe din sânge în timpul RT. Squalene a demonstrat, de asemenea, capacitatea de a prelungi supraviețuirea după doze letale de radiații pentru întregul corp.113

Diferiți agenți topici pot fi aplicați pentru a reduce arderea suprafeței pielii în timpul RT. Acestea includ gel de aloe vera (frunza proaspătă este cea mai eficientă), vitamina E, creme cu metilsulfonilmetan, geluri cu glutation și creme cu gălbenele.114 Acestea pot fi aplicate seara pe tot parcursul tratamentului, dar trebuie spălate complet în fiecare dimineață înainte de tratament, pentru a nu modifica penetrarea sau împrăștierea fasciculelor de radiații. Un anumit grad de înroșire și peeling este obișnuit, în special la persoanele cu pielea deschisă, dar agenții menționați aici par să ajute la vindecare și disconfort.

Rezumat

RT este o parte critică a planului de tratament pentru mulți pacienți cu cancer la un moment dat în cursul bolii lor. Chiar și atunci când nu este curativă, RT poate îmbunătăți calitatea vieții prin tratamentul local al leziunilor metastatice în țesutul osos și cerebral. Dacă pacienții vor fi supuși RT, ei pot lua în siguranță doze obișnuite de vitamine și minerale, fără îngrijorări cu privire la interferențe, dar probabil ar trebui să evite megadozele. Agenții radioprotectori, cum ar fi glutamina și radiopotențiatorii precum quercetina, ashwagandha și PSK pot fi utilizați pentru a maximiza beneficiul terapeutic al RT. Pot fi utilizate creme topice pentru arsuri, dar trebuie îndepărtate înainte de a primi fiecare doză de RT.

M ANTIOXIDANȚI ÎN TIMPUL CHIMIOTERAPIEI ȘI RADIAȚIILOR

Utilizarea antioxidanților cu chimioterapie este unul dintre cele mai controversate aspecte ale suportului natural în timpul tratamentelor pentru cancer. Gândirea oncologilor convenționali este că majoritatea agenților chimioterapeutici funcționează prin deteriorarea oxidativă a ADN-ului celulelor canceroase. Prin urmare, orice protejează celulele de deteriorarea oxidativă ar putea interfera cu acțiunea chimioterapiei.115 Cu toate acestea, analizând cercetările publicate pe acest subiect, rezultatele au arătat de obicei că majoritatea antioxidanților nu numai că au redus efectele secundare ale chimioterapiei, ci au îmbunătățit, de fapt, acțiunea tumorală. Această constatare pare să fie consecventă într-o gamă largă de agenți de chimioterapie și tipuri de antioxidanți. Sunt disponibile recenzii ample despre acest subiect.116-121

Cum este posibil să avem o problemă teoretică, dar fără acțiuni negative aparente în realitate? Un articol de recenzie din Scientific American a explicat aparenta contradicție în felul următor: „[T]mulți ani s-a presupus că radioterapia și multe medicamente chimioterapeutice ucid celulele maligne în mod direct, făcând ravagii larg răspândite în ADN-ul lor. Știm acum că tratamentele dăunează adesea ADN-ului într-o măsură relativ mică. Cu toate acestea, celulele afectate percep că daunele cauzate nu pot fi reparate cu ușurință și se sinucid în mod activ."122 Acest proces de moarte activă a celulelor este cunoscut și sub denumirea de apoptoză. Un articol din revista Cell a afirmat că celulele canceroase nu reușesc adesea să sufere apoptoză ca răspuns la tratament, iar acei agenți care stimulează apoptoza ar fi benefice.123 Exact aceasta este acțiunea antioxidanților. Această capacitate a antioxidanților de a promova apoptoza în celulele canceroase explică probabil contradicția aparentă.

O altă posibilă explicație pentru aparenta contradicție este că teoria originală este greșită și că deteriorarea oxidativă nu este mediatorul principal al acțiunilor chimioterapiei. În studiile experimentale, administrarea concomitentă de captatori de radicali liberi nu a redus efectul antitumoral al doxorubicinei și cisplatinei, iar supraviețuirea animalelor a fost crescută în grupul care a primit antioxidanți cu tratament în comparație cu cei care au primit chimioterapie în monoterapie.124 Un alt experiment recent a demonstrat că agenții de chimioterapie folosiți în mod obișnuit cisplatină și VP-16 detectează orice moarte indusă de oxidare a celulelor tumorale în absența lipidă sau a morții tumorale induse de proteina VP-16. În plus, s-a părut că stresul oxidativ a redus efectiv eficiența agenților de

chimioterapie și că adăugarea de antioxidanți a îmbunătățit acțiunea de distrugere a tumorii.125,126.

Pe lângă deteriorarea organelor și creșterea riscului de cancer secundar, produsele secundare oxidative ale chimioterapiei pot fi contraproductive, deoarece radicalii liberi și speciile reactive de oxigen cresc procese precum producția de factor de creștere endotelial vascular, care a fost implicat ca fiind crucial pentru creșterea și invazivitatea tumorilor.127

Pe baza tuturor acestor date, opinia acestui autor este că beneficiile antioxidanților aleși și dozați corespunzător depășesc orice preocupări teoretice. Această concluzie se bazează pe următoarea logică:

Mulți pacienți sunt nevoiți să întrerupă sau să întârzie chimioterapia din cauza efectelor secundare care pot fi reduse semnificativ cu alimentația.

Mulți alți pacienți refuză chiar să ia în considerare începerea chimioterapiei din cauza fricii de efecte secundare.

Chimioterapia și radiațiile au fost implicate în cauzarea ratelor crescute de cancere secundare și a complicațiilor tardive, multe dintre acestea fiind teoretic prevenite cu nutriție.

S-a descoperit că aproximativ 50% dintre tumori au enzime p53 anormale, făcându-le mai puțin sensibile la chimioterapie. Această anomalie este parțial reversibilă cu antioxidanți. Creșterea activității p53 îmbunătățește răspunsul apoptotic la agenții chimioterapeutici.

Chimioterapia pentru cancerele comune are o capacitate limitată de a produce îmbunătățiri semnificative semnificative ale supraviețuirii atunci când este utilizată singură. Combinația cu antioxidanți permite utilizarea unor doze mai mari și, potențial, mai eficiente, fără rezultatele care limitează beneficiile de reduceri ale dozei și întreruperi ale dozei cauzate de efecte secundare excesive.

Antioxidanții, atunci când sunt combinați cu chimioterapie și radiații, s-a dovedit că reduc efectele secundare negative, măresc răspunsurile tumorale și cresc timpul de supraviețuire în numeroase studii. Prin urmare, cu câteva excepții specifice, nu există niciun motiv pentru a sfătui pacienții împotriva utilizării unui nutrient doar pentru că este un antioxidant atunci când sunt supuși unui tratament convențional pentru cancer; ar trebui să fie considerate o parte importantă a oricărui regim de tratament naturist. Cu toate acestea, în același timp, există, în general, nutrienți mai buni și mai specifici pentru aproape toate tratamentele care pot beneficia pacienții mai mult decât simpla aruncare a unor doze masive de antioxidanți asupra lor. În acest moment, este mai logic să folosiți nutrienții care s-au dovedit a îmbunătăți răspunsurile la agenți specifici, indiferent dacă aceștia sunt sau nu antioxidanți, mai degrabă decât să încărcați pacienții doar cu antioxidanți.

P INTERACȚII MEDICAMENTE-NUTRIENTE

O zonă care este în mare măsură ignorată și totuși are un potențial substanțial de a interfera cu beneficiile terapeutice ale tratamentului convențional este posibilitatea interacțiunilor medicament-nutrient. Interferența (sau beneficiul) poate apărea la nivelul absorbției, la nivelul activării sau clearance-ului hepatic sau la nivelul căilor intracelulare din interiorul tumorii.

Toate medicamentele, atât naturale, cât și convenționale, pe care pacientul le utilizează ar trebui să fie evaluate pentru potențiale interacțiuni. De exemplu, a fost recent acceptat că antidepresivele comune administrate pentru reducerea bufeurilor pot interfera cu beneficiul terapeutic al tamoxifenului prin inhibarea activității citocromilor p450, 2C9 și 2D6, care sunt necesare pentru activarea hepatică a tamoxifenului în metabolitul său activ.128

DIETA P PENTRU PACIENȚI DE CANC

Rolul central al dietei în creșterea riscului și prevenirea apariției cancerului este bine documentat.129 Cercetările indică faptul că 30% până la 40% din toate tipurile de cancer pot fi prevenite prin stilul de viață și măsurile dietetice. Deși nu s-a demonstrat că nicio dietă poate vindeca cancerul, consumul unei diete cunoscute pentru prevenirea cancerului și evitarea alimentelor și comportamentelor dietetice despre care se știe că cresc riscul de cancer este o componentă extrem de importantă a îngrijirii cuprinzătoare.

În general, dieta ar trebui să fie bogată în fibre, pe bază de alimente integrale (alimentele cultivate organic), bogată în fructe, legume, fasole, semințe și pește de apă rece. Ar trebui să aibă un conținut scăzut de alimente bogate în calorii și cu conținut scăzut de nutrienți, cum ar fi junk foods, bomboane și băuturi răcoritoare. Allium și legumele crucifere, în special germeni de broccoli, sunt benefice. Pentru o discuție completă și o resursă utilă pentru pacienți, consultați Cum să preveniți și să tratați cancerul cu NaturalMedicine T1'"

p PREVENIRE SECUNDARĂ

Tratamentul convențional activ al cancerului poate fi la fel de simplu ca doar o intervenție chirurgicală, o intervenție chirurgicală plus 6 săptămâni de radiații sau 12 săptămâni de chimioterapie adjuvantă după intervenție chirurgicală. De asemenea, poate fi un proces prelungit pe mai mulți ani, cu perioade de tratament urmate de remisiuni și recidive care sunt apoi tratate din nou cu chimioterapie sau radiații.

După cum ar trebui să fie complet clar din discuția anterioară, autorul nu crede că medicina naturală este un tratament adecvat pentru majoritatea cancerelor. Cu toate acestea, prin înțelegerea conceptelor mai noi ale biologiei cancerului, putem aplica aceste înțelegeri pentru a modifica fiziologia în moduri de a reduce progresia tumorii și de a îmbunătăți apărarea naturală împotriva cancerului.

Cele mai recente cercetări ne determină să realizăm că cancerul este mai mult decât doar modificări genetice acumulate. Un alt mod de a gândi despre cancer este ca o defecțiune a

semnalizării și a reglementării celulare. Cercetările au arătat tulburări în unul sau mai multe dintre următoarele în majoritatea cancerelor:

Starea hormonală alterată (creșterea estrogenului, clearance-ul sau raporturile modificate ale estrogenului sau modificări ale testosteronului)

Hiperinsulinemie și sindrom metabolic

Inflamație cronică

Semnalizarea intracelulară alterată

Semnalizare alterată din mediul gazdă. Diferențele de semnalizare de reglementare din țesuturile înconjurătoare pot avea chiar impact asupra comportamentului celulelor canceroase

Diviziunea celulară crescută

Scăderea semnalizării apoptotice și a caspazelor

Stresul oxidativ, factorul inductibil al hipoxiei și angiogeneza

Disfuncția mitocondrială

Modificări epigenetice care conduc la o activitate alterată a ADN-ului, indiferent de mutații

Deficiențe de nutrienți (nivel redus de vitamina D, antioxidanți, acizi grași esențiali etc.)

Diferențele de activitate ale celulelor stem tumorale față de celulele stromale tumorale

Recunoașterea acestor diferențe și identificarea modalităților de a le modifica în mod benefic cu medicamente naturale și stilul de viață va fi utilă în toate etapele tratamentului cancerului, dar poate este cea mai importantă în extinderea remisiunii sau controlul creșterii de la boala microscopică la o boală mai activă. În unele cazuri, cum ar fi cancerul de prostată, modificarea acestor factori poate fi singurul tratament necesar. Studiile au arătat că modificarea activă a stilului de viață poate controla frecvent sau chiar regresa unele cancere de prostată precoce și neagresive.131

Elaborarea unui program pe termen lung de prevenire secundară presupune identificarea și modificarea cât mai multor factori de risc la pacient. Unele pot fi determinate de istoric (utilizarea terapiei de substituție hormonală, fumatul, alcoolul, expunerea la radiații, substanțe chimice xenobiotice etc.). Alții vor fi observați la examenul fizic (obezitate, adipoziție abdominală, prostată nodulară, limfadenopatie), iar majoritatea factorilor de risc vor fi identificați la evaluarea de laborator. Testarea va varia în funcție de tipul de risc de cancer, antecedentele familiale, sexul pacientului, etc., dar în cele mai multe cazuri ar trebui să includă cel puțin hemoleucograma completă, chimie cuprinzătoare, niveluri de 25-hidroxi vitamina D, markeri pentru inflamație (proteina C reactivă, citokine etc.), markeri pentru tulburări hormonale și metabolice (raportul de estrogen 2:16, riscul individual de

hemoglobină, precum și nivelul de hemoglobină A1, precum și nivelul de insulină A1). factori, cum ar fi nivelurile de metale grele sau xenobiotice, dacă sunt suspectate ca factori de risc.

Conceptul naturist al corpului ca ecosistem integrat se potrivește bine cu această parte a terapiei cancerului. Fiecare tulburare a homeostaziei poate duce la alte modificări, iar efectele undă pot deveni cumulativ semnificative din punct de vedere clinic. În schimb, fiecare modificare care îmbunătățește comunicarea celulară, semnalizarea, ciclul celular etc., poate reduce riscul de progresie a cancerului.

Acest autor le spune adesea pacienților săi că nu este scopul nostru să distrugem fiecare celulă canceroasă din corpul lor, ci mai degrabă să le facem ecologia internă astfel încât orice celule canceroase rătăcite care sunt prezente să fie dificil sau imposibil să se dezvolte și să se răspândească.

P REZUMAT

Terapia cancerului poate fi împărțită în mai multe faze mari: prima este prevenirea și reducerea factorilor de risc cu o dietă și un stil de viață sănătos, împreună cu examinări regulate și teste de screening. Cu informații mai noi despre genomică și epigenetică, prevenirea poate deveni, de asemenea, mai proactivă în identificarea factorilor de risc individuali și corectarea acestora înainte de apariția cancerului. A doua fază ar fi tratamente active, inclusiv chirurgie, chimioterapie și radiații susținute de terapii naturale. Terapiile naturopatice trebuie selectate cu atenție pentru a susține și a mări beneficiile terapiilor convenționale, reducând în același timp efectele secundare. În această fază, este esențial să se evite orice interacțiune medicament-nutrient care ar putea reduce sau anula beneficiile tratamentului. Următoarea fază ar putea include „terapie de întreținere”, inclusiv tratamente precum medicamentele antiestrogenice după tratamentul cancerului de sân, dar și medicamente mai noi, cum ar fi inhibitorii tirozin kinazei, precum și dietele antiangiogenice. Faza finală este prevenirea secundară după ce pacienții au terminat tratamentul activ. În această etapă, terapiile naturiste vor fi adesea cea mai importantă componentă a protecției, utilizând toate cele mai noi înțelegeri ale biologiei cancerului, nutrienții ca modificatori ai răspunsului biologic și modificarea stilului de viață ca o modalitate de a modifica biologia celulară și funcția imunitară.

Cei interesați să trateze mai mulți pacienți cu cancer sunt sfătuiți să se angajeze într-un plan de studiu în curs de desfășurare pentru a fi la curent cu înțelegerea în continuă evoluție a biologiei cancerului și despre modul în care această înțelegere poate fi filtrată prin cunoștințele și formarea naturistă pentru a proiecta tratamente adecvate pentru fiecare etapă a îngrijirii cancerului.

Tratarea cancerului este mai complexă decât multe alte afecțiuni, deoarece situația clinică se schimbă rapid, tratamentele se schimbă frecvent, iar volumele de informații de digerat continuă să crească exponențial. Cheia succesului în acest demers este să nu ai „răspunsul din cartea de bucate” despre ce nutrient să se potrivească cu ce boală sau agent de

chimioterapie. Mai degrabă, este să înțelegem suficient procesul bolii, tratamentele și pacientul pentru a gestiona cât mai bine orice eventualitate. Încă o dată, este reconfortant pentru pacient să lucreze cu oncologi care au terapiile și experiența pentru a face față crizei ocazionale, folosind în același timp tratamentele naturiste pentru a reduce probabilitatea de apariție a crizei. În centrul integrat de cancer în care lucrează autorul, este neobișnuit ca pacienții să aibă nevoie de spitalizare din cauza efectelor secundare ale tratamentelor lor.

Medicina naturopată poate juca un rol important în îmbunătățirea calității vieții și a succesului tratamentelor pentru cancer și ar trebui să fie o parte critică a oricărui protocol de tratament oncologic.

REFERINȚE

Rezumatul statistic al Societății Americane de Cancer pentru 2008. Fapte și cifre despre cancer. http://www.cancer.org/acs/groups/ content/@nho/documents/document/ 2008cafffinalsecuredpdf.pdf. Accesat 10/12/11.

Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK și colab. Factori de mediu și ereditari în cauzarea cancerului - analiza cohortelor de gemeni din Suedia, Danemarca și Finlanda. N Engl J Med. 2000;343:78-85.

Zahl PH, Maehlen J, Welch HG. Istoria naturală a cancerelor de sân invazive detectate prin mamografie de screening. Arch Intern Med. 2008;168:2311-2316.

Kotsopoulos J, Olopado OI, Ghadirian P, et al. Modificări ale greutății corporale și riscul de cancer de sân la purtătorii de mutații BRCA1 și BRCA2. Cancer mamar Res. 2005;7:R833-R843.

Hanahan D, Weinberg R. Semnele distinctive ale cancerului. Celulă. 2000;100:57-70.

Casciato D, Lowitz B. Manual de oncologie clinică. a 3-a ed. Boston: Little Brown; 1995:10.

Schipper H, Goh CR, Wang TL. Schimbarea paradigmei cancerului: trebuie să ucidem pentru a vindeca? J Clin Oncol. 1995;13:801-807.

Peach G, Kim C, Zacharakis E, et al. Semnificația prognostică a celulelor tumorale circulante după rezecția chirurgicală a cancerului colorectal: o revizuire sistematică. Br J Cancer. 2010;102:1327- 1334.

Mccoy JL, Rucker R, Petros JA. Imunitatea mediată celular la antigenele asociate tumorii este un predictor mai bun al supraviețuirii în cancerul de sân în stadiu incipient decât stadiul, gradul sau starea ganglionilor limfatici. Tratament pentru cancerul de sân. 2000;60:227-234.

Weitz J, Kienle P, Lacroix J, et al. Diseminarea celulelor tumorale la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pentru cancer colorectal. Clin Cancer Res. 1998;4:343-348.

Goldfarb Y, Ben-Eliyahu S. Chirurgia ca factor de risc pentru recidiva și metastaza cancerului de sân: mecanisme de mediere și abordări profilactice clinice. Sân Dis. 2007;26:99-114.

Naik H, Pilat MJ, Donat T, et al.

Inhibarea in vitro a aderenței celulelor tumorale-endoteliu de către pectina de citrice modificată: un carbohidrat complex natural modificat cu pH (rezumat). Proc Am Assoc Cancer Res. 1995;36:377.

Pienta KJ, Naik H, Akhtar A, et al. Inhibarea metastazelor spontane într-un model de cancer de prostată de șobolan prin administrarea orală de pectină de citrice modificată. J Natl Cancer Inst. 1995;87:348-353.

Moreno JG, O'Hara SM, Long JP și colab. Biopsia ghidată cu ultrasunete transrectal determină diseminarea hematogenă a celulelor de prostată, așa cum este determinată prin RT-PCR. Urologie. 1997;49:515-520.

Padubidri AN, Yetman R, Browne E,

et al. Complicațiile reconstrucțiilor mamare postmastectomie la fumători, foști fumători și nefumători. Plast Reconstr Surg. 2001;107:342-349.

15a. Gasparini G. Programarea metronomică: viitorul chimioterapiei? Lancet Oncol. 2001;2:733-740.

15b. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Paclitaxelul săptămânal îmbunătățește remisiunea patologică completă în cancerul de sân operabil în comparație cu paclitaxelul o dată la trei săptămâni. J Clinl Oncol. 2005;23(25):5983-5992.

15c. Man S, Bocci G, Francia G, Green SK, et al. Efecte antitumorale la șoareci de ciclofosfamidă în doză mică (metronomică) administrată continuu prin apa de băut. Cancer Res. 2002, 62(10):2731-2735.

15d. Kerbel RS, Kamen BA. Bazele anti-angiogene ale chimioterapiei metronomice. Nat Rev Cancer 2004, 4:423-436.

15e. Wu H Xin Y Zhao, J, și colab. Chimioterapia cu docetaxel metronomic inhibă angiogeneza și creșterea tumorii. Cancer Chemother Pharmacol. 2011;68:879-87.

Ghid de prescriere oncologică. a 2-a ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company; 1998.

Loesch D, Robert N, Asmar M, et al. Studiu multicentric de faza II a unui regim saptamanal de paclitaxel si carboplatin la pacientii cu cancer de san avansat. J Clin Oncol. 2002;20:3857-3864.

Hrushesky W. Timing este totul. Științe. 1994;34:32-37.

Bailar III JC, Gornick HL. Rac neînvins. N Engl J Med. 1997;336:1569-1574.

Burris III HA, Moore MJ, Anderson J, et al. Îmbunătățiri ale supraviețuirii și beneficiului clinic cu gemcitabină ca terapie de primă linie pentru pacienții cu cancer de pancreas avansat: un studiu randomizat. J Clin Oncol. 1997;15:2403-2413.

Cole BF, Gelber RD, Gelber S, și colab. Polichimioterapia pentru cancerul de sân precoce: o prezentare generală a studiilor clinice randomizate cu analiză de supraviețuire ajustată de calitate. Lancet. 2001;358:277-286.

Lissoni P, Barni S, Mandala M, et al. Scăderea toxicității și creșterea eficacității chimioterapiei pentru cancer folosind hormonul pineal melatonina la pacienții cu tumori solide metastatice cu stare clinică slabă. Eur J Cancer. 1999;35:1688-1692.

Sadzuka Y, Sugiyama T, Hirota S. Modularea chimioterapiei cancerului prin ceai verde. Clin Cancer Res. 1998;4:153-156.

Okuma K, Furuta I, Ota K. [Efectul protector al coenzimei Q10 în cardiotoxicitatea indusă de adriamicină.] Gan To Kagaku Ryoho. 1984;11:502-508 [în japoneză].

Olcese J, ed. Melatonina după patru decenii: o evaluare a potențialului său. New York: Kluwer Academic/Plenum; 1999.

Davis S, Mirick D, Stevens R. Munca în ture de noapte, lumină pe timp de noapte și risc de cancer de sân. J Natl Cancer Inst. 2001;93:1557-1562.

Lemus-Wilson A, Kelly PA, Blask DE. Melatonina blochează efectele stimulatoare ale prolactinei asupra creșterii celulelor cancerului de sân uman în cultură. Br J Cancer. 1995;72:1435-1440.

Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT și colab. Inhibarea melatoninei a creșterii cancerului in vivo implică suprimarea metabolismului acizilor grași tumorali prin intermediul evenimentelor de transducție a semnalului mediate de receptorul de melatonină. Cancer Res. 1999;59:4693-4701.

Neri B, De Leonardis V, Gemelli M, et al. Melatonina ca modificator al răspunsului biologic la pacienții cu cancer. Anticancer Res. 1998;18:1329-1332.

Lissoni P, Cazzaniga M, Tancini G, et al. Inversarea rezistenței clinice la analogul LHRH în cancerul de prostată metastatic de către hormonul pineal melatonina: eficacitatea analogului LHRH plus melatonina la pacienții care progresează numai cu analogul LHRH. Eur Urol. 1997;31:178-181.

Wahab MH, Akoul ES, Abdel-Aziz AA. Efectele modulatoare ale melatoninei și vitaminei E asupra cardiotoxicității induse de doxorubicină la șoarecii purtători de carcinom cu ascita Ehrlich. Tumori. 2000;86:157-162.

Lissoni P, Barni S, Mandala M, et al. Scăderea toxicității și creșterea eficacității chimioterapiei pentru cancer folosind hormonul pineal melatonina la pacienții cu tumori solide metastatice cu stare clinică slabă. Eur J Cancer. 1999;35:1688-1692.

Persengiev SP, Kyurkchiev S. Efectul selectiv al melatoninei asupra proliferării celulelor limfoide. Int J Biochem. 1993;25:441-444.

Kohlmeier L, Weterings KG, Steck S, et al. Ceaiul și prevenirea cancerului: o evaluare a literaturii epidemiologice. Nutr Cancer. 1997;27:1-13.

Fujiki H, Suganuma M, Okabe S și colab. Ceaiul verde japonez ca prevenire a cancerului la oameni. Nutr Rev. 1996;54:S67-70.

Ahmad N, Feyes D, Nieminen A, et al. Componenta ceaiului verde epigalocatechina-3-galatul și inducerea apoptozei și oprirea ciclului celular în celulele carcinomului uman. J Natl Cancer Inst. 1997;89:1881-1886.

Sadzuka Y, Sugiyama T, Sonobe T. Eficacitatea componentelor ceaiului asupra activității antitumorale induse de doxorubicină și inversarea rezistenței la mai multe medicamente. Toxicol Lett. 2000;114:155-162.

Jodoin J, Demeule M, Beliveau R. Inhibarea activității p-glicoproteinei cu rezistență la multidrog de către polifenolii din ceaiul verde. Biochim Biophys Acta. 2002;1542:149-159.

Sartippour MR, Heber D, Zhang L și colab. Inhibarea factorilor de creștere a fibroblastelor de către ceaiul verde. Int J Oncol. 2002;21:487-491.

Chen ZP, Schell JB, Ho CT și colab. Epigalocatechingalatul de ceai verde prezintă un efect pronunțat de inhibiție a creșterii asupra celulelor canceroase, dar nu și asupra omologilor lor normali. Cancer Lett. 1998;129:173-179.

Branda RF, Nigels E, Lafayette AR, et al. Statutul nutrițional al acidului folic influențează eficacitatea și toxicitatea chimioterapiei la șobolani. Sânge. 1998;92:2471-2476.

Noguchi M, Rose DP, Earashi M, et al. Rolul acizilor grași și al inhibitorilor sintezei eicosanoidelor în carcinomul mamar. Oncologie. 1995;52:265-271.

Bartram HP, Gostner A, Scheppach W, et al. Efectele uleiului de pește asupra proliferării celulelor rectale, a acizilor grași mucoși și eliberării de prostaglandine E2 la subiecții sănătoși. Gastroenterol. 1993;105: 1317-1322.

Rose DP, Connolly JM. Acizi grași omega-3 ca agenți chimiopreventivi ai cancerului. Pharmacol Ther. 1999;83:217-244.

Chiu LC, Wan JM. Inducerea apoptozei în celulele HL-60 de către acidul eicosapentaenoic (EPA) este asociată cu reglarea în jos a expresiei bcl-2. Cancer Lett. 1999;145:17-27.

Hardman WE, Moyer MP, Cameron I. Suplimentarea cu ulei de pește a îmbunătățit eficacitatea CPT-11 (irinotecan) împotriva xenogrefelor de carcinom mamar MCF7 și a ameliorat efectele secundare intestinale. Br J Cancer. 1999;81:440-448.

Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, et al. Efectul acidului eicosapentaenoic oral asupra pierderii în greutate la pacienții cu cancer pancreatic. Nutr Cancer. 2000;36:177-184.

Rose DP, Connolly JM. Efectele acizilor grași omega-3 din dietă asupra creșterii cancerului de sân uman și a metastazelor la șoarecii nuzi. J Natl Cancer Inst. 1993;85:1743-1747.

Blocul G. Dovezi epidemiologice privind vitamina C și cancer. Am J Clin Nutr. 1991;54:1310S-1314S.

Cameron E, Pauling L. Ascorbat suplimentar în tratamentul de susținere al cancerului: prelungirea timpilor de supraviețuire în cancerul uman terminal. Proc Natl Acad Sci US A. 1976;73:3685-3689.

Murata A, Morishige F, Yamaguchi H. Prelungirea timpilor de supraviețuire a pacienților cu cancer terminal prin administrarea de doze mari de ascorbat. Int J Vitam Nutr Res Suppl. 1982;23:103-113.

Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, et al. Eșecul terapiei cu doze mari de vitamina C (acid ascorbic) de a beneficia de pacienții cu cancer avansat. N Engl J Med. 1979;301:687-690.

Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET,

et al. Doze mari de vitamina C față de placebo în tratamentul pacienților cu cancer avansat care nu au avut nicio chimioterapie anterioară. O comparație randomizată dublu-orb. N Engl J Med. 1985;312:137-141.

Campbell A, Jack T, Cameron E. Sarcomul celulelor reticulului: două regresii complete „spontane", ca răspuns la terapia cu acid ascorbic cu doze mari. Un raport despre progresele ulterioare. Oncologie. 1991;48:495-497.

Padayatty SJ, Levine M. Reevaluarea ascorbatului în tratamentul cancerului: dovezi emergente, minți deschise și serendipity. J Am Coll Nutr. 2000;19:423-425.

Maramag C, Menon M, Balaji KC, et al. Efectul vitaminei C asupra celulelor cancerului de prostată in vitro: efectul numărului de celule, viabilității și sintezei ADN-ului. Prostata. 1997;32:188-195.

Poarta de acces pentru cercetarea cancerului. Studiu în curs de desfășurare nepublicat încă.

Shimpo K, Nagatsu T, Yamada K, et al. Toxicitatea acidului ascorbic și adriamicină.

Am J Clin Nutr. 1991;54:1298S-1301S.

Prasad KN, Hernandez C, Edwards- Prasad J, et al. Modificarea efectului tamoxifenului, cis-platinei, DTIC și interferon-alfa 2b asupra celulelor melanomului uman în cultură printr-un amestec de vitamine. Nutr Cancer. 1994;22:233-245.

Kurbacher CM, Wagner U, Kolster B,

et al. Acidul ascorbic (vitamina C) îmbunătățește activitatea antineoplazică a doxorubicinei, cisplatinei și paclitaxelului în celulele carcinomului mamar uman in vitro. Cancer Lett. 1996;103:183-189.

Taper HS, de Gerlache J, Lans M, et al. Potențarea netoxică a chimioterapiei cancerului prin pre-tratament combinat cu vitaminele C și K3. Int J Cancer. 1987;40:575-579.

Fain O, Mathieu E, Thomas M. Scorbut la pacientii cu cancer. BMJ. 1998;316:1661-1662.

Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y, et al. Efectul krestinului (PSK) ca tratament adjuvant după radioterapia radicală la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici. Anticancer Res. 1993;13:1815-1820.

Nakazato H, Koike A, Saji S, et al. Eficacitatea imunochimioterapiei ca tratament adjuvant după rezecția curativă a cancerului gastric. Lancet. 1994;343:1122-1126.

Torisu M, Hayashi Y, Ishimitsu T, et al. Prelungirea semnificativă a perioadei fără boală obținută prin administrarea orală de polizaharide K (PSK) după operația chirurgicală curativă a cancerului colorectal. Cancer Immunol Immunother. 1990;31:261-268.

Kobayashi H, Matsanuga K, Oguchi Y. Efectele antimetastatice ale PSK (Krestin), o polizaharidă legată de proteine obținute din bazidiomicete: o prezentare generală. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 1995;4:275-281.

Fisher M, Yang LX. Efecte anticanceroase și mecanisme ale polizaharidei-K (PSK): implicații ale imunoterapiei cancerului. Anticancer Res. 2002;22:1737-1754.

Adachi K, Nanba H, Kuroda H. Potențarea activității antitumorale mediată de gazdă la șoareci de către beta-glucan obținut din Grifola frondosa (maitake). Chem Pharm Bull (Tokyo). 1987;35:262-270.

Fullerton SA, Samadi AA, Torterelis DG, et al. Inducerea apoptozei în celulele canceroase de prostată umană cu beta-glucan (polizaharidă de ciuperci maitake). Mol Urol. 2000;4:7-13.

Gonzalez NJ, Isaacs LL. Evaluarea enzimelor proteolitice pancreatice în tratamentul adenocarcinomului pancreatic, cu suport de nutriție și detoxifiere. Nutr Cancer. 1999;33:117-124.

Cabot JA, Tsai WY, Fine RL, et al. Terapia cu enzime proteolitice pancreatice în comparație cu chimioterapia pe bază de gemcitabină pentru tratamentul cancerului pancreatic. J Clin Oncol. 2010;28:2058-2063.

Leipner J, Saller R. Terapia sistemică cu enzime în oncologie. Droguri. 2000;59:769-780.

Desser L, Rehberger A. Inducerea factorului de necroză tumorală în celulele mononucleare din sângele periferic uman de către enzimele proteolitice. Oncologie. 1990;47:475-477.

Chu E, DeVita V, eds. Manualul medicului cu medicamente pentru chimioterapie pentru cancer 2010.

Boston: Jones & Bartlett; 2001:184-189.

Okada K, Yamada S, Kawashima Y, et al. Leziuni celulare de către agenți antineoplazici și influența coenzimei Q10 asupra activității potasiului celular și a diferenței de potențial de-a lungul membranei în celulele hepatice de șobolan. Cancer Res. 1980;40:1663-1667.

Shimpo K, Nagatsu T, Yamada K, et al. Toxicitatea acidului ascorbic și adriamicină. Am J Clin Nutr. 1991;54(suppl. 6): 1298S-1301S.

Geetha A. Efectul alfa-tocoferolului asupra modificărilor induse de doxorubicină în enzimele lizozomale ale inimii de șobolan. Indian J Exp Biol. 1993;31:288-290.

Folkers K, Wolaniuk A. Cercetări privind coenzima Q10 în medicina clinică și în imunomodulare. Drugs Exp Clin Res. 1985;11:539-545.

Sadzuka Y, Sugiyama T, Hirota S. Modularea chimioterapiei cancerului prin ceai verde. Clin Cancer Res. 1998;4:153-156.

Monti E, Sinha BK. Efectul antiproliferativ al genesteinei și adriamicinei împotriva liniilor celulare de carcinom mamar uman dependente și independente de estrogen. Anticancer Res. 1994;14:1221-1226.

Chu E, DeVita V, eds. Manualul medicului cu medicamente pentru chimioterapie pentru cancer. Boston: Jones & Bartlett; 2001:136-137.

Shao Y, Pardini L, Pardini RS. Efectele uleiului alimentar de menhaden asupra toxicității ciclofosfamidei și activității antitumorale. Proc Am Assoc Cancer Res. 1996;37:283.

Drago JR, Nestbitt JA, Badalament RA, et al. Chimioterapia și vitamina E în tratamentul tumorilor de prostată la șobolan. In Vivo. 1988;2:399-401.

Qian ZM, Xu MF, Tang PL. Peptida polizaharidă (PSP) restabilește imunosupresia indusă de ciclofosfamidă la șobolani. Am J Clin Med. 1997;25:27-35.

DiRe F, Bohm S, Oriana S, et al. Doze mari de cisplatină și ciclofosfamidă cu glutation în tratamentul cancerului ovarian avansat. Ann Oncol. 1993;4:55-61.

Bohm S, Oriana S, Spatti G, et al. Intensificarea dozei de compuși de platină cu protecție cu glutation ca chimioterapie de inducție pentru carcinomul ovarian avansat. Oncologie. 1999;57:115-120.

Smyth J, Bowman A, Perren T, et al. Glutationul reduce toxicitatea și îmbunătățește calitatea vieții femeilor diagnosticate cu cancer ovarian tratate cu cisplatină: rezultatele unui studiu dublu orb, randomizat. Ann Oncol. 1997;8:569-573.

Hu Y, Chen Y, Zhang Y, și colab. Rolul protector al seleniului asupra toxicității regimului de chimioterapie care conține cisplatină la pacienții cu cancer. Biol Oligoelem Res. 1997;56:331-341.

Bokemeyer C, Fels LM, Dunn T și colab. Silibinina protejează împotriva nefrotoxicității induse de cisplatină fără a compromite activitatea antitumorală a cisplatinei sau ifosfamidei. Br J Cancer. 1996;74:2036-2041.

Kurbacher CM, Wagner U, Kolster B,

et al. Acidul ascorbic (vitamina C) îmbunătățește activitatea antineoplazică a doxorubicinei, cisplatinei și paclitaxelului în celulele carcinomului mamar uman in vitro. Cancer Lett. 1996;103:183-189.

Borghardt J, Rosien B, Gortelmeyer R, et al. Efectele unui preparat de peptide splinei ca terapie de susținere la pacienții inoperabili cu cancer de cap și gât. Arzneimittelforschung. 2000;50:178-184.

Kobayashi Y, Kariya K, Saigenji K și colab. Îmbunătățirea activității anti-cancer a cisdiamindicloroplatinei de către polizaharida legată de proteine a Coriolus versicolor QUEL (PS-K) in vitro. Cancer Biother. 1994;9:351-358.

Chinery R, Brockman J, Peeler M, et al. Antioxidanții sporesc citotoxicitatea agenților chimioterapeutici în cancerul colorectal: o inducție independentă de p53 a p21WAF1/CIP1 prin C/EBPbeta. Nat Med. 1997;3:1233-1241.

Adeyamo D, Imtiaz F, Toffa S, et al. Antioxidanții sporesc susceptibilitatea celulelor carcinomului de colon la 5-fluorouracil prin creșterea inducției proteinei bax. Cancer Lett. 2001;164:77-84.

Molina R, Fabian C, Slavik M, et al. Inversarea eritrodisesteziei palmo-plantare (PPE) de către B6 fără pierderea răspunsului la pacienții cu cancer de colon care primesc 200 mg/m2/zi continuu 5-FU (rezumat). Proc Am Soc Clin Oncol. 1987;6:90.

Rouse K, Nwokedi E, Woodliff JE, et al. Glutamina mărește selectivitatea chimioterapiei prin modificări ale metabolismului glutationului. Ann Surg. 1995;221:420-426.

Nagai Y, Horie T, Awazu S. Vitamina A, un modulator biochimic util capabil să prevină afectarea intestinală în timpul tratamentului cu metotrexat. Pharmacol Toxicol. 1993;73:69-74.

Savarese D, Boucher J, Corey B. Tratamentul cu glutamină al mialgiilor și artralgiilor induse de paclitaxel. J Clin Oncol. 1998;16:3918-3919.

Menendez JA, del Mar Barbacid M, Montero S, et al. Efectele acidului gammalinolenic asupra citotoxicității paclitaxelului în celulele cancerului de sân uman. Eur J Cancer. 2001;37:402-413.

Kony SJ, de Vathaire F, Chompret A, et al. Radiațiile și factorii genetici în riscul apariției unui al doilea neoplasme maligne după un prim cancer în copilărie. Lancet. 1997;350:91-95.

Lissoni P, Meregalli S, Nosetto L, et al. Creșterea timpului de supraviețuire în glioblastoamele cerebrale printr-o strategie radioendocrină cu radioterapie plus melatonină, comparativ cu radioterapia în monoterapie. Oncologie. 1996;53:43-46.

van Rijn J, van den Berg J. Flavonoidele ca potențiatori ai leziunilor celulare induse de raze X în celulele hepatomului. Clin Cancer Res. 1997;3:1775-1779.

Devi PU. Withania somnifera Dunal (Ashwagandha): sursă potențială de plante a unui medicament promițător pentru chimioterapia și radiosensibilizarea cancerului. Indian J Exp Biol. 1996;34:927-932.

Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y,

et al. Efectul krestinului (PSK) ca tratament adjuvant asupra prognosticului după radioterapia radicală la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici. Anticancer Res. 1993;13:1815-1820.

Lund EL, Quistorff B, Spang-Thomsen M, et al. Efectul radioterapiei asupra cancerului pulmonar cu celule mici este redus de aportul de ubichinonă. Folia Microbiol (Praha). 1998;43:505-506.

Kagerud A, Peterson HI. Tocferol în iradierea neoplasmelor experimentale. Acta Radiol Oncol. 1981;20:97-100.

Okunieff P, Suit H. Modificarea sensibilității la radiații la toxicitate și efectele medicamentului combinate ale acidului ascorbic cu misonidazolul in vivo pe fibrosarcoamele murine FSaII. J Natl Cancer Inst. 1987;79:377-381.

Wanamarta AH, van Rijn J, Blank LE, et al. Efectul N-acetilcisteinei asupra acțiunii antiproliferative a razelor X sau a bleomicinei în celulele tumorale pulmonare umane cultivate. J Cancer Res Clin Oncol. 1989;115:340-344.

Birdsall TC, Cain L, Martin J, et al. Efectul tratamentului naturist și al suplimentelor nutriționale asupra răspunsului tumorii, controlului și supraviețuirii la pacienții cu cancer de prostată tratați cu radioterapie (rezumat). J Clin Oncol. 2009;27(suppl):e16088.

Rupnow BA, Murtha AD, Alarcon RM, et al. Dovezi directe că apoptoza îmbunătățește răspunsurile tumorale la radioterapia fracționată. Cancer Res. 1998;58:1779-1784.

Klimberg V, McClellan J, Organ Jr CH. Lectorat onorific. Glutamina, cancer și terapia acestuia. Am J Surg.

1996;172:418-424.

Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ,

et al. Glutamina profilactică protejează mucoasa intestinală de leziunile cauzate de radiații. Cancer. 1990;66:62-68.

Storm HM, Oh SY, Kimnler BF și colab. Radioprotecția șoarecilor prin squalen alimentar. Lipidele. 1993;28:555-559.

Pommier P, Gomez F, Sunyach MP și colab. Studiu randomizat de fază III cu Calendula officinalis comparativ cu trolamină pentru prevenirea dermatitei acute în timpul iradierii pentru cancerul de sân. J Clin Oncol. 2004;22:1447.

Labriola D, Livingston R. Interacțiuni posibile între antioxidanții dietetici și chimioterapie. Oncologie (Huntingt). 1999;13:1003-1008.

Lamson DW, Brignall MS. Antioxidanți în terapia cancerului; acțiunile și interacțiunile lor cu terapiile oncologice. Altern Med Rev. 1999;4:304-329.

Lamson DW, Brignall MS. Antioxidanții și terapia cancerului II: ghid rapid de referință. Altern Med Rev. 2000;5:152-163.

Prasad KN, Kumar A, Kochupillai V,

et al. Doze mari de vitamine antioxidante: ingrediente esentiale in imbunatatirea eficacitatii chimioterapiei standard. J Am Coll Nut. 1999;18:13-25.

Block K, Koch A, Mead M și colab. Re: Ar trebui evitată administrarea suplimentară de antioxidanți în timpul chimioterapiei și radioterapiei?

J Natl Cancer Inst. 2009;101:124-125: răspunsul autorului 125-126.

Block KI, Koch AC, Mead MN, et al. Impactul suplimentării cu antioxidanți asupra toxicității chimioterapeutice: o revizuire sistematică a dovezilor din studiile controlate randomizate. Int J Cancer. 2008;123:1227-1239.

Block KI, Koch AC, Mead MN, et al. Impactul suplimentării cu antioxidanți asupra eficacității chimioterapeutice: o revizuire sistematică a dovezilor din studiile controlate randomizate. Cancer Treat Rev. 2007;33:407-418.

Weinberg RA. Cum apare cancerul. Sci Am. 1996;275:62-70.

Lowe SW, Ruley HE, Jacks T și colab. Apoptoza dependentă modulează citotoxicitatea agenților anticancer. Celulă. 1993;74:957-967.

Weijl NI, Cleton FJ, Osanto S. Radicalii liberi și antioxidanți în toxicitatea indusă de chimioterapie. Cancer Treat Rev. 1997;23:209-240.

Senturker S, Tschirret-Guth R, Morrow J, et al. Inducerea apoptozei de către medicamentele chimioterapeutice fără generarea de specii reactive de oxigen. Arch Biochem Biophys. 2002;397:262-272.

Shacter E, Williams J, Hinson R, et al. Stresul oxidativ interferează cu chimioterapia cancerului: inhibarea apoptozei și fagocitozei celulelor limfomului. Sânge. 2000;96:307-313.

Beinert T, Binder D, Oehm C, et al. Dovezi suplimentare pentru reglarea în creștere a factorului de creștere endotelial vascular indus de oxidant în lichidul de lavaj bronhoalveolar al pacienților cu cancer pulmonar supuși radio-chimioterapie. J Cancer Res Clin Oncol. 2000;6:352-356.

Societatea Americană de Oncologie Clinică (ASCO) a 45-a întâlnire anuală: Rezumate CRA508 și CRA509. Mineralele precum calciul pot interfera cu absorbția intestinală a medicamentelor precum tiroida și xeloda. Inhibitorii p-glicoproteinei pot afecta, de asemenea, nivelurile de medicamente în moduri imprevizibile. Prezentat la 30 mai 2009.

Donaldson MS. Nutriție și cancer: o revizuire a dovezilor pentru o dietă împotriva cancerului. Nutr J. 2004;3:19-40.

Murray M, Birdsall T, Pizzorno JE, et al. Cum să preveniți și să tratați cancerul cu medicamente naturiste. New York: Riverhead Books; 2002.

Ornish D, Weidner G, Fair WR și colab. Schimbările intensive ale stilului de viață pot afecta progresia cancerului de prostată. J Urol. 2005;174:1065-1069:discuție 1069-1070.

CAPITOLUL 51

Candidoza cronică

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

În ultimii 30 de ani, creșterea excesivă în tractul gastrointestinal (GI) al drojdiei de obicei benigne Candida albicans a devenit din ce în ce mai recunoscută ca un sindrom medical complex cunoscut sub numele de candidoză cronică sau sindromul de drojdie. nervos, iar sistemul imunitar fiind cel mai susceptibil.3

Deși candidoza cronică a fost definită clinic de mult timp, publicul și mulți medici au devenit conștienți de amploarea problemei până când Orion Truss a publicat The Missing Diagnosis și William Crook a publicat The Yeast Connection.1,2

p CONSIDERAȚII GENERALE

În mod normal, C. albicans trăiește armonios în pliurile și crăpăturile interioare calde ale tractului digestiv (și tractului vaginal la femei). Cu toate acestea, atunci când această drojdie crește excesiv, mecanismele sistemului imunitar sunt epuizate sau când căptușeala normală a tractului intestinal este deteriorată, organismul poate absorbi celulele de drojdie, particulele de celule de drojdie și diverse toxine.3 Ca urmare, poate exista o întrerupere semnificativă a proceselor corpului, ducând la dezvoltarea „sindromului de drojdie".

Acest sindrom este, în general, caracterizat de pacienții care spun că „se simt rău peste tot". Oboseala, alergiile, funcționarea defectuoasă a sistemului imunitar, depresia, sensibilitățile chimice și tulburările digestive sunt doar câteva dintre simptomele pe care le pot prezenta pacienții cu sindrom de drojdie.3

Pacientul tipic cu drojdie este de sex feminin, deoarece femeile au de opt ori mai multe șanse de a experimenta sindromul de drojdie în comparație cu bărbații din cauza efectelor estrogenului, pilulelor anticoncepționale și numărului mai mare de prescripții pentru antibiotice (Caseta 51-1).4

Factori cauzali

Candidoza cronică este un exemplu clasic de afecțiune „multifactorială", așa cum se arată în Caseta 51-2. Prin urmare, cel mai eficient tratament presupune abordarea și corectarea factorilor care predispun la creșterea excesivă a C. albicans. Implică mult mai mult decât uciderea drojdiei cu agenți antifungici, fie sintetici sau naturali.

Antibiotice

Utilizarea prelungită a antibioticelor este considerată a fi cel mai important factor în dezvoltarea candidozei cronice în majoritatea cazurilor. Antibioticele, prin suprimarea bacteriilor intestinale normale care previn creșterea excesivă a drojdiei și suprimarea sistemului imunitar, promovează puternic creșterea excesivă a Candida.

Există puține argumente că, atunci când sunt utilizate în mod corespunzător, antibioticele salvează vieți. Cu toate acestea, există, de asemenea, puține argumente conform cărora antibioticele sunt suprautilizate în mod serios. Deși utilizarea adecvată a antibioticelor are sens medical, ceea ce nu are sens este dependența de ele pentru afecțiuni precum acneea, infecțiile recurente ale vezicii urinare, infecțiile cronice ale urechii, sinuzita cronică, bronșita cronică și durerile de gât nonbacteriene. Bazarea pe antibiotice în tratamentul acestor afecțiuni nu are sens, deoarece fie antibioticele oferă rareori beneficii, fie aceste afecțiuni sunt tratate eficient cu măsuri naturale.

CASETA 51-1 Profilul pacientului cu candidoză cronică tipică

CASETA 51-2 Factori predispozanți la creșterea excesivă a Candida albicans

Scăderea secrețiilor digestive

Factori dietetici

Imunitatea afectată

Deficiență de nutrienți

Medicamente (în special antibiotice)

Funcție hepatică afectată

Stările de boală subiacente

Flora intestinală alterată

Utilizarea prelungită a antibioticelor

Sindroame legate de sindromul de drojdie

În cele din urmă, „sindromul de drojdie" va fi probabil înlocuit cu un termen mai cuprinzător, care să includă creșterea excesivă a bacteriilor din intestinul subțire și sindromul intestinului permeabil. Ambele afecțiuni sunt adesea asociate cu creșterea excesivă a C. albicans și pot produce simptome identice cu sindromul de drojdie. Pentru o discuție suplimentară despre creșterea excesivă a bacteriilor din intestinul subțire și sindromul intestinului permeabil, a se vedea capitolele 10 și 20.

p DIAGNOSTIC

Chestionar

Una dintre cele mai utile metode de screening pentru determinarea probabilității de apariție a bolilor legate de drojdie este un chestionar cuprinzător (vezi Anexa 1).

Deși chestionarul Candida poate ajuta, cea mai bună metodă de diagnosticare a candidozei cronice este evaluarea clinică de către un medic cu cunoștințe despre bolile legate de drojdie. Mai mult ca sigur, modul în care medicul va diagnostica sindromul de drojdie se va baza pe judecata clinică dintr-un istoric medical detaliat și un chestionar pentru pacient. El sau ea poate folosi, de asemenea, tehnici de laborator, cum ar fi culturi de scaun pentru C. albicans și măsurarea nivelurilor de anticorpi la C. albicans sau antigenele C. albicans din sânge. Deși aceste examinări de laborator sunt instrumente utile de diagnosticare, ele ar trebui folosite pentru a confirma diagnosticul. Cu alte cuvinte, diagnosticul se face cel mai bine prin evaluarea istoricului pacientului și a tabloului clinic.

Analiza cuprinzătoare a scaunului digestiv

În loc să cultive pur și simplu o probă de scaun pentru prezența C. albicans, analiza cuprinzătoare a scaunului digestiv (CDSA) este mai utilă din punct de vedere clinic (discutată în detaliu în Capitolul 27). Această baterie de teste de laborator de diagnostic integrat evaluează digestia, funcția intestinală, mediul intestinal și absorbția prin examinarea atentă a scaunului. Este un instrument util în determinarea tulburărilor digestive care este probabil să fie factorul de bază responsabil pentru creșterea excesivă a C. albicans. În plus, CDSA poate determina că simptomele nu sunt legate de creșterea excesivă a C. albicans, ci mai degrabă de condiții precum creșterea excesivă a bacteriilor din intestinul subțire și sindromul intestinului permeabil.

Nivelurile de anticorpi și antigen

O altă metodă de laborator pentru a confirma prezența creșterii excesive a C. albicans este măsurarea nivelului de anticorpi la Candida sau a nivelului de antigene din sânge.3,5 Cu toate acestea, aceste teste sunt rareori necesare, deoarece rezultatele de obicei confirmă doar ceea ce dezvăluie istoricul pacientului, examenul fizic și CDSA. Prin urmare, testul nu schimbă cursul acțiunii. Cu toate acestea, unii pacienți și medici pot dori confirmarea faptului că C. albicans este un factor responsabil în ecuația de sănătate a pacientului. În această situație, studiile de sânge pot fi de ajutor și pot fi folosite și ca modalitate de monitorizare a terapiei.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

O abordare cuprinzătoare este mai eficientă în tratarea candidozei cronice decât simpla încercare de a ucide C. albicans cu un medicament sau un agent natural anti-C. albicans. Medicamente precum nistatina, ketoconazolul și Diflucan, precum și diverși agenți naturali anti-C. albicans, produc rareori rezultate semnificative pe termen lung, deoarece nu reușesc să abordeze factorii care stau la baza care promovează creșterea excesivă a C. albicans. Abordarea farmaceutică este un pic ca a încerca să pliviți o grădină prin simpla tăiere a buruienilor, în loc să le scoateți de la rădăcini. Cu toate acestea, în multe cazuri este util să se încerce eradicarea C. albicans din sistem, de preferință cu ajutorul terapiilor naturale

anti- C. albicans, cum ar fi preparatele cu acid caprilic cu eliberare temporizată, preparatele cu ulei volatil acoperite enteric sau preparatele cu usturoi proaspăt. O cultură de scaun ulterioară și determinarea antigenului C. albicans vor confirma dacă C. albicans a fost eliminat. Dacă are și simptomele sunt încă evidente, este probabil ca simptomele pe care le experimentează pacienții să nu aibă legătură cu o creștere excesivă a C. albicans. Simptome similare cu cele atribuite candidozei cronice pot fi cauzate de creșterea excesivă a bacteriilor din intestinul subțire. În acest scenariu, enzimele pancreatice și plantele care conțin berberină, cum ar fi sigiliu de aur, pot fi de ajutor.

Pe lângă utilizarea agenților naturali pentru eradicarea C. albicans, este important să se abordeze factorii predispozanți, să se recomande o dietă de control al C. albicans și să se susțină diferite sisteme ale corpului în funcție de nevoile individuale ale pacientului.

Dieta

O serie de factori dietetici par să promoveze creșterea excesivă a C. albicans. Cei mai importanți factori sunt un aport ridicat de zahăr, lapte și alte produse lactate; alimente care conțin un conținut ridicat de drojdie sau mucegai; și alergii alimentare.

Zahăr

Zahărul este principalul nutrient al C. albicans. Este bine acceptat că restricția aportului de zahăr este o necesitate absolută în tratamentul candidozei cronice. Majoritatea pacienților se descurcă bine evitând pur și simplu zahărul rafinat și cantitățile mari de miere, sirop de arțar și suc de fructe.1-4

Lapte și alte produse lactate

Mai multe motive pentru a restricționa sau elimina aportul de lapte la pacienții cu candidoză cronică sunt următoarele:

Conținutul ridicat de lactoză promovează creșterea excesivă a Candida.

Laptele este unul dintre cei mai frecventi alergeni alimentari.

Laptele poate conține urme de antibiotice, care pot perturba și mai mult flora bacteriană gastro-intestinală și pot favoriza creșterea excesivă a Candida.1'4

Alimente care conțin mucegai și drojdie

Mulți experți recomandă, în general, persoanelor cu candidoză cronică să evite alimentele cu un conținut ridicat de drojdie sau mucegai, inclusiv băuturile alcoolice, brânzeturile, fructele uscate și alunele. Deși mulți pacienți cu candidoză cronică pot tolera aceste alimente, credem că este totuși o idee bună să le eliminăm din dietă. Cel puţin ar trebui evitate până când situaţia este sub control.1'4

Alergii alimentare

Alergiile alimentare sunt o altă descoperire frecventă la pacienții cu sindrom de drojdie.3 Testele imunosorbente legate de enzime, care determină atât alergiile alimentare mediate de imunoglobulina-E, cât și de imunoglobulina-G, sunt adesea utile în identificarea alergiilor alimentare.

hipoclorhidrie

Un pas important în tratarea candidozei cronice în multe cazuri este îmbunătățirea secrețiilor digestive. Acidul clorhidric gastric, enzimele pancreatice și bila, toate inhibă creșterea excesivă a C. albicans și împiedică pătrunderea acestuia în suprafețele absorbante ale intestinului subțire. Scăderea secreției oricăreia dintre aceste componente digestive importante poate duce la creșterea excesivă a C. albicans în tractul gastro-intestinal. Prin urmare, restabilirea secrețiilor digestive normale prin utilizarea suplimentării de acid clorhidric, enzime pancreatice și substanțe care promovează fluxul biliar este critică în tratamentul candidozei cronice. CDSA poate oferi informații valoroase în identificarea factorului cel mai important.

Persoanele care iau medicamente antiulceroase precum Tagamet (cimetidină) și Zantac (ranitidină) dezvoltă de fapt creșterea excesivă a C. albicans în stomac.6 Această apariție subliniază importanța acidului clorhidric în prevenirea creșterii excesive a C. albicans. Restabilirea nivelurilor adecvate de acid gastric prin suplimente de acid clorhidric este adesea destul de utilă în candidoza cronică.

Enzimele pancreatice pot fi, de asemenea, utile în tratamentul candidozei cronice. Pe lângă faptul că sunt necesare pentru digestia proteinelor, proteazele îndeplinesc câteva alte funcții importante. Proteazele sunt în mare parte responsabile pentru menținerea intestinului subțire liber de paraziți (inclusiv bacterii, drojdie, protozoare și viermi intestinali).7,8 Lipsa proteazelor sau a altor secreții digestive crește foarte mult riscul unei persoane de a avea o infecție intestinală, inclusiv infecții cronice cu C. albicans ale tractului gastrointestinal.

Creșterea imunității

Infecțiile recurente sau cronice, inclusiv candidoza cronică, sunt caracterizate de un sistem imunitar deprimat. Ceea ce face dificil pentru acești oameni să depășească candidoza cronică este un ciclu repetitiv - un sistem imunitar compromis duce la infecție, iar infecția duce la deteriorarea sistemului imunitar, slăbind și mai mult rezistența.

Importanța unei funcții imunitare sănătoase care protejează împotriva creșterii excesive a C. albicans este bine cunoscută de orice medic care a văzut un pacient care a dobândit sindromul imunodeficienței (SIDA) sau ia medicamente care suprimă sistemul imunitar. În ambele cazuri, creșterea excesivă severă a C. albicans este o caracteristică distinctă. Apariția creșterii excesive a C. albicans în aceste condiții oferă dovezi considerabile că atingerea unei funcții imune mai bune este absolut esențială la pacientul cu candidoză cronică.

În plus, pacienții cu candidoză cronică au adesea alte infecții cronice, probabil din cauza unui sistem imunitar deprimat. În mod obișnuit, această deprimare a funcției imune este legată de scăderea funcției timusului care se prezintă în primul rând ca imunitate mediată celulară deprimată. Deși testele de laborator costisitoare pot documenta această depresie, este mai bine să ne bazăm pe istoricul infecțiilor virale repetate (inclusiv răceala comună), focare de herpes labial sau herpes genital și infecții prostatice (bărbați) sau vaginale (femei).

Cauzele funcției imune deprimate în candidoză

Pacientul cu candidoză cronică este de obicei blocat într-un cerc vicios (Figura 51-1). În ceea ce privește sistemul imunitar, un eveniment declanșator, cum ar fi utilizarea de antibiotice sau deficiența de nutrienți (caseta 51-3) poate duce la suprimarea imunității, permițând C. albicans să crească excesiv și să devină mai ferm înrădăcinat în mucoasa tractului gastro-intestinal. Odată ce organismul se atașează de celulele intestinale, el concurează cu celula și, în cele din urmă, cu întregul corp pentru nutriție - potențial furând organismul de nutriția vitală. În plus, C. albicans secretă un număr mare de micotoxine și antigene.9,10 C. albicans este denumit organism „poliantigenic" deoarece au fost identificați mai mult de 79 de antigene distincte. Din cauza

CASETA 51-3 Declanșatoare ale imunității afectate în candidoză

Utilizarea antibioticelor

Utilizarea corticosteroizilor

Alte medicamente care suprimă sistemul imunitar

Deficiență de nutrienți

Alergii alimentare

Dieta bogata in zahar

Stres

acest număr imens de antigeni, o creștere excesivă a C. albicans taxează foarte mult sistemul imunitar.

Restabilirea funcției imune corespunzătoare

Restabilirea funcției imune adecvate este unul dintre obiectivele cheie în tratamentul candidozei cronice. Nu există un singur glonț magic care să restabilească imediat funcția imunitară la pacienții cu candidoză cronică. În schimb, se utilizează o abordare cuprinzătoare care implică stilul de viață, managementul stresului, exerciții fizice, dietă, suplimente nutriționale, terapie glandulară și utilizarea medicamentelor pe bază de plante.

Poate cea mai eficientă intervenție în restabilirea unui sistem imunitar sănătos este utilizarea măsurilor menite să îmbunătățească funcția timusului. Remisia clinică a candidozei orale s-a dovedit a fi dependentă în mod critic de funcția celulelor T.11,12 Nu este surprinzător, candidoza orală apare la aproximativ 90% dintre persoanele pozitive cu virusul imunodeficienței umane. Se presupune că îmbunătățirea imunității mediate de timus este esențială și în remisiunea candidozei cronice. Promovarea activității optime a glandei timus implică următoarele:

Prevenirea involuției sau contracției timice prin asigurarea unui aport alimentar adecvat de nutrienți antioxidanti, cum ar fi caroteni, vitamina C, vitamina E, zinc și seleniu

Utilizarea nutrienților care sunt necesari în fabricarea sau acțiunea hormonilor timici

Promovarea detoxifierii

Pacienții cu candidoză cronică prezintă, de obicei, multiple sensibilități chimice și alergii, un indicator că reacțiile de detoxifiere sunt stresate. Prin urmare, funcția lor hepatică trebuie susținută. Îmbunătățirea sănătății ficatului și promovarea detoxifierii pot fi unul dintre cei mai critici factori în tratamentul cu succes al candidozei.

Afectarea ficatului este adesea un factor de bază al candidozei cronice, precum și al oboselii cronice. Atunci când ficatul este chiar ușor deteriorat de toxinele chimice, funcția imunitară este grav compromisă.

Efectul de suprimare a sistemului imunitar al leziunilor hepatice nevirale a fost demonstrat în mod repetat în studii experimentale pe animale și studii pe oameni. De exemplu, atunci când ficatul unui șobolan este deteriorat de o toxină chimică, funcția imunitară este grav împiedicată.13 Leziunile hepatice sunt, de asemenea, legate de creșterea excesivă a C. albicans, așa cum este evident în studiile cu șoareci care demonstrează că atunci când ficatul este chiar ușor deteriorat, C. albicans străbate corpul14.

O abordare rațională pentru a ajuta la detoxifierea organismului implică următoarele:

O dietă axată pe fructe și legume proaspete, cereale integrale, leguminoase, nuci și semințe

Un stil de viață sănătos, inclusiv evitarea alcoolului și exerciții fizice regulate

Un supliment multiplu de vitamine și minerale de mare potență

Formule lipotrope și silimarină pentru a proteja ficatul și a îmbunătăți funcția hepatică

Un post de 3 zile la schimbarea fiecărui anotimp

Dacă oricare dintre factorii din Caseta 51-4 se aplică pacientului, îmbunătățirea detoxificării este un obiectiv terapeutic major.

Factori lipotropi

Nutrienții colină, betaină și metionină sunt adesea benefice în îmbunătățirea funcției hepatice și a reacțiilor de detoxifiere. Acești compuși, denumiți agenți lipotropi, promovează fluxul de grăsime și bilă către și dinspre ficat. În esență, ele produc un efect „decongestionant” asupra ficatului și promovează îmbunătățirea ficatului

CASETA 51-4 Indicații ale necesității de detoxifiere

Mai mult de 20 lb supraponderali

Diabet

Prezența calculilor biliari

Istoricul consumului intens de alcool

Psoriazis

Utilizarea hormonilor steroizi naturali și sintetici

Steroizi anabolizanți

Estrogeni

Contraceptive orale

Expunere mare la anumite substanțe chimice sau medicamente

Solvenți de curățare

Pesticide

Antibiotice

Diuretice

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Hormonul tiroidian

Istoric de hepatită virală

funcția și metabolismul grăsimilor. Formulele care conțin agenți lipotropi sunt utile în îmbunătățirea reacțiilor de detoxifiere și a altor funcții hepatice. Formulele lipotropice au fost utilizate pentru o mare varietate de afecțiuni de către medicii orientați spre nutriție, inclusiv o serie de afecțiuni hepatice, cum ar fi hepatita, ciroza și bolile hepatice induse de chimicale. Doza zilnică ar trebui să fie de 1000 mg de colină și 1000 mg de metionină sau cisteină sau ambele.

Formulele lipotrope par să mărească nivelurile a două substanțe hepatice importante: S-adenosil-metionina, compusul lipotrop major din ficat și glutation, unul dintre compușii majori de detoxifiere din ficat.15,16.

Promovarea eliminării

Pe lângă susținerea directă a funcției hepatice, detoxifierea adecvată implică și promovarea eliminării adecvate. O dietă care se concentrează pe alimente vegetale bogate în fibre ar trebui să fie suficientă pentru a promova o eliminare adecvată prin furnizarea unei cantități ample de fibre alimentare. Dacă este nevoie de sprijin suplimentar, pot fi prescrise formule de fibre. Aceste formule sunt compuse din fibre vegetale naturale derivate din semințe de psyllium, alge, agar, pectină și gume de plante precum karaya și guar. Alternativ, ele pot fi polizaharide semisintetice purificate, cum ar fi metilceluloza și carboximetilceluloza de sodiu. Laxativele care conțin psyllium sunt cele mai populare și de obicei cele mai eficiente. Formulele cu fibre se apropie cel mai mult de mecanismul natural care promovează mișcarea intestinală. În tratamentul candidozei, trebuie recomandate 3 până la 5 g de fibre solubile la culcare, mai ales dacă se folosesc terapii anti-drojdie, pentru a se asigura că celulele moarte de drojdie sunt excretate și nu absorbite.

Probioticele

Flora intestinală joacă un rol major în sănătatea gazdei, în special în lupta împotriva infecției tractului gastrointestinal.17,18 Flora intestinală este strâns implicată în starea nutrițională a gazdei și afectează funcția sistemului imunitar, metabolismul colesterolului, carcinogeneza și îmbătrânirea. Datorită importanței Lactobacillus acidophilus și Bacterium bifidum pentru sănătatea umană, suplimentele probiotice pot fi utilizate pentru a promova o stare generală de sănătate bună. Cu toate acestea, probioticele au mai multe utilizări specifice. Cele patru utilizări principale legate de candidoza cronică sunt promovarea unui mediu intestinal adecvat, terapia postantibiotică, infecțiile vaginale cu drojdie și infecțiile tractului urinar.

Doza unui supliment comercial probiotic se bazează pe numărul de organisme vii. Ingerarea a 5 până la 10 miliarde de celule viabile de L. acidophilus sau B. bifidum zilnic este o doză suficientă pentru majoritatea oamenilor. Cantitățile care depășesc acestea pot induce tulburări ușoare ale GI, în timp ce cantități mai mici pot să nu poată coloniza tractul GI.

Consultați capitolele 115 și 116 pentru o discuție mai cuprinzătoare despre acești agenți utili.

Agenți naturali anti-drojdie

O serie de agenți naturali și-au dovedit activitate împotriva C. albicans. Totuși, în loc să se bazeze pe acești agenți ca terapie primară, este important să se abordeze factorii care predispun la candidoza cronică, în special lipsa acidului clorhidric sau a enzimelor pancreatice. Cele cinci abordări pe care ne simțim cel mai confortabil să le recomandăm ca agenți naturali împotriva C. albicans sunt următoarele:

Acid caprilic

Plante care conțin berberină

Usturoi

Preparate de ulei volatil cu acoperire enterică

Propolis

Majoritatea, dar nu toți, pacienții pot obține beneficii din agenții naturali descriși aici, mai degrabă decât din abordarea medicamentoasă. Folosirea oricărei terapii anti-drojdie eficace în sine are ca rezultat probabil reacția Herxheimer („dipariție") datorită uciderii rapide a organismului și absorbției ulterioare a cantităților mari de toxine de drojdie, particule celulare și antigene. Reacția Herxheimer se referă la o agravare a simptomelor ca urmare a acestei morții. Reacția Herxheimer poate fi minimizată prin următoarele măsuri:

Urmând recomandările dietetice cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a lua un agent anti-drojdie

Sprijinirea ficatului urmând recomandările făcute mai devreme

Începeți oricare dintre medicamentele anti-drojdie descrise anterior în doze mici și creșteți treptat dozele în decurs de 1 lună pentru a obține doza terapeutică completă

Acid caprilic

Acidul caprilic este un acid gras natural care a fost raportat a fi un compus antifungic eficient în tratamentul candidozei.19,20 Deoarece acidul caprilic este ușor absorbit în intestine, este necesar să se ia formule de acid caprilic cu eliberare temporizată sau acoperite enteric pentru a permite eliberarea treptată în întregul tract intestinal. 2000 mg cu mese.

Plante care conțin berberină

Plantele care conțin berberină includ sigiliu de aur (Hydrastis canadensis), arpaș (Berberis vulgaris), struguri din Oregon (Berberis aquifolium) și fire de aur (Coptis chinensis). Berberina, un alcaloid, a fost studiat pe larg atât în medii experimentale, cât și clinice pentru activitatea sa antibiotică. Berberina prezintă un spectru larg de activitate antibiotică, având activitate antibiotică împotriva bacteriilor, protozoarelor și ciupercilor, inclusiv C. albicans.2 2

Acțiunea antibiotică a Berberinei împotriva unora dintre acești agenți patogeni este de fapt mai puternică decât cea a antibioticelor utilizate în mod obișnuit pentru bolile cauzate de acești agenți patogeni. Plantele care conțin berberină trebuie luate în considerare în procesele infecțioase care implică organismele menționate anterior. Acțiunea berberinei în inhibarea C. albicans, precum și a bacteriilor patogene, previne creșterea excesivă a drojdiei, care este un efect secundar comun al utilizării antibioticelor.

Diareea este un simptom comun la pacienții cu candidoză cronică. Berberina a demonstrat o activitate antidiareică remarcabilă chiar și în cele mai severe cazuri. Rezultate clinice pozitive au fost demonstrate cu berberina în ameliorarea diareei în cazuri de holeră, amebiază, giardioză și alte cauze de infecție gastro-intestinală acută (de exemplu, Escherichia coli, Shigella, Salmonella și Klebsiella) și pot, de asemenea, ameliora diareea observată la pacienții cu candidoză cronică.

Doza oricărei plante care conține berberină ar trebui să se bazeze pe conținutul de berberină. Deoarece există o gamă largă de calitate în preparatele de sigiliu de aur, sunt preferate extractele standardizate. Dozele de trei ori pe zi sunt după cum urmează:

Rădăcină uscată sau infuzie (ceai), 2 până la 4 g

Tinctură (1:5), 6 până la 12 ml (1,5 până la 3 lingurițe)

Extract fluid (1:1), 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1 sau 8% până la 12% conținut de alcaloizi), 250 până la 500 mg

Rețineți că dozele recomandate pentru berberină ar fi de 25 până la 50 mg de trei ori pe zi sau o doză zilnică de până la 150 mg. Această doză este în concordanță cu intervalul de dozare din studiile clinice pozitive la pacienții cu infecții gastrointestinale. Pentru copii, este adecvată o doză bazată pe greutatea corporală. Doza zilnică ar fi echivalentul a 5 până la 10 mg de berberină/kg (2,2 lb) greutate corporală.

Berberina și plantele care conțin berberină sunt, în general, netoxice la dozele recomandate; cu toate acestea, plantele care conțin berberină nu sunt recomandate pentru utilizare în timpul sarcinii, iar dozele mai mari pot interfera cu metabolismul vitaminei B.36

Allium Sativum. Usturoiul a demonstrat o activitate antifungică semnificativă. Inhibarea C. albicans atât în studiile pe animale, cât și în eprubetă (in vitro) au arătat că este mai puternic decât nistatina, violetul de gențiană și alți șase agenți antifungici reputați.

Utilizarea clinică modernă a usturoiului include utilizarea preparatelor comerciale menite să ofere beneficiile usturoiului fără miros. Aceste preparate sunt preparate în așa fel încât alicina să nu se formeze până când tableta acoperită enteric este eliberată în intestinul subțire și gros.

Tratamentul candidozei cronice necesită o doză zilnică de cel puțin 10 mg alicină sau un potențial total al alicinei de 4000 mcg. Această cantitate este egală cu aproximativ un cățel (4 g) de usturoi proaspăt. Depășind această doză cu aceste preparate, de obicei, mirosul de usturoi este detectabil.

Uleiuri volatile acoperite enteric

Uleiurile volatile din oregano, cimbru, mentă și rozmarin sunt toți agenți antifungici eficienți. Un studiu a comparat antiC. efectul albicans al uleiului de oregano cu cel al acidului caprilic.40 Deși concentrația minimă inhibitorie a uleiului de oregano a fost mai mică de 0,1 mg/mL și supraviețuirea de 0,1% a C. albicans a avut loc la o concentrație de 45 mg/mL, concentrația minimă inhibitoare a acidului caprilic a fost mai mică de 500 mg/mL și 0,1% a supraviețuit la concentrație de 0,1% mg/mL. Aceste rezultate indică faptul că anti-C. Activitatea albicans a uleiului de oregano este de peste 100 de ori mai puternică decât acidul caprilic. Deoarece uleiurile volatile sunt absorbite rapid și asociate cu inducerea arsurilor la stomac, se recomandă o acoperire enterică pentru a asigura livrarea la intestinul subțire și gros. O doză eficientă pentru un preparat de ulei volatil acoperit enteric este de 0,2 până la 0,4 ml de două ori pe zi între mese.

Melaleuca Alternifolia. Uleiul de arbore de ceai este o altă opțiune, mai ales în tratamentul topic al infecțiilor cu Candida, cum ar fi afte sau infecție vaginală cu drojdie. Într-un studiu deschis, 27 de pacienți cu SIDA și candidoză orală refractari clinic la fluconazol au fost randomizați pentru a primi fie o soluție orală Melaleuca alternifolia pe bază de alcool, fie fără alcool, de 4 ori pe zi, timp de 2 până la 4 săptămâni. În general, 60% dintre pacienți au demonstrat un răspuns clinic la această soluție orală (șapte pacienți au fost vindecați și opt pacienți s-au îmbunătățit clinic) la evaluarea de 4 săptămâni.41

Propolis

Propolisul a demonstrat o activitate antimicrobiană considerabilă in vitro împotriva C. albicans, precum și o capacitate de a spori eficacitatea medicamentelor antifungice convenționale.42-45 Activitatea sa citotoxică împotriva C. albicans, împreună cu efectele sale de îmbunătățire a sistemului imunitar, fac din propolis un candidat puternic pentru tratamentul candidozei cronice.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Următoarea este o abordare cuprinzătoare pas cu pas pentru eliminarea cu succes a candidozei cronice.

Pasul 1. Identificați și abordați factorii predispozanți:

Eliminați utilizarea antibioticelor, steroizilor, medicamentelor imunosupresoare și a pilulelor contraceptive (cu excepția cazului în care există o necesitate medicală absolută)

Efectuați un CDSA

Urmați recomandările specifice dacă factorul predispozant identificabil este factorii dietetici, imunitatea afectată, funcția hepatică afectată sau o stare de boală subiacentă

Pasul 2. Recomandați dieta de control al C. albicans:

Elimina zaharurile rafinate si simple

Eliminați laptele și alte produse lactate

Eliminați alimentele cu un conținut ridicat de drojdie sau mucegai, inclusiv băuturi alcoolice, brânzeturi, fructe uscate, pepeni și alune

Eliminați toate alergiile alimentare cunoscute sau suspectate

Pasul 3. Oferiți suport nutrițional:

O formulă multiplă de vitamine și minerale de mare potență

Antioxidanți suplimentari

1 lingură de ulei de semințe de in pe zi

Pasul 4. Susține funcția imunitară:

Promovați o atitudine mentală pozitivă

Ajutați pacienții să facă față stresului prin predarea tehnicilor pozitive de stres

Se recomandă evitarea alcoolului, zahărului, fumatului și a nivelurilor crescute de colesterol, care pot afecta funcția imunitară

Recomand multă odihnă și somn bun

Urmați recomandările suplimentare oferite în Capitolul 56 despre Suportul imunitar.

Pasul 5. Promovați detoxifierea și eliminarea:

Se recomandă 3 până la 5 g dintr-o sursă de fibre solubile în apă, cum ar fi guma de guar, semințe de psyllium sau pectină pe timp de noapte

Dacă este necesar, recomandați factori lipotropi și silimarină pentru a îmbunătăți funcția hepatică

Pasul 6. Recomandați probiotice:

Doză: 5 până la 10 miliarde de celule viabile de L. acidophilus și B. bifidum zilnic

Pasul 7. Utilizați terapia adecvată împotriva drojdiei:

În mod ideal, utilizați suplimentele nutriționale sau pe bază de plante recomandate, sau ambele, pentru a ajuta la controlul împotriva creșterii excesive a drojdiei și pentru a promova o floră bacteriană sănătoasă.

Dacă este necesar, utilizați în mod corespunzător medicamentele prescrise pentru drojdie

Acești pași simpli ar trebui să aibă grijă de candidoza cronică în majoritatea cazurilor. Dacă un pacient urmează aceste linii directoare și nu reușește să obțină o îmbunătățire

semnificativă sau o rezoluție completă, este necesară o evaluare suplimentară pentru a determina dacă candidoza cronică este factorul de bază. Repetarea culturilor de scaun și a nivelurilor de antigen sunt adesea utile în acest scop. Dacă organismul nu a fost eradicat, se pot utiliza antibiotice mai puternice, pe bază de prescripție medicală, împreună cu celelalte recomandări generale.

REFERINȚE

Truss O. Diagnosticul lipsă. Birmingham, AL: http://www.missingdiagnosis.com, 1983.

Crook WG. Conexiunea cu drojdie. a 2-a ed. Jackson, TN: Cărți profesionale; 1984.

Kroker GF. Candidoza cronică și alergie. În: Brostoff J, Challacombe SJ, eds. Alergie și intoleranță alimentară. Philadelphia: WB Saunders; 1987:850872.

Crook WG. Legătura de drojdie și femeia. Jackson, TN: Cărți profesionale; 1995.

Bauman DS, Hagglund HE. Corelația dintre anumite plângeri cronice polisistem și un imunotest enzimatic cu antigenele Candida albicans. J Advancement Med. 1991;4:5-19.

Boero M, Pera A, Andriulli A, et al. Creșterea excesivă a Candida în sucul gastric la subiecții cu ulcer peptic pe termen scurt și lung tratament cu antagoniști ai receptorilor H2. Digestie. 1983;28:158-163.

Rubinstein E, Mark Z, Haspel J, et al. Activitatea antibacteriană a lichidului pancreatic. Gastroenterol. 1985;88: 927-932.

Sarker SA, Gyr K. Mecanisme de apărare non-imunologice ale intestinului. Intestin. 1992;33:987-993.

Iwata K. Toxine produse de Candida albicans. Contrib Microbiol Immunol. 1977;4:77-85.

Axelsen NH. Analiza precipitinelor umane de Candida prin imunoelectroforeză cantitativă: un model pentru analiza sistemelor complexe antigen-anticorp microbian. Scand J Immunol. 1976;5:177-190.

Farah CS, Elahi S, Drysdale K, et al. Rolul principal pentru limfocitele T CD4(+) în recuperarea din candidoza orofaringiană. Infectează Imun. 2002;70:724-731.

Fidel Jr PL. Imunitatea la Candida. Dis. orală. 2002;8(suppl 2):69-75.

Klein A, Pappas SC, Gordon P, et al. Efectul leziunilor hepatice nevirale asupra raportului ajutor/supresor al limfocitelor T. Clin Immunol Immunopathol. 1988;46:214-220.

Abe F, Nagata S, Hotchi M. Candidoza experimentală în leziunea ficatului. Micopatologie. 1987;100:37-42.

Barak AJ, Beckenhauer HC, Junnila M,

et al. Betaina alimentară promovează generarea hepatică de S-adenosilmetionină și protejează ficatul de infiltrarea grasă indusă de etanol. Alcool Clin Exp Res. 1993;17:552-555.

Zeisel SH, Da Costa KA, Franklin PD, et al. Colina, un nutrient esențial pentru oameni. FASEB J. 1991;5:2093-2098.

Isolauri E. Probiotice în boala umană. Am J Clin Nutr. 2001;73:1142S-116S.

Sullivan A, Nord CE. Locul probioticelor în infecțiile intestinale umane. Int J Agenți antimicrobi. 2002;20:313-319.

Keeney EL. caprilat de sodiu. Un tratament nou și eficient al moniliazei pielii și mucoaselor. Bull Johns Hopkins Hosp. 1946;78:333-339.

Neuhauser I, Gustus EL. Tratament de succes al moniliazei intestinale cu complex de rășini de acizi grași. Arch Intern Med. 1954;93:53-60.

Schwabe AD, Bennett LR, Bowman LP. Absorbția și oxidarea acidului octanoic la om. J Appl Physiol. 1964;19:335-337.

Hahn FE, Ciak J. Berberine. Antibiotice. 1976;3:577-588.

Amin AH, Subbaiah TV, Abbasi KM. Sulfat de berberină. Activitatea antimicrobiană, biotestul și modul de acțiune. Can J Microbiol. 1969;15:1067-1076.

Johnson CC, Johnson G, Poe CF. Toxicitatea alcaloizilor pentru anumite bacterii. II. Berberină, fizostigmină și sanguinarină. Acta Pharmacol Toxicol. 1952;8:71-78.

Kaneda Y, Torii M, Tanaka T, et al. Efectele in vitro ale sulfatului de berberină asupra creșterii Entamoeba histolytica, Giardia lamblia și Trichomonas vaginalis. Ann Trop Med Parasitol. 1991;85:417-425.

Subbaiah TV, Amin AH. Efectul sulfatului de berberină asupra Entamoeba histolytica. Natură. 1967;215:527-528.

Ghosh AK, Rakshit MM, Ghosh DK. Efectul clorurii de berberină asupra Leishmania donovani. Indian J Med Res. 1983;78:407-416.

Mahajan VM, Sharma A, Rattan A. Activitatea antimicotică a sulfatului de berberină. Un alcaloid dintr-o plantă medicinală indiană. Sabouraudia. 1982;20:79-81.

Gupte S. Utilizarea berberinei în tratamentul giardiozei. Am J Dis Copil. 1975;129:866.

Bhakat MP, Nandi N, Pal HK și colab. Studiu terapeutic al sulfatului de berberină în gastroenterita nespecifică. Indian Med J. 1974;68:19-23.

Kamat SA. Studiu clinic cu clorhidrat de berberină pentru controlul diareei în gastroenterita acută. J Assoc Physicians India. 1967;15:525-529.

Desai AB, Shah KM, Shah DM. Berberina în tratamentul diareei. Indian Pediatr. 1971;8:462-465.

Sharma R, Joshi CK, Goyal RK. Tanatul de berberină în diareea acută. Indian Pediatr. 1970;7:496-501.

Choudhry VP, Sabir M, Bhide VN. Berberină în giardioză. Indian Pediatr. 1972;9:143-146.

Rabbani GH, Butler T, Knight J, et al. Studiu controlat randomizat al terapiei cu sulfat de berberină pentru diareea cauzată de Escherichia coli enterotoxigenă și Vibrio cholerae. J Infect Dis. 1987;155:979-984.

Kowalewski Z, Mrozikiewicz A, Bobkiewicz T, et al. [Toxicitatea sulfatului de berberină.] Acta Pol Pharm. 1975;32:113-120. [în poloneză].

Moore GS, Atkins RD. Efectele fungicide și fungistatice ale unui extract apos de usturoi asupra ciupercilor asemănătoare drojdiei importante din punct de vedere medical. Micologia. 1977;69:341-348.

Sandhu DK, Warraich MK, Singh S. Sensibilitatea drojdiilor izolate din cazuri de vaginită la extractele apoase de usturoi. Mykosen. 1980;23:691-698.

Prasad G, Sharma VD. Eficacitatea tratamentului cu usturoi (Allium sativum) împotriva candidozei experimentale la pui. Br Vet J. 1980;136:448-451.

Stiles JC, Sparks W, Ronzio RA. Inhibarea Candida albicans de către oregano. J Appl Nutr. 1995;47:96-102.

Vazquez JA, Zawawi AA. Eficacitatea soluției orale de melaleuca pe bază de alcool și fără alcool pentru tratamentul candidozei orofaringiene refractare la fluconazol la pacienții cu SIDA. Testele HIV Clin. 2002;3:379-385.

Stepanovic S, Antic N, Dakic I, et al.

Activitatea antimicrobiană in vitro a propolisului și sinergia dintre propolis și medicamentele antimicrobiene. Microbiol Res. 2003;158:353-357.

Ota C, Unterkircher C, Fantinato V, et al. Activitatea antifungică a propolisului asupra diferitelor specii de Candida. Micoze. 2001;44:375-378.

D'Auria FD, Tecca M, Scazzocchio F, et al. Efectul propolisului asupra factorilor de virulență ai Candida albicans. J Chemother. 2003;15:454-460.

Martins RS, Pereira Jr ES, Lima SM și colab. Efectul extractului de propolis cu etanol comercial asupra creșterii in vitro a Candida albicans colectată de la pacienți brazilieni seropozitivi și HIV seronegativi cu candidoză orală. J Oral Sci. 2002;44:41-48.

CAPITOLUL 52

Fibre alimentare

Michael Lyon, BSc, MD

P INTRODUCERE

Antropologie

Cu posibila excepție a vânătorilor din era glaciară, majoritatea culturilor primitive consumau cantități foarte mari de fibre alimentare. Oamenii timpurii au obținut fibre în principal sub formă de fibre solubile din fructe, legume și legume rădăcinoase. Odată cu apariția cultivării cerealelor, dieta umană s-a mutat mai mult către fibre insolubile, care au efecte metabolice mai puțin benefice, în special în contextul unui aport mai mare de carbohidrați. Deși dieta originală a inuiților din nordul îndepărtat era, din punct de vedere caloric, foarte bogată în grăsimi animale și, într-o măsură mai mică, în proteine animale, aceștia și-au suplimentat în mod extensiv dieta cu fructe de pădure de sezon, rădăcini, diferite plante și alge marine; astfel, au consumat cantități relativ mari de fibre. Mai la sud, popoarele indigene au folosit pe scară largă numeroase alimente vegetale care au contribuit la un aport mare de fibre alimentare.1 În întreaga lume, există puține exemple de popoare

indigene a căror dietă tradițională nu a furnizat cantități foarte mari de fibre. Numai odată cu apariția prelucrării și rafinării alimentelor comerciale, dieta umană a fost atât de slabă în fibre alimentare.

Istorie

Deși trăim o renaștere contemporană a interesului medical în jurul fibrei, referirile la fibrele alimentare au existat de mult timp în literatura medicală în scrierile unor figuri istorice precum Hipocrate, medicul persan din secolul al IX-lea Hakim și frații Kellogg din Statele Unite. a început cu o campanie zeloasă instituită de misionarul chirurg, Denis Burkitt (de asemenea, descoperitorul limfomului Burkitt), începând cu începutul anilor 1970. De-a lungul carierei sale de 20 de ani în Africa, dr. Burkitt a observat o diferență dramatică în incidența multor boli, cum ar fi boala coronariană, diabetul, diverticuloza și calculii biliari în rândul membrilor tribului local. El a observat că africanii, în mare măsură agrari, consumau cantități foarte mari de fibre alimentare, adesea mai mult de 100 g/zi. El a stabilit că, ca urmare a acestei diete, timpul lor de tranzit al scaunului a fost mult mai rapid decât cel al occidentalilor, iar scaunele lor erau mai frecvente și mai voluminoase. Pe baza cercetărilor sale, el a lansat o campanie la nivel mondial pentru a crește gradul de conștientizare a importanței fibrelor alimentare în rândul profesioniștilor medicali și al publicului larg. Fără îndoială, zelul doctorului Burkitt a fost un factor important care a catalizat o adevărată revoluție în cercetarea fibrelor alimentare.3 În timpul campaniei lui Burkitt, contemporani precum Jenkins și colab.4 au publicat primele studii asupra conceptelor legate de fibre precum indicele glicemic. Astăzi, am început să recunoaștem mecanismele complexe prin care fibrele își exercită numeroasele efecte asupra sănătății, dincolo de impactul asupra laxării.

P FIBRA

Clasificare

În cea mai simplă definiție, fibrele alimentare sunt o polizaharidă fără amidon din alimentele vegetale (în cea mai mare parte) care este prost digerată de oameni. Pe baza unui raport recent de consens guvernamental, fibrele pot exista fie ca fibre alimentare (care apar în mod natural în alimente), fie ca fibre funcționale (adăugate în timpul procesării sau pregătirii alimentelor).5 Fibrele pot fi

fie insolubil, fie solubil în apă. Fibrele insolubile includ celuloză, hemiceluloză și lignine, în timp ce fibrele solubile includ diverse gume, pectine, [''-glucani, oligozaharide, dextrani rezistenți și amidon rezistent. Chitina și chitosanul sunt amino-polizaharide nedigerabile care se găsesc sau sunt derivate din exoscheletele artropodelor precum crabii și homarii, precum și pereții celulari ai majorității ciupercilor și ar putea fi considerate din punct de vedere funcțional drept fibre, deși nu sunt recunoscute ca fibre de majoritatea autorităților de reglementare. Distincția dintre fibrele solubile și cele insolubile se datorează proprietăților chimice ale fibrei, rezultând tendința acesteia de a absorbi apă. Diferite proprietăți fizico-chimice ale fibrei (vâscozitatea, capacitatea de reținere a apei, capacitatea

de schimb cationic, adsorbția materialelor organice și fermentabilitatea) sunt acum considerate a fi fundamentale pentru efectele sale fiziologice benefice. Institutul de Medicină a propus o nouă definiție a fibrelor alimentare care va cuprinde atât caracteristicile sale fizice, cât și efectele fiziologice la om.6 Vâscozitatea fibrei, capacitatea de reținere a apei și fermentabilitatea ei sunt determinanții principali ai efectelor fiziologice ale fibrei.

Clasificarea de reglementare a fibrelor variază considerabil în diferite țări. În Statele Unite, fibrele alimentare sunt definite mai degrabă pe baza metodelor analitice decât a caracteristicilor sale fizice sau fiziologice.

Surse

Dieta tipic occidentală este în mare parte lipsită de fibre alimentare, fiind compusă în principal din cereale rafinate și alte surse foarte digerabile de amidon, zahăr, diverse grăsimi și produse de origine animală. Copiii în special au de obicei deficit de fibre, cu aporturi zilnice deseori sub 5 g și aproape fără fibre solubile. La fel, mulți adulți din societatea occidentală consumă zilnic 5 până la 10 g de fibre, spre deosebire de cele 35 până la 50 g care sunt considerate dezirabile sau cel puțin minime pentru o sănătate optimă. În plus, deoarece majoritatea fibrelor din dieta occidentală sunt derivate din cereale, aportul de fibre vâscoase solubile este de obicei foarte inadecvat.

O dietă bazată pe alimente integrale care se concentrează pe un aport mare de legume și fructe, precum și cereale integrale nerafinate și leguminoase ar trebui să fie fundamentul unui stil de viață sănătos. Cu o dietă bazată pe alimente întregi, este sigur că aportul de fibre alimentare va crește substanțial.7 Din păcate, doar o minoritate a populației, în special copiii, este probabil să adopte o dietă cu alimente integrale oricând în viitorul apropiat. Din acest motiv, se depun eforturi pentru a stabili mijloace eficiente de fortificare a dietei occidentale cu fibre alimentare prin utilizarea diferitelor fibre ca aditivi sau ingrediente alimentare, precum și utilizarea suplimentelor de fibre ușor acceptate.

Efecte asupra sănătății

Există date epidemiologice și experimentale convingătoare care asociază numeroase tulburări, cel puțin parțial, cu lipsa de fibre alimentare. Boala cardiacă ischemică, accidentul vascular cerebral, ateroscleroza, diabetul de tip 2, supraponderalitatea și obezitatea, rezistența la insulină, hipertensiunea arterială, dislipidemia, precum și tulburările gastro-intestinale precum diverticuloza, boala colonului iritabil, cancerul de colon și colelitiaza, sunt doar câteva dintre multele afecțiuni care par a fi influențate de adecvarea fibrelor alimentare8.

Numeroase studii au demonstrat că anumite fibre scad răspunsul glicemic la alimente, favorizează sațietatea, scad colesterolul seric, promovează regularitatea intestinului, influențează pozitiv microflora colonică, oferă substraturi nutritive pentru celulele mucoasei colonice, îmbunătățesc funcția de barieră mucoasei, precum și sechestrează și elimină compușii dietetici și de mediu toxici și cancerigeni. Acestea și alte efecte

interacționează în mod constant pentru a crește sau a reduce dezvoltarea unei game largi de condiții de sănătate.

Fibrele dietetice vâscoase sunt acum în mod clar corelate cu moderarea concentrațiilor de glucoză și colesterol din sânge, golirea gastrică prelungită și timp de tranzit mai lent prin intestinul subțire.9 Dintre fibrele vâscoase, fermentabilitatea este asociată în principal cu funcția intestinului gros. Sursele de fibre fermentate rapid furnizează substraturi pentru producția de acizi grași cu lanț scurt (SCFA) de către microflora din intestinul gros, în timp ce sursele de fibre fermentate lent sau incomplet îmbunătățesc sănătatea intestinului prin promovarea laxării, reducerea timpului de tranzit colonic și creșterea greutății scaunului.10

P MECANISME DE ACȚIUNE A FIBRELOR DIETICE

Fibrele alimentare își exercită efectele printr-o interacțiune între proprietățile fizice pe care le conferă alimentelor, însoțite de o serie complexă de influențe microbiologice, biochimice și neurohormonale. Fibrele alimentare au o influență puternică asupra palatabilității alimentelor, influențând astfel comportamentul ingestiv. În stomac, fibrele afectează volumul și vâscozitatea alimentelor, ceea ce are un efect foarte semnificativ asupra sațietății. Acest efect „volumetric” asupra alimentelor promovează un sentiment de sațietate și o întârziere a golirii gastrice, care tinde să aibă ca rezultat în mod natural o scădere a aportului caloric. Diverse fibre diferă dramatic în capacitatea lor de a conferi volum și vâscozitate alimentelor. Familiarizarea cu utilizarea fibrelor solubile foarte vâscoase permite furnizorilor de servicii medicale să învețe pacienții să aleagă o strategie alimentară care promovează și menține sațietatea în timp ce consumă o dietă cu densitate calorică mai scăzută.

Vâscozitatea fibrei

Vâscozitatea legată de fibrele alimentare se referă la capacitatea unor polizaharide de a se îngroșa sau de a forma geluri atunci când sunt amestecate cu fluide, rezultată din încurcături fizice și interacțiuni hidrofile între constituenții polizaharidelor din lichid sau soluție.11 Gumele, pectinele și '-glucanii alcătuiesc majoritatea fibrelor dietetice vâscoase. Vâscozitatea pe care o fibră o conferă conținutului gastric și intestinal subțire este direct corelată cu capacitatea fibrei de a reduce răspunsul glicemic postprandial, de a promova sațietatea, de a scădea colesterolul seric și de a scădea acidul uric seric. În plus, acele fibre vâscoase care sunt în mare parte fermentate de microflora colonică exercită o gamă largă de efecte fiziologice prin producerea de SCFA (principalele substraturi energetice ale colonocitelor), promovarea populațiilor microbiene colonice benefice și creșterea hormonilor peptidici importanți derivați din intestin.

Vâscozitatea fibrei se măsoară cel mai bine prin metode care cuantifică frecarea internă a fibrei hidratate și capacitatea acesteia de a rezista curgerii. Vâscozitatea este de obicei exprimată în unități de milipascal secunde sau centipoise.14 Alți factori, cum ar fi stresul de forfecare (de exemplu, masticația, peristaltismul), pH-ul acid, diluția și componentele

chimice ale alimentelor determină vâscozitatea reală pe care o fibră o va conferi alimentelor mai degrabă decât doar vâscozitatea sa in vitro.

Conceptul de indice glicemic a apărut prin lucrările lui Jenkins și colab., deoarece au examinat impactul ingestiei de fibre vâscoase asupra toleranței la glucoză.15 Acum este general acceptat că indicele glicemic al unui aliment care conține carbohidrați este direct corelat cu vâscozitatea acelui aliment după ingestie.

Mai recent, un grup de cercetare a fost implicat în mai multe studii care au analizat efectele adăugării unei noi fibre funcționale foarte vâscoase (Polyglycoplex [PGX]) la diferite alimente asupra indicelui glicemic, colesterolului seric, foamete și sațietate la oamenii sănătoși. Noutatea acestei fibre se referă la vâscozitatea acesteia, care este mai mare decât cea a oricărei alte fibre astfel studiate. Spre deosebire de unele fibre vâscoase, cum ar fi psyllium, care nu sunt fermentate, PGX este foarte fermentabil și prebiotic.16 Această compoziție, făcută din glucomanan, alginat de sodiu și gumă xantan, este luată prin mai multe etape de procesare, iar fibra modificată rezultată este de aproximativ trei ori mai mare decât vâscozitatea glucomannanului, o vâscozitate naturală mai mare a rădăcinii de konjac care poate avea cea mai mare vâscozitate din rădăcina de konjac. orice fibră naturală. În plus, s-a demonstrat că PGX este o entitate moleculară nouă și stabilă, cu vâscozitate de câteva ori mai mare decât ingredientele sale constitutive, printr-o gamă largă de pH și condiții de stres pur și atunci când este adăugată la o varietate de alimente și băuturi. Vâscozitatea sa evoluează la câteva minute după hidratarea inițială, ceea ce face foarte ușor să consumi cantitățile mici necesare pentru a crea un mediu gastric foarte vâscos, ducând la efectele sale fiziologice rezultate.

Acest studiu a demonstrat că reduceri substanțiale ale glicemiei postprandiale împreună cu foamea redusă și sațietatea crescută pot fi obținute cu o cantitate foarte modestă din această fibră foarte vâscoasă. Aceste constatări susțin afirmația că vâscozitatea pe care o fibră o conferă conținutului gastric este mai importantă decât pur și simplu gramele de fibre consumate.19-23 Într-un studiu efectuat la șobolani Zucker Diabetic Fatty (ZDF), efectele dietelor suplimentate cu fibre nevâscoase, insolubile (celuloză); fibre prebiotice nevâscoase (inulină, oligofructoză); și cu o fibră prebiotică foarte vâscoasă (PGX) au fost comparate. În acest studiu, doar dieta suplimentată cu fibre foarte vâscoase a scăzut substanțial glicemia postprandială și secreția de insulină, a scăzut infiltrarea grasă hepatică și a păstrat masa celulelor Ș pancreatice. Aceste efecte au fost însoțite de o creștere a producției de important hormon glucoreglator incretină, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) și, într-un studiu clinic uman, de peptida hormonală de reducere a apetitului YY (PYY). efectele modificatoare au fost bine confirmate în studiile la om.18'20

Capacitatea de reținere a apei

Capacitatea unei fibre de a absorbi și de a reține apa pe măsură ce tranzitează intestinul este un alt factor care contribuie la efectele sale funcționale. Fibrele solubile au capacitatea de a crea un gel stabil care are ca rezultat ocuparea volumului stomacului și crearea unei senzații de sațietate fără adăugarea de calorii semnificative. Proprietățile „volumice” ale

unui aliment constau în volumul și vâscozitatea unui aliment pe cantitate netă de calorii. Cei care lucrează în domeniul managementului obezității consideră că învățarea pacienților cu strategii care promovează un consum ridicat de alimente cu densitate scăzută de calorii, foarte volumetrice, reprezintă pilonii în managementul alimentar al supraponderalității și obezității.25'27

Laxarea

Cea mai frecventă aplicație clinică a fibrelor este în menținerea regularității intestinului. Fibrele insolubile, probabil în combinație cu fibrele solubile, sunt cele mai eficiente în creșterea volumului scaunului, reducerea timpului de tranzit intestinal și creșterea frecvenței defecației.28 Efectele de promovare a sănătății ale fibrelor insolubile din tărâțe de cereale sunt bine documentate și cu siguranță se extind dincolo de efectele sale laxative,29 dar beneficiile reducerii timpului de tranzit fecal pot avea pur și simplu beneficii mai profunde ale timpului de tranzit fecal îndelungat. confort care însoțește regularitatea intestinului.30'32

Prebiotice

Este din ce în ce mai recunoscut că anumite forme de fibre sunt fermentabile, oferind un substrat important în metabolismul florei intestinale. Prin definiție, oamenilor le lipsesc enzimele specifice pentru a digera fibrele. În cazul fibrelor insolubile, majoritatea microbilor intestinali nu le pot utiliza ca sursă de energie și, prin urmare, este de obicei excretată fără nicio modificare moleculară, alta decât prin formarea unei suprafețe pentru adsorbția materiei organice și a cationilor. Fibrele solubile variază în ceea ce privește fermentabilitatea și microbii specifici care le pot utiliza ca substrat. Termenul „prebiotic" a fost inventat de Gibson și Roberfroid în 1995 și a fost definit ca un carbohidrat indigerabil care este fermentabil în tractul gastrointestinal inferior care promovează selectiv creșterea microflorei dorite (prebiotice) și este asociat cu un rezultat pozitiv asupra sănătății. comensali precum Bifidobacteria.

Dovezi recente au sugerat că acest efect ar putea juca un rol important atât în reducerea adipozității, cât și în reducerea contribuției adipocitelor la inflamație. S-a demonstrat că suplimentarea cu prebiotice ar putea reduce dezvoltarea adipocitelor mari (cele care predomină în compartimentul visceral), care sunt foarte implicate în supraactivarea unei game largi de procese inflamatorii care pot contribui la supraalimentare, obezitate, diabet, boli cardiovasculare și durere.35,36.

Căile de inflamație asociate cu boala atopică sunt, de asemenea, strâns asociate cu flora intestinală. Se crede că atât prebioticele, cât și probioticele sunt promițătoare în prevenirea și tratarea alergiilor și a tulburărilor atopice, cum ar fi eczema.37'40

Lipsa unui aport suficient de prebiotice la începutul vieții are efecte negative de durată asupra reglării glucozei, ceea ce poate duce la o predilecție substanțială față de obezitate, diabet și boli cardiovasculare mai târziu în viață.41 Din păcate, se depun eforturi reduse pentru a crește aportul de fibre solubile fermentabile la sugari și copii. Acest lucru poate

avea consecințe grave și poate fi unul dintre motivele actualei epidemii de obezitate. Industria alimentară tocmai a început să răspundă la aceasta prin introducerea formulelor pentru sugari fortificate cu prebiotice. Deoarece laptele matern conține cantități semnificative de oligozaharide prebiotice, adăugarea de agenți analogi la formulele pentru sugari ar ajuta ca acestea să imite mai îndeaproape dieta naturală. Această strategie are ca rezultat o floră intestinală predominată de Bifidobacterii, mai degrabă decât de potențiali agenți patogeni, cum ar fi Clostridia și Enterobacter, care tind să predomine la sugarii hrăniți cu lapte praf.42

Prebioticele, și anume lactuloza, au fost folosite de mulți ani în gestionarea encefalopatiei hepatice.43 A fost de multă vreme o minune pentru modificarea florei colonice, iar administrarea de lactuloză poate restabili sănătatea mentală unui pacient delirant cu insuficiență hepatică. Acum este recunoscut că efectele prebiotice ale acestui tratament au ca rezultat o reducere a metaboliților bacterieni neurotoxici care pot fi în mod normal eliminați de către ficatul sănătos. În mod similar, prebioticele au început să-și găsească locul în tratamentul pacienților cu HIV44 și în prevenirea și tratamentul alergiilor.45

Prebioticele pot juca un rol important în modificarea agenților cancerigeni și în promovarea substanțelor care reduc riscul de cancer cel puțin la nivelul tractului gastrointestinal.46 Fibrele alimentare au capacitatea de a sechestra și de a crește eliminarea unei game largi de molecule organice precum și a ionilor metalici. Acest efect, împreună cu scăderea rezultată a timpului de tranzit colonic, are ca rezultat o expunere redusă a colonocitelor la xenobiotice potențial dăunătoare și compuși produși endogen, dar potențial dăunători. Fibrele solubile fermentabile sunt metabolizate anaerob în SCFA, cum ar fi butirat, acetat și propionat. Aceste molecule simple sunt principalele substraturi energetice ale colonocitelor, iar o aprovizionare adecvată și continuă a acestora poate reduce riscul de cancer de colon și alte tulburări ale colonului, cum ar fi diverticuloza și boala inflamatorie intestinală.47,48.

Efectele neuroendocrine ale fibrelor

Cea mai intrigantă descoperire din ultima vreme este legată de rolul jucat de fibrele alimentare în modularea fiziologiei neuroendocrine importante, care poate fi legată fundamental de etiologia unui număr de tulburări grave. Un interes deosebit este impactul fibrelor asupra densității și activității unei celule enteroendocrine specializate, cunoscută sub denumirea de celulă L.49 Celula L este localizată în întregul ileon terminal și colon și este responsabilă pentru secreția hormonilor peptidici GLP-1, PYY și oxintomodulină. ambele acționează ca anorexigene puternice. Creșterea rapidă a nivelurilor de hormoni circulanți semnalează o schimbare a stării energetice a creierului și, de asemenea, acționează la nivel local pentru a îmbunătăți procesele digestive. GLP-1 este un hormon incretinic care este, de asemenea, secretat de celula L și, pe lângă faptul că este un anorexigen, joacă un rol esențial în glucoreglarea prin stimularea secreției de insulină sincronizate cu precizie și suprimarea secreției de glucagon din pancreas. S-a stabilit că producția redusă de GLP-1 joacă un rol central în etiologia diabetului, o descoperire care a condus la dezvoltarea celei mai importante clase de medicamente pentru diabet (analogii incretinei) de la descoperirea insulinei.

S-a demonstrat recent că operația de bypass gastric (bariatric) are ca rezultat ameliorarea rapidă a diabetului care este disproporționat cu și precedă pierderea semnificativă în greutate.51 Dovezile actuale indică o creștere rapidă și susținută a GLP-1 și PYY circulant după această procedură care are efecte profunde asupra apetitului și glucoreglarii. Acum se crede că malabsorbția carbohidraților și tranzitul gastrointestinal rapid după bypass gastric are ca rezultat o livrare crescută de produse de fermentare a carbohidraților (SCFA) și acizi biliari, ambii activând celulele L prin receptorii pentru acizi grași liberi (FFA) și receptorii pentru acizi biliari.52-56.

Cel mai interesant este faptul că fibra solubilă fermentabilă are potențialul de a genera o aprovizionare semnificativă de SCFA care ar putea imita, la o scară mai mică, mecanismul operației de bypass gastric prin stimularea receptorilor FFA cu o creștere rezultată a GLP-1 și PYY. Fibrele vâscoase solubile care sunt, de asemenea, fermentabile pot exercita un efect de reducere a apetitului și de glucoreglare prin activarea celulelor L atât prin receptorii FFA, cât și prin receptorii acizilor biliari, precum și prin suprimarea hormonului orexigen (stimulator al apetitului), grelina.58,59.

Sechestrarea acizilor biliari de către fibre vâscoase solubile este, de asemenea, cunoscută a fi un mecanism principal prin care fibrele vâscoase scad colesterolul seric, deoarece sechestrarea acizilor biliari scade reciclarea enterohepatică a acizilor biliari, un rezervor major de colesterol pentru om.60

P APLICAȚII CLINICE

Cu dovezile abundente și din ce în ce mai mari care au ridicat rolul fibrelor cu mult peste locul său în promovarea regularității intestinului, fibrele alimentare ar trebui să fie respectate acum de furnizorii de servicii medicale ca un agent profilactic și terapeutic important. Importanța fibrelor solubile vâscoase, fermentabile în prevenirea și gestionarea obezității și diabetului este de o importanță deosebită pentru clinicienii care se află în prima linie în fața epidemiei de obezitate.

Este clar că fibrele, în special fibrele solubile vâscoase și (prebiotice) fermentabile, joacă un rol cheie în riscul de obezitate, diabet, boli cardiovasculare, cancere, boli atopice și o gamă largă de tulburări gastrointestinale. Este, de asemenea, clar că lipsa fibrelor alimentare adecvate, în special a fibrelor prebiotice și vâscoase în copilărie și copilărie, poate pregăti un risc mai mare pentru aceeași serie de tulburări și că o parte din acest risc crescut poate persista pentru restul vieții. Clinicienii trebuie să dezvolte strategii eficiente pentru a-și educa pacienții și a-i ajuta în încorporarea unor niveluri mult mai mari de fibre în dieta lor zilnică. În special, deoarece cele mai mari beneficii ale fibrelor sunt derivate din fibrele prebiotice foarte vâscoase, clinicienii ar trebui să devină cunoscători în mod special în utilizarea eficientă a acestor agenți, în special atunci când se tratează pacienții care sunt obezi sau prezintă disglicemie.

Dozare și administrare

Aportul de fibre dietetice pentru americanii obișnuiți este de obicei mai puțin de dorit, aporturile tipice fiind în medie doar de 14 până la 15 g/zi și copiii consumând mai puțin de 5 g/zi. acea fibre insolubile, nefermentabile și cu vâscozitate scăzută sunt consumate în principal pentru a promova laxarea și alte aspecte ale sănătății colonului, în timp ce fibrele vâscoase solubile sunt necesare pentru a reduce colesterolul seric, răspunsul glicemic postprandial contondent și pentru a promova sațietatea. O masă bogată în fibre, în special o masă bogată în fibre vâscoase, solubile, este procesată mai lent, promovând sațietatea mai timpurie și este adesea mai puțin densă din punct de vedere caloric și mai scăzut în grăsimi și zaharuri adăugate. Toate aceste caracteristici sunt tipice unui profil alimentar optimizat pentru tratarea și prevenirea obezității. Din păcate, fibrele vâscoase solubile nu sunt ușor încorporate în dieta obișnuită, dar suplimentele de fibre pot oferi un mijloc practic de a se asigura că majoritatea meselor conțin cantități optime de fibre vâscoase. Pal et al63 de la Universitatea Curtin din Australia au demonstrat utilitatea unei doze mari de psyllium, administrată ca supliment înainte de masă, ca adjuvant la un program de scădere în greutate cu calorii reduse. Cu toate acestea, doza de psyllium utilizată în această aplicație a fost foarte mare (12 g la fiecare masă) și ar putea reprezenta o problemă de conformitate pentru mulți subiecți. Utilizarea fibrelor cu vâscozitate foarte mare (cum ar fi PGX) poate depăși această limitare, deoarece dozele necesare pentru a obține o reducere a glicemiei postprandiale și o creștere a sațietății pot fi mult mai mici decât fibrele cu vâscozitate mai mică.19,64.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Medicii care prescriu doze mai mari de fibre suplimentare ar trebui să fie conștienți de potențialele interacțiuni medicament-aliment la acei pacienți care necesită medicamente. Majoritatea fibrelor, în special fibrele vâscoase, au potențialul de a modifica rata sau absorbția totală a diferitelor medicamente.65 În majoritatea cazurilor, administrarea medicamentelor cu 1 oră înainte sau 2 ore după consumul de fibre suplimentare va reduce impactul acestui fenomen.

REFERINȚE

Kuhnlein HV, Taylor NK. Alimente vegetale tradiționale ale popoarelor indigene canadiene: nutriție. Botanică și utilizare (Hrană și nutriție în istorie și antropologie). 1991:26-29.

Kritchevsky D. Fibre alimentare. Annu Rev Nutr. 1988;8:301-328.

Burkett DP, Trowell HC. Alimente cu carbohidrați rafinați și boli: unele implicații ale fibrelor alimentare. Londra: Academic Press; 1975.

Jenkins DJ, Ghafari H, Wolever TM și colab. Relația dintre rata de digestie a alimentelor și glicemia postprandială. Diabetologia. 1982;22:450-455.

Panel privind definiția fibrelor dietetice, Comitetul permanent pentru evaluarea științifică a aporturilor de referință dietetice, Consiliul pentru alimente și nutriție. Capitolul 7. Fibre alimentare, funcționale și totale. În: Aportul alimentar de referință pentru energie, carbohidrați, fibre, grăsimi, acizi grași, colesterol, proteine și aminoacizi (macronutrienți). Washington, DC: Departamentul de Agricultură al SUA, Biblioteca Națională de Agricultură și Academia Națională de Științe, Institutul de Medicină, Consiliul pentru Alimentație și Nutriție; 2005:321-439.

Panel privind definiția fibrelor dietetice, Comitetul permanent pentru evaluarea științifică a aporturilor de referință dietetice, Consiliul pentru alimente și nutriție. Aporturi dietetice de referință: definiții propuse ale fibrelor alimentare. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

Lindberg S. Alimentația și boala occidentală; Sănătate și nutriție dintr-o perspectivă evolutivă. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons; 2010.

Timm D, Slavin J. Fibrele alimentare și relația cu bolile cronice. Am J Lifestyle Med. 2008;2:233-240.

Malkki A. Proprietățile fizice ale fibrelor alimentare ca chei ale funcțiilor fiziologice. Lumea alimentelor cu cereale. 2001;46:196-199.

Edwards CA. Efectele fiziologice ale fibrelor alimentare. În: Kritchevsky D, Bonfield C, eds. Fibre alimentare în sănătate și boli. St. Paul, MN: Eagan Press; 1995:58-71.

Dikeman C, Fahey G. Vâscozitatea legată de fibrele alimentare: o revizuire. Crit Rev Food Sci Nutr. 2006;46:649-663.

Koguchi T, Nakajima H, Koguchi H, et al. Efectul supresor al fibrelor alimentare vâscoase asupra creșterii acidului uric în ser și urină induse de ARN alimentar la șobolani este asociat cu puterea vâscozității. Int J Vitam Nutr Res. 2003;73:369-376.

Ito H, Satsukawa M, Arai E, et al. Vâscozitatea fibrelor solubile afectează atât numărul de celule caliciforme, cât și secreția de mucină din intestinul subțire la șobolani. J Nutr. 2009;139:1640-1647.

Bourne M. Textura și vâscozitatea alimentelor: concept și măsurare. a 2-a ed. San Diego, CA: Academic Press; 2002.

Jenkins DJ, Wolever TM, Leeds AR, et al. Fibrele alimentare, analogii de fibre și toleranța la glucoză: importanța vâscozității. BMJ. 1978;1:1392-1394.

Reimer RA, Pelletier X, Carabin IG, et al. Acizi grași fecali cu lanț scurt la subiecți sănătoși care participă la un studiu controlat randomizat care examinează o polizaharidă solubilă foarte vâscoasă față de control. Dieta J Hum Nutr. 2012 Feb 9. doi: 10.1111/j.1365-277X.2012.01230.x.

Harding SE, Smith IH, Lawson CJ, et al. Studii privind interacțiunile macromoleculare în amestecuri ternare de konjac glucomanan, gumă xantan și alginat de sodiu. Polimeri carbohidrați. 2011;83:329-338.

Abdelhameed AS, Ang S, Morris GA, et al. Un studiu analitic cu centrifugă pe amestecuri ternare de konjac glucomann suplimentat cu alginat de sodiu și gumă xantan. Polimeri carbohidrați. 2010;81: 145-148.

Brand-Miller JC, Atkinson FS, Gahler RJ și colab. Efectele PGX, o nouă fibră funcțională, asupra glicemiei postprandiale acute și întârziate. Eur J Clin Nutr. 2010;64:1488-1493.

Jenkins AL, Kacinik V, Lyon M și colab. Efectul adăugării noii fibre, PGX, la alimentele consumate în mod obișnuit asupra răspunsului glicemic, indicelui glicemic și GRIP: o strategie simplă și eficientă pentru reducerea nivelului de glucoză din sânge post prandial - un studiu randomizat, controlat. Nutr J. 2010;9:58.

doi: 10.1186/1475-2891-9-58.

Jenkins AL, Kacinik V, Lyon M și colab. Reducerea glicemiei postprandiale de către noua polizaharidă vâscoasă PGX, într-o manieră dependentă de doză, independent de forma alimentară. J Am Coll Nutr. 2010;29: 92-98.

Kacinik V, Lyon M, Purnama M, et al. Efectul PGX®, un nou supliment de fibre funcționale, asupra evaluărilor subiective ale apetitului la femeile supraponderale și obeze care consumă o dietă structurată, cu conținut scăzut de calorii. Un studiu dublu orb, controlat cu placebo. Nutriție și Diabet. 2011;1:e22. doi:10.1038/nutd.2011.18.

Vuksan V, Panahi S, Lyon M, et al. Vâscozitatea preîncărcărilor de fibre afectează aportul alimentar la adolescenți. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009;19:498-503.

Pelletier X, Carabin IG, Lyon M, et al. Niveluri plasmatice crescute de PYY după suplimentarea cu fibre funcționale PolyGlycopleX la adulții sănătoși. Eur J Clin Nutr. 2010;64:1186-1191.

Rolls BJ. Lecția plenară 1: Strategii alimentare pentru prevenirea și tratamentul obezității. Proc Nutr Soc. 2010;69:70-79.

Ello-Martin JA, Roe LS, Ledikwe JH, et al. Densitatea energetică a dietei în tratamentul obezității: un studiu de un an care compară 2 diete de slăbit. Am J Clin Nutr. 2007;85:1465-1477.

Rolls BJ. Relația dintre densitatea energetică alimentară și aportul de energie. Physiol Behav. 2009;97:609-615.

Vuksan V, Jenkins AL, Jenkins DJ și colab. Utilizarea cerealelor pentru a crește aportul de fibre alimentare la nivelul recomandat și efectul fibrelor asupra funcției intestinale la

persoanele sănătoase care consumă diete nord-americane. Am J Clin Nutr. 2008;88:1256-1262.

Fardet A. Noi ipoteze pentru mecanismele de protecție a sănătății ale cerealelor integrale: ce este dincolo de fibre? (recenzie). Nutr Res Rev. 2010;23:65-134.

McDonald J, Pirhonen D, Rangam MA. Dietele bogate în fibre: rolul lor în tulburările gastrointestinale. Can Fam Phys. 1983;29:1632-1638.

Uccheddu A, Murgia C, Licheri S, et al. Incidența neoplasmelor colonice induse de 1,2-dimetilhidrazină la șobolan: efectul constipației. Giornale di Chirurgia. 1991;12:572-574: [italiană].

Huang YG, Ji JD, Hou QN. Un studiu asupra carcinogenezei nitriților endogeni și a nitrozaminei și prevenirea cancerului. Mutat Res. 1996;358:7-14.

Gibson GR, Roberfroid MB. Modularea alimentară a microbiotei colonice umane: introducerea conceptului de prebiotice. J Nutr. 1995;125:1401-1412.

Roberfroid M. Prebiotice: concept, definiție, criterii, metodologii și produse. În: Manual de prebiotice. Gibson GR, Roberfroid M, eds. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008:39-69.

Dewulf EM, Cani PD, Neyrink AM și colab. Fructanii de tip inulină cu proprietăți prebiotice contracarează supraexprimarea GPR43 și adipogeneza legată de PPARgamma în țesutul adipos alb al șoarecilor hrăniți cu dietă bogată în grăsimi. J Nutr Biochem. 2011;22:712-722.

Delzenne NM, Cani PD. Interacțiunea dintre obezitate și microbiota intestinală: relevanță în nutriție. Annu Rev Nutr. 2011;31:15-31.

Gruber C. Prevenirea alergiei prin pro- și prebiotice. Exp Rev Clin Immunol. 2009;5:1-3.

Eiwegger T, Stahl B, Haidl P. Oligozaharide prebiotice: dovezi in vitro pentru transferul epitelial gastrointestinal și proprietățile imunomodulatoare. Pediatr Alergy Immunol. 2010;21:1179-1188.

Van der Aa LB, van Aalderen WM, Heymans HS și colab. Grupul de studiu Synbad. Sibioticele previn simptomele asemănătoare astmului la sugarii cu dermatită atopică. Alergie. 2011;66:170-177.

Gruber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, et al. Grupul de lucru MIPS 1. Apariția redusă a dermatitei atopice precoce din cauza prebioticelor imunoactive la sugarii cu risc scăzut de atopie. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:791-797, 2010 oct.

Maurer AD, Eller LK, Hallam MC, et al. Consumul de diete bogate în fibre prebiotice sau proteine în timpul creșterii influențează răspunsul la o dietă bogată în grăsimi și zaharoză la vârsta adultă la șobolani. Nutr Metab. 2010;7:77. doi: 10.1186/1743-70757-77.

Veereman-Wauters G, Staelens S, Van de Broek H, et al. Efectele fiziologice și bifidogenice ale suplimentelor prebiotice în formulele pentru sugari. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;52:763-771.

Shuka S, Shukla A, Mehboob S, et al. Meta-analiză: efectele modulării florei intestinale folosind prebiotice, probiotice și simbiotice asupra encefalopatiei hepatice minime. Alimen Pharmacol Therap. 2011;33:662-671.

Hummelen R, Vos AP, van't Land B, et al. Interacțiunea gazdă-microb modificată în HIV: o țintă pentru intervenția cu pro- și prebiotice. Int Rev Immunol. 2010;29:485-513.

Tang ML, Lahtinen SJ, Boyle RJ. Probiotice și prebiotice: efecte clinice în boala alergică (recenzie). Curr Opin Pediatr. 2010;22:626-634.

Komiyama Y, Mitsuyama K, Masuda J,

et al. Tratamentul prebiotic în colita experimentală reduce riscul de cancer colic. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26: 1298-1308.

Liong MT. Rolul probioticelor și prebioticelor în prevenirea cancerului de colon: mecanisme postulate și dovezi in vivo. Int J Mol Sci. 2008;9: 854-863.

Jouet P, Sabate JM, Coffin B, et al. Fermentarea amidonului stimulează contracțiile propagate în colonul uman. Neurogastroenterol Motil. 2011;23:450-456.

Kaji I, Karaki S, Tanaka R, et al. Distribuția densității celulelor L enteroendocrine care exprimă receptorul 2 al acizilor grași liberi (FFA2) și producătoare de GLP-1 în intestinul inferior uman și de șobolan și a crescut numărul de celule după ingestia de fructo-oligozaharide. J Histol molecular. 2011;42:27-38.

Strader AD, Woods SC. Hormoni gastrointestinali și aportul alimentar. Gastroenterol. 2005;128:175-191.

Cummings DE. Mecanisme endocrine care mediază remisiunea diabetului după operația de bypass gastric. Int J Obes. 2009;33(suppl 1):S33-40.

Katsuma S, Hirasawa A, Tsujimoto G. Acizii biliari promovează secreția de peptidă asemănătoare glucagonului-1 prin TGR5 într-o linie de celule enteroendocrine murine STC-1. Biochem Biophys Res Commun. 2005;329:386-390.

Reimann F, Ward PS, Gribble FM. Mecanisme de semnalizare care stau la baza eliberării peptidei asemănătoare glucagonului-1. Diabet. 2006;55(suppl 2):S78-S85.

Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, et al. Acizii grași liberi reglează secreția intestinală de peptidă-1 asemănătoare glucagonului prin GPR120. Nat Med. 2005;11:90-94.

Tolhurst G, Reimann F, Gribble FM. Reglarea nutrițională a secreției de peptidă asemănătoare glucagonului-1. J Physiol. 2009;587:27-32.

Patti ME, Houten SM, Bianco AC, et al. Acizii biliari serici sunt mai mari la oameni cu bypass gastric anterior: contribuție potențială la îmbunătățirea metabolismului glucozei și lipidelor. Obezitatea. 2009;17: 1671-1677.

Ichimura A, Hirasawa A, Hara T, et al. Receptorii acizilor grași liberi acționează ca senzori de nutrienți pentru a regla homeostazia energetică. Prostaglandine Alți mediatori lipidici. 2009;89:82-88.

Roberts RE, Glicksman C, Alaghband- Zadeh J, et al. Relația dintre concentrația de acid biliar postprandial, GLP-1, PYY și grelină. Clin Endocrinol. 2011;74:67-72.

Knop FK. Secreția indusă de bilă a peptidei asemănătoare glucagonului-1: implicații patofiziologice în diabetul de tip 2? Am J Physiol - Endocrinol Metab. 2011;299:E10-13.

Jones PJ. Agenți dietetici care vizează manipularea gastrointestinală și hepatică a acizilor biliari și a colesterolului. J Clin Lipid. 2008;2:S4-S10.

61 Alaimo K, McDowell MA, Briefel RR, et al. Aportul alimentar de vitamine, minerale și fibre al persoanelor cu vârsta de 2 luni și peste în Statele Unite: al treilea sondaj național de examinare a sănătății și nutriției, faza 1, 1988-91. Adv Date. 14 noiembrie 1994 (258): 1-28.

Poziția Asociației Americane de Dietetică. Implicațiile fibrelor alimentare asupra sănătății. J Am Dieta Asoc. 2002;102: 993-1000.

Pal S, Khossousi A, Binns C, et al. Efectul unui supliment de fibre în comparație cu o dietă sănătoasă asupra compoziției corporale, lipidelor, glucozei, insulinei și alți factori de risc ai sindromului metabolic la persoanele supraponderale și obeze. Br J Nutr.

2011;105:90-100.

Lyon M, Wood S, Pelletier X, et al. Efectele unei suplimente de 3 luni cu o nouă polizaharidă solubilă foarte vâscoasă asupra antropometriei și lipidelor din sânge la adulții supraponderali sau obezi care nu țin dieta. J Dieta cu nuci umane. 2011;24:351-359.

Gonzalez Canga A, Fernandez Martinez N, Sahagun Prieto AM, et al. Fibrele alimentare și interacțiunea lor cu medicamentele. Nutr Hosp. 2010;25:535-539.

CAPITOLUL 53

Toxicologie funcțională

Michael Lyon, BSc, MD

P INTRODUCERE

Gama largă de substanțe toxice persistente din mediul nostru a cauzat, fără îndoială, sau a contribuit la o mare diversitate de amenințări pentru sănătate. Biologi proeminenți Colborn și Myers1 au documentat starea precară a omului ca specie în cea mai bine vândută carte Our Stolen Future. Deși legătura mediu-cancer a fost recunoscută de mulți ani, această carte a documentat dovezile tot mai mari că poluanții chimici reprezintă o amenințare semnificativă pentru fertilitatea noastră, inteligența noastră și pentru multe alte aspecte ale sănătății. Mai mult, literatura științifică începe să reflecte o conștientizare tot mai mare a faptului că tulburările polisimptomatice, cum ar fi sindromul de sensibilitate chimică multiplă, sindromul clădirii bolnave, sindromul oboselii cronice și sindromul Războiului din Golf, sunt toate puternic asociate cu expunerile la substanțe chimice toxice. educatori și alții cu preocupări comune cu privire la impactul mediului asupra sănătății umane. Această inițiativă, cu peste 6000 de membri individuali și organizaționali, devine un catalizator pentru a crește gradul de conștientizare a dovezilor tot mai mari care leagă influențele chimice ale mediului cu o gamă largă de condiții de sănătate umană.4 Această organizație menține o bază de date cu substanțe chimice și condițiile de sănătate asociate. De asemenea, a înființat numeroase grupuri de lucru pentru a reuni cercetători și alți profesioniști pentru a se concentra pe relația dintre mediu și condițiile de sănătate specifice, împreună cu soluții pentru a aborda aceste probleme.

Oamenii locuiesc în vârful lanțului trofic și sunt supuși fenomenului de bioconcentrare sau bioamplificare, la fel ca și alte specii în apropierea sau în vârful lanțului trofic.5 În plus, viața lungă, expunerile profesionale, substanțele chimice de uz casnic, medicamentele eliberate pe bază de prescripție medicală și amalgamele dentare sunt câteva dintre numeroasele motive pentru care oamenii se află într-o clasă de expunere chimică proprie și diversitatea lor.

Amenințările chimice la adresa sănătății umane există atât sub formă organică, cât și sub formă anorganică. Numărul real de substanțe chimice xenobiotice care sunt întâlnite zilnic este mare. Devine din ce în ce clar că puțini dintre acești toxici acționează singuri, dar, în schimb, acționează în general în sinergie cu alte substanțe chimice.6 Sinergia chimică poate crește toxicitatea unei substanțe chimice de câteva sute de ori, rezultând în „superinteracțiuni" care depășesc cu mult chiar și pe cele de natură aditivă. evaluarea toxicologică chiar mai departe.8 În plus, multe toxine sunt acum cunoscute că exercită efecte toxice la niveluri mult mai mici decât se presupunea inițial. De exemplu, s-a demonstrat că cadmiul are efecte de imitare a estrogenului în țesuturi la un nivel de 100.000 parte pe miliard.9

P TOXINE COMUNE CARE AFECTĂ SĂNĂTATEA UMĂ

Organohalogeni

Organohalogenii sunt substanțe chimice care sunt în general foarte persistente în mediul natural, precum și în corpul uman. Categoriile majore de organohalogeni sunt pesticidele organoclorurate, bifenili policlorurați (PCB), eteri difenilici polibromurați (PBDE), reziduuri de plastic, dioxine și produse secundare organice ale clorării apei. Toți acești agenți sunt supuși bioacumulării în lanțul trofic și sunt foarte persistenti în corpul uman.10,11

Unul dintre primele substanțe chimice artificiale care a fost recunoscută ca un contaminant persistent al lanțului alimentar cu o prezență distinctă în țesuturile umane a fost diclorodifeniltricloretanul organoclorat (DDT). Câteva alte pesticide organoclorurate, precum și familia de PCB și ignifuge (PBDE), au fost stabilite a fi foarte persistente și distribuite pe scară largă ca contaminanți umani. Acești agenți au fost introduși și puternic promovați, în parte, pentru că au o toxicitate minimă pe termen scurt. Cu toate acestea, s-au stabilit că sunt foarte perturbatoare pentru sistemul endocrin și au fost legate de probleme precum cancerul de sân, infertilitatea și debutul prematur al pubertății.

Organofosfați

În anii 1930, oamenii de știință naziști au sintetizat agenții nervoși organofosforici Tabun și Sarin în timp ce căutau pesticide mai eficiente. Deși Sarin și Tabun sunt acum clasificate drept arme de distrugere în masă și sunt interzise oficial de majoritatea națiunilor, ele au format prototipurile pentru pesticidele organofosforate utilizate în prezent. Pesticidele utilizate astăzi sunt mult mai puțin toxice decât agenții lor de război chimic părinte. Cu toate acestea, ei folosesc același mecanism de bază pentru exercitarea toxicității și nu au nicio doză sigură cunoscută la care să nu apară efecte neurologice. Deși timpul lor de înjumătățire este scurt în mediul înconjurător, deoarece sunt atât de omniprezenti în dietele noastre și sunt folosiți atât de frecvent în case, pe animale de companie și în mediul înconjurător, ele prezintă un risc semnificativ pentru oameni.16 Simptomele toxicității pe termen lung ale pesticidelor organofosforate pot fi subtile și cumulative. Disfuncția mentală și emoțională se poate dezvolta atât de gradual încât poate trece neobservată ani de zile sau poate fi atribuită îmbătrânirii.17

Solvenți organici

Numeroși solvenți sunt utilizați profesional și în casă pentru o multitudine de scopuri. Benzenul, toluenul și diverși solvenți petrochimici (de exemplu, benzina) sunt toţi semnificativ neurotoxici la expunerea pe termen lung, la nivel scăzut și sunt de îngrijorare în special pentru femeile însărcinate şi copii.18,19 S-a demonstrat, de asemenea, că solvenţii au un potențial cancerigen semnificativ.

Metale grele

Numeroase metale periculoase fac parte din viața de zi cu zi. Efectele potențiale ale metalelor toxice asupra funcției umane sunt atât de vaste încât toxicitatea se poate manifesta ca aproape orice simptom pe care oamenii îl pot experimenta. Deși otrăvirea acută cu metale grele este relativ rară, toxicitatea pe termen lung cu metale grele de grad scăzut poate fi de fapt unul dintre cele mai răspândite antecedente care contribuie la boala cronică.

Cu excepția ultimilor 100 de ani, metalele toxice erau practic absente din populația generală. Mecanismele fiziologice adaptive sunt nepregătite filogenetic pentru mai mult decât urme mici de metale toxice. Metalele nu sunt biodegradabile și astfel se acumulează în mediu și intră în lanțul alimentar. Recunoașterea toxicității metalelor grele ca o cauză principală a bolilor cronice poate fi afectată de importanța economică vastă a metalelor pentru economia tuturor națiunilor. Cei 30 de ani de lupte intense dintre oamenii de știință și lobbyiștii industriali pentru plumbul din benzină ilustrează efortul necesar pentru a aduce schimbări în politica de sănătate publică atunci când vine vorba de metale.21 Dezbaterea fierbinte asupra mercurului din amalgamele dentare devine un război și mai intens al intereselor.22 Reclasificarea nămolului de canalizare într-o sursă acceptabilă de bani pentru azotul este o sursă toxică de azot. conduce la practici de mediu nesustenabile care duc la o acumulare rapidă de metale toxice în mediu.23 Datorită distribuției lor omniprezente și toxicității lor bine documentate, plumbul, mercurul, arsenul, aluminiul și cadmiul sunt de o importanță deosebită pentru populația generală. Discuția despre metalele toxice din acest capitol se limitează la plumb și mercur.

Duce

Se știe că plumbul afectează lucrătorii de cel puțin 1000 de ani, iar pericolele sale asupra procesului de reproducere sunt cunoscute de cel puțin un secol. Otrăvirea cu plumb din copilărie a fost descrisă pentru prima dată în Australia în urmă cu 100 de ani, iar timp de 50 de ani s-a crezut că, dacă plumbul nu ucide copilul, el sau ea nu ar fi afectat de nicio problemă reziduală.16 Cu toate acestea, urmărirea atentă a copiilor care s-au recuperat de la otrăvirea cu plumb a arătat că majoritatea nu au reușit la școală și au avut probleme de comportament. Dovezi mai recente au confirmat că nivelurile subclinice de plumb cauzează deficite măsurabile în funcția neuropsihologică.

În ciuda utilizării reduse a vopselelor pe bază de plumb și a benzinei, plumbul continuă să fie un pericol pentru sănătatea publică la nivel mondial. Efectele marcate ale toxicității

plumbului asupra sistemului nervos central (SNC) – scăderea IQ și afectarea memoriei, a timpului de reacție și a capacității de concentrare – sunt bine cunoscute.24,25.

De asemenea, plumbul este o amenințare semnificativă pentru sănătatea adulților. Mai multe studii au descoperit că oasele oamenilor moderni conțin plumb de ordinul de 1000 de ori mai mare decât oasele oamenilor preindustriali.26 În afară de efectul său asupra creierului, plumbul afectează funcția rinichilor și a sistemului cardiovascular.27 Plumbul, la niveluri scăzute, poate acționa în sinergie cu alți toxici obișnuiți pentru a suprima subtil sistemul imunitar28 și a afecta sistemul imunitar.

Mercur

Mercurul este unul dintre cele mai toxice dintre toate elementele, mult mai toxic decât plumbul.29 Mercurul este cel mai mortal și mai răspândit poluant din ecosistemele acvatice, iar prezența sa crește constant în majoritatea regiunilor din America de Nord, în primul rând datorită centralelor electrice care arde cărbune și activităților miniere. Oamenii sunt expuși la mercur prin consumul de pește (metilmercur), ocupație (mercur ionic și vapori de mercur), vaccinări (etilmercur) și amalgame dentare (vapori de mercur). Cu excepția populațiilor care consumă cantități mari de fructe de mare sau a lucrătorilor din industriile în care mercurul există ca pericol profesional, majoritatea populației este expusă la mercur prin amalgame dentare.30

Premisa de bază pentru a considera umplutura cu amalgam ca sigură a fost presupunerea că procesul de amalgamare a dus la o stabilizare a mercurului, în mod normal, volatil. De atunci, această premisă s-a dovedit complet falsă. Din anii 1980, a fost bine stabilit că vaporii de mercur sunt eliberați continuu din obturațiile de amalgam. Eliberarea acestor vapori în gură crește imediat după mestecare31 sau spălarea dinților32 și poate avea ca rezultat o doză zilnică absorbită de mercur care depășește capacitatea de excreție prin urină și scaun. În prezent, a fost bine stabilit și publicat de mai multe autorități, inclusiv de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), că obturațiile dentare cu amalgam sunt, de departe, principala sursă de expunere la mercur pentru populația generală.30 Potrivit comitetului de experți al OMS, expunerea zilnică a omului la vaporii de mercur din obturațiile cu amalgam variază de la 3 la 17 mg, comparativ cu un maxim de 6 mg din toate celelalte surse2.

Vaporii de mercur eliberați din amalgamele dentare sunt absorbiți eficient prin alveole. După absorbția prin plămâni, vaporii de mercur elementar (Hg0) se găsesc doar tranzitoriu în sânge. Datorită solubilității sale ridicate în lipide, mercurul elementar este transportat rapid prin membranele celulare (inclusiv membranele celulelor care cuprind bariera hemato-encefalică). Odată în interiorul celulelor active metabolic, Hg0 este apoi oxidat de catalază pentru a forma mercur ionic (Hg2+). Hg2+ nu este solubil în lipide și, prin urmare, are ca rezultat un grad ridicat de retenție a mercurului absorbit și un timp de înjumătățire al țesutului variind de la zile la decenii, în funcție de organul respectiv.33,34.

Acest fenomen clarifică de ce studiile au demonstrat în mod repetat că, după plasarea obturațiilor cu amalgam, nivelurile de mercur din sânge, păr și urinare rămân relativ

scăzute, deși multe organe dezvoltă concentrații de mercur de multe ori mai mari decât cele din sânge.

Odată ce mercurul intră în celulă, acesta devine în cele din urmă legat covalent de grupările sulfhidril găsite în glutation și, într-o măsură mai mică, de cisteină, biotină, acid lipoic și coenzima A, precum și de alte grupări sulfhidril proteine. Principalul compus sulfhidril intracelular la mamifere este glutationul tripeptidic. Glutationul și enzima glutation peroxidaza sunt probabil cea mai importantă apărare antioxidantă la om.37 S-a demonstrat că mercurul provoacă o reducere marcată a producției de glutation și a activității glutation peroxidază și, astfel, ar putea duce la o creștere semnificativă a stresului oxidativ în creier și alte organe. Pe lângă pierderea protecției antioxidante de la inhibarea glutationului și a glutation peroxidazei indusă de mercur, mercurul are ca rezultat o creștere semnificativă a generării de radicali liberi prin reacțiile Fenton și alte mecanisme.38

Pe lângă rolul său cheie în apărarea antioxidantă, glutationul este, de asemenea, o componentă critică în mecanismele de detoxifiere ale ficatului. Enzimele din ficat trebuie să formeze conjugate între glutation și anumiți metaboliți toxici, xenobiotice organice și metale grele pentru a permite eliminarea acestor toxine din organism. Acest proces de conjugare a glutationului face moleculele toxice mai solubile în apă și permite excreția lor prin bilă sau prin rinichi. Dacă producția hepatică de glutation este inhibată semnificativ, așa cum se întâmplă atunci când mercurul se acumulează în hepatocite, mercurul și numeroase alte substanțe toxice se pot acumula mai ușor în organism, deoarece excreția acestor substanțe este semnificativ afectată. producția epuizată de glutation) poate să nu demonstreze niveluri crescute de mercur în urină, sânge sau scaun atunci când probele sunt colectate în absența unei provocări cu un agent de chelare a metalelor adecvat. Astfel, biopsia tisulară a organelor țintă sau un test de provocare care măsoară mercurul urinar după administrarea unui agent de chelare poate fi în prezent singurul mijloc valid de evaluare a sarcinii corporale de mercur pe termen lung.40

Numeroase studii au demonstrat absorbția și distribuția mercurului din țesutul organismului din amalgamele dentare. Studiile care utilizează imagistica întregului corp la primate cu amalgame dentare au demonstrat în mod clar că amalgamele au dus la niveluri ridicate de mercur în rinichi, tractul intestinal, creier, ficat și alte organe.41

Impactul expunerii pe termen lung la mercur la nivel scăzut este acum cunoscut că afectează negativ numeroase alte procese ale sistemului celular și al organelor. Mercurul ionic poate contribui în mod semnificativ la procesele autoimune.42 De o preocupare deosebită pentru practicianul de medicină naturistă este impactul pe care nivelurile scăzute de mercur anorganic îl au asupra florei intestinale. Cercetările au demonstrat că mai multe tulpini de bacterii rezistente la antibiotice s-au dezvoltat rapid în intestinul și cavitatea bucală atât a oamenilor, cât și a primatelor non-umane după plasarea obturațiilor cu amalgam.43 În plus, s-a demonstrat că nivelurile subclinice de mercur anorganic afectează semnificativ capacitatea sistemului imunitar de a suprima creșterea Candida albicans.44

S-a demonstrat că obturațiile cu amalgam contribuie la acumularea de mercur în rinichii umani și animale, iar acest lucru a fost asociat cu o scădere semnificativă a funcției renale.45 S-a demonstrat, de asemenea, că fertilitatea umană este afectată semnificativ de expunerea la nivel scăzut la vapori de mercur. Un studiu recent care a examinat 7000 de asistenți dentari a demonstrat că acest grup a experimentat o rată de fertilitate cu aproximativ 40% mai mică decât cea a femeilor care nu au fost expuse profesionale la mercur.46

Poate cea mai mare îngrijorare este rolul potențial al expunerii pe termen lung la mercur la nivel scăzut asupra funcției SNC. Acum este bine stabilit că mercurul derivat din amalgam se acumulează în țesuturile creierului uman.47 S-a demonstrat că mercurul se concentrează selectiv în regiunile creierului uman implicate cu funcția de memorie și ar putea juca un rol semnificativ în etiologia bolii Alzheimer.48 Alte rapoarte au arătat deficite motorii și neuropsihologice subclinice în rândul stomatologilor și lucrătorilor stomatologici, în comparație cu cercetătorii de la subiecții de control, care sugerează că unii cercetători de la subiecți de control au arătat că mercurul la subiecții de control. amalgamele ar putea juca un rol foarte semnificativ în etiologia numeroaselor boli mintale și tulburări neuropsihologice (Tabelul 53-1).50"52.

P MECANISME DE LEZIUNE TOXICĂ

Țintele de toxicitate

Leziunile inițiate de xenobiotice pot fi descrise în mare măsură ca afectând trei ținte posibile53:

Agenții toxici pot altera, îndepărta sau afecta sinteza unor molecule specifice (de exemplu, fosfolipide, acizi grași, proteine, nucleotide sau glutation).

Toxicanții pot altera entitățile structurale (de exemplu, mitocondriile, citoscheletul, membrana plasmatică sau nucleul).

Toxicanții pot crea tulburări în semnalizarea celulară (de exemplu, citokine, eicosanoide, hormoni, canale de calciu sau neurotransmițători).

Biotransformare

Cele mai multe medicamente, metale și xenobiotice suferă biotransformare înainte de a fi excretate prin scaun, urină sau transpirație. Deși nu fiecare moleculă este procesată în acest mod, biotransformarea implică de obicei modificări de faza 1 și 2 în ficat. Majoritatea modificărilor din faza 1 implică oxidare, dar pot implica demetilare, hidroxilare sau dehalogenare. Modificările de fază 2 au ca rezultat conjugarea ionilor xenobiotici sau metalici cu o moleculă purtător, cum ar fi glutation, cisteină, sulfat sau glicină. Enzimele citocromului P450 sunt molecule esențiale implicate în metabolismul medicamentelor, substanțelor chimice străine, acidul arahidonic, colesterolul, steroizii și alte lipide importante. Cu toate acestea, biotransformarea xenobiotică de către oxidazele cu funcție

mixtă a citocromului P450 este o sabie cu două tăişuri.54 Pe de o parte, multe xenobiotice sunt foarte toxice atunci când intră în organism, iar oxidarea în faza 1 poate schimba „identitatea moleculară” a moleculei, făcând-o mai puţin toxică (detoxificarea faza 1, detoxificarea în apă, P450 poate face mai puţină soluţie xenobiotică). (se excretă mai uşor şi mai puţin predispus să pătrundă în membranele celulare). Deoarece o proporţie semnificativă de xenobiotice sunt liposolubile, acestea trec uşor prin membranele celulare (şi bariera hemato-encefalică) şi se pot acumula în ţesuturile adipoase, provocând efecte toxice prelungite. Astfel, activitatea adecvată a fazei 1 de detoxifiere a ficatului este critică în protejarea oamenilor de stresul toxic.

Cu toate acestea, biotransformarea de către enzimele citocromului P450 poate juca un rol semnificativ în stabilirea sau creşterea naturii toxice a unui xenobiotic. Enzimele citocromului P450 oxidează entitatea xenobiotică şi o transformă într-un electrofil reactiv. Acest intermediar reactiv, dacă nu este transformat imediat în continuare de una dintre mai multe enzime de conjugare (detoxifiere de fază 2), poate exercita efecte toxice în ficat sau sistemic, dacă scapă din hepatocit. Aceste efecte pot include una sau mai multe dintre următoarele reacţii53:

Legarea covalentă a metabolitului reactiv de:

Proteine (de exemplu, legarea încrucişată a proteinelor structurale; modificarea conformaţiei receptorilor, pompelor membranare, proteinele purtătoare a enzimelor sau hormonii peptidici)

Lipide (de exemplu, fosfolipidele membranei celulare se leagă de xenobiotice reactive, formatoare intermediare, solubile în lipide, iniţiind peroxidarea lipidelor)

Acizi nucleici (de exemplu, legarea ireversibilă de ADN, iniţierea carcinogenezei)

Crearea stresului oxidativ prin unul dintre cele trei mecanisme:

Enzimele citocromului P450 sunt oxidaze care, în procesul de biotransformare xenobiotică, generează specii reactive de oxigen (radicali superoxid, peroxid sau hidroxil) depăşind fluxul normal al speciilor reactive de oxigen generate de activitatea respiratorie mitocondrială.

• Xenobioticele, odată biotransformate, sunt electrofili reactivi care sunt stinşi de apărarea antioxidantă celulară (superoxid dismutază, catalază, glutation peroxidază). Acest stres oxidativ poate duce la epuizarea apărării antioxidante celulare.

Perturbarea hormonilor

Echilibrul homeodinamic al oricărui sistem hormonal al organismului poate fi perturbat prin stres toxic. Astfel de perturbări pot apărea prin efecte asupra axei hipotalamice, pituitare, glandei endocrine sau periferic asupra producţiei de hormoni sau a receptorilor hormonali. Efectul estrogenic al agenţilor de mediu a constituit un accent major în cercetarea toxicologiei.56 De ceva timp a fost recunoscut că o serie de substanţe chimice din

mediu posedă activitate estrogenică în diferite sisteme biologice. Acești compuși includ produse vegetale și fungice, pesticide, plastifianți, agenți estrogenici administrați animalelor și diverse alte substanțe chimice. Inițial s-a postulat că agenții estrogenici au interacționat cu receptorul de estrogen într-un mod „pornire-oprire". Acest lucru este acum considerat a fi prea simplist sau chiar incorect.57

Diferiți agenți estrogenici se leagă la o mare varietate de receptori de estrogeni și creează complexe hormoni-receptori cu durate de viață variabile și conformație moleculară. Complexul hormon-receptor se leagă apoi de unul dintre câteva zeci de elemente de răspuns estrogen nucleotid. Acest complex trimolecular se leagă de diverse gene țintă din nucleu și fie activează, fie suprimă transcripția. În funcție de „aroma" complexului de elemente de răspuns hormon-receptor-estrogen, pot apărea o mare varietate de efecte specifice mediate hormonal. Acest fenomen ajută la explicarea modului în care anumiți agenți estrogeni pot fi cancerigeni (pesticide organoclorurate), în timp ce alții pot fi anticancerigeni (fitoestrogeni). Varietatea largă de răspunsuri ale diferitelor țesuturi la influențele estrogenice ajută, de asemenea, la înțelegerea modului în care unii agenți, de exemplu, afectează riscul de cancer, în timp ce alții afectează comportamentul sau receptivitatea sexuală.58

În prezent, se știe că contaminanții chimici joacă un rol semnificativ în etiologia obezității. Perturbarea hormonală poate afecta adipogeneza, sensibilitatea la insulină, starea de spirit și apetitul și poate fi una dintre cele mai semnificative influențe din spatele epidemilor de obezitate și diabet.59 Deosebit de surprinzătoare este relația foarte puternică doză-răspuns care a fost observată între concentrațiile de poluanți organici persistenti și diabet.60

Toxicitatea metalelor grele

Metalele toxice au multe dintre efectele dăunătoare ale xenobioticelor organice, în special metalele legate organic (de exemplu, metilmercur, tetraetil plumb și metilciclopentadienil mangan tricarbonil). Cu toate acestea, metalele toxice au unele particularități care nu sunt prezentate de xenobioticele organice. De exemplu, metalele toxice acționează ca „concurenți chimici" cu urme de metale nutritive similare din punct de vedere chimic și fizic (de exemplu, cadmiul concurează cu zincul, plumbul concurează cu calciul, mercurul concurează cu seleniul).61 Acest fenomen poate duce la rate mari de pierdere a metalului nutritiv competitiv sau, alternativ, la inhibarea (sau supraactivarea) sistemelor dependente de metale, cum ar fi enzimele.

Leziuni oxidative catalizate de metal

În plus, metalele nenutritive se pot lega de regiuni moleculare în care desfășoară activități catalitice inadecvate, inclusiv generarea de radicali liberi.38,62 Daunele oxidative rezultate la pompele cu membrană de înaltă energie și alte mecanisme de transport necesare pentru reglarea homeodinamică a urmelor minerale și echilibrului electrolitic poate apoi exacerba și mai mult pierderea de minerale nutritive. Dacă pompele cu membrană sunt deteriorate, gradienții de concentrație ascuțiți de minerale și electroliți pot deveni tociți, ceea ce duce la

modificări marcante ale activității de reglare a celulei.53 De exemplu, nivelurile citosolului de calciu sunt în mod normal 1/10.000 din concentrația găsită în afara celulei sau în interiorul reticulului endoplasmatic sau mitocondriilor. Leziunile oxidative ale pompelor cu membrană sau canalelor de calciu pot duce la pierderea acestui gradient abrupt. Această creștere a calciului citosol poate duce la supraactivarea sistemelor dependente de calciu, cum ar fi familia de enzime calmodulină. Acest lucru poate duce, la rândul său, la diverse evenimente, cum ar fi hipertonia mușchilor scheletici sau activarea fosfolipazelor membranare cu degradarea ulterioară a fosfolipidelor membranare și inflamația crescută.

Perturbare mitocondrială

Metalele toxice și o mare varietate de xenobiotice vizează, de asemenea, membranele mitocondriilor și au ca rezultat modificări marcante ale metabolismului energetic.63 Leziunile mitocondriale toxice pot duce la îmbătrânire celulară rapidă, moarte celulară sau acidoză intracelulară. În mod paradoxal, acidoza intracelulară poate plasa apoi celula într-o stare parțial „hibernativă" în care este protejată de leziuni letale.64 Acest lucru poate ajuta la explicarea gradului ridicat de afectare funcțională și a riscului minim de letalitate la pacienții cu afecțiuni precum sindromul de oboseală cronică sau fibromialgia. În acest model, leziunea mitocondrială toxică are ca rezultat epuizarea energiei, epuizarea clinică și dovezi de acidoză intracelulară.

P INDIVIDUALITATE BIOCHIMICĂ ȘI RĂSPUNS TOXIC

Enzime de detoxifiere și polimorfism genetic

O cantitate semnificativă de date cumulative demonstrează că polimorfismul genetic larg răspândit pentru expresia enzimelor citocromului P450 există în specia umană.65 Semnificația acestui fenomen nu a fost complet descrisă, dar mai multe studii au sugerat o corelație puternică între deficiența genetică a anumitor enzime citocrom P450, cum ar fi sensibilitatea la bolile de mediu și sensibilitatea Park66. cancer pulmonar.67 În plus, variația individuală a metabolismului medicamentului sau xenobiotic datorată variației genetice a fost investigată pe larg. Studiile asupra populației au arătat o gamă largă de capacități de metabolizare pentru toate căile de detoxifiere, incluzând atât sistemele citocromului P450, cât și căile de conjugare.68 Cel mai bine descris polimorfism din această categorie sa datorat absenței citocromului P4502D6. Astfel de indivizi, cuprinzând 5% până la 10% din populațiile caucaziene, sunt denumiți metabolizatori săraci. Acești indivizi au o capacitate sever afectată de a metaboliza mai mult de 25 de medicamente terapeutice și o gamă largă de xenobiotice.69 La celălalt capăt al spectrului se află indivizii descriși ca metabolizatori extensivi. Astfel de indivizi necesită o doză mai mare de mai multe medicamente pentru a obține efecte terapeutice și pot avea o capacitate mai robustă de a trata anumite toxine din mediu. Polimorfismele ereditare sunt, de asemenea, cunoscute pentru mai multe enzime de conjugare (detoxifiere de fază 2) care sunt implicate extensiv în metabolismul substanțelor chimice exogene.70 De exemplu, polimorfismul genetic al familiei de enzime glutation-S-transferaze (faza 2, conjugarea glutationului) este cunoscut

că apare. Semnificația acestor variante genotipice pentru incidența bolilor funcționale, cum ar fi sindromul de oboseală cronică sau fibromialgia, este probabilă, dar nu a fost studiată.

Metalotioneine și polimorfism genetic

Unul dintre cele mai importante sisteme de detoxifiere la toate speciile, de la bacterii la oameni, depinde de producerea unei familii de patru proteine diferite cunoscute sub numele de metalotioneine (MT). MT-urile sunt proteine extrem de neobișnuite compuse din aproximativ 30% cisteină și sunt responsabile de stocarea, transferul și detoxifierea ionilor metalici intracelulari.72 Rolul principal al MT-urilor în absența metalelor toxice este transportul și depozitarea pe termen scurt a zincului și cuprului. Totuși, a fost bine descrisă importanța MT în protecția împotriva și eliminarea metalelor toxice. Se știe că MT leagă eficient mai multe metale toxice (în special cadmiul și mercurul) și acționează ca un transportator al metalului toxic către ficat sau rinichi, unde poate avea loc apoi conjugarea glutationului și excreția ulterioară a metalului toxic. Deoarece MT formează complexe de mare afinitate cu mai multe metale, poate împiedica metalele toxice să reacționeze cu alte biomolecule sau să acționeze ca catalizatori de radicali liberi, atenuându-le astfel toxicitatea.73

Există o mare variație în concentrația de MT între specii. Oamenii, de exemplu, au concentrația de MT în organele lor de aproximativ 10 ori mai mare decât șobolanii sau șoarecii. În plus, a fost demonstrat polimorfismul genotipic pentru exprimarea anumitor MT în cadrul unei specii. Modelele de șoareci și șobolani mutanți au fost identificate cu absența completă a genelor pentru una dintre cele patru izoforme MT. La aceste animale cu deficit de MT, susceptibilitatea la efectele toxice ale metalelor grele este crescută de 60 de ori până la 100 de ori. În schimb, s-a demonstrat în modelele animale că rezistența la toxicitatea metalelor grele ar putea fi conferită mutanților care posedă mai multe copii ale genelor MT în cromozomii lor. Aceste animale ar putea fi capabile de o reglare mai prolifică a producției de MT.74 Polimorfismul genetic pentru expresia MT există și la om.75 Liniile de celule canceroase umane sunt cunoscute a fi foarte polimorfe în capacitatea lor de a exprima genele MT. Acesta este motivul principal pentru care pacienții cu cancer variază în ceea ce privește rezistența la medicamentele chimioterapice metalice pentru cancer.76 Unele laboratoare oferă panouri de testare care evaluează funcția MT. Aceste teste pot oferi mijloace semnificative din punct de vedere clinic pentru a verifica susceptibilitatea unui individ la intoxicația cu metale. Important, expresia genelor pentru producerea de MT este foarte inductibilă (de exemplu, prin suplimentarea cu zinc și exerciții fizice).77-79 Din acest motiv, lucrul cu factorii care induc producția optimă de MT poate fi important în timpul unui regim de detoxifiere cu metale grele.

Factori nutriționali și de mediu care modifică susceptibilitatea la toxici de mediu

Deși predispoziția genetică poate conferi anumite riscuri absolute în răspunsul unui individ la stresul toxic, majoritatea aspectelor de detoxifiere și rezistență la agenți toxici implică factori nutriționali, de mediu și de stil de viață extrem de modificabili. Enzimele citocromului P450 sunt localizate în principal în ficat. Cu toate acestea, câteva alte organe,

inclusiv intestinul subțire, plămânii, creierul și rinichii, contribuie într-un mod mai mic la oxidarea xenobioticelor mediată de P450, precum și a endobioticelor, cum ar fi hormonii și neurotransmițătorii. Numeroși factori pot influența semnificativ expresia fenotipică a acestor enzime critice. Deși au existat mai mult de 30 de P450 caracterizați în detaliu la om, se pare că majoritatea activității P450 este realizată de aproximativ șase izoforme.80 Impactul diferiților agenți fizici, chimici și microbiologici asupra activității P450 este foarte complex și poate invoca fie reglarea în sus, reglarea în jos, inhibarea sau stimularea activității enzimatice.

Efecte monofuncționale și multifuncționale

Unii agenți acționează într-o manieră monofuncțională, reglând doar un singur P450, în timp ce alții sunt multifuncționali, cu un model larg de inducție sau inhibare, sau ambele, a mai multor sisteme enzimatice de fază 1 și 2. Impactul oricărui factor asupra stării de detoxifiere rezultă din suma tuturor efectelor asupra sistemelor enzimatice din faza 1 și faza 2. De exemplu, dietele moderat bogate în proteine determină o reglare în creștere a P450 într-un model care scade susceptibilitatea la pesticide și alte xenobiotice, în timp ce dietele cu conținut scăzut de proteine cresc toxicitatea pesticidelor din cauza reglării în jos a P450. În schimb, fumatul efectuează o inducere monofuncțională a P450, ducând la biotransformarea anumitor xenobiotice în agenți cancerigeni puternici, crescând simultan stresul oxidativ.81

Se știe că numeroase substanțe fitochimice exercită efecte puternice asupra activităților enzimelor din faza 1 și faza 2. Cu câteva excepții (cum ar fi grepfrutul care încetinește metabolismul medicamentelor sau sunatoarea care accelerează metabolismul medicamentelor), s-a dovedit că alimentele vegetale comune în dieta umană au efecte extrem de benefice asupra sistemelor de detoxifiere. Ceapa și usturoiul, legumele crucifere, clorofila, terpenoidele (de exemplu, citrice, ginkgo biloba, mentol, camfor), bioflavonoide (de exemplu, citrice, coajă de pin, semințe de struguri, ceai verde) și altele, toate acționează într-o manieră complexă, dar extrem de benefică pentru îmbunătățirea capacității de detoxifiere.82

post

O considerație semnificativă pentru clinicianul de medicină naturistă este impactul postului asupra funcției enzimelor de detoxifiere. În cea mai mare parte, enzimele P450 sunt relativ rezistente la epuizare în timpul postului și pot fi chiar induse în mod semnificativ de produșii înfometării, cum ar fi cetone și xenobioticele eliberate din grăsimea depozitată.80 În schimb, enzimele de conjugare sunt foarte dependente de furnizarea alimentară a cantităților adecvate de substrat și sunt consumate rapid în stări de stres xenobiotic ridicat3 sau stres oxidativ ridicat3.

Deoarece nu oferă un substrat adecvat pentru faza 2 de detoxifiere, postul complet, posturile cu sucuri sau alte regimuri de post nutrițional marginale pot duce, prin urmare, la o creștere marcată a intermediarilor bioactivi foarte toxici și a radicalilor liberi, cu o scădere

concomitentă a activității de detoxifiere în faza 2. Această stare de detoxifiere dezechilibrată poate duce la un stres oxidativ marcat și poate fi deosebit de dăunătoare pentru pacienții cu boli cronice ale căror rezerve de antioxidanți sunt deja epuizate sau slăbite semnificativ. Poate că în trecut, când încărcătura tisulară de xenobiotice și metale grele era scăzută, regimurile de post erau de beneficii semnificative. Cu toate acestea, omul modern este probabil prost sfătuit să urmeze astfel de metode tradiționale de detoxifiere, mai ales pentru perioade lungi de timp.

Faza 2

Sistemele de detoxifiere de faza 2 sunt dependente în mod special și răspund la adecvarea substraturilor necesare pentru a efectua conjugarea intermediarilor oxidați. Cantități adecvate de proteine, cu o atenție specială pentru adecvarea glicinei, L-glutaminei, metioninei, L-cisteinei și ^-acetilcisteinei, împreună cu sulfatul anorganic, seleniul și taurină suplimentară sunt toate exemple de nutrienți care sunt foarte importanți în sprijinul activității fazei 2.84-87. Aportul de aminoacizi.88 Proteina din zer nedenaturată, bogată în precursori de glutation, a fost demonstrată în mai multe studii pentru creșterea glutationului celular și plasmatic.89 Legumele crucifere reglează semnificativ activitatea enzimatică de faza 2.90 Antioxidanții au, de asemenea, un rol de susținere în detoxifierea ficatului prin reducerea stresului oxidativ rezultat din activitatea glutationului reactiv de fază1 prin consumul de faza1. Ciulinul de lapte, curcuminul și extractele de ceai verde sunt antioxidanți deosebit de utili pentru ficat.91-93

Alți factori nutriționali

Alți factori nutriționali afectează detoxifierea. Dietele bogate în carbohidrați determină o reglare descendentă a P450 într-un model care are ca rezultat o reducere nedorită a metabolismului mai multor medicamente și hormoni.54 Disbioza intestinală inhibă activitatea P450 printr-o creștere a producției de oxid nitric.94 În contrast, suplimentarea cu bacterii probiotice poate reduce semnificativ efectele adverse ale decretării bacteriene și ale intestinului. permeabilitatea.95 Anumite tipuri de fibre alimentare îmbunătățesc semnificativ activitatea sistemelor de detoxifiere din faza 1 și faza 2 în ficat.96 De asemenea, fibrele reduc timpul de tranzit al scaunului, acționează pentru a sechestra xenobioticele și endobioticele conjugate localizate în bilă și reduc nivelul enzimelor de deconjugare bacteriene din scaun. Toate aceste efecte reduc reciclarea xenobioticelor și endobioticelor prin circulația enterohepatică.97,98.

Exercita

Exercițiile fizice, dacă sunt însoțite de calorii și proteine adecvate, s-au dovedit a duce la hipertrofie hepatică și o inducere multifuncțională a sistemelor enzimatice de detoxifiere, precum și o creștere marcată a enzimelor antioxidante și reducerea glutationului în mai multe organe. mecanisme. În plus, transpirația mărește mecanismele de detoxifiere ale ficatului; s-a dovedit a fi o cale foarte importantă de eliminare atât pentru substanțele toxice organice102,103, cât și pentru cele metalice104,105.

Reglementarea nutrițională și de mediu a metalelor toxice

Adecvarea nutrițională are o influență marcată asupra absorbției, retenției, toxicității și excreției metalelor toxice.106 Absorbția plumbului, precum și a cadmiului, este crescută în stările de deficit de fier sau calciu. În plus, deficiența de fier este unul dintre mulți factori care duc la creșterea permeabilității intestinale. Aceasta, la rândul său, îmbunătățește considerabil absorbția de aluminiu, un constituent alimentar abundent care nu este bine absorbit prin mucoasa enterică intactă.107 Absorbția altor metale toxice poate fi îmbunătățită prin creșterea permeabilității intestinale. Inadecvarea anumitor minerale duce, de asemenea, la reținerea sporită a metalelor toxice. De exemplu, deficiența de calciu crește atât sarcina corporală de plumb, cât și cadmiu, iar deficiența de seleniu crește retenția de mercur.

După cum s-a descris anterior, metalele toxice concurează cu mineralele nutriționale și conduc la deplasarea mineralelor nutritive din locurile de legare a proteinelor, precum și la pierderea excesivă de minerale din organism.108 Prin urmare, necesarul pentru mai multe minerale nutritive poate crește semnificativ peste doza zilnică recomandată la pacientul cu metale toxice. De asemenea, clinicianul trebuie să fie conștient de faptul că anumite metale necesare din punct de vedere nutrițional (de exemplu, fier, cupru) pot deveni toxice condiționat și, probabil, ar trebui să fie suplimentate numai dacă se determină o deficiență. Cel mai bun exemplu în acest sens este depozitele excesive de fier la pacienții care sunt homozigoți sau heterozigoți pentru o mutație de hemocromatoză, cea mai frecventă tulburare genetică. Deși homozigoții sunt relativ mai puțin obișnuiți, heterozigoții pentru această tulburare pot fi până la unul din cinci în anumite populații; acești indivizi pot fi expuși riscului de manifestări de toxicitate a fierului, în special dacă se administrează suplimente cu fier.109 Alte metale nutritive (de exemplu, mangan) pot fi netoxice, cu excepția cazului în care controlul absorbției este ocolit prin inhalare sau injectare.110.

Excreția metalelor toxice este guvernată de un lanț complex de activități întrețesute. Dacă vreo verigă din acest lanț este ruptă, este posibil să nu aibă loc eliminarea corectă a metalului toxic. Metalele toxice trebuie eliberate din celulă; mutat din lichidul extracelular în sânge; transportat din sânge la ficat sau rinichi; și apoi transportat de la rinichi la urină sau la ficat în bilă. Odată ce metalul este în bilă, acesta trebuie apoi transportat în afara corpului în scaun înainte de a fi reabsorbit în circulație.

De exemplu, primul pas în excreția mercurului implică legarea mercurului la MT sau glutation în interiorul celulei. Producția de MT, la rândul său, este foarte inductibilă prin exerciții fizice și suplimentarea cu zinc, în timp ce deficiența de zinc duce la epuizarea MT. Producția de MT este, de asemenea, indusă de L-cisteină suplimentară sau de perioade scurte de stres oxidativ (cum se întâmplă în cazul exercițiilor aerobe).111 MT lucrează în cooperare cu glutationul în mobilizarea inițială a mercurului din celule și, de asemenea, împărtășește activitatea antioxidantă intracelulară cu glutationul (MT este de 50 de ori mai puternic decât un antioxidant ca glutationul).112. complex transportabil. Prin urmare, suplimentarea cu seleniu a fost recomandată în tratamentul toxicității mercurului.113

Odată ce mercurul este mobilizat de MT sau glutation, acesta este transportat prin membrana celulară (probabil prin exocitoză). Mercurul trebuie apoi transportat departe de celulă pentru a limita toxicitatea pe membrana celulară și pentru a transporta mercur la ficat. Exercițiul este probabil util în accelerarea mișcării mercurului din lichidul extracelular, prin limfă și în sânge. Pe lângă exerciții fizice, terapia hipertermică, cum ar fi o saună, poate fi de ajutor în mobilizarea mercurului direct din lichidul extracelular.104 Odată ce mercurul ajunge la ficat, de obicei suferă conjugarea cu glutation și este transformat într-un mercapturat. Mercurul mercapturat este apoi eliberat în bilă.114 Atât ficatul, cât și rinichii sunt foarte sensibili la epuizarea glutationului de către mercur. Producția hepatică și renală de glutation poate fi îmbunătățită prin suplimentarea dietei cu L-cisteină, ^-acetilcisteină, glutation, legume crucifere, fibre alimentare, proteine din zer nenaturate, acid lipoic, ceapă și usturoi. Acidul lipoic poate ajuta, de asemenea, în acest proces, legând direct mercurul anorganic în ficat și accelerând excreția acestuia în bilă, în timp ce induce simultan formarea de glutation.115

Odată ce mercurul a intrat în intestin prin eliberarea bilei, acesta trebuie să părăsească corpul prin scaun. Funcția gastrointestinală optimă este importantă pentru a preveni reciclarea mercurului prin circulația enterohepatică. S-a demonstrat că fibrele au un efect semnificativ în scăderea poverii totale de mercur a corpului prin sechestrarea mercurului intestinal și reducerea timpului de tranzit al scaunului.116 Alți factori, inclusiv creșterea permeabilității intestinale sau disbioza intestinală care duce la deconjugarea enzimelor bacteriene, sunt toți factori cheie care determină cât de eficient poate părăsi mercurul din organism odată ce a trecut din intestinul subțire. Deoarece aproximativ 90% din mercurul excretat părăsește organismul pe cale enterică, eliminarea colonului este o componentă vitală în menținerea unui lanț neîntrerupt și eficient de excreție de la celulă la exteriorul corpului pentru mercur, precum și pentru o mulțime de alte substanțe toxice.

EVALUAREA PACIENTULUI DETERMINAT TOXICOLOGIC

Un istoric de expunere la toxicitate adunat cu grijă este o parte vitală a evaluării clinice. Mnemonicul C(H2) OP(D4) ajută la amintirea elementelor importante din istoricul expunerii la toxice, așa cum se arată în Caseta 53-1.

Desigur, este posibil ca pacienții să nu fie conștienți de surse importante de expunere toxică. Ei pot avea, de asemenea, factori genetici, nutriționali sau de stil de viață care îi lasă la risc crescut pentru probleme de sănătate mediate toxicologic. Domeniul toxicogenomicii este la început, dar mai multe laboratoare oferă teste toxicogenomice pentru a ajuta la evaluarea riscului genetic al pacientului de apariție a bolii mediate de toxine. Evaluările polimorfismelor de un singur nucleotide pentru a evalua variabilitatea citocromului P450, tehnicile de amplificare a ADN-ului sau ARN (în primul rând reacția în lanț a polimerazei) pentru a evalua caracterul adecvat al activității MT sau glutation S-transferazei sunt exemple de teste toxicogenomice care sunt sau devin disponibile comercial pentru clinician.

Unele laboratoare au dezvoltat panouri care includ evaluarea mai multor factori referitori la un anumit sistem toxicologic. De exemplu, un profil MT disponibil constă în măsurători ale

zincului seric, cuprului seric, ceruloplasminei serice, cuprului ceruloplasminei serice, cuprului nonceruloplasmină („liber”), glutation redus din sânge integral, MT din sânge integral, raportul cupru/zinc, raportul redus glutation/MT și raportul zinc/MT. Alte exemple includ profilurile funcționale de detoxifiere hepatică oferite prin mai multe laboratoare comerciale. În aceste teste, pacienților li se administrează medicamente (adesea acetaminofen, aspirină și cofeină) ca o singură doză orală. Urina este adunată după ingestia testului și se măsoară nivelurile metaboliților procesați prin detoxifierea fazei 1 și 2. Deși nu există un profil care să analizeze funcția a mai mult de câteva dintre cele câteva zeci de enzime posibile de detoxifiere în prezent, aceste teste oferă adesea informații utile pentru clinician.

CASETA 53-1 C(H2) OP(D4) — Istoricul expunerii la toxice

Comunitate: Calitatea aerului din oraș și cartier, zgomot, câmpuri electromagnetice Acasă: Încălzire și ventilație a locuinței, produse chimice de curățare, pesticide, vopsele, covoare, materiale de construcție, mucegaiuri, alergeni, apă Hobby-uri: Produse chimice toxice, vopsele, solvenți, fum metalic

Ocupație: calitatea aerului la locul de muncă, substanțe chimice toxice

Obiceiuri personale: fumatul, băutul, consumul de droguri, expunerea la soare, exercițiile fizice, gestionarea stresului

Dieta: calitatea generală a dietei, supraalimentare sau subalimentare, consumator de carne sau vegetarian, fast-food, gustări, prăjite, pește și fructe de mare, alimente organice sau neorganice, alergii sau intoleranțe alimentare, sindromul intestinului permeabil, ecologie microbiană anormală a tractului digestiv

Medicamente: cu prescripție medicală și fără prescripție medicală

Dentare: amalgame plasate și îndepărtate, extracții, canale radiculare Dezvoltare: istoricul sarcinii mamei (de exemplu, fumat, droguri, băutură, expuneri toxice, lucrări dentare), expuneri din copilărie (de exemplu, vopsele cu plumb, pesticide, fumat pasiv)

Toxicanți organici

În unele cazuri, un istoric profesional oferă indicii pentru care anumiți toxici ar trebui căutați. Unele laboratoare de toxicologie oferă panouri extinse pentru a cuantifica nivelul de toxine organice din sânge, urină sau țesutul adipos. Panourile disponibile includ PCB-uri, pesticide organoclorurate, ignifuge PBDE, furani și dioxine. Poverile corporale pentru acești agenți sunt evaluate cu acuratețe prin furnizarea unui eșantion mic de țesut adipos (deseori prelevat printr-o mică incizie sub ombilic). De exemplu, un muncitor de energie electrică cu sindrom de oboseală cronică poate avea o sarcină corporală mare de PCB, măsurată într-o biopsie de grăsime furnizată. În acest caz, nivelurile de țesut PCB pot fi urmărite în serie după eforturile de detoxifiere. O astfel de evaluare poate ajuta, de asemenea, un pacient să

susțină o cerere de despăgubire a unui handicap sau a lucrătorului. Cu toate acestea, cu excepția cazului în care o anumită substanță chimică sau o familie de substanțe chimice poate fi sugerată printr-un istoric de expunere, gama posibililor toxici organici este mult prea mare pentru a fi determinată practic și financiar în majoritatea cazurilor. În general, este mai realist să presupunem că toți pacienții cu deficiențe funcționale poartă o gamă largă de substanțe toxice organice active sinergic la diferite niveluri și se concentrează în schimb pe angajarea pacientului într-un program cuprinzător de detoxifiere folosind măsuri bazate pe rezultate și teste funcționale pentru a evalua succesul.

Toxicații metalice

În schimb, evaluarea definitivă a sarcinii cu metale grele a unui pacient este relativ simplă și, probabil, ar trebui efectuată la începutul evaluării majorității pacienților cu boală cronică polisimptomatică. Pacienții cu metale toxice prezintă o provocare clinică unică și, dacă este prezentă o încărcătură semnificativă de metale toxice, rezultatul intervenției clinice poate fi dezamăgitor, cu excepția cazului în care sarcina de metal este redusă efectiv. Odată ce sarcinile cu metale sunt diminuate, pacienții răspund adesea mult mai eficient la alte intervenții clinice.

Doar un număr limitat de metale toxice se găsesc în mod obișnuit la oameni, iar majoritatea laboratoarelor furnizează panouri care includ majoritatea acestor metale. Analiza părului este simplă și ieftin de efectuat și poate oferi un mijloc rezonabil de a verifica pacienții pentru nivelurile anumitor metale, cum ar fi plumbul sau metilmercurul (din fructe de mare). Cu toate acestea, precizia acestei metodologii în determinarea sarcinilor corporale de lungă durată a majorității celorlalte metale este probabil prea scăzută pentru a putea baza decizii clinice încrezătoare, iar unele autorități de toxicologie sugerează ca analiza părului să fie limitată la screeningul populației.117

Toxicologii convenționali se bazează, în general, pe alte metodologii de evaluare a sarcinii metalice pentru a evalua luarea deciziilor clinice. Nivelurile „acceptabile" de plumb în sânge la copii și adulți, precum și nivelurile din sânge și urină ale mai multor alte metale în medii industriale au fost sugerate pe scară largă în literatura publicată. Cu toate acestea, limitarea testelor de sânge sau de urină este că acestea reflectă în mare măsură doar nivelul de expunere continuă la metal și pot avea o relație mică cu nivelul țesuturilor. Deoarece biopsia tisulară pentru nivelurile de metale grele este nepractică, testarea postprovocativă a urinei este probabil cel mai fiabil mijloc de a evalua sarcina corporală a metalelor dobândite prin expunere de lungă durată, la nivel scăzut, în special în evaluarea mercurialismului anorganic la nivel scăzut.118

Deși au fost efectuate multe variații ale testului de provocare cu diverși agenți de chelare a metalelor, o metodologie utilizată de toxicologul german Daunderer este simplă, relativ ieftină și se corelează cu răspunsul clinic la un tratament suplimentar. Utilizarea

CASETA 53-2 Metodologia testului de provocare cu dimercapto-propan sulfonat (DMPS)

Pacientul își golește complet vezica urinară, bea un pahar mare cu apă și apoi i se introduce un IV. Pacientul este plasat în decubit dorsal, iar DMPS este administrat nediluat într-o doză de 3 până la 4 mg/kg (mai mult sau egală cu 250 mg) timp de 20 de minute.

După injectarea cu DMPS, pacientul este instruit să meargă aproximativ 1-1/2 ore și apoi se recoltează o probă de urină aleatorie. Volumul de urină nu trebuie măsurat în acest caz. Valorile metalelor urinare sunt raportate în micrograme de metal per gram de creatinina urinară. Această metodă de raportare normalizează proba pentru nivelul de concentrație urinară. Un nivel postprovocator de mercur în urină mai mare de 50 mg de mercur per gram de creatinină urinară indică o creștere semnificativă a sarcinii corporale de mercur.

Deoarece nu se utilizează o colectare de 24 de ore, testul este mult mai ușor de efectuat de către pacienți și are ca rezultat o conformitate mult mai mare decât metodele de eșantionare de 24 de ore. Pacienților nu li se cere să colecteze mai multe probe și să înregistreze volumele de urină, astfel încât acuratețea poate fi îmbunătățită și pe parcursul metodelor de 24 de ore. Timpul de înjumătățire al DMPS este scurt, iar intervalul scurt de prelevare este o bună reflectare a cantităților de metale toxice excretate cu o singură injecție.

Lipsa unei probe de urină de bază sau preinjectare este o abatere de la metodologiile obișnuite. Cu toate acestea, scopul colectării urinei în prealabil și după aceea este de a compara nivelul de expunere curentă la metal (preproșantion) cu sarcina corporală (posteșantion). Deoarece majoritatea pacienților nu sunt expuși industrial și probabil au o expunere continuă redusă, nivelul de metale găsit pe proba de preinjectare este de obicei extrem de scăzut, iar aceste date nu adaugă informații pentru a ghida deciziile clinice.

Modificat de la referințele 119 și 120.

nu a fost stabilit chelatorul oral acid dimercaptosuccinic (DMSA sau succimer) pentru testul diagnostic postprovocator de provocare, iar unele date sugerează că nu reflectă sarcina corporală cu mercur.121 Deși nu a fost acceptat niciun test de provocare pentru mercur folosind chelatorii DMSA sau acidul etilendiaminotetraacetic, ambii agenți pot fi utili pentru evaluarea poverii cu plumb.125-2.

Nu fiecare clinician are pregătirea sau capacitatea legală de a utiliza în siguranță agenți de chelare a medicamentelor pentru a evalua încărcăturile cu metale sau pentru a oferi terapii de detoxifiere a metalelor. În Statele Unite, DMSA este în prezent clasificat ca supliment nutritiv. În mai multe regiuni din Statele Unite și Canada, medicii naturisti pot administra atât medicamente chelatoare orale, cât și intravenoase.

P DETOXIFICARE

Stilul de viață de detoxifiere

Atunci când lucrează cu pacienți cu boli cronice a căror sănătate este afectată de stresul toxicologic, clinicienii trebuie să ofere educație pentru a-i ajuta pe acești indivizi să dezvolte

obiceiuri de viață care le vor reduce expunerea la factorii toxicologici și vor îmbunătăți eficiența mecanismelor lor de detoxifiere. Mnemonicul A NERD (vezi următoarele) îl poate ajuta pe clinician să-și amintească elementele importante ale unui stil de viață de detoxifiere. Pacienții care învață să urmeze aceste obiceiuri de viață creează o bază pentru o sănătate mai bună pe termen lung, iar răspunsul lor la intervenții clinice mai extinse va avea mai mult succes.

Evitați expunerea la toate sursele cunoscute de toxicitate. Dependența chimică, fumatul, alcoolul excesiv, medicamentele eliberate pe bază de rețetă inutile, mediile de lucru toxice, casele cu vopsea cu plumb, poluarea severă a aerului, apa potabilă poluată, dietele standard nord-americane (în special băuturi dulci, junk foods, carne procesată, fast-food și alimente prăjite) și sursele dentare de amalgam care trebuie eliminate sau toxice sunt toate exemplele care trebuie eliminate.

Nutriția trebuie optimizată pentru o detoxifiere eficientă. Dieta trebuie să se bazeze pe alimente integrale (multe legume, fructe și fibre) și ar trebui să pună accent pe alimentele cu un impact net alcalinizant cu cantități mai mici de alimente care formează acid. Porții generoase de legume crucifere trebuie consumate zilnic cu cantități modeste de ulei de măsline, precum și ceapă, usturoi și cantități modeste de proteine slabe, neprocesate. Suplimentele ar trebui să includă minerale alcalinizante (calciu, magneziu, potasiu, zinc) împreună cu multivitamine și/sau oligoelemente, acizi grași esențiali (acid docosahexaenoic/acid eicosapentaenoic), A-acetilcisteină, acid lipoic și suport antioxidant (vitamina C, vitamina E, extract din semințe de struguri, ceai verde). Proteina din zer nedenaturată susține sinteza glutationului. Produsele alimentare medicale de detoxifiere sunt disponibile cu o bază de proteine nenaturale din zer, orez sau mazăre, împreună cu o gamă largă de nutrienți pentru a sprijini detoxifierea. Acestea pot fi folosite ca supliment la sau în înlocuirea unei mese pe zi pentru a simplifica programul zilnic de suplimente de detoxifiere.

Exercițiile fizice accelerează fluxul limfatic, induce transpirația și crește eficiența metabolismului și detoxifierii. Exercițiile fizice ar trebui să fie o parte zilnică a stilului de viață de detoxifiere.

Odihna, inclusiv somnul adecvat, relaxarea și gestionarea stresului, este un element esențial în stilul de viață de detoxifiere.

Detoxifierea ca activitate terapeutică specifică ar trebui considerată ca un mijloc periodic de îmbunătățire a vitalității și de reducere a sarcinilor toxice ale corpului. Tradițiile de post și purificare au fost încorporate în modul de viață și sistemele de îngrijire a sănătății ale majorității culturilor tradiționale, iar variațiile postului sunt esențiale pentru practicile medicinei naturale, integrative și funcționale. A lua câteva zile pentru a vă odihni și a întineri tractul gastrointestinal și pentru a stimula excreția de xenobiotice este un obicei de viață care poate îmbunătăți vitalitatea unui pacient. Postul controlat din punct de vedere nutrițional timp de 5 până la 7 zile cu fiecare schimbare de sezon este o recomandare rezonabilă pe care medicii o pot face pacienților. O altă alternativă este ca pacienții să fie

supuși unui post alimentar controlat 1 zi pe săptămână în mod continuu. În plus, furnizorii de servicii medicale naturale pot utiliza programe de detoxifiere mai intensive sau mai lungi pentru afecțiuni specifice care răspund la aceste intervenții.

Post controlat nutrițional

Practicile tradiționale de post sau purificare sunt de obicei de natură religioasă și implică, de obicei, o abținere de la mâncare sau anumite tipuri de alimente și un accent pe disciplinele spirituale de rugăciune sau meditație. Practicienii medicinei naturiste au folosit, de asemenea, diferite forme de post pentru a trata diverse boli cronice și pentru a reduce stresul toxic. În unele țări, folosirea postului cu apă ca parte a unui tratament în sanatoriu de spitalizare rămâne un mijloc popular și acceptat de tratament pentru sindroamele durerii și oboselii, precum și pentru anumite tulburări autoimune.123 Formele de post extrem de scăzut de calorii sau zero calorii duc la pierderea țesutului adipos, glucoza fiind eliberată din depozitele hepatice și musculare de glicogen. În 2 zile de înfometare sau aproape de foame, glucoza necesară este furnizată din apoptoză celulară și autofagie (degradarea programată a organitelor celulare și a proteinei musculare),124 iar creierul se adaptează din ce în ce mai mult la utilizarea corpului cetonic, Ș-hidroxibutirat.125 (Vezi capitolul 37 pentru o discuție mai completă despre metabolismul a jeun).

În timpul postului, xenobioticele depozitate și metalele grele sunt eliberate și pot fi în mare parte redistribuite și acumulate în ficat, rinichi și creier, deoarece mecanismele de excreție a acestor toxine necesită un suport nutrițional complex, care lipsește în foame. xenobioticele din celule susțin și protejează în același timp mecanismele de detoxifiere și excreție.

Rigden130 a descris „programul de resuscitare enterohepatică pentru sindromul de oboseală cronică” și a raportat îmbunătățiri semnificative la majoritatea pacienților studiați. În acest studiu necontrolat, subiecții au consumat o dietă limitată, cu conținut scăzut de calorii, suplimentată cu un produs alimentar medical conceput pentru a oferi suport nutrițional al detoxificării hepatice, inclusiv faza 1 (antioxidanți) și faza 2 detoxifiere (substraturi de conjugare de faza 2). Bland,131, într-un alt studiu necontrolat, a folosit un program similar cu un grad ridicat de succes la 106 pacienţi cu diferite boli cronice. Folosind o abordare mult diferită, clinicienii care au prescris exerciții și saune combinate cu suplimente de niacină, calciu, magneziu și ulei polinesaturat au raportat o reducere semnificativă a PCB-urilor tisulare și a altor xenobiotice solubile în grăsimi la pacienții toxici.

Studii recente au raportat că înlocuitorul de grăsime poliester zaharoză olestra are ca rezultat o pierdere marcată de xenobiotice lipofile și scăderea nivelului creierului acestor agenți în timpul restricției calorice, secundar sechestrării xenobioticelor excretate biliar și întreruperii reciclării enterohepatice. secundar olstrei, precum și nevoia de a o consuma ca parte a unei gustări, limitează utilizarea olstrei ca agent detoxifiant. Un alt instrument practic care poate determina eliminarea accelerată a xenobioticelor lipofile este inhibitorul de lipază Orlistat (prescripție, Xenical; fără rețetă, Alli). Acest agent este un derivat al inhibitorului de lipază natural, lipstatina, un metabolit al unei bacterii Streptomyces. Prin

inducerea malabsorbției grăsimilor, Orlistat permite xenobioticelor excretate biliare să se dizolve în conținutul intestinal și să fie eliminate cu fecale încărcate de grăsime, mai degrabă decât să fie reabsorbite. Dacă se administrează în timpul scăderii în greutate sau a postului parțial, împreună cu cantități modeste de grăsimi dietetice, Orlistat funcționează prin același mecanism ca și olestra în reducerea xenobioticelor lipofile.139 Avantajul Orlistat este că este ușor disponibil ca medicament fără prescripție medicală, dar pacienții trebuie avertizați să evite mesele bogate în grăsimi și să fie conștienți de faptul că va apărea scurgeri de grăsimi sau de excremente anale. incontinență.

Scăderea timpului de tranzit al scaunului și creșterea fibrelor solubile alimentare pot reduce, de asemenea, reciclarea enterohepatică a xenobioticelor, dar sunt necesare cercetări suplimentare. Mulți clinicieni care practică medicina naturală sau funcțională prescriu, de asemenea, terapii de detoxifiere a metalelor folosind medicamente chelatoare, cum ar fi DMSA sau DMPS.140 Clinicienii trebuie să fie complet familiarizați cu utilizarea acestor agenți înainte de a le prescrie și ar trebui să fie conștienți, așa cum este adevărat cu toate medicamentele, că pot apărea efecte secundare grave cu acești agenți. DMSA este clasificat ca supliment nutrițional în Statele Unite, dar este un medicament cu potențiale efecte secundare. Protocoalele de dozare pentru DMSA variază în funcție de preferința medicului și de nevoia individuală a pacientului, dar în prezent sunt cele mai des utilizate două protocoale. Într-un protocol, se administrează 10 până la 20 mg/kg pe zi în trei doze divizate, folosind un ciclu de 3 zile, 11 zile, cu un minim de opt cicluri. Un al doilea protocol presupune administrarea a 500 mg/zi (în două sau trei prize divizate) la două zile, timp de minim 5 săptămâni. DMSA se administrează cel mai bine între mese (caseta 53-3).141

CASETA 53-3 Post controlat din punct de vedere nutrițional

Mulți clinicieni au prescris cu succes un program de post controlat nutrițional care urmează această abordare generală:

Restricție calorică ușoară până la moderată pentru a promova pierderea de grăsime

Fără fast-food, junk foods, prăjite

Cantități mari de legume proaspete și adesea suc de legume proaspete

Alimente simple, slab procesate, oligoantigenice (potențial alergic scăzut); proteine (de exemplu, pui, pește, leguminoase); și cereale integrale (de exemplu, orez brun, mei, quinoa)

Produse alimentare medicale concepute pentru a susține detoxifierea (de 1 până la 3 ori pe zi, în funcție de cantitățile de alte alimente consumate)

Exerciții ușoare zilnic

Sauna de 3 până la 5 ori pe săptămână

Postul controlat nutrițional este continuat timp de 5 până la 21 de zile sau mai mult, în funcție de starea pacientului și de experiența clinicianului.

Reabilitare gastrointestinală

Reabilitarea gastrointestinală este un concept familiar practicienilor de medicină naturistă. Mulți clinicieni consideră că reabilitarea gastrointestinală este o parte esențială a oricărui program de detoxifiere care ar trebui să aibă loc chiar înainte de începerea intervențiilor de detoxifiere. Aceasta implică pași terapeutici pentru a reduce permeabilitatea intestinală, a îmbunătăți absorbția nutrienților și a crește răspunsul imun la agenții patogeni intestinali, diminuând în același timp hipersensibilitățile. O abordare utilă urmează mnemonicul „Plăcinta cu furnici" (Abține, Hrănește, Toxine/detoxifiere, Probiotice, Identifică, Elimina).

Abțineți-vă de la alimente nedorite, prăjite, băuturi dulci și alte alimente care dăunează sau irită intestinul, precum și droguri inutile sau alcool în exces.

Hrănește tractul digestiv cu nutrienți care susțin vindecarea intestinului. Alimentele medicale care combină proteine cu potențial alergic scăzut cu o serie de nutrienți utile pentru vindecarea gastrointestinală sunt ușor disponibile.

Toxine/detoxifiere: Postul controlat din punct de vedere nutrițional, așa cum este descris mai devreme, începe după dovezi că permeabilitatea intestinală a scăzut și procesele digestive s-au îmbunătățit. Eforturile de detoxifiere continuă simultan cu reabilitarea gastrointestinală în curs. În plus, terapia de chelare este adesea începută odată ce reabilitarea gastrointestinală a progresat și pacientul a prezentat o oarecare îmbunătățire.

Probioticele sunt bacterii terapeutice (și unele drojdii), care pot îmbunătăți microecologia gastrointestinală, pot îmbunătăți răspunsul imun față de agenții patogeni intestinali, pot reduce hipersensibilitățile imune și pot stimula repararea intestinului.

Identificați alimentele alergene sau intolerante și agenții patogeni intestinali. Alergiile alimentare (tipul 1 sau reacții alimentare de hipersensibilitate imediată) pot fi identificate prin testarea cutanată, testarea radioalergosorbanților sau testarea imunoabsorbantă legată de enzime pentru anticorpii antialimenti imunoglobulinei E. Pacienții cu dovezi de alergii alimentare cu hipersensibilitate de tip 1 (de exemplu, umflarea postprandială a buzelor, urticarie, respirație șuierătoare) ar trebui să fie îndrumați la un alergolog pentru testare definitivă, deoarece anafilaxia gravă ar putea apărea fără o evitare adecvată. Reacțiile de hipersensibilitate întârziate (de obicei mediate de tipul 3) sunt cel mai bine identificate cu o dietă de testare de eliminare efectuată în mod corespunzător, urmată de reintroducerile observate cu atenție ale alimentelor individuale eliminate în dieta de testare. Anticorpii antialimentari imunoglobulină-G pot fi, de asemenea, testați, dar numai înainte de a avea loc orice manipulare alimentară.

Paraziții intestinali, drojdiile și bacteriile patogene pot fi, de asemenea, identificați prin testarea scaunului, serologia C. albicans și Helicobacter pylori, testarea respirației și acizii organici urinari.

Eliminați alimentele considerate a fi alergice sau intolerante cu dieta de eliminare sau teste de laborator. Pot fi tratați agenți patogeni intestinali, paraziți și creșterea excesivă a C. albicans.

REFERINȚE

Colborn T, Dumanoski D, Myers P. Viitorul nostru furat — ne amenințăm fertilitatea, inteligența și supraviețuirea? O poveste de detectiv științific. New York: Dutton; 1996:1-306.

Weiss B. Proprietăți neurocomportamentale ale sindroamelor de sensibilitate chimică. Neurotoxicologie. 1998;19:259-268.

Dunstan R, Donohoe M, Taylor W și colab.

O investigație preliminară a hidrocarburilor clorurate și a sindromului de oboseală cronică. Med J Aust. 1995;163: 294-297.

Colaborarea pentru sănătate și mediu. www.healthandmediu. org. Accesat la 21.02.2012.

McLachlan MS, Czub G, MacLeod M, și colab. Bioacumularea contaminanților organici la om: o perspectivă multimedia și importanța biotransformării. Environ Sci Technol. 2011;45:197-202.

Yang R. Câteva abordări curente pentru studierea toxicologiei combinate în amestecuri chimice. Food Chem Toxicol. 1996;34:1037-1044.

Calabrese E. Consecințele toxicologice ale interacțiunilor chimice multiple: un primer. Toxicologie. 1995;105:121-135.

Oehme F, Coppock R, Mostrom M, et al. O revizuire a toxicologiei poluanților atmosferici: toxicologia amestecurilor chimice. Vet Hum Toxicol.

1996;38:371-377.

Johnson MD, Kenney N, Stoica A, et al. Cadmiul imită efectele in vivo ale estrogenului în uter și glanda mamară. Nat Med. 2003;9:1081-1084.

Clarkson T. Contaminanții de mediu în lanțul alimentar. Am J Clin Nutr. 1995;61(suppl):S682-S686.

Cap A. Controversa clorului. Int Arch Occup Environ Health. 1996;68:455-458.

Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE și colab. Vârsta la menarha și stadiul Tanner la fetele expuse in utero și postnatal la bifenil polibromurat. Epidemiologie. 2000;11:641-647.

Cheek A, Vonier P, Oberdorster E, et al. Semnalizarea mediului: un context biologic pentru perturbarea sistemului endocrin. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1998;106(suppl 1):5-10.

Vreugdenhil HJI, Slijper FME, Mulder PGH și colab. Efectele expunerii perinatale la PCB și dioxine asupra comportamentului de joacă la copiii olandezi la vârsta școlară. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2002;110:A593-A598.

Eriksson P, Viberg H, Jakobsson E și colab. Un ignifug bromurat, 2,2',4,4',5-pentabromodifenil eter: absorbția, retenția și inducerea modificărilor neurocomportamentale la șoareci în timpul unei faze critice a dezvoltării creierului neonatal. Toxicol Sci. 2002;67: 98-108.

Needleman H. Toxicologie comportamentală. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1995;103 (suppl 6):77-79.

Singer R. Ghid de neurotoxicitate. New York: Von Nostrand Reinhold; 1990:1-210.

White R, Proctor S. Solvenți și neurotoxicitate. Lancet. 1997;349: 1239-1243.

Laslo-Baker D, Barrera M, Knittel-Keren D, et al. Rezultatul neurodezvoltării copilului și expunerea profesională a mamei la solvenți. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:956-961.

Brody JG, Rudel RA. Poluanții de mediu și cancerul de sân. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2003;111:1007-1119.

Needleman H. Amenințarea persistentă a plumbului: probleme medicale și sociologice. Curr Probl Pediatr. 1988;18:697-744.

Flanders R. Mercur în amalgam dentar – o problemă de sănătate publică? J Sănătate Publică Dent. 1992;52:303-311.

McBride MB. Acumularea de metale toxice din utilizarea nămolului în agricultură – sunt reglementările USEPA de protecție? J Environ Qual. 1995;24:5-18.

Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Prevenirea intoxicației cu plumb la copiii mici. www.cdc.gov/nceh/lead/publications/prevleadpoisoning.pdf. Accesat la 21.02.2012.

Huseman C, Varma M, Angle C. Efectele neuroendocrine ale nivelurilor toxice și scăzute de plumb din sânge la copii. Pediatrie. 1992;90:186-189.

Patterson C, Ericson J, Manea KM, et al. Nivelurile scheletice naturale de plumb la Homo sapiens necontaminate de plumb tehnologic. Sci Total Environ. 1991;107: 205-236.

Schwartz J. Plumb, tensiune arterială și boli cardiovasculare la bărbați. Arch Environ Health. 1995;50:31-37.

Koller L. Câteva efecte imunologice ale plumbului, cadmiului și metilmercurului. Drug Chem Toxicol. 1979;2:99-110.

Clarkson T. Toxicologia mercurului. Crit Rev Clin Lab Sci. 1997;34: 369-403.

Friberg L. Mercur anorganic. În: Organizația Mondială a Sănătății, ed. Criterii de sănătate a mediului 118. Geneva: OMS; 1991.

Vimy MJ, Lorscheider FL. Mercur din aerul intraoral eliberat din amalgamul dentar. J Dent Res. 1985;64:1069-1071.

Patterson JE, Weissgerg B, Dennison PJ. Mercur în respirația umană din amalgam dentar. Bull Environ Contam Toxicol. 1985;34:459-468.

Goering PL, Galloway DW, Clarkson TW, et al. Evaluarea toxicității vaporilor de mercur din amalgame dentare. Fundam Appl Toxicol. 1992;19:319-329.

Lorscheider FL, Vimy MJ, Summers AO. Expunerea la mercur din obturațiile dentare „argintii": dovezile emergente pun în discuție o paradigmă dentară tradițională. FASEB J. 1995;9:504-508.

Hargreaves RJ, Evans JG, Janota I. Mercur persistent în celulele nervoase la 16 ani după otrăvirea cu mercur metalic. Neuropathol Appl Neurobiol. 1988;14: 443-452.

Friberg L, Kullman I, Lind B. Mercur în sistemul nervos central și relația sa cu obturațiile de amalgam. Lakartidningen. 1986;83:519-522.

Dickinson DA, Moellering DR, Iles KE,

et al. Citoprotecția împotriva stresului oxidativ și reglarea sintezei glutationului. Biol Chem. 2003;384(4):527-537.

Stohs S, Bagchi D. Mecanisme oxidative în toxicitatea ionilor metalici. Free Radic Biol Med. 1995;18:321-336.

Gregus Z, Varga F. Rolul glutationului și al glutationului S-transferazei hepatice în excreția biliară a metilmercurului, cadmiului și zincului: un studiu cu inductori de enzime și depletori de glutation. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1985;56:398-403.

Aposhian H, Bruce D, Alter W și colab. Mercur urinar după administrarea acidului 2,3-dimercaptopropan-1-sulfonic: corelație cu scorul amalgamului dentar. FASEB J. 1992;6:2472-2476.

Hahn LJ, Kloiber R, Leininger RW, et al. Imagistica întregului corp a distribuției mercurului eliberat din obturațiile dentare în țesuturile maimuțelor. FASEB J. 1990;4:3256-3260.

Hirsch F, Kuhn J, Ventura M, et al. Autoimunitate indusă de HgCl2 la șobolanii Brown-Norvegia. J Immunol. 1986;136:3272-3276.

Summers AO, Wireman J, Vimy MJ și colab. Mercurul eliberat din obturaţiile dentare „argintie" provoacă o creștere a bacteriilor rezistente la mercur și la antibiotice în flora orală și intestinală a primatelor. Agenți antimicrobieni Chemother. 1993;37:825-834.

Perlingeiro R, Queiroz M. Fagocitoza polimorfonucleară și uciderea lucrătorilor expuși la mercur anorganic. Int J Imunofarmacol. 1994;16:1011-1017.

Boyd N, Benediktsson H, Vimy M și colab. Mercurul din obturațiile dentare „argintii" afectează funcția rinichilor de oaie. Am J Physiol. 1991;261:R1010-1014.

Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR,

et al. Efectul expunerii profesionale la vapori de mercur asupra fertilității femeilor asistente dentare. Occup Environ Med. 1994;51:28-34.

Nylander M, Friberg L, Lind B. Concentrațiile de mercur în creierul uman și rinichii în relație cu expunerea de la obturațiile dentare cu amalgam. Swed Dent J. 1987;11:179-187.

Pendergrass J, Haley B, Vimy M, și colab. Inhalarea vaporilor de mercur inhibă legarea GTP de tubulină în creierul de șobolan: asemănare cu o leziune moleculară din creierul bolnav de Alzheimer. Neurotoxicologie. 1997;18:315-324.

Echeverria D, Heyer N, Martin M, et al. Efectele comportamentale ale expunerii la nivel scăzut la Hg elementar în rândul stomatologilor. Neurotoxicol Teratol. 1995;17:161-168.

Siblerud R. Relația dintre mercurul din amalgam dentar și sănătatea mintală. Sunt J Psychother. 1989;43:575-587.

O'Carroll R, Masterton G, Dougall N,

et al. Sechelele neuropsihiatrice ale intoxicației cu mercur. Boala Pălărierului Nebun revăzută. Br J Psihiatrie. 1995;167:95-98.

Siblerud R, Motl J, Kienholz E. Dovezi psihometrice că mercurul din obturațiile dentare de argint poate fi un factor etiologic în depresie, furie excesivă și anxietate. Psychol Rep. 1994;74: 67-80.

Snyder J. Mecanismele leziunii celulare toxice. Clin Lab Med. 1990;10: 311-321.

Guengerich F. Rolul enzimelor citocromului P450 în interacțiunile medicament-medicament. Adv Pharmacol. 1997;43:7-35.

Schuetz EG. Inducerea citocromilor P450. Curr Drug Metab. 2001;2: 139-147.

Singleton DW, Khan SA. Expunerea la xenoestrogen și mecanismele perturbării endocrine. Front Biosci. 2003;8: s110-118.

Stancel G, Boettger TH, Chiappetta C, et al. Toxicitatea estrogenilor endogeni și de mediu: care este rolul interacțiunilor elementare? Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1995;103(suppl 7):29-33.

Parmigiani S, Palanza P, vom Saal SF. Etotoxicologie: o abordare evolutivă a studiului substanțelor chimice care perturbă sistemul endocrin de mediu. Toxicol Ind Sănătate. 1998;14:333-339.

Grun F, Blumberg B. Obezogeni de mediu: organostani și perturbări endocrine prin semnalizarea receptorilor nucleari. Endocrinologie. 2006;147(6 Suppl): S50-S55.

Lee D, Lee I, Jacobs D și colab. O relație puternică doză-răspuns între concentrațiile serice ale poluanților organici persistenti și diabet: rezultate din Sondajul Național de Sănătate și Examinare 1999-2002. Îngrijirea diabetului. 2006;29:1638-1644.

Clarkson TW. Mimica moleculară și ionică a metalelor toxice. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1993;33:545-571.

Jennette K. Rolul metalelor în carcinogeneză: biochimie și metabolism. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1981;40:233-252.

Wallace K, Eells J, Madeira V, et al. Leziuni celulare mediate de mitocondrii. Prezentare generală a simpozionului. Fundam Appl Toxicol. 1997;38:23-37.

Nishimura Y, Romer L, Lemasters J. Disfuncția mitocondrială și perturbarea citoscheletală în timpul hipoxiei chimice la celulele endoteliale sinusoidale hepatice de șobolan cultivate: paradoxul pH-ului și citoprotecția prin glucoză, pH acidotic și glicină. hepatologie. 1998;27: 1039-1049.

Gonzalez F, Gelboin H. Rolul citocromului uman P-450 în evaluarea riscurilor și susceptibilitatea la bolile bazate pe mediu. J Toxicol Environ Health. 1993;40:289-308.

Kurth M, Kurth J. Varianta citocromului P450 CYP2D6 frecvențe alelice în boala Parkinson. Am J Med Genet. 1993;48:166-168.

Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, et al. Identificarea indivizilor cu risc crescut de cancer pulmonar prin polimorfismele ADN ale genei citocromului P450IA1. FEBS Lett. 1990;263:131-133.

Waring R, Emery P. Originea genetică a răspunsurilor la medicamente. Br Med Bull. 1995;51: 449-461.

Gaedigk A, Blum M, Gaedigk R, et al. Deleția întregii gene CYP2D6 a citocromului P450 ca cauză a metabolismului afectat al medicamentelor la metabolizatorii lenți ai polimorfismului debrizochină/sparteină. Am J Hum Genet. 1991;48:943-950.

Weber WW. Influența eredității asupra sensibilității umane la substanțele chimice din mediu. Environ Mol Mutagen. 1995;25(suppl 26):102-114.

Hayes JD, Strange RC. Polimorfismele glutation S-transferazei și consecințele lor biologice. Farmacologie. 2000;61:154-166.

Vallee B. Funcția metalotioneinei. Neurochem Int. 1995;27:23-33.

Aschner M, Cherian M, Klaassen C, et al. Metalotioneinele în creier - rolul în fiziologie și patologie. Toxicol Appl Pharmacol. 1997;142:229-242.

Chopra A, Thibodeau J, Tam Y, et al.

Noi mutanți de celule somatice de șoarece, rezistenți la cadmiu, au fost afectați de expresia genelor lor de metalotioneină. J Cell Physiol. 1990;142: 316-324.

Sato M, Kondoh M. Studii recente asupra metalotioneinei: protecție împotriva toxicității metalelor grele și a radicalilor liberi de oxigen. Tohoku J Exp Med. 2002;196: 9-22.

Kondo Y, Woo E, Michalska A, et al. Celulele nule de metalotioneină au o sensibilitate crescută la medicamentele anticanceroase. Cancer Res. 1995;55:2021-2023.

Berărie GJ. Terapia cu zinc inducerea metalotioneinei intestinale în boala Wilson. Am J Gastroenterol. 1999;94:301-302.

Sullivan VK, Burnett FR, Cousins RJ. Expresia metalotioneinei este crescută în monocite și eritrocite ale bărbaților tineri în timpul suplimentării cu zinc. J Nutr. 1998;128:707-713.

Bobillier Chaumont S, Maupoil V, Jacques Lahet J, et al. Efectul antrenamentului fizic asupra nivelurilor de metalotioneină la șobolanii hipertensivi. Med Sci Sports Exercice. 2001;33:724-728.

Guengerich F. Influența nutrienților și a altor materiale alimentare asupra enzimelor citocromului P-450. Am J Clin Nutr. 1995;61: S651-S658.

Mori Y, Iimura K, Furukawa F, et al. Efectul fumului de țigară asupra activării mutagene a diverșilor agenți cancerigeni la hamster. Mutat Res. 1995;346:1-8.

Kitts D. Substanțe bioactive din alimente: identificare și utilizări potențiale. Can J Physiol Pharmacol. 1994;72:423-434.

Bray T, Taylor C. Glutation tisular, nutriție și stres oxidativ. Can J Physiol Pharmacol. 1993;71:746-751.

Birdsall T. Aplicații terapeutice ale taurinei. Altern Med Rev. 1998;3:128-136.

Kelly G. Aplicații clinice ale N-acetilcisteinei. Altern Med Rev. 1998;3:114-127.

Gregus Z, Fekete T, Varga F, et al. Dependența conjugării glicinei de disponibilitatea glicinei: rolul sistemului de scindare a glicinei. Xenobiotica. 1993;23: 141-153.

Hong R, Rounds J, Helton W, și colab. Glutamina păstrează glutationul hepatic după leziuni hepatice letale. Ann Surg. 1992;215:114-119.

Han D, Handelman G, Marcocci L, et al. Acidul lipoic crește sinteza de novo a glutationului celular prin îmbunătățirea utilizării cistinei. Biofactori. 1997;6:321-338.

Micke P, Beeh KM, Buhl R. Efectele suplimentării pe termen lung cu proteine din zer asupra nivelurilor plasmatice de glutation la pacienții infectați cu HIV. Eur J Nutr. 2002;41: 12-18.

Nho CW, Jeffery E. Reglarea sinergică a enzimelor de detoxifiere de faza II de către produsele de descompunere a glucozinolaților din legumele crucifere. Toxicol Appl Pharmacol. 2001;174:146-152.

Zhao J, Agarwal R. Distribuția tisulară a silibininei, constituentul activ major al silimarinei, la șoareci și asocierea acesteia cu îmbunătățirea enzimelor de fază II: implicații în chimioprevenția cancerului. Carcinogeneza. 1999;20:2101-2108.

Rukkumani R, Aruna K, Varma PS, et al. Efectele comparative ale curcuminei și ale unui analog al curcuminei asupra stresului oxidativ indus de alcool și PUFA. J Pharm Pharm Sci. 2004;7:274-283.

Cai YJ, Ma LP, Hou LF, et al. Efectele antioxidante ale polifenolilor de ceai verde asupra peroxidării inițiate de radicali liberi a microzomilor ficatului de șobolan. Chem Phys Lipide. 2002;120:109-117.

Veihelmann A, Brill T, Blobner M, et al. Inhibarea sintezei de oxid nitric îmbunătățește detoxicarea în disfuncția inflamatorie a ficatului in vivo. Am J Physiol. 1997;273:G530-536.

Nanji A, Khettry U, Sadrzadeh S. Hrănirea cu Lactobacillus reduce endotoxemia și severitatea ficatului alcoolic experimental (boală). Proc Soc Exp Biol Med. 1994;205:243-247.

Roland N, Nugon BL, Flinois J, et al. Citocromul P-450 hepatic și intestinal, glutation-S-transferaza și UDP-glucuronozil transferaza sunt afectate de șase tipuri de fibre alimentare la șobolani inoculați cu flora fecală umană întreagă. J Nutr. 1994;124:1581-1587.

Reddy B, Engle A, Simi B, et al. Efectul fibrelor alimentare asupra enzimelor bacteriene colonice și a acizilor biliari în relație cu cancerul de colon. Gastroenterologie. 1992;102:1475-1482.

Story J, Furumoto E, Buhman K. Fibre alimentare și metabolismul acidului biliar — o actualizare. Adv Exp Med Biol. 1997;427: 259-266.

Leeuwenburgh C, Hollander J, Leichtweis S, et al. Adaptările sistemului antioxidant glutation la antrenamentul de anduranță sunt specifice țesutului și fibrelor musculare. A.m

J Physiol. 1997;272:R363-369.

Yiamouyiannis C, Sanders R, Watkins JD, et al. Activitate fizică cronică: hipertrofie hepatică și creștere a activității totale a enzimelor de biotransformare. Biochem Pharmacol. 1992;44:121-127.

Duncan K, Harris S, Ardies C. Exercițiile de alergare pot reduce riscul de cancer pulmonar și hepatic prin inducerea activității antioxidante și a enzimelor de fază II. Cancer Lett. 1997;116:151-158.

Schnare D, Robinson P. Reducerea sarcinilor corpului uman de hexaclorobenzen și bifenili policlorurați. IARC Sci Pub. 1986;77:596-603.

Schnare D, Denk G, Shields M și colab. Evaluarea unui regim de detoxifiere pentru xenobioticele depozitate în grăsimi. Ipoteze Med. 1982;9:265-282.

Lovejoy H, Bell ZJ, Vizena T. Evaluările expunerii la mercur și corelarea lor cu excrețiile de mercur din urină. 4. Eliminarea mercurului prin transpirație. J Ocupa Med. 1973;15:590-591.

Fuzailov I. Rolul glandelor sudoripare în excretarea antimoniului din organism la oamenii care trăiesc în provinciile biogeochimice ale Văii Fergana. Gig Tr Prof Zabol (RUSIA). 1992;5:13-15.

Goyer R. Nutriția și toxicitatea metalelor. Am J Clin Nutr. 1995;61:S646-S650.

Ittel T, Kinzel S, Ortmanns A, et al. Efectul statusului fierului asupra absorbției intestinale a aluminiului: o reevaluare. Rinichi Int. 1996;50:1879-1888.

Goyer R. Interacțiuni toxice și metale esențiale. Annu Rev Nutr. 1997;17: 37-50.

Sham R, Ou C, Cappuccio J, et al. Corelația dintre genotip și fenotip în hemocromatoza ereditară: analiza a 61 de cazuri. Celule sanguine Mol Dis. 1997;23:314-320.

Fell J, Reynolds A, Meadows N, și colab. Toxicitatea manganului la copiii care primesc nutriție parenterală pe termen lung. Lancet. 1996;347:1218-1221.

Dalton T, Li Q, Bittel D, et al. Stresul oxidativ activează activitatea de legare a factorului de transcripție 1 sensibil la metal. Ocuparea in vivo a elementelor de răspuns metalice în promotorul genei metalotioneinei-I. J Biol Chem. 1996;271: 26233-26241.

Miura T, Muraoka S, Ogiso T. Activitatea antioxidantă a metalotioneinei în comparație cu glutationul redus. Life Sci. 1997;60: PL301-309.

Cuvin AM, Furness R. Interacţiunea cu mercur și seleniu: o revizuire. Ecotoxicol Environ Saf. 1991;21:348-364.

Foulkes E. Metalotioneina și glutationul ca factori determinanți ai retenției celulare și extrudarii cadmiului și mercurului. Life Sci. 1993;52:1617-1620.

Gregus Z, Stein A, Varga F, et al. Efectul acidului lipoic asupra excreției biliare a glutationului și a metalelor. Toxicol Appl Pharmacol. 1992;114:88-96.

Rowland I, Mallett A, Flynn J, et al. Efectul diferitelor fibre alimentare asupra concentrației tisulare și a formei chimice a mercurului după expunerea la metilmercur la șoareci. Arch Toxicol. 1986;59:94-98.

Bencko V. Utilizarea părului uman ca biomarker în evaluarea expunerii la poluanți în medii profesionale și de mediu. Toxicologie. 1995;101:29-39.

Aposhian HV, Maiorino RM, Gonzalez- Ramirez D, et al. Mobilizarea metalelor grele cu agenți de chelare mai noi, utili din punct de vedere terapeutic. Toxicologie. 1995;97: 23-38.

Daunderer M. Test de mobilizare pentru otrăviri cu metale din mediu. Forum des praktischen und allgemdn-artztes. 1989;28:88-94.

Ruprecht J. Monografie științifică, Dimaval (DMPS). Houston: Heyltex Corporation; 1997.

Frumkin H, Manning CC, Williams PL,

et al. Provocare de chelare diagnostică cu DMSA: un biomarker al expunerii pe termen lung la mercur? Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2001;109:167-171.

Lee B, Schwartz B, Stewart W, și colab. Chelarea provocatoare cu DMSA și EDTA: dovezi pentru accesul diferențial la locurile de depozitare a plumbului. Occup Environ Med. 1995;52:13-19.

Michalsen A, Weidenhammer W, Melchart D, et al. Kurzzeitiges therapeutisches Fasten in der Behandlung von chronischen Schmerz- und Erschopfungssyndromen - Vertraglichkeit und Nebenwirkungen mit und ohne begleitende Mineralstoffergan- zung. [Postul terapeutic pe termen scurt în tratamentul durerii cronice și sindroamelor de oboseală — bunăstare și efecte secundare cu și fără suplimente minerale.] Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2002;9:221-227.

Yoshimori T. Autophagy: un proces de degradare în vrac reglementat în interiorul celulelor. Biochem Biophys Res Commun. 2004;313: 453-458.

Cahill Jr GF, Veech RL. Cetoacizi? Un medicament bun? Trans Am Clin Climatol Asoc. 2003;114:149-161:discuţie 162-163.

Beaufrand MJ, Poullain B, Klein D și colab. Liberation de pesticides organochlores lors de pertes ponderales aigues. [Eliberarea pesticidelor organoclorurate în timpul pierderilor acute în greutate (trad. autorului).] Toxicol Eur Res. 1978;1:39-43.

Imbeault P, Chevrier J, Dewailly E, et al. Creșterea nivelurilor de poluanți plasmatici ca răspuns la pierderea în greutate la om este legată de lipoliza bazală a adipocitelor subcutanate in vitro. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25:1585-1591.

Han S, Qiao X, Simpson S, și colab. Pierderea în greutate modifică concentrațiile organelor și conținutul de plumb și unele metale bivalente esențiale la șobolanii expuşi anterior la plumb. J Nutr. 1996;126:317-323.

Han S, Li W, Jamil U, et al. Efectele pierderii în greutate și ale exercițiilor fizice asupra distribuției plumbului și oligoelementelor esențiale la șobolani cu expunere anterioară la plumb. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1999;107: 657-662.

Rigden S. Program de resuscitare entero-hepatică pentru CFIDS. Cronica CFIDS. Primăvara 1995.

Bland J, Barrager E, Reedy R, et al. Un program medical de detoxifiere cu suplimente alimentare în managementul problemelor cronice de sănătate. Altern Ther Health Med. 1995;1:67-71.

Kilburn K, Varșovia R, Shields M. Disfuncție neurocomportamentală la pompierii expuși la bifenili policlorurați (PCB): posibilă îmbunătățire după detoxifiere (vezi comentariile). Arch Environ Health. 1989;44:345-350.

Schnare D, Robinson P. Reducerea sarcinilor corpului uman de hexaclorobenzen și bifenili policlorurați. IARC Sci Pub. 1986;77:596-603.

Schnare D, Denk G, Shields M și colab. Evaluarea unui regim de detoxifiere pentru xenobioticele depozitate în grăsimi. Ipoteze Med. 1982;9:265-282.

Arguin H, Sanchez M, Bray GA, et al. Impactul adoptării unei diete vegane sau a unei suplimente de olestra asupra concentrațiilor plasmatice de organoclor: rezultate din două studii pilot. Br J Nutr. 2010 mai;103(10):1433-1441.

Jandacek R, Anderson N, Liu M, et al. Efectele dietei yo-yo, restricția calorică și olestra asupra distribuției tisulare a hexaclorbenzenului. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2005;288: G292-G299.

Mutter LC, Blanke RV, Jandacek RJ, et al. Reducerea conținutului corporal de DDE la gerbilul mongol tratat cu poliester de zaharoză și restricție calorică. Toxicol Appl Pharmacol. 1988;92: 428-435.

Moser GA, McLachlan MS. Un substitut alimentar de grăsime neabsorbabil îmbunătățește eliminarea contaminanților lipofili persistenti la oameni. chimioferă. 1999;39:1513-1521.

Jandacek R, Tso P. Circulația enterohepatică a compușilor organoclorați: un loc pentru intervenția nutrițională. J Nutr Biochem. 2007;18:163-167.

Kokayi K, Altman C, Callely R, et al. Descoperiri și tratament pentru niveluri ridicate de toxicitate cu mercur și plumb la lucrătorii de salvare și recuperare de la punctul zero și locuitorii din Manhattanul de jos. Explore (New York, NY) 2006;2:400-407.

Anonim. DMSA. Altern Med Rev. 2000;5:264-267.

Metabolismul homocisteinei: modularea nutrițională și impactul asupra sănătății și bolii

Alan L. Miller, ND, Gregory S. Kelly, ND și Jessica Tran, ND

P INTRODUCERE

Homocisteina este un intermediar în conversia aminoacidului metionină în cisteină. Nivelurile crescute de homocisteină sunt un factor de risc independent pentru boala coronariană, accident vascular cerebral și alte afecțiuni vasculare. Homocisteina și relația sa cu bolile cardiovasculare au apărut la sfârșitul anilor 1960, când Kilmer McCully, MD, a întâlnit doi copii cu homocistinurie (o afecțiune rară autosomal recesivă) care aveau ateroscleroză avansată, deși plăcile coronare nu conțineau lipide. Nivelurile crescute de homocisteină au fost implicate în mai multe alte afecțiuni clinice, inclusiv defecte ale tubului neural, avort spontan, desprindere a placentei, insuficiență renală, diabet non-insulino-dependent și complicații ale diabetului, artrita reumatoidă, alcoolism, osteoporoză și tulburări neuropsihiatrice.

p METABOLISMUL HOMOCISTINEI

Homocisteina este metabolizată pe două căi: remetilarea la metionină (care necesită metionin sintază împreună cu vitamina B]2 și acid folic sau betaină) sau transsulfurarea la cisteină (care necesită vitamina B6). Un defect în oricare dintre aceste căi duce la acumularea de homocisteină. Aportul alimentar insuficient de vitamina B6, vitamina B]2 și acid folic poate duce la creșterea nivelului de homocisteină.

Gen și genetică

Studiile efectuate pe bărbați și femei sănătoase indică faptul că anumiți determinanți dobândiți și genetici pot afecta homocisteina totală din plasmă. Femeile tind să aibă niveluri bazale mai scăzute decât bărbații1 și nici contraceptivele, nici terapia de substituție hormonală nu par să le modifice în mod semnificativ nivelurile.2 Cu toate acestea, la femeile aflate în postmenopauză, terapia de substituție hormonală ar putea scădea ușor concentrațiile crescute de homocisteină. Nu s-a observat niciun efect semnificativ de scădere la femeile cu niveluri scăzute de homocisteină.3 În general, concentrațiile de homocisteină sunt semnificativ mai mari la femeile aflate în postmenopauză decât la femeile aflate în premenopauză; cu toate acestea, diferențele de sex menționate anterior în concentrațiile de homocisteină persistă chiar și la populațiile în vârstă.4-6 Medicamentul antiestrogen tamoxifen, utilizat în tratamentul pe termen lung al pacientelor cu cancer de

sân, s-a raportat că scădea nivelurile de homocisteină la femeile aflate în postmenopauză cu cancer de sân.7

O serie de rapoarte au demonstrat, de asemenea, că nivelul crescut al homocisteinei totale în plasmă la copii a fost corelat fie cu boli cardiovasculare, fie cu decesul părinților sau rudelor apropiate. Această relație a fost observată atât la copiii albi, cât și la cei negri, și la copiii albi cu hipercolesterolemie. În ultimul grup de studiu, genotipul 5,10-metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR) TT a avut tendința de a fi cel mai frecvent la copiii cu antecedente parentale de boală cardiacă.

Gena MTHFR are două alele diferite în care alela „T” este asociată cu scăderea activității enzimatice, hiperhomocisteinemie și risc crescut de tromboembolism în boala coronariană. Prezența alelei „C” este corelată cu niveluri mai scăzute de homocisteină și, nu este surprinzător, poate oferi chiar protecție împotriva ocluziei arterelor coronare. Un studiu maghiar a concluzionat că

purtătorii alelei T cu boală coronariană au murit mai devreme din cauza infarctului miocardic.10

Stil de viață

A fost raportată o asociere între consumul de cafea și ceai negru și concentrația totală de homocisteină în plasmă.11 A fost observată o relație pozitivă marcată doză-răspuns între consumul de cafea și nivelurile plasmatice de homocisteină. Relația a fost cea mai marcată la bărbați și femei care consumau mai mult de opt căni de cafea pe zi. Combinația dintre fumatul de țigară și consumul mare de cafea a fost asociată cu concentrații deosebit de mari de homocisteină.12 Ingestia pe termen lung de alcool a fost, de asemenea, asociată cu niveluri crescute de homocisteină.13,14 Homocisteina totală în plasmă este invers inversă cu exercițiul.15

Relații nutriționale

Nutriția afectează concentrațiile de homocisteină atât la bărbați, cât și la femei. De exemplu, indivizii din cele mai joase cuartile pentru folat seric și vitamina B12 au concentrații semnificativ mai mari de homocisteină, iar bărbații din cea mai joasă cuartilă de piridoxal 5’-fosfat seric (P5P; forma bioactivă a vitaminei B^) au, de asemenea, concentrații crescute de homocisteină.2

Metionină

Metabolizarea aminoacidului metionină, un aminoacid limitator în sinteza multor proteine, afectează mai multe căi biochimice care implică producerea de nutrienți care sunt esențiali pentru funcționarea optimă a sistemului cardiovascular, scheletic și nervos.

Homocisteina este un produs intermediar al metabolismului metioninei și este metabolizată prin două căi: calea de remetilare, care regenerează metionina, și calea de transsulfurare, care degradează homocisteina în cisteină și apoi taurină. În esență, metabolitul intermediar homocisteină este situat la o răscruce metabolică, astfel încât afectează direct și indirect întregul metabolism al grupurilor de metil și sulf care are loc în organism. Experimentele au demonstrat că nivelurile ridicate de L-homocisteină și adenozină în celulă inhibă toate reacțiile de metilare.16

Calea de remetilare (Figura 54-1) cuprinde două căi biochimice care se intersectează și are ca rezultat transferul unei grupări metil (CH3) la homocisteină fie prin metilcobalamină, fie prin betaină (trimetilglicină). Metilcobalamina primește inițial gruparea sa metil de la S-adenosilmetionină (SAMe) sau 5-metiltetrahidrofolat (5-metilTHF), o formă activă a acidului folic. După remetilare, metionina poate fi refolosită pentru a produce SAMe, „donatorul universal de metil” al organismului, care participă la mai multe căi metabolice cheie, inclusiv metilarea ADN-ului și mielinei, sinteza carnitinei, coenzimei Qj0 (CoQj0), creatina, epinefrina, melatonina, metilcobalatidina și faza de metilcolina (PC), precum și faza de metilcolina (PC). reacții de detoxifiere.

Calea de transsulfurare a degradării metioninei/homocisteinei (vezi Figura 54-1) produce aminoacizii cisteină și taurină, care sunt nutrienți importanți pentru sănătatea cardiacă, detoxifierea hepatică, excreția colesterolului, formarea sărurilor biliare și producția de glutation (GSH). Această cale depinde de

aportul alimentar adecvat și conversia hepatică a vitaminei B6 în forma sa activă, P5P. Aminoacidul serină, un metabolit descendent generat din betaină prin calea de remetilare a homocisteinei, este de asemenea necesar.

În plus față de 5-metilTHF, metilcobalamină, betaină și P5P, s-a raportat că ^-acetilcisteina (NAC) scade semnificativ nivelurile de homocisteină.17

S-adenosilomocisteină

Precursorul metabolic al homocisteinei în toate țesuturile este S-adenosilhomocisteina, care este mai greu de măsurat decât homocisteina, dar a fost recent indicat ca un marker mai sensibil pentru bolile cardiovasculare și boala Alzheimer. S-adenosilhomocisteina se formează prin demetilarea SAMe (Figura 54-2). S-adenozilhomocisteină hidrolază catalizează hidroliza S-adenozilhomocisteinei la adenozină și homocisteină. Deficitul de S-adenosilhomocisteină hidrolază este o tulburare genetică a metabolismului metioninei care are ca rezultat o dezvoltare psihomotorie lentă.

Nivelurile crescute de S-adenosilomocisteină pot apărea atunci când concentrația intracelulară de homocisteină crește.18-20

Metiltetrahidrofolat

Folații funcționează ca donatori de carbon în sinteza serinei din glicină, direct în sinteza purinelor și bazelor pirimidinice și indirect în sinteza ARN-ului de transfer. Folații funcționează și ca donatori de metil pentru a crea metilcobalamină, care este utilizată pentru remetilarea homocisteinei în metionină. Acidul folic alimentar este un amestec de folați sub formă de poliglutamați, care sunt ușor distruși prin gătit.

Sinteza formelor active de acid folic este un proces complex care necesită mai multe enzime, precum și surse adecvate de niacină, P5P și serină ca cofactori (Figura 54-3). La plante, acidul folic este format dintr-un inel pteridin hetero-biciclic, acid para-aminobenzoic și acid glutamic. Folatul este inițial deconjugat în celulele peretelui intestinal la forma monoglutamat. Acesta este apoi redus la dihidrofolat și apoi la tetrahidrofolat (THF) prin folat și dihidrofolat reductază. Ambele enzime necesită fosfat dinucleotidic redus de nicotinamidă adenină (dependent de niacină) ca cofactor. Serina se combină cu P5P pentru a transfera o grupare hidroximetil la THF. Aceasta are ca rezultat formarea de 5,10-metilentetrahidrofolat (5,10-metilenTHF) și glicină. Această moleculă are o importanță centrală, fiind precursorul 5-metilTHF-ului activ metabolic, care este implicat în metabolismul homocisteinei, și al 10-formiltetrahidrofolatului (implicat în sinteza purinelor), precum și funcționând de la sine în generarea catenelor laterale de timină pentru încorporarea în ADN.

Următoarele pot contribui la o deficiență de acid folic:

O rezerva alimentară deficitară

Un defect de utilizare, ca la alcoolici

malabsorbție

Nevoi crescute la femeile însărcinate și la bolnavii de cancer

Interferența metabolică a medicamentelor

Pierderile de folati în hemodializă

• Deficitul de enzimă sau cofactor necesar pentru generarea acidului folic activ

Persoanele care folosesc suplimente sau care consumă fie cereale pentru micul dejun, fie legume cu frunze verzi au acid folic în plasmă semnificativ mai mari și niveluri mai scăzute de homocisteină decât cei care nu au.1

Acidul folinic (5-formylTHF), disponibil suplimentar ca folinat de calciu (cunoscut și sub numele de leucovorin calciu), este un precursor imediat al 5,10-metilenTHF și 5-metilTHF. Acidul folinic poate corecta deficiențele formelor active ale acidului folic, este mai stabil decât acidul folic și are un timp de înjumătățire mai lung în organism. De asemenea, acidul folinic traversează cu ușurință bariera hematoencefalică și este îndepărtat lent, în comparație cu acidul folic, care este slab transportat în creier și, odată ajuns în sistemul nervos central (SNC), este curățat rapid.21

Metilcobalamina

Forma coenzimă a vitaminei B]2 este o moleculă complexă care conține cobalt legat de cinci azoți și un carbon. Legătura metal-carbon găsită pe această coenzimă este singurul exemplu biologic cunoscut al acestui tip de legătură. Utilizarea cobaltului în cele două forme biologic active de cobalamină, adenozilcobalamina și metilcobalamina, este singura funcție cunoscută a acestui metal în sistemele biologice.

La om, cobaltul din cobalamină există într-o stare de oxidare univalentă, denumită cob(I)alamină. Compusul denumit în mod obișnuit vitamina B12 are o moleculă de cianură în poziția metal-carbon, iar starea de oxidare a cobaltului este +3 în loc de +1 biologic activ. Pentru a fi folosită în organism, molecula de cianură trebuie îndepărtată. Se crede că compusul GSH poate îndeplini această funcție. Alte forme disponibile de vitamina B]2 includ hidroxocobalamina și cele două forme active, adenozilcobalamina (cobamamidă) și metilcobalamina.

Absorbția cobalaminei alimentare necesită formarea unui complex între vitamina B12 alimentară și proteinele R și secreția, de către mucoasa stomacului, a factorului intrinsec. Complexul de vitamina B12 este divizat de proteazele pancreatice, iar vitamina B12 eliberată se atașează de factorul intrinsec și este absorbită în ileonul distal. Cantitatea de cobalamină necesară în dietă este scăzută și chiar și persoanele cu anemie pernicioasă pot absorbi în general cantități suficiente dacă coenzima este suplimentată într-o doză suficient de mare.

Deși molecula de bază de cobalamină este sintetizată doar de microorganisme, toate celulele de mamifere o pot transforma în coenzimele adenozilcobalamină și metilcobalamină. Adenosilcobalamina este forma majoră în țesuturile celulare, unde este reținută în mitocondrii. Metilcobalamina predomină în plasma sanguină și în anumite alte fluide corporale și în celulele găsite în citosol.

Adenozilcobalamina funcționează în reacții în care grupele de hidrogen și grupările organice fac schimb de locuri. La om, adenozilcobalamina este necesară doar în două reacții: izomerizarea catabolică a metimalonil coenzima A (CoA) la succinil CoA și interconversia a- și j'-lcucinc. După formarea sa din metilmalonil CoA, succinil CoA fie este implicat în sinteza moleculelor de porfirină (împreună cu glicină), fie își transferă CoA pentru a forma acetil CoA. Ultima reacție este dependentă de magneziu, iar succinatul rămas este introdus în ciclul acidului citric. Deficiențele în această formă de coenzimă a vitaminei B]2 au ca rezultat cantități crescute de metilmalonil CoA și, în general, o creștere a nivelurilor de glicină.

Singura funcție biologică cunoscută a metilcobalaminei la om este în remetilarea homocisteinei la metionină prin enzima metionin sintază, cunoscută și sub denumirea de 5-metiltetrahidrofolat-homocistein metiltransferaza. Pentru a forma inițial metilcobalamină din cianocobalamină sau alți precursori Cob(III)alamin sau Cob(II)alamin, SAMe trebuie să fie disponibil pentru a furniza o grupare metil. Odată ce metilcobalamina este formată, aceasta funcționează în regenerarea metioninei prin transferul grupării sale metil la

homocisteină. Metil-cobalamina poate fi apoi regenerată de 5-metilTHF (Figura 54-4). Capacitatea celulei de a metila compuși importanți, cum ar fi proteinele, lipidele și mielina este compromisă de o deficiență fie de folat, fie de vitamina B12.22 Lipsa de acid folic activ, SAMe sau o deficiență alimentară de cobalamină duce la o scădere a generării de metilcobalamină și o deteriorare ulterioară a metabolismului homocisteinei. Deoarece lipsa de metilcobalamină duce la deprimarea sintezei ADN-ului, celulele care se divid rapid din creier și din alte părți sunt afectate.

Sunt cunoscute cel puțin 12 erori înnăscute moștenite diferite ale metabolismului legate de cobalamină. Anomaliile sunt detectabile prin analize de urină și plasmă ale acidului metimalonic și homocisteinei; si plasma

FIGURA 54-4 Metabolismul cobalaminei.

și analiza eritrocitară a coenzimelor de cobalamină, care poate evidenția deficiențe de metilcobalamină sau adenozilcobalamină.23

Betaină

Căile metabolice ale betaininei, metioninei, metilcobalaminei și metilTHF sunt interconectate, intersectându-se la regenerarea metioninei din homocisteină. Această regenerare se realizează în unul din două moduri. Unul implică generarea în citosol a 5-metilTHF din metilen THF și transferul grupării sale metil pentru a regenera metilcobalamina, care acționează apoi ca o coenzimă în regenerarea metioninei. Deoarece THF și derivații săi pot traversa membrana mitocondrială doar lent, în interior, regenerarea mitocondriilor a metioninei se bazează pe recuperarea unei grupări metil din betaină.

Betaina donează una dintre cele trei grupări metil ale sale prin intermediul enzimei betain-homocisteină metiltransferaza homocisteinei, rezultând în regenerarea metioninei. După donarea grupării metil, rămâne o moleculă de dimetilglicină. Această moleculă este oxidată la glicină și la două molecule de formaldehidă de către enzimele dependente de riboflavină. Formaldehida se poate combina cu THF în mitocondrii pentru a genera una dintre formele active de acid folic, metilentetrahidrofolat, care poate fi transformat în 5-metilTHF și ulterior utilizat ca donor de metil (Figura 54-5).

În studiile pe animale, o perturbare a metabolismului oricăreia dintre cele două căi donatoare de metil, datorită disponibilității limitate fie a betainei, fie a folaților și a vitaminei B12, afectează nivelurile de nutrienți din calea coexistentă, deoarece este plasat mai mult un dren pe cealaltă cale ca sursă de grupări metil. Șobolanii hrăniți cu diete cu deficit de colină și metionină au avut concentrații hepatice de folat la jumătate față de cele de control după 5 săptămâni.24 În timpul deficienței de colină, concentrațiile hepatice SAMe s-au dovedit, de asemenea, că scad cu până la 50%.25 În mod similar, deficiența de THF a dus la scăderea nivelului hepatic de colină totală.26

Pacienții cu deficiență congenitală a enzimei MTHFR, care este necesară pentru formarea 5-metilTHF, au niveluri reduse atât de metionină, cât și de SAMe în lichidul cefalorahidian.

FIGURA 54-6 Sinteza taurinei.

și prezintă demielinizare în creier și degenerare a măduvei spinării. Metionina este eficientă în tratamentul unora dintre acești pacienți; cu toate acestea, s-a demonstrat că betaina restabilește nivelul SAMe din lichidul cefalorahidian la normal și previne progresul simptomelor neurologice la toți pacienții la care a fost încercată.27

Suplimentarea cu betaină s-a dovedit că reduce nivelurile de homocisteină28, ducând în același timp la creșteri modeste ale nivelurilor plasmatice de serină și cisteină.29 Stimularea remetilării homocisteinei dependente de betaină determină o scădere proporțională a homocisteinei plasmatice care poate fi menținută atâta timp cât se administrează betaină suplimentară.30

Nivelurile de serină sunt scăzute la unii indivizi cu exces de homocisteină care sunt tratați cu acid folic, cobalamină și vitamina B6.31 Deoarece serina este necesară (1) pentru conversia acidului folic în forma sa activă, (2) ca navetă pentru grupările metil între citosol și mitocondrii și (3) ca un cofactor de metabolizare/supliment al metabolismului transsulfuroinei în calea transsulfuroinei. cu betaină ar trebui să fie incluse cu acid folic, cobalamină și P5P pentru a optimiza căile interdependente ale metabolismului homocisteinei.

Piridoxal 5 -Fosfat

P5P este forma activă de coenzimă a vitaminei B6. Acest cofactor este implicat în nenumărate procese biologice, inclusiv calea de transsulfurare a homocisteinei. Această cale de degradare implică un proces în două etape, care are ca rezultat formarea cistationinei și scindarea sa ulterioară în cisteină. Cistationin sintetaza și cistationinaza necesită P5P ca cofactor, iar primul pas angajat în degradarea homocisteinei, cistationin sintaza, necesită, de asemenea, serină, un metabolit în aval al betainei (Figura 54-6). Unele studii sugerează că cistationina ar putea fi un marker util pentru a evalua efectul vitaminei B6 și ar trebui monitorizată cu homocisteină pentru a elucida mai bine rezultatele clinice.32

Odată ce cisteina este generată, aceasta poate fi direcționată în mai multe căi diferite, inclusiv sinteza GSH, acetil CoA și taurină. Sunt cunoscute trei căi de la cisteină la taurină; toate necesită P5P.

p FUNCȚIA RENALĂ

Insuficiența rinichilor pare a fi un factor în creșterea concentrațiilor de homocisteină.33 S-a demonstrat că o rată scăzută de filtrare glomerulară poate fi un factor care contribuie, iar unii cercetători sugerează că hiperhomocisteinemia poate reflecta de fapt nefroscleroza precoce8, deși alte studii demonstrează doar o influență renală minoră. (vezi „Efectele medicamentelor farmaceutice asupra homocisteinei”).35 Cistatina C, un indicator independent de creatinină al ratei de filtrare glomerulară, s-a dovedit, de asemenea, a fi bine asociată cu nivelurile de homocisteină la pacienții cu transplant de rinichi, precum și la cei cu boală coronariană.35,36.

eu

- EFECTELE MEDICAMENTELOR FARMACEUTICE

PE HOMOCISTINE

Fibrații precum gemfibrozilul sunt o clasă de medicamente utilizate pentru scăderea trigliceridelor și creșterea nivelurilor de lipoproteine de înaltă densitate. Într-un efect paradoxal care lucrează împotriva unui profil de risc cardiac mai sigur, s-a observat că aceste medicamente ridică nivelul homocisteinei cu până la 40%.35,37,38 Mecanismul acestei observații este necunoscut, deși se pare că mecanismele renale pot fi implicate (vezi „Funcția renală").

Tiazidele și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sunt adesea un tratament convențional de primă linie pentru scăderea tensiunii arteriale crescute. Un studiu preliminar, randomizat, prospectiv de tratament a investigat 40 de pacienți hipertensivi după tratament cu hidroclorotiazidă sau captopril. În acest studiu, vitaminele B6, B12, acidul folic, creatinina și cistatina C au fost utilizate ca parametri ai funcției renale. Timp de 3 1 și, respectiv, 29 de zile, la 21 de pacienți li sa prescris hidroclorotiazidă și la 19 li s-a prescris captopril. Sa constatat că hidroclorotiazida, dar nu captoprilul, a crescut semnificativ homocisteina cu 16%, precum și creatinina și cistatina C.39

P IMPACTUL HOMOCISTINEEI ASUPRA NUTRIENTELOR CHEIE

Datorită rolului său central în metabolismul grupurilor de sulf și metil, este de așteptat ca nivelurile crescute de homocisteină să afecteze negativ biosinteza tuturor următoarelor: SAMe, carnitină, sulfati de condroitină, CoA, CoQ10, creatină, cisteină, dimetilglicină, epinefrină, sulfat de glucozamină, GSH, glicină, fosfatidin melatonă, fosfatidilserina, serină și taurină.

S-adenosilmetionină

SAMe se formează prin transferul unei grupări adenozil de la adenozin trifosfat la atomul de sulf al metioninei. Această reacție necesită magneziu ca cofactor. Când grupările metil sunt transferate din SAMe, se formează S-adenosilomocisteină. Aceasta este apoi hidrolizată pentru a elibera adenozina și are ca rezultat formarea homocisteinei.

Se știe că SAMe este utilizat în sinteza următorilor compuși: carnitină, CoQ10, creatină, metilcobalamină din cob(III)alamină, 1-metilnicotinamidă, A-metiltriptamina, PC și poliamine. De asemenea, este utilizat în reacțiile de metilare ca parte a detoxificării hepatice de faza 2.

Carnitina

Un aminoacid trimetilat aproximativ asemănător ca structură cu colina, carnitina este un cofactor pentru transformarea acizilor grași liberi cu lanț lung în acil-carnitine și transportul lor într-o matrice mitocondrială, unde sunt supuși ^-oxidării pentru producerea de energie celulară. Sinteza carnitinei începe cu metilarea

Fe^{2+}, acid ascorbic

N6-trimetil-3-hidroxilizină

Piridoxal 5'-fosfat

Glicina

4-trimetilaminobutiraldehida

Aldehida de betaină

dehidrogenază w

4-trimetilaminobutirat

FIGURA 54-7 Sinteza carnitinei.

aminoacidul L-lizină de către SAMe. Metionina, magneziul, vitamina C, fierul, P5P și niacina, împreună cu cofactorii responsabili pentru regenerarea SAMe din homocisteină (5-metilTHF, metilcobalamină și betaină), sunt necesari pentru sinteza optimă a carnitinei (Figura 54-7).

O enzimă esențială în sinteza carnitinei, betainaldehida dehidrogenaza, este aceeași enzimă responsabilă pentru sinteza betainei din colină. Studiile sugerează că această enzimă are o preferință pentru conversia colină-betaină și că suplimentarea cu colină poate scădea sinteza carnitinei; prin urmare, poate fi un beneficiu mai mare să se suplimenteze cu betaină, mai degrabă decât cu precursorul său, colina.40,41.

Sulfați de condroitină, sulfat de glucozamină și alți proteoglicani sulfatați

Proteoglicanii sunt aminozaharuri care se găsesc în toate țesuturile, cea mai mare fiind în cartilaj, tendoane, ligamente, lichid sinovial, piele, degete, unghii de la picioare, valve cardiace și membrana bazală a tuturor vaselor de sânge. Poate că cele mai cunoscute dintre aminozaharurile sunt sulfații de condroitină și sulfatul de glucozamină (a se vedea capitolul 94 pentru discuții suplimentare).

Sulfații de condroitină sunt în principal compuși din reziduuri alternante de ^-acetil-D-galactozamină și D-glucuronat. Resturile de sulfat sunt prezente pe C-4 al reziduurilor de galactozamină într-un tip de condroitină și pe C-6 în altul. Sulfatul de glucozamină este o moleculă simplă compusă din glucoză, aminoacidul glutamină și o grupă sulfat. Alți proteoglicani sulfatați includ sulfații de dermatan, sulfații de keratan și sulfații de heparan.

Nivelurile ridicate de homocisteină pot afecta negativ formarea aminozaharurilor sulfatate, deoarece, deși unii sulfați sunt prezenți în dietă, sulfoxidarea cisteinei este o sursă importantă de molecule de sulfat. Calea de sulfoxidare trece prin sulfitul intermediar toxic și necesită molibden ca cofactor.

- O - CH2 - C(CH3)2 - CH(OH) - CO - NH - CH2 - CH2 - CO - NH - CH2 - CH2 - SH

O

[HO - CH2 - C(CH3)2 - CH(OH) - CO - NH - CH2 - CH2 - CO -NH - CH2 - CH2 - S -]2

B

- O - CH2 - C(CH3)2 - CH(OH) - CO - NH - CH2 - CH2 - CO

C

- NH - CH2 - CH2 - SH

D

FIGURA 54-8 A, Pantotheine. B, Pantothine. C, acid pantotenic. D, cisteamină.

Coenzima A

CoA constă dintr-o nucleotidă de adenină și fosfopanteină. Conținut în structura acestei coenzime este acidul pantotenic; cu toate acestea, componenta reactivă a moleculei este o grupare sulfhidril care nu este conținută în vitamina. Pentru a forma molecula care conține sulfhidril (pantoteina), acidul pantotenic trebuie să se combine cu cisteamină. Cisteamina se formează prin reacțiile de conjugare și decarboxilare ale cisteinei. Forma disulfat a panteteinei, cunoscută sub numele de pantetină, spre deosebire de acidul pantotenic, ocolește conjugarea și decarboxilarea cisteinei. Acest lucru ar putea explica unele dintre beneficiile clinice observate cu suplimentarea cu pantetină care nu au fost reproduse cu suplimentarea cu acid pantotenic (Figura 54-8, de la A la D, pentru structurile chimice ale pantoteinei, pantotinei, acidului pantotenic și cisteaminei).

Coenzima Q10

CoQ10 este o chinonă liposolubilă care apare în mitocondriile fiecărei celule (a se vedea capitolul 79 pentru o discuție completă). Acțiunea biochimică primară a CoQ10 este ca un cofactor în lanțul de transport de electroni, calea biochimică care generează adenozin trifosfat. Deoarece majoritatea funcțiilor celulare depind de un aport adecvat de adenozin trifosfat, CoQ10 este esențial pentru sănătatea practic a tuturor țesuturilor și organelor umane. CoQ10 funcționează și ca un antioxidant, ajutând la reciclarea vitaminei E.42,43

Biosinteza CoQ10 începe cu aminoacidul tirozină. Acidul pantotenic, P5P și vitamina C sunt toate necesare pentru etapele inițiale ale sintezei sale. Se adaugă apoi un lanț lateral izoprenil din farnesil difosfat, un intermediar în sinteza colesterolului între 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) și squalen. O aprovizionare inadecvată a acestui intermediar, care poate fi cauzată de inhibitorii HMG-CoA reductazei (medicamente care scad colesterolul din familia statinelor), are ca rezultat scăderea nivelului de CoQ10.44

În două dintre etapele finale ale sintezei CoQ10, grupările metil sunt furnizate de SAMe (Figura 54-9). Pentru a genera suficient SAMe, sunt necesare metionină alimentară adecvată și un aport suficient de nutrienți necesari pentru remetilarea homocisteinei în metionină (5-metilTHF, metilcobalamină și betaină). Cantitățile suboptime de SAMe pot afecta negativ capacitatea organismului de a sintetiza suficient CoQ10. Această relație între SAMe și CoQ10 a fost sugerată în diferite studii pe animale.45,46

Creatina

La om, mai mult de 95% din conținutul total de creatină este localizat în mușchii scheletici, din care aproximativ o treime este în forma sa liberă ca creatină, cunoscută și sub numele de acid metil-guanidinoacetic,

Acetil CoA

3 HMG-CoA

tirozină

pantotenic i

acid, B6 j

Acid ascorbic

Mevalonat

4-hidroxibenzoat

Poliprenil difosfat

Farnesil difosfat

4-hidroxi-5-poliprenilbenzoat

Ubichinona-n (CoQ10)

acid folic

Metionină

Squalene

i

i

Colesterolul

FIGURA 54-9 Sinteza coenzimei Q10.

FIGURA 54-10 Sinteza creatinei, creatinfosfatului și creatininei.

în timp ce restul este prezent într-o formă fosforilată ca fosfat de creatină (numit și fosfocreatină). Fosfatul de creatină este utilizat în mușchiul scheletic ca mijloc de stocare a legăturilor de fosfat de mare energie.

Creatina se formează în ficat, rinichi și pancreas, începând cu combinația de arginină și glicină pentru a produce guanidinoacetat. O grupare metil din SAMe este apoi transferată, rezultând formarea de creatină. Produsul secundar al acestei reacții, S-adenosilhomocisteina, este ulterior hidrolizat în homocisteină și adenozină. Pentru a optimiza producția endogenă de creatină, aminoacizii arginină, glicină și metionină trebuie să fie disponibili ca substraturi. În plus, cofactorii necesari pentru a optimiza remetilarea homocisteinei pentru a forma metionină sunt necesari pentru a recicla homocisteina în metionină pentru reutilizare ca SAMe (Figura 54-10). Nivelurile serice de creatină au fost corelate pozitiv cu nivelurile plasmatice de homocisteină (adică, pe măsură ce nivelurile de creatină cresc, la fel crește și nivelurile de homocisteină).47

Epinefrină și Melatonina

Derivații aminoacizilor aromatici, L-tirozină și l-triptofan, necesită metilare pentru biosinteza metaboliților lor din linia descendentă.

Biosinteza catecolaminelor începe cu aminoacidul L-tirozină și trece prin dopa și dopamină, rezultând formarea norepinefrinei, substanța neurotransmițătoare care se găsește în majoritatea terminalelor nervoase simpatice, precum și în unele sinapse ale SNC. În celulele cromafine ale medulei suprarenale, o grupare metil este furnizată de SAMe, rezultând formarea epinefrinei din norepinefrină. Un număr de metaboliți se formează din degradarea atât a norepinefrinei, cât și a epinefrinei. Degradarea catecolaminei are loc independent și împreună cu monoaminoxidaza, de către catecol-O-metiltransferaza. Această enzimă catalizează transferul unei grupări metil donate de SAMe și, în funcție de substrat, are ca rezultat formarea acidului homovanilic, normetanefrinei și metanefrinei.

Formarea melatoninei din L-triptofan are loc prin 5-hidroxitriptofan, serotonină și ^-acetilserotonină. Melatonina se formează apoi în glanda pineală prin donarea unei grupări metil. 5-Metoxitriptamina, un metabolit alternativ al serotoninei, necesită, de asemenea, adăugarea unei grupări metil.

Fosfatidilcolina

Fosfatidilcolina (PC) este o componentă principală a lecitinei. Este fosfolipidul cel mai frecvent întâlnit la animale și este înrudit structural cu fosfatidilserina și fosfatidiletanolamină. PC este alcătuit dintr-un schelet de glicerol care este esterificat cu acizi grași pe atomii de carbon 1 și 2 și cu un complex acid fosforic/colină în poziția 3. Deși PC este de obicei menționat ca și cum ar fi un singur compus, este de fapt un grup de compuși înrudiți care variază în funcție de compoziția acizilor grași din pozițiile C-1 și C-2.

Colina alimentară este derivată în primul rând din PC, care, după absorbția de către mucoasa intestinală, este metabolizată în colină în ficat de către enzima fosfolipaza D. Cea mai mare parte a colinei este refosforilată în PC; cu toate acestea, o cantitate mică este transportată la creier prin fluxul sanguin, unde este convertită în neurotransmițătorul acetilcolină. Dacă PC sau colina lipsesc în dietă, aceasta poate fi sintetizată din fosfatidilserina și fosfatidiletanolamină (vezi Figura 54-5). Sinteza PC depinde de disponibilitatea SAMe ca donor de metil, deoarece sinteza implică transferul grupărilor metil de la trei molecule SAMe la fosfatidiletanolamină pentru a genera o moleculă de PC.

Căile metabolice ale PC, metioninei, metilcobalaminei și 5-metilTHF sunt interconectate, intersectându-se la regenerarea metioninei din homocisteină de către betaină (vezi Figura 54-1). Utilizarea moleculelor de colină ca donatori de metil în acest proces este probabil principalul factor care determină cât de repede o dietă deficitară în colină induce modificări patologice.25

taurină

Taurina este un aminoacid unic deoarece poartă o grupare de acid sulfonic (-SO3H) în loc de o grupare carboxil (-CO2H). Taurina este biosintetizată din metionină sau din cisteină prin

calea de transsulfurare (vezi Figura 54-6). Odată ce cisteina este generată, aceasta poate fi direcționată în mai multe căi diferite, inclusiv sinteza GSH, acetil CoA, 3'-fosfat 5'-fosfosulfat (PAPS) și taurină. Primul pas angajat în degradarea homocisteinei necesită cistationin sintază, P5P și serină. P5P este, de asemenea, necesar ca cofactor în scindarea cistationinei în cisteină. Homocistinuria, rezultată din absența cistationinei sintetazei, poate duce la retard mintal. Nivelurile scăzute de cistationin sintază poate duce, de asemenea, la niveluri anormal de ridicate de homocisteină, mai ales atunci când cofactorii de remetilare sunt, de asemenea, deficienți.

p APLICAȚII CLINICE

Faza 2 Detoxifiere

Deoarece homocisteina este un intermediar critic atât în metabolismul grupului metil, cât și al grupului de sulf, nivelurile crescute ar putea indica deficiențe de nutrienți care ar putea compromite funcția în aproape toate reacțiile hepatice de detoxifiere de faza 2.

Reacțiile de conjugare a aminoacizilor necesită fie glicină, glutamină, fie taurină. Glicina funcționează în conjugarea acizilor aromatici (de exemplu, acidul benzoic cu acidul hipuric). Niveluri crescute de homocisteină ar putea indica niveluri nutriționale reduse de betaină și, ulterior, metabolitul său descendent, glicina. Taurina funcționează în acilări (de exemplu, conjugarea bilă).

Conjugarea cu sulf necesită NAC, GSH, PAPS sau metionină/cisteină. NAC este utilizat pentru sinteza acidului mercapturic și este implicat în detoxifierea unei game largi de compuși, inclusiv hidrocarburi aromatice, unii fenoli, halogenuri, esteri, epoxizi și cofeină. GSH este implicat în reacțiile de dismutare ale nitraților organici (de exemplu, nitroglicerina). PAPS este utilizat în sinteza esterilor de sulfat, în principal cu fenoli și unii alcooli alifatici (de exemplu, etanol) și amine aromatice. Metionina și cisteina sunt folosite în detoxifierea cu cianuri-tiocianat. O parte din sulful anorganic necesar pentru formarea tuturor acestor compuși trece prin ciclul homocisteinei.

Reacțiile de alchilare necesită SAMe, metilcobalamină sau 5-metilTHF. Acești compuși furnizează grupări metil pentru a detoxifica compușii care conțin grupări hidroxid, SH sau NH2. Exemple de aceste reacții includ norepinefrină la epinefrină, epinefrină la metanefrină, acid guanidoacetic la creatină și A-acetilserotonină la melatonină.

Alte reacții de detoxifiere de fază 2 care ar putea fi afectate de homocisteină crescută ca marker biologic al formării reduse de nutrienți includ acetilarea cu acetil CoA, care necesită cisteină ca sursă a componentei sale cisteamină și utilizarea carnitinei pentru conversia acidului valproic în valpropilcarnitină.

Boli de inima

Nivelurile crescute de homocisteină din sânge sunt corelate cu un risc semnificativ crescut de boală coronariană (CAD),48'54 infarct miocardic,55,56 boală ocluzivă periferică,57'60

CASETA 54-1 Ce fac homocisteina și homocisteina tiolactona arterelor

Generați superoxid și peroxid de hidrogen, care au fost legate de deteriorarea endoteliului arterial

Modificați nivelul factorului de coagulare pentru a încuraja formarea cheagurilor

Preveniți dilatarea arterelor mici, astfel încât acestea să fie mai vulnerabile la obstrucție

Determină multiplicarea celulelor musculare netede din peretele arterial

Interacționează cu lipoproteinele cu densitate scăzută, determinându-le să precipite și să deterioreze țesutul endotelial

Determină agregarea trombocitelor

boala ocluzivă cerebrală57,60 și ocluzia vasculară a retinei (caseta 54-1).61

Erorile înnăscute ale metabolismului homocisteinei au ca rezultat niveluri ridicate de homocisteină în sânge și boală aterosclerotică severă; chiar și în intervalul considerat normal (4 până la 16 pmol/L), există o creștere gradată a riscului de CAD. Într-un studiu pe 304 de pacienți cu CAD față de martori, cota de șanse pentru CAD a crescut pe măsură ce homocisteina plasmatică a crescut, chiar și în intervalul normal. O creștere de 5 pmol/L a homocisteinei plasmatice a fost corelată cu o creștere a cotelor de 2,4 (P <0,001), fără „efect de prag."51

O trecere în revistă a numeroaselor studii a constatat că hiperhomocisteinemia ușoară după un test de încărcare cu metionină a apărut la 21%, 24% și, respectiv, 32% dintre pacienții cu CAD, boală cerebrovasculară și boală vasculară periferică.46 Un alt grup de cercetători a constatat o incidență de 29,3% a hiperhomocisteinemiei la o grupă de vârstă mai mare de 14 ani. 67 până la 96 de ani) indivizi din Framingham Heart Study. Studiul a mai indicat că nivelurile plasmatice de homocisteină au crescut odată cu vârsta.57

Se crede că o serie de mecanisme aterogene interdependente sunt implicate cu hiperhomocisteinemia. Acestea includ îngroșarea avansată și proliferarea celulelor musculare netede a peretelui intime al vaselor endoteliale, depunerea îmbunătățită de lipide în peretele vasului, detașarea forțată a celulelor endoteliale, activarea leucocitelor și trombocitelor, creșterea oxidării lipoproteinelor de joasă densitate, inițierea tromboxanului tromboxan, indusă de sinteza de peroxid de homooxid și de oxidare în timpul sintezei de peroxid oxidativ. interferența coagularii protrombotice.62,63 O modalitate prin care homocisteina ajută acest proces este prin generarea de peroxid de hidrogen.64 Prin crearea daunelor oxidative ale colesterolului lipoproteinelor cu densitate joasă și membranelor celulelor endoteliale, peroxidul de hidrogen poate cataliza apoi leziunile endoteliului vascular.64,65.

Oxidul nitric și alți oxizi de azot eliberați de celulele endoteliale (cunoscut și ca factor de relaxare derivat din endoteliu) protejează celulele endoteliale de deteriorare prin reacția cu

homocisteina, formând S-nitrozohomocisteină, care inhibă formarea peroxidului de hidrogen. Cu toate acestea, pe măsură ce nivelurile de homocisteină cresc, acest mecanism de protecție poate deveni supraîncărcat, permițând deteriorarea celulelor endoteliale.65'67 Datorită rolului compușilor sulfati în formarea aminozaharurilor necesare formării membranei bazale a vaselor de sânge, nivelurile ridicate de homocisteină sunt susceptibile de a contribui la formarea vaselor de sânge care sunt mai susceptibile la stres oxidativ și oxidativ. instabilitatea colagenului endotelial poate fi formarea plăcilor aterosclerotice.

Nivelurile scăzute de acid folic în plasmă sunt corelate cu niveluri crescute de homocisteină, precum și cu o incidență crescută ulterioară a CAD. Într-un studiu canadian de 15 ani privind mortalitatea CAD la 5056 bărbați și femei cu vârsta cuprinsă între 35 și 79 de ani, nivelurile serice mai scăzute de acid folic au fost corelate cu un risc semnificativ crescut de CAD fatal. P5P și vitamina B12 scăzută au fost, de asemenea, asociate cu hiperhomocisteinemia și cu un risc semnificativ crescut de CAD.51 Un alt studiu pe 160 de pacienți cu transplant cardiac, urmăriți în medie timp de 28 de zile, a constatat că nivelurile ridicate de homocisteină observate la 99 dintre acești pacienți nu au demonstrat în mod surprinzător niciun rol cauzal în complicațiile vasculare aterotrombotice ale transplantului. Deficitul de vitamina B6 a fost observat la 21% dintre primitorii cu și la 9% fără complicații cardiovasculare sau deces sau ambele. În comparație cu pacienții cu niveluri normale de B6, a existat o creștere de 2,7 ori a evenimentelor cardiace nefavorabile pentru acei pacienți cu niveluri B6 mai mici sau egale cu 20 nmol/L.69

Remetilarea homocisteinei și formarea ulterioară a SAMe sunt critice pentru biosinteza L-carnitinei, CoQ10l și creatinei. În mod similar, calea de transsulfurare trebuie să funcționeze corespunzător pentru biosinteza optimă a cisteinei, GSH, pantetinei și taurinei. Toți acești nutrienți sunt utilizați clinic pentru a reduce stresul oxidativ, pentru a îmbunătăți markerii factorilor de risc sau pentru a trata bolile de inimă.

S-adenosilomocisteina plasmatică este un indicator mai sensibil al bolilor cardiovasculare decât homocisteina plasmatică.18

Boala vasculară periferică

Nivelurile crescute de homocisteină au fost stabilite ca un factor de risc independent pentru claudicația intermitentă și tromboza venoasă profundă. Nivelurile crescute de homocisteină au corespuns cu o incidență crescută a claudicației intermitente și scăderea nivelurilor serice de folat într-un studiu pe 78 de pacienți cu claudicație intermitentă.70 O creștere de patru ori a riscului de boală vasculară periferică a fost observată la persoanele cu hiperhomocisteinemie, comparativ cu cei cu niveluri normale de homocisteină. factor de risc pentru tromboza venoasă profundă, cu o relație mai puternică între femei decât bărbați.72

Un risc crescut de ocluzie vasculară periferică a fost observat la femeile care iau contraceptive orale, care ar putea fi legat de creșterea semnificativă a nivelurilor de homocisteină la femeile astfel afectate. Se știe deja că contraceptivele orale pot provoca

scăderi sau deficiențe ale vitaminelor B6, B12 și folat, nutrienți integranți în procesarea homocisteinei. Evaluarea de laborator a nivelurilor plasmatice de homocisteină poate fi utilă pentru a detecta femeile care pot fi predispuse la ocluzie vasculară periferică în timp ce iau contraceptive orale.73

Accident vascular cerebral

Pacienții cu AVC au niveluri semnificativ crescute de homocisteină în comparație cu controalele de vârstă,74 cu o relație liniară între riscul de accident vascular cerebral și nivelurile de homocisteină75 și o scădere semnificativă a concentrațiilor de acid folic în sânge la cei cu homocisteină crescută. 13%, respectiv, comparativ cu cei care consumau mai puțin de 136 mcg de acid folic pe zi.77

Sarcina

Deficiențele biochimice ale enzimelor și deficiențele nutriționale primesc o atenție din ce în ce mai mare pentru rolul lor în cauzarea defectelor tubului neural (NTD), precum și a altor rezultate negative ale sarcinii, inclusiv avortul spontan, abrupția placentară (infarct), nașterea prematură și greutatea mică la naștere a sugarului. Dovezile au sugerat că dereglarea metabolismului metionină-homocisteină ar putea fi mecanismul de bază al patogenezei NTD și ar putea fi mecanismul de prevenire observat cu suplimentarea cu acid folic.78,79 S-a stabilit ferm că un aport alimentar scăzut de acid folic crește riscul de naștere a unui copil cu NTD și că apariția suplimentelor de acid folic în periconcepție. NTDs.80'-86 Cercetările indică, de asemenea, că aportul suplimentar de acid folic are ca rezultat creșterea greutății la naștere a sugarului și scoruri Apgar îmbunătățite, împreună cu o incidență scăzută concomitentă a întârzierii creșterii fetale și a infecțiilor materne.87'90. Dereglarea metabolismului metioninhomocisteinei a fost, de asemenea, corelată cu avorturile spontane recurente (91).

Aminoacidul homocisteină, atunci când este crescut, ar putea fi un agent teratogen care contribuie la defecte congenitale ale inimii și tubului neural. Dovezile de la animalele experimentale sprijină această credință. Când embrionii de păsări au fost hrăniți cu homocisteină pentru a crește homocisteina serică la peste 150 nmol/mL, a fost observată dismorfogeneza inimii și tubului neural, precum și a peretelui ventral.92

Deoarece metabolismul homocisteinei, prin căile de remetilare și transsulfurare, afectează mai multe căi biochimice care implică producerea de nutrienți care sunt esențiali pentru funcționarea optimă a sistemelor cardiovascular, scheletic și nervos, nu este surprinzător că acești alți nutrienți au fost legați de complicații ale sarcinii la modelele animale și la oameni. Nivelurile scăzute de vitamina B12 în plasmă s-au dovedit a fi un factor de risc independent pentru NTD.93,94 S-a demonstrat că metionina reduce incidența NTD cu 41% la un model animal atunci când este administrată în zilele 8 și 9 de sarcină.95,96 Aceste dovezi indică faptul că o perturbare a căii de remetilare cu o scădere ulterioară a factorului de sarcină poate contribui la o scădere a factorului de sarcină.

PC, datorită rolului său de precursor al acetilcolinei și colinei, este recunoscut ca un nutrient esențial pentru dezvoltarea și funcționarea creierului și a nervilor.97'99 Deoarece căile metabolice ale colinei (prin betaină), metioninei, metilcobalaminei și 5-metilTHF sunt interconectate, prin perturbarea intersectării meteinei și a intersectării meteinei. metabolismul oricăreia dintre aceste două căi de donator de metil, din cauza disponibilității limitate a nutrienților cheie sau a scăderii activității enzimatice, afectează în mod direct capacitatea organismului de a optimiza nivelurile de SAMe.

Dovezile sugerează că femeile cu antecedente de sarcini afectate de NTD au alterat metabolismul acidului folic.100'103 Pacienții cu o deficiență congenitală severă a enzimei MTHFR, care este necesară pentru formarea 5-metilTHF, au niveluri reduse atât de metionină, cât și de adenozilmetionină în degenerarea degenerativă a cerebro-spinală și a fluidului de spinare cerebrală. cord.2,104 Datorită impactului său direct în activarea acidului folic la derivatul său metil, o versiune mai ușoară a acestui defect enzimatic este, de asemenea, puternic suspectată că crește incidența NTD.105

S-a stabilit că aportul ridicat de vitamina A în primele 2 luni de sarcină este asociat cu o incidență de câteva ori mai mare a malformațiilor congenitale.106,107 Deși mecanismul de acțiune rămâne de determinat, într-un model animal, activitatea MTHFR hepatică a fost suprimată cu niveluri ridicate de vitamina A, sugerând că efectul său teratogen ar putea fi asociat cu dereglarea precoce a sarcinii sub-remanente. homocisteină.108

Deoarece s-a găsit o corelație mai semnificativă între nivelurile ridicate de homocisteină la femeile care se confruntă cu desprindere placentară, infarct și avort spontan decât la femeile martor, iar sinteza homocisteinei și CoQio depind de calea metio-n-SAMe-homocisteină, este posibil ca CoQ10 scăzut și creșterea nivelului de homocisteină să se găsească în mod independent în pregnanța complicată. condiții.109.110

Intervenția nutrițională cu cofactorii necesari pentru metabolismul optim al căilor metionină-homocisteină oferă o nouă posibilitate integrată pentru prevenirea primară a NTD și a altor câteva complicații ale sarcinii. Suplimentarea cu betaină și formele active de cobalamină și acid folic, cum ar fi metilcobalamina și acidul folinic, împreună cu riboflavin-5'-fosfat (din cauza rolului său de cofactor pentru enzima MTHFR), poate juca un rol semnificativ în reducerea sau prevenirea acestor rezultate devastatoare emoțional.

Tulburări neurologice și mentale

Pe lângă impactul cunoscut al homocisteinei asupra sistemului cardiovascular și a căilor biochimice ale micronutrienților, numeroase boli ale sistemului nervos sunt corelate cu niveluri ridicate de homocisteină și modificări ale metabolismului vitaminei Bn, folaților sau vitaminei B6, inclusiv depresia, schizofrenia, scleroza multiplă, boala Parkinson, boala Alzheimer și declinul cognitiv în vârstă.

Reacțiile de metilare prin SAMe, inclusiv metilarea ADN-ului și a mielinei, sunt de o importanță vitală în SNC. Complicațiile neurologice ale deficitului de vitamina Bn se datorează probabil unei reduceri a activității enzimei metionin sintazei dependente de

vitamina Bi2 și reducerii ulterioare a producției de SAMe. SNC îi lipsește calea alternativă a betainei de remetilare a homocisteinei; prin urmare, dacă metionin sintetaza este inactivată, SNC are o capacitate de metilare mult redusă.111 Alte cauze ale activității reduse a metionin sintetazei includ deficiența de acid folic și expunerea la anestezie la protoxid de azot.112.

Homocisteina s-a dovedit, de asemenea, a fi o neurotoxină, mai ales în condițiile în care nivelurile de glicină sunt crescute, inclusiv traumatisme craniene, accident vascular cerebral și deficiență de vitamina B12.113 Homocisteina interacționează cu receptorul A-metil-D-aspartat, provocând un aflux excesiv de calciu și producție de radicali liberi, ducând la neurotoxicitatea sau la reducerea efectelor neurotoxicității sau reacției homocisteinei.94 ambele, în SNC contribuie la simptomatologia mentală observată în vitamina B12 și deficitul de folat. Nivelurile crescute de homocisteină pot fi observate și la schizofrenici.114

Deficiențe semnificative în vitamina B]2 și folat sunt frecvente la populația în vârstă și pot contribui la o scădere a funcției cognitive.115'117 O investigație a capacității cognitive la bărbații în vârstă (54 până la 81 de ani) a constatat abilități mai slabe de copiere spațială la cei cu niveluri mai ridicate de homocisteină. Performanța mai bună a memoriei a fost corelată cu niveluri mai mari de vitamina B6.118

Deficiența de vitamina B]2 și creșterea severității deficienței cognitive au fost observate la pacienții cu AD în comparație cu martorii și pacienții cu alte demențe.119 Într-un studiu pe 52 de pacienți cu AD, 50 de controale nedemenți spitalizați și 49 de subiecți vârstnici care locuiesc acasă, pacienții cu AD s-au dovedit a avea cele mai ridicate niveluri de homocisteină și cel mai mare indicator al acidului metilic al deficienței de vitamina B2. niveluri.120

Într-un alt studiu de cohortă Framingham, cu o medie de urmărire de 8 ani, demența s-a dezvoltat la 111 din 1092 de subiecți fără demență, inclusiv 83 care au fost diagnosticați cu AD. Riscul relativ ajustat de demență a fost de 1,4 pentru fiecare creștere cu 1 abatere standard a valorii homocisteinei ajustată logaritmic. Riscul relativ de AD a fost de 1,8 per creștere a unei abateri standard la momentul inițial și de 1,6 per creștere a unei abateri standard cu 8 ani înainte de momentul inițial. În plus, la cei cu un nivel plasmatic de homocisteină mai mare de 14 pmol/L, riscul de AD aproape sa dublat.121

Într-un studiu pe 741 de pacienți psihogeriatrici, s-au găsit niveluri plasmatice ridicate de homocisteină la pacienții dementați și nedemenți; cu toate acestea, numai pacienții cu dement au avut, de asemenea, concentrații mai scăzute de acid folic în sânge în comparație cu martorii. Pacienții cu boală vasculară concomitentă au avut o homocisteină plasmatică semnificativ mai mare decât cei fără boală vasculară diagnosticată. Niveluri semnificativ mai mari de homocisteină, în comparație cu martorii, au fost găsite și la pacienții cu boala Parkinson.122

Efectele homocisteinei asupra metabolismului neurotransmițătorilor, împreună cu reducerea potențială a reacțiilor de metilare, ar putea fi un factor care contribuie la etiologia depresiei. Deficitul de folat și vitamina B12 poate provoca simptome neuropsihiatrice, inclusiv demență și depresie. SAMe este utilizat terapeutic ca antidepresiv în Europa și a

fost al treilea cel mai popular tratament antidepresiv în Italia în 19 9 5.123.124 Tratamentul pe termen lung al supraviețuitorilor post-accident vascular cerebral cu acid folic (2 mg), vitamina B6 (25 mg) și vitamina B]2 (0,5 mg) a fost asociat cu o reducere a depresiei majore, ale populației cu pacienți dublu, randomizat și dublu. studiu controlat cu placebo.125

Metilarea proteinei de bază a mielinei este vitală pentru menținerea tecii de mielină. Cel mai rău scenariu al deficienței de folat și vitamina B12 include demielinizarea coloanelor posterioare și laterale ale măduvei spinării, un proces de boală numit degenerare combinată subacută a măduvei spinării (SCD). inhibarea activității metioninei sintetazei, o scădere a remetilării homocisteinei și scăderea producției de SAMe.112 Acest lucru a fost tratat folosind metionină suplimentară, care susține în continuare teoria blocului biochimic indus de protoxid de azot la metionin sintetaza.

Metabolismul anormal al metilcobalaminei este unul dintre mecanismele propuse pentru patofiziologia bolii demielinizante, scleroza multiplă (SM). Deficiența vitaminei B]2 a fost legată de unele cazuri de SM și s-a sugerat că deficiența alimentară sau, mai probabil, un defect în absorbția sau metilarea vitaminei B12 mediată de proteina R ar putea contribui semnificativ la patogeneza SM.128

Persoanele cu variații genetice în gena 5,10-MTHFR sunt mai susceptibile de a avea o tulburare psihiatrică. Variația genetică MTHFR C677T a fost asociată semnificativ cu schizofrenia, tulburarea bipolară și tulburarea depresivă unipolară.129

Diabet zaharat

Nivelurile de homocisteină par să fie mai scăzute la persoanele cu diabet zaharat de tip 1. Patruzeci și unu de subiecți cu diabet de tip 1 (vârsta 34,8 ± 12 ani; durata bolii: 10,7 ± 11,1 ani) au fost comparați cu 40 de subiecți de control de vârstă (vârsta 34,2 ± 9,1 ani). După un post de peste noapte, homocisteina a fost semnificativ mai mică (P = 0,0001) la grupul cu diabet zaharat (6,8 ± 2,2) decât la martor (9,5 ± 2,9). Această diferență a fost evidentă în subgrupurile de bărbați și femei.130 Cu toate acestea, au fost raportate niveluri crescute de homocisteină la diabeticii de tip 1 cu retinopatie proliferativă131 și nefropatie.131,132.

Dovezile până în prezent sugerează că metabolismul homocisteinei este afectat la pacienții cu diabet zaharat non-insulino-dependent (NIDDM). După o încărcare cu metionină, hiperhomocisteinemia a apărut cu o frecvență semnificativ mai mare la pacienții cu NIDDM (39%), comparativ cu martorii potriviți în funcție de vârstă (7%). Aria de sub curbă peste 24 de ore, reflectând perioada totală de expunere la homocisteină crescută, a fost, de asemenea, crescută cu o frecvență mai mare la pacienții cu NIDDM și boală macrovasculară (33%) comparativ cu martorii (0%). Autorii au concluzionat că hiperhomocisteinemia a fost asociată cu boala macrovasculară la o proporție semnificativă de pacienți cu NIDDM.133 Alți cercetători au raportat o corelație între creșterea nivelului de homocisteină și apariția macroangiopatiei la pacienții cu NIDDM. Injectarea intramusculară a 1000 pg de

metilcobalamină pe zi timp de 3 săptămâni a redus nivelurile plasmatice crescute de homocisteină la acești indivizi.134

Nivelurile crescute de homocisteină par a fi un factor de risc pentru retinopatia diabetică la persoanele cu NIDDM. Acest lucru s-ar putea datora unei mutații punctuale a genei pentru enzima MTHFR.135,136 Un procent semnificativ mai mare de diabetici cu retinopatie prezintă această mutație.137 Nivelurile crescute de homocisteină provoacă leziuni celulare ale vaselor mici, ceea ce poate contribui la dezvoltarea retinopatiei, precum și a macroangiopatiei în sistemul cardiovascular135.

Artrita reumatoidă

Au fost raportate niveluri crescute de homocisteină totală la pacienții cu artrită reumatoidă (AR) și psoriazis. Douăzeci și opt de pacienți cu RA și 20 de subiecți de control sănătoși de vârstă potriviți au fost evaluați pentru nivelurile de homocisteină în timpul postului și ca răspuns la o provocare cu metionină. Nivelurile de jeun au fost cu 33% mai mari la pacienții cu RA decât la martorii. La patru ore după provocarea cu metionină, creșterea concentrației plasmatice de homocisteină a fost de asemenea mai mare la pacienții cu RA.137 Un alt studiu a constatat creșteri semnificative statistic ale homocisteinei la pacienții cu PR (P = 0,003), 20% dintre pacienți având niveluri de homocisteină peste intervalul de referință.138 Un mecanism pentru această creștere a homocisteinei la pacienții cu PR nu a fost elucidat. Penicilamina, un tratament comun al artritei care conține sulfhidril, s-a descoperit că scade nivelurile crescute de homocisteină in vivo.139

Psoriazis

Un studiu pe 30 de pacienți cu psoriazis și martorii lor potriviți a fost evaluat pentru concentrațiile sanguine de lipide, lipoproteine, reactanți de fază acută, homocisteină și markeri aterotrombotici. Acest studiu a observat că mai mult de 50% dintre pacienții cu psoriazis au avut niveluri de homocisteină mai mari de 15 mmol/L, în timp ce doar 20% dintre indivizii de control au fost peste acest punct limită. S-a ajuns la concluzia că nivelurile medii de homocisteină seric, fibrinogen, fibronectină, molecule de adeziune intercelulară, inhibitor al activatorului de plasminogen și autoanticorpi împotriva lipoproteinei oxidate cu densitate joasă au fost crescute la pacienții cu psoriazis, în timp ce nivelurile de factor de plasminogen tisular, vitamina B12 și folat au scăzut semnificativ.

Sunt necesare investigații suplimentare atât asupra prevalenței hiperhomocisteinemiei, cât și asupra mecanismului de acțiune care afectează RA și psoriazisul.

Insuficiență renală

Deoarece homocisteina este eliminată de rinichi, insuficiența renală cronică, precum și deficiențele absolute sau relative de 5-metilTHF, metilcobalamină, P5P sau betaină au ca rezultat creșterea nivelului de homocisteină. La 176 de pacienți cu boală renală în stadiu terminal, aflați pe peritoneală sau hemodializă, concentrațiile de homocisteină au fost în medie de 26,6 ± 1,5 pmol/L la pacienții cu insuficiență renală, comparativ cu 10,1 ± 1,7

pmol/L la subiecții normali. Valorile anormale au depășit percentila 95 pentru controalele normale la 149 dintre pacienții cu insuficiență renală.140 Datele au indicat, de asemenea, că valorile plasmatice ale homocisteinei au reprezentat un factor de risc independent pentru evenimente vasculare la pacienții aflați în peritoneală și hemodializă. Pacienţii cu o concentrație de homocisteină în cele două chintile superioare (>27,8 pmol/L) au avut o cotă independentă de 2,9 (interval de încredere, 1,4 până la 5,8; P = 0,007) de complicații vasculare. Nivelurile de vitamina B au fost de asemenea mai scăzute la pacienţii cu complicaţii vasculare decât la cei fără astfel de complicaţii.141

Alcoolismul și ingestia de etanol

Se știe că alcoolismul cronic interferează cu metabolismul cu un singur carbon. Din această cauză, nu este surprinzător să constatăm că nivelurile medii de homocisteină serice sunt de două ori mai mari la alcoolicii cronici decât la cei nebăutori (P <0,001). Consumatorii de bere au concentraţii mai mici de homocisteină în comparaţie cu cei care beau vin sau băuturi spirtoase (P = 0,05). La alcoolicii cronici, concentrațiile serice de P5P și folat de celule roșii din sânge s-au dovedit a fi semnificativ mai mici decât la subiecții de control.13 Homocisteina plasmatică a fost semnificativ mai mare, comparativ cu martorii, la 42 de alcoolici activi internați pentru detoxifiere. Într-un alt grup de 16 alcoolici care s-au abținut de la ingestia de etanol, homocisteina plasmatică nu s-a abătut de la cea a martorilor.14

Hrănirea cu etanol la șobolani produce inhibarea rapidă a metionin sintetazei, precum și o creștere ulterioară a activității betain homocistein metiltransferazei. În ciuda inhibării metioninei sintetazei, calea îmbunătățită a betainei homocisteină metiltransferazei folosește bazine hepatice de betaină pentru a menține nivelurile de SAMe.142 Rezultatele indică faptul că hrănirea cu etanol produce o pierdere semnificativă a SAMe în prima săptămână, cu o revenire la nivelurile normale de SAMe în a doua săptămână. Hrănirea cu betaină îmbunătățește rezervoarele hepatice de betaină la animalele de control, precum și la animalele hrănite cu etanol; atenuează pierderea timpurie a SAMe la animalele hrănite cu etanol; produce o creștere precoce a activității betain-homocisteinei metiltransferazei; și generează niveluri crescute de SAMe atât la grupurile de control, cât și la cele hrănite cu etanol.143 S-a demonstrat că betaina alimentară suplimentară minimă la un nivel de 0,5% crește SAMe de două ori la animalele martor și de cinci ori la șobolanii hrăniți cu etanol. Concomitent cu SAMe generat de betaină, infiltrarea grasă hepatică indusă de etanol a fost ameliorată.142 Suplimentarea cu betaină reduce, de asemenea, acumularea de trigliceride hepatice produse după ingestia de etanol.143.

Gută

Deși nivelurile de homocisteină au fost corelate pozitiv cu nivelurile crescute de acid uric2,144,145, niciun studiu nu a investigat nivelurile de homocisteină la pacienții cu gută. Este posibil ca nivelurile crescute de acid uric în gută să se datoreze scăderii producției de SAMe din cauza reducerii reciclării homocisteinei. Excesul de adenozină, care reacționează cu metionina pentru a forma SAMe, este degradat pentru a forma acid uric ca produs final.

Niacina este contraindicată în gută, deoarece concurează cu acidul uric pentru excreție.146 Studiile pe animale au arătat că nivelurile crescute de S-adenosilhomocisteină și, prin urmare, homocisteină, determină reduceri semnificative ale reacțiilor de metilare dependente de SAMe.16 Prin urmare, deoarece degradarea coenzimei care conține niacină este dependentă de nicotinamida SA, dinucleomida și SAMetidenină. activitatea este redusă sever în hiperhomocisteinemie, nivelurile de niacină ar putea fi mai ridicate la acești oameni, ceea ce duce la o excreție mai mică de acid uric, niveluri mai mari de acid uric și simptome crescute de gută la persoanele susceptibile. Această posibilitate și mecanismul ei necesită investigații suplimentare.

Osteoporoza

Osteoporoza este un simptom de prezentare frecvent la copiii cu homocistinurie din cauza deficitului de cistationin sintază, ca urmare a unei erori autosomale recesive a metabolismului amino sulf-ului. Datorită rolului compușilor cu sulf în formarea aminozaharurilor sulfatate, a fost propusă ca un posibil mecanism de acțiune reticulare perturbată a colagenului. Un grup de cercetători care a studiat 10 pacienți cu homocistinurie a constatat sinteza normală de colagen, dar o reducere semnificativă a legăturilor încrucișate.149

Din cauza corelației dintre homocistinurie și osteoporoză la copiii cu această aminoacidopatie și creșterea concentrațiilor de homocisteină la femeile aflate în postmenopauză, mai mulți autori au sugerat că nivelurile crescute de homocisteină contribuie la osteoporoza postmenopauză. Studiul Framingham pe 825 de bărbați și 1174 de femei, cu vârste cuprinse între 59 și 91 de ani, a afirmat această suspiciune prin evaluarea nivelurilor plasmatice de homocisteină și a incidentului relativ de fractură de șold pe o perioadă de 16 până la 19 ani. Concentrația plasmatică totală medie a homocisteinei a fost de 13,4 ± 9,1 pmol/L cu 41 de fracturi de șold la bărbați și 12,1 ± 5,3 pmol/L și 146 de fracturi de șold la femei. S-a demonstrat că atât bărbații, cât și femeile din cel mai înalt quartila al homocisteinei plasmatice au avut un risc mai mare de fractură de șold decât cei din cel mai mic cuartil, unde riscul a fost de aproape 4 ori mai mare pentru bărbați și de 1,9 ori mai mare pentru femei150. ca terapii suplimentare adecvate pentru femei și bărbați cu homocisteină ridicată și osteopenie/osteoporoză.

Autism

Copiii cu autism au niveluri mai mari de homocisteină urinară decât copiii fără autism, ceea ce poate reflecta deficiențe nutriționale de acid folic, vitamina B6 și vitamina Bn.151

În plus, copiii cu autism au niveluri crescute de S-adenosilhomocisteină (SAH) și adenozină, în timp ce nivelurile de metionină, S-adenosilmetionină (SAM) și raportul SAM/SAH sunt semnificativ scăzute în comparație cu martorii potrivite în funcție de vârstă.152

Hiperhomocisteinemia indusă de medicamente

Deoarece se știe că medicamentele cu fibrați măresc nivelurile de homocisteină (vezi „Efectele medicamentelor farmaceutice asupra homocisteinei"), un studiu randomizat, dublu-orb, a investigat efectul utilizării fenofibratului adjuvant cu 650 mcg de acid folic, 5 mg de vitamina B6 și 50 mcg de vitamina Bn hiperlipidem fenofibrat sau doar menfibrat hiperlipidemic. Subiecții care au primit fenofibrat plus placebo au avut o creștere medie a concentrației de homocisteină de 44%. Ulterior tratamentului cu fenofibrat plus vitamine, acesta a fost de 13%. În acest studiu, vitaminele au prevenit în mod semnificativ cea mai mare parte a creșterii homocisteinei observate după fenofibrat plus placebo. Autorii acestui studiu au sugerat că utilizarea de rutină a acestor nutrienți ar putea fi benefică cu această terapie farmaceutică.35

p CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

Multe studii citate aici au folosit un interval de referință, cu 12 până la 16 pmol/L fiind limita superioară a normalului pentru homocisteină. Cercetătorii au descoperit o creștere foarte semnificativă a riscului relativ de apariție a bolilor cardiovasculare aterosclerotice și a altor procese ale bolii, pe măsură ce nivelurile de homocisteină au crescut, chiar și în intervalul „normal". Nivelurile optime de homocisteină și vitamina Bn sunt necesare pentru a menține ciclul de metilare, împreună cu niveluri adecvate de vitamina B6 pentru a se transforma în cisteină, care este un precursor pentru formarea GSH. Un număr de laboratoare clinice efectuează în prezent determinări ale homocisteinei plasmatice, singure sau în cadrul unui panel cardiovascular.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Deși suplimentarea cu acid folic (400 mcg/zi) poate reduce nivelul de homocisteină la mulți subiecți, având în vedere importanța vitaminelor B12 și B6 pentru metabolismul corect al homocisteinei, toate trei ar trebui utilizate împreună. Într-un studiu, prevalența nivelurilor suboptime ale acestor nutrienți la bărbații cu niveluri crescute de homocisteină a fost de 56,8%, 59,1% și 25% pentru acid folic, vitamina B12 și, respectiv, vitamina B6, indicând faptul că suplimentarea cu acid folic în sine nu ar scădea nivelurile de homocisteină în multe cazuri. de vitamina B12 și B6. Acest fapt ar putea reduce efectul de fortificare a alimentelor cu acid folic. În 1998, Food and Drug Administration a mandatat fortificarea produselor alimentare cu acid folic. Deși nivelurile de homocisteină au scăzut modest după fortificarea alimentelor cu acid folic, efectul asupra mortalității a fost în cel mai bun caz minor.22 Acest lucru indică importanța unor măsuri suplimentare mai agresive pentru a reduce riscul cardiovascular asociat homocisteinei. Într-un studiu pe 100 de bărbați cu hiperhomocisteinemie, terapia orală cu 650 mcg acid folic, 400 mcg vitamina B12, 10 mg vitamina B6 sau o combinație a celor trei nutrienți a fost administrată zilnic timp de 6 săptămâni. Homocisteina plasmatică a fost redusă cu 41,7% în timpul terapiei cu folați și cu 14,8% în timpul terapiei cu vitamina B12, în timp ce 10 mg de vitamina B6 nu au redus semnificativ homocisteina plasmatică. Combinația a funcționat sinergic pentru a reduce nivelul de homocisteină cu 49,8%.154

Mai multe studii care utilizează acid folic, vitamina B6, vitamina B12 și betaină, fie singure, fie în combinație, au demonstrat capacitatea acestor nutrienți de a normaliza nivelurile de homocisteină. Alte studii au confirmat că doar suplimentarea orală cu folat ar scădea aproape întotdeauna un nivel ridicat de homocisteină, în timp ce B6 și B12 ar scădea homocisteina numai la cei cu un defect metabolic genetic sau o deficiență alimentară a acelor nutrienți, sau ambele. boală, 50% dintre aceștia au avut niveluri anormal de ridicate de homocisteină plasmatică a jeun, în timp ce 100% au avut homocisteină plasmatică anormală după o încărcare cu metionină.

În ciuda eficacității demonstrate a studiilor individuale de scădere a nivelului de homocisteină cu acid folic și vitamine B, o metaanaliză a opt studii randomizate de suplimentare cu acid folic și vitamina B pentru a scădea nivelurile de homocisteină s-a dovedit că nu are efecte semnificative în decurs de 5 ani asupra evenimentelor cardiovasculare, cancerului sau mortalității.157

Dacă există o deficiență alimentară sau o cerere crescută care rezultă din individualitatea biochimică genetică pentru 5-metilTHF, metilcobalamină, P5P sau betaină, tratamentul cu aceste forme active de micronutrienți ar trebui să reducă nivelurile de homocisteină mai bine decât formele neactive (de exemplu, acid folic, cianocobalamină, piridoxină, betaină). În plus, betaina este importantă atunci când există o deficiență a enzimei cistationin sintetazei dependente de P5P - cea mai frecventă anomalie genetică care afectează calea de transsulfurare a defalcării homocisteinei. Suplimentarea cu betaină în combinație cu vitamina B6 corectează hiperhomocisteinemia la acești indivizi.28,155.

Abordare terapeutică

Suplimente

Acid folic: 800 mcg/zi

Vitamina B12: 800 mcg/zi

Piridoxină: 25 până la 50 mg/zi

Dacă nu răspund la dozele anterioare, pacienții pot lua următoarele:

Acid folinic: 800 mcg/zi

Metilcobalamină: 800 mcg/zi

P5P: 20 mg/zi

Betaină (trimetilglicină): 1200 mg/zi

NAC: 500 mg/zi

5-metilTHF: 1 până la 5 mg/zi

REFERINȚE

Tucker KL, Selhub J, Wilson PW și colab. Modelul de aport alimentar se referă la concentrațiile plasmatice de folat și homocisteină în Studiul Framingham Heart Study. J Nutr. 1996;126:3025-3031.

Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Piolot A, et al. Homocisteina totală în plasmă la subiecții sănătoși: relația specifică sexului cu trăsăturile biologice. Am J Clin Nutr. 1996;64:587-593.

van der Mooren MJ, Wouters MG, Blom HJ, et al. Terapia de substituție hormonală poate reduce nivelul ridicat de homocisteină seric la femeile aflate în postmenopauză. Eur J Clin Invest. 1994;24:733-736.

Wouters MG, Moorrees MT, van der Mooren MJ, et al. Homocisteina plasmatică și starea de menopauză. Eur J Clin Invest. 1995;25:801-805.

Brattstrom L, Lindgren A, Isrealsson B, et al. Homocisteină și cisteină: determinanți ai nivelurilor plasmatice la subiecții de vârstă mijlocie și vârstnici. J Intern Med. 1994;236:633-641.

Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al. Homocisteina totală în plasmă și profilul de risc cardiovascular. Studiul Hordaland asupra Homocisteinei. JAMA. 1995;274:1526-1533.

Anker G, Lonning PE, Ueland PM și colab. Nivelurile plasmatice ale aminoacidului aterogen homocisteină la femeile în postmenopauză cu cancer de sân tratate cu tamoxifen. Int J Cancer. 1995;60:365-368.

Ueland PM, Refsum H, Beresford SA,

et al. Controversa asupra homocisteinei și a riscului cardiovascular. Am J Clin Nutr. 2000;72:324-332.

Vermaak WJ, Ubbink JB, Delport R, et al. Imunitatea etnică la bolile coronariene? Ateroscleroza. 1991;89:155-162.

Kalina Â, Czeizel AE. Polimorfismul genei metilentetrahidrofolat reductazei (C677T) este asociat cu o mortalitate cardiovasculară crescută în Ungaria. Int J Cardiol. 2004;97:333-334.

Olthof MR, Hollman PC, Zock PL, et al. Consumul de doze mari de acid clorogenic, prezent în cafea, sau de ceai negru crește concentrația plasmatică totală de homocisteină la om. Am J Clin Nutr. 2001;73:532-538.

Nygard O, Refsum H, Ueland PM și colab. Consumul de cafea și homocisteină totală în plasmă. Studiul Hordaland asupra homocisteinei. Am J Clin Nutr. 1997;65:136-143.

Cravo ML, Gloria LM, Selhub J, et al. Hiperhomocisteinemia în alcoolismul cronic: corelație cu statutul de acid folic, vitamina B-12 și vitamina B-6. Am J Clin Nutr. 1996;63:220-224.

Hultberg B, Berglund M, Andersson A, et al. Homocisteină plasmatică crescută la alcoolici. Alcool Clin Exp Res. 1993;17:687-689.

Auer J, Lamm G, Eber B, et al. Homocisteina ca factor predictiv pentru fractura de șold la persoanele în vârstă. N Engl J Med. 2004;351:1027-1030.

Duerre JA, Briske-Anderson M. Efectul metaboliților adenozinei asupra reacțiilor metiltransferazei în ficatul de șobolan izolat. Biochim Biophys Acta. 1981;678:275-282.

Wiklund O, Fager G, Andersson A, et al. Tratamentul cu N-acetilcisteină scade nivelurile plasmatice de homocisteină, dar nu și de lipoproteinele serice (a). Ateroscleroza. 1996;119:99-106.

Kerins DM, Koury MJ, Capdevila A, et al. S-adenosilomocisteina plasmatică este un indicator mai sensibil al bolilor cardiovasculare decât homocisteina plasmatică. Am J Clin Nutr. 2001;74:723-729.

Popp J, Lewczuk P, Linnebank M, et al. Metabolismul homocisteinei și markerii lichidului cefalorahidian pentru boala Alzheimer. J Alzheimer Dis. 2009;18:819-828.

Wagner C, Koury MJ. S-adenosilhomocisteina: un indicator mai bun al bolii vasculare decât homocisteina? Am J Clin Nutr. 2007;86:1581-1585.

Spector R. Folatul lichidului cefalorahidian și bariera hematoencefalică. În: Botez MI, Reynolds EH, eds. Acidul folic în neurologie, psihiatrie și medicină internă. New York: Raven Press; 1979:187.

Scott JM, Weir DG, Molloy A, și colab. Metabolismul acidului folic și mecanismele defectelor tubului neural. Ciba a găsit Symp. 1994;181:180-187.

Linnell JC, Bhatt HR. Erorile moștenite ale metabolismului cobalaminei și gestionarea acestora. Bailliere's Clin Haematol. 1995;8:567-601.

Horne DW, Cook RJ, Wagner C. Efectul deficienței grupului metil dietetic asupra metabolismului folat la șobolani. J Nutr. 1989;119:618-621.

Zeisel SH, Zola T, daCosta KA, et al. Efectul deficienței de colină asupra concentrațiilor de S-adenosilmetionină și metionină în ficatul de șobolan. Biochem J. 1989;259:725-729.

Zeisel SH, Epstein MF, Wurtman RJ. Concentrație crescută de colină în plasma neonatală. Life Sci. 1980;26:1827-1831.

Hyland K, Smith I, Bottiglieri T, et al. Demielinizarea și scăderea S-adenozilmetioninei în deficitul de 5, 10-metilentetrahidrofolat reductază. Neurologie. 1988;38:459-462.

Olthof MR, van Vliet T, Boelsma E, et al. Suplimentarea cu doze mici de betaină duce la scăderea imediată și pe termen lung a homocisteinei plasmatice la bărbați și femei sănătoși. J Nutr. 2003;133:4135-4138.

Wilcken DE, Dudman NP, Tyrrell PA. Homocistinurie datorată deficitului de cistationină beta-sintază - efectele tratamentului cu betaină la pacienții sensibili la piridoxină. Metabolism. 1985;34:1115-1121.

Dudman NP, Guo XW, Gordon RB și colab. Catabolismul homocisteinei umane: trei căi majore și relevanța lor pentru dezvoltarea bolii ocluzive arteriale. J Nutr. 1996;126:1295S-1300S.

Dudman NP, Tyrrell PA, Wilcken DE. Homocisteinemie: niveluri scăzute de serină plasmatică. Metabolism. 1987;36:198-201.

Bleie O, Refsum H, Ueland PM, et al. Modificări ale concentrațiilor de încărcare bazală și postmetionină a homocisteinei totale și a cistationinei după intervenția cu vitamina B. Am J Clin Nutr. 2004;80:641-648.

Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Rolul funcției renale afectate ca cauză a concentrației crescute de homocisteină plasmatică la pacienții psihogeriatrici. Scand J Clin Lab Invest. 2002;62:385-389.

Jonasson T, Ohlin H, Andersson A și colab. Funcția renală exercită doar o influență minoră asupra concentrațiilor plasmatice mari de homocisteină la pacienții cu sindroame coronariene acute. Clin Chem Lab Med. 2002;40:137-142.

Dierkes J, Westphal S, Kunstmann S, et al. Suplimentarea cu vitamine poate reduce semnificativ creșterea homocisteinei indusă de fenofibrat. Ateroscleroza. 2001;158:161-164.

Bostom AG, Bausserman L, Jacques PF, et al. Cistatina C ca determinant al nivelurilor plasmatice de homocisteină totală a jeun la pacienții cu boală coronariană cu creatinine serice normale. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1999;19:2241-2244.

Dierkes J, Westphal S, Luley C. Homocisteina serică crește după terapia cu fenofibrat sau bezafibrat. Lancet. 1999;354:219-220.

Jonkers IJ, de Man FH, Onkenhout W, et al. Implicații pentru terapia cu fibrați pentru homocisteină. Lancet. 1999;354:1208.

Westphal S, Rading A, Luley C, et al. Tratament antihipertensiv și concentrații de homocisteină. Metabolism. 2003;52:261-263.

Daily III JW, Sachan DS. Suplimentarea cu colină modifică homeostazia carnitinei la oameni și la cobai. J Nutr. 1995;125:1938-1944.

Dodson WL, Sachan DS. Suplimentarea cu colină reduce excreția urinară de carnitină la om. Am J Clin Nutr. 1996;63:904-910.

Thomas S, Neuzil J, Stocker R. Cosuplimentarea cu coenzima Q previne efectul prooxidant al alfa-tocoferolului și crește rezistența LDL la inițierea oxidării dependente de metalul de tranziție. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1996;16:687-696.

Weber C, Sejersgard Jakobsen T, Mortensen S, et al. Efectul antioxidant al coenzimei alimentare Q10 în plasma sanguină umană. Int J Vitam Nutr Res. 1994;64:311-315.

Bargossi AM, Grossi G, Fiorella PL, et al. Suplimentarea exogenă de CoQ10 previne reducerea ubichinonei plasmatice indusă de inhibitorii HMG-CoA reductazei. Mol Aspecte Med. 1994;15:S187-S193.

Kang D, Fujiwara T, Takeshige K. Biosinteza ubiquinonei prin mitocondrii, mitocondrii sonicate și mitoplaste ale ficatului de șobolan. J Biochem (Tokio). 1992;111:371-375.

Donchenko GV, Kruglikova AA, Shavchko LP și colab. Rolul vitaminei E în biosinteza ubichinonei (Q) și ubichromenolului (QC) în ficatul de șobolan. Biokhi- miia. 1991;56:354-360:[rusă].

Silberberg J, Crooks R, Fryer J, și colab. Niveluri de homochist(e) în post-metionină și post-metionină la o populație australiană sănătoasă. Aust NZJ Med. 1997;27:35-39.

Hopkins P, Wu L, Wu J şi colab. Homochist(e)ină plasmatică mai mare și susceptibilitate crescută la efectele adverse ale acidului folic scăzut în boala coronariană familială precoce. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1995;15:1314-1320.

Loehrer F, Angst C, Haefeli W, et al.

S-adenosilmetionină din sânge total scăzut și corelația între

5-metiltetrahidrofolat și homocisteină în boala coronariană. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1996;16:727-733.

Boushey C, Beresford S, Omenn G, et al. O evaluare cantitativă a homocisteinei plasmatice ca factor de risc pentru boala vasculară. Beneficiile probabile ale creșterii aportului de acid folic. JAMA.

1995;274:1049-1057.

Robinson K, Mayer E, Miller D și colab. Hiperhomocisteinemie și fosfat de piridoxal scăzut. Factori de risc reversibile comuni și independenți pentru boala coronariană. Circulaţie. 1995;92:2825-2830.

Refsum H, Ueland PM, Nygârd O, et al. Homocisteină și boli cardiovasculare. Annu Rev Med. 1998;49:31-62.

Gauthier GM, Keevil JG, McBride PE. Asocierea homocisteinei cu boala coronariană. Clin Cardiol. 2003;26:563-568.

Bozkurt E, Keles S, Acikel M, et al. Nivelul de homocisteină în plasmă și extinderea angiografică a bolii coronariene. Angiologie. 2004;55:265-270.

Landgren F, Israelsson B, Lindgren A, et al. Homocisteina plasmatică în infarctul miocardic acut: efectul de scădere a homocisteinei al acidului folic. J Intern Med. 1995;237:381-388.

Chasan-Taber L, Selhub J, Rosenberg I, et al. Un studiu prospectiv al acidului folic și al vitaminei B6 și riscul de infarct miocardic la medicii din SUA. J Am Coll Nutr. 1996;15:136-143.

Selhub J, Jacques P, Bostom A, et al. Asocierea dintre concentrațiile plasmatice de homocisteină și stenoza arterei carotide extracraniene. N Engl J Med. 1995;332:286-291.

Van den Berg M, Boers G, Franken D, et al. Hiperhomocisteinemia și disfuncția endotelială la pacienții tineri cu boală ocluzivă arterială periferică. Eur J Clin Invest. 1995;25:176-181.

Van den Berg M, Stehouwer C, Bierdrager E, et al. Homocisteina plasmatică și severitatea aterosclerozei la pacienții tineri cu boală aterosclerotică a membrelor inferioare. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1996;16:165-171.

Franken D, Boers G, Blom H, et al. Tratamentul hiperhomocisteinemiei ușoare la pacienții cu boli vasculare. Trombul arterioscler. 1994;14:465-470.

Wenzler E, Rademakers A, Boers G, et al. Hiperhomocisteinemia în ocluzia arterelor și venelor retiniene. Am J Oftalmol. 1993;115:162-167.

Vanizor Kural B, Orem A, Cimsit G, et al. Homocisteina plasmatică și relațiile sale cu markerii aterotrombotici la pacienții cu psoriazis. Clin Chim Acta. 2003;332:23-30.

Herrmann W, Quast S, Ullrich M, et al. Hiperhomocisteinemia la subiecții de vârstă înaltă: relația dintre vitaminele B, acidul folic, funcția renală și mutația metilentetrahidrofolat reductază. Ateroscleroza.

1999;144:91-101.

Starkebaum G, Harlan JM. Leziuni ale celulelor endoteliale din cauza generării de peroxid de hidrogen catalizat cu cupru din homocisteină. J Clin Invest. 1986;77:1370-1376.

Stamler J, Osborne J, Jaraki O, et al. Efectele adverse vasculare ale homocisteinei sunt modulate de factorul de relaxare derivat din endoteliu și de oxizii de azot înrudiți. J Clin Invest. 1993;91:308-318.

Stamler J, Loscalzo J. Factorul de relaxare derivat din endoteliu modulează efectele aterotromogene ale homocisteinei. J Cardiovasc Pharmacol. 1992;20(suppl 12):S202-S204.

Stamler J, Slivka A. Chimia biologică a tiolilor în vasculatură și în bolile legate de vasculatură. Nutr Rev. 1996;54:1-30.

Morrison H, Schaubel D, Desmeules M, et al. Folat seric și risc de boală coronariană fatală. JAMA. 1996;275:1893-1896.

Nahlawi M, Seshadri N, Boparai N, et al. Utilitatea vitaminei plasmatice B (6), B (12), folat, homocisteină și creatinine în prezicerea rezultatelor la primitorii de transplant de inimă. Am J Cardiol. 2002;89:834-837.

Molgaard J, Malinow MR, Lassvik C și colab. Hiperhomocisteinemia: un factor de risc independent pentru claudicația intermitentă. J Intern Med. 1992;231:273-279.

Cheng SW, Ting AC, Wong J. Homocisteină plasmatică totală a jeun și boală vasculară periferică aterosclerotică. Ann Vasc Surg. 1997;11:217-223.

den Heijer M, Koster T, Blom HJ și colab. Hiperhomocisteinemia ca factor de risc pentru tromboza venoasă profundă. N Engl J Med. 1996;334:759-762.

Beaumont V, Malinow MR, Sexton G și colab. Hiperhomocisteinemia, anticorpii anti-estrogeni și alți factori de risc pentru tromboză la femeile care utilizează contraceptive orale. Ateroscleroza. 1992;94:147-152.

Brattstrom L, Lindgren A, Israelsson B, et al. Hiperhomocisteinemia în accidentul vascular cerebral: prevalența, cauza și relațiile cu tipul de accident vascular cerebral și factorii de risc de accident vascular cerebral. Eur J Clin Invest. 1992;22:214-221.

Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Studiu prospectiv al concentrației serice de homocisteină totală și al riscului de accident vascular cerebral la bărbații britanici de vârstă mijlocie. Lancet. 1995;346:1395-1398.

Hultberg B, Andersson A, Lindgren A. Deficiența marginală de folat ca posibilă cauză a hiperhomocistinemiei la pacienții cu AVC. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1997;35:25-28.

Bazzano LA, He J, Ogden LG, et al. Aportul alimentar de folați și riscul de accident vascular cerebral la bărbați și femei din SUA: Studiu de urmărire epidemiologică NHANES I. Sondajul National de Sanatate si Nutritie. Accident vascular cerebral. 2002;33:1183-1188.

Eskes TK. Baza posibilă pentru prevenirea primară a malformațiilor congenitale cu acid folic. Diagnostic fetal Ther. 1994;9:149-154.

Steegers-Theunissen R, Boers G, Trijbels FJ și colab. Defecte ale tubului neural și tulburări ale metabolismului homocisteinei. N Engl J Med. 1991;324:199-200.

Grupul de Cercetare pentru Studiul Vitaminelor MRC. Prevenirea defectelor tubului neural. Rezultatele studiului privind vitaminele Consiliului de Cercetare Medicală. Lancet. 1991;338:131-137.

Vergel RG, Sanchez LR, Heredero BL, et al. Prevenirea primară a defectelor tubului neural cu suplimentarea cu acid folic: experiența cubaneză. Prenat Diagn. 1990;10:149-152.

Milunsky A, Jick H, Jick SS și colab. Suplimentarea cu multivitamine/acid folic la începutul sarcinii reduce prevalența defectelor tubului neural. JAMA. 1989;262:2847-2852.

Czeizel AE, Dudas I. Prevenirea primei apariții a defectelor de tub neural prin suplimentarea vitaminelor periconcepționale. N Engl J Med. 1992;327:1832-1835.

Bower C, Stanley FJ. Folatul alimentar ca factor de risc pentru defectele tubului neural: dovezi dintr-un studiu caz-control din Australia de Vest. Med J Aust. 1989;150:613-619.

Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA. Expunerea periconcepțională la acid folic și riscul apariției defectelor tubului neural. JAMA. 1993;269:257-261.

Shaw GM, Schaffer D, Velie EM, et al. Utilizarea periconcepțională a vitaminelor, acid folic alimentar și apariția defectelor tubului neural. Epidemiologie. 1995;6:219-226.

Tamura T, Goldenberg R, Freeberg L, et al. Concentrațiile serice de acid folic și zinc matern și relațiile lor cu rezultatul sarcinii. Am J Clin Nutr. 1992;56:365-370.

Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, et al. Folatul alimentar și seric: influența lor asupra rezultatului sarcinii. Am J Clin Nutr. 1996;63:520-525.

Frelut ML, de Coucy GP, Christides JP, et al. Relația dintre statutul de acid folic matern și hipotrofia fetală într-o populație cu un nivel socio-economic bun. Int J Vitam Nutr Res.

1995;65:267-271.

Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP și colab. Folatul seric și întârzierea creșterii fetale: o chestiune de conformitate? Obstet Gynecol. 1992;79:719-722.

Goddijn-Wessel TA, Wouters MG, van de Molen EF, et al. Hiperhomocisteinemia: un factor de risc pentru desprinderea placentară sau infarct. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996;66:23-29.

Rosenquist TH, Ratashak SA, Selhub J. Homocisteina induce defecte congenitale ale inimii și tubului neural: efectul acidului folic. Proc Natl Acad Sci US A. 1996;93:15227-15232.

Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, et al. Folatul plasmatic matern și vitamina B12 sunt factori de risc independenți pentru defectele tubului neural. QJ Med. 1993;86:703-708.

Mills JL, Scott JM, Kirke PN și colab. Homocisteină și defecte ale tubului neural. J Nutr. 1996;126:756S-760S.

Essien FB, Wannberg SL. Metionina, dar nu acidul folinic sau vitamina B-12, modifică frecvența defectelor tubului neural la șoarecii mutanți Axd. J Nutr. 1993;123:973-974.

Potier de Courcy G, Bujoli J. Efectele dietelor cu sau fără acid folic, cu sau fără metionină, asupra dezvoltării fătului, a depozitelor de folați și a activităților enzimatice dependente de acid folic la șobolan. Biol Nou-născut. 1981;39:132-140.

Zeisel SH, Blusztajn JK. Colina și nutriția umană. Annu Rev Nutr. 1994;14:269-296.

Garner SC, Mar MH, Zeisel SH. Distribuția și metabolismul colinei la șobolanii și fetușii gestante sunt influențate de conținutul de colină din dieta mamei. J Nutr. 1995;125:2851-2858.

Meck WH, Smith RA, Williams CL.

Suplimentarea cu colină pre și postnatală facilitează pe termen lung memoria spațială. Dev Psychobiol. 1988;21:339-353.

Wild J, Seller MJ, Schorah CJ și colab. Investigarea aportului de folat și a metabolismului la femeile care au avut două sarcini complicate de defecte ale tubului neural. Br J Obstet Gynaecol. 1994;101:197-202.

Wild J, Schorah CJ, Sheldon TA și colab. Investigarea factorilor care influențează statutul de acid folic la femeile care au avut un copil afectat de defecte ale tubului neural. Br J Obstet Gynaecol. 1993;100:546-549.

Yates JR, Ferguson-Smith MA, Shenkin A, et al. Este metabolismul dezordonat al folaților baza pentru predispoziția genetică la defecte ale tubului neural? Clin Genet. 1987;31:279-287.

Lucock MD, Wild J, Schorah CJ și colab. Axa metilfolatului în defecte de tub neural: caracterizare in vitro și investigație clinică. Biochem Med Metab Biol. 1994;52:101-114.

Kluijtmans LA, Van den Heuvel LP, Boers GH, et al. Analiza genetică moleculară în hiperhomocisteinemia ușoară: o mutație comună a genei metilentetrahidrofolat reductazei este un factor de risc genetic în bolile cardiovasculare. Am J Hum Genet. 1996;58:35-41.

Whitehead AS, Gallagher P, Mills JL, et al. Un defect genetic în 5,10 metilentetrahidrofolat reductază în defectele tubului neural. QJM. 1995;88:763-766.

Kubler W. Deficiențe nutriționale în sarcină. Bibl Nutr Dieta. 1981;30:17-29.

Martinez-Frias ML, Salvador J. Aspecte epidemiologice ale expunerii prenatale la doze mari de vitamina A în Spania. Eur J Epidemiol. 1990;6:118-123.

Fell D, Steele RD. Modificarea metabolismului hepatic al acidului folic la șobolanii hrăniți cu exces de retinol. Life Sci. 1986;38:1959-1965.

Noia G, Littarru GP, De Santis M, et al. Coenzima Q10 în sarcină. Diagnostic fetal Ther. 1996;11:264-270.

Noia G, Lippa S, Di Maio A, et al. Nivelurile sanguine ale coenzimei Q10 în faza incipientă a sarcinilor normale sau complicate. În: Folkers K, Yamamura Y, eds. Aspecte biomedicale și clinice ale coenzimei Q. Amsterdam: Elsevier; 1991:209-213.

Weir DG, Scott JM. Baza biochimică a neuropatiei în deficitul de cobalamină. Bailliere's Clin Haematol. 1995;8:479-497.

Flippo TS, Holder Jr WD. Degenerescenta neurologica asociata cu anestezia cu protoxid de azot la pacientii cu deficit de vitamina B12. Arch Surg. 1993;128:1391-1395.

Lipton SA, Kim WK, Choi YB, et al. Neurotoxicitate asociată cu acțiuni duale ale homocisteinei la receptorul N-metil-D-aspartat. Proc Natl Acad Sci US A. 1997;94:5923-5928.

Regland B, Johansson BV, Grenfeldt B, et al. Homocisteinemia este o caracteristică comună a schizofreniei. J Transm. Neural Gen Sect. 1995;100:165-169.

Metz J, Bell AH, Flicker L, și colab. Semnificația concentrației subnormale a vitaminei B12 serice la persoanele în vârstă: un studiu de caz și control. J Am Geriatr Soc. 1996;44:1355-1361.

Quinn K, Basu TK. Statutul de acid folic și vitamina B12 al vârstnicilor. Eur J Clin Nutr. 1996;50:340-342.

Fine EJ, Soria ED. Mituri despre deficitul de vitamina B12. South Med J. 1991;84:1475-1481.

Riggs KM, Spiro III A, Tucker K și colab. Relațiile dintre vitamina B-12, vitamina B-6, folat și homocisteină cu performanța cognitivă în Studiul Normative Aging. Am J Clin Nutr. 1996;63:306-314.

Levitt AJ, Karlinsky H. Folate, vitamina B12 și tulburări cognitive la pacienții cu boala Alzheimer. Acta Psychiatr Scand. 1992;86:301-305.

Joosten E, Lesaffre E, Riezler R, et al. Dovezile metabolice pentru deficiența de vitamina B-12 și folat sunt mai frecvente la pacienții vârstnici cu boala Alzheimer?

J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1997;52:M76-M79.

Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Homocisteina plasmatică ca factor de risc pentru demență și boala Alzheimer. N Engl J Med. 2002;346:476-483.

Allain P, Le Bouil A, Cordillet E, et al. Nivelurile de sulfat și cisteină în plasma pacienților cu boala Parkinson. Neurotoxicol. 1995;16:527-529.

Reynolds EH, Carney MW, Toone BK. Metilarea și starea de spirit. Lancet. 1984;2:196-198.

Arpino C, Da Cas R, Donini G, et al. Utilizarea și utilizarea abuzivă a medicamentelor antidepresive într-un eșantion aleatoriu al populației din Roma, Italia. Acta Psychiatr Scand. 1995;92:7-9.

Osvaldo P, Marsh K, Helman A, et al. Vitaminele B reduc riscul pe termen lung de depresie după accident vascular cerebral: studiul VITATOPS -DEP. Ann Neurol. 2010;68(4):503-510.

Stacy CB, Di Rocco A, Gould RJ. Metionina în tratamentul neuropatiei induse de protoxid de azot și mieloneuropatiei. J Neurol. 1992;239:401-403.

Schilling RF. Este protoxidul de azot un anestezic periculos pentru subiecții cu deficit de vitamina B12? JAMA. 1986;28(255):1605-1606.

Reynolds EH, Bottiglieri T, Laundy M, et al. Metabolismul vitaminei B12 în scleroza multiplă. Arch Neurol. 1992;49:649-652.

Peerbooms OL, van Os J, Drukker M, et al. Meta-analiză a variantelor genei MTHFR în schizofrenie, tulburare bipolară și tulburare depresivă unipolară: dovezi pentru o vulnerabilitate genetică comună? Comportamentul creierului Immunol. 2010;25(8):1530-1543.

Robillon JF, Canivet B, Candito M, et al. Diabet zaharat de tip 1 și homocisteină. Diabet Metab. 1994;20:494-496.

Hultberg B, Agardh E, Andersson A, et al. Nivelurile crescute de homocisteină plasmatică sunt asociate cu nefropatie, dar nu cu retinopatie severă în diabetul zaharat de tip 1. Scand J Clin Lab Invest. 1991;51:277-282.

Agardh CD, Agardh E, Andersson A, et al. Lipsa asocierii dintre nivelurile plasmatice de homocisteină și microangiopatie în diabetul zaharat de tip 1. Scand J Clin Lab Invest. 1994;54:637-641.

Munshi MN, Stone A, Fink L, et al. Hiperhomocisteinemia în urma unei încărcări cu metionină la pacienții cu diabet zaharat non-insulino-dependent și boală macrovasculară. Metabolism. 1996;45:133-135.

Araki A, Sako Y, Ito H. Concentrațiile plasmatice de homocisteină la pacienții japonezi cu diabet zaharat non-insulino-dependent: efectul tratamentului parenteral cu metilcobalamină. Ateroscleroza. 1993;103:149-157.

Vaccaro O, Ingrosso D, Rivellese A, et al. Hiperhomocisteinemie moderată și retinopatie în diabetul insulino-dependent. Lancet. 1997;349:1102-1103.

Neugebauer S, Baba T, Kurokawa K, et al. Metabolismul defect al homocisteinei ca factor de risc pentru retinopatia diabetică. Lancet. 1997;349:473-474.

Roubenoff R, Dellaripa P, Nadeau MR, et al. Metabolismul anormal al homocisteinei în artrita reumatoidă. Artrita Rheum. 1997;40:718-722.

Krogh Jensen M, Ekelund S, și colab. Statutul folat și homocisteină și hemoliză la pacienții tratați cu sulfasalazină pentru artrită. Scand J Clin Lab Invest. 1996;56:421-429.

Kang SS, Wong PW, Glickman PB și colab. Homochist(e)ină legată de proteine la pacienții cu poliartrită reumatoidă care urmează tratament cu D-penicilamină. J Clin Pharmacol. 1986;26:712-715.

Dennis VW, Robinson K. Homocisteinemia și boala vasculară în boala renală în stadiu terminal. Kidney Int Suppl. 1996;57:S11-S17.

Robinson K, Gupta A, Dennis V, et al. Hiperhomocisteinemia conferă un risc independent crescut de ateroscleroză în stadiul terminal al bolii renale și este strâns legată de concentrațiile plasmatice de folat și piridoxină. Circulaţie. 1996;94:2743-2748.

Barak AJ, Beckenhauer HC, Tuma DJ. Betaină, etanol și ficatul: o revizuire. Alcool. 1996;13:395-398.

Barak AJ, Beckenhauer HC, Tuma DJ. Efectele betainei asupra metabolismului hepatic al metioninei determinate de hrănirea pe termen scurt cu etanol. Alcool. 1996;13:483-486.

Malinow MR, Levenson J, Giral P, et al. Rolul tensiunii arteriale, acidului uric și parametrilor hemoreologici asupra concentrației plasmatice de homocisteină. Ateroscleroza. 1995;114:175-183.

Coull BM, Malinow MR, Beamer N, și colab. Concentrația plasmatică crescută de homocisteină ca posibil factor de risc independent pentru accident vascular cerebral. Accident vascular cerebral. 1990;21:572-576.

Gershon SL, Fox IH. Efectele farmacologice ale acidului nicotinic asupra metabolismului purinelor umane. J Lab Clin Med.

1974;84:179-186.

Tamburrini O, Bartolomeo-De Iuri A, Andria G, et al. Modificări osoase în homocistinurie în copilărie. Radiol Med (Torino). 1984;70:937-942:[italiană].

Kaur M, Kabra M, Das GP, et al. Studii clinice și biochimice în homocistinurie. Indian Pediatr. 1995;32:1067-1075.

Lubec B, Fang-Kircher S, Lubec T, et al. Dovezi pentru ipoteza lui McKusick de reticulare deficitară a colagenului la pacienții cu homocistinurie. Biochim Biophys Acta. 1996;1315:159-162.

McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocisteina ca factor predictiv pentru fractura de șold la persoanele în vârstă. N Engl J Med. 2004;350:2042-2049.

Katuzna-Czaplinska J, Michalska M, Rynkowski J. Nivelul homocisteinei în urina copiilor cu autism și sănătoși. Acta Biochim Pol. 2011;58:31-34.

James S, Melnyk S, Jernigan S, et al. Endofenotipul metabolic și genotipurile înrudite sunt asociate cu stresul oxidativ la copiii cu autism. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2006;141B:947-956.

Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, și colab. Vitamina B-12, vitamina B-6 și starea nutrițională a folaților la bărbații cu hiperhomocisteinemie. Am J Clin Nutr. 1993;57:47-53.

Ubbink J, Vermaak W, van der Merwe A, et al. Necesarul de vitamine pentru tratamentul hiperhomocisteinemiei la om. J Nutr. 1994;124:1927-1933.

Dudman N, Wilcken D, Wang J, et al. Metabolismul dereglat al metioninei/homocisteinei în boala vasculară prematură. Apariția sa, terapia cu cofactori și enzimologia. Trombul arterioscler. 1993;13:1253-1260.

Mason JB, Miller JW. Efectele vitaminelor B12, B6 și folat asupra nivelului de homocisteină din sânge. Ann NY Acad Sci. 1992;669:197-203:Porțiuni retipărite cu permisiunea de la Alternative Medicine Review. 1997 2:234-254.

Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Efectele scăderii nivelului de homocisteină cu vitaminele B asupra bolilor cardiovasculare, cancerului și mortalității specifice cauzei: Meta-analiză a 8 studii randomizate care au implicat 37 485 de persoane. Arch Intern Med. 2010;170:1622-1631.

Wilcken DE, Wilcken B, Dudman NP, et al. Homocistinurie - efectele betainei în tratamentul pacienților care nu răspund la piridoxină. N Engl J Med. 1983;309:448-453.

Sindromul de hiperventilație/Tulburări ale modelului de respirație

Angela Sadlon, ND și Leon Chaitow, ND, DO

P INTRODUCERE

Definite sindromul de hiperventilație/tulburări ale modelului de respirație

Sindromul de hiperventilație/tulburările tipului de respirație (HVS/BPD) sunt descrise după cum urmează:

Hiperventilația este un tipar de suprarespirație în care profunzimea și viteza depășesc nevoile metabolice ale organismului în acel moment. Acest lucru se vede de obicei la 30 de respirații/min sau mai mult.

Respirația apare de obicei în repaus sau doar cu exerciții ușoare.

Stimulii fizici, de mediu sau psihologici prevalează asupra activității automate a centrilor respiratori, care sunt reglați pentru a menține nivelurile de dioxid de carbon arterial ($PaCO_2$) într-un interval îngust.

Deși în orice moment, producția de dioxid de carbon (CO_2) a organismului este setată la un anumit nivel, adâncimea și viteza exagerată a respirației asociate cu HVS/BPD elimină CO_2 într-un ritm mai rapid, rezultând hipocapnie arterială (CO_2 scăzut în sânge).

Ionul de hidrogen arterial (pH) (echilibrul acid/alcalin) se ridică în regiunea alcalină, inducând astfel alcaloză respiratorie.1

Ca rezultat direct al HVS/BPD, mulți pacienți prezintă simptome multiple, dintre care unele imită boala gravă. Cu toate acestea, testele de sânge, electrocardiogramele (ECG) și examinările fizice amănunțite nu pot dezvălui nimic ieșit din comun. Până la 10% dintre pacienții din practica de medicină internă generală se confruntă cu HVS/BPD ca diagnostic primar.2 Mulți indivizi cu HVS/BPD experimentează simptome severe și cu adevărat supărătoare și sunt suportate cheltuieli medicale considerabile pentru a exclude o patologie mai gravă.

Gen

Mai multe femei decât bărbați au HVS/BPD, variind de la un raport de 2:1 la 7:1. Vârsta maximă de incidență este de 15 până la 55 de ani, deși alte vârste pot fi afectate.2 Femeile pot fi mai expuse riscului din cauza influențelor hormonale, deoarece progesteronul stimulează ritmul respirator, iar în faza luteală (postvulație/premenstruală), nivelul CO_2 scade în medie cu 25%. Stresul suplimentar poate „crește ventilația într-un moment în care nivelurile de CO_2 sunt deja scăzute.”3 Un raport de caz a asociat terapia cu progesteron (medroxiprogesteron) ca o cauză a hiperventilației la o femeie la menopauză de 52 de ani.4

Model normal de respirație

Pentru a recunoaște HVS/BPD, trebuie să fiți conștienți de caracteristicile unui tipar de respirație normal.

Frecvența respirației ar trebui să fie de 10 până la 14 respirații/min, mișcând 3 până la 5 L de aer pe minut prin căile respiratorii ale pieptului.

În timpul fazei de inhalare activă, aerul curge prin nas unde este încălzit, filtrat și umidificat înainte de a fi atras în plămâni prin mișcarea în jos a diafragmei și mișcarea spre exterior a peretelui abdominal și a structurilor toracice inferioare.

Partea superioară a pieptului și mușchii de respirație accesorii trebuie să rămână relaxați.

Faza de expirație este în mod ideal fără efort, deoarece peretele abdominal și intercostalii inferiori se relaxează în jos, iar diafragma urcă înapoi în poziția sa inițială bombată, ajutată de recul elastic al plămânului.

O pauză relaxată la sfârșitul expirației eliberează diafragma pentru scurt timp de presiunile negative și pozitive exercitate peste ea în timpul respirației.

În circumstanțe normale, oamenii sunt destul de inconștienți de respirația lor.

Frecvența și volumele respiratorii cresc sau fluctuează ca răspuns la solicitările fizice sau emoționale, dar la subiecții normali ele revin la modele relaxate joase ale pieptului după ce stimulii încetează. Pacienții, în special cei a căror prezentare simptomatică include

oboseala cronică sau anxietatea, sau ambele, și care prezintă sau raportează un număr dintre următoarele semne sau simptome, ar putea fi considerate candidați potriviți pentru tratamentul respirator (vezi și Considerații de diagnostic).

Beneficiile funcției respiratorii normale

Schimbul de gaze care implică achiziția de oxigen (O_2) și eliminarea CO_2 duce la îmbunătățirea funcției celulare și facilitează următoarele:

Performanța normală a creierului, organelor și țesuturilor corpului

Vorbirea normală și expresia umană nonverbală (de exemplu, oftat)

Mișcarea fluidelor (limfă, sânge)

Mobilitatea coloanei vertebrale prin mișcări regulate, mobilizatoare, cuști toracice

Funcția digestivă prin fluctuații ritmice de presiune pozitivă și negativă, prin funcție diafragmatică normală

Orice modificare cronică a funcției respiratorii modifică automat aceste funcții în mod negativ.

Impactul BPD obișnuite, cum ar fi hiperventilația, asupra fiziologiei unui individ poate fi profund, ducând sau exacerbând o gamă largă de probleme de sănătate, uneori severe, de la anxietate și atacuri de panică până la oboseală și durere cronică.

Legea de echilibrare a dioxidului de carbon și a oxigenului

Chaitow et al10 au abordat concepția greșită că oxigenul este „bun" și dioxidul de carbon este „rău", afirmând:

„Totuși, dacă se consideră că oxigenul care dă viață poate fi, de asemenea, coroziv și toxic și că o deficiență a gazului rezidual dioxid de carbon (COfl poate provoca leșin, convulsii sau deces, atunci distincția „bun/rău" trebuie reformulată ca „bun în anumite limite" și „rău în anumite limite". gazul fluctuează cu fiecare respirație."

Homeostazia respiratorie

Jennett5 a descris actul delicat de echilibrare homeostatică în care pH-ul și CO_2 sunt caracteristici cheie:

Atunci când nu există alte impulsuri care să afecteze respirația, sistemul de control neuronal acționează pentru a menține o PCO_2 arterială constantă. Aceasta trebuie să însemne că volumul de CO_2 expirat echilibrează continuu volumul produs de metabolismul tisular.

Măsurătorile arată că concentrațiile alveolare și arteriale de CO_2 rămân constante, ceea ce înseamnă că volumul de gaz expirat din volumul funcțional (alveolar) al plămânilor trebuie să varieze exact cu rata de producție metabolică de CO_2. În odihnă și activitate, atunci când sistemul este lăsat singur, este atât de eficient încât potrivirea are loc practic respirație cu respirație, chiar și atunci când activitatea metabolică este în continuă schimbare.

Fiziopatologia

Cauzele fiziologice și fiziopatologice ale modelelor modificate de respirație

Hiperventilația poate fi un răspuns fiziologic adecvat la nevoile metabolice ale organismului; de exemplu, pot apărea tahipnee (respirație rapidă) sau hiperpnee (creștere a frecvenței respiratorii proporțională cu creșterea metabolismului) deoarece centrii respiratori răspund automat și adecvat la creșterea producției de CO_2 din cauza exercițiilor fizice sau a bolilor organice care pot crea acidoză. Prin urmare, este important să se excludă cauzele organice care diminuează PaO_2 sau cresc nivelul $PaCO_2$.6

Cauzele organice ale HVS/BPD care ar trebui excluse și/sau identificate înainte de a începe reabilitarea respiratorie includ următoarele:

Respiratorie: astm, boală respiratorie obstructivă cronică, pneumonie, embolă pulmonară, pneumotorax și revărsat pleural. A fost raportat un caz de intoxicație cu monoxid de carbon prezentând ca HVS.7

Cardiovasculare: insuficienta cardiaca stanga acuta si cronica, insuficienta cardiaca dreapta, tahiaritmii

Hematopoietice: anemie

Renale: sindrom nefrotic, insuficiență renală acută și cronică

Endocrin: diabet cu cetoacidoză, sarcină

Metabolice: insuficiență hepatică

Farmaceutice: aspirina, cofeina, amfetamina, nicotina, terapia cu progesteron

BPD pot apărea, de asemenea, dintr-un fundal de patologie stabilită (de exemplu, astm, boli cardiovasculare, insuficiență renală, durere cronică). Chiar și infiltrarea tumorii în centrii respiratori ai creierului și în chemoreceptorii centrali au provocat hiperventilație.8 Acolo unde este cazul, scopul acestui capitol nu este de a explora aceste stări, deoarece ele sunt discutate în altă parte în acest manual.

Fluctuația nivelului de glucoză din sânge poate declanșa simptome HVS/BPD la pacienții cu diete bogate în carbohidrați, care produc creșteri rapide, urmate de scăderi bruște la niveluri de post sau mai mici.6,9

Chaitow și colab.10 au remarcat că următorii factori ar putea duce la modele de respirație modificate prin modificări ale pH-ului:

Cetoacidoza promovează o respirație mai profundă și mai rapidă, deoarece centrii respiratori răspund la conținutul mai mare de CO_2.

Diareea duce la pierderea ionilor de bicarbonat alcalini din plasmă, care, dacă este prelungită, duce la acidoză. Acest lucru stimulează suprarespirația corectivă pentru a elimina CO_2 (sub formă de acid carbonic [H_2CO_3]) și normalizează pH-ul.

Vărsăturile excesive cauzează pierderea acidului clorhidric, deplasând organismul către alcaloză, încetinind respirația pentru a permite acumularea CO_2 și restabilirea pH-ului. Hipoventilația este rezultatul.

Utilizarea de steroizi și diuretice poate duce la alcaloză.

Categorizarea cauzelor

Este posibil să plasăm caracteristicile etiologice comune ale HVS/BPD în categorii biomecanice, biochimice, psihologice, de mediu, patologice și obișnuite.

Motivele pentru care un individ respiră inadecvat pot deriva direct din cauze structurale, biomecanice, cum ar fi o coloană toracică restrânsă, imobilitatea coastelor sau scurtarea mușchilor respiratori primari și accesorii cheie.

Cauzele disfuncției respiratorii pot avea și o etiologie mai biochimică, posibil implicând alergie sau infecție, care declanșează îngustarea căilor respiratorii și răspunsuri ulterioare de tip astmatic. Acidoza, care rezultă din afecțiuni precum insuficiența renală, modifică, de asemenea, în mod direct funcția de respirație, deoarece organismul încearcă să reducă nivelurile de acid prin eliminarea CO_2 prin hiperventilație.

Legătura dintre suferința psihologică și respirație face din aceasta o altă cauză primară a multor manifestări ale respirației disfuncționale. Examinarea unei persoane cu anxietate sau depresie fără a fi observată disfuncția respiratorie este dificil de imaginat.

Alți catalizatori care pot afecta funcția respiratorie includ factorii de mediu (de exemplu, altitudinea, umiditatea).11

Etiologia HVS/BPD poate implica combinații ale factorilor enumerați anterior; cu toate acestea, în cele mai multe cazuri, modelele de respirație modificate, indiferent de originea lor, par a fi menținute de nimic mai sinistru decât obișnuința pură.6,12.

Factorul ionic de hidrogen

Chaitow et al10 au declarat următoarele:

Povestea [HVS/BPD] ar putea începe cel mai bine cu pH-ul, deoarece acest factor influențează fiecare organ al corpului. Variabila acidității relative facilitează multe schimburi metabolice și

trebuie menținută în echilibru atent. Deoarece pH-ul descrie proporția de ioni de hidrogen disponibili pentru combinare, iar pH-ul este pe o scară logaritmică, o mică modificare a pH-ului, cum ar fi 7,4 până la 7,2, înseamnă aproximativ o dublare a numărului de ioni de hidrogen prezenți. Legarea hidrogenului de situsurile negative ajută la reglarea acțiunii enzimatice, a secreției endocrine, a integrității moleculelor proteice și a metabolismului celular, inclusiv a absorbției și eliberării oxigenului. Un pH de 7,2 ar compromite serios multe funcții fiziologice. pH-ul fiziologic normal în sângele arterial este în jur de 7,4, cu un interval acceptabil de la 7,35 la 7,45. În afara acestor limite se află efectele nocive de multe feluri. Organismul va sacrifica multe alte lucruri pentru a menține pH-ul adecvat.

Conexiunea dioxid de carbon-ion de hidrogen

Aciditatea sângelui este determinată în principal de CO_2.

CO_2 este produsul final al metabolismului aerob, care provine în principal din mitocondrii. CO_2 este inodor, mai greu decât aerul și, dacă este inhalat în forma sa pură, provoacă sufocare.

CO_2 este prezent în atmosferă la o concentrație de aproximativ două sutimi de 1% și este inofensiv pentru oameni, dar adecvat pentru a susține viața plantelor.

Transportul CO_2 are loc din țesuturi în sânge și apoi în plămâni pentru expirare. Organismul transformă CO_2 în H_2CO_3, din care există un surplus perpetuu.

Plămânii expiră în jur de 12.000 mEq de H_2CO_3 pe zi, în comparație cu mai puțin de 100 mEq de acizi fixați excretați de rinichi. Intervalul normal al presiunii CO_2 la sfârşitul mareei este de 35 până la 45 mm Hg.13

Orice creștere a activității corporale produce CO_2, acidificând sângele, cu excepția cazului în care mai mult CO_2 este excretat și/sau expirat.

Prin urmare, este evident că modificările volumului de respirație în raport cu producția de CO_2 reglează concentrația momentă la moment a pH-ului din fluxul sanguin (reglarea pe termen mai lung a pH-ului este împărtășită cu rinichii).

Concentrația de CO_2 din sânge, nu oxigenul, este principalul regulator al impulsului respirator.

Nivelurile mai ridicate de CO_2 stimulează imediat mai multă respirație, aparent, presupunând că abundența de CO_2 înseamnă că aerul sărac în oxigen este respirat, respirația s-a oprit sau se întâmplă altceva care este un antecedent al sufocării.

Tamponul de bicarbonat

Chaitow et al10 au explicat următoarele:

Există un alt mecanism de echilibrare, tamponul cu bicarbonat. Ionul de bicarbonat (HCO_3^-) este derivat din CO_2 în timpul călătoriei sale în fluxul sanguin; CO_2 se disociază în ioni de

hidrogen (H+) și (HCO3—). Această rezervă de bicarbonat este reglabilă după necesități, până la un punct, și constituie un sistem tampon alcalin major care se opune creșterilor de aciditate. Rinichii reglează regulatorii ajustând cantitatea de bicarbonat returnată în fluxul sanguin. Dacă rinichii detectează excesul de aciditate (un surplus de ioni de hidrogen încărcați pozitiv) ei vor încerca să rețină mai mult bicarbonat pentru a echilibra acidul, dar acesta nu este un proces rapid; ajustarea caracteristicilor lor de filtrare durează de la ore la zile. Între timp, pe termen scurt, dacă tamponarea cu bicarbonat de acid în exces nu este suficientă sau dacă bicarbonatul este epuizat, este disponibil un sistem de tamponare de rezervă mai rapid: hiperventilația. Respirația excesivă expiră mai mult CO2 (acid), aducând astfel pH-ul mai aproape de normal.

Livrarea de oxigen și constricția mușchilor netezi

Sângele transportă oxigen în principal în moleculele de hemoglobină, care sunt conținute în celulele roșii din sânge. Într-un mediu adecvat, hemoglobina se combină ușor cu oxigenul (pentru a forma oxihemoglobina). Acest proces variază în funcție de pH-ul local, precum și de PO2. Această capacitate de combinare este importantă atât pentru absorbția oxigenului prin alveole, cât și pentru eliberarea oxigenului prin pereții capilari, unde oxigenul difuzează în țesuturi.

Aceste două proprietăți sunt în mare măsură determinate de condițiile locale, astfel încât atunci când pH-ul este scăzut (adică, sângele este mai acid), hemoglobina din acea zonă este stimulată să elibereze oxigen suplimentar. Acest lucru este valabil pentru țesuturile active metabolic în general, dar mai ales pentru mușchi. Un mușchi care se antrenează are nevoie de tot oxigenul pe care îl poate obține, iar acest lucru este ajutat de natura sa chimică, explicată de West după cum urmează:

Un mușchi care se antrenează este acid, hipercarbic și fierbinte și beneficiază de descărcarea crescută a oxigenului din capilarele sale.11

Efectul pH-ului asupra disocierii oxihemoglobinei se numește efect Bohr.

În plămâni necesitatea este de a lega oxigenul de hemoglobină, nu de a o elibera. Nu este surprinzător că plămânii au un mediu mai alcalin.

Faptul că o schimbare a sângelui către aciditate favorizează disocierea și eliberarea de oxigen din hemoglobină este deosebit de important atunci când se ia în considerare hiperventilația, deoarece alcalinitatea rezultată face ca molecula de hemoglobină să rețină mai mult oxigen decât de obicei. Cu alcalinitatea crescută care încurajează contracția mușchilor netezi și, prin urmare, diametrul redus al vaselor de sânge, precum și reticența hemoglobinei de a-și elibera oxigenul, este probabil un deficit relativ de oxigen în țesuturi și creier, ceea ce duce la simptome precum oboseală, durere, crampe și probleme cognitive.

Psihologie și sindrom de hiperventilație/tulburări de tip de respirație

La nivel psihologic, Bradley14 a descris o „cascadă de simptome” (vezi Figura 55-1) în care o cauză inițială (emoțională sau fizică) duce la tensiune și anxietate care duc la hiperventilație, posibil un atac de hiperventilație acut, care (cu repetare) în timp, are ca rezultat anticipare, anxietate și comportamente de evitare sau ambele fobie.

Chaitow et al10 au descris aspecte ale influenței emoției asupra respirației15-17:

Se știe că variabilitatea crescută de la respirație la respirație se corelează cu stările de anxietate. PCO2 scăzută și frecvența crescută a oftatului sunt tipice pentru cei cu tulburare de panică, chiar și atunci când nu intră în panică. Aceste generalizări lipsesc indivizii care nu au un BPD cronic, dar care suferă de respirație întreruptă în anumite condiții. Aceste „condiții” pot provoca fie o descărcare de „alarma” amigdalei, fie un răspuns respirator specific, învățat, precum și o panică ocazională.

Conway și colab.18 au folosit hipnoza pentru a investiga sursele episoadelor de hiperventilație și au descoperit că evenimentele emoționale, cum ar fi pierderea, separarea și furia impotentă, au fost factori precipitanți comuni care au început tendința de hiperventilație. Ei au ajuns la concluzia că hipnoza ar putea fi utilă în descoperirea cauzei de bază a hiperventilației.

Freeman și colab.19 au arătat, de asemenea, că indivizii care au raportat mai multe simptome care indică hiperventilație (inclusiv dureri în piept/palpitații și amețeli – nu exclusiv simptome respiratorii) au prezentat o hiperventilație destul de puternică ca răspuns la amintirea evenimentelor tulburătoare emoționale, în timp ce subiecții de control nu au făcut-o. Doliul, pierderea controlului, durerea și furia au fost subiecte comune asociate cu simptomele.

Chaitow et al10 au concluzionat (Figura 55-2):

„În afară de problemele medicale, există încă mulți factori în tărâmurile psihologice și comportamentale care concurează pentru controlul respirației. Reglementarea cu succes trebuie să ia în considerare toți factorii, cu o atenție specială pentru prioritățile de supraviețuire. Creierul uman adaugă un strat de complicație cu puterea sa de a imagina, proiecta și aminti, stimulând adesea reflexele respiratorii fără un motiv aparent. ”

P CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

Simptome

Hiperventilația acută reprezintă aproximativ 1% din toate cazurile de hiperventilație, care este mult depășită numeric de hiperventilația cronică.20 Simptomele și semnele HVS sunt extrem de variabile și niciunul nu este absolut diagnostic. Următoarele simptome sunt indicii ale unei posibile disfuncții ale tipului de respirație:

O senzație de constricție în piept

Dificultăți de respirație

Respirație accelerată sau profundă

Incapacitatea de a respira profund

Senzație de tensiune (chestionarul Nijmegen evită utilizarea cuvântului anxietate)

Strângerea în jurul gurii

Rigiditate la degete sau brațe

Mâinile sau picioarele reci

INTRARE

Nevoia de a vocaliza — Pregătirea pentru efort Sentirea pericolului Ușurare, relaxare Reacție la îngheț Anxietate, emoție Chemoreceptori

(O_2, CO_2, pH)

FIGURA 55-2 Modularea finală a actului de respirație include input din mai multe surse posibile: nevoia de vocalizare (un strigăt de ajutor, un avertisment strigat, poate un mârâit); pregătirea pentru efort; nevoia de a îngheța și de a deveni mai puțin vizibilă; nevoia de a maximiza acuitatea senzorială prin menținerea corpului nemișcat; și nevoia fie de a rămâne calm, fie de a reveni la o stare de bază de calm. Aceste intrări sunt adesea în conflict între ele, dar dacă există un indiciu de amenințare la supraviețuire, ele par să aibă prioritate față de toate celelalte considerente. (De la Chaitow L, Bradley D, Gilbert C. Multidisciplinary approaches to breathing pattern disorders. Londra: Churchill Livingstone, 2002:122.)

TABELUL 55-1 Cele mai frecvente simptome și semne ale sindromului de hiperventilație/tulburări ale modelului de respirație

AV, atrioventricular; ECG, electrocardiogramă; SA, sinoatrial.

Degete furnicături

Senzație de umflare abdominală

Vrăji de amețeală

Vedere încețoșată

Senzație de confuzie sau pierderea contactului cu mediul

Tabelul 55-1 nu este complet cuprinzător, dar reprezintă cele mai frecvente simptome și semne de HVS/BPD. Pentru o mai mare profunzime, a se vedea Timmons și Ley,6 Gardner,21 Nixon,22 și Chaitow et al.10

Tulburări metabolice și sindrom de hiperventilație

Două teste de hiperexcitabilitate nervoasă produsă de hipocalcemia indusă de hipocapnie sunt semnele lui Trousseau și Chvostek.

Durerea toracică asociată cu HVS/BPD necesită excluderea bolii de inimă ca diagnostic. Modificările electrocardiografice induse de adrenalină pot apărea în hiperventilație, necomplicate de boala coronariană. Un studiu a sugerat că până la 90% din durerile toracice non-cardiace sunt considerate a fi induse de HVS/BPD.23

La pacienții în vârstă, boala coronariană stabilită poate fi exacerbată de vasoconstricția rezultată din hipocapnie, ceea ce îi expune riscului de ocluzie coronariană și leziuni miocardice.

În mod alternativ, hiperventilația poate declanșa spasme ale arterelor coronare de calibru normal.

Respirația rapidă sau respirația pe gură provoacă aerofagie de la înghițirea aerului, provocând balonare, eructare și disconfort epigastric extrem. Sindromul intestinului iritabil este enumerat ca un simptom comun al suprarespirației cronice. Frica și anxietatea pot induce crampe abdominale și diaree.1 Rata medie de deglutiție la controalele sănătoase, nondispeptice este de 3 sau 4 înghițiri pe 15 minute. În absența alimentelor, până la 5 ml de aer însoțesc saliva în tractul gastrointestinal la fiecare înghițire.24

Hiperventilația care duce la hipocapnie determină contracția arteriolelor cerebrale, crescând rezistența vasculară și reducând fluxul sanguin cerebral. Acesta este un răspuns natural la modificările CO2 pentru a regla furnizarea de oxigen către creier.25

Progresia hiperventilatiei acute

Pacientul care se prezintă cu un episod acut de hiperventilație pare stresat.

Modelul de respirație este de respirații profunde, rapide, folosind mușchii accesorii vizibili în gât și partea superioară a pieptului.

Respirația șuierătoare poate fi auzită ca urmare a bronhospasmului declanșat de hipocapnie.

Un eveniment stresant precipitant este de obicei raportat.

Hipocapnia reduce fluxul de sânge către creier (scăderea cu 2% a debitului la reducerea cu 1 mm Hg a CO2 arterial), provocând simptome înspăimântătoare ale sistemului nervos

central. Oxigenarea redusă a creierului și a țesuturilor corpului rezultă din contracția mușchilor netezi din jurul vaselor de sânge și o reticență a moleculei purtătoare a hemoglobinei de a elibera oxigen în mediul din ce în ce mai alcalin, cauzată de pierderea excesivă de CO_2.

Ca rezultat, pot apărea pierderi de concentrare și memorie slabe, cu vedere în tunel și debut la cei susceptibili la dureri de cap de tip migrenă sau tinitus.

Dominanța simpatică provoacă tremurături, transpirație, mâini umede, palpitații și instabilitate autonomă a vaselor de sânge care provoacă tensiuni arteriale labile.26

Pot fi raportate parestezii bilaterale periorale și ale extremităților superioare și amorțeală. Furniturile unilaterale se limitează cel mai adesea la partea stângă.

Amețeli, slăbiciune, tulburări de vedere, tremor și confuzie - uneori leșin sau chiar convulsii - sunt simptome tipice.

Reflexele spinale devin exagerate prin creșterea activității neuronale cauzate de pierderea ionilor de CO_2 din neuroni.

Tetania și crampele pot apărea în crize severe.27

Hiperventilația cronică

Diagnosticul hiperventilației cronice și intermitente este mai dificil decât hiperventilația acută. O anamneză atentă și o anchetă sistemică, verificând toate celelalte simptome din celelalte sisteme ale corpului, evidențiază de obicei un model suspect, în special pentru clinicianul cu experiență care poate gândi dincolo de propria sa zonă de specialitate. Examinarea trebuie să excludă bolile organice ale creierului și ale sistemului nervos; inima, în special angina și insuficiența cardiacă; boli respiratorii; și afecțiuni gastrointestinale, mai ales dacă există simptome suspecte în aceste sisteme.

Cercetările atente cu privire la cauzele care declanșează atacurile ajută atât la diagnostic, cât și la alegerea tratamentului. Nixon22 a sugerat că există adesea atacuri în care nu există un eveniment stresant anterior. De exemplu, în hiperventilatoarele cronice, centrul respirator poate fi resetat pentru a tolera o presiune parțială mai mică decât cea normală a nivelurilor de $PaCO_2$ din sânge. La astfel de pacienți, un singur oftat sau o respirație adâncă pot reduce $PaCO_2$ suficient pentru a declanșa simptomele.

Teste de laborator și de birou pentru sindromul de hiperventilație/tulburări ale modelului de respirație

Există multe teste posibile pentru funcția respiratorie. Unele sunt dificil de efectuat (de exemplu, rezistența căilor respiratorii), iar altele sunt invazive (de exemplu, gazele din sânge).14 O selecție de teste sunt enumerate după cum urmează:

Teste preliminare pentru a exclude bolile respiratorii și cardiace, inclusiv debitul expirator maxim, radiografie toracică, ECG și un ECG de efort, dacă este prezentă durere toracică.

Palparea și observarea pot demonstra un model respirator paradoxal în care abdomenul se retrage și partea superioară a toracelui se extinde la inhalare (spre deosebire de proeminența abdominală normală și expansiunea inferioară a toracelui).

Testul timpului de reținere a respirației nu necesită măsurători sau echipamente suplimentare. Timpul în care un pacient cu hiperventilație își poate ține respirația este de obicei mult redus, adesea nu mai mult de 10 până la 12 secunde. Treizeci de secunde au fost folosite ca linie de divizare aproximativă între hiperventilatoare și normali de către unii clinicieni. Este de remarcat faptul că pacienții fără respirație fără hiperventilație pot avea dificultăți egale în ținerea respirației.21

O măsurare a debitului expirator de vârf, în comparație cu tabelele de vârstă, sex și înălțime, oferă o excludere simplă și rapidă a restricției respiratorii semnificative în camera clinică.

Dacă se efectuează un test de provocare a hiperventilației (HVPT) (în timpul căruia pacientului i se cere să respire în mod voluntar pentru a provoca simptome), ECG trebuie monitorizat (vezi „Atenție” mai târziu).

Anhidraza carbonică eritrocitară (ECA) crescută a fost recent (2009) sugerată ca marker clinic pentru hiperventilație. Valorile ECA au fost semnificativ crescute (~31 U/g hemoglobină) la pacienții care au hiperventilat în comparație cu martorii (24,7 U/g hemoglobină). Cu toate acestea, sensibilitatea și specificitatea hiperventilației au fost de numai 52,1% și, respectiv, 76,7%. Există și alte afecțiuni care ar putea crește ECA, cum ar fi deficitul de glucoză-6-fosfat dehidrogenază și diferite anemii (aplastică, deficiență de fier, hemolitică autoimună, Ș-talasemie).28

Determinarea gazelor din sângele arterial este invazivă și dureroasă (puncție arterială) dar adecvată în serviciul de urgență, unde se impune diagnosticul de hiperventilație acută. Pentru pacienții la care se suspectează hiperventilația cronică, presiunea dioxidului de carbon (PET CO2) poate fi măsurată neinvaziv dintr-o prelevare continuă prin dinti nazale sau canulă cu gura oclusă, sau tubul poate fi amplasat într-o cale respiratorie orală pentru cei cu obstrucție nazală pentru a monitoriza deficitele de CO2. CO2 PET este nivelul de CO2 eliberat la sfârșitul expirării.

Capnografie: CO2 PET poate fi evaluat după o perioadă de odihnă liniștită de 4 minute, urmată de exercițiu și recuperare, sau poate fi efectuat un HVPT în perioada de recuperare. Majoritatea pacienților cu hiperventilație cronică au un CO2 PET la sau mai mic de 30 mm Hg și o recuperare semnificativ întârziată din hipocapnie după respirație excesivă, uneori durând 30 de minute după testare.29,30 Prin măsurarea nivelurilor de CO2 PET sau CO2 transcutanat în timp ce se efectuează o activitate provocatoare de hiperventilație, se poate face o potențială legătură între simptome și nivelul de CO2.

Testul de gândire32 poate fi inițiat la 3 până la 4 minute în perioada de recuperare. Pacientului i se cere să-și amintească o experiență emoțională dureroasă în timpul căreia s-au dezvoltat simptomele. Dacă CO2 PET scade cu 10 mm Hg, testul sprijină hiperventilația. Bradley14 a remarcat: „La unii pacienți cu hiperventilație, PaCO2 și CO2 PET pot fi în intervalul normal. La cei care sunt asimptomatici la momentul testării, această constatare ar putea fi acceptată. Cu toate acestea, un nivel normal în timpul experimentării simptomelor anulează hipocapnia ca cauză a simptomelor. Determină căutarea unei explicații alternative."

Buteyko a efectuat studii comparative cu o tehnică simplă de reținere a respirației pentru a testa nivelurile de CO2 și a constatat că o tehnică simplă de ținere a respirației după expirare ar putea prezice procentul de CO2 alveolar și, prin urmare, gradul de hiperventilație cu un grad ridicat de acuratețe. Conform calculelor sale,

FIGURA 55-3 Chestionarul Nijmegen. (De la Chaitow L, Bradley D, Gilbert C. Abordări multidisciplinare ale tulburărilor de tip de respirație. Londra: Churchill Livingstone; 2002:176.)

nivelurile optime de PCO2 alveolară sunt corelate cu timpul de reținere a respirației post-expiratorie de 40 până la 60 de secunde. Mulți astmatici și hiperventilatori sunt capabili să țină respirația pentru mai puțin de 10 secunde.33-35.

Atenţie

Bradley14 a avertizat următoarele:

„Testul de provocare a hiperventilației se face cel mai bine înainte de explicațiile simptomelor, pentru a preveni sugestiile și părtinirile. Pacienții trebuie avertizați numai cu privire la uscarea gurii. Pacientului i se cere să se concentreze asupra felului în care se simte în perioada de 1-2 minute când respiră excesiv la o rată de 30-40 pe minut. Rata este stabilită de mișcările mâinii examinatorului. Operatorul trebuie să sublinieze importanța testului și necesitatea de a continua atât timp cât poate. O determinare a gazelor din sângele arterial la sfârșitul testului poate fi utilă pentru a stabili profunzimea hipocapniei. Unii clinicieni se bazează pe doar 12 respirații profunde din care pacientul se poate recupera cu ușurință, iar simptomele subiective produse sunt înregistrate. Atât în testele de ținere a respirației, cât și în testele voluntare de suprarespirație, abilitățile clinicianului sunt importante pentru menținerea încrederii și cooperării pacienților. "

Chestionarul Nijmegen

Bradley14 a subliniat că nu există „standard de aur” pentru HVS cronică, dar Chestionarul Nijmegen este neinvaziv, cu un nivel ridicat de sensibilitate (până la 91%)36 și specificitate (până la 95%).37 Este, de asemenea, o modalitate de a monitoriza progresul tratamentului prin reevaluarea simptomelor. Bradley a remarcat că rezultatele acestui test simplu au ajutat, de asemenea, să indice dacă declanșatorul inițial care provoacă HVS/BPD s-a rezolvat, sugerând că pacientul a trebuit să facă față doar obiceiului de „respirație urâtă” și schimbărilor de tip musculo-scheletic și motor, sau dacă declanșatorii inițiatori au fost în curs sau nerezolvați și ar putea avea nevoie de ajutor cognitiv suplimentar (Figura 55-3).

Warburton și Jack30 au afirmat că Chestionarul Nijmegen nu a fost nici sensibil, nici specific pentru hiperventilația cronică idiopatică fără teste fiziologice, deoarece multe dintre simptomele de pe chestionar erau comune unei boli respiratorii organice.

Mușchii Respirației

Mușchii asociați cu funcția de respirație pot fi grupați fie ca inspiratori sau expiratori. Ele sunt fie primare în această calitate, fie oferă suport accesoriu.

Deoarece expirația este în primul rând un răspuns elastic al plămânilor, pleurei și elementelor „tijei de torsiune” ale coastelor, toți mușchii expirației ar putea fi considerați mușchi accesorii, deoarece sunt recrutați doar în timpul cererii crescute. Acestea includ intercostali interni, mușchii abdominali, torace transversale și subcostali. Cu o cerere crescută, iliocostalis lumborum, quadratus lumborum, serratus posterior inferior și latissimus dorsi pot sprijini expirația, inclusiv în timpul solicitărilor mari de vorbire, tuse, strănut, cânt și alte funcții speciale asociate cu respirația.

Spațiul nu permite o discuție aprofundată despre mușchii respirației, despre care detalii suplimentare pot fi găsite în Chaitow et al.10

Reglarea neuronală a respirației

Centrii respiratori din trunchiul cerebral influențează și ajustează în mod inconștient ventilația alveolară pentru a menține oxigenul din sângele arterial și presiunea CO_2 la niveluri relativ constante, pentru a susține viața în condiții și cerințe diferite.10

Cele trei grupuri principale sunt după cum urmează:

• Grupul respirator dorsal, situat în porțiunea distală a medularei, primește input de la chemoreceptorii periferici și alte tipuri de receptori prin nervii vagi și glosofaringieni. Aceste impulsuri generează mișcări inspiratorii și sunt responsabile pentru ritmul de bază al respirației.

Centrul pneumotaxic din partea superioară a puțului transmite semnale inhibitoare către centrul respirator dorsal, controlând faza de umplere a respirației.

Grupul respirator ventral, situat în medular, provoacă fie inspirație, fie expirație. Este inactiv în respirația liniștită, dar este important în stimularea mușchilor expiratori abdominali în timpul unor niveluri de solicitare respiratorie ridicată.

Reflexul Hering-Breuer previne umflarea excesivă a plămânilor și este inițiat de receptorii nervoși din pereții bronhiilor și bronhiolelor, trimițând mesaje către centrul respirator dorsal, prin nervul vag. Reflexul „oprește” umflarea excesivă în timpul inspirației, precum și deflația excesivă în timpul expirației.

Sistemul nervos autonom permite menținerea automată inconștientă a mediului intern al corpului într-o eficiență ideală și se adaptează la diferitele cerințe ale mediului extern, fie că este vorba de somn cu reparare și creștere, activitate fizică liniștită sau extremă, sau stres (Figura 55-4).

A fost recunoscut un „al treilea” sistem nervos care reglează căile respiratorii, numit sistem nonadrenergic noncolinergic (NANC). Conținând fibre inhibitoare și stimulatoare, oxidul nitric a fost identificat ca neurotransmițător NANC.39

Nervii inhibitori ai NANC determină intrarea ionilor de calciu în neuron, mediand relaxarea mușchilor netezi și bronhodilatația.

Fibrele stimulatoare NANC – numite și fibre C – se găsesc în țesutul de susținere a plămânilor, căile respiratorii și vasele de sânge pulmonare și par a fi implicate în bronhoconstricția după astmul indus de efort.40

Controlul chimic al respirației

Rolul central al respirației este de a menține concentrații echilibrate de oxigen și CO2 în țesuturi. Nivelurile crescute de CO2 acționează asupra zonelor centrale chimiosensibile ale centrilor respiratori înșiși, crescând semnalele inspiratorii și expiratorii către mușchii respiratori. În schimb, oxigenul acționează asupra chemoreceptorilor periferici localizați în corpul carotidian (în bifurcația arterelor carotide comune) prin intermediul nervilor glosofaringieni și asupra corpului aortic (pe arcul aortic), care trimite mesajele corespunzătoare prin nervii vagi către centrul respirator dorsal.

Controlul voluntar al respirației

Respirația automată poate fi depășită de aportul conștient cortical mai mare (direct prin intermediul neuronilor spinali, care conduc mușchii respiratori) ca răspuns la, de exemplu, frică sau surpriză bruscă. Vorbirea necesită control voluntar pentru a întrerupe ritmicitatea normală a respirației, la fel ca și cântarea și cântatul la instrument de suflat. Dovezile indică faptul că cortexul cerebral și talamusul furnizează, de asemenea, o parte a impulsului pentru ritmul respirator normal în timpul stării de veghe. (Influențele cerebrale asupra centrilor medulari sunt retrase în timpul somnului.) BPD obișnuite și HVS provin probabil din unii dintre acești centri superiori.6

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE ȘI ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul și reabilitarea sindromului de hiperventilație/tulburări de tip de respirație

Sunt disponibile diferite modele de îngrijire în gestionarea HVS/BPD.

Se presupune că toate cauzele organice ale modificărilor tiparelor de respirație au fost excluse și că problemele coexistente cum ar fi astmul, boala obstructivă cronică a căilor respiratorii, durerea cronică și dezechilibrele hormonale primesc o atenție specializată corespunzătoare. De asemenea, se presupune că abordările de terapie manuală ar fi încorporate ca element esențial al reabilitării.

Reabilitarea terapiei fizice a lui Bradley14,41 urmează etape care sunt rezumate în acronimul BETTER: Reantrenamentul respirației, Stima/imaginea de sine, Relaxarea totală a corpului, Convorbirea/controlul respirației, Rețeta de exerciții, Odihna/somn.

Recalificarea respirației încorporează o serie de elemente:

Conștientizarea tiparelor de respirație defecte

Relaxarea pieptului superior, a umerilor și a mușchilor accesorii

Reantrenarea tiparului de respirație abdominală/toracică joasă

Conștientizarea ratelor și ritmurilor respiratorii normale atât în repaus, cât și în timpul activității

Elementele protocolului de terapie fizică care implică relaxare, exerciții fizice, controlul vorbirii/respirației și somnul sunt toate individualizate și nu sunt descrise aici.

Un protocol osteopatic/naturopatic pentru îngrijirea sindromului de hiperventilație/tulburărilor tipului de respirație

Evaluarea inițială (și continuă sau periodică) a funcției respiratorii bazată pe dovezi funcționale și palpare determină ce trebuie făcut pentru a îmbunătăți funcția respiratorie.

Educația și informarea sunt vitale pentru a crea motivație și conștientizare cu privire la motivul pentru care temele pentru acasă sunt esențiale în normalizarea BPD.

Pacientul trebuie să înțeleagă clar că practicianul sau terapeutul nu poate face altceva decât să creeze un mediu, o posibilitate, pentru restabilirea unei funcții mai normale, dar munca de respirație în sine este la latitudinea pacientului.

Tratamentul singur al mușchilor și articulațiilor, indiferent cât de adecvat, nu poate restabili niciodată tiparele normale de respirație fără efort de cooperare.

În schimb, recalificarea respirației fără eliberarea structurilor restricționate este mult mai dificil de realizat.

De asemenea, este puțin probabil ca psihoterapia și consilierea să aibă succes dacă nu se introduce recalificarea și nu se tratează factorii structurali.

De obicei, este necesară atenția manuală la fixatorii superiori și/sau la mușchii respiratori accesorii (trapezii superiori, ridicătorul omoplatului, scalene, sternocleidomastoid, pectorali și dorsal mare).

Zona diafragmei necesită, de regulă, o atenție directă (intercostali inferioare anterioare, stern, marginea costală, sub marginea costală, atașamentele abdominale, quadratus lomborum și psoas).

Punctele de declanșare active din acești mușchi pot necesita dezactivare manuală sau prin acupunctură.

Acupunctura administrată timp de 30 de minute, de două ori pe săptămână, timp de 4 săptămâni, a arătat o reducere a scorului Nijmegen de la 31 la 24. Accentul a fost pe reducerea anxietății, reducând astfel hiperventilația. Punctele utilizate au fost colonul 4, ficatul 3 și stomacul 36 bilateral.42

Coloana vertebrală toracală și coastele pot necesita mobilizare (ajustări osteopatice sau chiropractice).

Pot fi necesare metode osteopatice de pompare limfatică dacă există dovezi de stază.

Reantrenament: ar trebui introduse diverse exerciții de respirație, individualizate la nevoile specifice ale pacientului, de obicei pe baza metodelor de respirație cu buze strânse și pranayama yoga (vezi Caseta 55-1).43'47

Metodele de relaxare, inclusiv antrenamentul autogen sau relaxarea musculară progresivă, sau ambele, ar putea fi introduse în mod util.

Tulburările tiparului de somn ar putea necesita atenție.

Exercițiile de natură aerobă trebuie introduse cu atenție.

Sfaturile și consilierea dietetică ar trebui introduse după caz.

Exerciții de reabilitare a respirației

Caseta 55-1 descrie trei exerciții de reabilitare a respirației.

HVS/BPD cronice sunt de obicei tratate cu succes; cu toate acestea, poate fi necesar un interval de timp de 12 până la 26 de săptămâni, cu participarea activă a pacientului pentru a rupe obiceiurile bine stabilite.

Lum1 a raportat că mai mult de 1000 de pacienți anxioși și fobi au fost tratați folosind reeducarea respirației, terapie fizică și relaxare. Rezultatele au indicat următoarele:

Simptomele au fost de obicei eliminate în 1 până la 6 luni, unii pacienți mai tineri necesitând doar câteva săptămâni.

La 12 luni, 75% nu prezentau toate simptomele, 20% prezentau doar simptome ușoare și aproximativ 1 din 20 de pacienți prezentau simptome insolubile.

Terapia de reabilitare a respirației a fost evaluată la pacienții cu HVS; diagnosticul sa bazat pe prezența mai multor plângeri legate de stres și reprodus prin hiperventilație voluntară.48 Pacienții cu boli organice au fost excluși, iar majoritatea pacienților îndeplineau criteriile pentru o tulburare de anxietate.

Terapia a fost efectuată în următoarea secvență:

Scurtă, hiperventilație voluntară pentru a reproduce plângerile raportate

Reatribuirea cauzei simptomelor la hiperventilație

CASETA 55-1 Exerciții de reabilitare a respirației

Respirație cu buza strânsă44-45

Respirația cu buze strânse, combinată cu respirația diafragmatică, îmbunătățește eficiența pulmonară.

Pacientul este asezat sau in decubit dorsal cu mana dominanta pe abdomen si cealalta mana pe piept.

Pacientul este rugat să inspire pe nas și să expire pe gură, cu buzele strânse, asigurând implicarea diafragmatică prin mișcarea abdomenului împotriva mâinii la inhalare.

Expirația prin buzele strânse se efectuează lent și s-a dovedit că ameliorează dispneea, încetinește ritmul respirator, crește volumul curent și ajută la restabilirea funcției diafragmatice.

Nota autorului: Suflarea fermă și lent printr-o deschidere îngustă, cum ar fi buzele strânse, tonifică eficient diafragma prin activitate izotonică excentrică.

Respirație antiexcitație43,46

Pacientului i se cere să se așeze sau să se încline confortabil și să expire încet și complet prin buzele strânse și i se oferă următoarele îndrumări:

Imaginați-vă o flacără de lumânare la aproximativ 6 inci de gură și suflați un flux subțire de aer în ea (respirație cu buza strânsă).

Pe măsură ce expirați, numărați în tăcere pentru a stabili durata „respirației expirate”.

După ce ați expirat complet, fără efort, faceți o pauză pentru a număra „1”, apoi inspirați pe nas.

Expirația completă creează un „arc spiralat”, ușurând inhalarea.

Numără singur pentru a stabili cât durează „respirația” ta.

Fără să vă opriți pentru a vă ține respirația, expirați încet și complet, prin buzele strânse, suflând aerul într-un flux subțire, apoi faceți o pauză pentru a număra până la 1.

Repetați inhalarea și expirația timp de cel puțin 30 de cicluri de două ori pe zi.

După câteva săptămâni de practică zilnică, ar trebui să realizați o fază de inhalare care durează 2 până la 3 secunde și o fază de expirare de 6 până la 7 secunde, fără efort.

Expirația trebuie să fie întotdeauna lentă și continuă; este puțină valoare să respiri aerul în 2 secunde și apoi să aștepți pur și simplu până când numărul ajunge la 8 înainte de a inspira din nou!

Sentimentele de anxietate ar trebui să se reducă cu acest exercițiu.

Practicați de două ori pe zi și repetați exercițiul timp de câteva minute (6 cicluri durează aproximativ 1 minut) la fiecare oră dacă sunteți anxios sau când stresul crește.

Practica la trezire; înainte de culcare; și, dacă este posibil, înainte de mese.

Recitarea mantrei sau a rugăciunii

Au fost evaluate efectele respiratorii (şi cardiovasculare) ale rugăciunii rozariului („Ave Maria” în latină) și ale recitării unei mantre de yoga.47

Rezultatele au fost similare, arătând o încetinire a respirației la aproximativ 6 numărători pe minut și sincronizarea tuturor ritmurilor cardiovasculare (oscilații Traube-Hering-Mayer), reprezentând tensiunea arterială, frecvența cardiacă, contractilitatea cardiacă, fluxul sanguin pulmonar, fluxul sanguin cerebral și mișcarea lichidului cefalorahidian.

Această influență asupra activității autonome, reprezentată de oscilațiile Traube-Hering-Mayer, îmbunătățește în mod clar sănătatea, deoarece încetinește frecvența respiratorie la nivelul considerat optim în reabilitarea respiratorie. , ,12

Explicarea rațiunii terapiei care implică reducerea hiperventilației prin dobândirea unui model de respirație abdominală, cu încetinirea expirației

Recalificarea respirației timp de 2 până la 3 luni lucrând cu un kinetoterapeut

După terapia respiratorie, suma scorurilor din Chestionarul Nijmegen a fost semnificativ redusă. O analiză canonică a corelației care leagă modificările diferitelor plângeri cu modificările variabilelor de respirație a arătat că îmbunătățirea plângerilor a fost corelată în principal cu încetinirea frecvenței respirației.

P REZUMAT

HVS/BPD sunt o tulburare comună care afectează până la 10% dintre pacienții dintr-un cabinet de medicină internă generală. Cu toate acestea, este rareori recunoscută sau tratată corespunzător. Recalificarea respirației este eficientă din punct de vedere clinic și economic, atâta timp cât se exercită suficientă răbdare pentru a implica în mod activ pacientul într-un program care necesită săptămâni până la luni de schimbare a comportamentului. S-a demonstrat, de asemenea, că acupunctura îmbunătățește simptomele HVS, în special cu anxietatea ca etiologie.

REFERINȚE

Timmons BH, Ley R. Abordări comportamentale și psihologice ale tulburărilor de respirație. New York: Plenum Press; 1994.

Ong JR, Hou SW, Shu HT și colab. Capcană de diagnostic: otrăvirea cu monoxid de carbon mimând sindromul de hiperventilație. Am J Emerg Med. 2005;23:903-904.

Tarulli AW, Lim C, Bui JD, et al. Hiperventilația neurogenă centrală: raport de caz și discuție despre fiziopatologie. Arch Neurol. 2005;62:1632-1634.

Brostoff J. Ghid complet de alergie alimentară. Londra: Bloomsbury; 1993.

Chaitow L, Bradley D, Gilbert C. Abordări multidisciplinare ale tulburărilor de tip de respirație. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002.

West J. Fiziologie respiratorie. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

Lum LC. Stare de hiperventilație și anxietate. JR Soc Med. 1981;74:1-4.

Farmand M. Analiza gazelor din sânge și elementele fundamentale ale echilibrului acido-bazic. Rețeaua neonatală 2009;28:125-128.

Bradley D. Fizioterapie strategii de reabilitare a respirației. În: Chaitow L, Bradley D, Gilbert C, eds. Abordări multidisciplinare ale tulburărilor de tip de respirație. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002.

Han JN, Stegen K, Simkens K și colab. Instabilitatea respirației la pacienții cu sindrom de hiperventilație și tulburări de anxietate. Eur Respir J. 1997;10: 167-176.

Beck JG, Shipherd JC, Ohtake P. Profilurile simptomelor de panică influențează răspunsul la o provocare hipoxică la pacienții cu tulburare de panică? Un raport preliminar. Psychosom Med. 2000;62:678-683.

Wilhelm FH, Trabert W, Roth WT. Caracteristicile oftatului în tulburarea de panică. Biol Psihiatrie. 2001;49: 606-614.

Conway AV, Freeman LJ, Nixon PG. Examinarea hipnotică a factorilor declanșatori în sindromul de hiperventilație. Am J Clin Hyper. 1988;30:296-304.

Freeman LJ, Conway A, Nixon PG. Răspunsuri fiziologice la provocarea psihologică sub hipnoză la pacienții considerați a avea sindrom de hiperventilație: implicații pentru diagnostic și terapie. JR Soc Med. 1986;79:76-83.

Lum LC. Hiperventilația: vârful și aisbergul. J Psihosom Res. 1975;19: 375-383.

Gardner WN. Fiziopatologia tulburărilor de hiperventilație. Piept. 1996;109:516-534.

Nixon PG. Zona gri a sindromului de efort și hiperventilație: de la Thomas Lewis până astăzi. JR Coll Physicians Lond. 1993;27:377-383.

DeGuire S, Gevirtz R, Kawahara Y, et al. Sindromul de hiperventilație și evaluarea tratamentului pentru simptomele cardiace funcționale. Am J Cardiol. 1992;70:673-677.

Calloway SP, Fonagy P. Aerofagia și sindromul colonului iritabil. Lancet. 1985;2:1368.

Kucewicz JC, Dunmire B, Giardino ND,

et al. Imagistica pulsatilității tisulare a vasoreactivității cerebrale în timpul hiperventilației. Ultrasunete Med Biol. 2008;34: 1200-1208.

Magarian GJ. Sindroame de hiperventilație: expresii comune rar recunoscute de anxietate și stres. Medicină (Baltimore). 1982;61:219-236.

Fried R, Grimaldi J. Psihologia și fiziologia respirației. New York: Plenum Press; 1993.

Teng YH, Tsai HT, Hsieh YS și colab. Activitatea crescută a anhidrazei carbonice a eritrocitelor este un nou marker clinic în sindromul de hiperventilație. Clin Chem Lab Med. 2009;47:441-445.

Chambers JB, Kiff PJ, Gardner WN și colab. Valoarea măsurării presiunii parțiale de maree la sfârșit a dioxidului de carbon ca adjuvant la testarea la efort pe banda de alergare. Br Med J (Clin Res Ed). 1988;296:1281-1285.

Warburton CJ, Jack S. Poți diagnostica hiperventilația? Chron Respir Dis. 2006;3:113-115.

White KM, Quinn JM, Hagan LL și colab. Hiperventilația indusă de efort. Ann Alergy Astm Immunol. 2008;100:171-172.

Nixon PG, Freeman LJ. „Testul gândirii": o tehnică suplimentară pentru a provoca hiperventilația. JR Soc Med. 1988;81:277-279.

Courteney R. Metoda Buteyko - o abordare osteopatică a astmului? Osteopatia azi. august 2002:16-19.

Bowler SD, Green A, Mitchell CA. Tehnici de respirație Buteyko în astm: un studiu controlat randomizat orb. Med J Aust. 1998;169:575-578.

Buteyko K. Metoda Buteyko; experiență de aplicare în practica medicală. Moscova: Patriot; 1990.

Vansteenkiste J, Rochette F, Demedts M. Teste diagnostice ale sindromului de hiperventilație. Eur Respir J. 1991;4:393-399.

van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Eficacitatea Chestionarului Nijmegen în recunoașterea sindromului de hiperventilație. J Psihosom Res. 1985;29: 199-206.

Garland W. Modificări somatice la subiectul hiperventilant. Saint Flour, Franța: Congresul Societății Internaționale pentru Avansarea Psihofiziologiei Respiratorii; 1994 25-28 septembrie 1994.

Snyder SH. Oxidul nitric: primul dintr-o nouă clasă de neurotransmițători. Ştiinţă.

1992;257:494-496.

Beachey W. Respiratory care anatomie & physiology. St. Louis: Mosby; 1998.

Bradley D. Sindrom de hiperventilație/ tulburări de tip de respirație. Auckland, NZ: Tandem Press; 1998.

Gibson D, Bruton A, Lewith GT, et al. Efectele acupuncturii ca tratament pentru sindromul de hiperventilație: un studiu pilot, randomizat încrucișat. J Complement Altern Med. 2007;13:39-46.

Cappo BM, Holmes DS. Utilitatea expirației respiratorii prelungite pentru reducerea excitației fiziologice și psihologice în situații neamenințătoare și amenințătoare. J Psihosom Res. 1984;28: 265-273.

Faling L. Tehnici de respirație controlată și kinetoterapie toracică în boala pulmonară obstructivă cronică. În: Casaburi R, ed. Principii și practici ale terapiei pulmonare. Philadelphia: WB Saunders; 1993.

Tiep BL, Burns M, Kao D și colab. Antrenamentul de respirație cu buze strânse folosind oximetria urechii. Piept. 1986;90:218-221.

Grossman P, de Swart JC, Defares PB. Un studiu controlat al unei terapii respiratorii pentru tratamentul sindromului de hiperventilație.

J Psihosom Res. 1985;29:49-58.

Bernardi L, Sleight P, Bandinelli G, et al. Efectul rugăciunii rozariului și al mantrelor yoga asupra ritmurilor cardiovasculare autonome: studiu comparativ. BMJ. 2001;323: 1446-1449.

Han JN, Stegen K, De Valck C și colab. Influența terapiei respiratorii asupra plângerilor, anxietății și modelului de respirație la pacienții cu sindrom de hiperventilație și tulburări de anxietate. J Psihosom Res. 1996;41:481-493.

CAPITOLUL 56

Suport imunitar

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Sistemul imunitar este o integrare complexă a segmentelor sinergice care sunt continuu bombardate de stimuli din surse interne și externe. Imunologia continuă să fie un domeniu în dezvoltare rapidă în care mecanismele sunt în mod constant conceptualizate și revizuite. Pentru medicul interesat de evaluarea și menținerea sănătății unui pacient, dezvoltarea unei înțelegeri aprofundate a aspectelor clinice ale sistemului imunitar și a numeroșilor factori care îmbunătățesc și/sau inhibă funcția normală este esențială. Sistemul imunitar este cu adevărat „holistic", așa cum demonstrează asocierea strânsă a factorilor psihologici, neurologici, nutriționali, de mediu și hormonali cu funcția imunitară.

Sprijinirea sistemului imunitar este esențială pentru o sănătate bună. În schimb, o sănătate bună este esențială pentru susținerea sistemului imunitar. Cea mai bună abordare pentru susținerea funcției imunitare este un plan cuprinzător care implică stilul de viață, managementul stresului, exerciții fizice, dietă, suplimente nutriționale și utilizarea medicamentelor pe bază de plante.

P SISTEMUL IMMUN: O PREZENTARE DE GENERALĂ

Sistemul imunitar are două componente fundamentale și complementare: sistemul imunitar înnăscut și adaptativ, cu diviziunea definită în mare măsură de viteza și specificitatea răspunsului. Ramura înnăscută a sistemului imunitar este în general definită printr-un răspuns consistent; cu toate acestea, atunci când este întâlnit un antigen, răspunsul imun include celule fagocitare cum ar fi neutrofilele, monocitele și macrofagele, precum și diferitele bariere fizice și chimice ale infecției. Totuși, sistemul imunitar adaptiv se îmbunătățește la expunerea repetată la o anumită infecție, deoarece aceste celule dezvoltă o amintire a întâlnirilor din trecut. Sistemul imunitar adaptiv este format din celule B (umorale) și T (mediate de celule) care lucrează împreună pentru a crea anticorpi specifici unui organism invadator.

p PSIHONEROIMUNOLOGIE

Primul pas în susținerea funcției imunitare este folosirea puterii de vindecare a minții și a atitudinii. Psihoneuroimunologia este termenul folosit pentru a descrie interacțiunile dintre starea emoțională, funcția sistemului nervos și sistemul imunitar.1 Ceea ce au documentat investigațiile asupra acestor interacțiuni este că mintea și atitudinea joacă un rol semnificativ în funcționarea sistemului imunitar. Cu toate acestea, o prezentare completă și detaliată a numeroaselor fațete ale psihoneuroimunologiei sau imunologiei comportamentale depășește scopul acestui capitol. O privire de ansamblu asupra rolului atitudinii și emoțiilor în funcția imună este discutată în Capitolul 7, iar importanța managementului stresului pentru un sistem imunitar sănătos este discutată în Capitolul 60. Ne concentrăm aici asupra efectelor stresului asupra răspunsului imun.

Stres

Multe studii clinice și experimentale au demonstrat în mod clar că stresul, personalitatea, atitudinea și emoția sunt etiologice sau contribuie la suprimarea sistemului imunitar, precum și la dezvoltarea multor boli diverse.1 Reacția la stimuli stresanți este în întregime individuală, întărind faptul că oamenii

diferă semnificativ în percepțiile și răspunsurile lor la diverse evenimente de viață. Variațiile de răspuns ajută la explicarea diversității mari a bolilor induse de stres. Creșterile induse de stres ale nivelurilor de corticosteroizi și catecolamine conduc la o stare imunodeprimată, lăsând gazda susceptibilă la boli infecțioase și carcinogene. Această imunosupresie este proporțională cu nivelul de stres și, deși efectele sunt numeroase, ele par să implice un mecanism comun: o creștere a glucocorticoizilor, citokinelor proinflamatorii și catecolaminelor având ca rezultat alterări semnificative ale axelor hipotalamo-hipofizo-suprarenale și simpatico-suprarenale medulare, suprimare și suprimare a axelor medulare, involucotimice, suprimate. limfopoieza. Peste 150 de studii clinice au arătat acum că stresul poate altera funcția imunitară și poate contribui la dezvoltarea unor boli semnificative și a unei stări de sănătate precare.1-3

Limfocitele, monocitele sau macrofagele și granulocitele au situsuri receptor pentru numeroșii hormoni de reglare și neurotransmițători ai axelor medulare hipotalamo-hipofizo-suprarenale și simpatico-suprarenale. Modificările acestor compuși duc la întreruperea traficului celular, proliferării, secreției de citokine, producției de anticorpi și activității citolitice. De exemplu, glucocorticoizii inhibă producția de interleukină-12 (IL-12), interferon-Y (IFN-y), IFN-a și factor de necroză tumorală-a (TNF-a) de către celulele prezentatoare de antigen și celulele T helper de tip 1 (Th1), dar reglează în creștere producția de IL-4, IL-130, IL-4 și IL-130. Acest mecanism provoacă sistemic o suprimare selectivă a axei imunității celulare Th1 și o schimbare către imunitatea umorală mediată de Th2, mai degrabă decât imunodepresia generalizată. În timpul unui răspuns imunitar și a unei inflamații, activarea sistemului de stres și, prin urmare, nivelurile crescute de glucocorticoizi sistemici prin inducerea unei schimbări Th2, poate proteja de fapt organismul de „depășirea” sistemică cu citokinele proinflamatorii Th1 și alți produși ai macrofagelor activate cu potențial de daunare a țesuturilor. Cu toate acestea, afecțiunile asociate cu modificări semnificative ale glucocorticoizilor, cum ar fi stresul acut sau cronic sau încetarea stresului cronic, exercițiul sever, sarcina și starea postpartum, prin modularea echilibrului Th1-Th2 pot afecta susceptibilitatea sau cursul infecțiilor, precum și bolile autoimune și atopice și/sau alergice.4,5. echilibrul citokinelor către un profil Th2.6 Datele au arătat o scădere a sintezei citokinelor Th1, inclusiv IFN-Y, și creșterea producției de citokine Th2, inclusiv IL-10. Acest studiu și altele au indicat că scăderea indusă de stres a citokinelor Th1 a dus la dereglarea răspunsurilor imune mediate de celule.

Pentru a ajuta la demonstrarea relațiilor cauzale dintre factorii de stres psihosocial și dezvoltarea bolilor infecțioase, anchetatorii au inoculat subiecților mai multe tipuri diferite de vaccinuri pentru a demonstra modificări relevante clinic ale unui răspuns imunologic la provocare în condiții bine controlate. De exemplu, stresul cronic asociat cu îngrijirea unui soț cu boala Alzheimer sau, pentru persoanele mai tinere, care se confruntă cu evenimente

de viață stresante a fost asociat cu un răspuns mai slab al anticorpilor la un vaccin cu virus gripal decât la subiecții de control bine potriviți. agenți patogeni. În concordanță cu acest concept, subiecții care au prezentat răspunsuri mai slabe la vaccinuri au experimentat, de asemenea, rate mai mari de îmbolnăvire clinică, precum și episoade infecțioase de durată mai lungă.

Din fericire, efectele stresului asupra sistemului imunitar pot fi atenuate sau chiar depășite cu o dispoziție pozitivă, tehnici eficiente de reducere a stresului, umor, râs și imagini ghidate.1,9

P STILUL DE VIAȚĂ

Un stil de viață sănătos contribuie în mare măsură la stabilirea unui sistem imunitar sănătos. Acest beneficiu este poate cel mai evident atunci când ne uităm la efectele stilului de viață asupra activității celulelor ucigașe naturale. Un anumit factor de stil de viață care este absolut esențial pentru o funcție imunitară sănătoasă este somnul adecvat. La oamenii sănătoși, s-a demonstrat în mod constant că privarea de somn afectează diferiți parametri ai funcției imunitare și a dispoziției. În mod interesant, deteriorarea funcției imunitare precede scăderea stării de bine subiective și a performanței psihosociale la subiecții lipsiți de somn.13

P FACTORI NUTRITIONALI

Sănătatea sistemului imunitar este foarte afectată de starea nutrițională a unei persoane. Factorii dietetici care deprimă funcția imunitară includ deficiența de nutrienți, consumul în exces de zahăr, consumul de alimente alergene și niveluri ridicate de colesterol în sânge. Factorii dietetici care îmbunătățesc funcția imunitară includ toți nutrienții esențiali, antioxidanții, carotenii și flavonoidele.

În conformitate cu starea de sănătate bună, funcția imunitară optimă necesită o dietă sănătoasă care:

Este bogat în alimente integrale, naturale, cum ar fi fructele, legumele, cerealele, fasolea, semințele și nucile.

Are un conținut scăzut de grăsimi și zaharuri rafinate.

Conține cantități adecvate, dar nu excesive, de proteine.

În plus, persoanele sunt încurajate să bea cinci sau șase pahare de apă de 8 uncii (de preferință pură) pe zi. Aceste recomandări dietetice împreună cu o atitudine mentală pozitivă, un supliment bun de multivitamine și minerale de mare potență, un program regulat de exerciții fizice, exerciții zilnice de respirație profundă și de relaxare (meditație, rugăciune etc.) și cel puțin 7 ore de somn zilnic vor ajuta în mare măsură sistemul imunitar să funcționeze la un nivel optim.

Deficiență de nutrienți

Deficiența de nutrienți este cea mai frecventă cauză a unui sistem imunitar deprimat. Deși cercetările legate de starea nutrițională de funcția imunitară s-au preocupat istoric de stările de malnutriție severă (adică kwashiorkor și marasmus), atenția se îndreaptă acum către deficiențele marginale ale nutrienților uni sau multipli și efectele supranutriției. Multitudinea de date clinice și experimentale a făcut inevitabilă concluzia că o singură deficiență de nutrienți poate afecta profund sistemul imunitar.

CASETA 56-1 Practici ale stilului de viață asociate cu o activitate mai mare a celulelor ucigașe naturale

Nu fumeaza

Consum crescut de legume verzi

Mese regulate

Greutatea corporală adecvată

Mai mult de 7 ore de somn pe noapte

Exerciții regulate

O dietă vegetariană

Având în vedere problema larg răspândită a deficienței subclinice de nutrienți la americani, se poate concluziona că mulți au imunitate afectată susceptibilă de suplimente nutriționale. Această afirmație este valabilă mai ales la vârstnici. Numeroase studii au arătat că majoritatea americanilor în vârstă au deficit de cel puțin un nutrient. De asemenea, numeroase studii arată că administrarea unui supliment de multivitamine și minerale îmbunătățește funcția imunitară la subiecții vârstnici (fie că au deficiență nutrițională evidentă sau nu).14-16 Aceste constatări au o semnificație fundamentală, clinică și de sănătate publică considerabilă.

Proteină

Importanța aportului adecvat de proteine pentru funcția imunitară adecvată a fost studiată pe larg.9 Cele mai severe efecte ale malnutriției proteine-calorii (PCM) sunt asupra imunității mediate celular, deși toate fațetele funcției imune sunt în cele din urmă afectate. Totuși, PCM nu se datorează de obicei unei deficiențe de un singur nutrient. În mod normal, este asociat cu deficiențe multiple de nutrienți, iar unele disfuncții imunitare atribuite PCM sunt cel mai probabil din cauza acestor alți factori. Deficiențele parțiale ale vitaminelor alimentare produc o depresie comparativ mai mare a nivelurilor naturale și inductibile ale activităților citotoxice decât deficiențele parțiale de proteine. Cu toate acestea, proteinele adecvate sunt esențiale pentru o funcție imunitară optimă.

Zahăr

Administrarea orală a porțiilor de 100 g de carbohidrați sub formă de glucoză, fructoză, zaharoză, miere sau suc de portocale reduce semnificativ fagocitoza neutrofilelor, dar amidonul nu are niciun efect. După cum se poate observa în Figura 56-1, efectele încep în decurs de 30 de minute, durează mai mult de 5 ore și arată de obicei o reducere cu 50% a activității fagocitare la vârful inhibiției (de obicei, la 2 ore după ingestie). mecanism de apărare, afectarea activității fagocitare duce la o stare imunocompromisă. Administrarea orală a cantităților crescânde de glucoză scade progresiv fagocitoza neutrofilelor, cu inhibarea maximă corespunzătoare nivelurilor maxime de glucoză din sânge.

În plus, sa demonstrat că ingestia orală a 75 g de glucoză deprimă răspunsul limfocitelor la mitogeni, aparent prin creșterea nivelului de insulină.19 Alți parametri ai funcției imunitare sunt, de asemenea, fără îndoială afectați de consumul de zahăr.

S-a emis ipoteza că efectele negative ale nivelurilor ridicate de glucoză sunt rezultatul creșterii valorilor insulinei și al competiției cu vitamina C pentru locurile de transport membranar.20,21 Această ipoteză se bazează pe dovezi că vitamina C și glucoza par să aibă efecte opuse asupra funcției imunologice și faptul că ambele substanțe necesită insulină pentru transportul membranar în multe țesuturi.

Având în vedere că americanul mediu consumă 125 g de zaharoză, plus 50 g de alte zaharuri simple rafinate în fiecare zi, concluzia că majoritatea americanilor au un sistem imunitar deprimat cronic este inevitabilă. Este clar, în special în timpul unei infecții, că consumul de zaharuri simple, chiar și sub formă de suc de fructe, este dăunător pentru starea imunitară a gazdei.

Postul de scurtă durată ar putea fi încurajat, în special în primele 24 până la 48 de ore ale unei boli infecțioase acute, deoarece are ca rezultat o creștere semnificativă (până la 50%) a indicelui fagocitar.17 Postul nu trebuie continuat pentru o perioadă lungă de timp, deoarece în cele din urmă sursele de energie ale leucocitelor se vor epuiza.

FIGURA 56-1 Efectele zahărului asupra activității fagocitare a celulelor albe.

Obezitatea

Obezitatea este asociată cu scăderea stării imunitare, după cum se evidențiază prin activitatea bactericidă redusă a leucocitelor și prin morbiditatea și mortalitatea mai mare din infecții, precum și din anumite tipuri de cancer la persoanele obeze. adiponectină) și citokine (de exemplu, IL-6 și TNF-a) secretate de țesutul adipos alb.23 În plus, valorile colesterolului și lipidelor sunt de obicei crescute la persoanele obeze, ceea ce poate explica afectarea funcției imune a acestora.

Lipidele din sânge

Nivelurile crescute ale colesterolului în sânge, acizii grași liberi, trigliceridele și acizii biliari inhibă diferite funcții ale sistemului imunitar, inclusiv24,25:

Limfoproliferare

Răspuns la mitogeni

Răspunsul anticorpilor

Chemotaxia PMN

Fagocitoză

Prin urmare, funcția imună optimă depinde de controlul acestor componente ale serului. Interesant, s-a dovedit că L-carnitina, chiar și la concentrații minime, neutralizează imunosupresia indusă de lipide.26 Acest efect se datorează probabil rolului carnitinei ca factor limitator al vitezei în îndepărtarea emulsiei de grăsime din sânge.27

Alcool

Alcoolul crește susceptibilitatea la infecții experimentale la animale, iar alcoolicii sunt cunoscuți a fi mai sensibili la infecții, în special la pneumonie. Studiile privind funcția imună în alcoolism au arătat o depresie profundă a majorității parametrilor imunității.28

Vitamine

Vitamina A și caroteni

Vitamina A joacă un rol esențial în menținerea integrității suprafețelor epiteliale și mucoase și a secrețiilor acestora. Aceste sisteme constituie un mecanism primar de apărare nespecific al gazdei. S-a demonstrat că vitamina A stimulează și/sau îmbunătățește numeroase procese imunitare, inclusiv următoarele:

Inducerea citotoxicității mediate celular împotriva tumorilor

Activitatea celulelor ucigașe naturale

Blastogeneza limfocitelor

Fagocitoză mononucleară

Răspunsul anticorpilor

Aceste efecte nu se datorează pur și simplu inversării deficienței de vitamina A, deoarece multe dintre ele sunt îmbunătățite și mai mult prin administrarea de (se presupune) niveluri excesive de vitamina A.16,29 În plus, vitamina A previne și inversează involuția timică indusă de stres, iar vitamina A suplimentară poate promova de fapt creșterea timusului.30

Carotenii au demonstrat, de asemenea, o serie de efecte de îmbunătățire a sistemului imunitar. Pe lângă faptul că sunt transformați în vitamina A, carotenii funcționează ca antioxidanți. Deoarece glanda timus este atât de susceptibilă la deteriorarea radicalilor liberi, Ş-carotenul poate fi mai avantajos în întărirea sistemului imunitar decât retinolul. Pentru mai multe informații, consultați capitolul 135.

Vitamina C

Vitamina C (acidul ascorbic) joacă un rol important în abordarea naturală a îmbunătățirii sistemului imunitar. Deși vitamina C s-a dovedit a fi antiviral și antibacterian, efectul ei principal este prin îmbunătățirea rezistenței gazdei. Au fost demonstrate multe efecte imunostimulatoare diferite, inclusiv creșterea răspunsului limfoproliferativ la mitogeni și a activității limfotrofice și creșterea nivelurilor de INF, răspunsurile anticorpilor, nivelurile de imunoglobuline, secreția de hormoni timici și integritatea substanței fundamentale.16,31 Vitamina C are, de asemenea, efecte biochimice directe similare cu cele ale INF.

Numeroase studii clinice susțin utilizarea vitaminei C în tratamentul stărilor infecțioase. Pe lângă efectele sale asupra răcelii comune, vitamina C s-a dovedit a fi utilă și în alte afecțiuni infecțioase.33 Nivelurile de vitamina C sunt epuizate rapid în timpul stresului unei infecții, precum și în cazul bolilor cronice.34

Este util să se suplimenteze vitamina C concomitent cu flavonoide, care cresc concentrația de vitamina C în unele țesuturi și îi potențează efectele, precum și își exercită propriile efecte.35

Vitamina D

Importanța vitaminei D în reglarea celulelor sistemului imunitar a câștigat o apreciere sporită în ultimul deceniu odată cu descoperirea receptorului de vitamina D și a enzimelor cheie de metabolizare a vitaminei D exprimate de celulele sistemului imunitar. Eficientă în sprijinirea imunității înnăscute și adaptative, s-a demonstrat că vitamina D 36-40:

Reglați peptidele antimicrobiene, și anume catelicidina, pentru a îmbunătăți eliminarea bacteriilor la diferite locuri de barieră și în celulele imune.

Modulați sistemul imunitar adaptiv prin efecte directe asupra activării celulelor T și asupra fenotipului și funcției celulelor prezentatoare de antigen.

Protejați împotriva dezvoltării bolilor autoimune (de exemplu, boala Crohn, diabetul zaharat juvenil, scleroza multiplă, astmul și artrita reumatoidă).

Reduceți frecvența infecțiilor virale ale căilor respiratorii superioare.

Vitamina D pare a fi deosebit de importantă în protecția împotriva infecțiilor virale sau bacteriene ale căilor respiratorii superioare.41

Vitamina E

Vitamina E sporește atât imunitatea umorală, cât și imunitatea mediată celular. O deficiență de vitamina E are ca rezultat atrofia limfoidă și scăderea răspunsului limfoproliferativ la mitogeni, coloniile formatoare de plăci splenice, răspunsul anticorpilor și funcția monocitelor. Sa demonstrat că suplimentarea cu vitamina E (30 până la 150 de unități internaționale [UI])42:

Creșterea răspunsului limfoproliferativ la mitogeni.

Preveniți atrofia timusului indusă de radicali liberi.

Îmbunătățiți activitatea celulelor T helper.

Creșterea coloniilor formatoare de plăci splenice, imunoglobulinele serice, răspunsul anticorpilor, fagocitoza PMN și activitatea sistemului reticuloendotelial.

Subiecții vârstnici pot beneficia de doze și mai mari de vitamina E. Un studiu recent a încercat să determine efectul suplimentării cu vitamina E la diferite doze asupra funcției imune la 88 de pacienți cu vârsta peste 65 de ani.16,43 Pentru a determina efectul vitaminei E asupra funcției imune, cercetătorii au măsurat funcția celulelor T prin evaluarea răspunsului cutanat de hipersensibilitate de tip întârziat; răspunsul anticorpilor la vaccinurile împotriva hepatitei B, tetanosului, difteriei și pneumococic; și autoanticorpi la ADN și tiroglobulină. Vitamina E a fost administrată la 60, 200 sau 800 UI timp de 235 de zile. Deși grupul placebo a înregistrat o creștere de doar 8% a hipersensibilității de tip întârziat, grupul de 60 UI a avut o creștere de 20%, grupul de 200 UI o creștere de 58%, iar grupul de 800 UI o creștere de 65%. În ceea ce privește producția de anticorpi, cele mai bune rezultate au fost observate la pacienții care au primit 200 UI zilnic. Nu a fost observat niciun efect asupra anticorpilor autoimuni. Nu au fost observate efecte adverse la niciuna dintre cele trei scheme de dozare a vitaminei E.

Într-un alt studiu dublu-orb pe 451 de participanți în vârstă dintr-un azil de bătrâni, suplimentarea cu vitamina E (200 UI/zi) a demonstrat un efect protector împotriva infecțiilor tractului respirator superior, în special a răcelii comune.44

Piridoxina

Un deficit de piridoxină are ca rezultat deprimarea imunității celulare și umorale, atrofia țesutului limfoid, leucopenie, reducerea cantității și calității producției de anticorpi, scăderea răspunsului limfoproliferativ la mitogeni și scăderea activității hormonului timic. coloranți hidralazini (galbeni) și utilizarea alcoolului și a contracepției orale.

Acid folic și vitamina B12

Starea megaloblastică indusă de o deficiență de vitamina B12 și/sau folat are ca rezultat producția necorespunzătoare de leucocite și răspunsuri anormale ale limfocitelor. S-a demonstrat că deficitul de acid folic (cea mai comună deficiență de vitamine din Statele Unite) are ca rezultat atrofia limfoidă și scăderea răspunsului limfoproliferativ la mitogeni, coloniile formatoare de plăci splenice și producția de anticorpi. Un deficit de B12, pe lângă

producerea unei deficiențe în conversia folatului în forma sa activă de tetrahidrofolat, duce la afectarea fagocitozei PMN și a acțiunii bactericide.16

Alte vitamine B

Deficiențele de tiamină, riboflavină și acid pantotenic duc la scăderea răspunsului anticorpilor, scăderea coloniilor formatoare de plăci splenice și atrofie limfoidă.

Minerale

Fier

Deficiența de fier este o deficiență nutrițională izolată frecvent întâlnită, care provoacă disfuncție imunitară la un număr mare de pacienți. Deficitul marginal de fier, chiar și la niveluri care nu scad valorile hemoglobinei, poate influența sistemul imunitar. Atrofia țesutului limfoid, scăderea răspunsului limfoproliferativ la mitogeni, funcția defectuoasă a macrofagelor și neutrofilelor și scăderea raportului celulelor T/celule B sunt constatări clinice și experimentale comune.16

Fierul este un nutrient important pentru bacterii, precum și pentru oameni. În timpul infecției, unul dintre mecanismele de apărare nespecifice ale organismului pentru limitarea creșterii bacteriene este reducerea fierului plasmatic, iar studiile in vitro au arătat că efectele bacteriostatice și unele dintre efectele bactericide ale serului sunt eliminate prin adăugarea de fier în ser.45 Pe măsură ce temperatura crește, nivelul fierului în plasmă scade, iar când temperatura este ridicată la niveluri febrile, creșterea bacteriilor nu este inhibată, dar concentrația bacteriană nu este inhibată.

Aceste observații ne-au condus la concluzia că suplimentarea cu fier este probabil contraindicată în timpul infecției acute, în special la pacienții cu niveluri scăzute de transferină. Cu toate acestea, la pacienții cu funcție imunitară afectată, infecții cronice și niveluri subnormale de fier, suplimentarea adecvată este esențială.

Urme minerale

Urmele minerale funcționează în primul rând ca activatori ai complexelor enzimă-metal-substrat în care sunt cofactori legați lex. Rolul acestor elemente în aceste metaloenzime este fie structural, în care influențează reactivitatea proteinei prin stabilizarea configurațiilor tensionate ale liganzilor de legare în jurul atomului de metal, fie catalitic, în care acționează ca centre de sarcină pozitivă.

Zinc

Boala ereditară prin deficit de zinc, acrodermatita enteropatică, oferă un model excelent pentru înțelegerea rolului zincului în imunitate. În acrodermatita enteropatică, numărul de celule T este redus, răspunsul limfoproliferativ la mitogeni este diminuat, nivelurile hormonilor timici sunt mai scăzute, hipersensibilitatea cutanată întârziată este scăzută și

fagocitoza PMN, chemotaxia și activitățile citotoxice sunt afectate. Toate aceste efecte sunt reversibile la administrarea și absorbția adecvată a zincului.46

Zincul are un rol vital în multe reacții ale sistemului imunitar; de exemplu, promovează legarea complementului (C1q) de complexul imunitar, acționează ca un protector împotriva daunelor catalizate de fier de către radicalii liberi, acționează sinergic cu vitamina A, este necesar pentru transformarea limfocitelor, acționează independent asupra limfocitelor ca mitogen și este un cofactor necesar în activarea factorului timic seric. In vitro, zincul inhibă creșterea mai multor virusuri, inclusiv rinovirusuri, picornavirusuri, togavirusuri, virusul herpes simplex și virusul vaccinia.47

Nutriția adecvată cu zinc este deosebit de importantă la vârstnici, iar suplimentarea cu zinc la subiecții vârstnici are ca rezultat un număr crescut de celule T și răspunsuri imune mediate celular îmbunătățite.47

Pastilele pentru gât care conțin zinc au devenit populare în tratamentul răcelii comune, ca urmare a unui studiu clinic dublu-orb în 1984, care a demonstrat că pastilele care conțin zinc au redus semnificativ durata medie a răcelilor obișnuite cu 7 zile. După 7 zile, 86% dintre cei 37 de subiecți tratați cu zinc nu au avut simptome, comparativ cu 46% dintre cei 28 de subiecți tratați cu placebo. Studii suplimentare au confirmat aceste rezultate.49 Deoarece dozele mari de zinc pot afecta efectiv funcția imunitară, nu se poate recomanda un aport zilnic mai mare de 150 mg de zinc pentru mai mult de 1 săptămână.

Seleniu

Seleniul, în rolul său vital în glutation peroxidază, afectează toate componentele sistemului imunitar, inclusiv dezvoltarea și exprimarea tuturor leucocitelor. Deficiența de seleniu duce la deprimarea funcției imune, în timp ce suplimentarea cu seleniu are ca rezultat creșterea și/sau restabilirea funcțiilor imune. S-a descoperit că deficitul de seleniu inhibă rezistența la infecții prin afectarea leucocitelor și a funcției timusului, în timp ce suplimentarea cu seleniu (100 până la 200 mcg/zi) s-a dovedit că stimulează leucocite și funcția timusului.50-53

Capacitatea suplimentării cu seleniu de a îmbunătăți funcția imunitară depășește cu mult restabilirea nivelurilor de seleniu la persoanele cu deficit de seleniu. De exemplu, într-un studiu, suplimentarea cu seleniu (200 mcg/zi) la indivizi cu concentrații normale de seleniu în sânge a dus la o îmbunătățire cu 118% a capacității limfocitelor de a ucide celulele tumorale și o creștere cu 82,3% a activității celulelor natural killer. în consecință, rata proliferării leucocitelor și diferențierii în forme capabile să omoare celulele tumorale și microorganismele. Regimul de suplimentare nu a produs modificări semnificative ale nivelurilor de seleniu din sânge ale participanților. Rezultatele au indicat că efectele de îmbunătățire a sistemului imunitar ale seleniului la oameni necesită suplimente peste aportul alimentar normal.

p ÎMBUNĂTĂREA FUNCȚIA TIMUSULUI

Poate cea mai eficientă metodă de restabilire a unui sistem imunitar sănătos este utilizarea măsurilor pentru îmbunătățirea funcției timusului. Promovarea activității optime a glandei timus implică următoarele:

Prevenirea involuției sau contracției timice prin asigurarea unui aport alimentar adecvat de nutrienți antioxidanti

Utilizarea nutrienților care sunt necesari în fabricarea sau acțiunea hormonilor timici

Antioxidanți

Glanda timus prezintă o dezvoltare maximă imediat după naștere. În timpul procesului de îmbătrânire, glanda timus suferă un proces de contracție sau involuție. Motivul acestei involuții este că glanda timus este extrem de susceptibilă la daunele radicalilor liberi și oxidative cauzate de stres, radiații, infecții și boli cronice.

Mulți pacienți cu funcție imunitară afectată, precum și afecțiuni asociate cu imunitate afectată (de exemplu, sindromul de oboseală cronică, cancer, sindromul imunodeficienței dobândite) experimentează o stare de dezechilibru oxidativ caracterizată printr-un număr mai mare de prooxidanți decât de antioxidanți în sistemele lor. Această situație este destul de dăunătoare funcției timusului. Unul dintre modalitățile principale prin care antioxidanții afectează sistemul imunitar, în special imunitatea mediată de celule, poate fi protejarea glandei timus de deteriorare. Nutrienții antioxidanti cei mai importanți pentru protejarea timusului includ carotenii, vitamina C, vitamina E, zincul și seleniul.

Nutrienți

Mulți nutrienți funcționează ca cofactori importanți în fabricarea, secreția și funcționarea hormonilor timici. O deficiență a oricăruia dintre acești nutrienți are ca rezultat scăderea acțiunii hormonului timic și afectarea funcției imunitare. Zincul, vitamina B6 și vitamina C sunt probabil cele mai importante. S-a demonstrat că suplimentarea cu acești nutrienți îmbunătățește funcția hormonilor timici și imunitatea mediată de celule.

Zincul este probabil mineralul critic implicat în funcția glandei timus și în acțiunea hormonului timusului. Zincul este implicat în aproape fiecare aspect al imunității. Când nivelurile de zinc sunt scăzute, numărul de

Celulele T sunt reduse, nivelurile hormonilor timici sunt mai scăzute și multe funcții WBC critice pentru răspunsul imunitar lipsesc grav. Toate aceste efecte sunt reversibile cu administrarea și absorbția adecvată a zincului.54,55

P BOTANICE

S-a demonstrat că multe plante medicinale au efecte antibacteriene, antivirale și imunostimulatoare. O discuție completă este în afara domeniului de aplicare al acestui capitol, dar, din fericire, mai multe substanțe botanice care îmbunătățesc imunitatea (de exemplu, Echinacea, Hydrastis canadensis și Panax ginseng), sunt discutate în profunzime în

Secțiunea 5. O plantă care va fi descrisă în această secțiune este rădăcina Astragalus membranaceus, un medicament tradițional chinezesc utilizat pentru infecțiile virale. Studiile clinice din China au arătat că este eficient atunci când este utilizat profilactic împotriva răcelii comune.56 De asemenea, sa demonstrat că reduce durata și severitatea simptomelor în tratamentul acut al răcelii comune, precum și că crește numărul de leucocite la persoanele cu leucopenie cronică.

Cercetările la animale au arătat că Astragalus funcționează aparent prin stimularea mai multor factori ai sistemului imunitar, inclusiv creșterea activității fagocitare a monocitelor și macrofagelor, creșterea producției de INF și a activității celulelor ucigașe naturale, îmbunătățirea activității celulelor T și potențarea altor mecanisme antivirale. La șoarecii imunodepresivi, sa descoperit că Astragalus inversează anomaliile celulelor T cauzate de ciclofosfamidă, radiații și îmbătrânire.58 Ca și în cazul echinaceei, polizaharidele conținute în rădăcina Astragalus membranaceus contribuie la efectele de îmbunătățire a sistemului imunitar.

Drojdie beta-glucani și ciuperci medicinale

Extractele și preparatele din drojdie de panificație și ciuperci medicinale precum maitake (Grifola frondosa), shiitake (Lentinus edodes), reishi (Ganoderma lucidum) și Cordyceps sinensis au efecte semnificative de îmbunătățire a sistemului imunitar. O mare parte din această activitate se datorează prezenței Ș-glucanilor. Numeroase studii in vitro, in vivo și clinice au arătat că drojdia și Ș-glucanii fungici activează leucocite prin legarea de receptori precum dectina-1 de pe membranele exterioare ale neutrofilelor, macrofagelor, celulelor ucigașe naturale și celulelor T citotoxice. reacție în lanț care duce la creșterea activității imune. Pe lângă creșterea capacității neutrofilelor și macrofagelor de a înghiți și distruge microbii, celulele canceroase și alte celule străine, legarea stimulează producția de proteine de semnalizare importante ale sistemului imunitar, cum ar fi IL-1, IL-2 și limfokinele. Acești activatori imunitari sporesc apărarea prin activarea celulelor imune.

Una dintre cele mai bine cercetate surse de Ș-glucan este Wellmune WGP, o particulă întreagă de glucan compusă din 1,3-1,6-Ș-glucan derivat din pereții celulari ai unei drojdii de panificație (Saccharomyces cerevisiae). Odată absorbit, Wellmune este preluat de macrofage și digerat în fragmente mai mici și eliberat lent în câteva zile. Fragmentele se leagă de neutrofile, prin receptorul 3 al complementului, și le sporesc activitatea. Începând cu 2011, au fost efectuate șase studii clinice dublu-orb cu Wellmune WGP, care demonstrează rezultate pozitive în reducerea semnelor, simptomelor, frecvenței și duratei infecțiilor respiratorii superioare. Într-un studiu efectuat pe alergători de maraton, Wellmune WGP a redus semnificativ simptomele infecției tractului respirator superior (de exemplu, durere în gât, nas înfundat etc.) la subiecții de testare. În plus, grupul Wellmune a raportat scoruri cu 22% mai mari în vigoare, reducerea cu 48% a oboselii, reducerea cu 38% a tensiunii și o reducere cu 38% a confuziei față de grupurile de control.61

Într-un studiu dublu-orb în timpul sezonului de răceală și gripă, comparativ cu grupul placebo, grupul Wellmune WGP a raportat: (1) nicio incidență a febrei în comparație cu 3,5

incidențe pe o perioadă de 90 de zile; (2) nu este nevoie să luați o „zi de boală” de la serviciu sau de la școală, comparativ cu 1,38 zile de muncă/școală ratate pentru grupul placebo; și (3) o creștere a sănătății generale, inclusiv a energiei fizice și a bunăstării emoționale.62

În cel mai recent studiu efectuat pe 122 de voluntari sănătoși, participanții care au luat zilnic 250 mg de Wellmune WGP timp de 12 săptămâni au raportat o reducere cu 58% a simptomelor infecției tractului respirator superior, în comparație cu persoanele care au luat un placebo. Acești subiecți au experimentat, de asemenea, îmbunătățiri ale nivelurilor de energie în comparație cu grupul placebo.63

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

O provocare majoră pentru clinicianul cu discernământ este să determine care dintre factorii precedenți este cheia pentru reactivarea sau susținerea sistemului imunitar al pacientului. Regimul prezentat aici este conceput ca o abordare generală și trebuie adaptat nevoilor specifice ale pacientului pentru a maximiza efectele dorite și a limita tratamentul inutil.

Măsuri generale

Odihnă (odihnă la pat mai bine).

Beți cantități mari de lichide (de preferință sucuri de legume diluate, supe și ceaiuri de plante).

Limitați consumul de zahăr simplu (inclusiv zaharuri din fructe) la mai puțin de 50 g/zi.

Suplimente

Formula multivitamine si minerale de mare potenta

Vitamina C, 500 până la 1000 mg la fiecare 2 ore

Bioflavonoide, 1000 mg/zi

Vitamina A, 2500 UI/zi, sau Ș-caroten 25.000 UI/zi

Vitamina D, 2000 UI/zi

Zinc, 30 mg/zi

Botanice

Toate dozele de substanțe botanice trebuie administrate de trei ori pe zi.

Echinacea spp.

Rădăcină uscată (sau sub formă de ceai), 0,5 până la 1 g

Plantă liofilizată, 325 până la 650 mg

Suc din porțiunea aeriană de Echinacea purpurea stabilizat în etanol 22%, 2 până la 3 ml

Tinctură (1:5), 2 până la 4 ml

Extract fluid (1:1), 2 până la 4 ml

Extract solid (pulbere uscată) (6,5:1 sau 3,5% echinacozidă),

150 până la 300 mg

Astragalus membranaceus

Rădăcină uscată (sau ca decoct), 1 până la 2 g

Tinctură (1:5), 2 până la 4 ml

Extract fluid (1:1), 2 până la 4 ml

Extract solid (pulbere uscată) (0,5% 4-hidroxi-3-metoxi izoflavonă), 100 până la 150 mg

Drojdie și ciuperci medicinale

Doza de Wellmune WGP utilizată în studiile clinice a fost de 250 mg de 1,3-1,6-Ș-glucan pe zi. Pentru maitake, doza se bazează pe greutatea corporală și conținutul de Ș-glucan exprimat ca fracție MD sau D (de obicei 0,5 până la 1,0 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală pe zi). Doza pentru shiitake și reishi se bazează pe nivelurile de dozare istorice ale ciupercilor uscate de 6 până la 9 g/zi.

REFERINȚE

Campeau S, Day HE, Helmreich DL, et al. Principiile psihoneuroendocrinologiei. Psihiatru Clin North Am. 1998;21: 259-276.

Olff M. Stresul, depresia și imunitatea: rolul stilurilor de apărare și de coping. Psihiatrie Res. 1999;85:7-15.

Padgett DA, Glaser R. Cum influențează stresul răspunsul imunitar. Trends Immunol. 2003;24:444-448.

Mulla A, Buckingham JC. Reglarea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal de către citokine. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 1999;13: 503-521.

Matalka KZ. Răspunsuri induse de neuroendocrine și citokine la minute, ore și zile de stres mental. Neuro Endocrinol Lett. 2003;24: 283-292.

Elenkov IJ. Glucocorticoizii și echilibrul Th1/ Th2. Ann NY Acad Sci. 2004;1024:138-146.

Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Gravenstein S, et al. Stresul cronic modifică răspunsul imun la vaccinul cu virusul gripal la adulții în vârstă. Proc Natl Acad Sci US A. 1996;93:3043-3047.

Burns VE, Carroll D, Drayson M, et al. Evenimentele de viață, stresul perceput și răspunsul anticorpilor la vaccinarea antigripală la adulții tineri și sănătoși. J Psihosom Res. 2003;55:569-572.

MacDonald CM. Un chicot pe zi îl ține pe doctor departe: umor terapeutic și râs. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2004;42:18-25.

Kusaka Y, Kondou H, Morimoto K. Stilul de viață sănătos este asociat cu o activitate mai mare a celulelor ucigașe naturale. Prev Med. 1992;21:602-615.

Nakachi K, Imai K. Influențe de mediu și fiziologice asupra activității celulelor ucigașe naturale umane în relație cu bunele practici de sănătate. Jpn J Cancer Res. 1992;83:789-805.

Morimoto K, Takeshita T, Inoue-Sakurai C, et al. Stilul de viață și starea de sănătate mintală sunt asociate cu activitățile celulelor ucigașe naturale și activate de limfokine. Sci Total Environ. 2001;270:3-11.

Heiser P, Dickhaus B, Opper C și colab. Modificările sistemului de apărare ale gazdei după privarea de somn sunt urmate de tulburări de dispoziție și de funcționare psihosocială. World J Biol Psihiatrie. 2001;2:89-94.

Marcos A, Nova E, Montero A. Modificările sistemului imunitar sunt condiționate de nutriție. Eur J Clin Nutr. 2003;57 (supliment 1):S66-S69.

Chandra RK. Nutriția și sistemul imunitar de la naștere până la bătrânețe. Eur J Clin Nutr. 2002;56(suppl 3):

S73-S76.

Chandra RK. Impactul stării nutriționale și al suplimentelor nutritive asupra răspunsurilor imune și a incidenței infecțiilor la persoanele în vârstă. Aging Res Rev. 2004;3:91-104.

Sanchez A, Reeser J, Lau H, et al. Rolul zaharurilor în fagocitoza neutrofilă umană. Am J Clin Nutr. 1973;26: 1180-1184.

Ringsdorf Jr WM, Cheraskin E, Ramsay Jr RR. Zaharoza, fagocitoza neutrofila si rezistenta la boli. Dent Surv. 1976;52:46-48.

Nauss K, Bernstein J, Alpert S și colab. Transformare deprimată a limfocitelor într-un sistem de cultură a sângelui întreg după ingestia orală de glucoză. Cercetare în nutriție. 1984;4:819-822.

Mann G. Ipoteza: rolul vitaminei C în angiopatia diabetică. Perspect Biol Med. 1974;17:210-217.

Mann G, Newton P. Transportul membranar al acidului ascorbic. Ann NY Acad Sci. 1975;258:243-252.

Marti A, Marcos A, Martinez JA. Obezitate și relații cu funcția imună. Obes Rev. 2001;2:131-134.

Hersoug LG, Linneberg A. Legătura dintre epidemiile de obezitate și bolile alergice: obezitatea induce scăderea toleranței imune? Alergie. 2007;62:1205-1211.

Waddell CC, Taunton OD, Twomey JJ. Inhibarea limfoproliferării prin plasmă hiperlipoproteinemică. J Clin Invest. 1976;58:950-954.

Dianzani M, Torrielli M, Canuto R, et al. Influența îmbogățirii cu colesterol asupra activității fagocitare a macrofagelor de șobolan. J Pathol. 1976;118:193-199.

De Simone C, Ferrari M, Lozzi A, et al. Vitamine și imunitate. II. Influența l-carnitinei asupra sistemului imunitar. Enzimol Acta Vitaminol. 1982;4: 135-140.

De Simone C, Ferrari M, Meli D, et al. Reversibilitatea de către l-carnitină a imunosupresiei induse de o emulsie de ulei de soia, glicerol și lecitină din ou. Arzneimittelforschung. 1982;32: 1485-1488.

Frank J, Witte K, Schrodl W, și colab. Alcoolismul cronic determină condiționarea dăunătoare a imunității înnăscute. Alcool Alcool. 2004;39:386-392.

Semba RD. Vitamina A, imunitate și infecție. Clin Infect Dis. 1994;19: 489-499.

Seifter E, Rettura G, Seiter J, et al. Acţiunea timotrofică a vitaminei A. Fed Proc. 1973;32:947.

Bendich A. Vitamina C și răspunsurile imune. Tehnologia alimentară. 1987;41: 112-114.

Scott J. Despre asemănările biochimice ale acidului ascorbic și interferonului. J Theor Biol. 1982;98:235-238.

Bendich A, Langseth L. Efectele asupra sănătății ale suplimentării cu vitamina C: o revizuire.

J Am Coll Nutr. 1995;14:124-136.

Jacob RA, Sotoudeh G. Funcția și statutul vitaminei C în bolile cronice. Nutr Clin Care. 2002;5:66-74.

Di Carlo G, Mascolo N, Izzo AA, et al. Flavonoide: aspecte vechi și noi ale unei clase de medicamente terapeutice naturale. Life Sci. 1999;65:337-353.

Kamen DL, Tangpricha V. Vitamina D și acțiuni moleculare asupra sistemului imunitar: modularea înnăscută și a autoimunității (recenzie). J Mol Med. 2010;88:441-450.

Hewison M. Vitamina D și sistemul imunitar: noi perspective asupra unei teme vechi. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39:365-379.

Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, et al. Funcțiile imunologice ale sistemului endocrin al vitaminei D. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2003;49:277-300.

Baeke F, Takiishi T, Korf H, et al. Vitamina D: modulator al sistemului imunitar. Curr Opin Pharmacol. 2010;10:482-496.

Maruotti N, Cantatore FP. Vitamina D și sistemul imunitar. J Reumatol. 2010;37:491-495.

Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM și colab. Vitamina D pentru tratamentul și prevenirea bolilor infecțioase: o revizuire sistematică a studiilor controlate randomizate. Endocr Pract. 2009;15: 438-449.

Kelleher J. Vitamina E și răspunsul imun. Proc Nutr Soc. 1991;50: 245-249.

Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, et al. Suplimentarea cu vitamina E și

Răspunsul imun in vivo la subiecții vârstnici sănătoși: un studiu controlat randomizat. JAMA. 1997;277:1380-1386.

Meydani SN, Leka LS, Fine BC, et al. Vitamina E și infecțiile tractului respirator la rezidenții în vârstă de azil de bătrâni: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2004;292:828-836.

Stockman J. Infecții și fier: prea mult lucru bun? Am J Dis Copil. 1981;135:18-20.

Hadden JW. Tratamentul deficitului de zinc este o imunoterapie. Int J Imunofarmacol. 1995;17:697-701.

Walker CF, Black RE. Zincul și riscul de boli infecțioase. Annu Rev Nutr. 2004;24:255-275.

Eby GA, Davis DR, Halcomb WW. Reducerea duratei răcelilor obișnuite cu pastile de gluconat de zinc într-un studiu dublu-orb. Agenți antimicrobieni Chemother. 1984;25:20-24.

Mossad SB, Macknin ML, Medendorp SV și colab. Pastile de gluconat de zinc pentru tratarea răcelii: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Ann Intern Med. 1996;125:81-88.

Kiremidjian-Schumacher L, Stotzky G. Seleniul și răspunsurile imune. Mediu Res. 1987;42:277-303.

Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, et al. Suplimentarea cu seleniu și funcțiile celulelor imune umane. II. Efect asupra limfocitelor citotoxice și a celulelor ucigașe naturale. Biol Oligoelem Res. 1994;41:115-127.

Roy M, Kiremidjian-Schumacher L, Wishe 60. HI, et al. Suplimentare cu seleniu

și funcțiile celulelor imune umane. eu.

Efectul asupra proliferării limfocitelor și asupra expresiei receptorului de interleukină 2. Biol 61. Oligoelem Res. 1994;41:103-114.

Broome CS, McArdle F, Kyle JA, et al. O creștere a aportului de seleniu îmbunătățește funcția imunitară și manipularea poliovirusului

la adulti cu statut marginal de seleniu. 62. Am J Clin Nutr. 2004;80:154-162.

Dardenne M, Pleau JM, Nabarra B, et al.

Contribuția zincului și a altor metale la activitatea biologică a factorului timic seric. Proc Natl Acad Sci US A. 63.

1982;9:5370-5373.

Bogden JD, Oleske JM, Munves EM, et al.

Zinc și imunocompetență la vârstnici: date de bază privind nutriția și imunitatea zincului la subiecții nesuplimentați. Am J Clin Nutr. 1987;46: 101-109.

Chang HM, dar PPH. Farmacologia și aplicațiile materiei medicale chinezești. Singapore: World Scientific; 1986: 1041-1046.

Zhao KS, Mancini C, Doria G. Îmbunătățirea răspunsului imun la șoareci prin extracte de Astragalus membranaceus. Imunofarmacologie. 1990;20: 225-233.

Chu DT, Wong WL, Mavligit GM. Imunoterapie cu plante medicinale chinezești. I. Restaurarea imună a reacției locale xenogene grefă-versus-gazdă la pacienții cu cancer prin Astragalus membranaceus fracționat in vitro. J Clin Lab Immunol. 1988;25:119-123.

Goodridge HS, Wolf AJ, Underhill DM. Recunoașterea beta-glucanilor de către sistemul imunitar înnăscut. Immunol Rev. 2009;230:38-50.

Infestarea cu protozoare intestinale și boli sistemice

Leo Galland, MD, FACP, FACN

P INTRODUCERE

Tractul gastrointestinal este cel mai mare organ de supraveghere imună din organism, găzduind două treimi din populația totală de limfocite.1 Celulele T reglatoare joacă un rol crucial în rândul limfocitelor care răspund la infestarea cu protozoare, astfel încât infestarea parazitară poate modifica mediul răspunsului imun, exercitând un impact major asupra răspunsurilor sistemice, inclusiv reactivitatea sistemului digestiv și reactivitatea imunologică în absența autoimunității. reclamaţii.3-7

p PROTOZOARE

Giardia spp.

Giardioza umană poate provoca astm bronșic,8,9 urticarie,10-14 artrită,5,14-17 și uveită18, probabil prin inducerea hipersensibilității imunologice. Urticaria indusă de Giardia a fost asociată cu imunoglobulina E (IgE) specifică anti-Giardia, care nu se găsește numai la pacienții cu simptome intestinale. Producția de IgE este asociată cu o activitate crescută a moleculelor de adeziune vasculară și intercelulară.19 Giardia poate provoca, de asemenea, boli sistemice prin malabsorbție sau pierdere de proteine, care pot apărea fără diaree.20 Deficit de fier,21,22 niveluri scăzute de caroten și folat23 și absorbția anormală a acidului folic și a vitaminei B,224-2 rezultă din acidul folic și vitamina A,224-2. giardioza și se adaugă la povara bolii, chiar și la pacienții care par bine hrăniți.25 Giardioza poate induce, de asemenea, creșterea excesivă a bacteriilor intestinale subțiri20,27 și candidoza jejunală28, fiecare dintre acestea putând cauza în mod independent simptome sistemice. G. lamblia poate acționa și ca vector pentru virusurile ARN dublu catenar.29

Giardioza a fost identificată la 61 din 218 pacienți consecutivi care s-au prezentat la clinica medicală a autorului cu o plângere principală de oboseală cronică.30 Simptomele pacienților cu și fără giardioză sunt prezentate în Tabelul 57-1. Giardioza a fost puternic asociată cu mialgie, slăbiciune musculară, sentimente asemănătoare gripei, transpirații, adenopatie și un diagnostic anterior de sindrom de disfuncție imunitară oboseală cronică (CFIDS). Vindecarea giardiozei a dus la eliminarea oboselii și a simptomelor „virale” asociate (mialgie, transpirații, senzații asemănătoare gripei) în 70% din cazuri și într-o anumită atenuare a oboselii în 18%. Asocierea dintre protozoarele intestinale și oboseala cronică la pacienții fără tulburări digestive proeminente poate să nu se limiteze la giardioză. Într-o prezentare nepublicată, autorul a raportat că 80% dintre pacienții cu diagnostic de CFIDS care au fost infectați cu protozoarul Blastocystis hominis au prezentat o îmbunătățire semnificativă a oboselii asociată cu tratamentul care a îndepărtat protozoarele din probele de scaun. indusă de presiune.32-34

Entamoeba histolytica

Infestarea cronică cu Entamoeba histolytica a fost asociată cu fenomene autoimune, inclusiv apariția de anticorpi la celulele epiteliale colonice35 și dezvoltarea colitei ulcerative după

vindecarea colitei amibiene.36 Reacțiile autoimune extraintestinale la amibiaza intestinală includ un caz de dezvoltare a anticorpilor antifosfolipide și sindrom deepvembol7 cu anticorpi antifosfolipide și sindromul vetrombol77. de poliartrită simetrică mimând reumatoida

TABELUL 57-1 Simptome sistemice ale pacienților cu sindrom de disfuncție imună de oboseală cronică

Modificat din Galland L, Lee M, Bueno H, et al. Infecția cu Giardia lamblia ca cauză a oboselii cronice. J Nutr Med 1990;2:27-32.

artrita.5,38'41 Diareea, poliartrita si anticorpii antinucleari circulanti s-au dezvoltat la un militar din Statele Unite puternic infestat cu Endolimax nana, o amiba presupusa nepatogena.42 Metronidazolul a inversat rapid toate anomaliile. Artrita amebiană poate fi un exemplu de reumatism parazitar, o poliartropatie inflamatorie produsă de complexe antigen-anticorp circulant.43,44 Sindromul Reiter (artrita, uveită și uretrită) a fost raportat ca o complicație a infecției cu alte două protozoare intestinale, Crypto'Cyclosporidium și 44'Cyclosporidium484'. cayetanensis a provocat, de asemenea, sindromul Guillain-Barre, o neuropatie autoimună severă.49

E. histolytica conține o lectină solubilă care este mitogenă pentru limfocitele T.50,51 Activarea celulelor T helper de către această lectină poate induce replicarea virusului imunodeficienței umane (HIV) in vivo. Într-un raport, proteina solubilă E. histolytica, deși nu este mitogenă în sine, a indus replicarea HIV în cultura de țesut a limfocitelor obținute de la trei din șapte bărbați cu infecție cronică cu HIV.52 Infecția cu E. histolytica și alți paraziți poate promova dezvoltarea sindromului de imunodeficiență dobândită la indivizii infectați cu HIV, asociate cu apariția epidemiologică preexistentă a infecției intestinale54. de sarcomul Kaposi în rândul bărbaților homosexuali din Statele Unite.55 Deși influența tratării infecției intestinale cu protozoare asupra evoluției infecției cu HIV nu a fost studiată sistematic, tratamentul infestării cu helminți intestinali a scăzut încărcătura virală HIV în rândul pacienților africani cu SIDA.56 Sinergismul dintre paraziții intestinali și alți limfotrofii a fost considerat o explicație patologică a burticiei limfotrofice7. leucemie și/sau limfom cu celule T la adulți.58

p CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

Infecția cu protozoare este de obicei diagnosticată cu examinarea scaunului; totuși, compararea rezultatelor microscopiei scaunului și a aspirației duodenale a arătat în mod constant că scaunul nu poate conține paraziți identificabili chiar și la apogeul giardiozei acute. abordare pe o bază rentabilă, având în vedere siguranța terapiilor medicale actuale.61 Un caz similar ar putea fi făcut pentru tratarea pacienților cu boli cronice cu risc crescut de infecție parazitară din cauza rezidenței, călătoriilor, practicilor sexuale sau contextului în care a apărut boala.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Artemisia annua

Numeroase substanțe naturale au activitate antiprotozoare. Cea mai studiată este Artemisia annua (dulce Annie sau qinghao), o plantă care dă lactona artemisinină (qinghaosu), care stă la baza unei noi clase de compuși antimalarici larg utilizați în Asia și Africa. Activitatea sa, cel puțin în tratamentul malariei simiene, este sporită prin administrarea concomitentă de ulei de ficat de cod și diminuată prin administrarea concomitentă de vitamina E. Artemisinina are toxicitate scăzută. Pe lângă activitatea sa antibiotică, stimulează macrofagele, o componentă importantă a răspunsului imun la infestarea cu protozoare.63 Artemisinina poate induce avortul dacă este administrată în timpul sarcinii.

Berberina

Alcaloidul berberina poate fi extras din rădăcinile mai multor specii de plante, în special Berberis aquifolium (struguri Oregon), rădăcină Hydrastis canadensis (goldenseal) și Coptis chinensis (fire de aur). Berberina are activitate protostatică și protocidă împotriva E. histolytica, G. lamblia și B. hominis.64'66 A demonstrat beneficii în tratamentul giardiozei la copii.67

Allium sativum și Juglans nigra

Allium sativum (usturoi) și Juglans nigra (nuc negru) au o istorie lungă de utilizare ca antimicrobiene. Alicina inhibă creșterea E. histolytica în cultură68 și poate fi responsabilă pentru activitatea antimicrobiană a usturoiului.69 Lipsesc studiile umane privind eficacitatea usturoiului și a nucii negre în tratamentul infecțiilor cu protozoare.

Mijlocul bacterian intestinal

Mediul bacterian intestinal poate fi important în tratamentul infestării cu protozoare, în special pentru organismele colonice precum E. histolytica. Tulpinile patogene de E. histolytica sunt capabile să evite liza atât prin căile clasice, cât și pe cele alternative ale complementului. Bacteriile intestinale, în special Escherichia coli, sunt necesare pentru rezistența la complement și pentru virulența amebiană.70 Gitler și Mirelman71 au sugerat că bacteriile ingerate au scăzut potențialul redox din parazit și au permis amibelor să scape de distrugerea de către enzimele oxidative. nepatogen până la invaziv prin cultivarea amebelor cu flora intestinală a pacienților care au fie boală invazivă, fie fără simptome. Tratamentul optim al infecției cu protozoare necesită nu numai administrarea de substanțe antimicrobiene, ci și strategii care vizează îmbunătățirea funcției factorilor de rezistență intestinală, cum ar fi IgA secretoare și funcția fagocitelor și crearea unui mediu bacterian care nu este prietenos cu paraziții.

P CONCLUZIE

Infestarea cu protozoare intestinale este o cauză semnificativ subrecunoscută a bolilor sistemice. Infestările nediagnosticate cu Giardia spp., E. histolytica și alte organisme au fost asociate cu diverse boli, cum ar fi artrita, astmul, sindromul Reiter, urticaria și uveita, CFIDS,

rata crescută de progresie a infecției cu HIV și o gamă largă de disfuncții sistemice, cum ar fi oboseala, malabsorbția musculară și deficiența musculară. Eradicarea eficientă a protozoarelor poate avea ca rezultat un răspuns clinic surprinzător de rapid și complet.

REFERINȚE

Targan SR, Kagnoff MF, Brogan MD, et al. Mecanisme imunologice în bolile intestinale. Ann Intern Med. 1987;106: 854-870.

Belkaid Y, Liesenfeld O, Maizels RM. A 99-a conferință Dahlem despre infecție, inflamație și tulburări inflamatorii cronice: inducerea și controlul celulelor T reglatoare în tractul gastrointestinal: consecințe pentru răspunsurile imune locale și periferice. Clin Exp Immunol. 2010;160:35-41.

Wilhelm RE. Urticarie asociată cu giardioza lamblia. J Alergie. 1958;28: 351-353.

Kennou MF, Jenayah S, Rekhis M, et al. Manifestarea cutanată a giardiozei: unele cazuri clinice. Arch Inst Pasteur Tunis. 1980;57:257-260: [franceză].

Galland L. Infecția cu protozoare intestinale este o cauză comună nebănuită a bolii cronice. J Advancement Med. 1989; 2: 529-552.

Pasqui AL, Savini E, Saletti M, et al. Urticarie cronică și infecție cu blastocystis hominis: raport de caz. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2004;8:117-120.

Giacometti A, Cirioni O, Antonicelli L, et al. Prevalența paraziților intestinali în rândul persoanelor cu boli alergice de piele. J Parasitol. 2003;89:490-492.

Di Prisco MC, Hagel I, Lynch NR, et al. Relație posibilă între boala alergică și infecția cu Giardia lamblia. Ann Alergie. 1993;70:210-213.

Lopez-Brea M, Sainz T, Camarero C, et al. Giardia lamblia asociată cu astm bronșic și anticorpi serici și diaree cronică la un copil cu giardioză. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1979;73:600.

Harris RH, Mitchell JH. Urticarie cronică datorată Giardia lamblia. Arch Dermatol Syphilol. 1949;59:587-589.

Webster BH. Infecția umană cu Giardia lamblia. Am J Dig Dis. 1958;3:64-71.

Dellamonica P, Le Fichoux Y, Monnier B, et al. Sindrom dizenteric și urticarie în giardioză. Nouv Presse Med. 1976;5:1913: [franceză].

Weisman BL. Infecția cu urticarie și Giardia lamblia. Ann Alergie. 1979;42:91.

Farthing MJ, Chong SK, Walker-Smith JA. Fenomene alergice acute în giardioză. Lancet. 1983;2:1428.

Goobar JP. Simptome articulare în giardioză. Lancet. 1977;1:1010-1011.

Woo P, Panayi GS. Artrita reactiva datorita infestarii cu Giardia lamblia.

J Reumatol. 1984;11:719.

Shaw RA, Stevens MB. Artrita reactivă a giardiozei: raport de caz. JAMA. 1987;258:2734-2735.

Carroll ME, Anast BP, Birch CL. Giardioza si uveita. Arch Oftalmol. 1961;65: 775-778.

Mahmoud MS, Salem AA, Rifaat MM. Giardioza umană ca etiologie a alergiei cutanate: rolul moleculelor de adeziune și interleukina-6. J Egipt Soc Parasitol. 2004;34:723-737.

Sherman P, Liebman WM. Enteropatie aparentă cu pierdere de proteine asociată cu giardioză. Am J Dis Copil. 1980;134: 893-894.

Gonen C, Yilmaz N, Yalcin M, et al. Randamentul diagnostic al biopsiilor duodenale de rutină în anemie cu deficit de fier: un studiu din Anatolia de Vest. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19:37-41.

Kasirga E, Gulen H, Simșek A, et al. Coexistența anemiei feriprive simptomatice și a hiperplaziei limfoide nodulare duodenale datorate giardiozei: raport de caz. Pediatr Hematol Oncol. 2009;26:57-61.

Brasitus TA. Paraziți și malabsorbție. Clin Gastroenterol. 1983;12:495-510.

Quihui-Cota L, Astiazărăn-Garcia H, Valencia ME, et al. Impactul Giardia intestinalis asupra statusului vitaminei A la școlari din nord-vestul Mexicului. Int J Vitam Nutr Res. 2008;78:51-56.

Astiazaran-Garcia H, Lopez-Teros V, Valencia ME, et al. Infecția cu Giardia lamblia și implicațiile ei pentru depozitele de vitamina A din ficat la școlari. Ann Nutr Metab. 2010;57:228-233.

Girard C, Dereure O, Blatiere V, et al. Deficit de vitamina A frinodermie asociată cu giardioza cronică. Pediatr Dermatol. 2006;23:346-349.

Tompkins AM, Wright SG, Drasar BS și colab. Colonizarea bacteriană a mucoasei jejunale în giardioză. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1978;72:33-36.

Naik SR, Rau NR, Vinayak VK, et al. Prezența Candida albicans în jejunul uman normal și Giardia lamblia infectat. Ann Trop Med Parasitol. 1978;72:493-494.

Den Hollander N, Riley D, Befus D. Imunologia Giardiei. Parasitol astăzi. 1988;4:124-133.

Galland L, Lee M, Bueno H, et al. Infecția cu Giardia lamblia ca cauză a oboselii cronice. J Nutr Med. 1990;2:27-32.

Galland L. Diagnostic și tratament centrat pe pacient pentru sindromul de oboseală cronică. Prezentat la sesiunea științifică anuală a Academiei Americane de Medicină a Mediului, Virginia Beach, VA, 7 octombrie 1994.

Katsarou-Katsari A, Vassalos CM, Tzanetou K, et al. Urticaria acută asociată cu forme amiboide ale Blastocystis sp. subtipul 3. Acta Derm Venereol. 2008;88:80-81.

Gupta R, Parsi K. Urticaria cronică datorată Blastocystis hominis. Australi

J Dermatol. 2006;47:117-119.

Cassano N, Scoppio BM, Loviglio MC, et al. Remisiunea urticariei de presiune întârziată după eradicarea Blastocystis hominis. Acta Derm Venereol. 2005;85: 357-358.

Salem E, Zaki SA, Moneim WA, et al. Autoanticorpi în colita amibiană. J Egipt Med Asoc. 1973;56:113-118.

Sturgess I, Greenfield SM, Teare J, et al. Colita ulcerativă care se dezvoltă după dizenteria amibiană la un pacient hemofilic cu SIDA. Intestin. 1992;33:408-410.

Korkmaz C, Harmanci E, Metintas I, et al. Sindromul antifosfolipidic asociat cu amibiaza intestinală. Scand J Infect Dis. 2001;33:938-940.

Zinneman HH. Zece cazuri de amebiază cu plângeri artritice. Am J Dig Dis. 1950;17:343-344.

Rappaport EM, Rossieu AX, Rosenblum LA. Artrita datorata amibiazei intestinale.

Ann Intern Med. 1951;34:1224-1231.

Kasliwal RM. Colon și boală. J Assoc Physicians India. 1970;18:739-744.

Singh IP, Das SK, Sharma P, et al. Anticorpi la Entamoeba histolytica la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Trop Gastroenterol. 1985;6:141-144.

Burnstein SL, Liakos S. Reumatismul parazitar care se prezintă ca artrită reumatoidă. J Reumatol. 1983;10:514-515.

Bocanegra TS, Espinoza LR, Bridgeford PH și colab. Artrita reactivă indusă de infestarea parazită. Ann Intern Med. 1981;94:207-209.

Solomons NW. Giardioza: implicații nutriționale. Rev Infect Dis. 1982;4: 859-869.

Cron RQ, Sherry DD. Sindromul Reiter asociat cu gastroenterita criptosporidală. J Reumatol. 1995;22:1962-1963.

Collings S, Highton J. Artrita reactivă cu criptosporidium. NZ Med J. 2004;117:1.

Sing A, Bechtold S, Heesemann J, et al. Sindromul Reiter în urma simptomelor prelungite ale infecției cu Cyclospora. Emerg Infect Dis. 2001;7:453-454.

Connor BA, Johnson EJ, Soave R. Sindromul Reiter în urma simptomelor prelungite ale infecției cu Cyclospora. Emerg Infect Dis. 2001;7:453-454.

Richardson Jr RF, Remler BF, Katirji B, et al. Sindromul Guillain-Barre după infecția cu Cyclospora. Nervul muscular. 1998;21:669-671.

Chen ZC, Herrmann F, Koleski F și colab. Factorul mitogenic pentru celulele T inductor/helper din extractele de Entamoeba histolytica. Acta Acad Med Wuhan. 1985;5:213-216.

Petri Jr WA, Ravdin JI. Tratamentul bărbaților homosexuali infectați cu Entamoeba histolytica. N Engl J Med. 1986;315:393.

Croxson S, Mildvan D, Mathews H, et al. Inducerea specifică antigenului Entamoeba histolytica a replicării virusului imunodeficienței umane. J Clin Microbiol. 1988;26:1304-1308.

Pearce RB, Abrams DI. Entamoeba histolytica la bărbații homosexuali. N Engl J Med. 1987;316:690-692.

Archer DL, Glinsman WH. Infecții enterice și alți cofactori în SIDA. Immunol Astăzi. 1985;6:292-294.

Abrams DI. Relația dintre sarcomul Kaposi și paraziții intestinali în rândul bărbaților homosexuali din Statele Unite. J Dobândiți Sindr. Imun Deficit. 1990;3:S44-S46.

Wolday D, Mayaan S, Mariam ZG, et al. Tratamentul viermilor intestinali este asociat cu scăderea încărcăturii virale plasmatice HIV. J Dobândiți Sindr. Imun Deficit. 2002;31: 56-62.

Burkitt DP. Descoperirea limfomului Burkitt. Cancer. 1983;51:1777-1786.

Tajima K, Tominaga S, Shimizu H, et al. O ipoteză privind etiologia leucemiei/limfomului cu celule T la adulți. Gann. 1981;72: 684-691.

Rosenthal P, Liebman WM. Studiu comparativ al examinărilor scaunelor, aspirației duodenale și Entero-Test pediatric pentru giardioză la copii. J Pediatr. 1980;96: 278-279.

Kamath KR, Murugasu R. Un studiu comparativ al patru metode de detectare a Giardia lamblia la copiii cu boală diareică și malabsorbție. Gastroenterol. 1974;66:16-21.

Muennig P, Pallin D, Sell RL și colab. Eficiența costurilor a strategiilor de tratare a paraziților intestinali la imigranți. N Engl J Med. 1999;340: 773-779.

Hien TT, White NJ. Qinghaosu. Lancet. 1993;341:603-608.

Tang W, Eisenbrand G. Medicamente chinezești de origine vegetală. Berlin: Springer-Verlag; 1992:159-174.

Kaneda Y, Torii N, Tanaka T, et al. Efectele in vitro ale sulfatului de berberină asupra creșterii și structurii Entamoeba histolytica, Giardia lamblia și Trichomonas vaginalis. Ann Trop Med Parasitol. 1991;85: 417-425.

Subbaiah TV, Amin AH. Efectul sulfatului de berberină asupra Entamoeba histolytica. Natură. 1967;215:527-528.

Yang LQ, Singh M, Yap EH și colab. Răspunsul in vitro al Blastocystis hominis împotriva medicinei tradiționale chineze. J Etnofarma- macol. 1996;55:35-42.

Gupte S. Utilizarea berberinei în tratamentul giardiozei. Am J Dis Copil. 1975;129: 866.

Mirelman D, Monheit D, Varon S. Inhibarea creșterii Entamoeba histolytica de către alicină, principiul activ din extractul de usturoi (Allium sativum). J Infect Dis. 1987;156:243-244.

Wright CW, Phillipson JD. Produse naturale și dezvoltarea de medicamente antiprotozoare selective. Phytother Res. 1990;4:127-139.

Wittner M, Rosenbaum RM. Rolul bacteriilor în modificarea virulenței

E. histolytica: studii ale amibelor din culturi axenice. Am J Trop Med Hyg. 1970;19:755-761.

Gitler C, Mirelman D. Factori care contribuie la comportamentul patogen al Entamoeba histolytica. Annu Rev Microbiol. 1986; 40:237-261.

Mirelman D, Bracha R, Chayen A, et al. Entamoeba histolytica: efectul condițiilor de creștere și al asociaților bacterieni asupra modelelor izoenzimelor și virulenței. Exp Parasitol. 1986;62:142-148.

CAPITOLUL 58

Maldigestia

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Digestia, absorbția și eliminarea adecvate sunt necesare pentru a obține beneficiile nutriționale din alimente. Orice întrerupere a acestor procese cauzează probleme de sănătate substanțiale și de obicei progresive în întregul corp. Acest capitol oferă o privire de ansamblu asupra disfuncției digestive și modalități de îmbunătățire a digestiei. Pentru tulburări specifice ale tractului digestiv (de exemplu, sindromul colonului iritabil, ulcere peptice, boală inflamatorie a intestinului, boala celiacă), vezi Secțiunea 6. Pentru informații despre diferitele proceduri de laborator pentru evaluarea funcției digestive (de exemplu, analiză cuprinzătoare a scaunului digestiv, evaluarea permeabilității intestinale, testul respirației pentru creșterea excesivă a bacteriilor intestinale subțiri), vezi Secțiunea 2.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Indigestie

Termenul de indigestie este adesea folosit de pacienti pentru a descrie o senzatie de gaz sau de plenitudine in abdomen. Poate fi folosit și pentru a descrie „arsuri la stomac". Într-un sondaj efectuat pe peste 20.000 de adulți din Statele Unite, prevalența globală a cel puțin 1 simptom gastrointestinal superior a fost raportată la 45% dintre cei chestionați (pe baza perioadei precedente de 3 luni); simptomele au inclus arsuri la stomac, sațietate precoce, pierderea poftei de mâncare și plenitudine postprandială (balonare).1 Aceste simptome de indigestie pot fi atribuite unui număr foarte mare de cauze, inclusiv nu numai creșterea secreției de acid, ci și scăderea secreției de acid și alți factori digestivi și enzime.

Indigestia este de obicei tratată cu antiacide sau medicamente care blochează acidul, fie alese de pacienți fără prescripție medicală, fie prescrise de medici. Utilizarea acestor agenți va crește în mod obișnuit pH-ul gastric peste 3,5, inhibând efectiv acțiunea pepsinei, enzima implicată în digestia proteinelor care poate fi iritante pentru stomac. Deși creșterea pH-ului poate reduce simptomele, de asemenea, afectează substanțial digestia proteinelor și disocierea mineralelor. În plus, modificarea pH-ului poate afecta negativ flora microbiană intestinală, inclusiv promovarea unei creșteri excesive a Helicobacter pylori. În cele din

urmă, majoritatea medicilor orientați către nutriție consideră că lipsa de acid, nu excesul, este adevăratul vinovat la majoritatea pacienților cu indigestie.

Conform sondajelor, majoritatea oamenilor folosesc antiacide pentru a ameliora simptomele esofagitei de reflux.2 Cu toate acestea, esofagita de reflux este cauzată cel mai adesea de supraalimentare, nu de producția excesivă de acid. Alte cauze comune sunt următoarele:

Obezitatea

Fumatul de tigari

Ciocolată

Alimente prajite

Băuturi carbogazoase

Alcool

Cafea

Acești factori fie cresc presiunea intraabdominală, fie scad tonusul sfincterului esofagian.

Arsurile cronice la stomac pot fi, de asemenea, un semn al unei hernie hiatale. Cu toate acestea, deși 50% dintre persoanele cu vârsta peste 50 de ani au hernii hiatale, doar 5% dintre pacienții cu hernii hiatale suferă de fapt de esofagită de reflux. Poate cel mai eficient tratament al esofagitei cronice de reflux și al herniilor hiatale simptomatice este de a

CASETA 58-1 Semne și simptome comune ale acidității gastrice scăzute

Balonare, eructații, arsuri și flatulență imediat după masă Un sentiment de „plinătate” după masă

Indigestie, diaree sau constipație

Alergii alimentare multiple

Greață după administrarea de suplimente

Mâncărime în jurul rectului

Unghii slabe, decojite și crăpate

Vase de sânge dilatate în obraji și nas

Acnee

Deficit de fier

Paraziți intestinali cronici sau floră anormală

Alimente nedigerate în scaun

Infecții cronice cu Candida

Gazoarea tractului digestiv superior

utilizați gravitația. Recomandarea standard este de a plasa pur și simplu blocuri de 4 inci sub stâlpii patului la capul patului pacientului. Această ridicare a capului este foarte eficientă în multe cazuri. O altă recomandare pentru vindecarea esofagului este folosirea lemnului dulce glicirizat.

Uleiul de mentă cu acoperire enterică s-a dovedit a fi foarte util în cazurile de dispepsie nonulceroasă și esofagită de reflux. Pentru mai multe informații, vezi Capitolul 105, Mentha piperita (Menta).

hipoclorhidrie

La pacientul cu indigestie cronică, mai degrabă decât să se concentreze pe blocarea procesului digestiv cu antiacide, abordarea naturală se concentrează pe sprijinirea digestiei. Deși se vorbește multe despre condițiile de hiperaciditate, o cauză mai frecventă a indigestiei este lipsa secreției de acid gastric. Multe simptome și semne sugerează afectarea secreției de acid gastric și o serie de boli specifice au fost asociate cu debit insuficient de acid gastric.3-13 Sunt enumerate în Casetele 58-1 și 58-2.

Mai multe studii au arătat că capacitatea de a secreta acid gastric scade odată cu vârsta.14-16 Unele studii au constatat o aciditate scăzută a stomacului la mai mult de jumătate dintre subiecții cu vârsta peste 60 de ani. Cea mai bună metodă de diagnosticare a lipsei de acid gastric este analiza gastrică Heidelberg (vezi capitolul 18).17 Wright18 a sugerat că răspunsul la o provocare cu bicarbonat în timpul analizei gastrice Heidelberg, nu doar pH-ul de repaus, a fost adevăratul test al capacității funcționale a stomacului de a secreta acid.

Deoarece analiza acidului gastric Heidelberg nu este disponibilă pe scară largă, un studiu clinic cu suplimente de acid clorhidric (HCl) poate fi utilizat așa cum este descris în Anexa 7.

Etiologie

Ca și boala ulcerului peptic, aclorhidria și hipoclorhidria au fost legate de creșterea excesivă a bacteriei H. pylori. Aproximativ 90% până la 100% dintre pacienții cu ulcer duodenal, 70% dintre pacienții cu ulcer gastric și aproximativ 50% dintre persoanele cu vârsta peste 50 de ani sunt pozitivi pentru H. pylori.19 Prezența H. pylori este determinată prin măsurarea nivelului de anticorpi împotriva H. pylori, precum și prin materialul de cultură sau saliva recoltat în sânge sau în saliva. ca măsurarea respirației pentru uree. Un test de respirație este, de asemenea, disponibil pentru evaluarea activității curente a H. pylori.

Se crede că debitul gastric scăzut predispune la colonizarea cu H. pylori, iar colonizarea cu H. pylori crește pH-ul gastric, creând astfel un scenariu de feedback pozitiv și crescând probabilitatea de colonizare a stomacului și a duodenului de către alte organisme. Pacienții cu H. pylori experimentează un răspuns exagerat la creșterea pH-ului cu terapia antisecretorie.21 Eradicarea H. pylori este asociată cu o revenire la aciditatea gastrică normală și raportul pepsinogenului.22

Deși abordarea tipică a medicinei convenționale este să se concentreze numai pe agentul infecțios, factorii obișnuiți de apărare a gazdei sunt la fel sau mai importanți. Din păcate, cercetările s-au concentrat pe eradicarea organismului și există puține informații despre factorii de protecție împotriva infecțioșii. Factorii de protecție propuși împotriva daunelor intestinale induse de H. pylori sunt menținerea unui pH scăzut și asigurarea unor mecanisme adecvate de apărare antioxidantă.23-25 Nivelurile scăzute de vitamina C și vitamina E și alți factori antioxidanti din sucul gastric par să ducă nu numai la progresia colonizării H. pylori, ci și să contribuie la formarea ulcerului, deoarece mecanismul prin care H. pylori este mai oxidativ, oxidativ și intestinal26. starea și producția de acid gastric par să explice observația că majoritatea persoanelor infectate cu H. pylori nu suferă de ulcer peptic sau cancer gastric; pentru mai multe informații despre abordările naturale pentru eradicarea H. pylori, vezi capitolul 198.

Un medicament natural care poate fi util împotriva H. pylori care nu este discutat în capitolul 198 este lactoferina bovină. Lactoferina exercită acțiune antimicrobiană cu spectru larg, deoarece s-a dovedit a fi eficientă în inhibarea creșterii protozoarelor, drojdiilor, bacteriilor și virușilor care cauzează boli. Mai importantă decât capacitatea sa de a ucide efectiv organismele este descoperirea că lactoferina previne atașarea organismelor cauzatoare de boli de celulele care căptușesc gura și întregul tract gastrointestinal. În același timp, lactoferina este un stimulent puternic al bacteriilor care promovează sănătatea, cum ar fi speciile Bifidobacteria și Lactobacillus. Prin prevenirea creșterii bacteriilor dăunătoare, promovând în același timp creșterea Bifidobacteriilor benefice, lactoferina ajută la dezvoltarea florei intestinale adecvate.

Tratamentul medical standard al infecției cu H. pylori este un curs de tratament de 1 sau 2 săptămâni numit terapie triplă. Aceasta implică administrarea a două antibiotice pentru a ucide bacteriile și a unui medicament supresor de acid. Pe baza rezultatelor studiilor clinice, lactoferina în monoterapie sau în combinație cu terapia triplă poate fi în curând tratamentul de elecție. Într-un studiu, 151 de pacienți testați pozitiv pentru H. pylori cu simptome de indigestie au primit fie terapie triplă în monoterapie, fie cu lactoferină. Starea H. pylori evaluată la 8 săptămâni după terminarea tratamentului a indicat o rată de eradicare de 95,9% pentru grupul care a primit lactoferină; celălalt grup a avut doar o rată de eradicare de 72,5%.27 Doza eficientă de lactoferină în această aplicație este de 300 mg/zi.

Insuficiență pancreatică

Cel mai sever nivel al insuficienței pancreatice exocrine (EPI) este observat în fibroza chistică. Următorul ca severitate este EPI asociat cu stadiile târzii ale pancreatitei. Aceste

cauze mai severe ale EPI sunt cel mai adesea ușor de recunoscut, dar cauzele EPI ușoare sunt mai insidioase și dificil de diagnosticat. Atât simptomele fizice, cât și testele de laborator pot fi utilizate pentru a evalua funcția pancreatică la pacienții la care se suspectează EPI ușor. Simptomele comune ale EPI sunt balonarea și disconfortul abdominal, gazele, indigestia și trecerea alimentelor nedigerate în scaun. Pentru diagnosticul de laborator, o analiză cuprinzătoare a scaunului și a digestive (discutate în capitolul 27) este destul de utilă. În plus, măsurarea concentrațiilor de elastază 1 fecală folosind un test imunosorbent legat de enzime este un test indirect acceptat al funcției pancreatice exocrine. Prezintă sensibilitate și specificitate mai mare pentru EPI decât determinarea chimotripsinei fecale și este comparabilă cu testele orale ale funcției pancreatice, cum ar fi testul pancreolauril.28

Suplimente cu enzime pancreatice

Produsele cu enzime pancreatice sunt un tratament eficient pentru EPI și sunt utilizate pe scară largă. Cele mai multe preparate comerciale sunt preparate din pancreas de porc proaspăt (adică pancreatină) (vezi capitolul 111 pentru o discuție completă).

Dozajul enzimelor pancreatice se bazează pe nivelul activității enzimatice a unui anumit produs, așa cum este definit de Farmacopeea Statelor Unite (USP). Un produs de enzimă pancreatică (pancreatină) 1x are în fiecare miligram nu mai puțin de 25 de unități USP de activitate amilază, nu mai puțin de 2,0 unități USP de activitate lipază și nu mai puțin de 25 de unități USP de activitate protează. Pancreatinei cu potență mai mare i se dă un număr întreg care indică puterea sa. De exemplu, un extract pancreatic nediluat cu putere completă care este de 10 ori mai puternic decât standardul USP ar fi denumit 10x USP. Produsele cu putere completă sunt preferate produselor cu pancreatină cu potență scăzută, deoarece produsele cu potență mai mică sunt adesea diluate cu sare, lactoză sau galactoză pentru a obține puterea dorită (de exemplu, 4x sau 1x). Doza recomandată pentru un produs cu enzime pancreatice 10x USP este de obicei de 350 până la 1000 mg de trei ori pe zi, imediat înainte de mese, când este utilizat ca ajutor digestiv și cu 10 până la 20 de minute înainte de masă sau pe stomacul gol când sunt dorite efecte antiinflamatorii.

Produsele enzimatice sunt adesea acoperite enteric, în primul rând pentru a proteja lipaza porcină mai fragilă. Cu toate acestea, unele studii au arătat că preparatele enzimatice fără acoperire enterică depășesc de fapt produsele cu acoperire enterică dacă sunt administrate înainte de masă (în scopuri digestive) sau pe stomacul gol (pentru efecte antiinflamatorii). În general, nu există o diferență semnificativă în răspunsul clinic la diferite forme de livrare a pancreatinei.29

Alternativele la pancreatina porcină includ plante (de exemplu, bromelaină, papaină etc.) și enzime extrase din diverși microbi sau drojdie (de exemplu, Aspergillus oryzae). Aceste enzime sunt mai rezistente la secrețiile digestive și au o gamă mai largă de activitate, inclusiv intervalul de pH (vezi Capitolul 71, Bromelaină și Capitolul 106, Preparate de enzime microbiene). Un studiu dublu-orb, încrucișat, la 17 pacienți cu EPI sever și steatoree, a comparat efectele unui preparat de enzime pancreatice neacoperite cu acoperire enterică

(360.000 lipază U/zi), un preparat cu enzimă pancreatică acoperită enteric (100.000 lipază U/zi) și a unui preparat de enzimă pancreatică lipază/zi zi).30 Toate cele trei preparate de tratament din ambele grupuri au produs o reducere semnificativă a greutății totale zilnice a scaunului și a excreției totale zilnice de grăsime fecală în comparație cu martorii. Este interesant de subliniat, totuși, că preparatul de enzime fungice a produs beneficii similare la trei sferturi din doza de enzimă pancreatică acoperită enteric și o cincime din doza preparatului de enzimă pancreatică neacoperită cu acoperire enterică.

REFERINȚE

Camilleri M, Dubois D, Coulie B, et al. Prevalența și impactul socioeconomic al tulburărilor gastrointestinale superioare în Statele Unite: rezultatele studiului US Upper Gastrointestinal. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3:543-552.

Graham DY, Smith JL, Patterson DJ. De ce oamenii aparent sănătoși folosesc tablete antiacide? Am J Gastroenterol.

1983;78:257-260.

Bray GW. Hipoclorhidria astmului în copilărie. QJ Med. 1931;24: 181-197.

Rabinowitch IM. Aclorhidria și semnificația sa clinică în diabetul zaharat. Am J Dig Dis. 1949;18:322-333.

Capper WM, Butler TJ, Kilby JO, et al. Litiază biliară, secreție gastrică și dispepsie flatulentă. Lancet. 1967;1:413-415.

Rawls WB, Ancona VC. Urticarie cronică asociată cu hipoclorhidrie sau aclorhidrie. Rev Gastroenterol. 1951;18:267-271.

Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Influența acidității gastrice asupra infecțiilor enterice bacteriene și parazitare: o perspectivă. Ann Intern Med. 1973;78:271-276.

De Witte TJ, Geerdink PJ, Lamers CB,

et al. Hipoclorhidrie și hipergastrinemie în artrita reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1979;38:14-17.

Ryle JA, Barber HW. Analiza gastrică în acnee rozacee. Lancet. 1920;2: 1195-1196.

Ayres S. Secretia gastrica in psoriazis, eczeme si dermatite herpetiforme. Arch Dermatol. 1929; iulie: 854-859.

Dotevall G, Walan A. Secreția gastrică de acid și factor intrinsec la pacienții cu hiper și hipotiroidism. Acta Med Scand. 1969;186:529-533.

Howitz J, Schwartz M. Vitiligo, aclorhidrie și anemie pernicioasă. Lancet. 1971;1:1331-1334.

Howden CW, Hunt RH. Relația dintre secreția gastrică și infecție. Intestin. 1987;28:96-107.

Rafsky HA, Weingarten M. Un studiu al răspunsului secretor gastric la vârstnici. Gastroenterol. 1947; mai: 348-352.

Davies D, James TG. O investigație asupra secreției gastrice a o sută de persoane normale de peste șaizeci de ani. BJM. 1930;i:1-14.

Baronul JH. Studii ale producției de acid bazal și de vârf cu un test de histamină crescut. Intestin. 1963;4:136-144.

Mojaverian P, Ferguson RK, Vlasses PH și colab. Estimarea timpului de rezidență gastrică a capsulei Heidelberg la om: efectul variației compoziției alimentelor. Gastroenterol. 1985;89:392-397.

Wright J. O propunere pentru testarea standardizată de provocare a capacității de secreție a acidului gastric folosind sistemul de radiotelemetrie al capsulei Heidelberg. J John Bastyr Col Nat Med. 1979;1:3-11.

Berstad K, Berstad A. Infecția cu Helicobacter pylori în boala ulcerului peptic. Scand J Gastroenterol. 1993;28:561-567.

Sarker SA, Gyr K. Mecanisme de apărare non-imunologice ale intestinului. Intestin. 1992;33:987-993.

Verdu EF, Armstrong D, Fraser R, et al. Efectul statusului Helicobacter pylori asupra pH-ului intragastric în timpul tratamentului cu omeprazol. Intestin. 1995;36:539-543.

Kato S, Matsukura N, Matsuda N, et al. Normalizarea nivelului pH-ului și a mucoasei gastrice după eradicarea H. pylori în restul stomacului. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(suppl 2):S258-S261.

Shibata T, Imoto I, Taguchi Y, et al. Secreția acidă ridicată poate proteja mucoasa gastrică de leziunile cauzate de amoniacul produs de Helicobacter pylori la pacienții cu ulcer duodenal. J Gastroenterol Hepatol. 1996;11:674-680.

Rokkas T, Papatheodorou G, Karameris A, et al. Infecția cu Helicobacter pylori și nivelurile de vitamina C ale sucului gastric: impactul eradicării. Dig Dis Sci. 1995;40:615-621.

Phull PS, Price AB, Thorniley MS și colab. Concentrațiile de vitamina E în stomacul și duodenul uman: corelație cu infecția cu Helicobacter pylori. Intestin. 1996;39:31-35.

Baik SC, Youn HS, Chung MH și colab. Creșterea leziunilor oxidative ale ADN-ului în mucoasa gastrică umană infectată cu Helicobacter pylori. Cancer Res. 1996;56:1279-1282.

Di Mario F, Aragona G, Dal Bo N, et al. Utilizarea lactoferinei bovine pentru eradicarea Helicobacter pylori. Dig Liver Dis. 2003;35:706-710.

Dominici R, Franzini C. Fecal elastase-1 as a test for pancreatic function: a review. Clin Chem Lab Med. 2002;40:325-332.

Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK și colab. Revizuire sistematică: eficacitatea și siguranța suplimentelor de enzime pancreatice pentru insuficiența pancreatică exocrină. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31:57-72.

Schneider MU, Knoll-Ruzicka ML, Domschke S, et al. Terapia de substituție a enzimelor pancreatice: efecte comparative ale pancreatinei microsferice convenționale și acoperite enteric și preparatelor de enzime fungice stabile la acid asupra steatorreei în pancreatita cronică. Hepatogas-troenterol. 1985;32:97-102.

Nutriție sportivă

Jade Teta, ND, CSCS și Keoni Teta, ND, LAc, CSCS

A deveni mai slab, mai rapid, mai puternic și a avea performanțe mai bune pentru mai mult timp, în timp ce rămâneți sănătoși, este speranța fiecărui atlet, de la războinicul de weekend până la profesioniștii de elită. Nutriția sportivă se referă la stimularea performanței, recuperarea de la stres, dezvoltarea rapidă a abilităților și menținerea compoziției corporale optime pentru sport. În acest capitol vom acoperi problemele pertinente legate de nutriția sportivă, inclusiv suplimentarea pentru performanță, fitness și pierderea grăsimilor.

P NUTRIȚIE ȘI PERFORMANȚĂ

Nutriție de performanță și pierdere de grăsime

Înainte de a începe discuția despre nutriția sportivă, este util să acoperim subiectul compoziției corporale. Excelența și participarea la sport au mult de-a face cu atingerea și menținerea unei compoziții corporale ideale. Sportivii caută să optimizeze raportul corect dintre țesutul muscular și greutatea grăsimii care să permită cel mai bun avantaj de performanță în sportul lor. De multe ori, simpla participare la sport îmbunătățește compoziția corporală. Cu toate acestea, atunci când nu o face, un atlet poate, uneori, să caute să crească masa musculară sau să-și scadă greutatea grăsimilor. În plus, pasionatul mediu de sport recreațional, care nu este implicat în partea competitivă a atletismului, va adopta

adesea obiceiurile alimentare ale sportivilor de elită în sportul la care participă. Acesta poate fi un punct de confuzie.

„Paradigma glicogenului” este un mod de a gândi la performanța sportivă care urmărește să maximizeze stocarea zahărului muscular. Acesta, se crede, este cel mai bun mod de a crește intensitatea antrenamentului, de a accelera recuperarea și de a îmbunătăți performanța. Această dogmă a glicogenului a dus la confuzie pentru sportivi și pasionații de exerciții fizice în ceea ce privește exercițiile optime pentru îmbunătățirea compoziției corporale. Se știe de ceva timp că maximizarea stocării de glicogen crește performanța sportivilor de anduranță. Într-un studiu din 1991, Wagenmakers et al1 au arătat acest efect în mod concludent. Cu toate acestea, acest studiu a arătat, de asemenea, o asociere negativă directă între stocarea glicogenului și arderea grăsimilor. Alte studii au arătat că exercițiile fizice efectuate într-o stare de epuizare în glicogen pot avea beneficii pentru creșterea pierderii de grăsime.2-4

Această informație are consecințe pentru sportivi și războinici de weekend. Uneori, pierderea de grăsime este scopul cheie al unui atlet. Când acest lucru devine cazul, poate fi important să modificați filosofia centrată pe glicogen de a maximiza performanța la o abordare care se concentrează în schimb pe pierderea de grăsime. Practicienii din domeniul sănătății care lucrează cu sportivii și populația generală ar fi înțelept să-și amintească asocierea pozitivă a glicogenului cu performanța și asocierea negativă cu pierderea de grăsime.

Preocupări legate de dietă pentru sportivi

Nutriția pentru performanța la exerciții implică alimentarea organismului pentru performanță. Acest lucru necesită resurse energetice optime pentru a compensa cheltuiala calorică în timpul exercițiilor fizice. Activitățile sportive pot folosi resurse semnificative. Exercițiile de mare intensitate zilnică pot arde de la 600 la 1200 de calorii/zi.5-8 Sportivii de elită, cum ar fi cicliștii profesioniști, pot arde până la 12.000 de calorii/zi, necesitând un aport caloric compensator mare. Nevoile calorice atât de ridicate pot fi extrem de greu de obținut prin alimente.5-12 Acest lucru face necesară suplimentarea sportivilor care urmează un antrenament intens.

Furnizorii de servicii medicale care consiliază sportivii cu privire la nutriție trebuie să țină cont de multe lucruri. Pe lângă problemele calorice descrise, există și alte probleme.

Mulți sportivi care suferă stresul intens de antrenament pot experimenta pierderea poftei de mâncare, mai ales după exerciții intense.13 Sportivii sunt adesea sub constrângerile unor programe strânse de competiție și cerințe de călătorie care pot întrerupe mesele programate. Având în vedere programele de antrenament deja strânse, sportivii pot deveni rapid copleșiți de considerentele legate de mâncare.

Pentru a ține seama de aceste probleme, sportivii implicați în antrenamente intense ar trebui să depună eforturi pentru a se asigura că mușchiul nu este pierdut și greutatea este menținută. Aceasta înseamnă să consumați mese bogate în calorii și gustări care sunt

convenabile pentru stilul de viață al unui sportiv. Deși trebuie subliniate alimentele reale și integrale, va fi adesea necesară utilizarea de batoane proteice, shake-uri înlocuitoare de masă, băuturi cu electroliți și suplimente nutritive cu vitamine și minerale. Sportivii ar trebui să mănânce între patru și șase mese pe zi și ar trebui să mănânce la intervale de timp constant. Timpul mesei și gustare în jurul antrenamentului este, de asemenea, un aspect important pentru a reumple energia și pentru a ajuta la refacere.13 Este important de înțeles că, fără echilibrul caloric, multe ajutoare de antrenament de susținere nu vor oferi prea multe avantaje.

Proporții de macronutrienți

Pe lângă considerațiile calorice ale sportivilor, echilibrarea raportului de proteine, grăsimi și carbohidrați este de asemenea importantă. Indivizii activi din punct de vedere recreativ sunt de obicei sfătuiți să consume de la 45% până la 55% carbohidrați, 10% până la 15% proteine și 25% până la 35% grăsimi.5-8 Nevoile de macronutrienți ale sportivilor pot depăși cu mult aceste cifre. Necesarul de carbohidrați pentru sportivi poate crește cu până la 10% pentru a reumple și a maximiza stocarea glicogenului hepatic și muscular. Deoarece nivelurile mai mari de carbohidrați pot fi greu de consumat, pot fi luate în considerare sucurile de fructe, batoanele energetice și alte alimente comode.

Cercetările legate de aportul de carbohidrați la sportivi arată că ar putea exista ceea ce numim un „punct de vârf al carbohidraților."7 Acesta este un nivel de carbohidrați dincolo de care încetează să mai existe un avantaj de performanță. Cercetările sugerează că organismul poate arde 1 până la 1,1 g de carbohidrați pe minut, în valoare de aproximativ 60 g de carbohidrați pe oră de exercițiu.7 Harger-Domitrovich și colab.14 au arătat că aproximativ 50 g de carbohidrați pentru un individ de 165 lb este aportul optim de carbohidrați pentru sportivi. Aceasta înseamnă 0,27 g de carbohidrați necesari pe kilogram de greutate corporală în fiecare oră în timpul exercițiilor fizice.

De asemenea, este interesant de observat că nu toți carbohidrații sunt creați la fel. Cercetările sugerează că zaharurile compuse în principal din glucoză (maltoză, maltodextrină și alte polizaharide) sunt arse cu o rată mai mare în comparație cu zahărul neglucozat (fructoză, galactoză etc.). Combinațiile acestor zaharuri par a fi cele mai avantajoase.7 Evaluarea surselor de carbohidrați cu privire la raporturile relative ale acestor zaharuri poate fi înțeleaptă. Raportul glucoză/fructoză de aproape 1:1 pare optim.

Proteină

Proteinele reprezintă aproximativ jumătate din greutatea uscată a corpului uman și sunt al doilea cel mai abundent compus din organism după apă. Cercetări recente privind aportul de proteine au arătat că sportivii necesită de două ori sau mai mult din aportul zilnic de referință.7,15-20 Acum se recomandă ca sportivii implicați în antrenament de volum foarte mare să consume între 0,7 și 0,9 g de proteine pe kilogram de greutate corporală pe zi. Aceasta înseamnă între 115 și 150 g de proteine pe zi pentru un atlet de 165 lb. Aceasta ar fi echivalentul a aproximativ cinci până la șapte porții de 3 oz de pui, pește sau alte proteine

slabe pe zi. Considerațiile legate de proteine sunt deosebit de importante pentru sportivii de anduranță care sunt mai susceptibili la malnutriția proteică din cauza mediului hormonal catabolic creat de sportul lor.20"22.

Nu toate proteinele sunt la fel. Conținutul de aminoacizi al surselor de proteine poate varia și are o influență directă asupra calității. Diferite tipuri de proteine pot fi descrise ca proteine rapide sau proteine lente.23, 24 Proteinele lente sunt digerate mai uniform și durează mai mult pentru procesare. Proteinele rapide sunt digerate mai rapid și permit aminoacizilor să fie rapid disponibili pentru organism. Sursele tipice de proteine rapide și lente sunt zerul și, respectiv, cazeina. Furnizorii de asistență medicală care lucrează cu sportivi ar putea dori să se uite la proteinele lente ca opțiuni bune de masă, în timp ce proteinele rapide pot fi opțiuni excelente pentru a ajuta performanța și recuperarea, sincronizându-le pentru aportul înainte și după exercițiu. Cele mai bune surse de proteine sunt grăsimile scăzute și au o valoare biologică ridicată cu proporții optime de aminoacizi. Aceste surse includ carnea de pui fără piele, carnea slabă de vită, peștele, albușurile de ou, laptele degresat, carnea slabă de porc și proteinele suplimentare din lapte cazeină și zer.

Societatea Internațională de Nutriție Sportivă și-a publicat poziția privind aportul de proteine în 2007, subliniind următoarele puncte25: (1) persoanele foarte active ar trebui să consume între 1,4 și 2 g de proteine pe kilogram de greutate corporală; (2) îngrijorarea că aportul de proteine din acest interval este nesănătos este nefondată;

ar trebui făcute încercări de a obține proteine din alimente integrale, dar proteinele suplimentare sunt o metodă sigură și viabilă de aport de proteine;

sincronizarea aportului de proteine înainte și după exercițiu poate avea beneficii, inclusiv recuperarea îmbunătățită și dezvoltarea masei musculare; și (5) anumite proteine, cum ar fi aminoacizii cu lanț ramificat (BCAA) s-au dovedit a fi benefice pentru creșterea ratei sintezei proteinelor, scăderea descompunerii proteinelor și creșterea recuperării în urma exercițiilor fizice.6 Indivizii care fac exerciții necesită mai multe proteine decât omologii lor sedentari.

Grăsime

Aportul de grăsimi pentru sportivi are câteva considerații importante și depinde de obiectivele sportivului și de starea de antrenament. În general, recomandările atleților în ceea ce privește grăsimile ar trebui să fie la sau puțin mai mari decât omologii lor non-atleți sedentari.7 S-a demonstrat că antrenamentul atletic cu volum mare scade concentrațiile de testosteron, iar scăderea aportului de grăsimi poate exacerba acest efect.26-28 Cele mai multe cercetări sugerează că sportivii ar trebui să-și mențină aportul de grăsimi din alimentație la aproximativ 30% din calorii. Cu toate acestea, sportivii de ultra-anduranță, în special, pot merge mult mai sus. S-a demonstrat că sportivii care urmează regimuri de antrenament foarte intense tolerează în siguranță și beneficiază de dietele care conțin până la 50% din totalul de calorii din grăsimi.29 După cum sa menționat anterior, pierderea în greutate este ocazional o preocupare pentru sportivi. În aceste cazuri, o dietă cu conținut

scăzut de grăsimi poate fi recomandabilă, cercetările sugerând o dietă de 0,25 până la 0,5 g de grăsime pe kilogram pe zi.30 Calitatea grăsimilor este, de asemenea, o preocupare. Raportul de acizi grași polinesaturați W-6/W-3 poate fi o preocupare în funcția sistemului imunitar și răspunsurile inflamatorii. Aportul de grăsimi saturate poate fi, de asemenea, asociat cu răspunsuri mai optime de testosteron.28 Având în vedere aceste considerații despre grăsimi și înțelegerea emergentă a funcției diferite a grăsimilor, este înțelept ca sportivii să consume o gamă largă de grăsimi alimentare, cu un ochi special către echilibrarea raportului W-3/W-6.

Performanță, recuperare și sincronizare a nutrienților

Sportivii și cei care lucrează cu ei pot beneficia foarte mult de înțelegerea modului de a programa mesele pentru performanță și recuperare. Când vine vorba de nutriția de performanță, este util să ne gândim mai întâi la maximizarea capacității de stocare (adică, umplerea rezervelor de glicogen hepatice și musculare) și la antrenamentul alimentat (adică, a avea nutrienți consumați mai recent pentru a alimenta exercițiile). iar concurența ar trebui să țină cont de acest lucru. Antrenamentele de dimineață sau competiția vor beneficia de strategiile de încărcare pe timp de noapte, în timp ce competițiile și antrenamentele de după-amiază vor beneficia de strategiile de încărcare dimineața. S-a demonstrat că un agitat ușor de carbohidrați și proteine cu aproximativ 45 de minute (30 până la 60 de minute) înainte de activitate s-a dovedit că îmbunătățește performanța către sfârșitul activității de intensitate ridicată. Includerea proteinelor servește, de asemenea, la economisirea țesutului muscular prin scăderea nevoii organismului de a-și canibaliza propriul țesut muscular.32,166.

Deși sesiunile de exerciții de mai puțin de o oră nu necesită strategii speciale de nutriție sau hidratare, sesiunile de exerciții care durează mai mult sunt necesare. Strategiile care gestionează cerințele nutriționale pre, post și în cadrul antrenamentului pot ajuta în mod dramatic performanța și recuperarea. Aici este locul în care soluțiile electrolitice și băuturile pentru sport consumate înainte și în timpul efortului au un rol important. Aceste băuturi pot ajuta la prevenirea scăderii zahărului din sânge, la optimizarea hidratării, la înlocuirea mineralelor pierdute și la reducerea suprimării imunitare care apare după un exercițiu intens de lungă durată.33,34 Se recomandă o băutură de carbohidrați de 6% până la 8% cu un amestec egal de glucoză și fructoză luată la fiecare 20 de minute în timpul exercițiilor fizice. de stocare de glicogen după exercițiu.13,33,36,37 Cercetările sugerează că consumul a aproximativ 20 g dintr-o sursă bogată de aminoacizi esențiali (de exemplu, proteina din zer) combinat cu 40 g dintr-o sursă bună de glucoză (de exemplu, suc de struguri) luate cu 40 de minute înainte de exercițiu poate fi util și în decurs de 3 ore după exercițiu poate îmbunătăți performanța și ajuta la recuperarea. Adăugarea unei cantități mici de grăsime poate fi de asemenea utilă în stabilizarea nivelului de glucoză din sânge.36

După exerciții fizice există o oportunitate unică de a alimenta organismul pentru recuperare. În această „fază de recuperare” strategiile nutriționale trebuie instituite cât mai curând posibil și cel puțin în primele 30 de minute de la încetarea exercițiului. O băutură combinată cu proteine carbohidrați care conține aproape un raport de 3:1

carbohidrați/proteine în decurs de 3 ore după antrenament pare să ofere beneficii de recuperare mai mari decât cantități mai mici de carbohidrați.

Majoritatea sportivilor își vor reduce antrenamentul cu o treime până la jumătate cu 2 până la 5 zile înainte de eveniment. În acest timp, poate fi benefic să consumați zilnic 200 până la 300 de grame de carbohidrați în plus. S-a demonstrat că această tehnică maximizează stocarea glicogenului înainte de eveniment și îmbunătățește performanța.36

Apă

Cu ușurință cel mai benefic ajutor ergogenic este apa. Lucrul pentru a preveni deshidratarea în timpul exercițiilor este unul dintre cele mai utile eforturi pentru îmbunătățirea performanței la efort. Exercițiile fizice intense pot duce la pierderi semnificative de apă prin transpirație. Când acest lichid nu este înlocuit, performanța atletică va avea de suferit. O pierdere de 2% apă prin transpirație poate afecta capacitatea de a concura, iar o pierdere de 4% poate duce la incapacitatea corpului de a se răci în timpul exercițiului39. Sportivii pot pierde 1 până la 2 L de transpirație prin exerciții fizice pe oră. Din păcate, sportivii nu se pot baza pe percepția setei pentru a regla echilibrul fluidelor.39 Există mai multe modalități obiective prin care sportivii pot măsura pierderile de lichide.39 O modalitate de a asigura o recuperare adecvată a hidratării este ca atleții să se cântărească înainte și după exercițiu și să bea 3 căni de lichide pe kilogram de greutate pierdută prin exercițiu. În timpul exercițiilor intense, sportivii ar trebui să consume 1 până la 2 L de apă sau glucoză și/sau băutură cu electroliți pe oră.39,40

Vitamine și minerale

Acum este recomandat de majoritatea organizațiilor medicale ca o doză mică de multivitamine să fie consumată zilnic pentru a asigura o stare optimă a vitaminei.7,41 Puține, dacă există, vitamine și minerale s-a demonstrat în mod concludent în cercetare că au vreun beneficiu de performanță. Cu toate acestea, starea nutrițională a unui atlet poate afecta calitatea performanței, antrenamentului și recuperării.7,41-44 Atunci când iau în considerare suplimentarea cu vitamine și minerale pentru sportivi, practicienii din domeniul sănătății ar trebui să își vadă recomandările în contextul adecvării nutrienților. Sportivii pot fi mai sensibili la insuficiențe de vitamine și minerale, având în vedere problemele menționate anterior privind nutriția și potențialele deficite calorice. Deși este posibil să nu existe beneficii directe asupra performanței, multe vitamine și minerale ajută la recuperare și sprijin.7,41-44

Vitamina C și zincul, în special, au cercetări bune care sugerează o îmbunătățire a sistemului imunitar în timpul perioadelor intense de antrenament.7 Vitaminele C și E, împreună cu alți nutrienți antioxidanti, pot, de asemenea, proteja sportivii de daune oxidative excesive, care ar putea duce și la suprimarea imunității.7

Deficiențele minerale sunt deosebit de problematice pentru sportivi. Restabilirea oricăror deficiențe de minerale poate ajuta la performanță.7 Anumite minerale pot oferi, de asemenea, beneficii pentru optimizarea performanței. Calciul este un mineral care poate

ajuta sportivii. Deși nu există dovezi că suplimentarea cu calciu îmbunătățește performanța, la niveluri de supliment de aproximativ 1000 mg/zi s-a demonstrat că ajută sportivii susceptibili la osteoporoză, precum și îmbunătățește compoziția corporală.45,46 Suplimentarea cu fosfor poate avea efecte ergogenice atunci când este suplimentată sub formă de fosfat de sodiu, dar nu și alte forme (fosfat de calciu, fosfat de potasiu etc.47). sunt 4000 mg/zi (1 gram fosfat de sodiu dodecahidrat tribazic de 4 ori/zi) timp de 3 zile pentru îmbunătățirea rezistenței. Aportul de sodiu are beneficii pentru antrenamentul la căldură și reduce riscul de hiponatremie.48 Cu majoritatea mineralelor, ca și în cazul vitaminelor, beneficiul real pentru sportivi vine atunci când deficiențele identificate sunt corectate. Restabilirea stării de vitamine și minerale la niveluri optime poate ajuta la performanța exercițiului.7,41-44

În acest sens, vitamina D este o considerație specială. Deficitul de vitamina D este acum epidemic, iar sportivii au aceleași rate de deficiență ca și restul publicului.49, 50 Într-un studiu al gimnastelor de elită, 77% s-au dovedit a avea niveluri de vitamina D mai mici de 35 ng/mL, iar o treime completă avea niveluri mai mici de 10 ng/mL. alergători), această constatare a fost deosebit de îngrijorătoare și subliniază nevoia sportivilor de a asigura un statut adecvat de vitamina D.

Deși suplimentarea cu vitamina D la cei cu suficientă vitamina D nu pare să mărească performanța, terapia cu vitamina D administrată sportivilor cu deficit poate îmbunătăți performanța.51, 52, 53 Vitamina D este cunoscută pentru rolul său în metabolismul osos. Faptul că mușchiul scheletic are receptori de vitamina D nu este cunoscut în mod obișnuit. Încă din anii 1930, au existat numeroase rapoarte despre efectele benefice ale terapiei cu ultraviolete asupra performanței atletice.53,54 Există, de asemenea, studii care sugerează că sezonul antrenamentului face diferența. Unul dintre aceste studii a arătat că antrenamentul în lunile de vară creează câștiguri mai mari decât același volum de antrenament toamna sau iarna, în ciuda aceluiași stimul.54

Atât la persoanele în vârstă, cât și la persoanele mai tinere, starea adecvată a vitaminei D afectează funcția neuromusculară și poate avea o relație specifică cu menținerea fibrelor musculare de tip 2 cu contracție rapidă.49,51,53,55,56 într-un studiu efectuat pe sportivii adolescenți, deficiența de vitamina D a scăzut puterea și forța musculară.57 Nivelurile de vitamina D sunt, de asemenea, legate de oboseală, mialgie și motivație redusă. Studiile la adulții în vârstă au arătat că nivelurile de vitamina D au fost corelate cu tendința de a cădea.58 O meta-analiză a nivelurilor de vitamina D a arătat o reducere cu 20% a riscului de a scădea la cei cu niveluri mai mari.59 Acest lucru s-a datorat probabil capacității vitaminei D de a îmbunătăți viteza de reacție, echilibrul și performanța neuromusculară. O mare parte din aceasta poate fi explicată prin capacitatea vitaminei D de a ajuta la menținerea și chiar la construirea fibrelor musculare de tip 2.

Sportivii trebuie testați pentru nivelurile de vitamina D cu un test de laborator cu 25-hidroxi vitamina D seric cu o țintă între 50 și 100 ng/mL. Dacă se constată că acestea sunt insuficiente, este recomandabilă o combinație de suplimente și expunere la soare. Pentru restabilirea rapidă a nivelurilor adecvate de vitamina D, s-a demonstrat că 50.000 UI de

vitamina D pe săptămână timp de 12 săptămâni ameliorează simptomele deficienței de vitamina D. Dozele de întreținere cuprinse între 1000 și 10.000 UI/zi, în funcție de expunerea la soare și de latitudinea de viață, ar trebui, de asemenea, luate în considerare pentru a preveni deficiențele.

p EVALUARE

Evaluări de laborator pentru nutriția sportivă

Deficiențele de nutrienți pot afecta multe aspecte ale performanței fizice, refacerii și funcției imunitare. Sportivii, din cauza creșterilor impuse de metabolism, pot prezenta un risc crescut de deficiențe de nutrienți. Testarea serului este un instrument de încredere și util pentru diagnosticarea deficiențelor severe de nutrienți, dar poate fi inadecvat pentru anumite vitamine și minerale.60 Prin urmare, este util pentru cei care lucrează cu sportivii să aibă instrumente mai funcționale pentru evaluarea nevoilor metabolice și nutriționale.

Testarea sângelui pentru niveluri nutriționale poate induce în eroare. Concentrațiile serice de nutrienți sunt strâns reglate de organism și pot fluctua în funcție de aportul recent. În plus, unele vitamine și minerale se găsesc aproape în întregime intracelular. După cum au afirmat Lord și Bralley în manualul lor Laboratory Evaluations for Integrative and Functional Medicine, „din diferite motive specifice fiecărei vitamine, este posibil ca un individ să aibă niveluri normale serice ale unei vitamine în timp ce prezintă semne de insuficiență pentru acea vitamină din cauza lipsei unei concentrații intracelulare adecvate pentru a satisface cerințele metabolice ale celulelor, 60 este posibil ca serul să nu fie cel mai bun pentru starea nutrițională a acestor factori.”60 toți nutrienții. Există acum o serie de analize de laborator care pot oferi mai multe evaluări funcționale ale stării de nutriție.60 Cele care pot fi cele mai benefice sunt profilurile hormonilor suprarenali (cortizol și dehidroepiandrosteron [DHEA]), testarea acidului organic și analiza nutrienților intracelulari.

Testarea hormonilor suprarenalieni

Analiza hormonilor suprarenalii cortizol și DHEA poate oferi o perspectivă asupra stării de antrenament și dacă un atlet poate fi supraantrenat sau supra-ajuns.61-63 Cortizolul și DHEA oferă o bună indicație a echilibrului catabolic versus anabolic în organism, precum și adaptarea neuroendocrină la stres. Testul este simplu și neinvaziv, implicând colectarea salivară în patru momente în timpul zilei (dimineața, prânzul, seara și noaptea). În funcție de laborator, testul de cortizol și DHEA poate oferi și markeri ai funcției imune, cum ar fi imunoglobulina-A. Toate aceste măsuri sunt importante pentru sportivii care doresc să concureze la niveluri înalte pentru perioade prelungite.

Organismul trece prin patru etape ca răspuns la stres. Etapa 1 apare ca răspuns la stresul acut și implică creșteri ale cortizolului fără modificări ale DHEA. Etapa 2 implică stres continuu și este marcată de un vârf susținut de cortizol cu o creștere corespunzătoare a DHEA. În stadiul 3, când stresul continuă și devine cronic, nivelul de cortizol scade, în timp

ce DHEA rămâne ridicat. În cele din urmă, atât cortizolul, cât și DHEA cad, o etapă denumită adesea epuizare suprarenală sau stadiul 4.

Testarea sportivilor pentru nivelurile de hormoni suprarenalii oferă îndrumări importante cu privire la terapia nutrițională și suplimente. Cortizolul este un agent extrem de catabolic, iar nivelurile crescute de cortizol cu DHEA normală până la scăzută indică stres excesiv și potențial pierdere musculară.60 Acest lucru necesită un aport crescut de proteine, în special glutamina crescută.64 Nivelurile ridicate de cortizol indică, de asemenea, o nevoie crescută de alți nutrienți care sunt ușor epuizați prin creșterea activității metabolice (de exemplu, magneziu, zinc și suplimente de vitamina B6, cum ar fi suplimentele de fosfatizol, sertizol, cum ar fi suprimarea cortizolului, sertizolul, pot fi suprimate). poate fi indicat65, la fel ca și potențialul pentru suplimentarea cu DHEA și/sau susținerea imunității.66 Modificări ale hormonilor suprarenalii pot apărea cu mult înainte de apariția simptomelor clinice și pot fi utilizate pentru a monitoriza starea antrenamentului și recuperarea.

Testarea acidului organic

Testarea acidului organic este o analiză utilă care analizează subprodușii metabolici din urină.60 Testul nu măsoară vitaminele și mineralele reale, ci le evaluează indirect prin măsurarea subproduselor metabolice excretate. Deși testul nu este diagnostic, poate fi utilizat pentru a analiza consecințele metabolice ale aportului insuficient de nutrienți. De asemenea, poate oferi informații despre expunerile toxice, nevoia de aminoacizi și funcția neuroendocrină.

Grăsimile, proteinele și carbohidrații devin acizi carboxilici înainte de a fi arse complet în dioxid de carbon. Acești acizi, formați de procesele metabolice ale organismului, sunt de obicei scăzuti sau inexistenți în urină. Când apar perturbări în metabolism din cauza enzimelor ineficiente ca urmare a polimorfismelor genetice și/sau a lipsei unui cofactor de vitamine sau minerale, subprodușii metabolici se pot acumula în celulă, pot fi eliberați în sânge și apoi încep să apară în urină. Acizii organici care apar pot fi apoi urmăriți înapoi la căile biochimice cunoscute, indicând o anumită nevoie de nutrienți.

Având în vedere faptul că aproape toți nutrienții devin ergogeni atunci când există o deficiență sau o nevoie crescută, testarea acidului organic poate fi utilă pentru a înțelege ce nutrienți pot fi indicați pentru un anumit sportiv și dacă suplimentele pe care le iau în prezent fac treaba. Utilizarea testării acidului organic poate oferi practicienilor din domeniul sănătății care lucrează cu sportivii o modalitate de a identifica potențialele probleme de nutrienți și de a consolida căile metabolice cheie.

Analiza nutrienților intracelulari

Deoarece mulți nutrienți, cum ar fi magneziul, nu sunt bine măsurați în ser, o altă analiză funcțională utilă pentru sportivi este analiza nutrienților intracelulari.60 Această testare implică extragerea sângelui și izolarea globulelor albe și creșterea lor într-un mediu bogat în nutrienți. Concentrațiile individuale de nutrienți sunt apoi manipulate una câte una în timp ce se măsoară ratele de creștere a celulelor. Creșterea celulară de la un atlet cu niveluri

insuficiente de nutrient va fi mai lentă decât de la un atlet cu niveluri suficiente.67 Acest lucru permite suplimentarea personalizată cu nutrienți pentru a optimiza nivelurile intracelulare ale tuturor nutrienților.

Testarea aminoacizilor

Datorită rotației mari a aminoacizilor necesare în participarea și recuperarea după exerciții intense, analiza aminoacizilor poate fi utilă pentru sportivi.60,68 Când se testează sportivii pentru aminoacizi, poate fi utilă măsurarea nivelurilor plasmatice, a urinei și a acizilor organici. Nivelurile plasmatice oferă cea mai bună indicație a utilizării proteinelor și sunt cele mai validate științific. Cu toate acestea, aminoacizii urinari pot oferi o mai bună perspectivă asupra defalcării proteinelor din factorii care interferează cu utilizarea aminoacizilor (adică, deficiența de micronutrienți sau expunerile toxice). Aceste două măsuri, împreună cu capacitatea de a mapa căile biochimice prin testarea acidului organic, pot oferi unui atlet informații aprofundate cu privire la utilizarea proteinelor, defalcarea și nevoile metabolice.

P EVALUARE CRITICA A AJUTORULUI ERGOGENIC

Este important ca practicianul din domeniul sănătății să fie conștient de decalajul mare care există adesea între marketingul suplimentelor și cercetare. Având în vedere că suplimentele nutriționale nu sunt reglementate în aceeași măsură ca și produsele farmaceutice și că există puține stimulente financiare pentru cercetarea compușilor naturali, este important să se caute resurse valide și obiective privind suplimentele nutritive. Când se evaluează dacă un nutraceutic ar putea fi util, este important să se țină cont de câteva lucruri.7

O primă întrebare bună de pus este „are știința de bază sens?” Practicienii sănătății naturale trebuie să fie buni studenți la biochimie și fiziologie. Cunoașterea compusului și implicarea acestuia în căile biochimice este un prim pas necesar. Dacă mecanismul de acțiune „are sens” din perspectivă biochimică, ajutorul suplimentar poate avea merit. Un bun exemplu aici este utilizarea nutrientului L-carnitină. Înțelegerea biochimiei acestui nutrient ca cheie în livrarea grăsimii către mitocondrii care urmează să fie arse pentru energie permite bănuiala că ar putea avea pierderi de grăsime și beneficii de performanță.

Următoarea întrebare este „este posibil să se livreze nutrienții într-o formă care poate fi de fapt absorbită și utilizată de organism?” Deși un nutrient poate părea un candidat perfect pentru proprietățile de îmbunătățire a performanței, dacă nu poate fi livrat organismului într-o formă sigură, fezabilă și utilizabilă, nu va avea prea multă utilizare. În cazul L-carnitinei, există mai multe probleme care merită luate în considerare. În primul rând, L-carnitina nu este bine absorbită; prin urmare, înțelegerea diferitelor forme de livrare este esențială. L-carnitina legată de tartrat, fumarat sau altă moleculă ar fi cea mai fezabilă pentru livrare? De asemenea, în cazul aminoacizilor precum carnitina, există două forme, L-carnitina și D-carnitina. L-carnitina este activă în organism, în timp ce D-carnitina nu este și poate bloca de fapt acțiunea L-carnitinei. Prin urmare, încrederea ar fi mai mică în studiile

care utilizează amestecul racemic al acestui nutrient față de cele care utilizează L-carnitină pură.

Un alt aspect important este „există vreo cercetare bună asupra substanței?” Studiile sunt studii in vitro sau in vivo? Au fost studii pe animale sau pe oameni? Mărimea eșantionului a fost suficient de mare? Studiul a fost conceput corespunzător? A fost bine controlat? Studiile clinice pe oameni cu o dimensiune mare a eșantionului care sunt dublu orb și controlate cu placebo sunt, în mod evident, standardul de aur și ar trebui să fie ponderate mai greu. Cu toate acestea, aceste tipuri de studii nu există adesea pentru suplimentele de performanță sportivă, ceea ce reprezintă o mare parte din scepticismul cu privire la ajutoarele de performanță sportivă. O mare parte din acest scepticism este justificată, deși reducerea unui supliment doar pe baza lipsei acestor tipuri de studii nu este probabil înțeleaptă.

Unele considerații finale ar fi dacă produsul este sigur, legal și adecvat. În 2006, cel de-al 109-lea Congres a adoptat Legea consumatorului de suplimente alimentare și medicamente fără prescripție medicală. Această lege impune companiilor suplimentare să dezvăluie toate plângerile cu privire la produsele lor și să le pună la dispoziție publicului. Pentru problemele legate de suplimente de natură mai grave, companiile trebuie să notifice Administrația pentru Alimente și Medicamente într-un interval de 2 săptămâni. Există, de asemenea, organismele de consumatori care ajută la polițiști în industrie. Aceste organizații testează în mod independent produsele suplimente împotriva afirmațiilor de eficacitate și probleme de contaminare și pot fi resurse utile pentru cei care sfătuiesc utilizarea suplimentelor. În cele din urmă, există întotdeauna produse care sunt complet sigure care pot prezenta probleme la anumite populații. Toate aceste considerații trebuie evaluate atunci când se utilizează suplimente nutriționale.

P PREOCUPĂRI GENERALE DE SĂNĂTATE PENTRU ATLETI

Asociația Medicală Americană a sugerat că americanii folosesc vitamine suplimentare pentru a menține sănătatea; aceste recomandări par deosebit de prudente în lumea atletică. Deși nu există niciun beneficiu de performanță pentru utilizarea mai multor vitamine și minerale, așa cum sa discutat anterior, sportivii pot fi susceptibili la deficiențe și/sau necesită mai mult sprijin în zone din cauza vulnerabilității crescute la stres sau leziuni întâlnite în timpul sportului. Glucozamina poate ajuta la vindecarea cartilajului deteriorat și poate reduce durerile articulare.69 Suplimentele precum zinc, glutamina, vitamina C, acid lipoic, seleniu și alți nutrienți pot susține funcția imunitară și capacitatea antioxidantă.5'7,70'72 Aminoacizii sunt deosebit de utili. S-a demonstrat că creatina, proteina din zer, BCAA și tartratul de L-carnitină ajută atleții să treacă prin stresul perioadelor intense de antrenament.5'7 În cele din urmă, grăsimile ro-3 pot ajuta la echilibrarea reacțiilor inflamatorii și antiinflamatorii din organism.

P SUPLIMENTE NUTRITIONALE

Evident, un tratament complet al tuturor nutraceuticelor care se pretinde a avea efecte benefice în exerciții fizice și compoziție corporală ar putea umple o carte întreagă. Am

selectat compușii discutați aici care au demonstrat cele mai multe cercetări care susțin utilizarea lor ca ajutoare ergogenice. Am încercat să evităm să ne uităm la compuși care au un sprijin teoretic puternic pentru utilizarea lor, dar nu au fost încă studiati. Am acordat o atenție specială compușilor care au fost studiați la oameni și au fost evaluați în condiții dublu-orb și controlate cu placebo. Compușii mai noi care nu au îndeplinit aceste criterii pot să nu fie acoperiți. În anumite cazuri, am acoperit compuși care sunt noi în utilizarea raportată ca substanțe ergogenice.

Arginina

Arginina are mai multe beneficii potențiale pentru sportivi, inclusiv creșterea producției umane de hormon de creștere, creșterea fluxului sanguin, creșterea biogenezei mitocondriale și creșterea pierderii de grăsime și a creșterii musculare. Multe dintre aceste efecte sunt legate de oxidul nitric, pentru care arginina este un precursor. Cu toate acestea, câteva dintre aceste beneficii sunt descoperiri relativ noi în ceea ce privește suplimentarea cu arginină. Studiile pe animale și studiile pe oameni au arătat că arginina ar putea avea un beneficiu deosebit în îmbunătățirea capacității de efort și a compoziției corporale.

Arginina poate juca un rol în performanța de anduranță. Un studiu din 2010 a arătat că un supliment patentat de arginină administrat cicliștilor bărbați în vârstă a putut avea un impact pozitiv asupra performanței. Suplimentul de arginină a crescut semnificativ pragul anaerob în decurs de 1 săptămână de la începerea suplimentării, efectul durand pe parcursul studiului de 3 săptămâni.73 Nu a existat nicio modificare a consumului maxim de oxigen (VO2max) în acest studiu special. Cu toate acestea, într-un alt studiu, de data aceasta pe bicicliști mai tineri, cinetica oxigenului a fost accelerată în legătură cu suplimentarea cu L-arginine.74 Un alt studiu din 2010 a arătat rolul potențial al argininei în bolile asociate cu capacitatea cardiovasculară redusă.75 În această analiză, suplimentarea cu arginina a îmbunătățit capacitatea de exercițiu la pacienții cu transplant de inimă, ceea ce a dus la întârzierea distanței ventilatoare și la întârzierea minutelor de mers pe jos.

Pe lângă beneficiile de anduranță, arginina poate avea și un rol de jucat în antrenamentul de forță. Un studiu din aprilie 2010 a arătat o eliberare crescută a hormonului de creștere și a factorului de creștere asemănător insulinei 1 ca răspuns la antrenamentul de rezistență intens.76 Acest studiu mai nou conferă credibilitate rapoartelor mai vechi.

Cercetările efectuate pe șobolani, porci și oameni au arătat că arginina este un potențial ajutor împotriva obezității prin mai multe mecanisme unice.78 Suplimentarea argininei pare să aibă activitate care crește oxidarea glucozei și a acizilor grași cu lanț lung, în timp ce suprimă gluconeogeneza și lipogeneza. La șobolani, s-a demonstrat că L-arginina crește masa musculară cu 12% și crește metabolismul glucozei cu 14% fără a afecta insulina. Cel mai interesant, sa demonstrat că arginina atrage țesutul adipos alb să devină țesut adipos maro și, ca rezultat, a crescut semnificativ rata metabolică. Arginina pare să acționeze parțial prin conversia sa în oxid nitric. Poate acționa prin mecanisme dependente de guanozin monofosfat ciclic și adenozin monofosfat ciclic. S-a descoperit că crește biogeneza mitocondrială, reglează receptorii GLUT-4 și îmbunătățește masa musculară.

Un studiu randomizat și dublu-orb, controlat cu placebo, de 21 de zile, asupra argininei la bărbați obezi a fost realizat în 2006 de către Lucotti și colab.79 Treizeci și trei de bărbați obezi au fost supuși unei diete cu calorii scăzute (1000 kcal/zi) și un program de exerciții (45 de minute de exerciții fizice de două ori pe zi timp de 5 zile/săptămână). Apoi au fost randomizați pentru a primi 8,3 g/zi de arginină sau placebo. După cum era de așteptat, intervenția în stilul de viață a dus la pierderea în greutate, reducerea circumferinței taliei, scăderea glicemiei a jeun și reducerea insulinei în ambele grupuri. Cu toate acestea, grupul cu arginină a avut răspunsuri mai bune din punct de vedere statistic în majoritatea măsurătorilor, comparativ cu grupul placebo (P <0,0001). Cel mai interesant este că grupul cu arginină a reușit să-și mențină masa musculară, în timp ce grupul placebo a avut o reducere semnificativă a masei corporale slabe. Patruzeci și trei la sută din greutatea pierdută în grupul placebo a fost grăsime, comparativ cu 100% pentru grupul cu arginină.

Dozare

Doza adecvată de arginină pe baza studiilor la animale și la oameni pare să fie de 80 mg/kg greutate corporală pe zi sau 3 g de trei ori pe zi pentru un adult de 155 lb. Rezultatele Sondajului National de Sănătate și Nutriție au indicat că aportul de arginină în Statele Unite este în medie de aproximativ 4,4 g/zi, 25% din populație primind niveluri suboptime.78

Alte considerații

Atât studiile pe animale, cât și pe oameni sugerează că nu există probleme de siguranță legate de suplimentarea cu arginină atunci când este administrată în doze adecvate și într-o formă adecvată. Există o preocupare teoretică că suplimentarea crescută cu arginină va modifica raportul arginină/lizină și, eventual, va crește activitatea virusului herpes. Arginina este, de asemenea, cunoscută pentru creșterea formei inductibile de oxid nitric sintetazei, ceea ce duce la o potențială activitate negativă a citokinelor și consecințe imunitare. Aceasta este o preocupare specială pentru cei care suferă de autoimunitate.

Beta-Alanina

Beta-alanina este un precursor, împreună cu histidina, al carnozinei și se găsește în concentrație mare în mușchii scheletici. Se presupune pe scară largă că carnozina are beneficii de performanță datorită capacității sale de a rezista schimbărilor de pH în mușchi. Într-un studiu, sa demonstrat că aportul oral de (-alanină timp de 4 săptămâni crește nivelul de carnozină.80 Un alt studiu a arătat că suplimentarea cu (-alanină timp de 10 săptămâni a crescut semnificativ nivelurile de carnozină în săptămânile 4 și 10.81) Subiecții care iau (-alanina s-a dovedit că efectuează un număr mai mare de repetări în timpul exercițiilor de rezistență, rezistă oboseală, 1>183'82 forță cu picioarele,84 optimizează răspunsul hormonal la exerciții,84,85 și chiar îmbunătățește compoziția corporală.82

Dozare

Dozele tipice din studii variază între 400 și 800 mg administrate de mai multe ori pe parcursul zilei pentru a obține între 4 și 8 g. Dozele peste 800 mg la un moment dat pot

provoca parestezii tranzitorii. (-alanina pare să aibă un profil toxic scăzut și este, în general, considerată un nutraceutic sigur.

Beta-hidroxi Beta-metilbutirat

Beta-hidroxi beta-metilbutiratul (HMB) este derivat din leucina BCAA. Utilizarea HMB la niveluri de la 1 la 3 g/zi în timpul antrenamentului cu greutăți poate crește rezultatele de forță și poate avea un impact pozitiv asupra câștigurilor musculare slabe.86'88 Cele mai mari și mai benefice răspunsuri provin din studiile efectuate pe cei neantrenați. Persoanele mai în vârstă se pot bucura, de asemenea, de beneficiile suplimentare. Volkovich și colab., în 2001, au arătat că 3 g de HMB zilnic, timp de 8 săptămâni, administrate bărbaților și femeilor în vârstă au dus la o pierdere semnificativ mai mare de grăsime în comparație cu un grup placebo.89 Câștigurile de masă musculară au variat de obicei între 1 și 2,2 lbs pe parcursul a 3 până la 6 săptămâni de antrenament pentru cei care au luat HMB față de placebo.7

Beneficiile performanței la sportivi sau la persoanele bine antrenate nu sunt la fel de convingătoare ca rezultatele la subiecții neantrenați. Cu toate acestea, cel puțin un studiu de calitate realizat de Knitter și colab., în 2000, a arătat că HMB ar putea proteja împotriva leziunilor musculare cauzate de exerciții fizice.90 Alergătorii bine antrenați au fost suplimentați cu 3 g/zi timp de 6 săptămâni. În comparație cu placebo, alergătorii cu HMB au avut markeri mai mici de leziuni musculare.

Dozare

Doza de HMB demonstrată a fi eficientă este de 1 până la 3 g/zi.

Alte considerații

Suplimentarea cu HMB împreună cu creatina se poate comporta într-un mod sinergic.91 HMB este în general considerat sigur de utilizat.

Aminoacizi cu lanț ramificat

BCAA sunt poate cel mai benefic aspect al aportului crescut de proteine. S-a demonstrat că acestea cresc sinteza proteinelor, scad descompunerea proteinelor și accelerează recuperarea după exerciții fizice.92,93,94 Cercetări mai noi sugerează că pot avea unele efecte acute de îmbunătățire a performanței și pot juca un rol cheie în compoziția corpului.95,96,97.

BCAA includ leucina, izoleucina și valina. Organismul nu este capabil să sintetizeze acești aminoacizi, făcând esențial aportul lor alimentar. BCAA-urile sunt necesare pentru producerea altor aminoacizi, în special alanina și glutamina, doi dintre cei mai importanți aminoacizi utilizați în gluconeogeneză. Dietele sărace în calorii și stresul pot crește foarte mult nevoia de precursori de aminoacizi pentru gluconeogeneză. Un număr mare de BCAA prin aportul alimentar scutește descompunerea proteinelor musculare și, probabil, promovează sinteza proteinelor musculare.98,99, 165

Suplimentarea cu BCAA a arătat un anumit impact asupra performanței la exerciții fizice, a efortului perceput și a recuperării. Matsumoto și colab.97 au avut subiecții să bea fie o băutură BCAA, fie un placebo cu 6 zile înainte de a efectua ciclism de mare intensitate până la epuizare. Studiul a fost un studiu dublu-orb, încrucișat, controlat cu placebo, cu o perioadă de eliminare de 1 săptămână între sesiunile de exerciții. BCAA a crescut nivelurile plasmatice de leucină, izoleucină și valină în timpul testului de efort. Contribuția grăsimilor arse în timpul sesiunii de exercițiu a fost semnificativ mai mare pentru BCAA în comparație cu placebo, la fel ca aportul de oxigen și pragurile de lactat la niveluri de lucru echivalente. VO2max a fost, de asemenea, mai mare în suplimentarea cu BCAA. Luate împreună, aceste rezultate sugerează că suplimentarea cu BCAA poate îmbunătăți performanța exercițiilor de anduranță.

Un alt studiu realizat de Greer et al94 a analizat BCAA pentru îmbunătățirea exercițiilor de anduranță. Acest studiu nu a arătat un avantaj acut de performanță pentru BCAA în timpul exercițiului, dar a arătat o daune redusă. Suplimentarea cu BCAA a fost semnificativ mai bună decât o băutură cu carbohidrați sau placebo la reducerea markerilor leziunii musculare. Un studiu anterior efectuat de același grup a arătat constatări comparabile.96 Există constatări similare privind recuperarea îmbunătățită după exerciții fizice folosind BCAA ca răspuns la ridicarea greutăților de mare intensitate.93

Unul dintre cele mai interesante aspecte ale suplimentării cu BCAA poate fi rolul său în optimizarea compoziției corporale. Dietele sărace în calorii și exercițiile aerobe sunt cunoscute pentru a reduce țesutul muscular slab. Suplimentarea cu BCAA atenuează acest răspuns și ajută la menținerea masei musculare.95 În plus, BCAA-urile, în special leucina, au acțiuni unice ca molecule de semnalizare metabolică care pot fi capabile să crească consumul de energie100, suprima pofta de mâncare103 și să scadă insulină.102. oameni.101 Cincizeci și nouă de subiecți sănătoși au participat la studiu și au fost împărțiți într-un grup placebo (fibre) și apoi au primit fie o concentrație mare (12 g/zi) fie o concentrație scăzută (6 g/zi) supliment de BCAA. Subiecții au fost suplimentați timp de 14 zile și au fost încurajați să nu modifice nici comportamentul alimentar, nici obiceiurile de exerciții fizice.

Gradul de pierdere în greutate a fost direct corelat cu doza de BCAA administrată, cea mai mare pierdere în greutate fiind realizată la cei care au primit doza de 12 g/zi. Având în vedere timpul scurt al studiului, semnificația statistică nu a fost atinsă. Autorii au remarcat: „Designul acestui studiu pilot are mai multe efecte decât pot fi analizate în mod satisfăcător cu dimensiunile eșantionului disponibile. O analiză cu „cel mai bun rezultat posibil" a arătat că semnificația ar fi fost posibilă cu diferența maximă de pierdere în greutate de la un grup la altul." Pe baza acestui studiu, nu este încă posibil să se facă o determinare cu privire la suplimentarea cu BCAA în pierderea în greutate. Cu toate acestea, având în vedere noua înțelegere a semnalizării BCAA, rezultatele promițătoare la animale și concluziile interesante, deși nu semnificative, ale acestui studiu, un studiu suplimentar pare cu siguranță justificat.

Dozare

Majoritatea cercetărilor sugerează o doză între 6 și 12 g/zi de BCAA.

Alte considerații

Având în vedere că dozele de BCAA sunt atât de mari, poate fi imposibil să se recomande acest supliment sub formă de capsule. Pudrele de BCAA sunt disponibile pe scară largă și pot oferi confort. Amestecarea pudrei de BCAA într-o cantitate mică de suc de fructe cu conținut ridicat de glucoză, cum ar fi sucul de struguri, poate ajuta la creșterea conformității prin mascarea gustului amar și creșterea absorbției și utilizării.

Cofeină

Poate cel mai cunoscut ajutor pentru îmbunătățirea performanței este cofeina. Consensul studiilor arată că cofeina are valoare în performanța exercițiilor de anduranță, rezultatele exercițiilor anaerobe, recuperarea exercițiului și pierderea în greutate.105-107 În organism, absorbția cofeinei are loc rapid și este apoi metabolizată în ficat în teofilină, teobromină și paraxantină. Cofeina este solubilă în lipide, oferindu-i acces rapid la creier și la alte țesuturi. Cofeina este detectabilă în sânge în 15 minute de la aport, atingând nivelurile maxime la 1 oră. Cofeina este eliminată din sistem în 1 până la 12 ore, în funcție de activitatea CYP1A2 a individului.

Cofeina exercită o influență puternică asupra sistemului nervos, impactând atât sistemul nervos central, cât și sistemul nervos periferic. Mai multe recenzii despre cofeină sugerează că aceasta este cea mai benefică acțiune a cofeinei legată de îmbunătățirea performanței.105-107 Acționează pentru a crește concentrarea mentală și abilitățile motorii fine. Concentrațiile de beta-endorfină cresc, de asemenea, odată cu consumul de cofeină, ceea ce poate duce la scăderea percepției durerii în timpul activității intense. De asemenea, activarea sistemului nervos joacă un rol puternic în sport, necesitând explozii de viteză și intensitate.

Cofeina economisește glicogenul muscular și schimbă metabolismul către utilizarea crescută a grăsimii atât din compartimentele subcutanate, cât și din cele intramusculare.107-109 Având în vedere că oxidarea grăsimilor este o componentă cheie a sporturilor de anduranță, cofeina poate îmbunătăți rezultatele la evenimentele la distanță lungă. De asemenea, are un impact interesant atunci când este dozat împreună cu carbohidrați. O băutură de carbohidrați cu electroliți (6% glucoză) adăugată cu cofeină (5 mg/kg greutate corporală) a reușit să sporească performanța de anduranță cu 9%.109

În exercițiile de mare intensitate, cofeina crește producția de catecolamine, crescând atât lipoliza, cât și glicogenoliza.105-107 Aceasta, împreună cu activarea crescută a sistemului nervos central, poate fi mecanismul responsabil pentru o performanță mai bună în eforturile de intensitate ridicată. În 2006, Schneiker și colab.110 au comparat 6 mg/kg de cofeină în greutate corporală cu placebo la sportivii de sex masculin amatori. În acest studiu, fie cofeină, fie placebo a fost luată cu 60 de minute înainte de două sesiuni de exerciții de 36 de minute constând din mai multe sprinturi scurte separate de 2 minute de recuperare. Consumul de cofeină a crescut performanța la sprint cu 8,5% și 7,6% față de placebo în

prima și, respectiv, a doua. Cofeina a crescut, de asemenea, puterea de ieșire în comparație cu placebo.

Aceeași combinație, carbohidrați și cofeină, poate avea, de asemenea, un rol de jucat în recuperarea după activitate. Într-un studiu care compară o băutură de recuperare a carbohidraților în monoterapie cu una cu cofeină, sinteza glicogenului a crescut cu 66% în grupul carbohidrați plus cafeină.111 Acest lucru se poate datora în mare parte capacității cofeinei de a crește absorbția glucozei din tractul digestiv în sânge.

Activitatea suspectată a cofeinei ca ajutor pentru pierderea grăsimilor provine din efectele sale inductoare de epinefrină. Studiile din 1990 au arătat că doar 100 mg de cofeină, echivalentul unei cani de cafea, ar putea crește termogeneza chiar și la cei care beau cafea obișnuiți.112 Alte studii asupra cofeinei au arătat o oxidare crescută a grăsimilor, un studiu mai vechi arătând un nivel de acizi grași liberi din sânge cu 30% mai mare la 2 ore după antrenament, comparativ cu placebo.

Dozare

Aportul de cofeină pare să fie diferit de consumul de cafea. Deși cercetările privind consumul de cafeină suplimentară pură sunt destul de clare cu privire la beneficiile performanței, consumul de cafea este mai puțin clar. Consumul de cofeină are impact atunci când este luată cu 15 până la 60 de minute înainte de exercițiu, la o doză de 6 mg/kg greutate corporală. Pentru o persoană de 160 lb, acesta este echivalentul a aproximativ 430 mg de cofeină. O ceașcă de cafea de 8 oz are aproximativ 150 mg de cofeină la vârf. Aceasta înseamnă aproape 3 căni de cafea prin picurare ca doză pentru un individ de 160 lb.105-107.

Alte considerații

Preocupările legate de consumul de cafea și riscul de deshidratare sunt nefondate. Nu există dovezi bune care să sugereze că aportul de cofeină duce la un risc crescut de deshidratare. Utilizatorii de cofeină vor dezvolta o oarecare toleranță. Utilizatorii neobișnuiți au beneficii puțin mai bune de pe urma consumului de cafea față de utilizatorii obișnuiți. Consumul de cafea poate avea și un impact negativ asupra funcţiei digestive.105-107

Coleus Forskohlii (Forskolin)

Coleus forskohllii este o plantă nativă din India și a fost folosită în medicina ayurvedică de secole ca ajutor pentru piele și tonic respirator. A văzut un interes reînnoit în vest ca un potențial ajutor pentru pierderea grăsimilor. Forskolina este un compus interesant care pare să aibă acțiune asemănătoare catecolaminei prin creșterea adenozinei monofosfatului ciclic fără efectul stimulator asupra sistemului cardiovascular.113 Acest lucru, teoretic, ar putea crește pierderea de grăsime.

Henderson et al114 au analizat un grup de 23 de femele suplimentate cu plantă. Subiecții au fost randomizați într-un mod dublu-orb și au primit 250 mg Coleus forskolhlii standardizat

la 10% forskolin pentru o perioadă de 12 săptămâni. Suplimentul nu a ajutat la pierderea de grăsime, dar a atenuat creșterea în greutate în timpul studiului. Un studiu realizat de Krieder și colab.115 a arătat că forskolina a redus pierderea de țesut muscular slab care apare în dietele cu calorii scăzute.

Un articol din 2005 al lui Godard et al116 poate fi cel mai promițător studiu privind potențialul forskolinei. Studiul a urmărit 30 de bărbați care au consumat 250 mg extract standardizat de coleus sau un placebo timp de 12 săptămâni. Studiul nu a menționat schimbări în dietă sau exerciții fizice. Înainte de suplimentare, subiecților li s-au analizat grăsimea corporală, masa musculară, masa osoasă și nivelul de testosteron. La sfârșitul celor 12 săptămâni, cei 15 bărbați care au primit forskolin au avut îmbunătățiri în toate măsurile. Ei și-au redus greutatea de grăsime cu 4,5 kg (9,9 lbs) în medie, iar greutatea musculară a crescut în medie cu 3,7 kg (8,1 lbs). Masa osoasă a fost afectată pozitiv, iar nivelul de testosteron a crescut cu 16%. Deși câștigurile marcate de masă slabă ridică multe întrebări (câștigurile de această amploare într-un timp atât de scurt sunt foarte puțin probabile), acest studiu oferă interes pentru rezultatele studiilor viitoare și mai bine controlate asupra acestui compus.

Dozare

Cele mai multe studii au folosit extracte de Coleus forskohlii între 100 și 250 mg standardizate între 10% și 20% forskolin.

Creatina monohidrat

Societatea Internațională de Nutriție Sportivă a numit creatina „cel mai eficient supliment nutrițional disponibil sportivilor pentru a crește capacitatea de exerciții de mare intensitate și masa musculară în timpul antrenamentului.”7 Se presupune că toate beneficiile de îmbunătățire a performanței se reduc la doi factori, creșterea cantității de energie disponibilă sub formă de adenozin trifosfat și creșterea hidratării celulare.

Creatina a fost investigată de peste 60 de ani. Este foarte concentrat în țesutul muscular, cu excepția 4% până la 5% din creatina corpului rezidând în mușchi. Cea mai mare parte a creatinei din organism se află într-o formă fosforilată numită fosfocreatină. Funcția principală a acestui supliment este de a oferi o sursă rapidă de energie.

Deși creatina poate fi produsă în organism, ea necesită resurse semnificative, inclusiv aminoacizii arginină și glicină, magneziu, metionină, vitamina B12 și folat, printre altele. Creatina este, de asemenea, prezentă în aprovizionarea cu alimente și este deosebit de bogată în proteine animale. Cele mai mari concentrații se găsesc în bucățile slabe de carne roșie, carne de vânat și pește, inclusiv somon și ton. Două kilograme de carne roșie slabă conțin aproape 5 g de creatină. Gătitul alimentelor poate avea un impact negativ asupra disponibilității creatinei.

Fosfocreatina este capabilă să furnizeze adenozin trifosfat pentru energia necesară pentru exploziile rapide de activitate care durează aproximativ 10 secunde. Odată ce acești fosfați

cu energie ridicată sunt epuizați, organismul se bazează mai mult pe metabolismul anaerob. Suplimentarea cu creatină se crede că „suprasatura mușchii” și permite o performanță mai mare a exercițiilor explozive scurte.

Un alt beneficiu al creatinei care poate fi cheie este hidratarea celulară. Se crede că stocarea de creatină în mușchi crește conținutul de apă musculară. Cercetările au arătat că țesutul muscular hidratat poate fi mai capabil atât de a sintetiza țesut muscular nou, cât și de a rezista la descompunerea proteinelor.5,7,8,116.

Studiile privind antrenamentul cu greutăți și exercițiile cu intervale de intensitate mare au arătat creatina ca un ajutor de antrenament de încredere și benefic. Rawson și colab.117, într-un studiu din aprilie 2011, au arătat că, în comparație cu placebo, o doză mică de supliment de creatină (aproximativ 2 g pe zi) luat timp de 6 săptămâni îmbunătățește semnificativ capacitatea mușchilor de a rezista la oboseală.117 Kerksick și colab.118 au arătat că 4 săptămâni de suplimentare cu creatină au îmbunătățit semnificativ atât puterea, cât și sarcina slabă, după 25 de zile pe zi, la 25 de zile de masă corporală. g/zi. Într-un alt studiu privind creatina, 23 de bărbați tineri au fost împărțiți într-un grup cu creatină sau un grup placebo.119 Doza de creatină a fost de 5 g de patru ori pe zi timp de 6 zile. Atât înainte, cât și la 7 zile după suplimentare, participanții au făcut 30 de secunde de sprint maxim pe o bicicletă ergometru. Acest lucru a fost repetat de cinci ori cu 2 minute de odihnă între ele. Grupul cu creatină s-a bucurat de o putere mai mare și de mai puțină oboseală în comparație cu grupul placebo. A existat o creștere a puterii cu 7,6% în grupul cu creatină de la primul până la al doilea test, în timp ce grupul placebo nu a observat nicio îmbunătățire.

Creatina poate, de asemenea, să mărească recuperarea după exerciții intense și să crească masa corporală slabă.77,101-103 Creșterea masei corporale slabe poate fi semnificativ mai mare cu creatina decât cu controale în timpul antrenamentului cu greutăți. O analiză efectuată de Krieder și colab.77,120 a determinat că suplimentarea cu creatină ar putea genera un câștig muscular mai mare cu 2 până la 5 lb pe parcursul a 4 până la 12 săptămâni de antrenament în comparație cu lipsa suplimentelor.

Dozare

Creatina monohidrat este cea mai studiată formă de creatină. Doza de creatină este de obicei prescrisă în două moduri, o doză de încărcare „doză rapidă” sau o doză de întreținere „doză lentă”. Încărcarea cu creatină sau „dozarea rapidă” este cel mai studiat protocol și saturează în mod fiabil depozitele de creatină musculară. Această doză implică 0,3 mg/kg greutate corporală zilnic luate în doze divizate la fiecare 2 până la 4 ore timp de 3 până la 5 zile. Aceasta înseamnă, în esență, 20 până la 30 g de creatină monohidrat zilnic pentru un individ de 160 și, respectiv, 220 lb. După aceea, se utilizează doza de întreținere și constă în 3 până la 5 g de creatină zilnic. Dozarea de la început a dozei de întreținere sau „dozarea lentă” presupune consumarea a 2 până la 5 g/zi timp de 3 până la 4 săptămâni. Dozarea creatinei cu o cantitate mică de suc bogat în glucoză, cum ar fi sucul de struguri, poate îmbunătăți saturația musculară, dar nu s-a demonstrat că crește beneficiile performanței.7,116.

Alte considerații

Creatina a fost acum studiată pe larg în mai multe recenzii, iar studiile pe termen lung privind siguranța au arătat că este sigură la adulți și adolescenți. Singurul dezavantaj potențial al consumului de creatină poate fi la cei predispuși la creșterea în grăsime.116,121-123 Pot exista, de asemenea, implicații pentru metabolismul testosteronului cu creatină, deoarece un studiu a arătat o creștere a conversiei testosteronului în dihidrotestosteron cu aportul de creatină.124

Extract de ceai verde

Catechinele de ceai din ceaiul verde au fost consumate în țările asiatice de secole. S-a demonstrat că consumul obișnuit de ceai verde este corelat cu o greutate corporală mai mică și cu mai puțină grăsime corporală.125 Studiile au arătat că extractele de catechine din ceaiul verde pot crește oxidarea grăsimilor atât în repaus126, cât și în timpul exercițiilor fizice.127

Dulloo și colab.126 au arătat că consumul de ceai verde a crescut consumul de energie de repaus timp de 24 de ore, cu o oxidare crescută a acizilor grași, comparativ cu o cantitate egală de cofeină administrată singură. Un studiu clinic de 90 de zile care combină extractul de ceai verde (GTE) cu o dietă săracă în calorii a dus la o pierdere în greutate semnificativ mai mare în comparație cu un grup fără tratament (30 vs 11 lbs).125 Interesant, activitatea GTE poate avea o utilizare specială împotriva grăsimii abdominale.128

Ichnose et al129 au condus un studiu dublu-orb controlat cu placebo al aportului de GTE pe o perioadă de 10 săptămâni. Testarea de efort s-a făcut înainte și după suplimentarea de 10 săptămâni. Subiecții au primit fie un placebo, fie GTE (573 mg total de catechine din ceai verde). Atât placebo, cât și GTE au conținut egal de cofeină. Pe langa supliment, ambele grupe s-au antrenat pe bicicleta la 60% VO2max 60 min/zi, 3 zile/saptamana. La sfârșitul celor 10 săptămâni, nu s-au observat modificări ale parametrilor de performanță între grupuri. Cu toate acestea, a existat o creștere semnificativă statistic a utilizării grăsimilor pentru grupul GTE, dar nicio schimbare în grupul placebo.

Dozare

Doza de GTE este de obicei de 300 până la 500 mg dintr-un extract standardizat zilnic.

Alte considerații

GTE poate provoca greață la populațiile susceptibile. De asemenea, este frecvent combinat cu cofeina.

Suc de murături

Antrenorii de sport au folosit acidul acetic sub formă de suc de murături (PJ) în mod anecdotic de câțiva ani. Mai multe studii din ultimii câțiva ani au sugerat că ar putea exista unele beneficii. Crampele cauzate de perturbațiile electroliților sunt ceva ce atleții și

antrenorii lor încearcă să atenueze. PJ, în comparație cu alte băuturi electrolitice, conține cantități mari de sodiu, completând astfel concentrațiile de sodiu cu volume foarte mici.

PJ tinde să fie bogat în sodiu, necesitând o diluare semnificativă pentru a îndeplini recomandările pentru organismul de reglementare al Asociației Naționale a Antrenorilor Atletici (NATA). Dale et al,130 în 2003, au arătat că analiza a două mărci de PJ a depășit cu mult recomandările NATA pentru sodiu și ar necesita volume semnificative de lichid pentru diluare. Iată o declarație din acel articol care explică criteriile de diluare cu PJ: „Orientările NATA pentru înlocuirea fluidelor sugerează că concentrația de Na+ în băuturile de rehidratare ar trebui să varieze între 0,3 și 0,7 g Na+/L. O doză de încărcare ipotetică de 0,06 l (2 fl oz) de 390 mg PJ conține 1,026 g Na+, ceea ce ar necesita 1,47 L de apă (aproximativ 50 fl oz) pentru a dilua PJ la limita superioară de 0,7 g Na+/L. Dacă unii sportivi ar ingera această cantitate mare de apă înainte sau în timpul efortului este discutabil și dacă sunt ingerate mai multe doze de PJ, volumul de apă necesar pentru a dilua PJ la concentrații rezonabile de Na+ ar trebui să crească."

Preocupările ridicate în studiul Dale și colab. par a fi lipsite de importanță conform a două studii mai noi realizate de Miller și colab. în 2009 și 2010. În primul studiu, 1 ml/kg de masă corporală de PJ a fost ingerat de nouă bărbați bine hidratați.131 Acest lucru a fost comparat în designul încrucișat cu apă de la robinet și un carbohidrat electroly. Probele de sânge în repaus au fost apoi prelevate în trepte de 5 minute până la 45 de minute și apoi din nou la 60 de minute. Electroliții plasmatici au fost analizați, precum și volumul de sânge și alte măsuri. S-a stabilit că volumele testate ale băuturii PJ sau carbohidraților nu au creat modificări substanțiale ale electroliților din plasmă. Concluzia studiului a fost: „Îngrijorarea că ingerarea acestor volume de suc de murături ar putea exacerba riscul unui atlet de hipertonicitate indusă de deshidratare poate fi nejustificată".

Un al doilea studiu al lui Miller și colab.132 a arătat că PJ a fost eficient în ameliorarea crampelor musculare la sportivi, dar că mecanismul ar putea fi neural și nu mediat de electroliți. În acest studiu, subiecții deshidratați au avut crampe induse folosind stimularea electrică la durata determinată a crampei. Au fost apoi stimulați a doua oară după ingestia de apă sau PJ. PJ a indus timpi de reducere a crampelor semnificative statistic. Cercetătorii au stabilit că acest mecanism nu provenea din modificări ale volumului fluidului sau din restabilirea electroliților, ci mai degrabă prin semnale mediate neuronal care provin din gură și care inhibau declanșarea neuronilor motori.

Dozare

Doza eficientă de PJ pentru a reduce crampele este de 1 ml/kg sau aproximativ o treime dintr-o cană pentru un individ de 160 lb.

Quercetină

Quercetina este un bioflavonoid prezent într-o varietate de alimente, inclusiv ceai negru și verde, capere, mere, ceapă, struguri, citrice, roșii, broccoli, legume cu frunze verzi și o serie de fructe de pădure. Davis și colab.133 au efectuat un mic studiu încrucișat, dublu-orb,

controlat cu placebo, privind impactul quercetinei asupra capacității de anduranță. VO2max inițial și timpul până la epuizare au fost determinate pentru 12 participanți înainte de 7 zile de suplimentare cu quercetină (500 mg de două ori pe zi) sau placebo. La testele de urmărire, grupul cu quercetină a observat creșteri semnificative statistic în timpul până la oboseală (13,2%) și VO2max (3,9%) în comparație cu placebo. Rezultate similare, dar mai modeste au fost observate de Nieman et al134 la subiecții neantrenați. Dumke și colab.135 nu au arătat niciun efect al quercetinei asupra subiecților antrenați.

Dozare

Doza de quercetină pe baza studiilor menționate anterior este de 1000 mg/zi în doze divizate.

Rhodiola

Rhodiola rosea este considerată pe scară largă ca un „adaptogen". Adaptogenii sunt definiți ca substanțe care ajută fiziologia în adaptarea corectă la stres, crescând funcția acolo unde acesta poate fi scăzut și scăzând-o atunci când poate fi ridicat. Cercetări anecdotice, animale și unele umane au sugerat că Rhodiola poate avea proprietăți ergogenice.136"139 Mai multe studii despre Rhodiola sugerează că poate avea beneficii pentru performanță, dar consensul se înclină mai mult către o capacitate crescută de adaptare și de recuperare.137'139.

Cel mai recent studiu asupra Rhodiola a fost finalizat de Parisi și colab.140, în care 14 bărbați activi competitiv, cu vârste cuprinse între 20 și 35 de ani, au fost suplimentați zilnic timp de 4 săptămâni cu 170 mg de extract de Rhodiola rosea. Toți subiecții au finalizat testarea VO2max înainte de suplimentare. La sfârșitul a 4 săptămâni, s-au încheiat 30 de minute de ciclism la 75% din VO2max. Subiecții au avut apoi o perioadă de eliminare de 2 săptămâni în care nu a fost luată nicio suplimentare. Aceasta a fost urmată de încă 4 săptămâni de suplimentare cu placebo. În acest moment, testul a fost repetat.

În timpul testelor înainte de încercare, precum și a testării post suplimente cu Rhodiola și placebo, participanților li sa prelevat sânge înainte, în timpul și după testare. Evaluarea efortului lor a fost monitorizată și prin intermediul scalei de efort Borg. Nu au existat diferențe în acest test în ceea ce privește parametrii de performanță, inclusiv efortul perceput. Atât nivelurile de lactat, cât și de creatinkinaza au fost reduse după exercițiu în grupul Rhodiola. Grupul Rhodiola a avut, de asemenea, niveluri crescute de antioxidanți totali în comparație cu placebo.

Dozare

Intervalele de doză tipice sunt între 100 și 600 mg/zi de extract de Rhodiola rosea standardizat la 3% rosavin + 1% salidrozidă. Rhodiola pare să aibă o apariție foarte scăzută de efecte secundare, iar dovezile clinice sugerează că are o toxicitate scăzută.

Bicarbonat de sodiu

Datorită acumulării rapide de protoni (hidrogen [H^+]) și dioxid de carbon (CO_2) în timpul activității anaerobe de mare intensitate, capacitatea de tamponare în mușchi și sânge este esențială. Principalul compus tampon este ionul bicarbonat (HCO_3^-). HCO_3^- tamponează prin următoarea reacție: $H^+ + HCO_3^- \longleftrightarrow H_2CO_3 \longleftrightarrow H_2O + CO_2$. CO_2 poate fi apoi descărcat în plămâni.

Bicarbonatul de sodiu oferă un rezervor de HCO_3^- - teoretic oferind o capacitate mai mare de a rezista la schimbările de pH induse de oboseală la nivelul celulei musculare. Mai multe studii au arătat că bicarbonatul de sodiu suplimentar poate stabiliza modificările pH-ului pentru exerciții care durează de la 60 de secunde la câteva minute și poate îmbunătăți performanța.141-144

Dozare

Bicarbonatul de sodiu poate fi luat într-o doză de performanță înainte de exercițiu sau o doză de încărcare cu câteva zile înainte de un eveniment. Doza înainte de exercițiu este de 0,3 g/kg greutate corporală de bicarbonat de sodiu luată în apă între 60 și 90 de minute înainte de un antrenament. Doza de încărcare de bicarbonat se ia pe o perioadă de 5 zile și constă în 5 g luate de două ori pe zi timp de 5 zile.

Alte considerații

Se pare că nu există probleme de siguranță cu aportul de bicarbonat de sodiu în afară de tulburările digestive.

Spirulina

Consumul de alge binecunoscute Spirulina a fost o practică în rândul sportivilor din diverse culturi precum India, China și Cuba.145 Spirulina este considerată un membru al „familiei algelor albastre-verzi" împreună cu o altă alge populare, Chlorella. Spirulina diferă de Chlorella pe baza lipsei unui perete celular, făcând-o mai digerabilă. Există puține cercetări cu privire la acest compus, cu excepția utilizării anecdotice și a beneficiilor raportate de la sportivi din țările menționate și a unor rezultate pozitive la șoareci.146 Deși există foarte puține dovezi de susținere pentru utilizarea sa, îl includem aici în acest capitol ca un compus nou care arată unele promițători și poate avea unele efecte benefice.

Un studiu din 2006 al lui Lu și colab.145 a urmărit rapoartele anecdotice ale sportivilor și rezultatele pozitive la animale conform cărora Spirulina poate ajuta la scăderea stresului oxidativ din exercițiu. Șaisprezece studenți voluntari au fost împărțiți în două grupuri. Un grup a adăugat aproximativ 7 g Spirulina la dieta lor obișnuită, în timp ce grupului de control a primit aceeași cantitate de proteină din soia. Suplimentarea a durat 3 săptămâni. Sângele a fost recoltat înainte și după suplimentarea în ambele grupuri. Ambele grupuri au participat, de asemenea, la o alergare pe bandă de alergare până la epuizare cu o zi înainte și o zi după suplimentare. După 3 săptămâni, grupul cu Spirulina a observat modificări pozitive în chimia sângelui, precum și o îmbunătățire semnificativă a timpului de alergare

până la epuizare pe banda de alergare (713 față de 765 de secunde). Nu s-au observat schimbări semnificative în grupul cu soia.

Un studiu din 2010 al lui Kalafati et al147 a analizat suplimentarea cu Spirulina într-un studiu mic, dublu-orb, controlat cu placebo și contrabalansat. Fiecare subiect a primit 6 g Spirulina sau placebo timp de 4 săptămâni și apoi a fost supus testelor de efort. Provocarea exercițiului a implicat o alergare de intensitate moderată la 70% până la 75% din VO2max timp de 120 de minute, urmată de o alergare de 95% din VO2max până la epuizare. Suplimentarea cu spirulina a scăzut oxidarea carbohidraților cu 10,3%, în timp ce a îmbunătățit arderea grăsimilor cu 10,9% în timpul cursului de 2 ore. Timpul până la oboseală a fost, de asemenea, îmbunătățit semnificativ în grupul cu Spirulina. Aceste îmbunătățiri ale performanței au fost, de asemenea, completate de multiple modificări pozitive ale statusului antioxidant la exercițiu până la 24 de ore după exercițiu.

Dozare

Doza de spirulina, pe baza acestor studii limitate, pare a fi de 6 până la 7 g/zi.

Alte considerații

Calitatea algelor din produse este o preocupare, deoarece acești compuși pot acumula cu ușurință metalele grele prezente în mediu. Trebuie căutate surse curate de Spirulina.

Proteine din zer

Proteina din zer este una dintre cele mai populare înlocuitoare de masă și surse de proteine pentru sportivi. Proteina prezentă în zer imită multe dintre proteinele prezente în laptele matern uman. Zerul este foarte bogat în aminoacizi esențiali și are o valoare biologică excepțional de mare. Este o sursă bogată de aminoacizi care conțin sulf (metionină și cisteină), bogate în glutamina și conține cantități mari de BCAA leucină, izoleucină și valină. Cantitatea mare de BCAA prezentă în proteina din zer poate fi unul dintre beneficiile sale cheie (vezi secțiunea „Aminoacizi cu lanț ramificat”).148

Zerul se deplasează rapid prin stomac și este absorbit rapid. Din acest motiv, a fost desemnată drept „proteină rapidă”. Cazeina, pe de altă parte, tranzitează lent stomacul și este denumită „proteină lentă”.149 Viteza diferită de absorbție dintre fracțiile proteice din zer și cazeină poate fi valorificată atunci când este utilizată în protocoalele de construcție musculară, așa cum este descris în secțiunea „Proteine”.

Nu există studii care să compare impactul diferitelor surse de proteine asupra echilibrului de azot, compoziției corporale sau performanței la sportivii antrenați. Cu toate acestea, s-a demonstrat că zerul promovează creșterea și îmbunătățește echilibrul de azot la animalele de experiment și la victimele arsurilor.150,151.

Proteina din zer furnizează mulți precursori legați de sinteza glutationului.152 Are una dintre cele mai mari concentrații de cisteină, care este un precursor necesar în producția de glutation. Orice supliment care poate ajuta la producerea endogenă a organismului de

antioxidanți poate juca un rol în reducerea daunelor și accelerarea recuperării după exerciții fizice. Deși s-a dovedit că generarea de radicali liberi în timpul exercițiilor fizice este o consecință normală,153 și antrenamentul, în sine, crește sistemele antioxidante din organism, suplimentarea poate ajuta în continuare sistemele antioxidante endogene. Deși acest lucru poate ajuta la recuperare, nu s-a demonstrat că ajută la performanță.154

Nivelurile de glutation sunt reduse în timpul exercițiului.155,156 Evenimentele de ultrarezistență, cum ar fi maratoanele și triatlonurile, pot crește nivelul de glutation oxidat cu 189%.157 Deoarece proteina din zer furnizează factori care cresc producția de glutation, un aport mai mare ar putea juca un rol în protejarea împotriva daunelor în timpul exercițiului și în recuperarea după efort.158.

Un alt beneficiu al proteinei din zer poate fi capacitatea sa de a spori conținutul altor aminoacizi importanți. Zerul mărește nivelul corpului de cisteină, taurină, glutamină și BCAA, printre altele.159 Acest lucru ar putea avea consecințe în mai multe domenii, inclusiv funcția imunitară.160, 161 Nimic nu întrerupe antrenamentul mai mult decât boala.

Proteina din zer are, de asemenea, merite ca un ajutor pentru pierderea grăsimilor și pentru construirea mușchilor. Douăzeci de grame de proteine din zer luate cu 20 de minute înainte de exercițiu au crescut cu o sută de calorii arse după exercițiu, comparativ cu lipsa suplimentelor.162 Aceasta poate face din aceasta o masă utilă înainte de antrenament în comparație cu carbohidrații, care pot încetini pierderea de grăsime.

Proteina din zer arată, de asemenea, o capacitate puternică de a regla foamea și mâncatul excesiv pentru controlul greutății. Pal și colab.163 au efectuat un studiu încrucișat randomizat pe 22 de bărbați cărora li sa administrat doze echivalente în grame de patru mese de proteine lichide. Cele patru mese cu proteine au fost zer, ton, curcan și albumină. La patru ore după mesele cu proteine lichide, participanților li s-a oferit acces la o masă tip bufet. Grupul de proteine din zer a avut un răspuns mult mai mare la sațietate și a consumat mult mai puține alimente decât orice alt grup, arătând că proteinele din zer au un rol potențial în reglarea apetitului. Un studiu similar al lui Akhavan și colab.164 a arătat că proteinele din zer luate înainte de o masă de pizza cu tot ce poți mânca au scăzut semnificativ aportul de alimente, glucoza după masă și nivelurile de insulină ca răspuns la masă.

Dozare

După cum sa discutat în această secțiune, precum și în secțiunile despre proteine și orarul mesei, proteinele din zer pot oferi beneficii atunci când sunt cronometrate corespunzător cu exerciții fizice. Proteina din zer după antrenament poate fi unul dintre cele mai benefice lucruri pe care le poate face un atlet pentru a maximiza masa corporală slabă. Proteina din zer are o glicemie scăzută, dar în același timp insulinogenă.161,163 Imediat după un antrenament până la aproximativ 2 ore după antrenament, organismul este sensibilizat în mod unic la insulină. Acest lucru poate crea o oportunitate unică de creștere a mușchilor fără creșterea grăsimilor, mai ales într-un cadru post-antrenament.161

Adăugarea unei cantități mici de carbohidrați poate fi mai benefică în ceea ce privește câștigul muscular. În studiile care analizează numai aportul de proteine după antrenament, numai carbohidrați sau o combinație a ambelor, proteinele și carbohidrații împreună au generat cel mai mare răspuns la insulină.127'130 Acest lucru îmbunătățește sinteza și stocarea glicogenului muscular și are beneficii pentru sportivi în ceea ce privește recuperarea.

Combinarea proteinelor din zer cu creatina poate avea, de asemenea, beneficii sinergice. Bărbații care își suplimentau dieta cu o combinație de proteine din zer și creatină împreună (1,2 g/kg pe zi de zer cu 0,1 g/kg pe zi creatină) s-au bucurat de îmbunătățiri mai mari ale forței și masei musculare în comparație cu placebo.169

Alte considerații

Desi multe persoane sunt intolerante la lactate, proteinele din zer pare sa fie bine manevrate de majoritatea oamenilor. Acest lucru se datorează probabil faptului că proteina pură din zer are un nivel scăzut de lactoză și este ușor de digerat. Cu toate acestea, persoanele cu sensibilități sau alergii cunoscute la lactate ar trebui să fie precaute cu aportul lor de zer.

Proteina albumină serică bovină (BSA) din zer a fost sugerată ca o cauză potențială sau un posibil factor care contribuie la diabetul zaharat insulinodependent.170,171 S-au găsit anticorpi anti-BSA la cei cu diabet zaharat insulino-dependent. Proteinele de pe celulele p ale pancreasului pot „imita” proteinele BSA din zer, provocând reactivitate imună atât împotriva proteinei din zer, cât și împotriva celulelor Ș.170 Teoretic, aceasta este „mimetismul proteinelor” la lucru și o dezbatere în curs care nu a fost încă rezolvată.

REFERINȚE

Kreider RB, Fry AC, O'Toole ML. Supraantrenament în sport. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers; 1998.

Kreider RB. Considerații fiziologice ale performanței ultrarezistenței. Int J Sport Nutr. 1991;1:3-27.

Brouns F, Saris WH, Stroecken J, et al. Mănâncă, bea și mergi cu bicicleta. Un studiu de simulare controlat al Turului Franței, Partea I. Int J Sports Med. 1989;10(Suppl 1):S32-S40.

Brouns F, Saris WH, Beckers E, et al. Modificări metabolice induse de ciclism exhaustiv susținut și manipularea dietei. Int J Sports Med. 1989;10(Suppl 1):S49-S62.

Brouns F, Saris WH, Stroecken J, et al. Mănâncă, bea și mergi cu bicicleta. Un studiu de simulare controlat al Turului Franței Partea a II-a. Efectul manipulării dietei. Int J Sports Med. 1989;10 (Suppl 1): S41-S48.

Cockburn E, Stevenson E, Hayes PR și colab. Efectul suplimentului de carbohidrați-proteine pe bază de lapte asupra atenuării leziunilor musculare induse de efort. Appl Physiol Nutr Metab. 2010;35: 270-277.

Harger-Domitrovich SG, McClaughry AE, Gaskill SE, et al. Carbohidrații exogeni economisesc glicogenul muscular la bărbați și femei pe parcursul a 10 ore de efort. Med Sci Sports Exercice. 2007;39(12):2171-2179.

Lemon PW, Tarnopolsky ME, Macdougall JD, et al. Necesarul de proteine și modificarea masei/forței musculare în timpul antrenamentului intensiv la culturistii începători. J Appl Physiol. 1992;73:767-775.

Tarnopolsky MA, Macdougall JD, Atkinson SA. Influența aportului de proteine și a stării de antrenament asupra echilibrului de azot și a masei corporale slabe. J Appl Physiol. 1988;64:187-193.

Tarnopolsky MA, Atkinson SA, Macdougall JD, et al. Evaluarea necesarului de proteine pentru sportivii de forță antrenați. J Appl Physiol. 1992;73: 1986-1995.

Tarnopolsky MA. Proteine și performanță fizică. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 1999;2:533-537.

Kreider RB. Suplimente alimentare și promovarea creșterii musculare cu exerciții de rezistență. Sports Med. 1999;27:97-110.

Driskell J, Wolinsky I. Macronutrienți care produc energie și metabolismul energetic în nutriția sportivă. Boca Raton, FL: CRC Press; 2000.

Kreider RB. Efectele suplimentelor de proteine și aminoacizi asupra performanței atletice. Știința sportivă. 1999:3.

Kreider RB. Suplimente de proteine pentru sportivi: nevoie vs. comoditate. Fitness-ul pacientului dvs. 2000;14:12-18.

Boirie Y, Dangin M, Gachon P, et al. Proteinele dietetice lente și rapide modulează în mod diferit acumularea de proteine postprandială. Proc Nat Acad Sci. 1997;94:14930-14935.

Boirie Y, Beaufrere B, Ritz P, et al. Costul energetic al rotației proteinelor la oamenii vârstnici sănătoși. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25:601-605.

Campbell B, Kreider RB, Ziegenfuss T, et al. Standul de poziție al Societății Internaționale de Nutriție Sportivă: proteine și exerciții fizice. J Int Soc Sport Nutr. 2007;4:8-15.

Hamalainen EK, Adlercreutz H, Puska P, et al. Scăderea testosteronului total și liber seric în timpul unei diete cu conținut scăzut de grăsimi și bogată în fibre. J Steroid Biochim. 1983;18:369-370.

Lambert CP, Frank LL, Evans WJ, et al. Considerații privind macronutrienții pentru sportul culturismului. Sports Med. 2004;34:317-327.

Fry AC, Kraemer WJ, Ramsey LT. Răspunsurile pituitare-suprarenale-gonadale la supraantrenamentul la exerciții de rezistență de mare intensitate. J Appl Physiol. 1998;85:2352-2359.

Venkatraman JT, Leddy J, Pendergast D. Grăsimile dietetice și statutul imunitar la sportivi: implicații clinice. Med Sci Sports Exercice. 2000;32(Suppl 7):S389-S395.

WC Miller. Dieta eficienta si tratamente de exercitii fizice pentru supraponderali si recomandari de interventie. Sports Med. 2001;31:717-724.

Leutholtz B, Kreider R. Sănătate nutrițională. Totowa, NJ: Humana Press; 2001.

Carli G, Bonifazi M, Lodi L, et al. Modificări ale răspunsului hormonal indus de efort la administrarea de aminoacizi cu lanț ramificat. Eur J Applied Physiol Occup Physiol. 1992;64:272-277.

Burke și colab. Nutriție pentru recuperarea după exercițiu. Austral J Sci Med Sport. 1997;29:3-10.

Maughan RJ, Noakes TD. Înlocuirea lichidelor și stresul exercițiului fizic. O scurtă trecere în revistă a studiilor privind înlocuirea lichidelor și câteva linii directoare pentru sportiv. Sports Med. 1991;12:16-31.

Zawadzki KM, Yaspelkis al 3-lea BB, Ivy JL. Complexul carbohidrați-proteine crește rata de stocare a glicogenului muscular după efort. J Appl Physiol. 1992;72:1854-1859.

Kerksick C, Harvey T, Stout J, et al. Standul de poziție al Societății Internaționale de Nutriție Sportivă: sincronizarea nutrienților. J Int Soc Sport Nutr. 2008;5:17-29.

Tarnopolsky MA, Bosman M, Macdonald JR, et al. După exercițiu, suplimentele de proteine - carbohidrați și carbohidrați cresc glicogenul muscular la bărbați și femei. J Appl Phys. 1997;83:1877-1883.

Kraemer WJ, Volek JS, Bush JA, et al. Răspunsuri hormonale la zile consecutive de exerciții de rezistență grea, cu sau fără suplimente nutriționale.

J Appl Physiol. 1998;85:1544-1555.

Maughan RJ, Noakes TD. Înlocuirea lichidelor și stresul exercițiului fizic. O scurtă trecere în revistă a studiilor privind înlocuirea lichidelor și câteva linii directoare pentru sportiv. Sports Med. 1991;12:16-31.

Kovacs EM, Schmahl RM, Senden JM, et al. Efectul ratelor ridicate și scăzute de aport de lichide asupra rehidratării post-exercițiu.

Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2002;12: 14-23.

Rodriguez NR, Di Marco NM, Langley S. American College of Sports Medicine stand stand. Nutriție și performanță atletică. Med Sci Sports Exercice. 2009;41:709-731.

Applegate E. Ajutoare nutriționale ergogenice eficiente. Int J Sports Nutr. 1999;9:229-239.

Machefer G, Groussard C, Vincent S,

et al. Suplimentarea multivitaminică-minerale previne peroxidarea lipidelor în timpul „Marathonului des Sables". J Am Coll Nutr. 2007;26:111-120.

Woolf K, Manore MM. Vitaminele B și exercițiile fizice: exercițiul modifică cerințele? Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2006;16:453-484.

Zemel MB. Rolul calciului alimentar și al produselor lactate în modularea adipozității. Lipidele. 2003;38:139-146.

46 Zemel MB. Mecanisme de modulare a adipozității lactate. J Nutr. 2003;133:252S-256S.

Folland JP, Stern R, Brickley G. Încărcarea cu fosfat de sodiu îmbunătățește performanța de încercare a cronometrului ciclism de laborator la bicicliștii antrenați. J Sci Med Sport. 2008;11:464-468.

Sawka MN, Montain SJ. Suplimente de lichide și electroliți pentru stresul termic la exercițiu. Am J Clin Nutr. 2000;72 (Suppl 2):564S-572S.

Hamilton B, Grantham J, Chalabi H. Deficitul de vitamina D este endemic la sportivii din Orientul Mijlociu. Sănătate Publică Nutr. 2010;15:1-7.

Lovell G. Statutul de vitamina D al femeilor într-un program de gimnastică de elită. Clin J Sport Med. 2008;18:159-161.

Bartoszewska M, Kamboj M, Patel DR. Vitamina D, funcția musculară și performanța la efort. Pediatr Clin North Am. 2010;57:849-861.

Larson-Meyer DE, Willis KS. Vitamina D și sportivi. Curr Sports Med Rep. 2010;9:220-226.

Cannell JJ, Hollis BW, Sorenson MB și colab. Performanță atletică și vitamina D. Med Sci Sports Exerc. 2009;41:1102-1010.

Erikssen J, Rodahl K. Variația sezonieră a performanței la locul de muncă și răspunsul ritmului cardiac la exerciții: un studiu pe 1.835 de bărbați de vârstă mijlocie. Eur J Appl Physiol. 1979;42:133-140.

Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Vitamina D in doze mici previne atrofia musculara si reduce caderile si fracturile de sold la femei dupa accident vascular cerebral: un studiu controlat randomizat. Cerebrovasc Dis. 2005;20:187-192.

S0rensen OH, Lund B, Saltin B, et al. Miopatie în pierderea osoasă a îmbătrânirii: ameliorarea prin tratament cu 1 alfa-hidroxicolecalciferol și calciu. Clin Sci. 1979;56:157-161.

Ward KA, Das G, Roberts SA, et al. Statutul vitaminei D și funcția musculară la adolescentele postmenarhale. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:559-563.

58 Dhesi JK, Jackson SH, Bearne LM, et al. Suplimentarea cu vitamina D îmbunătățește funcția neuromusculară la persoanele în vârstă care cad. Vârsta Îmbătrânirea. 2004;33:589-595.

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Efectul vitaminei D asupra căderilor: o meta-analiză. JAMA. 2004;291:1999-2006.

Lord RS, Bralley JA. Analize de laborator pentru medicina integrativa si functionala. a 2-a ed. Duluth, GA: Institutul Metametrix; 2008.

Filaire E, Duche P, Lac G. Efectele cantității de antrenament asupra concentrațiilor salivare de cortizol, dehidroepiandrosteron și asupra raportului dehidroepiandrosteron: concentrație de cortizol la femeile de peste 16 săptămâni de antrenament. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1998;78:466-471.

Chatard JC, Atlaoui D, Lac G, et al. Cortizol, DHEA și performanță la înotători. Int J Sports Med. 2002;23:510-515.

Bouget M, Rouveix M, Michaux O, et al. Relațiile dintre stresul de antrenament, starea de spirit și raportul sulfat de dehidroepiandrosteron/cortizol la ciclistele de sex feminin. J Sports Sci. 2006;24:1297-1302.

Hickson RC, Oehler DT, Byerly RJ, et al. Efectul protector al glutaminei de la atrofia musculară indusă de glucocorticoizi are loc fără modificări ale factorului de creștere asemănător insulinei (IGF)-I circulant și nivelurilor de proteine de legare a IGF. Proc Soc Exp Biol Med. 1997;216:65-71.

Monteleone P, Beinat L, Tanzillo C, et al. Efectele fosfatidilserinei asupra răspunsului neuroendocrin la stresul fizic la om. Neuroendocrină. 1990;52:243-248.

Kroboth PD, Amico JA, Stone RA și colab. Influența administrării DHEA asupra concentrațiilor de cortizol pe 24 de ore. J Clin Psychopharmacol. 2003;23:96-99.

Shive W, Matthews KS. Cerințe nutriționale pentru creșterea limfocitelor umane. Ann Rev Nutr. 1988;8:81-87.

Gropper SS, Smith JL, Groff JL. Nutriție avansată și metabolism uman. a 4-a ed. Belmont, CA: Thomson Wadsworth; 2005: Capitolul 8.

Vad V, Hong HM, Zazzali M, et al. Recomandări de exerciții fizice la sportivii cu osteoartrită precoce a genunchiului. Sports Med. 2002;32:729-739.

Nieman DC. Imunologia efortului: contramăsuri nutriționale. Can J Appl Physiol. 2001;26:S45-S55.

Lowery T. Antioxidanți. În: Antonio J, Stout J, eds. Suplimente sportive. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001:260-278.

Nieman DC. Nutriție, exerciții fizice și funcția sistemului imunitar. Clin Sports Med. 1999;18:537-548.

Chen și colab. Supliment cu arginină și antioxidanti asupra performanței la cicliștii bărbați în vârstă: un studiu controlat randomizat. J Int Soc Sport Nutr. 2010;23:13-20.

McConell GK. Efectele suplimentelor cu L-arginina asupra metabolismului exercițiului fizic. Cur Opin Clin Nutr Metab Care. 2007;10:46-51.

Doutreleau S, Rouyer O, Di Marco P, et al. Suplimentarea cu L-arginina imbunatateste capacitatea de exercitiu dupa un transplant de inima. Am J Clin Nutr. 2010;91:1261-1267.

Zajac A, Poprzecki S, Zebrowska A, et al. Suplimentarea cu arginină și ornitină crește nivelul seric al hormonului de creștere și al factorului de creștere asemănător insulinei-1 după exerciții de rezistență grea la sportivii antrenați cu forță. J Forță Condiționare Res. 2010;24:1082-1090.

Volek JS, Duncan ND, Mazzetti SA, et al. Adaptări de performanță și fibre musculare la 12 săptămâni de suplimentare cu creatină și antrenament de rezistență grea. Med Sci Sports Exercice. 1999;31:1147-1156.

McKnight JR, Satterfield MC, Jobgen WS, et al. Efectele benefice ale L-argininei asupra reducerii obezității: mecanisme potențiale și implicații importante pentru sănătatea umană. Aminoacizi. 2010;39: 349-357.

Lucotti P, Setola E, Monti LD, et al. Efectele benefice ale unei l-arginine orale pe termen lung adăugate la o dietă hipocalorică și la un program de antrenament fizic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 obezi, rezistenți la insulină. Am J Physiol Endocrinol Metabol. 2006;291:E906-E912.

Hill CA, Harris RC, Kim HJ, et al.

Influența suplimentelor cu beta-alanină asupra concentrațiilor de carnozină în mușchii scheletici și asupra capacității de ciclism de mare intensitate. Aminoacizi. 2007;32:225-233.

Derave W, Ozdemir MS, Harris RC și colab. Suplimentarea cu beta-alanină mărește conținutul de carnozină musculară și atenuează oboseala în timpul perioadelor repetate de contracție izocinetică la sprinterii antrenați. J Appl Physiol. 2007;103:1736-1743.

Smith AE, Walter AA, Graef JL și colab. Efectele suplimentării cu beta-alanină și antrenamentului pe intervale de mare intensitate asupra performanței de anduranță și a compoziției corporale la bărbați; un proces dublu-orb. J Int Soc Sport Nutr. 2009;6:5-14.

Hoffman JR, Ratamess NA, Faigenbaum AD, et al. Suplimentarea de scurtă durată cu beta-alanină crește volumul de antrenament și reduce sentimentele subiective de oboseală la jucătorii de fotbal din facultate. Nutr Res. 2008;28:31-35.

Hoffman J, Ratamess N, Kang J, et al. Efectul suplimentelor cu creatină și beta-alanină asupra performanței și răspunsurilor endocrine la sportivii de forță/putere. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2006;16:430-446.

Hoffman J, Ratamess NA, Ross R, et al. Beta-alanina și răspunsul hormonal la efort. Int J Sports Med. 2008;29:952-958.

Nissen S, Sharp R, Ray M și colab. Efectul metabolitului leucinei beta-hidroxi-beta-metilbutiratului asupra metabolismului muscular în timpul testelor de efort de rezistență. J Am Physiol. 1996;81:2095-2104.

Panton LB, Rarthmacher JA, Baier S,

et al. Suplimentarea nutrițională a metabolitului leucinei beta-hidroxi-beta-metilbutirat (hmb) în timpul antrenamentului de rezistență. Nutriţie. 2000;16:734-739.

Slater GJ, Jenkins D. Suplimentarea beta-hidroxi-beta-metilbutirat (HMB) și promovarea creșterii și a forței musculare. Sports Med. 2000;30:105-116.

Vukovich MD, Stubbs NB, Bohlken RM. Compoziția corporală la adulții de 70 de ani răspunde la beta-hidroxi-beta-metilbutiratul alimentar în mod similar cu cea a adulților tineri. J Nutr. 2001;131:2049-2052.

Knitter AE, Panton L, Rathmacher JA, et al. Efectele beta-hidroxi-beta-metilbutiratului asupra leziunilor musculare după o alergare prelungită. J Appl Physiol. 2000;89:1340-1344.

O'Connor DM, Crowe MJ. Efectele beta-hidroxi-beta-metilbutiratului și suplimentelor cu creatină monohidrat asupra capacității aerobe și anaerobe a sportivilor înalt antrenați. J Sports Med Fitness fizic. 2003;43:64-68.

Nygren J, Nair KS. Reglarea diferențială a dinamicii proteinelor în paturile musculare splanhnice și scheletice de către insulină și aminoacizi la subiecții umani sănătoși.

J Clin Investig Diabet. 2003;52:1377-1385.

Sharp CP, Pearson DR. Suplimente de aminoacizi și recuperare după antrenamentul de rezistență de mare intensitate.

J Forță Condiționare Res. 2010;24:1125-1130.

Greer BK, Woodard JL, White JP și colab. Suplimentarea cu aminoacizi cu lanț ramificat și indicatori ai leziunilor musculare după exercițiul de anduranță. Int J Sports Nutr Exerc Metab. 2007;17:595-607.

Jitomir J, Willoughby DS, et al. Leucină pentru reținerea masei slabe într-o dietă hipocalorică. J Med Food. 2008;11:606-609.

Greer BK, White JP, Arguello EM, et al. Suplimentarea cu BCAA scade efortul perceput, dar nu afectează performanța la bărbații neantrenați. J Forță Cond. Rez. 2011 Feb;25(2):539-544.

Matsumoto K, Koba T, Hamada K, et al. Suplimentarea cu aminoacizi cu lanț ramificat crește pragul de lactat în timpul unui test de efort incremental la persoane antrenate. J Nutr Sci Vitaminol. 2009;55:52-58.

She P, Reid TM, Bronson SK, et al. Întreruperea BCAT la șoareci duce la o creștere a cheltuielilor de energie asociată cu activarea unui ciclu inutil de schimbare a proteinelor. Cell Metab. 2007;6:181-194.

Zhang Y, Guo K, LeBlanc RE, et al. Creșterea aportului alimentar de leucină reduce obezitatea indusă de dietă și îmbunătățește metabolismul glucozei și colesterolului la șoareci prin intermediul multimecanismelor. Diabet. 2007;56:1647-1654.

Gualano AB, Bozza T, Lopes De Campos P, et al. Suplimentarea cu aminoacizi cu lanț ramificat îmbunătățește capacitatea de efort și oxidarea lipidelor în timpul exercițiilor de anduranță după epuizarea glicogenului muscular. J Sports Med Phys Fit. 2011;51:82-88.

Ordman AB. Studiu pilot pentru un sistem de semnalizare a nutrienților bazat pe vârstă și sex pentru controlul greutății. Vârstă. 2008;30:201-208.

Harris RC, Tallon MJ, Dunnett M și colab. Absorbția beta-alaninei administrată oral și efectul acesteia asupra sintezei musculare a carnozinei în vastul lateral uman. Aminoacizi. 2006;30:279-289.

Cota D, Prouix K, Smith KA, et al. Semnalizarea mTOR hipotalamică reglează aportul de alimente. Știință. 2006;312:927-930.

Stout JR, Cramer JT, Miekle M, et al. Efectele suplimentelor de betaalanină și creatină monohidrat a douăzeci și opt de zile asupra capacității fizice de lucru la pragul de oboseală neuromusculară. J Forță Condiționare Res. 2006;20:928-931.

Davis JK, Green JM. Cofeina și performanța anaerobă: valoare ergogenă și mecanisme de acțiune. Sports Med. 2009;39:813-832.

Ganio MS, Klau JF, Casa DJ, et al. Efectul cofeinei asupra performanței de rezistență specifice sportului; o revizuire sistematică.

J Forță Condiționare Res. 2009;23:315-324.

Goldstein ER, Ziegenfuss T, Kalman D și colab. Societatea internațională de nutriție sportivă poziție stand: cofeină și performanță. J Int Soc Sport Nutr. 2010;7:5-20.

Ivy JL, Costill Dl, Fink WJ și colab.

Influența hranei cu cofeină și carbohidrați asupra performanței de anduranță. Med Sci Sports Exercice. 1979;11:6-11.

Yeo SE, Jentjens RL, Wallis GA, et al. Cofeina crește oxidarea carbohidraților exogeni în timpul exercițiilor fizice. J Appl Physiol. 2005;99:844-850.

Schneiker KT, Bishop D, Dawson B, et al. Efectele cofeinei asupra capacității prelungite de sprint intermitent la sportivii de echipă. Med Sci Sports Exercice. 2006;38:578-585.

Pedersen DJ, Lessard SJ, Coffey VG,

et al. Rată ridicată de resinteză a glicogenului muscular după exerciții fizice exhaustive, atunci când carbohidrații sunt coingerați cu cofeină. J Appl Physiol. 2008;105:7-13.

Astrup A, Toubro S, Cannon S, et al. Cofeina: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al efectelor sale termogenice, metabolice și cardiovasculare la voluntari sănătoși. Am J Clin Nutr. 1990;51:759-767.

Litosch I, Hudson TH, Mills I, et al. Forskolina ca activator al acumulării de AMP ciclic și al lipolizei în adipocitele de șobolan. Mol Pharmacol. 1982;22:109-115.

Henderson S, Magu B, Rasmussen C, et al. Efectele suplimentării cu coleus forskohlii asupra compoziției corporale și a profilurilor hematologice la femeile ușor supraponderale. J Int Soc Sport Nutr. 2005;2:54-62.

Henderson S, Magu B, Rasmussen C, et al. Efectele suplimentării cu coleus forskohlii asupra compoziției corporale și a profilurilor hematologice la femeile ușor supraponderale. J Int Soc Sport Nutr. 2005 Dec 9;2:54-62.

Godard MP, Johnson BA, Richmond SR. Compoziția corporală și adaptările hormonale asociate cu consumul de forskolină la bărbații supraponderali și obezi. Obes Res. 2005;13:1335-1343.

Rawson ES, Stec MJ, Frederickson SJ, et al. Suplimentarea cu creatină în doze mici sporește rezistența la oboseală în absența creșterii în greutate. Nutr. 2011 Apr;27(4):451-455.

Kerksick CM, Wilborn CD, Campbell WI, et al. Efectele suplimentării cu creatină monohidrat cu și fără D-pinitol asupra adaptărilor antrenamentului de rezistență. J Forță Condiționare Res. 2009;23:2673-2682.

Okudan N, Gokbel H. Efectele suplimentării cu creatină asupra performanței în timpul perioadelor repetate de exercițiu supramaximal. J Sports Med Phys Fitness. 2005;45:507-511.

Kreider RB. Efectele suplimentării cu creatină asupra performanței și adaptărilor la antrenament. Mol Cell Biochim. 2003;244:89-94.

Taes YE, Delanghe JR, Wuyts B, et al. Suplimentarea cu creatină nu afectează funcția rinichilor la un model animal cu insuficiență renală preexistentă. Transplant de dializă cu nefrol. 2003;18:258-264.

Schilling BK, Steine MH, Utter A, et al. Suplimentarea cu creatină și variabilele de sănătate: un studiu retrospectiv. Med Sci Sports Exercice. 2001;33: 183-188.

Kreider RB, Melton C, Rasmussen CJ și colab. Suplimentarea pe termen lung cu creatină nu afectează semnificativ markerii clinici ai sănătății la sportivi. Mol Cell Biochim. 2003;244:95-104.

Van der Merwe J, Brooks NE, Myburgh KH. Suplimentarea cu creatină monohidrat de trei săptămâni afectează raportul dihidrotestosteron și testosteron la jucătorii de rugby de vârstă universitară. Clin J Sports Med. 2009;19:399-404.

Di Pierro F, Menghi AB, Barreca A, et al. Fitozomul Greenselect ca adjuvant la o dietă săracă în calorii pentru tratamentul obezității: un studiu clinic. Alter Med Rev. 2009;14:154-160.

Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, et al. Eficacitatea unui extract de ceai verde bogat în polifenoli catechine și cafeină în creșterea consumului de energie în 24 de ore și a oxidării grăsimilor la om. Am J Clin Nutr. 1999;70:1040-1045.

Venables MC, Hulston CJ, Cox HR și colab. Ingestia extractului de ceai verde, oxidarea grăsimilor și toleranța la glucoză la oamenii sănătoși. Am J Clin Nutri. 2008;87:778-784.

Maki KC, Reeves MS, Farmer M și colab. Consumul de catechine de ceai verde sporește pierderea de grăsime abdominală indusă de exerciții fizice la adulții supraponderali și obezi. J Nutr. 2009;139:264-270.

Ichinose T, Nomura S, Someya Y, et al. Efectul antrenamentului de anduranță suplimentat cu extract de ceai verde asupra metabolismului substratului în timpul exercițiilor fizice la oameni. Scand J Med, Sci Exerc. 2011 Aug;21(4):598-605.

Dale și colab. O analiză compozițională a unei soluții comune de acid acetic cu implicații practice pentru ingestie.

J Antrenament atletic. 2003;38:57-61.

Miller KC, Mack G, Knight KL. Electroliții și plasma se modifică după ingestia de suc de murături, apă și o soluție comună de carbohidrați-electroliți. J Antrenament atletic. 2009;44:454-461.

Miller KC, Mack GW, Knight KL și colab. Inhibarea reflexă a crampelor musculare induse electric la oamenii hipohidratați. Med Sci Sports Exer. 2010;42:953-961.

Davis JM, Carlstedt CJ, Chen S, și colab. Quercetina flavonoide din dietă crește VO2max și capacitatea de anduranță. Int J Sports Nutr Exerc Metab. 2010;20:56-62.

Nieman DC, Williams AS, Shanely RA, et al. Influența quercetinei asupra performanței la efort și a biogenezei mitocondriale musculare. Med Sci Sports Exercice. 2010;42:338-345.

Dumke CL, Nieman DC, Utter AC și colab. Efectul quercetinei asupra eficienței ciclării și utilizării substratului. Appl Physiol Nutr Metab. 2009;34:993-1000.

Walker TB, Robergs RA. Rhodiola rosea are proprietăți ergogenice?

Int J Sports Nutr Exerc Metab. 2006;16: 305-315.

Abidov M, Crendal F, Grachev S, et al. Efectul extractelor din Rhodiola rosea și rădăcina Rhodiola crenulata asupra conținutului de ATP din mitocondriile mușchilor scheletici. Bull Exp Biol Med. 2003;136:585-587.

De Bock K, Eijnde BO, Ramaekers M,

et al. Aportul acut de Rhodiola poate îmbunătăți performanța exercițiilor de anduranță. Int J Sports Nutr Exerc Metab. 2004;14:298-307.

Olsson EM, von Scheele B, Panossian AG. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, în grupuri paralele, al extractului standardizat shr-5 din rădăcinile de Rhodiola rosea în tratamentul subiecților cu oboseală legată de stres. Planta Medica. 2009;75:105-112.

Parisi A, Tranchita E, Duranti G, et al. Efectele suplimentelor cronice cu rhodiola rosea asupra performanței sportive și a capacității antioxidante la bărbații antrenați: rezultate preliminare. J Sports Med Phys Fitness. 2010;50:57-63.

McNaughton L, Thompson D. Efectele ingestiei cronice de bicarbonat asupra performanței muncii de mare intensitate. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1999;80:333-336.

Kraemer WJ, Gordon SE, Lynch JM,

et al. Efectele suplimentării multitampon asupra echilibrului acido-bazic și 2,3-difosfogliceratului în urma exercițiilor anaerobe repetitive. Int J Sport Nutr. 1995;5:300-314.

Matson LG, Tran ZV. Efectele ingerării bicarbonatului de sodiu asupra performanței anaerobe: o revizuire meta-analitică. Int J Sports Nutr. 1993;3:2-28.

Lindh AM, Peyrebrune MC, Ingham SA, et al. Bicarbonatul de sodiu îmbunătățește performanța la înot. Int J Sports Med. 2008;29:519-523.

Lu HK, Hsieh CC, Hsu JJ și colab. Efectele preventive ale Spirulinei platensis asupra leziunilor musculare scheletice sub stres oxidativ indus de efort. Eur J Appl Physiol. 2006;98:220-226.

Huang și colab. Efectele spirulinei platensis asupra leziunilor musculare induse de efort la șoareci. Sport Sci. 2000;20:58-59.

Kalafati M, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, et al. Efectele ergogenice și antioxidante ale suplimentării cu spirulina la om.

Med Sci Sports Exercice. 2010;42:142-151.

Morifuji M, Koga J, Kawanaka K, et al.

Dipeptidele care conțin aminoacizi cu lanț ramificat, identificate din hidrolizate de proteine din zer, stimulează rata de absorbție a glucozei în miotuburile L6 și mușchii scheletici izolați. J Sci Vitaminol. 2009;55:81-86.

Mahe S, Roos N, Benamouzig R, et al. Cinetica gastro-jejunală și digestia [15N] beta-lactoglobulinei și cazeiinei la om: influența naturii și calității proteinei. Am J Clin Nutr. 1996;63:546-552.

Mahan DC. Eficacitatea zerului uscat și a componentelor sale lactalbumină și lactoză la două niveluri de lizină alimentară asupra performanței porcilor după înțărcare și a echilibrului de azot.

J Anim Sci. 1992;70:2182-2187.

Alexander JW, Gottschlich MM. Imunomodularea nutrițională la pacienții cu arsuri. Crit Care Med. 1990;18(Suppl):S149-S153.

Bounous G, Gervais F, Amer V, et al. Influența proteinelor din zer asupra glutationului tisular și a bolilor îmbătrânirii. Clin Invest Med. 1989;12:343-349.

Kanter MM. Radicali liberi, exerciții fizice și suplimente cu antioxidanți. Int J Sport Nutr. 1994;4:205-220.

Clarkson PM. Antioxidanți și performanță fizică. Crit Rev Food Sci Nutr. 1995;35:131-141.

Leeuwenburgh C, Leichtweis S, Hollander J, et al. Efectul exercițiilor acute asupra inimii cu deficit de glutation. Mol Cell Biochim. 1996;156:17-24.

Shephard RJ, Shek PN. Exerciții intense, nutriție și funcție imunitară: există o legătură? Int J Sports Med. 1995;16:491-497.

Cooper MB, Jones DA, Edwards RH,

et al. Efectul alergării maraton asupra metabolismului carnitinei și asupra unor aspecte ale activităților mitocondriale musculare și mecanismelor antioxidante. J Sports Sci. 1986;4:79-87.

Bounous G, Batist G, Gold P. Proprietatea de îmbunătățire a imunității a proteinei din zer la șoareci; rolul glutationului. Clin Invest Med. 1989;12:154-161.

Kashyap S, Okamoto E, Kanaya S, et al. Calitatea proteinelor în hrănirea sugarilor cu greutate mică la naștere: o comparație a formulelor predominante din zer față de cele predominante de cazeină. Pediatrie. 1987;79:748-755.

Bounous G, Baruchel S, Falutz J, et al. Proteinele din zer ca supliment alimentar la persoanele seropozitive HIV. Clin Invest Med. 1993;16:204-209.

Wong CW, Watson DL. Efectele imunomodulatoare ale proteinelor din zer la șoareci. J Lactate Res. 1995;62:359-368.

Hackney KJ, Bruenger AJ, Lemmer JT. Timpul aportului de proteine crește consumul de energie la 24 de ore după antrenamentul de rezistență. Med Sci Sports Exercice. 2010;42:998-1003.

Pal S, Ellis V. Efectele acute ale a patru mese cu proteine asupra insulinei, glucozei, apetitului și aportului de energie la bărbații slabi. Br J Nutr. 2010;11:1-8.

Akhavan T, Luhovyy BL, Brown PH și colab. Efectul consumului de proteine din zer și hidrolizat înainte de masă asupra aportului de alimente și a glicemiei și a răspunsurilor la insulină după masă la adulții tineri. Am J Clin Nutr. 2010;91:966-975.

May ME, Buse MG. Efectele aminoacizilor cu lanț ramificat asupra turnover-ului proteinelor. Diabetes Metab Rev. 1989;5:227-245.

Zawadzki KM, Yaspelkis III BB, Ivy JL. Complexul carbohidrați-proteine crește rata de stocare a glicogenului muscular după efort. J Appl Physiol. 1992;72:1854-1859.

Ivy JL, Goforth Jr HW, Damon BM și colab. Recuperarea timpurie a glicogenului muscular după efort este îmbunătățită cu un supliment de carbohidrați-proteine. J Appl Physiol. 2002;93:1337-1344.

Roy BD, Tarnopolsky MA. Influența aporturilor diferite de macronutrienți asupra resintezei glicogenului muscular după exercițiul de rezistență. J Appl Physiol. 1998;84:890-896.

Burke DG, Chilibeck PD, Davidson KS și colab. Efectul suplimentării cu proteine din zer cu și fără creatină monohidrat combinată cu antrenamentul de rezistență asupra masei țesuturilor slabe și a forței musculare. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2001;11:349-364.

Karjalainen J, Martin JM, Knip M și colab. O peptidă de albumină bovină ca posibil declanșator al diabetului zaharat insulino-dependent. N Engl J Med. 1992;327:302-307.

Ivarsson SA, Mansson MU, Jakobsson IL. Anticorpii IgG la albumina serică bovină nu sunt crescute la copiii cu IDDM. Diabet. 1995;44:1349-1350.

CAPITOLUL 60

Managementul stresului

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Stresul este definit ca orice tulburare – de exemplu, căldură sau frig, toxină chimică, microorganisme, traume fizice, reacție emoțională puternică – care poate declanșa „răspunsul la stres”. Modul în care o persoană gestionează stresul joacă un rol major în determinarea nivelului său de sănătate. Managementul cuprinzător al stresului implică o abordare cu adevărat holistică menită să contracareze stresul cotidian al vieții. Cel mai adesea răspunsul la stres este atât de ușor încât trece complet neobservat. Cu toate acestea, dacă stresul este extrem, neobișnuit sau de lungă durată, răspunsul la stres poate fi copleșitor și destul de dăunător pentru aproape orice sistem al corpului.

Înainte de a putea discuta despre metode pentru a ajuta pacienții să facă față eficient stresului, este important să înțelegem răspunsul la stres. În cele din urmă, succesul oricărui program de management al stresului depinde de capacitatea acestuia de a îmbunătăți răspunsurile imediate și pe termen lung ale unui individ la stres.

P SINDROMUL GENERAL DE ADAPTARE

Răspunsul la stres face de fapt parte dintr-un răspuns mai amplu cunoscut sub numele de sindromul general de adaptare, un termen inventat de cercetătorul de pionier în stres, Hans Selye. Pentru a înțelege pe deplin cum să combatem stresul, trebuie să înțelegem sindromul general de adaptare. Sindromul este compus din trei faze: alarmă, rezistență și epuizare.1 Aceste faze sunt în mare măsură controlate și reglate de glandele suprarenale.

Răspunsul inițial la stres este reacția de alarmă, care este adesea denumită răspuns de luptă sau fugi. Răspunsul de luptă sau fugi este declanșat de activarea sistemului nervos simpatic și, în cele din urmă, a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA), care determină suprarenalele să secrete adrenalină și alți hormoni legați de stres.

Răspunsul luptă sau fugi este conceput pentru a contracara pericolul prin mobilizarea resurselor organismului pentru o activitate fizică imediată. Ca urmare, ritmul cardiac și forța de contracție a inimii cresc pentru a furniza sânge în zonele necesare pentru a răspunde la situația stresantă. Sângele este îndepărtat de piele și organele interne, cu excepția inimii și plămânilor, în timp ce cantitatea de sânge care furnizează oxigen și glucoză necesare mușchilor și creierului este crescută. Ritmul respirației crește pentru a furniza oxigenul necesar inimii, creierului și mușchilor care se antrenează. Producția de transpirație crește pentru a elimina compușii toxici produși de organism și pentru a scădea temperatura corpului. Producția de secreții digestive este redusă sever deoarece activitatea digestivă nu este critică pentru contracararea stresului. Nivelurile de zahăr din sânge cresc dramatic pe măsură ce ficatul transformă glicogenul stocat în glucoză pentru a fi eliberat în sânge.

Deși faza de alarmă este de obicei de scurtă durată, următoarea fază - reacția de rezistență - permite organismului să continue să lupte cu un factor de stres mult timp după ce efectele răspunsului de luptă sau de fugă au dispărut. Alți hormoni, cum ar fi cortizolul și alți corticosteroizi secretați de cortexul suprarenal, sunt în mare măsură responsabili pentru reacția de rezistență. De exemplu, acești hormoni stimulează conversia proteinelor în energie, astfel încât organismul să aibă o cantitate mare de energie mult timp după ce depozitele de glucoză sunt epuizate și promovează retenția de sodiu pentru a menține tensiunea arterială ridicată.

Pe lângă faptul că furnizează energia necesară și schimbările circulatorii necesare pentru a face față eficient stresului, reacția de rezistență oferă modificările necesare pentru a face față crizei emoționale, a îndeplini sarcini grele și a lupta împotriva infecției. Efectele hormonilor cortexului suprarenal sunt destul de necesare atunci când organismul se confruntă cu pericole, dar prelungirea reacției de rezistență sau stresul continuu crește riscul de apariție semnificativă.

CASETA 60-1 Boli strâns legate de stres

angina pectorală

Astm

Boala autoimuna

Cancer Boală cardiovasculară

Răceală comună

Depresie

Diabet (debut la adulți – tip 2) Cefalee

Hipertensiune arterială

Suprimarea imunității Sindromul intestinului iritabil

Nereguli menstruale Sindrom de tensiune premenstruală Artrita reumatoidă

Colita ulcerativă

Ulcere

Date de la Benson H. Răspunsul de relaxare. New York: William Morrow, 1975.

boala (inclusiv diabet, hipertensiune arterială și cancer) și are ca rezultat stadiul final al sindromului de adaptare generală, epuizare.

Epuizarea se poate manifesta ca o prăbușire parțială sau totală a unei funcții corporale sau a unui anumit organ. Două dintre cauzele majore ale epuizării sunt pierderea ionilor de potasiu și epuizarea hormonilor glucocorticoizi suprarenali, cum ar fi cortizonul. Pierderea de potasiu are ca rezultat disfuncția celulară și, dacă este gravă, moartea celulară. Epuizarea depozitului de glucocorticoizi suprarenale diminuează controlul glucozei, ducând la hipoglicemie.

O altă cauză a epuizării este slăbirea organelor. Stresul prelungit pune o sarcină enormă asupra multor sisteme de organe, în special asupra inimii, vaselor de sânge, suprarenalelor și sistemului imunitar și este asociat cu multe boli comune, așa cum sunt enumerate în Caseta 60-1. a acumulat metodologii de delimitare pentru a ajuta pacienții să dezvolte răspunsuri sănătoase, mai degrabă decât cele care facilitează boala, la stresul atât pe termen scurt, cât și pe termen lung.

P CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

Evaluarea impactului stresului asupra stării de sănătate a pacientului necesită o evaluare clinică completă (de exemplu, revizuirea sistemelor, istoricul medical, examenul fizic, istoricul somnului etc.). Mulți oameni care sunt „stresați” ar putea să nu reușească să identifice exact ceea ce îi face să se simtă stresați. Simptomele de prezentare tipice sunt insomnia, depresia, oboseala, durerile de cap, stomacul deranjat, tulburările digestive și iritabilitatea.

Un instrument util pentru a evalua rolul pe care îl poate juca stresul este „scala de evaluare a reajustării sociale" dezvoltată de Holmes și Rahe (Tabelul 60-1). Scala a fost concepută inițial pentru a prezice riscul unei boli grave din cauza stresului. Diverse evenimente care schimbă viața sunt evaluate numeric în funcție de potențialul lor de a provoca boli. Observați că chiar și evenimentele considerate în mod obișnuit ca pozitive, cum ar fi o realizare personală remarcabilă, poartă stres.

Dacă o persoană este supusă unui stres imediat sau a suportat o cantitate destul de mare de stres timp de câteva luni sau mai mult, este adecvat să se evalueze mai precis disfuncția suprarenală prin metode de laborator.

Interpretarea standard a scalei de evaluare a reajustării sociale este că un total de 200 sau mai multe unități într-un an sunt considerate a fi predictive pentru o probabilitate mare de a suferi o boală gravă. Cu toate acestea, mai degrabă decât să folosească scala doar pentru a prezice probabilitatea unei boli grave, clinicianul poate folosi scala pentru a evalua nivelul pacientului de expunere la factorii de stres, deoarece fiecare reacționează diferit la evenimentele stresante.

Evaluarea de laborator implică în general evaluarea unor aspecte ale axei HPA. Standardul de aur pentru diagnosticarea disfuncției axei HPA este testul combinat de dexametazonă/hormon eliberator de corticotropină. Acest test este adesea folosit în studiile de cercetare pentru a monitoriza evoluția clinică a depresiei. Mai populare în mediul clinic sunt instrumentele de evaluare bazate pe nivelurile de cortizol salivar.4,5 Nivelurile hormonilor salivari sunt reproductibile, comparabile cu nivelurile plasmatice și ușor de evaluat.21,22.

Un test simplu care este un predictor rezonabil de bun al dereglării HPA este răspunsul la trezirea cortizolului. Nivelurile salivare arată în general o creștere bruscă la trezire și în prima oră după trezire. În general, un răspuns HPA inițial hiperactiv are ca rezultat niveluri crescute de cortizol, în timp ce stresul cronic, insomnia sau depresia pot reduce acest efect6,7,23,24.

Un alt test popular este măsurarea nivelului de cortizol salivar la trezire și seara, de obicei, împreună cu dehidroepiandrosteronul (DHEA). Modelul clasic asociat cu stresul cronic este cortizolul crescut combinat cu DHEA redus, indicând o schimbare către producția de glucocorticoizi și îndepărtarea de producția de steroizi ai hormonilor sexuali. Acest model este adesea asociat cu anxietatea și depresia. Epuizarea suprarenală este caracterizată de cortizol scăzut și DHEA scăzut. Epuizarea suprarenală este un efect secundar comun al stresului ridicat continuu, precum și al medicamentelor steroizi, cum ar fi prednisonul, care sunt utilizate în tratamentul bolilor alergice sau inflamatorii.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Indiferent dacă este conștient sau nu în prezent, pacientul a dezvoltat un model pentru a face față stresului. Din păcate, majoritatea oamenilor au găsit modele și metode care, în cele din urmă, nu susțin sănătatea bună. Modelele de adaptare negative trebuie să fie identice

TABELUL 60-1 Scala de evaluare a reajustării sociale

Date de la Holmes TH, Rahe RH. Scala de evaluare a reajustării sociale. J Psychosom Res 1967;11:213-218.

introduse și înlocuite cu modalități pozitive de a face față. Clinicianul ar trebui să încerce să identifice orice tipare de adaptare negative sau distructive, enumerate în Caseta 60-2, pe care pacientul le-ar fi putut dezvolta și să încerce să înlocuiască acel tipar cu măsuri mai pozitive pentru a face față stresului.

CASETA 60-2 Modele de adaptare negative

Dependența de substanțe chimice: droguri legale și ilicite, alcool, fumat

Prea mult televizor

Izbucniri emoționale

Sentimente de neputință

Cheltuieli excesive

Comportament excesiv

CASETA 60-3 Răspunsul la stres

Ritmul cardiac și forța de contracție a inimii cresc pentru a furniza sânge în zonele necesare pentru a răspunde la situația stresantă.

Sângele este îndepărtat de piele și organele interne, cu excepția inimii și plămânilor, în timp ce cantitatea de sânge care furnizează oxigen și glucoză necesare mușchilor și creierului este crescută.

Ritmul respirației crește pentru a furniza oxigenul necesar inimii, creierului și mușchilor care se antrenează.

Producția de transpirație crește pentru a elimina compușii toxici produși de organism și pentru a scădea temperatura corpului.

Producția de secreții digestive este redusă sever deoarece activitatea digestivă nu este esențială pentru contracararea stresului.

Nivelurile de zahăr din sânge sunt crescute dramatic pe măsură ce ficatul aruncă glucoza stocată în fluxul sanguin.

Managementul stresului poate fi îmbunătățit substanțial prin asistarea pacientului în următoarele șase domenii la fel de importante:

Tehnici pentru calmarea minții, promovarea tonusului parasimpatic și promovarea unei atitudini mentale pozitive

Factorii stilului de viaţă

Exercita

O dietă sănătoasă menită să hrănească organismul și să susțină procesele fiziologice

Suplimente alimentare și botanice menite să susțină organismul în ansamblu, dar mai ales glandele suprarenale

Program de management al stresului supravegheat

Calmând mintea și corpul

Învățarea să calmeze mintea și corpul este extrem de importantă în ameliorarea stresului. Printre cele mai ușoare metode de învățat de către pacient se numără exercițiile de relaxare. Scopul tehnicilor de relaxare este de a produce un răspuns fiziologic cunoscut sub numele de răspuns de relaxare - un răspuns care este exact opus răspunsului la stres care reflectă activarea sistemului nervos parasimpatic. Deși o persoană se poate relaxa pur și simplu dormind, uitându-se la televizor sau citind o carte, tehnicile de relaxare sunt concepute special pentru a produce răspunsul de relaxare.

Răspunsul de relaxare a fost un termen inventat de profesorul și cardiologul de la Harvard Herbert Benson la începutul anilor 1970 pentru a descrie un răspuns fiziologic care este exact opusul răspunsului la stres.1 Cu răspunsul la stres (caseta 60-3), sistemul nervos simpatic domină. Odată cu răspunsul de relaxare (caseta 60-4), sistemul nervos parasimpatic domină. Sistemul nervos parasimpatic controlează funcțiile corpului, cum ar fi digestia, respirația și ritmul cardiac în perioadele de odihnă, relaxare, vizualizare, meditație și somn. Deși simpaticul nervos

CASETA 60-4 Răspunsul de relaxare

CASETA 60-6 Sfaturi pentru pacient pentru o gestionare îmbunătățită a timpului

Ritmul cardiac este redus și inima bate mai eficient. Tensiunea arterială este redusă.

Sângele este condus către organele interne, în special către acele organe implicate în digestie.

Ritmul de respirație scade pe măsură ce cererea de oxigen este redusă în perioadele de repaus.

Producția de sudoare scade, deoarece o persoană care este calmă și relaxată nu experimentează transpirație nervoasă.

Producția de secreții digestive este crescută, îmbunătățind foarte mult digestia.

Nivelurile de zahăr din sânge sunt menținute în intervalul fiziologic normal.

CASETA 60-5 Instrucțiuni pentru a ajuta pacienții să învețe respirația diafragmatică

Găsiți un loc confortabil și liniștit unde să vă culcați sau să vă așezați.

Așezați picioarele ușor depărtate. Pune o mână pe abdomen lângă buric. Pune cealaltă mână pe piept.

Veți inspira pe nas și veți expira pe gură.

Concentrează-te pe respirația ta. Observați ce mână se ridică și coboară cu fiecare respirație.

Expirați ușor cea mai mare parte a aerului din plămâni.

Inspirați în timp ce numărați încet până la patru. Pe măsură ce inhalați, extindeți ușor abdomenul, făcându-l să se ridice cu aproximativ 1 inch. Asigurați-vă că nu vă mișcați pieptul sau umerii.

În timp ce inspirați, imaginați-vă că aerul încălzit curge înăuntru. Imaginează-ți această căldură care curge în toate părțile corpului tău.

Faceți o pauză de 1 secundă, apoi expirați încet, numărând până la patru. Pe măsură ce expirați, abdomenul ar trebui să se miște spre interior.

Pe măsură ce aerul curge afară, imaginează-ți toată tensiunea și stresul părăsind corpul tău.

Repetați procesul până când se obține un sentiment de relaxare profundă.

sistemul este conceput pentru a proteja împotriva pericolului imediat, sistemul parasimpatic este conceput pentru repararea, întreținerea și restaurarea corpului.

Răspunsul de relaxare poate fi obținut printr-o varietate de tehnici. Metodologia ar trebui să fie determinată de interesul pacientului, deoarece toate tehnicile au același efect fiziologic - o stare de relaxare profundă. Cele mai populare tehnici sunt meditația, rugăciunea, relaxarea progresivă, autohipnoza și biofeedback-ul. Pentru a produce beneficiile dorite pentru sănătate pe termen lung, pacientul trebuie să folosească tehnica de relaxare timp de cel puțin 5 până la 10 minute în fiecare zi.

Respirație

Producerea unei relaxări profunde cu orice tehnică necesită învățarea cum să respirați. Una dintre cele mai puternice metode de a produce mai puțin stres și mai multă energie în

organism este respirația cu diafragma. Respirația cu diafragmă activează centrii de relaxare din creier și sistemul nervos parasimpatic. Caseta 60-5 enumeră o tehnică în 10 pași pentru predarea respirației diafragmatice.

Relaxare progresivă

Una dintre cele mai populare tehnici de producere a răspunsului de relaxare este relaxarea progresivă. Tehnica se bazează pe o procedură foarte simplă de comparare a tensiunii cu relaxarea. Multe Setați priorități. Realizează că poți realiza atât de multe într-o zi. Decide ce este important și limitează-ți eforturile la acest scop.

Organizează-ți ziua. Există întotdeauna întreruperi și solicitări neplanificate cu privire la timpul tău, dar creează un plan definit pentru zi, pe baza priorităților tale. Evitați capcana de a lăsa întotdeauna „cererile imediate” să vă controleze viața.

Delegați autoritatea. Delegați cât mai multă autoritate și lucrați. Nu poți să faci totul singur. Învață să te antrenezi și să depinzi de ceilalți.

Abordați mai întâi locurile de muncă grele. Ocupați-vă mai întâi de cele mai importante sarcini, atunci când nivelul de energie este ridicat. Lăsați munca ocupată sau alergatul pentru mai târziu în cursul zilei.

Minimizați timpul de întâlnire. Programați întâlniri pentru a vă confrunta cu ora de prânz sau cu ora de renunțare; în felul acesta nu pot dura pentru totdeauna.

Evitați să amânați lucrurile. Munca făcută sub presiunea unui termen nerezonabil trebuie adesea refăcută. Acest lucru creează mai mult stres decât dacă ar fi fost făcut corect prima dată. Planificați dinainte.

Nu fi perfecționist. Oricum, niciodată nu poți atinge perfecțiunea. Faceți tot posibilul într-un timp rezonabil, apoi treceți la alte sarcini importante. Dacă găsești timp, poți oricând să te întorci mai târziu și să mai șlefuiești sarcina.

oamenii nu sunt conștienți de senzația de relaxare. În relaxarea progresivă, un individ este învățat cum se simte când se relaxează, comparând relaxarea cu tensiunea musculară.

Tehnica de bază este ca pacientul să contracteze cu forță un mușchi pentru o perioadă de 1 până la 2 secunde și apoi să lase loc unei senzații de relaxare în acel mușchi. Procedura trece sistematic prin toți mușchii corpului, producând progresiv o stare profundă de relaxare. Procedura începe cu contractarea mușchilor feței și gâtului, apoi a brațelor și a pieptului, urmată de brațele și mâinile inferioare. Procesul se repetă progresiv pe corp, de la abdomen prin fese, coapse și gambe până la picioare. Tot acest proces se repetă de două sau de trei ori. Această tehnică este adesea folosită în tratamentul anxietății și insomniei.

Relaxarea progresivă, exercițiile de respirație profundă sau alte tehnici de reducere a stresului sunt o componentă importantă a unui program cuprinzător de gestionare a stresului.

Factorii stilului de viață

Stilul de viață al pacientului este un factor determinant major al nivelului său de stres. Cele două domenii principale de îngrijorare (altele decât abordarea tiparelor de adaptare negative) sunt gestionarea timpului și problemele relaționale.

Unul dintre cei mai mari factori de stres pentru majoritatea oamenilor este timpul. Pur și simplu nu simt că au suficient. Caseta 60-6 oferă sfaturi privind gestionarea timpului pentru pacienți.

O altă cauză majoră de stres pentru mulți oameni sunt relațiile interpersonale. Relațiile interpersonale pot fi împărțite în trei mari categorii: maritale, familiale și legate de locul de muncă. Calitatea oricărei relații se rezumă în cele din urmă la calitatea comunicării. Învățarea de a comunica eficient reduce stresul și conflictele ocazionale (sau frecvente) ale relațiilor interpersonale. Caseta 60-7 enumeră șapte sfaturi pentru o comunicare eficientă, indiferent de tipul de relație interpersonală.

CASETA 60-7 Chei pentru a ajuta pacienții să îmbunătățească comunicarea

Prima cheie pentru o comunicare de succes este cea mai importantă: învață să fii un bun ascultător. Permiteți persoanei cu care comunicați să-și împărtășească cu adevărat sentimentele și gândurile fără întrerupere. Empatizați cu persoana; pune-te în pielea lui. Dacă cauți mai întâi să înțelegi, te vei trezi că ești mai bine înțeles.

Fii un ascultător activ. Aceasta înseamnă că trebuie să fii cu adevărat interesat de ceea ce comunică cealaltă persoană. Ascultă ce spune el sau ea în loc să te gândești la răspunsul tău. Pune întrebări pentru a obține mai multe informații sau pentru a clarifica ceea ce el sau ea îți spune. Întrebările bune deschid linii de comunicare.

• Fii un ascultător reflexiv. Reafirmați sau reflectați-i celeilalte persoane interpretarea dvs. a ceea ce vă spune. Această tehnică simplă îi arată celeilalte persoane că atât ascultați, cât și înțelegeți ceea ce spune. Reafirmarea a ceea ce credeți că se spune poate provoca un conflict pe termen scurt în unele situații, dar cu siguranță merită riscul.

Așteptați să vorbiți până când persoana cu care doriți să comunicați ascultă. Dacă persoana nu este pregătită să asculte, mesajul tău nu va fi auzit, indiferent cât de bine ai comunica.

Nu încerca să vorbești peste cineva. Dacă te trezești întrerupt, relaxează-te; nu încerca să-i depășești pe cealaltă persoană. Dacă sunteți politicos și îi permiteți să vorbească, în cele din urmă (cu excepția cazului în care este extrem de nepoliticos) el sau ea va răspunde la fel. Dacă acest lucru nu se întâmplă, subliniază că cealaltă persoană întrerupe procesul de comunicare. Poți face asta doar dacă ai fost un bun ascultător. Standardele duble în relații funcționează rar.

Ajută-l pe celălalt să devină un ascultător activ. Acest lucru se poate face întrebând dacă el sau ea a înțeles ceea ce comunicați. Rugați-i să vă spună ce a auzit. Dacă cealaltă persoană pare să nu înțeleagă ceea ce spui, continuă să încerci până când o face.

Nu vă fie frică de tăceri lungi. Comunicarea umană implică mult mai mult decât cuvintele umane. Multe pot fi comunicate în timpul tăcerilor; din păcate, în multe situații tăcerea ne poate face să ne simțim inconfortabil. Relaxați-vă. Unii oameni au nevoie de tăcere pentru a-și aduna gândurile și pentru a se simți în siguranță în comunicare. Lucrul important de reținut în timpul tăcerilor este că trebuie să rămâneți un ascultător activ.

Exercita

Efectul imediat al exercițiilor fizice este stresul asupra organismului. Cu toate acestea, cu un program regulat de exerciții, corpul se adaptează, iar exercițiul devine o tehnică eficientă de reducere a stresului. Cu exerciții fizice regulate, corpul devine mai puternic, funcționează mai eficient și are o rezistență mai mare. Exercițiile fizice sunt o componentă vitală a unui program cuprinzător de gestionare a stresului și a unei stări generale de sănătate bună.

Persoanele care fac sport în mod regulat sunt mult mai puțin predispuse la oboseală și depresie. Tensiunea, depresia, sentimentele de inadecvare si grijile se diminueaza foarte mult cu exercitiile fizice regulate.

S-a demonstrat că doar exercițiile fizice au un efect extraordinar în ceea ce privește îmbunătățirea stării de spirit și capacitatea de a face față situațiilor de viață stresante. Acest efect este observat atât la adolescenți, cât și la adulți. Într-un studiu, 2223 de băieți și 2838 de fete (vârsta medie, 16,3 ani) din 10 echipe și 25 de sporturi individuale diferite au fost studiate pentru relația dintre bunăstarea emoțională și bunăstarea psihologică. Indicele sportului și activității recreative viguroase a fost asociat pozitiv cu bunăstarea emoțională independent de alte variabile.8

Ghid alimentar

Un individ cu stres sau anxietate trebuie să susțină biochimia organismului urmând câteva recomandări alimentare importante. Mai exact, pacientul trebuie:

Eliminați sau restricționați aportul de cofeină.

Eliminați sau restricționați consumul de alcool.

Elimina carbohidratii rafinati din dieta.

Mănâncă o gamă variată de alimente întregi.

Creșteți raportul potasiu-sodiu (K/Na).

Mâncați mese regulate planificate într-un mediu relaxat.

Controlați alergiile alimentare.

Potrivit lui Selye2, dacă stresul este dăunător sau nu se bazează pe puterea sistemului. Dintr-o perspectivă pur fiziologică, se poate susține cu tărie că furnizarea de nutriție de înaltă calitate la celulele corpului este factorul critic în determinarea puterii sistemului.

Când obiceiurile alimentare ale americanilor sunt examinate în ansamblu, nu este de mirare că atât de mulți oameni au stres, anxietate și oboseală. Majoritatea americanilor nu oferă organismului lor nutriția de înaltă calitate de care au nevoie. În loc să mănânce alimente bogate în nutrienți vitali, majoritatea americanilor se concentrează pe alimente rafinate, bogate în calorii, zahăr, grăsimi și colesterol.

Cofeină

Americanul mediu consumă zilnic 150 până la 225 mg de cofeină, sau aproximativ cantitatea de cofeină din două căni de cafea. Deși majoritatea oamenilor pot face față acestei cantități, unii oameni sunt mai sensibili la efectele cofeinei decât alții, datorită activității scăzute a enzimelor de detoxifiere de fază I. Chiar și cantitățile mici de cofeină pot afecta persoanele sensibile, în timp ce cei cu sensibilitate normală răspund la cantități mari. Consumul excesiv de cofeină poate produce „cofeinism caracterizat prin simptome de depresie, nervozitate, iritabilitate, dureri de cap recurente, palpitații și insomnie". Persoanele predispuse la stres și anxietate tind să fie deosebit de sensibile la cofeină.9,10

Alcool

Alcoolul produce stres chimic asupra organismului. De asemenea, crește producția de hormoni suprarenali și interferează atât cu chimia normală a creierului, cât și cu ciclurile normale de somn. Deși mulți oameni cred că alcoolul are un efect calmant, un studiu pe 90 de voluntari bărbați sănătoși cărora li sa administrat fie un placebo, fie alcool a demonstrat creșteri semnificative ale scorurilor de anxietate după consumul de alcool.10

Carbohidrați rafinați și volatilitate glicemică

Una dintre consecințele răspunsului la stres este creșterea celulelor adipoase abdominale și pierderea masei musculare, scenariu care duce, evident, la rezistența la insulină și la obezitate. Este un set complex de evenimente orchestrate de cortizol eliberat ca urmare a răspunsului la stres care este responsabil în cele din urmă pentru faptul că stresul promovează creșterea în greutate. Cortizolul este, de asemenea, un factor care contribuie la un grad ridicat de volatilitate glicemică. Fluctuarea rapidă a nivelurilor de zahăr din sânge sunt în general legate de un anumit grad de rezistență la insulină și agravate de consumul mai mult decât moderat de alimente cu un impact glicemic ridicat. Carbohidrații rafinați (de exemplu, zahăr și făină albă) sunt cunoscuți că contribuie la problemele de control al zahărului din sânge, în special la hipoglicemie, precum și la volatilitatea glicemică. Asocierea dintre hipoglicemie și afectarea funcției mentale este bine cunoscută. Numeroase studii au arătat un procent ridicat de hipoglicemie la pacienții depresivi.11,12 Deoarece depresia este una dintre cele mai frecvente cauze de anxietate, această constatare oferă o legătură între hipoglicemie și sentimentele de stres. Pur și simplu eliminarea carbohidraților rafinați din dietă este ocazional tot ceea ce este necesar pentru o terapie eficientă la pacienții care suferă de depresie sau anxietate din cauza hipoglicemiei.

Raportul potasiu-sodiu

Una dintre recomandările dietetice cheie pentru a susține glandele suprarenale este asigurarea unui nivel adecvat de potasiu în organism. Acest lucru se poate face cel mai bine consumând alimente bogate în potasiu și evitând alimentele bogate în sodiu. Majoritatea americanilor au un raport K/Na alimentar mai mic de 1:2. În schimb, majoritatea cercetătorilor recomandă un raport K/Na alimentar mai mare de 5:1 pentru sănătate. Cu toate acestea, chiar și această recomandare poate să nu fie optimă. O dietă naturală bogată în fructe și legume poate produce un raport K/Na mai mare de 50:1, deoarece majoritatea fructelor și legumelor au un raport K/Na mai mare de 100:1.

Planificarea mesei

Orele de masă ar trebui să fie petrecute într-un mediu relaxat. După cum sa menționat anterior, digestia este un proces controlat în mare măsură de sistemul nervos parasimpatic. Mâncatul în grabă sau într-un mediu zgomotos sau grăbit nu este propice pentru o digestie bună sau o sănătate bună.

Alergii alimentare

Persoanele cu simptome de anxietate sau oboseală cronică trebuie să fie îngrijorate de alergiile alimentare. Încă din 1930, pionierul alergolog Albert Rowe a început să observe că anxietatea și oboseala erau caracteristicile cheie ale alergiilor alimentare. Inițial, Rowe a descris un sindrom cunoscut sub numele de „toxemie alergică” pentru a descrie un sindrom care includea simptomele anxietate, oboseală, dureri musculare și articulare, somnolență, dificultate de concentrare și depresie. În jurul anilor 1950, acest sindrom a început să fie denumit „sindromul de oboseală al tensiunii alergice”. Datorită popularității sindromului de oboseală cronică, mulți medici și alți oameni uită că alergiile alimentare pot duce la anxietate, precum și la oboseală cronică. pentru a menține sistemul imunitar să funcționeze corect în perioadele de stres.

La fel de important în perioadele mari de stres sau la persoanele care au nevoie de sprijin suprarenal este acidul pantotenic (vitamina B5). Deficitul de acid pantotenic duce la atrofie suprarenală, caracterizată prin oboseală, dureri de cap, tulburări de somn, greață și disconfort abdominal. Acidul pantotenic se găsește în cereale integrale, leguminoase, conopidă, broccoli, somon, ficat, cartofi dulci și roșii. La pacienții cu stres cronic sau cu antecedente de utilizare a corticosteroizilor (prednison), nivelul tipic de suplimentare este de 100 până la 500 mg/zi.

Doza zilnică adecvată de vitamina B6 este de 50 până la 100 mg; de zinc, 20 până la 30 mg; și de magneziu, 250 până la 500 mg.

Acid gamma-aminobutiric

Acidul gamma-aminobutiric (GABA) este un neurotransmițător major care este distribuit abundent și larg în sistemul nervos central. Nivelurile scăzute sau scăderea funcției GABA în creier sunt asociate cu mai multe tulburări psihiatrice și neurologice, dar în primul rând anxietate, depresie, insomnie și epilepsie. În prezent, multe medicamente populare

antianxietate - sedative-hipnotice - interacționează în primul rând cu receptorii GABA. Aceste medicamente includ benzodiazepine precum alprazolam (Alprazolam, Xanax) și diazepam (Valium), precum și medicamente precum flurazepam (Dalmane), quazepam (Doral), temazepam (Restoril), triazolam (Halcion), tartrat de zolpidem (Ambienem) și baclofenal (K).

Studiile clinice cu PharmaGABA, un supliment fabricat în mod natural printr-un proces de fermentație care utilizează Lactobacillus hilgardii, au arătat că produce efecte antistres semnificative.14,15 Mai exact, PharmaGABA s-a dovedit că produce relaxare, evidențiată de modificările tiparelor undelor cerebrale, diametrul pupilei și frecvența cardiacă, precum și reducerea markerilor de stres, inclusiv a nivelului de cromograna salivă. Aceste efecte sunt considerate a fi rezultatul activării sistemului nervos parasimpatic, mai degrabă decât să traverseze PharmaGABA bariera hemato-encefalică. Doza tipică este de 100 până la 200 mg de până la trei ori pe zi. Ca un ghid general, se recomandă să nu luați mai mult de 1000 mg într-o perioadă de 4 ore și nu mai mult de 3000 mg într-o perioadă de 24 de ore.

Medicamente botanice

Mai multe medicamente botanice susțin funcția suprarenală. Cele mai notabile sunt ginsengii; Ginsengul chinezesc (Panaxginseng) și ginsengul siberian (Eleutherococcus senticosus), rhodiola (Rhodiola rosea) și ashwagandha (Withania somnifera). Toate aceste plante exercită efecte benefice asupra funcției suprarenale, sporesc rezistența la stres și sunt adesea denumite „adaptogene". Aceste plante au fost folosite istoric pentru:

Restabiliți vitalitatea persoanelor debilitate și slabe

Creșteți sentimentele de energie

Îmbunătățiți performanța mentală și fizică

Preveniți efectele negative ale stresului și îmbunătățiți răspunsul organismului la stres

Atât ginsengul siberian, cât și cel chinezesc posedă acest tip de acțiune echilibrantă, tonifică, antistres, așa că termenul adaptogen este destul de potrivit pentru a descrie efectele lor generale.

S-a demonstrat că ginsengii sporesc capacitatea de a face față diverșilor factori de stres, atât fizici, cât și psihici.16-18 Probabil că această acțiune antistres este mediată de mecanisme care controlează glandele suprarenale. Ginsengul întârzie debutul și reduce severitatea răspunsului fazei de alarmă a sindromului general de adaptare.

Persoanele care iau oricare dintre ginsengi raportează de obicei un sentiment crescut de bunăstare. Studiile clinice au confirmat că atât ginsengul siberian, cât și cel chinezesc reduc semnificativ sentimentele de stres și anxietate. De exemplu, într-un studiu clinic dublu-orb, asistentele care au trecut de la serviciul de zi la cea de noapte s-au evaluat pentru competență, dispoziție și bunăstare generală și au primit un test pentru performanța mentală și fizică împreună cu numărul de celule sanguine și evaluarea chimiei sanguine.

Asistentele care luau ginseng s-au simțit mai alerte, dar mai liniștite și au avut rezultate mai bune decât asistentele care nu luau ginseng.

Pe lângă aceste studii pe oameni, mai multe studii pe animale au arătat că ginsengii exercită efecte antianxietate semnificative. În mai multe dintre aceste studii, efectele de ameliorare a stresului au fost comparabile cu cele ale diazepamului (Valium); cu toate acestea, diazepamul provoacă modificări de comportament, efecte sedative și activitate motrică afectată, dar ginsengul nu are niciunul dintre aceste efecte negative.20

Pe baza studiilor clinice și pe animale, ginsengul pare să ofere beneficii semnificative persoanelor care se confruntă cu stres și anxietate. P ginseng este în general considerat ca fiind mai puternic decât E. senticosus. Ginsengul P este probabil mai bun pentru pacientul care a suferit o cantitate mare de stres, se recuperează după o boală de lungă durată sau a luat corticosteroizi, cum ar fi prednison, de mult timp. Pentru pacientul care se află sub stres ușor până la moderat și care se confruntă cu o afectare mai puțin evidentă a funcției suprarenale, E. senticosus poate fi alegerea mai bună.

Un alt medicament botanic util pentru susținerea managementului stresului este R. rosea (rădăcină artică), o plantă populară în sistemele medicale tradiționale din Europa de Est și Asia, unde a fost recomandată în mod tradițional pentru a ajuta la combaterea oboselii și la restabilirea energiei. Cercetările moderne au confirmat aceste efecte și calitățile sale ca adaptogen. Cu toate acestea, acțiunile adaptogene ale R. rosea sunt diferite de cele ale ginsengilor chinezesc și siberian, care acționează în primul rând pe axa HPA. R. rosea pare să-și exercite efectele adaptogene lucrând asupra neurotransmițătorilor și endorfinelor. R. rosea pare să ofere un avantaj față de alți adaptogeni în circumstanțe de stres acut deoarece produce un sentiment mai mare de relaxare și efecte antianxietate. S-a demonstrat că o singură doză de extract de Rhodiola înainte de evenimentele stresante acute previne tulburările de funcționare și performanță induse de stres, dar la fel ca și ginsengii, R. rosea a arătat și rezultate pozitive cu utilizarea pe termen lung. concentrat, precum și a scăzut răspunsul cortizolului la trezirea stresului.25

Pe baza rezultatelor studiilor clinice cu un extract standardizat de R. rosea, doza terapeutică variază în funcție de conținutul de rosavină. Pentru o doză țintă de 3,6 până la 7,2 mg de rosavină, doza zilnică ar fi de 360 până la 600 mg pentru un extract standardizat pentru 1% rosavin, 180 până la 300 mg pentru 2% rosavin și 100 până la 200 mg pentru 3,6% rosavin. Când R. rosea este utilizat ca adaptogen, administrarea pe termen lung este începută în mod normal cu câteva săptămâni înainte de o perioadă de creștere preconizată a tulpinii fiziologice, chimice sau biologice și continuă pe toată durata evenimentului sau activității provocatoare. Când R. rosea este utilizat ca doză unică pentru stres acut (de exemplu, pentru o examinare sau o competiție sportivă), doza sugerată este de trei ori mai mare decât doza utilizată pentru suplimentarea pe termen lung. Nu au fost raportate efecte secundare în studiile clinice, dar la doze mai mari, unii indivizi pot prezenta iritabilitate și insomnie mai mari.

În cele din urmă, studiile clinice cu Sensoril, un extract brevetat de rădăcini și frunze din Withania somnifera (ashwa- gandha), au arătat efecte antistres și adaptogene considerabile. Într-un studiu uman dublu-orb, subiecții stresați cronic care au luat Sensoril au avut reduceri semnificative ale scalei modificate de anxietate Hamilton, cortizol seric, proteină C reactivă, puls și tensiune arterială și creșteri semnificative ale DHEA-S seric și ale hemoglobinei, în comparație cu grupul placebo. În plus, au existat răspunsuri dependente de doză în scăderea glicemiei a jeun și îmbunătățirea nivelurilor lipidelor serice. Doza este de 125 până la 250 mg/zi.26

Programe de management al stresului

Se crede că programele de management al stresului supravegheate oferă o conformitate mai mare și rezultate mai bune decât programele nesupravegheate, direcționate către pacient. Într-un studiu, experții în managementul stresului au evaluat șase intervenții de gestionare a stresului ocupațional utilizate pe scară largă (relaxare, condiție fizică, restructurare cognitivă, meditație, antrenament de asertivitate și inoculare a stresului) pe baza a zece criterii practice și a șapte obiective de eficacitate. Ei au descoperit că relaxarea a fost cea mai practică intervenție și că meditația și inocularea stresului au fost cele mai puțin practice. Condiția fizică a fost aleasă pentru a fi cea mai eficientă intervenție, iar atât meditația, cât și antrenamentul de asertivitate au fost evaluate în general drept cele mai puțin eficiente. Ceea ce sugerează aceste rezultate este că, deși antrenamentul de relaxare poate fi cea mai practică intervenție, exercițiul fizic a fost cea mai eficientă intervenție.27

Meditația s-a dovedit a fi cea mai puțin practică și cea mai puțin eficientă metodă în această evaluare, dar atunci când face parte din programul supravegheat, poate fi foarte eficientă. Într-un studiu de 103 adulți, 59% și, respectiv, 61% din grupurile de meditație și, respectiv, de control, au finalizat studiul.28 Programul de intervenție a constat într-un program de grup de 8 săptămâni de reducere a stresului în care subiecții au învățat, exersat și aplicat „meditația mindfulness” în situațiile din viața de zi cu zi. Grupul de control a primit materiale educaționale și a fost încurajat să folosească resursele comunității pentru gestionarea stresului. În comparație cu grupul de control, subiecții cu intervenție au raportat scăderi semnificative față de valoarea inițială a efectului necazurilor zilnice (24%), suferinței psihologice (44%) și simptomelor medicale (46%) care au fost menținute la 3 luni de urmărire.

REFERINȚE

Benson H. Răspunsul de relaxare. New York: William Morrow; 1975.

Selye H. Stresul vieții. New York: McGraw Hill; 1978.

Holmes TH, Rahe RH. Scala de evaluare a reajustării sociale. J Psihosom Res. 1967;11:213-218.

Tornhage CJ. Cortizolul salivar pentru evaluarea funcției axei hipotalamo-hipofizosuprarenale. Neuroimunomodularea. 2009;16:284-289.

Lewis JG. Analiza steroizilor în salivă: o prezentare generală. Clin Biochem Rev.

2006;27:139-146.

Stetler C, Miller GE. Răspunsul tocit al cortizolului la trezirea în depresie ușoară până la moderată: influențe reglatoare ale tiparelor de somn și ale contactelor sociale. J Abnorm Psychol. 2005;114:697-705.

Backhaus J, Junghanns K, Hohagen F. Tulburările de somn sunt corelate cu scăderea cortizolului salivar la trezirea dimineții. Psihoneuroendocrinologie. 2004;29:1184-1191.

Steptoe A, Butler N. Participarea la sport și bunăstarea emoțională la adolescenți. Lancet. 1996;347:1789-1792.

Chou T. Trezește-te și miroși cafeaua: cofeină, cafea și consecințele medicale. West J Med. 1992;157:544-553.

Monteiro MG, Schuckit MA, Irwin M. Sentimente subiective de anxietate la bărbați tineri după perfuzii cu etanol și diazepam. J Clin Psihiatrie. 1990;51:12-16.

Winokur A, Maislin G, Phillips JL și colab. Rezistența la insulină după testarea orală a toleranței la glucoză la pacienții cu depresie majoră. Am J Psihiatrie. 1988;145:325-330.

Wright JH, Jacisin JJ, Radin NS și colab. Metabolismul glucozei în depresia unipolară. Br J Psihiatrie. 1978;132:386-393.

Rowe AH, Rowe Jr A. Alergia alimentară: manifestările sale și controlul și dietele de eliminare: un compendiu. Springfield, IL: CC Thomas; 1972.

Abdoua AM, Higashiguchia S, Horiea K, et al. Efectele de relaxare și de îmbunătățire a imunității ale administrării acidului gamma-aminobutiric (GABA) la om. BioFactors. 2006;26:201-208.

Date nepublicate furnizate de Pharma Foods International LTD., Kyoto, Japonia.

Davydov M, Krikorian AD. Eleutherococcus senticosus (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) ca adaptogen: o privire mai atentă. J Etnofarmacol. 2000;72:345-393.

Coleman CI, Hebert JH, Reddy P. Efectele ginsengului Panax asupra calității vieții. J Clin Pharm Ther. 2003;28:5-15.

Ong YC, Yong EL. Panax (ginseng) - panaceu sau placebo? Baza moleculară și celulară a activității sale farmacologice. Ann Acad Med Singapore. 2000;29:42-46.

Hallstrom C, Fulder S, Carruthers M. Efectul ginseng-ului asupra performanței asistentelor la serviciul de noapte. Comp Med East West. 1982;6:277-282.

Bhattacharya SK, Mitra SK. Activitatea anxiolitică a rădăcinilor de ginseng Panax: un studiu experimental. J Etnofarmacol. 1991;34:87-92.

Kelly GS. Rhodiola rosea: un posibil adaptogen al plantelor. Altern Med Rev. 2001;6:293-302.

Shevtsov VA, Zholus BI, Shervarly VI,

et al. Un studiu randomizat cu două doze diferite de extract de Rhodiola rosea SHR-5 versus placebo și controlul capacității de muncă mentală. Fitomedicina. 2003;10:95-105.

Darbinyan V, Kteyan A, Panossian A și colab. Rhodiola rosea în oboseala indusă de stres — un studiu dublu-orb încrucișat al unui extract standardizat SHR-5 cu un regim repetat de doze mici asupra performanței mentale a medicilor sănătoși în timpul serviciului de noapte. Fitomedicina. 2000;7:365-371.

Spasov AA, Wikman GK, Mandrikov VB, et al. Un studiu pilot dublu-orb, controlat cu placebo, al efectului stimulant și adaptogen al extractului de Rhodiola rosea SHR-5 asupra oboselii studenților cauzată de stres în timpul unei perioade de examen cu un regim repetat de doze mici. Fitomedicina. 2000;7:85-89.

Olsson EM, von Scheele B, Panossian AG. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, în grupuri paralele, al extractului standardizat shr-5 din rădăcinile de Rhodiola rosea în tratamentul subiecților cu oboseală legată de stres. Planta Med. 2009;75:105-112.

Auddy B, Hazra J, Mitra A, et al. Un extract standardizat de Withania somnifera reduce semnificativ parametrii legați de stres la oamenii stresați cronic: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. JANA. 2008;11:50-56.

Bellarosa C, Chen PY. Eficacitatea și caracterul practic al intervențiilor de gestionare a stresului ocupațional: un studiu al opiniilor experților în materie. J Occup Health Psychol. 1997;2:247-262.

Williams KA, Kolar MM, Reger BE, et al. Evaluarea unei intervenții de reducere a stresului de mindfulness bazată pe sănătate: un studiu controlat. Am J Health Promot. 2001;15:422-432.

SECȚIUNEA 5

FARMACOLOGIA MEDICAMENTELOR NATURALE

CUPRINSUL SECȚIUNII

C

O revizuire atentă a literaturii științifice relevă o cantitate considerabilă de cercetări care documentează eficacitatea clinică, activitatea farmacologică și toxicologia a numeroase medicamente „naturale". Un scop important al acestei secțiuni este evaluarea critică, din punct de vedere științific, a utilizării istorice a medicamentelor botanice. Deși plantele au fost folosite ca medicamente încă din antichitate, aprecierea lor ca agenți medicinali eficienți a fost mult diminuată până de curând. Sperăm că această secțiune va reînvia și mai mult aprecierea și utilizarea sigură și eficientă a medicamentelor botanice.

Deși unii constituenți ai plantelor sunt discutați ca entități separate și în multe situații pot fi cele mai potrivite substanțe terapeutice, credem că întreaga plantă ar trebui folosită ori de câte ori este posibil. S-a demonstrat amplu că, în multe cazuri, efectele fiziologice și farmacologice ale unui anumit constituent al plantei sunt diminuate atunci când este administrat ca component izolat, mai degrabă decât în mediul său natural. În plus, pe lângă efectele sinergice și de îmbunătățire, se pare că există factori în multe plante care previn multe dintre efectele secundare ale constituenților izolați ai plantelor. În înțelegerea farmacologiei, farmacognoziei și utilizării istorice a plantelor, studentul la medicină naturală este din nou inspirat de miracolul naturii, precum și de intuiția și empirismul pe care le posedau herboriștii antici.

Sperăm că această secțiune va ajuta la o mai bună informare a cititorilor noștri despre utilizările impresionante și potențialele pericole ale acestor medicamente naturale. De asemenea, dorim să subliniem că medicina botanică nu trebuie utilizată pur și simplu ca un substitut pentru medicamentele utilizate în mod obișnuit pentru tratarea bolilor. Adevăratul medic de medicină naturistă le va folosi ca parte a tratamentului întregii persoane și în contextul înlăturării cauzelor bolii și al promovării sănătății, nu pur și simplu tratând simptomele.

În cele din urmă, având în vedere tendința nefericită și continuă de utilizare în continuă creștere a medicamentelor prescrise – și în prea multe cazuri polifarmacia cu rezultate imprevizibile – medicul priceput al medicamentelor naturiste trebuie să fie expert în potențialul de interacțiune dintre medicamentele naturale și cele convenționale. Aceste interacțiuni pot lua multe forme, cum ar fi creșterea sau inhibarea ratei de absorbție a unui medicament, efectul farmaceutic dorit și rata de detoxifiere.

Glosar al unor termeni folosiți în secțiunea 5

Abortiv: o substanță care induce avortul.

Acru: un gust înțepător, mușcător, care provoacă iritații.

Adaptogen: o substanță care este sigură, crește rezistența la stres și are un efect de echilibrare asupra funcțiilor corpului.

Adjuvant: o substanță care sporește efectul agentului medicinal sau crește antigenitatea unei celule canceroase.

Alcaloizi: amine care apar în mod natural, care provin din structuri heterociclice și adesea complexe, care prezintă activitate farmacologică. Numele lor banale se termină de obicei în -ine. Ele sunt de obicei clasificate în funcție de structura chimică a nucleului lor principal: fenilalchilamine (de exemplu, efedrina), piridină (de exemplu, nicotină), tropină (de exemplu, atropină, cocaină), chinolină (de exemplu, chinină), izochinolonă (de exemplu, papaverină), fenantren (de exemplu, morfină), purină (de exemplu, imidalecardolefeină), (de exemplu, imidalecardofeină), (de exemplu, fizostigmină, yohimbină).

Alternativ: o substanță care are un efect de echilibrare asupra unei anumite funcții ale corpului.

Analgezic: o substanță care reduce senzația de durere.

Androgeni: hormoni care stimulează caracteristicile masculine.

Antihelmintic: o substanță care provoacă eliminarea viermilor intestinali.

Antocianidină: o clasă specială de flavonoide care conferă plantelor, fructelor și florilor culori de la roșu la albastru.

Antidot: o substanță care neutralizează sau contracarează efectele unei otravi.

Afrodisiac: o substanță care crește dorința sexuală.

Astringent: un agent care provoacă contracția țesutului. Balsam: un medicament calmant sau vindecator aplicat pe piele. Beta-caroten provitamina A: un caroten vegetal care poate fi transformat în două molecule de vitamina A.

Carminativ: o substanță care favorizează eliminarea gazelor intestinale.

Caroteni: pigmenți vegetali solubili în grăsimi, dintre care unii pot fi transformați în vitamina A de către organism.

Cathartic: o substanță care stimulează mișcarea intestinelor, mai puternică decât un laxativ.

Colagog: un compus care stimulează contracția vezicii biliare.

Coleretic: un compus care promovează fluxul bilei. Colestază: stagnarea bilei în ficat.

Colinergic: se referă la porțiunea parasimpatică a sistemului nervos autonom și eliberarea de acetilcolină ca substanță transmițătoare.

Coenzimă: o componentă neproteică necesară a unei enzime, de obicei o vitamină sau un mineral.

Compresa: un tampon de in aplicat sub presiune pe o zonă a pielii și ținut în loc.

Decocturi: extracte apoase diluate preparate prin fierberea materialului botanic cu apă pentru o perioadă determinată, urmată de strecurare sau filtrare.

Demulcent: o substanță care calmează mucoasele iritate. Emulsionare: pentru a dispersa globule mari de grăsime în particule mai mici distribuite uniform care pot rămâne în suspensie în apă.

Învelit enteric: un mod special de acoperire a unei tablete sau capsule pentru a se asigura că nu se dizolvă în stomac, astfel încât să poată ajunge în tractul intestinal.

Enzimă: un catalizator organic care accelerează reacțiile chimice.

Uleiuri esențiale: cunoscute și sub numele de uleiuri volatile, uleiuri eterice sau esențe. Sunt de obicei amestecuri complexe de o mare varietate de compuși organici (de exemplu, alcooli, cetone, fenoli, acizi, eteri, esteri, aldehide, oxizi) care se evaporă atunci când sunt expuse la aer. Ele reprezintă în general principiile odorifere ale plantelor.

Extracte: forme concentrate de produse naturale obținute prin tratarea materialelor brute care conțin aceste substanțe cu un solvent și apoi îndepărtarea completă sau parțială a solventului din preparat. Cele mai frecvent utilizate extracte sunt

extractele fluide, extractele solide, extractele sub formă de pulbere, tincturile și extractele native.

Flavonoid: un termen generic pentru un grup de compuși care conțin flavone care se găsesc pe scară largă în natură. Acestea includ mulți dintre compușii care reprezintă pigmenții vegetali (antocianine, antoxantine, apigenine, flavone, flavonoli, bioflavonoli etc.). Acești pigmenți vegetali exercită o mare varietate de efecte fiziologice în corpul uman.

Extracte fluide: aceste extracte sunt de obicei soluții hidroalcoolice cu o putere de o parte de solvent la o parte de plantă. Conținutul de alcool variază în funcție de fiecare produs. Ele sunt, în esență, tincturi concentrate, construite pentru a reprezenta 1 bob de medicament brut la 1 minim de extract fluid.

Glicozide: compuși care conțin zahăr alcătuiți dintr-o gliconă (componentă de zahăr) și o agliconă (componentă care nu conține zahăr) care pot fi scindate la hidroliză. Porţiunea de glicon poate fi glucoză, ramnoză, xiloză, fructoză, arabinoză sau orice alt zahăr. Porţiunea de aglicon poate fi orice fel de compus organic (de exemplu, steroli, triterpene, antrachinone, hidrochinone, taninuri, carotenoide, antocianidine).

Infuzie; ceai produs prin înmuierea unei plante botanice în apă fierbinte. Laxativ: substanță care favorizează evacuarea intestinelor. DL50: doza care va ucide 50% dintre animalele care iau substanța.

Lipotropic: promovează fluxul de lipide către și dinspre ficat. Menstrua: solvenți utilizați pentru extracție (de exemplu, apă, alcool, acetonă).

Metaloenzimă: o enzimă care conține un metal la locul său activ. Extracte native: extracte cu potență ridicată preparate prin concentrare sub presiune redusă la temperaturi scăzute până când tot solventul este îndepărtat.

Oleorășini: în principal amestecuri de rășini și uleiuri volatile. Acestea fie apar în mod natural, fie sunt obținute prin extragerea materialelor uleioase și rășinoase din substanțe botanice cu solvenți organici (de exemplu, hexan, acetonă, eter, alcool). Solventul este apoi îndepărtat

sub vid, lăsând în urmă un extract vâscos, semisolid, care este oleorezina. Exemple de oleorășini preparate sunt boia de ardei, ghimbir și ardei capia.

Extract sub formă de pulbere: un extract solid care a fost uscat până la o pulbere. Putrefacția: procesul de descompunere a compușilor proteici prin putrezire.

Aport alimentar recomandat (RDA): doza alimentară recomandată.

Rășini: produși oxidativi complecși ai terpenelor care apar în mod natural sub formă de exsudate vegetale sau sunt preparate prin extracția cu alcool de substanțe botanice care conțin principii rășinoase.

Saponine: glicozide neazotate, de obicei cu sterol sau o triterpenă ca aglicon, care au proprietatea comună de a spuma sau de a face spumă, atunci când sunt puternic agitate în soluție apoasă.

Extracte solide: lichide sau semisolide vâscoase, subțiri până la groase, preparate din extracte native prin ajustarea acestora din urmă la concentrația specifică cu diluanți corespunzători. De obicei, aceste extracte sunt 4:1, adică o parte de extract este echivalentă cu sau este derivată din patru părți de plantă brută.

Putere: potența unui extract sau puterea unui extract botanic este, în general, exprimată în două moduri. Dacă conțin principii active cunoscute, puterea lor este exprimată în mod obișnuit în ceea ce privește conținutul lor de principii active. În caz contrar, puterea lor este exprimată în termeni de concentrație a medicamentului brut. Astfel, o putere de 4:1 înseamnă că o parte de extract este echivalentă cu, sau derivată din, patru părți de medicament brut. O concentrație de 1:5 reprezintă o parte de extract comparabilă cu 0,2 părți de medicament brut. Această metodă a raportului de exprimare a puterii medicamentului nu măsoară cu exactitate potența, deoarece pot exista variații mari între producători.

Tincturi: soluții alcoolice sau hidroalcoolice care conțin de obicei principiile active ale plantelor botanice în concentrații scăzute. Acestea sunt de obicei preparate prin macerare sau percolare sau prin diluarea extractelor lor fluide sau native corespunzătoare. Concentrațiile tincturilor sunt de obicei 1:10 sau 1:5. Conținutul de alcool variază.

Tonic: o substanță care exercită un efect blând de întărire asupra organismului.

Alchilgliceroli

Michael T. Murray, ND, și Peter T. Pugliese, MD

P INTRODUCERE

Rechinii există, practic neschimbați, de aproximativ 450 de milioane de ani. Unii oameni de știință atribuie această putere de lungă durată sistemului imunitar bine dezvoltat al rechinului, un sistem imunitar care este destul de asemănător cu al nostru. Acest capitol explorează utilizarea alchilglicerolilor de la rechini, atât ca stimulente imunitare, cât și ca agenți puternici în tratamentul tulburărilor neoplazice.

P ISTORIE

Alchilglicerolii sunt compuși biologici legați de eter care au o istorie lungă și fascinantă. O mare parte din istoria lor timpurie se găsește în literatura de histochimie și este legată de

metodele de colorare a componentelor celulare specifice. Unul dintre cei mai mari histologi a fost Robert Feulgen (1884-1955), un chimist fiziologic german care a conceput reacția Feulgen. (Reacția Feulgen, sau testul, este o metodă de detectare a acizilor nucleici animale. Ea implică hidroliza acidă cu acid clorhidric urmată de o soluție 1% de rosanilină decolorată, care dă o culoare roșie în prezența acizilor nucleici.) Feulgen și Voit au descoperit plasmalogenii în 1924,1, pe care o credeau plasmă pe care o numeau aldehidă. Se credea că originea plasmalului este o substanță necunoscută, pe care au numit-o plasmalogen. Ei au demonstrat prezența acestui compus în multe țesuturi, de la protozoare la oameni.

Plasmalogenii, s-a aflat mai târziu, erau compuși lipidici eterici care se formează în calea metabolică a fosfogliceridelor. Ele diferă de fosfogliceride prin faptul că conțin o legătură eterică pe C-1 a moleculei de glicerol. Lucrările intense asupra structurii și formării plasmalogenilor au continuat în următorii 35 de ani. Au trecut mulți ani până când o formulă pentru plasmalogeni a fost în sfârșit convenită; funcția biologică a plasmalogenilor și rolul lor în organisme au fost descoperite în cele din urmă după 1960.

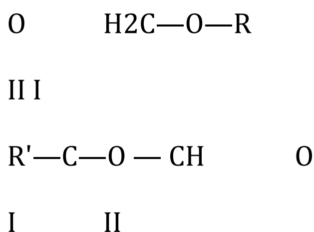
P CHIMIA DE BAZĂ A ETERULUI ALCHILGLICEROLI DIN ULEIUL DE FICAT DE RECHIN

Câteva definiții

Termenul alcoxil se referă la o grupare organică RO, care face parte dintr-o grupare eterică ROR. Termenul a fost scurtat la alchil, așa că desemnăm lipidă eterică drept alchilgliceridă. Legătura eterică este cheia pentru înțelegerea funcționării unice a alchilglicerolului față de legătura esterică comună a trigliceridelor. Figurile 61-1 și 61-2 ilustrează trigliceridele tipice și respectiv alchilglicerolii.

Una dintre sursele majore de alchilgliceroli naturali este obținută de la rechinul din Groenlanda, Somniosus microcephalus, care conține până la 50% alchilgliceroli. Alte surse includ peștele elasmobranhic, cum ar fi rechinul mic, Chimaera monstrosa, și câinele, Squalus acanthias. Uleiul de ficat de cod și anumite moluște sunt surse suplimentare de alchilgliceroli. Acești compuși au fost găsiți în diferite organe ale animalelor, inclusiv în grăsimea măduvei osoase, splină, ficat, plasmă și eritrocite și în lapte. Acești compuși se găsesc în fracția nesaponificabilă a uleiurilor obținute de la aceste animale. Trei alchilgliceroli naturali majori obținuți de la rechinul din Groenlanda sunt alcoolul batilic, alcoolul chimil și alcoolul selachilic. Figura 61-3 ilustrează structura chimică a acestor compuși. Deși chimil și batil

Legătura eterică

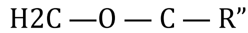


O H2C—O—R

II I

R'—C—O — CH O

I II



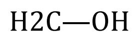
H2C —O — C — R”

Legătura esterică

FIGURA 61-2 Alchilglicerol.

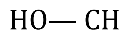
Alcool chimil

Alcool batilic



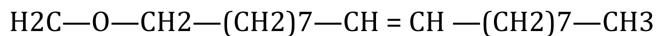
H2C—OH

eu



HO— CH

eu



H2C—O—CH2—(CH2)7—CH = CH —(CH2)7—CH3

Alcool selachilic

FIGURA 61-3 Alcool chimil, batilic și selachilic.

alcoolul sunt lanțuri saturate, alcoolul selachilic conține o legătură nesaturată. Toate legăturile eterice sunt pe carbonul numărul 3 al glicerolului. În stare naturală, acești compuși sunt de obicei prezenți ca compuși esteri, cu atomii de carbon 1 și 2 esterificati cu acizi grași saturați C16 sau C18. Un al patrulea compus natural este un alchilglicerol substituit cu metoxi, prezentat în Figura 61-4. Acest compus activ cuprinde doar un mic procent de alchilgliceroli naturali derivați din ficat de rechin (aproximativ 3%).2-4.

Absorbția, soarta și excreția

Aproximativ 95% din alcoolul chimil radioactiv (marcat cu Cl4) administrat pe cale orală este absorbit în intestin, 5% fiind excretat în fecale într-un studiu.5 În tractul gastrointestinal, o mare parte din lipidele eter ingerate sub formă de 1-O-alchilglicerine este scindată cu alchil-glicerele, dând restul eterului la fragmentele eterului. acizi. Restul este încorporat în 1-O-alchil, 2,3-diacil-sn-gliceroli, 1-O-alchil-2-acil-sn-gliceroli și 1-O-alchil-2-acil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamine. organismul este sintetizat în organism. Absorbția lipidei eterice intacte este regula, deoarece lipidele eterice nu sunt supuse acțiunii lipazei, care este specifică legăturii esterice. După hrănirea șobolanilor cu alcool chimil, analiza lichidului limfatic a arătat că 2% până la 4% din lipidele eterice se găsesc ca acizi grași combinați în fosfolipide. Aproximativ 50% se găsește în fracția de trigliceride, în timp ce alte 40% se

găsesc ca alcool chimil liber sau un alcool esterificat. În fracția de trigliceride, cea mai mare parte a compusului original se găsește sub formă de acid palmitic, ceea ce indică faptul că eterul legat în alcoolul chimil este divizat în timpul absorbției.

Grupa metoxi


H2C—OH CH3

eu eu


HO — CH O

eu eu


H2C-O-CH2-CH-(CH2)13-CH3

FIGURA 61-4 Alchilglicerol substituit cu metoxi.

proces. Alcoolul cetilic (un alcool gras C15) al alcoolului chimilic este oxidat la acid palmitic (un acid gras C16) în timpul trecerii sale prin mucoasa intestinală.

p EFECTE BIOLOGICE

Efecte hemopoietice

Activitățile stimulatoare eritropoietice, trombopoietice și granulopoietice ale eterului de 1-octadecilglicerol au fost demonstrate în mai multe studii pe animale.6,7 Interesant, alcoolul chimilic poate stimula hemopoieza, dar alcoolul selachilic nu.

Protecție împotriva daunelor cauzate de radiații

Efectele 1-alchilglicerolilor în tratamentul leucopeniei induse de radiații au fost studiate pe larg. Unii cercetători au confirmat aceste efecte benefice,9 în timp ce alții nu au confirmat.10,11 Lucrările lui Lorenz și colab.12 au constatat că iradierea letală la șoareci și cobai a fost contracarată prin injectarea după iradiere a măduvei osoase. Sandler10 credea că alcoolul batilic ar putea fi factorul activ din măduva osoasă care a prevenit leucopenia prin iradiere. Cu toate acestea, observațiile sale au remarcat o creștere în principal a eritropoiezei. Studii suplimentare ale lui Arturson și Linback,13 folosind injecții intraperitoneale de alcool batilic la șoareci, au arătat o creștere a producției atât de eritrocite, cât și de reticulocite.

Alte studii au confirmat efectul pozitiv al alcoxiglicerolilor asupra daunelor post-iradiere. Lucrările lui Brohult și Homberg6 au arătat că iradierea letală a fost contracarată prin injecții post-iradiere cu alcool batilic. În 1963, Brohult14 a publicat o teză despre utilizarea alchilglicerolilor în tratamentul cu radiații. Urmează un rezumat al principalelor constatări din această lucrare:

Scăderea post-iradiere a trombocitelor și celulelor albe a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu alchilgliceroli decât la cei cărora nu li sa administrat alchilgliceroli.

Pacienții cu număr scăzut de trombocite din cauza tratamentului cu radiații sau chimioterapiei au avut un număr crescut după tratamentul cu alchilgliceroli.

La șobolanii iradiați pretratați cu alchilgliceroli, a existat o scădere mai mică a megacariocitelor și a celulelor nucleate în măduva osoasă, comparativ cu martorii iradiați netratați.

Alcoolul selachilic a fost mai eficient decât alcoolul batilic în prevenirea scăderii megacariocitelor.

A apărut un răspuns legat de doză cu un răspuns maxim la un anumit nivel, iar apoi a avut loc un răspuns scăzut atunci când acel nivel a fost depășit.

Alchilglicerolii au crescut rata de creștere a șobolanilor după tratament și iradiere în comparație cu șobolanii iradiați netratați.

Alcoolul batilic a avut un efect mai mare decât alcoolul selachilic asupra creșterii ratei de creștere la șobolani.

Într-o serie de 350 de pacienți cu cancer de col uterin tratați cu alchilglicerol și cărora li sa administrat radioterapie, a existat o rată de supraviețuire mai mare timp de 1 și 5 ani decât la martorii iradiați netratate (a se vedea „Utilizări clinice ale alchilglicerolilor” pentru o discuție mai detaliată).

P ASPECTE IMUNOLOGICE ALE ALCHILGLICEROLLOR

La începutul cercetării și studiului lipidelor eterice, a fost evidentă o creștere a sistemului imunitar observată la animalele care au ingerat acești compuși. Aparent, macrofagul a fost celula cheie în această reacție. Țesutul canceros inflamat eliberează alchil-lizofosfolipide și alți alchilgliceroli, care sunt produși de degradare ai alchilfosfolipidelor și ai lipidelor alchil neutre. Acești compuși se găsesc în țesutul canceros în concentrație mare, dar sunt în concentrație scăzută în țesuturile normale. Unul dintre aceste produse, dodecilglicerolul, se numără printre cei mai puternici activatori macrofagi cunoscuți.15-18 Utilizarea sn-3-octilglicerolului natural sau alcoolului batilic, găsit în uleiul de ficat de rechin, a produs același efect ca și dodecilglicerol.19 Mecanismul de activare a macrofagelor de către alchilglicerolii naturali este cel mai probabil cu acțiunea alchilglicerolilor identici cu cel mai probabil al fosfolipilor. Ținând cont de faptul că macrofagele activate prezintă fagocitoză crescută, o metodă de testare a substanțelor pentru potența de activare este măsurarea ingerării diferitelor particule. Eritrocitele acoperite cu imunoglobulină-G (IgG) sunt particule țintă comune utilizate în acest test.

Lizofosfatidilcolina s-a dovedit a fi eficientă în creșterea ingestiei macrofagelor de eritrocite acoperite cu IgG.15,16 Șoarecii au fost tratați cu injecții intraperitoneale de alcool batilic în soluție salină, iar macrofagele au fost recoltate 4 până la 5 zile mai târziu. Eritrocitul de oaie

acoperit cu IgG a arătat o ingerare mult crescută de eritrocite. Nu a existat o ingerare crescută atunci când celulele au fost acoperite cu IgM sau complement, ceea ce sugerează că alcoolul batilic activează macrofagele numai pentru ingestia mediată de Fc. A fost interesant că alcoolul batilic a fost mai eficient la o doză mai mică decât compusul sintetic.17

Dovezile indică faptul că aportul oral de alchilgliceroli naturali are ca rezultat niveluri mai mari de plasmalogeni în eritrocite la subiecții umani. (Plasmalogenii sunt compuși eterici care se formează în calea metabolică a fosfogliceridelor. Ele diferă de fosfogliceride prin faptul că conțin o legătură eterică pe C-1 a moleculei de glicerol.) Plasmalogenii protejează membranele celulelor animale împotriva stresului oxidativ. În studiile la șobolani, alcoolul batilic a fost încorporat în toate țesuturile, cu excepția țesutului cerebral, iar această acțiune a fost o încorporare stereospecifică. nou-născut.24 Într-un studiu, șobolanii care alăptează au fost hrăniți cu alchilglicerine dizolvați în ulei de porumb; compoziția alchilglicerolilor a fost similară cu cea găsită în uleiul de ficat de rechin, în care alcoolul batilic, alcoolul chimil și alcoolul selachilic erau constituenții majori.24 Constatările din acest studiu au arătat că, deși granulocitele din sângele periferic erau crescute, nu a existat o creștere a limfocitelor periferice. Nivelurile plasmatice de Ig au fost crescute la puii ale căror mame au fost hrănite cu alchilglicerine, dar nu și la martori. Atât IgG cât și IgM au fost crescute într-un grad semnificativ.

P UTILIZĂRI CLINICE ALE ALCHILGLICEROLLOR

Cancer

Alchilglicerolii au fost utilizați în primul rând pentru a trata diferite tipuri de cancer, de obicei ca terapie adjuvantă combinată cu radiații. De asemenea, se adresează unui nou alchilglicerol, un alchilglicerol substituit cu metoxi care apare în mod natural la numai 3% în uleiul de ficat de rechin, dar poate fi disponibil ca compus sintetic.

Regresia tumorii cu tratament cu alchilglicerol

Selectarea pacientului a fost determinată de etapele care au fost definite de Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică, după cum urmează:

Stadiul I - carcinom limitat strict la colul uterin (stadiul incipient)

Stadiul IA – cazuri de invazie stromală precoce

Stadiul IB - toate celelalte cazuri din stadiul I

Stadiul IIA — carcinomul se extinde dincolo de colul uterin, dar nu sa extins pe peretele pelvin; carcinomul implică vaginul cu excepția treimii inferioare; fără implicare parametrială

Stadiul IIB - carcinomul se extinde dincolo de colul uterin, dar nu sa extins pe peretele pelvin; carcinomul implică vaginul cu excepția treimii inferioare; se remarcă implicarea parametrilor

Stadiul III - carcinomul s-a extins pe peretele pelvin; la examenul rectal nu există spațiu liber de cancer între tumoră și peretele pelvin; tumora implică treimea inferioară a vaginului

Stadiul IV - carcinomul s-a extins dincolo de pelvisul adevărat sau a implicat mucoasa vezicii urinare sau a rectului

Pacienții au fost tratați cu alchilglicerol derivat din ulei de ficat de rechin care conține 100 mg alchilglicerol, administrat sub formă de două capsule de trei ori pe zi pentru o doză totală de 600 mg/zi. Grupul tratat a primit 600 mg/zi timp de 7 zile înainte de iradiere și timp de 1 până la 3 luni după radioterapie. Studiul a acoperit trei perioade de timp: perioada 1, de la 1 septembrie 1964, până la 15 februarie 1964, cuprinzând 458 de pacienți; perioada 2, din 1970 până în 1973, cuprinzând 137 de pacienţi într-un studiu dublu-orb; și perioada 3, de la sfârșitul anului 1973 până în 1975, cuprinzând 245 de pacienți care au fost tratați cu alchilgliceroli la „fiecare al doilea pacient".

Grupul de control a fost format din toți pacienții care au primit radioterapie pentru cancerul de col uterin, dar nu au primit alchilgliceroli.

Grupul de control din acest studiu a fost format din 4404 pacienți tratați în aceleași perioade, în timp ce grupul total tratat a fost de 841 pacienți. Mortalitatea după 5 ani a fost de 31% pentru grupul tratat cu alchilgliceroli și de 39,6% pentru grupul de control. Diferența a fost semnificativă statistic (P <0,001).25

Protecție împotriva leziunilor cauzate de radiații

Studiile pacienților tratați din 1963 până în 1966 și 1970 până în 1972 de către Brohult și colab.26 au avut ca scop evaluarea în continuare a efectelor protectoare ale lipidelor eterice împotriva leziunilor iradiate la pacienții cu cancer de col uterin. Alchilglicerolii derivați din uleiul de ficat de rechin din Groenlanda au fost administrați unui grup de pacienți la 600 mg/zi în timpul tratamentului cu radiații și 300 mg/zi timp de 1 până la 3 luni după tratament. Un alt grup de pacienți a fost tratat în același mod în timpul și după radiație, dar a fost, de asemenea, tratat profilactic cu 8 zile înainte de radiație cu 600 mg/zi de alchilgliceroli. Sistemul propus de Kottmeier și Gray27 a fost folosit pentru a evalua leziunile cauzate de radiații care au avut loc în vezică, rect, uter și intestin. Au fost excluse leziunile radioactive de gradul I, cu modificări obiective minime ale mucoasei. Pacienții cu leziuni prin radiații de gradele II până la IV au fost tratați ca un singur grup: „pacienți cu leziuni prin radiații".

Gradul II a fost caracterizat prin modificări moderate până la severe, cum ar fi necroze, ulcerații, stenoze moderate și reacții cu sângerare prelungită. Complicațiile radiațiilor de gradul III au inclus leziuni ale vezicii urinare, fistule de radiații de la uretere și stenoze rectale și intestinale de o asemenea severitate încât a fost necesară colostomia sau rezecția. Gradul IV a fost caracterizat prin fistule rectale și intestinale. Complicațiile au inclus pacienți cu trăsături clinice ale leziunilor cauzate de radiații, la care simptomele s-au dovedit a fi cauzate de creșterea tumorii sau de o combinație de creștere a tumorii și leziuni prin

radiații. Aceste complicații au fost denumite leziuni complexe și au reprezentat o situație gravă. Toți pacienții cu leziuni complexe au murit după 5 ani.

Incidența leziunilor cauzate de radiații variază în funcție de răspândirea cancerului și a tehnicii de radiație. Incidența este mai mare în stadiile tumorale mai avansate decât în cele mai puțin avansate. Este, de asemenea, mai mare după tratamentul cu trei fascicule de cobalt de 60 de cobalt al tratamentului combinat de înaltă tensiune și raze X decât după radiografiile convenționale sau numai cu radiu. Atunci când se compară grupurile din punct de vedere statistic, proporțiile standardizate au fost utilizate pentru a anula diferențele în ceea ce privește distribuția etapelor și tehnica radiației.

Incidența totală a leziunilor a fost mai mică la grupurile care au primit alchilgliceroli (18,1% în grupul profilactic și 24,4% în grupul neprofilactic) decât la controlul (37,1%). Grupul profilactic a avut o incidență considerabil mai mică de leziuni complexe și leziuni multiple decât grupurile de control și neprofilactic. Diferențele au fost foarte semnificative (P <0,001). Analiza pacienților împărțiți în grupuri în funcție de stadiul tumoral sau de tehnica de radiație a arătat că incidența leziunilor complexe a fost mai mică în toate subgrupele de pacienți tratați profilactic decât în grupurile de control corespunzătoare. Un studiu dublu-orb din 1970 până în 1972 a arătat un efect protector pronunțat al tratamentului profilactic împotriva leziunilor după radioterapie.26 Utilizarea dozelor crescute de radiu în iradierea intracavitară a fost urmată de o incidență ridicată a leziunilor prin radiații, care a fost redusă considerabil prin tratamentul cu alchilgliceroli, în special atunci când acești compuși profilactic au fost administrați28.

Alchilgliceroli în alte afecțiuni medicale

Deși puține studii susțin utilizarea alchilglicerolilor naturali în alte stări de boală decât cancerul, pare oportun să se ia în considerare acești agenți în orice stare care ar beneficia de stimularea unei componente imune. În prezent, alchilglicerolii sunt priviți ca terapie adjuvantă mai degrabă decât agenți terapeutici primari, cu excepția alchilglicerolilor substituiți cu metoxi. Forme mai noi de alchilgliceroli au fost sintetizate și sunt testate cu succes cu o gamă largă de tipuri de tumori. Afecțiunile care se caracterizează printr-o stare hiperproliferativă pot beneficia de tratamentul cu alchilglicerol.

Având în vedere că un efect posibil al alchilglicerolilor este inhibarea competitivă a diacilglicerolului, este plauzibil ca protein kinaza C să fie, de asemenea, inhibată prin aceeași acțiune, deoarece diacilglicerolul este un stimulator al protein kinazei C. Protein kinaza C este esențială pentru explozia oxidativă a neutrofilelor, iar agenții care inhibă protein kinazei C prin inhibarea acestei acțiuni29. 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetat (TPA) - eliberare mediată de acid arahidonic, studiile care examinează efectele alchilglicerolilor sintetici asupra eliberării de metaboliți ai acidului arahidonic și arahidonat din celulele renale canine Madin Darby ca răspuns la TPA au sugerat același mecanism de inhibare a proteinei kinazei C și colaboratorii Yama30. analogi eterici ca activatori ai macrofagelor și ca agenți citotoxici primari. Acest rol dublu ar sugera o aplicare mai largă a alchilglicerolului ca terapie adjuvantă. Oth și Jadhav31 au observat că alchilglicerolii administrați șoarecilor

care alăptează au crescut numărul de granulocite periferice, precum și imunoglobulinele serice la pui. Această acțiune sugerează posibila utilizare a alchilglicerolilor în majoritatea tulburărilor infecțioase.

Antiangiogeneza

Deși sunt necesare mai multe studii clinice și in vitro pentru a examina pe deplin utilitatea alchilglicerolilor, se adună un corp puternic de cercetare. Într-un proiect de cercetare, efectele antitumorale ale uleiului de ficat de rechin și alchilglicerolilor mai rafinați au fost analizate la șoareci cu tumori ale carcinomului pulmonar Lewis. S-a constatat că alchilglicerolii purificați scad semnificativ conținutul de plasmalogen în tumori, deși uleiul de ficat de rechin nu a avut un astfel de efect. La șoarecii tratați cu alchilglicerol, diseminarea metastazelor a fost redusă cu 64 ± 8%, în timp ce uleiul de ficat de rechin a demonstrat un efect de 30 ± 9% sub control. În cele din urmă, după un tratament de 5 zile cu alchilgliceroli, a existat o prezență atenuată în tumori a factorului von Willebrand, un marker al celulelor endoteliale.34 Autorii acestui studiu au considerat că aceste date ar putea sugera un efect antiangiogenic al alchilglicerolilor. Un alt studiu al uleiului de ficat de rechin, ca concentrație standardizată de alchilgliceroli și derivații lor metoxi, a constatat că celulele canceroase de prostată au demonstrat o inhibare marcată a coloniilor după doze relativ mici de 0,5 și 0,1 mg/mL de mediu. Folosind citometria în flux pentru a elucida modul de moarte celulară, carcinomul ovarian și de prostată a prezentat un procent crescut de celule apoptotice. Interesant este că celulele de carcinom mamar au prezentat un efect predominant necrotic.35

Permeabilitatea barierei hematoencefalice

Tratamentul cancerului sistemului nervos central cu medicamente chimioterapeutice este plin de dificultăți, deoarece metodele cu toxicitate scăzută care traversează eficient bariera hemato-encefalică nu sunt bine caracterizate. Alchilglicerolii au demonstrat activități biologice multiple cu un efect proeminent asupra permeabilității barierei hematoencefalice,36 inclusiv creșterea permeabilității joncțiunilor strânse.37 Clinic, acest efect se poate dovedi util pentru a îmbunătăți absorbția creierului de agenți cancerostatici. Testând capacitatea de a transfera metotrexat la șobolani normali, alchilglicerolii intracarotidieni cu lanț scurt s-au dovedit a constitui o strategie eficientă și cu toxicitate scăzută pentru deschiderea tranzitorie a barierei hematoencefalice38.

O-pentilglicerol la șoarecii nuzi a dus la o creștere semnificativă a eliberării de compuși mici și mari la creierul și tumorile cerebrale normale, inclusiv concentrațiile de metotrexat. Aceste creșteri au fost găsite în creierul ipsilateral, în comparație cu martorii fără 1-O-pentilglicerol (P <0,005).37

Activitate antitumorală experimentală cu alchilglicerol metoxi-substituit

Aproximativ 3% dintre alchilglicerolii din uleiul de ficat de rechin din Groenlanda constau din alchilgliceroli substituiți cu metoxi, care s-au dovedit că inhibă creșterea tumorii în celulele cultivate. Au fost utilizate două linii celulare, un sarcom murin indus de

metilcolantren (MCGI-SS) și un sarcom osteogen juvenil. S-a observat o inhibare marcată a creșterii pentru amestecul de 2-metoxi alchilgliceroli din uleiul de ficat de rechin din Groenlanda, diferite componente unice derivate din acest ulei (2-metoxi hexadecil glicerol, 2-metoxi hexadecenil glicerol și 2-metoxi octadecenil glicerol) și diferiți compuși sintetici, de exemplu hexadecyl, de exemplu. glicerol,

metoxi hexadecenil glicerol și 3-metoxi hexadecil glicerol.39

În mai multe sisteme gazdă tumorală, inclusiv tumori solide, leucemii și limfoame, alchilglicerolii substituiți cu metoxi au fost încorporați în hrană în diferite concentrații (0,1% până la 2%, greutate/greutate). Inhibarea creșterii a fost observată pentru melanomul B16, pentru un sarcom indus de metilcolantren și pentru o tumoare pulmonară Lewis la șoarecii C57BL/6J, pentru antigenul asociat limfomului la șoarecii A/Sn cu 2-metoxi hexadecil glicerol sintetic și pentru un carcinom mamar spontan cu substituenți al metoxi-glicerol C3H din Green. ulei de ficat de rechin. Timpul de supraviețuire al șoarecilor DBA/2J transplantați cu leucemie limfatică P1534 a fost crescut de 2-metoxi hexedecil glicerol sintetic.39,40 Metastazele induse de injectarea celulelor MCGI-SS într-o venă a cozii sau în vena portă au fost inhibate în ficat de către metoxi-glicerolii-substituiți din Greenland. formarea metastazelor spontane dintr-un sarcom indus de metilcolantren (MCGI-SS) în ganglionii limfatici și plămânii șoarecilor CBA a fost inhibată de alchilglicerolii substituiți cu metoxi derivați din uleiul de ficat de rechin din Groenlanda, precum și de 2-metoxi hexadecil formarea sintetică de 2-metoxi hexadecil B. inhibat de 2-metoxi hexadecil glicerol sintetic.40

Aceeași substanță poate stimula atât sistemul imunitar, cât și poate inhiba tumorile. Acest lucru a fost dovedit și pentru alchil-lizofosfolipidele sintetizate cu o grupare metoxi în poziția 2 a părții glicerol a moleculei. Aceste substanțe au fost studiate la Institutul Max-Planck pentru Imunobiologie din Freiburg și la Departamentul de Hematologie și Oncologie al Universității din München.

Grupurile de cercetare germane au arătat că chiar și alchil-lisofosfolipidele fără gruparea 2-metoxi din partea de glicerol pot activa macrofagele din măduva osoasă. Aceasta arată că eterii de glicerol obișnuiți, după încorporarea în fosfolipide, pot activa sistemul imunitar de apărare al organismului. Acești cercetători au considerat că efectele de stimulare a macrofagelor ale alchil-lizofosfolipidelor au explicat efectele acestor substanțe asupra tumorilor și a răspândirii tumorii. Celulele tumorale au doar o activitate scăzută a enzimelor care pot descompune eterii. Aceasta înseamnă că eteri alchilici sunt încorporați în fosfolipidele membranei celulare, care sunt apoi recunoscute și atacate de macrofage, care au o activitate ridicată a enzimelor catabolice eterice.

Interacțiunile dintre diferitele tipuri de alchilgliceroli și granulocite neutrofile umane au fost studiate de Palmblad și colab.41 Factorul de activare a trombocitelor (PAF) a fost cel mai puternic în ceea ce privește capacitatea de a produce un răspuns oxidativ, urmat de alchilglicerolii substituiți cu metoxi. Studiul a arătat că a existat o disociere între capacitatea

unui alchilglicerol de a iniția răspunsuri oxidative și de calciu, indicând relații stricte de activitate structurală pentru diferiții alchilgliceroli studiati.

Infertilitate masculină

În viitorul apropiat, alchilglicerinele pot fi, de asemenea, cunoscute că ajută în cazurile de motilitate și fertilitate slabă a spermei. Se știe că alchilglicerolii amplifică biosinteza PAF.32 PAF produs de spermatozoizii de mamifere este un activator important al motilității spermatozoizilor. Într-un studiu in vitro al spermatozoizilor de mistreț, tratamentul cu alchilglicerol a îmbunătățit procentul de motilitate, precum și parametrii de viteză după 24 de ore și numărul de vieri produși. Virei tratați cu antagonist al receptorului PAF nu au prezentat aceste efecte.33

P INDICAȚII ȘI DOZE

În prezent, alchilglicerolii derivați din ulei de ficat de rechin nu sunt utilizați ca terapie specifică pentru nicio afecțiune medicală. Cu toate acestea, ei pot fi utilizați ca agenți auxiliari, auxiliari sau augmentativi în multe tulburări. În chimioterapia cancerului sau terapia cu iradiere, acestea sunt nu numai protectoare, ci și aditive în efectul terapeutic general. Orice tulburare care are o componentă proliferativă, care include majoritatea tulburărilor inflamatorii, răspunde la alchilgliceroli. Tulburările imune în special pot fi tratate eficient cu alchilgliceroli. În prevenirea infecțiilor sau a bolilor neoplazice, se recomandă 50 mg de alchilglicerol de trei ori pe zi. Pentru tulburările tratate agresiv, pot fi necesare 300 mg/zi sau mai mult. Utilizarea alchilglicerolilor metoxi-derivați trebuie să aștepte cercetări suplimentare și disponibilitatea acestui puternic alchilglicerol.

p TOXICOLOGIA ALCHILGLICEROLLOR

Toxicitate la animale

Au fost efectuate studii de toxicitate orală cu alchilgliceroli la șobolani, șoareci și câini. Alexander și colab.42 au raportat că șoarecii cărora li s-a administrat o dietă care conține 18% alchildiacilgliceroli nu au prezentat efecte negative după 2 ani. Lucrările lui Brohult,14 Peifer și colab.43 Carlson,44 și Bandi45 privind hrănirea orală cu alchilgliceroli la șobolani au arătat că aceștia sunt relativ netoxici. Carlson44 a testat câini cu alcooli chimil, batil și selachilic la niveluri de hrănire de 2,4 g/kg de greutate corporală și nu a găsit efecte negative.

Toxicitate la oameni

Brohult14 a observat că o ființă umană sănătoasă consumă aproximativ 10 până la 100 mg/zi de alchilgliceroli într-o dietă medie și chiar mai mult la persoanele care mănâncă carne de rechin și produse secundare de rechin. S-a raportat că doar consumul de ficat de rechin produce efecte nocive, în principal diaree, din cauza conținutului ridicat de scualenă. Alchilglicerolii de la rechinul din Groenlanda au fost utilizați de mai bine de 30 de ani fără efecte secundare nedorite.

P CONCLUZII

Lipidele eterice sunt bine cunoscute ca o nouă clasă de compuși tumoricizi, producând semnale biologice puternice. Deși au fost sintetizați mulți compuși noi, compușii naturali sunt cunoscuți de mult timp, începând cu munca lui Hanahan asupra PAF, un 1-O-alchilglicerol. Această clasă de compuși, cunoscută sub denumirea de plasmalogeni, este cunoscută pentru a inhiba reacțiile de fosforilare, în special cele catalizate de protein kinaza C. Acțiunea duală a alchilglicerinelor atât asupra structurii fizice a celulei, cum ar fi membrana celulară, cât și a căilor biochimice complexe le face extrem de interesante ca modulatori ai funcțiilor celulare.

Acțiunea biologică a alchilglicerolilor sugerează că aceștia pot avea atât proprietăți profilactice, cât și proprietăți inhibitorii împotriva tumorilor. Această acțiune este foarte selectivă și pare să fie legată în principal de structura chimică a alchilglicerolului. Cele mai multe studii clinice cu alchilgliceroli au fost cu cazuri avansate, dar aceste rezultate sunt încurajatoare. Mecanismele implicate în activitatea antitumorală sunt multe și includ activarea macrofagelor, citotoxicitatea imună, activarea celulelor ucigașe naturale, inhibarea și activarea enzimelor și tulburările membranei celulare. Alte acțiuni includ proprietățile antiinfecțioase, precum și proprietățile de protecție împotriva radiațiilor ale acestor agenți.

REFERINȚE

Nagan N, Zoeller RA. Plasmalogeni: biosinteză și funcții. Progrese în cercetarea lipidelor. 2001;40(3):199-229.

Iannitti T, Palmieri B. O actualizare asupra rolului terapeutic al alchilglicerolilor. Mar Droguri. 2010 august 5;8(8):2267-2300.

Deniau AL, Mosset P, Pedrono F, et al. Multiple efecte benefice asupra sănătății ale alchilglicerolilor naturali din uleiul de ficat de rechin. Mar Droguri. 2010 Iul 19;8(7):2175-2184.

Hallgren B, Larsson S. Eteri de gliceril din uleiurile de ficat ale peștilor elasmobranhi. Lipid Res. 1962;3:31-38.

Bergstrom S, Blomstrand R. Absorbția intestinală și metabolismul alcoolului chimil la șobolan. Acta Physiol Scand. 1956;38:166-172.

Brohult A, Holmberg J. Alkylglycerols în tratamentul leucopeniei cauzate de iradiere. Natură. 1954;174: 1102-1103.

Osmond DG, Roylance PJ, Webb AJ, et al. Acțiunea alcoolului batilic și a alcoolului selachilic asupra măduvei osoase a cobaiului. Acta Haematol. 1963;29:180-186.

Suki WN, Grollman A. Efectul alcoolului batilic și al alchilglicerinelor înrudite asupra hemopoiezei la șobolan. Tex Rep Biol Med. 1960;18:662.

Alexander P, Connel DI, Brohult A, et al. Reducerea radiațiilor a determinat scurtarea duratei de viață printr-o dietă sporită cu esteri de alcoxi glicerol și acizi grași esențiali. Gerontologia. 1959;3:147.

Ghys H. Effets des alkoxyglycerols (Kaby 700) sur la leucopenie consecutive a la radiotherapie. Laval Med. 1962;33:331.

Snyder F, Piantadosi C, Malone B. Participarea izomerilor 1 și 2 ai O-alchilglicerolw ca acceptori de acil în sistemele fără celule. Biochim Biophys Acta. 1970;202:244-249.

Lorenz E, Congdon C, Uphoff D. Modificarea leziunii acute prin iradiere la șoareci și cobai prin injecții de măduvă osoasă. Radiologie. 1952;8:863-877.

Arturson G, Lindback M. Experimente privind efectul alcoolului batilic asupra numărului de eritrocite și reticulocite la șoarecii albi. Acta Soc Med Upsal. 1951;56:19.

Brohult A. Alchilglicerolii și utilizarea lor în tratamentul cu radiații. Acta Radiol. 1963;223(suppl):7-99.

Ngwenya BZ, Yamamoto N. Activarea macrofagelor peritoneale de către lizofosfatidilcolină. Biochim Biophs Acta. 1985; 839:9-15.

Ngwenya BZ, Yamamoto N. Efectele produselor de inflamație asupra sistemului imunitar: lizofosfatidilcolina stimulează macrofagele. Cancer Immunol Immunother. 1986;21:174-182.

Yamamoto N, St Clair Jr DA, Homma S,

et al. Activarea macrofagelor de șoarece de către alchilgliceroli, produși de inflamație ai țesuturilor canceroase. Cancer Res. 1988; 48:6044-6049.

Adams DO, Hamilton TA. Biologia celulară a activării macrofagelor. Annu Rev Immunol. 1984;2:283-318.

Hallgren B, Niklasson A, Stallberg G, et al. La apariția 1-O-alchilglicerinelor și a 1-O-(2-metoxialchil) glicerinelor în colostrul uman, laptele uman, laptele de vacă, laptele de oaie, măduva osoasă roșie umană, globulele roșii, plasma sanguină și un carcinom uterin. Acta Chem Scand B. 1974;28:1029-1034.

Das AK, Holmes RD, Wilson GN, et al. Încorporarea lipidelor etere alimentare în plasmogenii tisulari ai oamenilor și rozătoarelor. Lipidele. 1992;27:401-405.

Hallgren B, Larsson S. Eteri de gliceril la om și vacă. J Lipid Res. 1962;3: 39-43.

Orga SS, Weintraub D, Orga PL. Aspecte imunologice ale colostrului uman și laptelui. J Immunol. 1977;119:245-248.

Taci PG. Apărarea antimicrobiană la nou-născut. Semin Perinatol. 1990;14:2-9.

Migliore-Samour D, Jolles P. Casein, un prohormon cu rol imunomodulator pentru nou-născut? Experienta. 1988;44:188-193.

Brohult A, Brohult J, Brohult S, et al. Reducerea mortalității la pacienții cu cancer după administrarea de alcoxiglicerolі. Acta Obstet Gynecol Scand. 1986;65: 779-785.

Brohult A, Brohult J, Brohult S, et al. Efectul alcoxiglicerolilor asupra frecvenței fistulelor în urma radioterapiei pentru carcinomul colului uterin. Acta Obs Gynecol Scand. 1979;58:203-207.

Kottmier HL, Gray MJ. Leziuni rectale și ale vezicii urinare în raport cu doza de radiații în carcinomul colului uterin. Am J Obs Ginecol. 1961;82:74-82.

Brohult A, Brohult J, Brohult S, et al. Efectul alcoxiglicerolilor asupra frecvenței leziunilor în urma radioterapiei pentru carcinomul colului uterin. Acta Obs Gynecol Scand. 1977;56:441-448.

Wilson E, Olcott MC, Bell RM, et al. Inhibarea exploziei oxidative în neutrofilele umane de către bazele sfingoide cu lanț lung. Rolul protein kinazei C în activarea exploziei. J Biol Chem. 1986;261: 12616-12623.

Robinson M, Burdine R, Warne TR. Inhibarea eliberării acidului arahidonic stimulat de esteri de forbol de către alchilglicerine. Biochem Biophys Acta. 1995;1254: 361-367.

Oh SY, Jadhav LS. Efectele alchilglicerolilor dietetici la șobolanii care alăptează asupra răspunsului imun la pui. Pediatr Res. 1994;36: 300-305.

Pedrono F, Cheminade C, Legrand AB. 1-O-alchilglicerolii naturali reduc eliberarea indusă de factorul de activare a trombocitelor a [3H]-serotoninei în trombocitele de iepure. Prostaglandine Leukot Essenti acizi grași. 2004;71:19-23.

Cheminade C, Gautier V, Hichami A. 1-O-alchilglicerolii îmbunătățesc motilitatea și fertilitatea spermei de mistret. Biol Reprod. 2002;66:421-428.

Pedrono F, Martin B, Leduc C, et al. Alchilglicerolii naturali limitează creșterea și metastaza tumorilor grefate la șoareci. Nutr Cancer. 2004;48:64-69.

Krotkiewski M, Przybyszewska M, Janik P. Efectele citostatice și citotoxice ale alchilglicerinelor (Ecomer). Med Sci Monit. 2003;9:PI131-PI135.

Gopinath D, Ravi D, Rao BR și colab. Vezicule de 1-O-alchilglicerol (Algozomi): formarea și caracterizarea lor. Int J Pharm. 2002;246:187-197.

Erdlenbruch B, Alipour M, Fricker G, et al. Deschiderea cu alchilglicerol a barierei hematoencefalice la markeri de fluorescență mici și mari la șobolani normali și purtători de gliom C6 și capilare izolate ale creierului de șobolan. Br J Pharmacol. 2003;140:1201-1210.

Erdlenbruch B, Schinkhof C, Kugler W, et al. Administrarea intracarotidiană de alchilgliceroli cu lanț scurt pentru livrarea crescută de metotrexat la creierul șobolanului. Br J Pharmacol. 2003;139:685-694.

Hallgren B, Stallberg G. Apariția, sinteza și efectele biologice ale eterii de glicerol substituiți. Prog Chem Fats Alte lipide. 1978;16:45-58.

Boeryd B, Hallgren B. Influența compoziției lipidice a hranei administrate șoarecilor asupra imunocompetenței și rezistenței tumorale a descendenței. Int J Cancer. 1980;26:241-246.

Palmblad J, Samuelsson J, Brohult J. Interacțiuni între alchilgliceroli și granulocite neutrofile umane. Scand J Clin Lab Invest. 1990;50:363-370.

Alexander P, Connell DI, Brohult A, et al. Reducerea radiațiilor a determinat scurtarea duratei de viață printr-o dietă sporită cu esteri de alchil glicerol și acizi grași esențiali. Gerontologia. 1959;3:147-152.

Peifer JJ, Lundberg WO, Ishio S, et al. Studii ale distribuției lipidelor la șobolanii hipercolesterolemici. 3. Modificări ale hipercolesterolemiei și ale acizilor grași tisulari induse de grăsimile alimentare și fracțiunile de uleiuri marine. Arch Biochem Biophys. 1965;110:270.

Carlson WE. Teză de master. Vancouver, Canada: Universitatea British Columbia; 1966.

Bandi ZL, Mangold HK, Holmer G și colab. Alchil și alk-1-enil glicerinele din ficatul șobolanilor hrăniți cu alcooli cu lanț lung sau alchil glicerine. FEBS Lett. 1971;12: 217-220.

CAPITOLUL 62

Allium cepa (ceapa)

Michael T. Murray, ND

Allium cepa (familia: Amarilidacee sau Liliacee)

Nume comun: ceapa

P DESCRIERE GENERALĂ

Există numeroase forme și soiuri de ceapă, deoarece această plantă perenă sau bienală este cultivată în întreaga lume. Partea folosită este bulbul cărnos. Soiurile comune sunt globul alb, globul galben și globul roșu.

Ceapa variază în mărime, culoare și gust în funcție de varietatea lor. Cele două tipuri generale de ceapă mare, în formă de glob, sunt clasificate ca ceapă de primăvară/vară sau ceapă de depozitare. Prima clasă le include pe cele cultivate în climă caldă și cu aromă blândă sau dulce. În acest grup sunt incluse ceapa Walla Walla, Vidalia și Maui Sweet. Ceapa de depozitare este cultivată în climă mai rece. După recoltare, acestea sunt uscate timp de câteva luni pentru a obține piele uscată și crocantă. În general, au o aromă mai înțepătoare și sunt denumite de obicei după culoarea lor: alb, galben sau roșu. Ceapa spaniolă se încadrează în această clasificare. Pe lângă aceste cepe mari, există soiuri mai mici, cum ar fi ceapa verde, sau ceapa verde și ceapa perla.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Ceapa, precum usturoiul, conține diverși compuși organici de sulf:

S-metilcisteină sulfoxid

Trans-S-(1-propenil)cisteină sulfoxid

S-propilcisteină sulfoxid

Disulfură de dipropil

Ceapa conține, de asemenea, enzima aliinaza, care este eliberată atunci când ceapa este tăiată sau zdrobită, determinând conversia sulfoxidului de trans-S-(1-propenil) cisteină în așa-numitul factor lacrimogen (S-oxid propanetial). Alți constituenți includ următorii1,2:

Flavonoide (în primul rând quercetină)

Acizi fenolici (de exemplu, cafeic, sinapic și p-cumaric)

Steroli

Saponine

Pectină

Uleiuri volatile

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Deși nu este un agent medicinal la fel de apreciat ca usturoiul, ceapa a fost folosită aproape la fel de larg. La fel ca usturoiul (Allium sativum), ceapa a fost folosită ca agent antispastic, carminativ, diuretic, expectorant, stomachic, antihelmintic și antiinfecțios. Extern, a fost folosit ca rubefacient si cataplasma, oferind ameliorarea bolilor de piele si intepaturi de insecte.1-3

Ceapa își are originea în partea centrală a Asiei, din Iran până în Pakistan și spre nord în partea de sud a Rusiei. Ceapa a fost venerată de-a lungul timpului nu numai pentru utilizarea culinară, ci și pentru proprietățile sale terapeutice. Încă din secolul al VI-lea, ceapa era folosită ca medicament în India. Deși erau populare printre grecii și romanii antici, erau adesea îmbrăcați cu condimente suplimentare, deoarece mulți oameni nu le găseau suficient de picante. Cu toate acestea, picătura lor a făcut ceapa populară printre oamenii săraci din întreaga lume, pentru că asta

legumele ieftine ar putea stârni mesele. Ceapa a fost o legumă indispensabilă în bucătăriile multor țări europene în timpul Evului Mediu și mai târziu a servit chiar și ca aliment sănătos pentru micul dejun. Cristofor Columb a adus ceapa în Indiile de Vest, iar apoi cultivarea lor s-a răspândit în toată emisfera vestică. Astăzi, China, India, Statele Unite, Rusia și Spania sunt printre principalii producători de ceapă.

Producția mondială de ceapă a crescut dramatic, producția actuală fiind de aproximativ 44 de milioane de tone pe an, făcând ceapa a doua cea mai importantă cultură horticolă după tomate. Datorită caracteristicilor lor de depozitare și durabilitate pentru transport maritim, ceapa a fost întotdeauna comercializată mai pe scară largă decât majoritatea legumelor. Ceapa este versatilă, adesea folosită în multe feluri de mâncare și acceptată de aproape toate tradițiile și culturile.4

p FARMACOLOGIE

Ceapa și usturoiul, datorită constituenților lor similari, au multe dintre aceleași efecte farmacologice. Cu toate acestea, diferențele semnificative îl fac pe unul mai avantajos decât pe celălalt în anumite condiții.

Una dintre calitățile nutriționale cheie ale cepei este conținutul ridicat de quercetină. Pentru a determina absorbția, precum și efectele antioxidante in vivo ale quercetinei din ceapă, șase voluntare sănătoase, nonobeze, normocolesterolemice, au participat la un studiu randomizat de suplimentare încrucișată în două faze pentru a compara efectele antioxidante asociate cu (1) o masă de ceapă prăjită și (2) o masă de ceapă prăjită și roșii cireșe proaspete, roșii cireșe proaspete, muble limfocite, leziuni ale ADN-ului limfocide. acid ascorbic, tocoferoli și carotenoizi, malondialdehida urinară și 8-hidroxi-2-deoxiguanozină au fost determinate pentru a evalua absorbția flavonoizilor și eficacitatea antioxidantă. Rezultatele au indicat că glucozidele flavonoide (quercetin-3-glucozidă și izorhamnetin-4-glucozidă) au fost semnificativ crescute în plasmă după ingestia făinii de ceapă, iar creșterile au fost asociate cu o rezistență crescută a ADN-ului limfocitelor la ruperea catenei de ADN.

O scădere semnificativă a nivelului urinar de 8-hidroxi-2-deoxiguanozină a fost evidentă la 4 ore după ingestia făinii de ceapă. După făina combinată de roșii și ceapă, doar quercetină a fost detectată în plasmă. Oxidarea bazelor endogene a fost scăzută, dar rezistența la rupere a firelor a fost neschimbată. După nicio masă nu s-a produs nicio modificare semnificativă a excreției de malondialdehidă urinară. Concluziile studiului au fost că ambele mese - ceapa și ceapa cu roșii - au condus la scăderi tranzitorii ale biomarkerilor stresului oxidativ, deși biomarkerii specifici afectați diferă. Este posibil ca diferențele de tipare de răspuns să reflecte absorbțiile diferite de flavonoide, dar mecanismul de bază nu este încă înțeles.

Activitate antimicrobiană

Deși ceapa prezintă activitate antibacteriană, antifungică și antihelmintică, nu este la fel de puternică ca cea a usturoiului. Acest lucru sugerează că usturoiul poate fi mai bine indicat în cazuri de infecție,2,3,6, dar ceapa poate fi consumată de obicei în cantități mai mari decât usturoiul, ceea ce poate crește concentrația de constituenți antimicrobieni in vivo pentru a se apropia de cele ale usturoiului.

Efecte cardiovasculare

La fel ca usturoiul, s-a dovedit că ceapa și extractele de ceapă scad nivelul lipidelor din sânge, cresc fibrinoliza, scad agregarea trombocitelor și scad tensiunea arterială în mai multe studii clinice.7-9 Uleiul de ceapă, în comparație cu uleiul de usturoi, a fost un inhibitor mai puternic al enzimelor ciclooxigenază și lipoxigenază, care mediază eicosanoide, letroxanoide, metabolismul și metabolismul. enes).10 Acest lucru sugerează că ceapa ar avea, de asemenea, un efect mai mare asupra inhibării agregării trombocitelor și a altor evenimente mediate de eicosanoizi. Consumul de usturoi și ceapă a fost asociat cu niveluri mai scăzute de colesterol și trigliceride, precum și cu o creștere a activității fibrinolitice11 (a se vedea capitolul 63 pentru detalii). Deoarece cantitatea de ceapă consumată în studiul

citat a fost mult mai mare decât cea a usturoiului (600 g ceapă pe săptămână comparativ cu 50 g usturoi), s-ar putea argumenta că consumul de ceapă a fost determinantul major.

Consumul de ceapă poate reduce, de asemenea, riscul de boli cardiovasculare datorită conținutului de quercetină. Datele epidemiologice au sugerat că cei care au consumat o dietă bogată în alimente care conțin quercetină ar putea avea un risc redus de boli cardiovasculare. Într-un studiu dublu-orb randomizat încrucișat, subiecții au ingerat o supă de ceapă care conținea o cantitate mare sau mică de quercetină. Concentrațiile plasmatice de quercetină și agregarea trombocitară și semnalizarea au fost evaluate după ingestia de supă. Supa cu conținut ridicat de quercetină conținea 69 mg de quercetină totală, comparativ cu supa cu conținut scăzut de quercetină, care conținea 5 mg de quercetină totală. Concentrațiile plasmatice de quercetină au fost semnificativ mai mari după ingestia de supă cu conținut ridicat de quercetină decât după ingestia de supă cu conținut scăzut de quercetină, iar supa de quercetină ridicată a influențat, de asemenea, unele aspecte ale agregării trombocitelor și semnalizării.12

Diabet

Ceapa s-a dovedit a avea o acțiune hipoglicemiantă orală semnificativă, comparabilă cu cea a agenților hipoglicemianți orali pe bază de prescripție medicală tolbutamidă și fenformină.13,14 Principiul hipoglicemiant activ din ceapă se crede a fi disulfura de alil propil, deși alți constituenți precum quercetina și antocianidina pot juca un rol semnificativ. Dovezile experimentale și clinice au sugerat că disulfura de alil propil a scăzut glucoza concurând cu insulina (de asemenea, o disulfură) pentru locurile de degradare, crescând astfel timpul de înjumătățire al insulinei. Au fost propuse și alte mecanisme, cum ar fi creșterea metabolismului hepatic al glucozei sau creșterea secreției de insulină.

Într-o evaluare a activității hipoglicemiante a consumului de ceapă la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2, ingestia a 100 g de ceapă a determinat o reducere considerabilă a glicemiei cu aproximativ 89 mg/dL în raport cu insulină (145 mg/dL) la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și a redus glicemia cu 40 mg/dL în comparație cu glicemia a jeun (40 mg/dL). mg/dL) la pacienții cu diabet de tip 2, 4 ore mai târziu. Aceeași doză de ceapă a produs o reducere semnificativă a hiperglicemiei induse (testul de toleranță la glucoză) cu aproximativ 120 mg/dl comparativ cu apa (77 mg/dl) și insulina (153 mg/dl) la pacienții cu diabet de tip 1 și a redus considerabil testul de toleranță la glucoză cu 159 mg/dl în raport cu apă (51 mg/dl) și gliben (514 mg/dl) bolnavi de diabet de tip 2, dupa 4 ore.15

Acțiune antiastmatică

Ceapa a fost folosită istoric ca agenți antiastmatici.2,3 Acțiunea lor în astm, precum și în alte afecțiuni asociate cu creșterea derivaților lipoxigenazei (leucotriene), precum psoriazisul și dermatita atopică, pare a fi mai mare decât cea a usturoiului. (Așa cum am menționat anterior, uleiul de ceapă este un inhibitor mult mai mare al ciclooxigenazei și lipoxigenazei.10) Efectul net este similar cu cel al cortizolului, care inhibă întreg metabolismul eicosanoid prin inhibarea fosfolipazei. Inhibarea formării leucotrienelor și

conținutul de quercetină și izotiocianat al cepei sunt probabil factorii principali responsabili pentru efectele antiastmatice ale cepei. Aceste efecte au fost confirmate în studii experimentale.16,17

Efecte antitumorale

S-a constatat că un extract de ceapă este citotoxic pentru celulele tumorale in vitro și stopează creșterea tumorii atunci când celulele tumorale au fost implantate la șobolani.18 Extractul de ceapă s-a dovedit a fi neobișnuit de netoxic, deoarece o doză de 40 de ori mai mare decât doza citotoxică pentru celulele tumorale nu a avut niciun efect advers asupra gazdei. S-a demonstrat că o altă specie, Allium ascalonicum (şalotă), prezintă activitate antileucemică semnificativă la şoareci.19

Un studiu uman a evaluat consumul de ceapă și cancerul de stomac la peste 120.000 de bărbați și femei cu vârsta cuprinsă între 55 și 69 de ani. După o urmărire de 3,3 ani, au fost diagnosticate 139 de cancere de stomac. Cercetătorii au descoperit o asociere inversă puternică între consumul de ceapă și incidența cancerului de stomac, dar nicio asociere cu utilizarea prazului sau usturoiului.20

Efecte tonice pentru păr

S-a dovedit că aplicarea topică a cepei ajută la alopecia areata - o afecțiune a căderii părului necicatrice, necicatrice. Orice suprafață de păr poate fi implicată în alopecia areata și au fost folosite diferite modalități de tratament pentru a induce recreșterea părului. Un studiu a comparat eficacitatea sucului topic de ceapă brută în tratamentul alopeciei areate neregulate în comparație cu apa de la robinet.5 Pacienții au fost împărțiți în două grupuri. Grupul tratat cu suc de ceapă a fost format din 23 de pacienți (16 bărbați și 7 femei) cu vârste cuprinse între 5 și 42 de ani (în medie, 22,7 ani). Grupul de control a fost format din 15 pacienți (8 bărbați și 7 femei) cu vârsta cuprinsă între 3 și 35 de ani (în medie, 18,3 ani). Cele două grupuri au fost sfătuite să aplice tratamentul de două ori pe zi timp de 2 luni. Recreșterea firelor de păr aspre terminale a început după 2 săptămâni de tratament cu suc brut de ceapă. La 4 săptămâni, recreșterea părului a fost observată la 17 pacienți (73,9%). La 6 săptămâni, recreșterea părului a fost observată la un total de 20 de pacienți (86,9%) și a fost semnificativ mai mare în rândul bărbaților (93,7%) comparativ cu femeile (71,4%). În schimb, cu apa de la robinet, recreșterea părului a fost evidentă la doar doi pacienți la 8 săptămâni de tratament, fără diferențe de sex. Aceste rezultate indică faptul că sucul de ceapă brut poate fi o terapie topică eficientă pentru alopecia areata.

P APLICARE CLINICĂ ȘI DOZARE

Acest capitol evidențiază valoarea medicinală a cepei, în special în bolile cardiovasculare, diabetul zaharat și afecțiunile inflamatorii. Ceapa poate fi consumată generos, ca parte a unei diete hrănitoare. Dozele terapeutice în diferite forme sunt de obicei egale cu 50 până la 150 g/zi de ceapă crudă.

p TOXICOLOGIE

Practic nu au fost documentate rapoarte de toxicitate. Cu toate acestea, persoanele cu arsuri la stomac pot observa o agravare a simptomelor. Un studiu a evaluat simptomele refluxului acid la 16 subiecţi normali şi 16 pacienţi cu arsuri la stomac. Subiecţii au fost studiaţi cu o sondă de pH esofagian timp de 2 ore după ce au mâncat un hamburger simplu și un pahar de apă cu gheață, apoi într-o altă zi după o masă identică plus o felie de ceapă crudă. La pacienții normali, ingestia de ceapă nu a crescut nici una dintre variabilele măsurate (numărul de episoade de reflux, pH mai mic de 4, timpul de pH mai mic de 4, episoade de arsuri la stomac și eructații). În schimb, subiecții arsuri la stomac au înregistrat o creștere semnificativă a tuturor variabilelor. Deși autorii studiului au concluzionat că ceapa ar putea fi un agent reflexogen puternic și de lungă durată la pacienții cu arsuri la stomac,21 o explicaţie alternativă ar putea fi aceea că ceapa pur și simplu a îmbunătățit secreția acidă digestivă, făcând simptomele de reflux mai vizibile.

p INTERACŢII MEDICAMENTE

Nu există interacțiuni medicamentoase confirmate cu consumul de ceapă. Teoretic, deoarece consumul de ceapă poate îmbunătăți controlul zahărului din sânge, pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care iau medicamente hipoglicemiante orale trebuie să monitorizeze nivelurile de glucoză, deoarece nivelurile de dozare ale medicamentului ar putea trebui modificate.

REFERINȚE

Leung A. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente și produse cosmetice. New York: John Wiley; 1980:246-247.

Raj KP, Patel NN. Ceapa - medicamentul vegetal. Droguri indiene. 1977;14:156-160.

Vahora SB, Rizwan M, Khan JA. Utilizări medicinale ale legumelor indiene comune. Planta Med. 1973;23:381-393.

Griffiths G, Trueman L, Crowther T, et al. Ceapa – un beneficiu global pentru sănătate. Phytother Res. 2002;16:603-615.

Sharquie KE, Al-Obaidi HK. Sucul de ceapă (Allium cepa L.), un nou tratament topic pentru alopecia areata. J Dermatol. 2002;29:343-346.

Elnima EI, Ahmed SA, Mekkawi AG, et al. Activitatea antimicrobiană a extractelor de usturoi și ceapă. Pharmazie. 1983;38:747-748.

Louria DB, McAnally JF, Lasser N, et al. Extract de ceapă în tratamentul hipertensiunii arteriale și hiperlipidemiei: o comunicare preliminară. Curr Ther Res. 1985;37:127-131.

Mittal MM, Mittal S, Sarin JC, et al. Efectele hrănirii cepei asupra fibrinolizei, colesterolului seric, agregării trombocitelor și aderenței. Indian J Med Sci. 1974;28:144-148.

Menon IS. Ceapa proaspata si fibrinoliza sanguina. BMJ. 1969;1:845.

Norwell DY, Tarr RS. Usturoi, vampiri și CHD. Osteopat Ann. 1983;11:546-549.

Sainani GS, Desai DB, Gohre NH, et al. Efectul usturoiului alimentar și al cepei asupra profilului lipidic seric în comunitatea Jain. Indian J Med Res. 1979;69:776-780.

Hubbard GP, Wolffram S, de Vos R, et al. Ingestia de supă de ceapă bogată în quercetină inhibă agregarea trombocitelor și componentele esențiale ale căii de activare a trombocitelor stimulate de colagen la om: un studiu pilot. Br J Nutr. 2006;96:482-488.

Bever BO, Zahnd GR. Plante cu acțiune hipoglicemiantă orală. QJ Crude Drug Res. 1979;17:139-196.

Sharma KK, Gupta RK, Gupta S, et al. Efectul antihiperglicemic al cepei — efect asupra glicemiei a jeun și hiperglicemie indusă la om. Indian J Med Res. 1977;65:422-429.

Taj Eldin IM, Ahmed EM, Elwahab HM. Un studiu preliminar al efectelor hipoglicemiante clinice ale Allium cepa (ceapa roșie) la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2.

Environ Health Insights. 2010;14:71-77:4.

Dorsch W, Adam O, Weber J, et al.

Efectele antiastmatice ale extractelor de ceapă - detectarea benzii și a altor izotiocianați (uleiuri de muștar) ca compuși antiastmatici de origine vegetală. Eur J Pharmacol. 1984;107:17-24.

Dorsch W, Weber J. Prevenirea obstrucției bronșice induse de alergen la cobai sensibilizați prin extract de ceapă alcoolică brută. Acțiunile agenților. 1984;14:626-630.

Nepkar DP, Chander R, Bandekar JR,

et al. Efectul citotoxic al extractului de ceapă asupra celulelor fibrosarcomului de șoarece 180 A. Indian J Exp Biol. 1981;19:598-600.

Caldes G, Prescott B. O substanță antileucemică potențială prezentă în Allium ascalonicum. Planta Med. 1973;23:99-100.

Dorant E, van den Brandt PA, Goldbohm RA, et al. Consumul de ceapă și un risc redus de carcinom gastric. Gastroenterol. 1996;110:12-20.

Allen ML, Mellow MH, Robinson MG și colab. Efectul cepei crude asupra refluxului acid și simptomelor de reflux. Am J Gastroenterol. 1990;85:377-380.

CAPITOLUL 63

Allium sativum (usturoi)

Michael T. Murray, ND

Allium sativum (familia: Amarilidacee sau Liliacee)

Denumiri comune: usturoi, allium

P DESCRIERE GENERALĂ

Usturoiul, un membru al familiei crinilor, este o plantă perenă care este cultivată în întreaga lume. Bulbul de usturoi este compus din catei individuali inchisi intr-o coaja alba. Este bulbul, fie proaspăt, fie deshidratat, care este folosit ca condiment sau plantă medicinală.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Usturoiul conține 0,1% până la 0,36% dintr-un ulei volatil compus din compuși care conțin sulf, inclusiv următorii:

Alicina

Disulfură de dialil

Trisulfură de dialil

Uleiul de usturoi este obținut prin distilarea la abur a bulbilor proaspeți zdrobiți.1 Acești compuși volatili sunt în general considerați responsabili pentru majoritatea proprietăților farmacologice ale usturoiului. Alți constituenți ai usturoiului includ următorii 1,2:

Aliina (S-alil-L-cisteină sulfoxid)

S-metil-L-cisteină sulfoxid

Proteine (16,8%, baza de greutate uscată)

Concentrații mari de oligominerale (în special seleniu)

Vitamine

Glucozinolații

Enzime (aliinaza, peroxidaza si mirozinaza)

Alicina este în principal responsabilă pentru mirosul înțepător al usturoiului. Se formează prin acțiunea enzimei aliinazei asupra compusului aliină. Uleiul esențial de usturoi produce aproximativ 60% din greutatea sa în alicină după expunerea la aliinază. Enzima este inactivată de căldură, ceea ce explică faptul că usturoiul fiert nu produce nici un miros la fel de puternic ca usturoiul crud și nici efecte fiziologice aproape la fel de puternice.

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Usturoiul a fost folosit de-a lungul istoriei pentru tratamentul unei game largi de afecțiuni. Utilizarea sa este anterioară istoriei scrise. Înregistrările în sanscrită documentează utilizarea remediilor cu usturoi în urmă cu aproximativ 5000 de ani, în timp ce chinezii îl folosesc de cel puțin 3000 de ani. Codex Ebers, un papirus medical egiptean datând din aproximativ 1550 î.Hr., menționează usturoiul ca un remediu eficient pentru diferite afecțiuni, inclusiv hipertensiune arterială, dureri de cap, mușcături, viermi și tumori. Hipocrate, Aristotel și Pliniu au citat numeroase utilizări terapeutice pentru usturoi. În general, usturoiul a fost folosit în întreaga lume pentru a trata tuse, dureri de dinți, dureri de urechi, mătreață, hipertensiune arterială, ateroscleroză, isterie, diaree, dizenterie, difterie, vaginită și multe alte afecțiuni.1-3

Poveștile, versurile și folclorul (cum ar fi presupusa sa capacitate de a alunga vampirii) oferă documentație istorică asupra puterii usturoiului. Sir John Harrington, scriind The Englishman's Doctor în 1609, a rezumat virtuțile și defectele usturoiului3:

Usturoiul are apoi puterea de a salva de la moarte

Îndurați-l, deși face o suflare neplăcută,

Și nu disprețuiți usturoiul cum cred unii care cred

Îi face pe oameni să facă doar cu ochiul, să bea și să impute.

În 1721, în timpul unei ciume larg răspândite în Marsilia, Franța, patru criminali condamnați au fost recrutați pentru a îngropa morții. Groparii s-au dovedit a fi imuni la boală. Secretul lor era un amestec pe care l-au băut, constând din usturoi macerat în vin. Acesta a devenit cunoscut sub numele de vinaigre des quatre voleurs (oțet „patru hoți") și este încă disponibil în Franța astăzi.

Activitatea antibiotică a usturoiului a fost observată de Pasteur în 1858. Usturoiul a fost folosit de Albert Schweitzer în Africa pentru a trata dizenteria amibiană și ca antiseptic în prevenirea gangrenei în timpul Primului și al Doilea Război Mondial.

FARMACOLOGIE

Deși usturoiul are o gamă largă de efecte bine documentate, cele mai importante utilizări clinice ale sale sunt în domeniile infecțiilor, prevenirii cancerului și bolilor cardiovasculare.

Activitate antimicrobiană

Usturoiul are activitate antimicrobiană cu spectru larg împotriva multor genuri de bacterii, viruși, viermi și ciuperci, așa cum este rezumat în mai multe lucrări.4-7 Aceste constatări susțin utilizarea istorică a usturoiului în tratamentul diferitelor stări infecțioase.

Efecte antimicrobiene

Activitate antibacteriană

Datend din 1944, studiile au demonstrat că atât sucul de usturoi, cât și alicina au inhibat creșterea speciilor Staphylococcus, Streptococcus, Bacillus, Brucella și Vibrio la concentrații scăzute.7-9 În studii mai recente, folosind tehnici de diluare în serie și hârtie de filtru, s-au găsit preparate proaspete și uscate în vid împotriva bacteriilor sub formă de pudră de usturoi eficienți. 63-1.4-7,10,11 În aceste studii, efectele antimicrobiene ale usturoiului au fost comparate cu antibioticele utilizate în mod obișnuit, inclusiv penicilină, streptomicina, cloramfenicol, eritromicină și tetracicline. Pe lângă confirmarea efectelor antibacteriene binecunoscute ale usturoiului, studiile au demonstrat eficacitatea acestuia în inhibarea creșterii bacteriilor care deveniseră rezistente la unul sau mai multe dintre aceste antibiotice.7

De asemenea, sa demonstrat că administrarea usturoiului reduce semnificativ numărul de coliformi și anaerobi din fecale.12 O aplicare clinică a activității antibacteriene a usturoiului poate fi în tratamentul Helicobacter pylori, deoarece

Date de la referințele 4-7, 10, 11.

investigația a indicat că consumul de usturoi pe perioade lungi (ani) a fost asociat cu un titr mediu de anticorpi semnificativ mai scăzut. Acest lucru sugerează un efect inhibitor indirect asupra reproducerii H. pylori și posibil progresia către boli mai grave de ulcer peptic.13

Activitate antifungică

Usturoiul a demonstrat activitate antifungică semnificativă în multe studii in vitro și in vivo.4,14-19 Din punct de vedere clinic, inhibarea Candida albicans are cea mai importantă, deoarece atât studiile la animale, cât și cele in vitro au arătat că usturoiul este mai puternic decât nistatina, violeta de gențiană și alți șase agenți antifungici reputați. componente,20,21 extractele apoase de usturoi s-au dovedit a fi eficiente in vivo, chiar și la o diluție de 1:100, împotriva infecțiilor cutanate fungice comune Tinea corporis, capitis și cruris.15

Într-un studiu la un spital important din China, terapia cu usturoi a fost utilizată în mod eficient în tratamentul meningitei criptococice, una dintre cele mai grave infecții fungice imaginabile.18

Efecte antihelmintice

Extractele de usturoi au activitate antihelmintică împotriva paraziților intestinali obișnuiți, inclusiv Ascaris lumbricoides (viermi rotunzi) și viermi anchilostomatici.12,22.

Efecte antivirale

Efectele antivirale ale usturoiului au fost demonstrate prin protecția șoarecilor împotriva infecției cu virusul gripal inoculat intranazal și prin creșterea producției de anticorpi neutralizanți atunci când este administrat împreună cu vaccinul antigripal.23

Efectele de ucidere a virusului in vitro ale usturoiului proaspăt, alicinei și altor componente cu sulf ale usturoiului au fost determinate împotriva herpesului simplex de tip 1 și 2, virusului parainfluenza tip 3, virusul vaccinia, virusul stomatitei veziculoase și rinovirusul uman tip 2. Ordinea activității virucide a fost următoarea:

ajoen > alicină > alil metil tiosulfinat > metil alil tiosulfinat

Ajoene a fost găsit în maceratele de ulei de usturoi, dar nu și în extractele de usturoi proaspăt. Nu a fost găsită activitate antivirală pentru aliină, deoxialiină, disulfură de dialil sau trisulfură de dialil. Extractul de usturoi proaspăt a fost virucid împotriva tuturor virusurilor testate. Activitatea virucidă a produselor comerciale a fost dependentă de procesele de preparare ale acestora. Cei care produc cel mai mare nivel de alicină și alți tiosulfinați au avut cea mai bună activitate virucidă.24 Activitatea antivirală a unui supliment de usturoi care conține alicină a fost investigată la 146 de subiecți randomizați să primească un placebo sau un supliment de usturoi care conține alicină, o capsulă pe zi, pe o perioadă de 12 săptămâni.25 (24 față de 65 de pacienți). Grupul placebo, în schimb, a înregistrat semnificativ mai multe zile provocate viral (366 față de 111 pacienți) și o durată semnificativ mai lungă a simptomelor (5,01 față de 1,52 zile). Acest studiu indică faptul că suplimentele de usturoi care conțin alicină pot preveni virusul răcelii comune.

Efecte de îmbunătățire a imunității

Cercetări ample au arătat că usturoiul are multe proprietăți de potențare a imunității, dintre care se crede că se datorează factorilor volatili compuși din compuși care conțin sulf: alicină, disulfură de dialil, trisulfură de dialil și altele. De exemplu, studiile in vitro cu alicină au arătat că aceasta a stimulat citotoxicitatea crescută mediată de celule în celulele mononucleare periferice umane. La modelele animale, administrarea multiplă de alicină a provocat efecte antitumorale marcate prin mecanisme imunostimulatoare.26 Usturoiul proaspăt, produsele comerciale care conțin alicină și preparatele de usturoi învechit au demonstrat toate aceste proprietăți de îmbunătățire a sistemului imunitar. S-a demonstrat că usturoiul îmbunătățește activitatea de atac al patogenilor a celulelor T, neutrofilelor și macrofagelor, care măresc secreția de interleukine și activitatea celulelor natural killer (NK).27-30.

Efecte anticancerigene

Celebrul medic grec Hipocrate a prescris consumul de usturoi ca tratament pentru cancer. Cercetările pe animale și unele studii pe oameni sugerează că acesta ar fi putut fi un sfat bine întemeiat. Trebuie reținut că o mare parte din efectul anticancerigen al usturoiului este probabil un efect indirect prin impactul său asupra sistemului imunitar. Cu toate acestea, mai multe componente ale usturoiului au prezentat efecte anticancer semnificative, inclusiv îmbunătățirea enzimelor de metabolizare a fazei II, proprietăți antioxidante, inhibarea formării nitrozaminelor, inhibarea directă a creșterii tumorii și capacitatea de a induce apoptoza.31"49. și consumul de usturoi. Studiile umane au arătat, de asemenea, că usturoiul inhibă formarea nitrozaminelor (compuși puternici cauzatori de cancer formați în timpul digestiei).45,46.

Efecte cardiovasculare

Usturoiul pare a fi un factor de protecție important împotriva bolilor de inimă și a accidentelor vasculare cerebrale prin capacitatea sa de a afecta procesul de ateroscleroză în mai multe etape. Deoarece există informații clinice substanțiale cu privire la efectele benefice ale usturoiului asupra sistemului cardiovascular, farmacologia este discutată mai târziu în secțiunea „Aplicații clinice”.

Alte efecte

Efecte antiinflamatorii

Extractul de usturoi a demonstrat activitate antiinflamatoare semnificativă în modelele experimentale de inflamație.2,12 Această activitate este probabil un rezultat al inhibării de către usturoi a formării compușilor inflamatori.

Acțiune hipoglicemiantă

Usturoiul și ceapa au fost adesea folosite în tratamentul diabetului. S-a demonstrat că alicina are o acțiune hipoglicemiantă semnificativă. Se crede că acest efect se datorează

metabolismului hepatic crescut, eliberării crescute de insulină și efectului de economisire a insulinei.50 Cel din urmă mecanism pare a fi factorul major, deoarece alicina și alți compuși sulfhidril din usturoi și ceapă concurează cu insulina (de asemenea, o proteină disulfură) pentru compușii de inactivare a insulinei, ceea ce are ca rezultat o creștere a insulinei libere.

Interesant este că atunci când alicină a fost administrată la grupuri de șobolani hrăniți cu o dietă bogată în fructoză, grupul de control care a fost hrănit cu o dietă îmbogățită numai cu fructoză a continuat să câștige în greutate, în timp ce grupurile hrănite cu alicină nu au făcut-o.51 Acest studiu indică faptul că usturoiul poate avea o anumită utilizare practică în controlul greutății.

Efecte diverse

Usturoiul are acțiune diuretică, diaforetică, emenagogă și expectorantă.1,10 Este, de asemenea, carminativ, antispastic și digerant, făcându-l util în cazuri de flatulență, greață, vărsături, colici și indigestie.12,52.

P PREGĂTIRI COMERCIALE

Utilizarea modernă a usturoiului implică în primul rând utilizarea preparatelor comerciale menite să ofere beneficiile usturoiului fără miros. Piața este plină de produse cu usturoi și fiecare producător susține că produsul său este cel mai bun. Cu toate acestea, există considerații vitale atunci când alegeți un produs cu usturoi pe care să îl prescrieți. În primul rând, dacă scopul principal este de a reduce colesterolul sau tensiunea arterială, precum și de a exercita un efect de îmbunătățire a sistemului imunitar sau antimicrobian, este important să ne asigurăm că produsul oferă un nivel suficient de alicină. Deoarece alicina nu este de fapt în produs la niveluri semnificative, producătorii se referă adesea la potențialul de alicină sau la randamentul alicinei. Acești termeni semnifică cantitatea de alicină produsă atunci când allinaza este activată în tableta sau pulbere de usturoi.

Următoarea problemă nu este atât de simplu de spus dintr-o etichetă. Aceasta implică calitatea și caracterul învelișului enteric al tabletei. Pentru ca alicina să fie eliberată în tractul intestinal, tableta nu trebuie să fie doar rezistentă la acidul stomacului, ci trebuie să se dezintegreze rapid când ajunge în intestinul subțire. Conform cercetărilor efectuate de renumiții experți în usturoi Lawson și colab.53, când 24 de mărci de usturoi acoperit enteric au fost analizate pentru dizolvarea tabletelor folosind o metodă aprobată (metoda de dizolvare din Farmacopeea SUA 724A), doar o singură marcă a eliberat cantitatea de alicină menționată pe etichetă. Al doilea cel mai bun brand a lansat doar 44% din revendicarea etichetei sale, iar 75% dintre mărci au lansat mai puțin de 10% din revendicarea etichetei lor. Eșecul de a furniza o doză eficientă de alicină, cu siguranță, nu scade colesterolul sau tensiunea arterială.

De ce atât de multe produse cu usturoi nu reușesc să livreze alicina se datorează în esență două probleme majore. În primul rând, multe dintre produsele cu usturoi au conținut puțină activitate de aliinază. Alliina a fost din belșug, dar pentru că activitatea aliinazei a fost scăzută, nivelul de alicină format a fost, de asemenea, scăzut. Apoi, multe tablete au conținut

excipienți (de exemplu, lianți și materiale de umplutură) care inhibă de fapt activitatea aliinazei. Activitatea aliinazei la 63% dintre mărci a fost mai mică de 10% din activitatea așteptată. Incapacitatea de a elibera o doză eficientă de alicină ar explica de ce atât de multe studii despre suplimentele de usturoi nu reușesc să arate beneficii în scăderea colesterolului sau a tensiunii arteriale.54 De exemplu, studiile efectuate pe un anumit supliment de usturoi înainte de 1993 au fost în mare parte pozitive. Rezultatele acestor studii pozitive au fost principalul motiv pentru care suplimentele de usturoi au fost permise să se refere la activitatea de scădere a colesterolului în Germania și Statele Unite. Cu toate acestea, majoritatea studiilor publicate din 1995 nu au reușit să arate un efect consistent în scăderea colesterolului.55'57

Deși autorii studiilor negative asupra usturoiului credeau că motivul de bază al rezultatelor a fost un studiu mai bine conceput, o explicație mai probabilă este că acestea s-au datorat unei tablete de calitate mai proastă. Mai exact, cercetările efectuate de Lawson au arătat că tabletele fabricate înainte de 1993 au fost de două ori mai rezistente la dezintegrare în acid decât tabletele fabricate după 1993 și că tabletele mai vechi au eliberat de trei ori mai multă cantitate de alicină decât tabletele fabricate mai recent53. Din nou, se crede că acești excipienți blochează activitatea allinazei.

Foarte important, cele mai multe studii care arată un efect pozitiv al usturoiului și preparatelor de usturoi în reducerea colesterolului și a tensiunii arteriale sunt cele care utilizează produse care oferă o doză suficientă de alicină, alte componente ale usturoiului, cum ar fi S-alilcisteina și extracte de usturoi (de exemplu, extract de usturoi învechit [AGE]) care protejează împotriva aterosclerozei prin mecanisme suplimentare, inclusiv protecția împotriva densității scăzute a lipoproteinei și îmbunătățirea lipoproteinei celulare (LDL). funcția.

Kyolic, AGE produs de Wakunaga Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd. (Osaka, Japonia), este un AGE foarte standardizat produs prin extracția și învechirea usturoiului proaspăt organic, la temperatura camerei, timp de 20 de luni. Procesul crește nivelurile de antioxidanți și transformă alicina în compuși organosulfurați solubili în apă în mare parte stabili, cum ar fi S-alilmercaptocisteina și S-alilcisteina. Acești compuși au o biodisponibilitate ridicată și efecte antioxidante considerabile.58,59 AGE are efecte minime de scădere a colesterolului și antimicrobiene, dar pe baza unor date clinice bune, are efecte antiaterosclerotice, antiîmbătrânire și anticancerigene.

S-a demonstrat că efectele antioxidante ale AGE previn oxidarea LDL96, precum și îmbunătățesc vasodilatația dependentă de endoteliu prin creșterea producției de oxid nitric și scăderea producției de citokine inflamatorii. Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat la 15 bărbați cu boală coronariană dovedită angiografic, suplimentarea cu AGE timp de 2 săptămâni a îmbunătățit semnificativ dilatația dependentă de endoteliu mediată de fluxul arterei brahiale cu 44%. inhibarea agregării trombocitelor și a aderenței.60 Într-un studiu de 1 an, s-a demonstrat că AGE produce o reducere modestă a scorului de calciu de 7,5, determinată prin tomografie cu fascicul de electroni, în timp ce grupul placebo a demonstrat o creștere medie a scorului de calciu de 22,2,61,62.

Studiile epidemiologice și pe animale sugerează că AGE și constituenții săi organosulfuri, cum ar fi S-alilcisteina și S-alilmercaptocisteina, au efecte anticancerigene. Mai multe studii clinice au validat un efect anticancer pentru AGE. Într-un studiu dublu-orb la pacienții cu polipi colorectali care au utilizat doze cu AGE mare (AGE 2,4 ml/zi) și cu AGE scăzut (AGE 0,16 ml/zi), la 37 de pacienți aleși ca subiecți evaluați eficacitatea, 47,4% (9/19 pacienți) din grupul cu AGE înalt și 66,7% (12 pacienți cu AGE cu 18 ani) au avut cel puțin 12/18 pacienți cu AGE scăzut. și al doilea interval (de la 0 la 12 luni după administrare). Rata de scădere a cel puțin unui adenom a fost de 50,0% (7/14 pacienți) în grupul cu AGE înalt pentru al doilea interval (6 până la 12 luni după administrare), în timp ce nu a existat o scădere la subiecții din grupul cu AGE scăzut.63 Diferența față de valoarea inițială pentru dimensiunea totală a adenoamelor a crescut în grupul cu AGE scăzut, în timp ce o creștere în grupul cu AGE ridicat a fost suprimată pentru grupul cu AGE scăzut. Diferența față de valoarea inițială pentru dimensiunea totală a adenoamelor la subiecții care au avut adenoame la momentul inițial a crescut în grupul cu AGE scăzut și a scăzut în grupul cu AGE ridicat pentru al doilea interval. Rezultatele acestui studiu sugerează posibilitatea efectelor preventive și terapeutice ale AGE asupra adenoamelor colorectale, deși ar fi necesar să se investigheze aceste rezultate în studii la scară mai mare și pe termen lung.

Într-un studiu dublu-orb la pacienții cu cancer avansat, obiectivul principal utilizat a fost un chestionar privind calitatea vieții (QOL) bazat pe evaluarea funcțională a terapiei cancerului. Punctele secundare au fost modificări ale activității celulelor NK și ale nivelurilor de cortizol salivar înainte și după administrarea AGE. Grupul a fost format din 42 de pacienți cu cancer hepatic (84%), 7 pacienți cu cancer pancreatic (14%) și 1 pacient cu cancer de colon (2%). Conformitatea la medicamente a fost relativ bună atât în grupul AGE, cât și în grupul placebo. Deși nu a fost observată nicio diferență în QOL, atât numărul de celule NK, cât și activitatea celulelor NK au crescut semnificativ în grupul AGE.64

P APLICAȚII CLINICE

Deși usturoiul a fost folosit mult timp în condiții infecțioase, o utilizare susținută de proprietățile sale antimicrobiene și de îmbunătățire a sistemului imunitar, utilizarea clinică primară a usturoiului s-a concentrat pe rolul său în bolile cardiovasculare. Mai exact, usturoiul este recomandat în primul rând pentru capacitatea sa de a scădea colesterolul și tensiunea arterială în încercarea de a reduce riscul de a muri prematur din cauza unui infarct miocardic sau a unui accident vascular cerebral.

Pe lângă utilizarea preparatelor cu usturoi, consumul de usturoi ca aliment ar trebui încurajat la pacienții cu niveluri ridicate de colesterol, hipertensiune arterială și diabet.

Activitate de scădere a colesterolului

Unul dintre principalele domenii de atenție în capacitatea usturoiului de a oferi protecție semnificativă împotriva bolilor de inimă și a accidentelor vasculare cerebrale a fost evaluarea capacității sale de a scădea nivelul colesterolului din sânge. sau un potențial total al alicinei de 4000 mcg, a demonstrat o capacitate de a scădea nivelul de colesterol total

seric cu aproximativ 10% până la 12%. studiile care nu au folosit produse care au furnizat această doză de alicină nu au reușit să producă un efect de scădere a lipidelor.

Un studiu demn de menționat a evaluat efectul usturoiului crud și a două suplimente de usturoi utilizate în mod obișnuit față de un placebo asupra concentrațiilor de colesterol la adulții cu hipercolesterolemie moderată. În studiu, 192 de adulți cu concentrații de colesterol cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL-C) de 130 până la 190 mg/dL au fost repartizați aleatoriu într-unul dintre următoarele patru brațe de tratament: usturoi crud, supliment de usturoi pudră, supliment AGE sau placebo. Doze de produs cu usturoi echivalente cu patru căței de usturoi de mărime medie pe zi au fost administrate 6 zile/săptămână timp de 6 luni. Niciuna dintre formele de usturoi utilizate, inclusiv usturoiul crud, nu a avut efecte semnificative statistic sau clinic asupra LDL-C sau a altor concentrații de lipide plasmatice la adulții cu hipercolesterolemie moderată.80

În prezent se poate concluziona că efectele de scădere a colesterolului ale preparatelor suplimentare de usturoi asupra nivelului de colesterol sunt extrem de variabile și în cel mai bun caz modeste. Cu toate acestea, combinația dintre scăderea LDL și creșterea HDL poate îmbunătăți considerabil raportul HDL/LDL, un obiectiv semnificativ în prevenirea bolilor de inimă și a accidentelor vasculare cerebrale. Preparatele de usturoi exercită alte câteva efecte benefice în prevenirea bolilor de inimă și a accidentelor vasculare cerebrale (discutate în „Inhibarea agregării trombocitelor") și, de asemenea, s-a dovedit că îmbunătățește controlul zahărului din sânge la diabeticii cu hiperlipidemie.81

Pe lângă consumul de supliment de usturoi, persoanele cu niveluri ridicate de colesterol ar trebui să mănânce mai mult usturoi și ceapă, deoarece un aport alimentar crescut de usturoi și ceapă poate, de asemenea, să scadă nivelul de colesterol. în Tabelul 63-1, au fost observate la grupul care a consumat cea mai mare cantitate. Nivelurile de fibrinogen din sânge (discutate în „Activitatea fibrinolitică") au fost cele mai ridicate în grupul care nu a consumat ceapă sau usturoi. Studiul a fost destul de semnificativ deoarece subiecții aveau diete aproape identice, cu excepția consumului de usturoi și ceapă.

TABELUL 63-1 Efectele consumului de usturoi și ceapă asupra

Lipide serice sub diete atent asortate

Hipertensiune arterială

Usturoiul a demonstrat acțiune hipotensivă atât la modelele experimentale animale, cât și la oameni cu hipertensiune arterială.65'68,85'89 O meta-analiză timpurie a studiilor controlate randomizate publicate și nepublicate cu preparate de usturoi a fost efectuată pentru a determina efectul usturoiului asupra tensiunii arteriale comparativ cu placebo. Un total de 415 subiecți au fost incluși în analiză. Toate studiile au folosit o pudră de usturoi uscat standardizată pentru a conține 1,3% aliină la o doză de 600 până la 900 mg/zi (corespunzând la 7,8 și 11,7 mg de aliină sau echivalentul a aproximativ 1,8 până la 2,7 g de

usturoi proaspăt zilnic). presiuni pe o perioadă de 1 până la 3 luni. Scăderea tipică din datele cumulate a fost de 11 mm Hg în sistolic și 5 mm Hg în diastolic. Acest grad de reducere a tensiunii arteriale la hipertensivi poate fi destul de semnificativ. Dacă efectele de scădere a tensiunii arteriale ale usturoiului pot fi menținute, riscul de accident vascular cerebral poate fi redus cu aproximativ 30% până la 40% și riscul de atac de cord cu 20% până la 25%.

Inhibarea agregării trombocitelor

Agregarea excesivă a trombocitelor este strâns legată de ateroscleroză, boli de inimă și accident vascular cerebral. Preparatele de usturoi standardizate pentru conținutul de aliină, precum și uleiul de usturoi și AGE au demonstrat toate o inhibare semnificativă a agregării trombocitelor.60,65-68,90,91 Într-un studiu, la 120 de pacienți cu agregare trombocitară crescută li sa administrat fie 900 mg/zi dintr-un preparat de usturoi uscat care conținea 1,3% usturoi în total904, pentru grupul de usturoi. agregarea trombocitară spontană a dispărut, microcirculația pielii a crescut cu 47,6%, vâscozitatea plasmatică a scăzut cu 3,2%, tensiunea arterială diastolică a scăzut de la o medie de 74 la 67 mm Hg, iar concentrația de glucoză din sânge a jeun a scăzut de la o medie de 90 la 79 mg/dL.

Activitate fibrinolitică

Studiile epidemiologice au sugerat că formarea excesivă de fibrinogen este un factor de risc primar major pentru bolile cardiovasculare.92 Preparatele de usturoi standardizate pentru conținutul de aliină și uleiul de usturoi și usturoiul prajit și crud s-au dovedit a crește semnificativ activitatea fibrinolitică serică la om.93,94 Această creștere apare în primele 6 ore după ingestie și continuă12.

Prevenirea oxidării lipoproteinelor cu densitate scăzută și a altor efecte vasculare

Dovezile tot mai mari indică faptul că oxidarea LDL joacă un rol semnificativ în dezvoltarea aterosclerozei. În consecință, substanțele care previn oxidarea LDL pot încetini ateroscleroza.

O NH2 O

II I II

CH2=CH-CH2-S-CH2-CH-C-OH

Alliinase

v

pe nh2

II I

ch2=ch—ch2— — ch2—ch — ch = ch2

FIGURA 63-1 Conversia aliinei în alicină.

Se ştie că usturoiul exercită activitate antioxidantă și s-a demonstrat recent că exercită efecte semnificative în prevenirea oxidării LDL.95-100 Într-un studiu, voluntari umani sănătoși cărora li sa administrat 600 mg/zi dintr-un preparat de usturoi care furnizează 7,8 mg aliină timp de 2 săptămâni au avut o susceptibilitate cu 34% mai mică la oxidarea lipoproteinelor, comparativ cu o cantitate scurtă de control, care au fost date în timp. cuplată cu importanţa reducerii oxidării lipoproteinelor.

Un alt studiu a fost un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe 23 de subiecți cu boală coronariană care aveau una până la trei artere coronariene majore care au fost blocate în proporție de cel puțin 75%. După ce subiecții au ingerat 300 mg de pudră de usturoi, la 2 și 4 ore după o singură doză, aterogenitatea serurilor lor a scăzut semnificativ. S-a acumulat mai puțin colesterol și au existat niveluri mai scăzute de LDL oxidat în celulele musculare netede aortice umane cultivate cu serurile pacienților după tratament, comparativ cu cele cultivate cu seruri obținute înainte de administrarea de usturoi. După 3 săptămâni de terapie cu 300 mg, de trei ori pe zi, aterogenitatea serului sanguin a scăzut de două ori în comparație cu nivelurile inițiale.101

Deoarece AGE a demonstrat, de asemenea, o capacitate de a preveni oxidarea LDL99, este probabil ca S-alilcisteina și alte componente nonalicinice ale usturoiului să joace un rol major în protecția împotriva oxidării LDL.

Studiile au arătat, de asemenea, că usturoiul sau componentele usturoiului exercită efecte pozitive asupra funcției endoteliale, reactivității vasculare și fluxului sanguin periferic.102-104.

P DOZARE

Pe baza unor cercetări clinice ample, un produs comercial cu usturoi ar trebui să furnizeze o doză zilnică egală cu cel puțin 4000 mg de usturoi proaspăt. Această doză se traduce la cel puțin 10 mg aliină sau un potențial total al alicinei de 4000 pg (Figura 63-1). Alternativ, se poate utiliza AGE la o doză de 2,4 până la 7,2 g/zi.

P TOXICITATE

Pentru marea majoritate a persoanelor, usturoiul este netoxic la dozele utilizate în mod obișnuit. Pentru unii, însă, poate irita tractul digestiv și poate provoca arsuri la stomac. Alții sunt aparent incapabili să detoxifice eficient alicina și alte componente care conțin sulf. Hrănirea prelungită a șobolanilor cu cantități mari de usturoi crud a dus la anemie, scădere în greutate și eșecul creșterii.105 Deși toxicitatea exactă a usturoiului nu a fost încă determinată definitiv, efectele secundare sunt rare la doza recomandată. Se crede că usturoiul este sigur în timpul sarcinii și alăptării. Două studii au arătat că bebelușilor le plăcea mai mult laptele matern de la mamele care mâncau usturoi.106,107.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

În general, suplimentele de usturoi nu trebuie utilizate la pacienții care iau medicamente anticoagulante (de exemplu, Coumadin) sau la cei programați pentru o intervenție chirurgicală electivă din cauza efectelor usturoiului asupra agregării trombocitelor. Excepția de la acest avertisment este AGE, deoarece pare sigur pentru utilizare la pacienții sub tratament cu warfarină.108

Deși componentele usturoiului au demonstrat capacitatea de a afecta enzimele citocromului P450, ele nu par să interfereze cu metabolismul medicamentelor.109,110.

REFERINȚE

Koch H, Lawson L, eds. Usturoiul: știința și aplicarea terapeutică a Allium sativum L. și a speciilor înrudite. a 2-a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.

Raj KP, Parmar RM. Usturoiul - condiment și medicamente. Droguri indiene. 1977;15: 205-210.

Bloc E. Chimia usturoiului și a cepei. Sci Am. 1985;252:114-119.

Adetumbi MA, Lau BH. Allium sativum (usturoi) - un antibiotic natural. Ipoteze Med. 1983;12:227-237.

Koch HP. Garlicin - realitate sau ficțiune? Phytother Res. 1993;7:278-280.

Hughes BG, Lawson L. Efectele antimicrobiene ale Allium sativum L. (usturoi), Allium ampeloprasum L. (usturoi elefant și Allium cepa L. (ceapă), compuși de usturoi și produse comerciale suplimentare cu usturoi Phytother Res. 1991;5:154-158.

Harris JC, Cottrell SL, Plummer S, et al. Proprietățile antimicrobiene ale Allium sativum (usturoi). Appl Microbiol Biotechnol. 2001;57:282-286.

Huddleston IF, DuFrain J, Barrons K,

et al. Substanțe antibacteriene din plante. J Am Vet Med Asoc. 1944;105: 394-397.

Cavallito CJ, Bailey JH. Alicina, principiul antibacterian al Allium sativum. I. Izolare, proprietăți fizice și acțiune antibacteriană. J Am Chem Soc. 1944;66:1950-1951.

Sharma VD, Sethi MS, Kumar A, et al. Proprietatea antibacteriană a Allium sativum Linn: studii in vivo și in vitro. Indian J Exp Biol. 1977;15:466-468.

Elnima EI, Ahmed SA, Mekkawi AG,

et al. Activitatea antimicrobiană a extractelor de usturoi și ceapă. Pharmazie. 1983;38:747-748.

Vohora SB, Rizwan M, Khan JA. Utilizări medicinale ale legumelor indiene comune. Planta Med. 1973;23: 381-393.

Salih BA, Abasiyanik FM. Aportul regulat de usturoi afectează prevalența Helicobacter pylori la subiecții asimptomatici? Saudi Med J. 2003;24: 842-845.

Amer M, Taha M, Tosson Z. Efectul extractului apos de usturoi asupra creșterii dermatofitelor. Int J Dermatol. 1980;19:285-287.

Venugopal PV, Venugopal TV. Activitatea antidermatofitică a usturoiului (Allium sativum) in vitro. Int J Dermatol. 1995;34: 278-279.

Sandhu DK, Warraich MK, Singh S. Sensibilitatea drojdiilor izolate din cazuri de vaginită la extractele apoase de usturoi. Mykosen. 1980;23:691-698.

Prasad G, Sharma VD. Eficacitatea tratamentului cu usturoi (Allium sativum) împotriva candidozei experimentale la pui. Br Vet J. 1980;136:448-451.

Anonim. Usturoiul în meningita criptococică: un raport preliminar de 21 de cazuri. Chin Med J. 1980;93:123-126.

Fromtling RA, Bulmer GS. Efectul in vitro al extractului apos de usturoi (Allium sativum) asupra creșterii și viabilității Cryptococcus neoformans. Micologia. 1978;70:397-405.

Lemar KM, Turner MP, Lloyd D. Usturoiul (Allium sativum) ca agent anti-Candida: O comparație a eficacității usturoiului proaspăt și a extractelor liofilizate. J Appl Microbiol. 2002;93:398-405.

Kim JW, Kim YS, Kyung KH. Activitatea inhibitoare a uleiurilor esențiale de usturoi și ceapă împotriva bacteriilor și drojdiilor. J Food Prot. 2004;67:499-504.

Bastidas GJ. Efectul usturoiului ingerat asupra Necator americanus și Ancylostoma caninum. Am J Trop Med Hyg. 1969;18:920-923.

Nagai K. Studii experimentale privind efectul preventiv al extractului de usturoi împotriva infecției cu virusul gripal. Jpn J Infect Dis. 1973;47:321-325.

Weber ND, Andersen DO, North JA, și colab. Efectele virucide in vitro ale extractului și compușilor de Allium sativum (usturoi). Planta Med. 1992;58:417-423.

Josling P. Prevenirea răcelii comune cu un supliment de usturoi: un sondaj dublu-orb, controlat cu placebo. Adv Ther. 2001;18:189-193.

Patya M, Zahalka MA, Vanichkin A, și colab. Alicina stimulează limfocitele și provoacă un efect antitumoral: un posibil rol al p21ras. Int Immunol. 2004;16:275-281.

Morioka N, Sze LL, Morton DL, et al. O fracție proteică din extractul de usturoi îmbătrânit crește citotoxicitatea și proliferarea limfocitelor umane mediate de interleukina-2 și concanavalina A. Cancer Immunol Immunother. 1993;37:316-322.

Lau BH, Yamasaki T, Gridley DS. Compușii usturoiului modulează funcțiile macrofagelor și limfocitelor T. Mol Biother. 1991;3:103-107.

Kandil OM, Abdullah TH, Elkadi A. Usturoiul și sistemul imunitar la om. Efectul său asupra celulelor ucigașe naturale. Fed Proc. 1987;46:441.

Hirao Y, Sumioka I, Nakagami S, et al. Activarea celulelor imunorespondente de către fracția proteică din extractul de usturoi îmbătrânit. Phytother Res. 1987;1:161-164.

Lau BH, Tadi P, Tosk J. Allium sativum (usturoi) și prevenirea cancerului. Nutr Res. 1990;10:937-948.

Dorant E, van den Brandt PA, Goldbohm RA, et al. Usturoiul și semnificația sa pentru prevenirea cancerului la om: o revizuire critică. Br J Cancer. 1993;67: 424-429.

Dausch JG, Nixon DW. Usturoiul: o revizuire a relației sale cu boala malignă. Prev Med. 1990;19:346-361.

Thomson M, Ali M. Usturoi [Allium sativum]: o revizuire a utilizării sale potențiale ca agent anti-cancer. Curr ținte de medicamente pentru cancer. 2003;3:67-81.

Khanum F, Anilakumar KR, Viswanathan KR. Proprietățile anticancerigene ale usturoiului: o revizuire. Crit Rev Food Sci Nutr. 2004;44:479-488.

Choy YM, Kwok TT, Fund KP și colab. Efectul usturoiului, medicamentelor chinezești și aminoacizilor asupra creșterii celulelor tumorale ascitice Erlich la șoareci. Am J Chin Med. 1983;11:69-73.

Lin X, Liu J, Milner J. Pudra de usturoi dietetică suprimă formarea in vivo a aducților ADN induși de compușii N-nitrozo în ficat și țesuturile mamare. FASEB J. 1992;6:A1392.

Nagabhushan M, Line D, Polverini PJ și colab. Acțiunea anticancerigenă a sulfurei de dialil în punga bucală și preventomacul de hamster. Cancer Lett. 1992;66:207-216.

Meng CL, Shyu KW. Inhibarea carcinogenezei experimentale prin vopsire cu extract de usturoi. Nutr Cancer. 1990;14: 207-217.

Niukian K, Schwartz J, Shklar G. Efectele extractului de ceapă asupra dezvoltării carcinoamelor de pungă bucală de hamster, exprimate în sarcina tumorală. Nutr Cancer. 1987;9:171-176.

Wargovici MJ. Sulfura de dialil, o componentă aromatică a usturoiului (Allium sativum), inhibă cancerul de colon indus de dimetilhidrazină. Carcinogeneza. 1987;3: 487-489.

Belman S. Uleiurile de ceapă și usturoi inhibă promovarea tumorii. Carcinogeneza. 1983;4:1063-1065.

Weisberger AS, Pensky J. Inhibarea tumorii de către un agent de blocare sulfhidril legat de un principiu activ al usturoiului (Allium sativum). Cancer Res. 1958;18:1301-1308.

Kroening F. Usturoiul ca inhibitor pentru tumorile spontane la șoareci. Acta Unio Int Contra Cancrum. 1964;20:855-856.

Mei X, Lin X, Liu JZ, și colab. Efectul de blocare al usturoiului asupra formării N-nitrosoprolinei în corpul uman. Acta Nutrimenta Sinica. 1989;11:144-145.

Xing M, Wang ML, Xu HX și colab. Usturoiul și cancerul gastric - efectul usturoiului asupra nitriților și nitraților din sucul gastric. Acta Nutrimenta Sinica. 1982;4:53-55.

Sundaresan S, Subramanian P. S-alilcisteina inhibă peroxidarea lipidelor circulatorii şi promovează antioxidanții în carcinogeneza indusă de N-nitrodietilamină. Pol J Pharmacol. 2003;55:37-42.

Ledezma E, Apitz-Castro R, Cardier J. Efectul apoptotic și anti-aderență al ajoenei, un compus derivat de usturoi, asupra celulelor melanomului murin B16F10: posibil rol al caspazei-3 și al integrinei alfa(4)beta(1). Cancer Lett. 2004;206:35-41.

Munday R, Munday CM. Inducerea enzimelor de faza II de către sulfuri alifatice derivate din usturoi și ceapă: o prezentare generală. Metode Enzimol. 2004;382: 449-456.

Bever BO, Zahnd GR. Plante cu acțiune hipoglicemiantă orală. QJ Crude Drug Res. 1979;17:139-196.

Elkayam A, Mirelman D, Peleg E, et al. Efectele alicinei asupra greutății la șobolanii hiperinsulinemici, hiperlipidemici şi hipertensivi induși de fructoză. Sunt J hipertens. 2003;16:1053-1056.

Barowsky H, Boyd LJ. Utilizarea usturoiului (Allistan) în tulburările gastro-intestinale. Rev Gastroenterol. 1944;11:22-26.

Lawson LD, Wang ZJ, Papadimitriou D. Eliberarea de alicină în condiții gastrointestinale simulate din tabletele de pudră de usturoi utilizate în studiile clinice asupra colesterolului seric. Planta Medica. 2001;67:13-18.

Lawson LD, Wang ZJ. Calitatea tabletelor: o problemă majoră în studiile clinice cu suplimente de usturoi. Forsch Komplement- tarmed Klass Naturheilkd. 2000;7:45.

Banerjee SK, Maulik SK. Efectul usturoiului asupra tulburărilor cardiovasculare: o revizuire.

Nutr J. 2002;1:4. Publicat online 2002 noiembrie 19. doi: 10.1186/14752891-1-4.

Alder R, Lookinland S, Berry JA, et al. O revizuire sistematică a eficacității usturoiului ca agent anti-hiperlipidemic. J Am Acad Nurse Pract. 2003;15:120-129.

Stevinson C, Pittler MH, Ernst E. Usturoi pentru tratarea hipercolesterolemiei: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. Ann Intern Med. 2000;133: 420-429.

Park JH, Park YK, Park E. Efecte antioxidante și antigenotoxice ale usturoiului (Allium sativum L.) preparat prin diferite metode de prelucrare. Alimente vegetale Hum Nutr. 2009;64:244-249.

Kodera Y, Suzuki A, Imada O, et al. Proprietățile fizice, chimice și biologice ale s-alilcisteinei, un aminoacid derivat din usturoi. J Agric Food Chim. 2002;50:622-632.

Steiner M, Li W. Extract de usturoi învechit, un modulator al factorilor de risc cardiovascular: un studiu de determinare a dozei asupra efectelor AGE asupra funcțiilor trombocitelor. J Nutr. 2001;131:S980-S984.

Williams MJ, Sutherland WH, McCormick MP și colab. Extractul de usturoi îmbătrânit îmbunătățește funcția endotelială la bărbații cu boală coronariană. Phytother Res. 2005;19:314-319.

Budoff M. Extractul de usturoi învechit întârzie progresia calcificării arterei coronare. J Nutr. 2006;136(suppl 3):S741-S744.

Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M, et al. Extractul de usturoi îmbătrânit are un potențial efect supresor asupra adenoamelor colorectale la om. J Nutr. 2006;136(supliment 3):S821-S826.

Ishikawa H, Saeki T, Otani T, et al. Extractul de usturoi îmbătrânit previne scăderea numărului și activității celulelor NK la pacienții cu cancer avansat. J Nutr.

2006;136(suppl 3):S816-S820.

Ali M, Thomson M. Consumul unui catel de usturoi pe zi ar putea fi benefic in prevenirea trombozei. Prostaglandine Leukot Essenti acizi grași. 1995;53:211-212.

Lau BH, Adetumbi MA, Sanchez A. Allium sativum (usturoi) și ateroscleroza. O recenzie. Nutr Res. 1983;3:119-128.

Kendler BS. Usturoiul (Allium sativum) și ceapa (Allium cepa): o revizuire a relației lor cu bolile cardiovasculare. Prev Med. 1987;16:670-685.

Ernst E. Efectele cardiovasculare ale usturoiului (Allium sativum): o revizuire. Farmaterapeutică. 1987;5:83-89.

Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Usturoi, ceapă și factori de risc cardiovascular. O revizuire a dovezilor din experimentele umane, cu accent pe preparatele disponibile comercial. Br J Clin Pharmacol. 1989;28:535-544.

Warshafsky S, Kamer RS, Sivak SL. Efectul usturoiului asupra colesterolului seric total. O meta-analiză. Ann Intern Med. 1993;119:599-605.

Jain AK, Vargas R, Gotzkowsky S, și colab. Poate usturoiul să reducă nivelul lipidelor serice? Un studiu clinic controlat. Am J Med. 1993;94:632-635.

Rotzsch W, Richter V, Rassoul F, et al. Lipemie postprandială sub tratament cu Allium sativum. Studiu controlat dublu-orb al subiecților cu colesterol HDL2 redus. Arzneimittelforschung. 1992;42:1223-1227:[germană].

Mader FH. Tratamentul hiperlipidemiei cu tablete de praf de usturoi. Dovezi din studiul multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, al Asociației Germane a Medicilor Generaliști. Arzneimit- telforschung. 1990;40:1111-1116.

Chernyad'eva IF, Shil'nikova SV, Rogoza AN, et al. Dinamica interrelațiilor dintre conținutul de particule de lipoproteine, fibrinogen și numărul de leucocite din plasmă de la pacienții cu boală coronariană tratați cu Kwai. Bull Exp Biol Med. 2003;135:436-439.

Sobenin IA, Andrianova IV, Demidova ON, et al. Efectele de scădere a lipidelor ale tabletelor cu pudră de usturoi cu eliberare în timp într-un studiu randomizat dublu-orb, controlat cu placebo. J Trombul ateroscler. 2008;15:334-338.

Ashraf R, Aamir K, Shaikh AR și colab. Efectele usturoiului asupra dislipidemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2005;17:60-64.

Van Doorn MB, Espirito Santo SM, et al. Efectul pudrei de usturoi asupra proteinei C-reactive și a lipidelor plasmatice la subiecții supraponderali și fumători. Am J Clin Nutr. 2006;84:1324-1329.

Peleg A, Hershcovici T, Lipa R, et al. Efectul usturoiului asupra profilului lipidic și a parametrilor psihopatologici la persoanele cu hipercolesterolemie ușoară până la moderată. Isr Med Assoc J. 2003;5:637-640.

Turner B, Mplgaard C, Marckmann P. Efectul comprimatelor de pudră de usturoi (Allium sativum) asupra lipidelor serice, tensiunii arteriale și rigidității arteriale la voluntarii normo-lipidemici: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Br J Nutr. 2004;92:701-706.

Gardner CD, Lawson LD, Block E, et al. Efectul usturoiului crud față de suplimentele comerciale de usturoi asupra concentrațiilor de lipide plasmatice la adulții cu hipercolesterolemie moderată: un studiu clinic randomizat. Arch Intern Med. 2007;167:346-353.

Sobenin IA, Nedosugova LV, Filatova LV, et al. Efectele metabolice ale tabletelor cu pudră de usturoi cu eliberare în timp în diabetul zaharat de tip 2: rezultatele studiului dublu-orb controlat cu placebo. Acta Diabetol. 2008;45:1-6.

Bordia A. Efectul usturoiului asupra lipidelor din sânge la pacienții cu boală coronariană. Am J Clin Nutr. 1981;34:2100-2103.

Sainani GS, Desai DB, Gorhe NH, et al. Efectul usturoiului alimentar și al cepei asupra profilului lipidic seric în comunitatea Jain. Indian J Med Res. 1979;69:776-780.

Sainani GS, Desai DB, Gorhe NH, et al. Usturoiul alimentar, ceapa și unii parametri de coagulare în comunitatea Jain. J Assoc Physicians India. 1979;27: 707-712.

Silagy CA, Neil HA. O meta-analiză a efectului usturoiului asupra tensiunii arteriale. J Hipertens. 1994;12:463-468.

Petkov V. Plante și acțiune hipotensivă, antiateromatoasă și coronarodilatatoare. Am J Chin Med. 1979;7: 197-236.

Foushee DB, Ruffin J, Banerjee U. Usturoiul ca agent natural pentru tratamentul hipertensiunii arteriale: un raport preliminar. Citobios. 1982;34:145-152.

Al-Qattan KK, Khan I, Alnaqeeb MA, et al. Mecanismul usturoiului (Allium sativum) a indus reducerea hipertensiunii la șobolanii 2K-1C: o posibilă mediere a izoformei-1 a schimbătorului Na/H. Prostaglandine Leukot Essenti acizi grași. 2003;69: 217-222.

Sharifi AM, Darabi R, Akbarloo N. Investigarea mecanismului antihipertensiv al usturoiului la șobolan hipertensiv 2K1C. J Etnofarmacol. 2003;86: 219-224.

Kiesewetter H, Jung F, Pindur G și colab. Efectul usturoiului asupra agregării trombocitelor, microcirculației și alți factori de risc. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1991;29:151-155.

Rahman K, Billington D. Suplimentarea alimentară cu extract de usturoi îmbătrânit inhibă agregarea trombocitelor indusă de ADP la oameni. J Nutr. 2000;130:2662-2665.

Ernst E. Fibrinogen: un factor de risc important pentru bolile aterotrombotice. Ann Med. 1994;26:15-22.

Chutani SK, Bordia A. Efectul usturoiului prăjit versus crud asupra activității fibrinolitice la om. Ateroscleroza. 1981;38:417-421.

Legnani C, Frascaro M, Guazzaloca G, et al. Efectele preparatului de usturoi uscat asupra fibrinolizei și agregării trombocitelor la subiecții sănătoși. Arzneimittelforschung. 1993;43:119-122.

Phelps S, Harris WS. Suplimentarea cu usturoi și susceptibilitatea la oxidarea lipoproteinelor. Lipidele. 1993;28:475-477.

Huang CN, Horng JS, Yin MC. Efectele antioxidante și antiglicative ale a șase compuși organosulfurați în lipoproteinele cu densitate scăzută și plasmă. J Agric Food Chim. 2004;52:3674-3678.

Durak I, Kavutcu M, Aytac B, et al. Efectele consumului de extract de usturoi asupra lipidelor din sânge și a parametrilor oxidanți/antioxidanți la oamenii cu colesterol crescut în sânge. J Nutr Biochem. 2004;15:373-377.

Banerjee SK, Mukherjee PK, Maulik SK. Usturoiul ca antioxidant: cel bun, cel rău și cel urât. Phytother Res. 2003;17:97-106.

Dillon SA, Burmi RS, Lowe GM, et al. Proprietățile antioxidante ale extractului de usturoi îmbătrânit: un studiu in vitro care încorporează lipoproteinele umane cu densitate scăzută. Life Sci. 2003;72:1583-1594.

Avci A, Atli T, Erguder IB, et al. Efectele consumului de usturoi asupra parametrilor antioxidanți plasmatici și eritrocitari la subiecții vârstnici. Gerontologie. 2008;54:173-176.

Orehov AN, Tertov VV, Sobenin IA, et al. Tabletele cu pudră de usturoi reduc aterogenitatea lipoproteinelor cu densitate joasă: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 1996;6:21-31.

Ganado P, Sanz M, Padilla E, et al. Un studiu in vitro al diferitelor extracte și fracțiuni de Allium sativum (usturoi): reactivitate vasculară. J Pharmacol Sci. 2004;94:434-442.

Anim-Nyame N, Sooranna SR, Johnson MR, et al. Suplimentarea cu usturoi crește fluxul sanguin periferic: un rol pentru interleukina-6? J Nutr Biochem. 2004;15:30-36.

Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Efectul dependent de endoteliu și independent al extractului apos de usturoi asupra reactivității vasculare la șobolani diabetici. Fitoterapia. 2003;74:630-637.

Nakagawa S, Masamoto K, Sumiyoshi H, et al. Efectul sucului de usturoi crud și extras în vârstă asupra creșterii șobolanilor tineri și a organelor acestora după administrarea orală (traducerea autorului). J Toxicol Sci. 1980;5:91-112:[Japoneză].

Mennella JA, Beauchamp GK. Dieta maternă modifică calitățile senzoriale ale laptelui uman și comportamentul alăptului. Pediatrie. 1991;88:737-744.

Mennella JA, Beauchamp GK. Efectele expunerii repetate la lapte cu aromă de usturoi asupra comportamentului alăptelor. Pediatr Res. 1993;34:805-808.

Macan H, Uykimpang R, Alconcel M,

et al. Extractul de usturoi îmbătrânit poate fi sigur pentru pacienții sub tratament cu warfarină. J Nutr. 2006;136(supliment 3):S793-S795.

Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Efectul administrării pe termen scurt a suplimentelor de usturoi asupra farmacocineticii de ritonavir în doză unică la voluntari sănătoși. Br J Clin Pharmacol. 2003;55:199-202.

Markowitz JS, Devane CL, Chavin KD,

et al. Efectele suplimentării cu usturoi (Allium sativum L.) asupra activității citocromului P450 2D6 și 3A4 la voluntari sănătoși. Clin Pharmacol Ther. 2003;74:170-177.

CAPITOLUL 64

Aloe vera (Cape Aloe)

Michael T. Murray, ND

Aloe vera (familia: Liliacee)

Nume comun: aloe pelerina

P DESCRIERE GENERALĂ

Există peste 300 de specii de plante de aloe, dar cea mai populară varietate medicinală este în prezent Aloe vera. Nomenclatura A. vera este oarecum confuză, deoarece planta a fost cunoscută sub diferite denumiri, în special A. barbadensis și A. vulgari. Originea geografică a plantei este neclară. Înregistrările istorice indică faptul că ar putea fi originar din Egipt sau Orientul Mijlociu. Aloe a fost introdus și naturalizat în majoritatea regiunilor tropicale și mai

calde ale lumii, inclusiv în Caraibe, sudul Statelor Unite, Mexic, America Latină, Orientul Mijlociu, India și Asia.1

A. vera este o plantă perenă cu flori galbene și frunze triunghiulare dure, cărnoase sau în formă de suliță, care apar într-o configurație de rozetă. Frunzele au până la 20 de inci lungime și 5 inci în diametru la bază, înclinându-se până la un punct. Pot exista până la 30 de frunze per plantă. Marginile frunzei sunt caracterizate de dinți ca un ferăstrău. În interior, frunza cărnoasă este umplută cu gel care provine dintr-o pulpă mucilaginoasă centrală limpede. Aloe matur măsoară 1,5 până la 4 picioare lungime și are o bază de 3 inci sau mai mare în diametru.

Frunza este compusă din trei straturi distincte: un strat exterior de țesut dur; o căptușeală ondulată chiar sub stratul exterior; și porțiunea majoră a frunzei, stratul interior constând din celule parenchimatoase conținând vacuole mari dintr-un gel semisolid, gelatinos, transparent. Latexul amar al stratului ondulat protejează plantele de prădători. Dacă un animal mușcă frunza, seva provoacă iritații. Latexul uscat (sucul) derivat din stratul ondulat este sursa proprietăților laxative ale aloe. Țesutul sau gelul parenchimatos este porțiunea de aloe folosită în alte aplicații.2

Aloe vera Terminologie

A. vera gel - țesut parenchimatos nediluat natural, obținut din frunzele decorticate de A. vera

A. concentrat vera—A. gel de vera din care a fost îndepărtată apa

Suc de A. vera—un produs ingestibil care conține cel puțin 50% gel de A. vera

Latexul de A. vera — lichidul galben amar derivat din tubii periciclici ai cojii de A. vera, aloina al cărei constituent principal este.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Caracteristica principală a tuturor porțiunilor de plante de aloe este conținutul ridicat de apă. Gelul de aloe conține 99% apă, în timp ce fracțiile de piele și file conțin 90% și, respectiv, 98% apă. A. vera conține numeroși compuși cu activitate biologică. Deși multe medicamente botanice au variații geografice substanțiale în conținut, aloe comercială este destul de consistentă. Un studiu a constatat că compoziția compușilor majori a fost remarcabil de invariabilă, cu aloeresina A, aloesina și aloina (ambele epimeri A și B) contribuind între 70% și 97% din greutatea totală uscată într-un raport de aproximativ 4:3:2, respectiv. Compușii minori au fost distribuiți mai puțin uniform, aloinozida A și aloinozida B găsite în concentrații mai mari în țările occidentale. Conținutul de aloină al exsudatului a variat, dar nu au existat discontinuități geografice distincte.3

FIGURA 64-1 Aloină și aloe-emodină.

Antrachinone

În 1851, s-a descoperit că acțiunea cathartică a aloei se datorează aloinei, o pulbere galbenă lămâie formată din uscarea latexului amar (Figura 64-1). Din acest material au fost izolate mai multe antracene, principala antrachinonă fiind barbaloina. Barbaloina și aloina sunt adesea menționate ca sinonime. Deși aloe conține alți derivați de antrachinonă, inclusiv antracenul cunoscut sub numele de aloe-emodin, barbaloina este considerată cel mai puternic cathartic. În ansamblu, compușii antrachinonici sunt glicozide solubile în apă ușor de separat de materialul rășinos insolubil în apă.1-5

Zaharidele

Cercetările recente asupra A. vera s-au concentrat pe componentele glicoproteinei, mucopolizaharidei și polizaharidei. Aloe conține polizaharide galactoză, xiloză, arabinoză și manoză acetilată. Acesta din urmă, similar cu guar și roșcove, a primit o atenție considerabilă în cercetarea clinică ca agent antiviral și imunopotențiator, în special în tratamentul sindromului imunodeficienței dobândite (SIDA). Acemannanul este un polimer de manan polidispersoid cu catenă lungă, solubil în apă, legat de P(1,4), intercalate cu grupări O-acetil găsite în principal în gelul de aloe6.

Prostanoizi

În extractele de A. vera au fost descoperiți mai mulți compuși prostanoizi.7 Conversia acizilor grași esențiali în prostanoizi de către enzima ciclooxigenază într-o plantă precum A. vera este rară. Principalul acid gras nesaturat din plantă este acidul y-linolenic (C18:3), care poate fi transformat în acid icosatrienoic, precursorul prostaglandinelor din seria 1. Se știe că prostaglandinele din seria 1 exercită efecte mai favorabile asupra inflamației, alergiei, agregării trombocitelor și vindecării rănilor. Prezența acidului y-linoleic sau a prostaglandinelor, sau a ambelor, într-un mediu stabil, împreună cu inhibitori ai sintezei tromboxanului, poate fi o altă caracteristică chimică importantă a aloe responsabilă de efectele sale antiinflamatorii și de vindecare a rănilor.

Superoxid Dismutaza

S-a demonstrat că extractele din gelul de frunze parenchimatoase și coaja de aloe (A. barbadensis Miller) conțin șapte superoxid dismutaze (SOD) identificabile electroforetic. Două dintre aceste șapte sunt SOD mangano, în timp ce celelalte cinci activități sunt SOD cupro-zinc.8

CASETA 64-1 Compoziția chimică a Aloe Vera

Antrachinone: aloină, barbaloină, izobarbaloină, antranol, acid aloetic, antracen, ester al acidului cinamic, aloe-emodină, emodin, acid crisofanic, ulei eteric, resistannol

Zaharide: celuloză, glucoză, manoză, L-ramnoză, aldopentoză Prostanoizi: acid gamma-linolenic

Enzime: Oxidaza, amilaza, catalaza, lipaza, fosfataza alcalina Aminoacizi: lizina, treonina, valina, metionina, leucina, izoleucina, fenilalanina

Vitamine: Vitaminele B1, B2, B6, C și E; acid folic; colină; p-caroten Minerale: calciu, sodiu, mangan, magneziu, zinc, cupru, crom

Diverse: colesterol, trigliceride, steroizi, acid uric, lignine, p-sitosterol, giberelina, acid salicilic

Date de la Shelton RM. Int J Dermatol 1991;30:679-683.

Alți constituenți

Alți compuși biologic activi găsiți în A. vera includ următorii:

O serin carboxipeptidază

Salicilati

Minerale

Vitamine

Steroli

Aminoacizi

Caseta 64-1 oferă o listă parțială a gamei remarcabil de diversă de compuși izolați din A. vera.2'5

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

A. vera are o istorie de utilizare. Tabletele de argilă mesopotamiene datate 1750 î.Hr. indică faptul că A. vera a fost folosită în scopuri medicinale. Înregistrările egiptene din 550 î.Hr. au menționat și aloe pentru infecțiile pielii. Grecii antici erau conștienți și de efectele medicinale ale aloe, deoarece atât Pliniu (23-79 d.Hr.), cât și Dioscoride (secolul I d.Hr.) au scris despre capacitatea aloei de a trata rănile și de a vindeca infecțiile pielii. A. vera este încă utilizat pe scară largă în multe sisteme tradiționale de medicină. În India, de exemplu, pe lângă aplicațiile externe, aloe (frunze întregi, exudatul și gelul proaspăt) este folosit ca catartic, stomachic și antihelmintic. A. vera a fost adoptată în materia lor medicală de multe culturi ale lumii.1

În Statele Unite, istoria aloei poate fi urmărită încă din Farmacopeea Statelor Unite din 1820, unde au fost descrise o serie de preparate cu aloe. Majoritatea acestor preparate au fost concepute pentru a profita de efectele laxative ale aloe. La începutul anilor 1900, peste

27 de preparate diferite de aloe erau în uz popular. În 1920, aloe a început să fie cultivată pentru uz farmaceutic.4

O dezvoltare majoră în utilizarea modernă a aloe a avut loc în 1935, când un grup de medici a folosit cu succes sucul proaspăt pentru a trata un pacient cu arsuri faciale datorate radiografiilor.9 Ușurarea oferită de aloe în tratamentul topic al arsurilor, iritațiilor minore, ulcerelor pielii și a altor afecțiuni ale pielii este un motiv major pentru care companiile furnizează multe produse dermatologice și cosmetice în formulele lor dermatologice și cosmetice.

Deși din ce în ce mai multe dintre efectele medicinale ale aloelui sunt confirmate, aceasta este în continuare administrată predominant fără supraveghere medicală directă. Prin urmare, istoria și utilizarea populară a aloelui continuă să evolueze.

FARMACOLOGIE

Farmacologia aloe este surprinzător de diversă – activitățile sale laxative, de potențare a imunității, antimicrobiene și de vindecare a rănilor ajută la explicarea aplicațiilor sale folclorice și clinice.

Efecte gastrointestinale

Efecte laxative

Desi medicii au prescris intreaga frunza de aloe ca cathartic de mai bine de 2000 de ani, abia in 1851 a fost descoperit principiul activ aloina.1 In doze mici, aloina actioneaza ca un tonic al sistemului digestiv, conferind tonus muschiului intestinal. La doze mai mari, devine un purgativ puternic. Acțiunile sale sunt cele mai evidente pe intestinul gros, unde crește secrețiile colonice și contracțiile peristaltice. În combinație cu stricnina și belladona, aloina a devenit timp de mulți ani unul dintre cele mai populare laxative pentru constipația cronică. Deoarece aloina provoacă adesea contracții dureroase, alte laxative antrachinonice precum cascara și senna sunt acum mult mai populare.10,11.

O cantitate substanțială de activitate de cercetare continuă într-un efort de a înțelege efectele laxative ale aloe. Cercetările folosind intestinul gros de șobolan au arătat că creșterea conținutului de apă al intestinului gros indusă de barbaloină a precedat stimularea peristaltismului, însoțită de diaree. Prin urmare, s-a sugerat că creșterea conținutului de apă a fost un factor mai important decât stimularea peristaltismului în diareea indusă de barbaloină.12 Studii ulterioare ale acelorași cercetători au sugerat că aloe-emodin-9-anthrone (AE-anthrone) produsă din barbaloină în intestinul gros la șobolan ar putea fi mediatorul chimic real al acestui efect. AE-anthrone nu numai că a provocat o creștere a conținutului de apă intestinală, dar a stimulat și secreția de mucus.13

Detoxifiere intestinală

În 1985, Bland14 a raportat efectul sucului de A. vera consumat pe cale orală asupra indicanului urinar, pH-ului gastrointestinal, cultura scaunului și greutatea specifică a

scaunului într-un studiu semi-controlat pe 10 subiecți umani sănătoși (5 bărbați și 5 femei). proceselor. După o săptămână întreagă de băut 6 oz. de suc de A. vera de trei ori pe zi, nivelul indicanului urinar a scăzut cu o unitate completă. Acest lucru sugerează că consumul regulat de suc de A. vera poate duce la îmbunătățirea digestiei și asimilarii proteinelor sau la reducerea putrefacției bacteriene sau la ambele.

Inhibarea secreției de acid gastric

Cu analiza gastrică Heidelberg, s-a demonstrat că sucul de A. vera crește pH-ul gastric cu o medie de 1,88 U. Acest lucru susține concluziile altor cercetători conform cărora gelul A. vera poate inhiba secreția de acid clorhidric. Testul Heidelberg a demonstrat, de asemenea, că sucul de A. vera poate încetini golirea gastrică, ceea ce poate duce la o digestie îmbunătățită.

Șase dintre cei 10 subiecți au prezentat modificări marcate în culturile de scaun după studiul de o săptămână. Aceasta înseamnă că sucul de A. vera poate exercita o activitate bacteriostatică sau fungistatică. La cei patru subiecți cu culturi pozitive pentru drojdie, a existat o reducere a numărului de colonii de drojdie.

Greutatea specifică a scaunului a fost redusă după săptămâna de băut suc de A. vera. Acest lucru implică o retenție de apă îmbunătățită, dar niciunul dintre subiecți nu s-a plâns de diaree sau scaune moale.

TABELUL 64-1 Efectele antimicrobiene ale extractului de Aloe Vera în bază de cremă în comparație cu sulfadiazina de argint în agar (AgSD) Difuzie cu godeu (6 mm)

Date de la Robson MC, Heggers JP, Hagstrom WJ. J Burn Care Rehabil 1982;3:157-162. Zone de inhibiție măsurate în milimetri.

P ACTIVITATE ANTIMICROBIANĂ ȘI IMUNĂ

Efecte imunologice

Activitate antibacteriană și antifungică

Aloe a demonstrat activitate împotriva multor bacterii și ciuperci comune în mai multe studii. Într-o revizuire detaliată a acestor studii, cercetătorii au testat proprietățile antimicrobiene ale unui extract de A. vera și au trecut în revistă munca altora.15-17 Au fost determinate atât concentrațiile medii inhibitoare, cât și cele letale, care au fost comparate cu sulfadiazina de argint (SSD), un antiseptic puternic utilizat în tratamentul arsurilor extinse. După cum se arată în Tabelul 64-1,19, efectele antimicrobiene ale A. vera se compară destul de favorabil cu cele ale SSD. Un extract de A. vera 60% sa dovedit a fi bactericid împotriva Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens, Citrobacter spp., Enterobacter cloacae, Streptococcus pyogenes și S. agalactiae. Concentrațiile de 70% aloe au fost bactericide pentru Staphylococcus aureus, 80% pentru E.

coli și 90% pentru S. faecalis și Candida albicans. Organismele inhibate în alte studii includ Mycobacterium tuberculosis, Trichophyton spp. și Bacillus subtilis.2,4,5 Activitatea antimicrobiană împotriva agenților patogeni obișnuiți ai pielii a gelului de A. vera într-o bază de cremă s-a dovedit a fi puțin mai bună decât SSD în studiile de difuzie în pui de agar.19

Efecte antivirale

Acemannan (manoză acetilată) în formă injectabilă a fost aprobat pentru uz veterinar în fibrosarcoame și leucemie feline. Acțiunea sa în leucemia felină este destul de impresionantă. Leucemia felină, ca și SIDA, este cauzată de un retrovirus (virusul leucemiei feline). Virusul este atât de letal încât, odată ce pisicile dezvoltă simptome clinice, sunt de obicei eutanasiate. De obicei, mai mult de 70% dintre pisici mor în decurs de 8 săptămâni de la debutul semnelor clinice. Într-un studiu pe 44 de pisici cu leucemie feline confirmată clinic, acemannan a fost injectat (2 mg/kg) săptămânal timp de 6 săptămâni, iar pisicile au fost reexaminate la 6 săptămâni după terminarea tratamentului.18 La sfârșitul studiului de 12 săptămâni, 71% dintre pisici erau în viață și erau în stare bună de sănătate.

Acemannan a demonstrat activitate antivirală semnificativă împotriva mai multor virusuri, inclusiv SIDA felină, virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1), virusul gripal și virusul rujeolei.20'22

Creșterea imunității

Acemannanul este un imunostimulant puternic.18,23-25 Printre efectele observate pentru acemannan se numără îmbunătățirea eliberării macrofagelor de interleukine (IL)-1-a, citokine, factor de necroză tumorală și eliberare de oxid nitric, precum și fagocitoză și citotoxicitate nespecifică. Acemannanul îmbunătățește, de asemenea, funcția celulelor T și producția de interferon, deși aceste acțiuni se pot datora și funcției macrofagelor îmbunătățite. Producția macrofagelor de citokine IL-6 și factorul de necroză tumorală-a au fost dependente de doza de acemannan furnizată. Aceste efecte pot fi substanțiale. De exemplu, într-un studiu, s-a demonstrat că acemannanul îmbunătățește explozia respiratorie a macrofagelor (creștere de două ori peste martorii medii), fagocitoza (45% față de 25% la martori) și uciderea C. albicans (38% uciderea C. albicans comparativ cu 0% până la 5% uciderea la martori).26

Efecte hematopoietice

S-a descoperit că mai mulți carbohidrați complecși stimulează semnificativ hematopoieza. CARN 750, un manan acetilat polidispers legat de Ş-(1,4)- izolat din planta A. vera, s-a dovedit a avea proprietăți de creștere a hemato-ului. Injecțiile subcutanate de 1 mg/șoarece de CARN 750 au crescut în mod optim progenitorii hematopoietici, măsurați ca unități formatoare de colonii susținute de IL-3, teste de cultură (CFU-C) și teste de celule formatoare de colonii cu potențial proliferativ ridicat (HPP-CFC) în splină. Furnizarea a 2 mg/animal de CARN 750 a crescut în mod optim celulitatea măduvei osoase, frecvența și numărul absolut de HPP-CFC și CFU-C-uri. Activitatea hematopoietică a CARN 750 a crescut

odată cu frecvența administrării. Cea mai mare creștere a activității a avut loc la șoarecii mielosuprimați cu radiații.27

Activitate antiinflamatoare

S-a demonstrat că A. vera exercită o serie de acțiuni antiinflamatorii, inclusiv blocarea generării de mediatori inflamatori precum tromboxanii și bradikinina, reducerea infiltrației de neutrofile în timpul inflamației și reducerea edemului. Mai mulți compuși din aloe sunt responsabili pentru aceste acțiuni. Cele mai importante sunt glicoproteinele, care inhibă și chiar descompun bradikinina, un mediator major al durerii și inflamației; diverse antrachinone; și salicilați. Aceste substanțe antiinflamatoare pot fi importante atât în aplicații topice, cât și pe cale orală.

Un studiu cuprinzător a evaluat efectele extractelor apoase, cloroformului și etanolic ale gelului de A. vera asupra edemului indus de caragenan la labea de șobolan și migrarea neutrofilelor în cavitatea peritoneală stimulată de caragenan. A fost de asemenea evaluată capacitatea extractului apos de a inhiba activitatea ciclooxigenazei. Extractele apoase și cloroformice au scăzut edemul indus în laba din spate și numărul de neutrofile care migrează în cavitatea peritoneală, în timp ce extractul cu etanol a redus doar numărul de neutrofile. S-a descoperit că extractul apos inhibă producția de prostaglandină E2 din acidul arahidonic, demonstrând o acțiune inhibitoare asupra ciclooxigenazei. Extractul apos conținea antraglicozide, zaharuri reducătoare și glicozide cardiotonice, în timp ce extractul de etanol conținea saponine, carbohidrați, naftochinonă, steroli, triterpenoide și antrachinone. Extractul cu cloroform conținea steroli și antrachinone.32

Un alt aspect util al aloelui este capacitatea sa de a inhiba peroxidarea lipidelor și de a elimina radicalii liberi. Un studiu a măsurat activitatea a șapte antrachinone și a patru antrone împotriva peroxidării lipidelor non-enzimatice și enzimatice in vitro și capacitatea lor de a elimina radicalii liberi. Utilizarea hepatocitelor de șobolan expuse la agenți oxidanți puternici, ditranolul și antronul au furnizat cea mai puternică inhibare a peroxidării neenzimatice. Rhein anthrone și aloe-emodin au prezentat cea mai mare activitate inhibitoare împotriva peroxidării acidului linoleic catalizat de lipoxigenază. Anthrone, ditranol și rhein anthrone au fost cei mai eficienți captatori de radicali liberi.33

Alte efecte

Vindecarea rănilor

Efectele topice ale A. vera par să se datoreze unei combinații de îmbunătățire a vindecării rănilor împreună cu acțiuni antiinflamatorii, hidratante, emoliente și antimicrobiene.* A. vera conține o serie de compuși necesari pentru vindecarea rănilor, inclusiv vitamina C, vitamina E și zinc. Spre deosebire de multe alte substanțe antiinflamatoare, s-a demonstrat că A. vera stimulează formarea fibroblastelor și a țesutului conjunctiv, promovând astfel repararea rănilor. În cele din urmă, aloe pare să stimuleze procesul de creștere și reparare a epidermei, inclusiv creșterea producției de glicozaminoglicani de susținere, probabil

datorită polizaharidelor sale.41 Manoza-6-fosfat, zahărul major din gelul de A. vera, poate fi cea mai activă substanță de creștere.42

Un alt efect interesant al aloelui în vindecarea rănilor este capacitatea sa de a contracara efectele cortizonului de suprimare a vindecării rănilor. Într-un studiu, A. vera în doze de 100 și 300 mg/kg zilnic timp de 4 zile a blocat suprimarea vindecării rănilor acetatului de hidrocortizon până la 100% utilizând testul de rezistență la tracțiune a plăgii. Autorii au sugerat că acest răspuns se datorează factorilor de creștere prezenți în A. vera care maschează inhibitorii de vindecare a rănilor.43

Detoxifiere cu alcool

Administrarea orală de aloină (300 mg/kg) administrată cu 12 ore înainte de administrarea de alcool (3 g/kg) scade semnificativ aria alcoolemiei sub curbă cu un remarcabil 40%. Acest lucru sugerează o creștere a ratei de eliminare a alcoolului din sânge din organism cu 45% până la 50%. Analiza nivelurilor de trigliceride hepatice a arătat că atât etanolul cât și aloina administrate singure au crescut semnificativ nivelurile de trigliceride într-un mod comparabil. Cu toate acestea, nivelul obținut prin tratamentul combinat cu aloină și etanol nu a fost diferit din punct de vedere statistic de cel produs de oricare dintre tratamente în monoterapie. Nivelurile serice ale activităților L-aspartat:2-oxoglutarat aminotransferazei și L-alanin:2-oxoglutarat aminotransferazei nu au fost crescute de intoxicația acută cu alcool, numai cu aloină, sau de tratamentul combinat cu alcool și aloină.44

p APLICAȚII CLINICE

Arsuri, degerături și alte leziuni tisulare

În ciuda conștientizării crescânde a consumatorilor cu privire la efectele liniștitoare ale A. vera asupra arsurilor și vindecării rănilor în ultimii 40 de ani, au fost efectuate puține studii pe oameni. Practic, toate studiile susțin utilizarea topică a gelului A. vera, în special în arsurile minore sau inflamațiile pielii.6 Cercetări recente au susținut utilizarea acestuia pentru leziuni și mai severe ale țesuturilor.

Referințele 2, 4, 5, 19, 28-31.

Deși limitată, cercetarea umană a fost promițătoare. De exemplu, un studiu a constatat că gelul A. vera a avut succes la trei pacienți cu ulcere cronice ale picioarelor de 5, 7 și 15 ani.45 Gelul a fost aplicat pe ulcere pe bandaje de tifon. Reducerea rapidă a dimensiunii ulcerului a fost observată la toți cei trei subiecți, iar rezoluția completă a avut loc la doi. Au fost raportate rezultate încurajatoare și pentru acnee și seboree.

Într-un studiu pe 27 de pacienți cu arsuri de grosime parțială, tratamentul cu gel de A. vera a fost comparat cu tifon de vaselină. Timpul mediu de vindecare în zona gelului de aloe a fost semnificativ statistic și dramatic cu 1 săptămână mai scurt: 11,9 zile, comparativ cu 18,2 zile pentru rana tratată cu tifon de vaselină. Evaluarea histologică a arătat epitelizare precoce în zona tratată cu A. vera gel.46

Într-un alt studiu dublu-orb, a fost studiată eficacitatea cremei A. vera pentru arsuri cu grosime parțială și a fost comparată cu cea a SSD. În acest studiu au fost incluși treizeci de pacienți cu tipuri similare de arsuri de gradul doi la două locuri din diferite părți ale corpului. Fiecare pacient a avut o arsură tratată cu SSD topic și una tratată cu cremă de aloe, aleatoriu. Rata de reepitelizare și vindecare a arsurilor de grosime parțială a fost semnificativ mai rapidă în locul tratat cu aloe decât în locul tratat cu SSD (15,9 față de 18,73 zile, respectiv; P <0,0001).47

Un alt studiu a comparat efectele terapeutice ale pentoxifilinei sistemice cu crema topică A. vera în tratamentul degerăturilor. Urechile degerate a 10 iepuri albi din Noua Zeelandă au fost repartizate într-unul din cele patru grupuri de tratament: martori netratate, cei tratați cu cremă A. vera, cei tratați cu pentoxifilină și cei tratați cu cremă A. vera și pentoxifilină. Grupul de control a avut o supraviețuire a țesuturilor de 6%. Supraviețuirea țesuturilor a fost îmbunătățită considerabil cu pentoxifilină (20%), a fost mai bună cu crema A. vera (24%) și a fost cea mai bună cu terapia combinată (30%).48

Aloe pare să fie eficient chiar și în leziunile tisulare deosebit de severe, cum ar fi cele observate în fasciita necrozantă. Fasciita necrozantă se manifestă de obicei ca o celulită de grad scăzut care se deteriorează rapid la o infecție a țesuturilor moi care pune viața în pericol la nivelul membrelor. Debridarea chirurgicală imediată este esențială, urmată de gestionarea agresivă a plăgii. Un raport interesant a descris rezultate excelente în două cazuri. Cazul 1 a fost o femeie în vârstă de 72 de ani care, după ce s-a prezentat la departamentul de urgență cu „dureri la fund", a fost diagnosticată cu cinci probleme:

Abces anal-rectal

gangrena lui Fournier

Enterocolită ulceroasă

Pierderi cronice de sânge/anemie

Malnutriție calorică proteică

După debridare, rana ei anal-rectală s-a extins de la labii la fesa stângă. Îngrijirea a fost multidisciplinară și a inclus aplicarea unui gel de aloe pe bază de apă și a unui tifon îmbibat cu soluție salină de două ori pe zi. După 45 de zile, rana a prezentat o bază roz cu țesut de granulație și contracția marginilor plăgii.

Cazul 2 a fost un bărbat de 48 de ani cu serom la piciorul stâng secundar unei leziuni prin zdrobire. În 3 zile, a dezvoltat tromboză venoasă profundă în acel picior, precum și două

cavități mari de serom de fiecare parte a coapsei. Îngrijirea a inclus ambalarea cu gel de aloe și bureți înmuiați cu soluție salină. La două săptămâni de la internare, rana anterioară a fost acoperită cu o grefă de piele cu grosime despicată, în timp ce închiderea parţială a cavităţii laterale a fost încercată fără succes cu suturi de retenţie. După 5 săptămâni, vindecarea a fost completă pentru rana anterioară și 95% completă pentru rana posterioară.49

Un studiu dublu-orb a arătat că pacienții cu răni de decubit au răspuns în mod egal la un pansament cu hidrogel de acemannan sau un pansament salin umed pentru rană.50

Arsuri prin radiații

Cercetările privind aplicațiile topice ale gelului A. vera au început în anii 1930 pentru tratamentul arsurilor prin radiații. În anii 1930, radiografiile au fost folosite terapeutic pentru cancer, eczeme și alte afecțiuni ale pielii și ca agent depilator. În 1935, Collins și Collins9 au raportat succesul gelului A. vera într-un singur caz, o femeie cu un plasture de dermatită severă cu raze X pe frunte. Femeia încercase diverse tratamente medicale timp de 8 luni, doar ca starea sa s-a agravat. Familia Collins urma să efectueze o grefă de piele, dar ca măsură temporară au aplicat un preparat din frunze întregi proaspete de A. vera pentru a reduce mâncărimea. Rezultatul a fost că „Douăzeci și patru de ore mai târziu, ea a raportat că senzația de mâncărime și arsură a dispărut complet", iar la 5 săptămâni „a existat o regenerare completă a pielii frunții și a scalpului, o nouă creștere a părului, restabilirea completă a senzației și absența cicatricii". La cinci luni de la începutul tratamentului, a avut loc o vindecare completă. Următoarele rapoarte de caz, deși nu sunt la fel de pozitive ca acest studiu inițial, au indicat în mod clar că A. vera a fost eficientă în unele cazuri.

Până în anii 1940, majoritatea studiilor despre aloe au fost raportate în cazuri istorice.4 Pentru a fundamenta aceste studii de caz, studiile pe animale au început să apară în literatură. Rowe și colegii39 au efectuat mai multe studii pe șobolani cu ulcere induse de radiații și au stabilit că pulpa proaspătă de aloe este eficientă, în timp ce pulberea de aloe uscată nu a fost4,38.

În 1953, Lushbaugh și Hale40, care lucrează pentru Comisia pentru Energie Atomică din SUA, au produs unul dintre cele mai convingătoare studii privind eficacitatea gelului A. vera. Douăzeci de șobolani albinoși au fost expuși la radiații Ş și au fost utilizate diferite tratamente pe cadranele zonei afectate ale fiecărui animal. Tratamentele utilizate au fost frunze proaspete de A. vera, un unguent comercial A. vera, aplicarea unui bandaj uscat de tifon și un martor netratat. Atât A. vera proaspăt, cât și unguentul A. vera au produs îmbunătățiri clare. La sfârșitul a 2 luni, zonele tratate cu A. vera s-au vindecat complet, în timp ce celelalte două zone nu s-au vindecat încă la sfârșitul a 4 luni.

Un studiu amplu, controlat cu placebo, dublu-orb a pus la îndoială eficacitatea aloelui pentru arsurile severe de radiații. În acest studiu au fost raportate trei studii randomizate de fază III. Prima a fost dublu-orb, a folosit un gel placebo și a implicat 194 de femei care au primit iradiere la sân sau la peretele toracic. Al doilea studiu a randomizat 108 astfel de pacienți la A. vera gel versus niciun tratament. Dermatita cutanată a fost evaluată

săptămânal în timpul ambelor studii, atât de către pacienți, cât și de către furnizorii de servicii medicale. Scorurile dermatitei cutanate au fost practic identice la ambele brațe de tratament în timpul ambelor studii.51 Scopul studiului a fost de a vedea dacă gelul topic de A. vera ar fi benefic în reducerea efectelor secundare ale terapiei cu radiații ale pielii identificate, inclusiv eritem, durere, mâncărime, descuamare uscată și descuamare umedă în comparație cu crema apoasă. Scopul secundar a fost de a evalua efectul altor factori cunoscuți pentru a prezice severitatea reacției cutanate la radiații (de exemplu, dimensiunea sânilor, obiceiul de a fuma și unul sau mai multe drenaje ale limfocelului după intervenție chirurgicală) asupra altor efecte secundare ale pielii. Al treilea studiu a implicat mai mult de 225 de pacienți cu cancer de sân după lumpectomie sau mastectomie parțială care au necesitat un curs de radioterapie folosind câmpuri tangenţiale. Ca și celelalte două studii, gelul A. vera nu a redus semnificativ efectele secundare ale pielii induse de radiații.52

Aceste rezultate surprinzătoare ar putea fi explicate printr-un alt studiu care a comparat eficacitatea gelurilor disponibile comercial cu un extract bogat în acemanan din frunze de aloe în tratamentul șoarecilor iradiați. Șoarecii masculi C3H au primit doze unice gradate de radiații y variind de la 30 la 47,5 Gy la piciorul drept. În majoritatea experimentelor,

gelul a fost aplicat zilnic, începând imediat după iradiere. Pentru a determina momentul aplicării pentru cel mai bun efect, gelul a fost aplicat începând cu zilele -7, 0 sau +7 față de ziua iradierii (ziua 0) și continuând timp de 1, 2, 3, 4 sau 5 săptămâni. Coapsa interioară dreaptă a fiecărui șoarece a fost marcată pe o scară de la 0 la 3,5 pentru severitatea reacției de radiație din a șaptea până la a treizeci și cincia zi după iradiere. Curbele doză-răspuns au fost obținute prin reprezentarea grafică a procentului de șoareci care au atins sau au depășit o anumită reacție cutanată de vârf în funcție de doză. Cercetătorii au descoperit că, deși gelul cu extract bogat în acemannan a fost extrem de eficient, gelul disponibil comercial nu a arătat nicio îmbunătățire față de control. De asemenea, au descoperit că gelul de aloe trebuie aplicat imediat după iradiere și a continuat cel puțin 2 săptămâni. Nu a existat niciun efect dacă gelul de aloe a fost aplicat numai înainte de iradiere sau începând cu 1 săptămână după iradiere. În mod clar, calitatea și concentrația constituenților de aloe sunt cruciale dacă se dorește obținerea de rezultate clinice.53

Psoriazis

Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care evaluează eficacitatea clinică și tolerabilitatea extractului topic de A. vera 0,5% într-o cremă hidrofilă a obținut rezultate impresionante. Șaizeci de pacienți (36 de bărbați și 24 de femei) cu vârsta cuprinsă între 18 și 50 de ani (media 25,6 ani) cu psoriazis în plăci cronice ușoare până la moderate și zonă de psoriazis și scoruri ale indicelui de severitate (PASI) între 4,8 și 16,7 (media 9,3) au fost înrolați în două grupuri și randomizati. Durata medie a bolii înainte de înscriere a fost de 8,5 ani (interval de la 1 la 21 de ani). Pacienții și-au auto-administrat medicamentul de probă local, la domiciliu, de trei ori pe zi, timp de 5 zile consecutive/săptămână (maximum 4 săptămâni de tratament activ). Pacienții au fost examinați săptămânal, iar cei care prezintă o reducere progresivă a leziunilor, descuamare urmată de scăderea eritemului, infiltrare și scorul PASI scăzut, au fost considerați vindecați. Studiul a fost programat pentru 16

săptămâni cu 12 luni de urmărire lunară. Tratamentul a fost bine tolerat de toți pacienții, fără simptome adverse legate de medicament și fără abandonuri. Până la sfârșitul studiului, crema cu extract de A. vera a vindecat 25 din 30 de pacienți (83,3%), comparativ cu rata de vindecare placebo de numai 2 din 30 de pacienți (6,6%), ceea ce a dus la curățarea semnificativă a plăcilor psoriazice (328 din 396 sau 82,8%) față de placebo (28 din 3 sau scăderea scorului PASI la 3%). din 2.2.54

Într-un alt studiu, eficacitatea A. vera locală a fost comparată cu 0,1% acetonidă de triamcinolonă (TA) în psoriazisul în plăci ușor până la moderat. După 8 săptămâni de tratament, scorul PASI mediu a scăzut de la 11,6 la 3,9 în grupul A. vera și de la 10,9 la 4,3 în grupul TA. Scorurile medii ale Indicelui Calității Vieții Dermatologiei au scăzut de la 8,6 la 2,5 în grupul A. vera și de la 8,1 la 2,3 în grupul AT. Aceste rezultate au indicat că ambele tratamente au avut o eficacitate similară în îmbunătățirea calității vieții pacienților cu psoriazis ușor până la moderat.55

Gelul inhibă eliberarea acidului clorhidric prin interferența cu legarea histaminei de celulele parietale.

Gelul A. vera este un demulcent extrem de bun care vindecă și împiedică iritanții agravanți să ajungă la ulcerul sensibil.

Un studiu dublu-orb a găsit, de asemenea, gelul A. vera util pentru colita ulceroasă. În cadrul studiului, 44 de pacienți au primit aleatoriu gel A. vera oral sau placebo, 100 ml de două ori pe zi timp de 4 săptămâni. Remisiunea clinică, îmbunătățirea și răspunsul au avut loc la 9 (30%), 11 (37%) și, respectiv, 14 (47%) din 30 de pacienți cărora li sa administrat aloe vera, comparativ cu 1 (7%), 1 (7%) și, respectiv, 2 (14%) din 14 pacienți cărora li sa administrat placebo. Indicele de activitate al colitei clinice simple și scorurile histologice au scăzut semnificativ în timpul tratamentului cu A. vera (P = 0,01 și, respectiv, P = 0,03), dar nu și cu placebo.57

Sindromul imunodeficienței dobândite

Deși acemannanul a demonstrat o anumită activitate antivirală directă împotriva HIV-1 prin inhibarea glicozilării glicoproteinelor virale, principala sa promisiune în tratarea SIDA și HIV poate fi intensificarea acțiunii azidotimidinei (AZT), medicamentul antiviral utilizat în tratamentul SIDA. Studiile in vitro au arătat că acemannanul combinat cu concentrații necitotoxice suboptime de AZT sau aciclovir acționează sinergic pentru a inhiba replicarea HIV și a herpesului simplex de tip 1 (HSV-1).22 Pe baza acestor studii, precum și a studiilor preliminare pe oameni, cercetătorii consideră că utilizarea acemannanului poate reduce cantitatea de AZT90% semnificativă,58 cât și AZT90. Pe lângă costul AZT, utilizarea sa este adesea asociată cu reacții adverse severe, inclusiv anemie și granulocitopenie din cauza suprimării măduvei osoase.

Studiile clinice preliminare sugerează că acemannanul și A. vera pot fi benefice atunci când sunt administrate oral la indivizi HIV pozitivi.59,60 Într-un studiu, 14 pacienți cu HIV au prescris acemannan oral (800 mg/zi) au demonstrat creșteri semnificative ale

monocitelor/macrofagelor circulante. În special, au existat creșteri semnificative ale numărului de monocite mari circulante, indicând o îmbunătățire a fagocitării, procesării și prezentării celulelor în sânge.60 Într-un alt studiu pe 15 pacienți cu SIDA cărora li s-a administrat o doză orală de acemannan (800 mg/zi), scorurile medii ale Walter Reed (MWR) Modificat (MWR) Clinical Evaluation, absolute T-84 antigen, scoring T-84 absolut, T-84. toate nivelurile s-au îmbunătățit la cei care au supraviețuit (Tabelul 64-2) la sfârșitul a 900 de zile. Doi pacienți au murit de SIDA, iar un altul s-a sinucis. Din acest studiu, precum și din altele, s-a sugerat că criteriile de prognostic pentru a determina cei mai receptivi pacienți sunt cei cu un număr absolut de T-4 mai mare de 150/mm3 și niveluri p24 mai mici de 300,59.

Ulcerele gastrice și colita ulceroasă

Utilizarea internă a gelului A. vera pentru tratarea ulcerelor peptice a fost studiată în 1963.56 Doisprezece pacienți cu ulcere duodenale confirmate cu raze X au primit 1 lingură dintr-o emulsie de gel A. vera în ulei mineral o dată pe zi. La sfârșitul unui an, toți pacienții au demonstrat o recuperare completă și nicio recidivă. Pe baza dovezilor experimentale, următorii factori au fost considerați responsabili pentru eficacitate:

• Gelul A. vera inactivează pepsina într-un mod reversibil. Când stomacul este lipsit de hrană, pepsina este inhibată de gelul A. vera; cu toate acestea, în prezența alimentelor, pepsina este eliberată și lăsată să digere alimentele.

TABELUL 64-2 Acemannan în tratamentul sindromului de imunodeficiență dobândită

Date de la McDaniel HR, Carpenter RH, Kemp M, et al. Antiviral Res 1990;13(suppl 1):117.

Într-un alt studiu, sucul de A. vera (0,6 L/zi) a fost folosit împreună cu acizi grași esențiali și un supliment multiplu de vitamine, minerale și aminoacizi pentru a trata 30 de pacienți. Cei 15 pacienți cu SIDA, 12 complex legat de SIDA și doi pacienți seropozitivi au continuat cu medicamente regulate, inclusiv AZT. După 180 de zile, toți pacienții au prezentat o îmbunătățire clinică în conformitate cu scorurile modificate de evaluare a calității vieții Kar-nofsky și Evaluarea clinică MWR; 25% dintre cei pozitivi pentru antigenul de miez p24 s-au transformat în nereactiv; iar anemia indusă de AZT a arătat o ameliorare la toți pacienții.

Din păcate, un studiu de urmărire nu a reprodus aceste rezultate timpurii, promițătoare. Un studiu cuprinzător a evaluat siguranța și eficacitatea acemannanului ca adjuvant al terapiei antiretrovirale în rândul a 63 de pacienți de sex masculin (vârsta medie, 39 de ani) cu boală HIV avansată care au primit zidovudină (ZDV) sau didanozină (ddI). Pacienții eligibili au avut un număr de CD4 de 50 până la 300/uL de două ori în decurs de 1 lună de la intrarea în studiu și au primit 26 de luni de tratament antiretroviral (ZDV sau ddI) la o doză stabilă cu o lună înainte de intrarea în studiu. Numărările CD4 au fost făcute la fiecare 4 săptămâni timp

de 48 de săptămâni. Antigenul p24 a fost măsurat la intrare şi la fiecare 12 săptămâni după aceea. Culturi de limfocite cantitative secvenţiale pentru farmacocinetica HIV şi ZDV au fost efectuate la un subgrup de pacienţi.

Numărul mediu de CD4 inițial a fost de 165 și 147/uL în grupurile placebo și respectiv acemannan; 90% dintre pacienți au primit ZDV la intrare. Șase pacienți din grupul acemannan și cinci din grupul placebo au dezvoltat boli care definesc SIDA. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între grupuri la 48 de săptămâni în ceea ce privește modificarea absolută sau rata de scădere a numărului de CD4. Printre pacienții tratați cu ZDV, ratele mediane ale modificării CD4 (ACD4) în primele 16 săptămâni au fost -121 și -120 celule/an în grupurile placebo și respectiv acemannan; Scăderea ACD4 din săptămâna 16 până în săptămâna 48 a fost de 0 și -61 celule/an în grupurile cu acemannan și, respectiv, placebo (P = 0,11). Nu a apărut nicio diferență statistică între grupuri în ceea ce privește evenimentele adverse, antigenul p24, virologia cantitativă sau farmacocinetica. Douăzeci și patru de pacienți, 11 care au primit placebo și 13 au primit acemannan, au întrerupt prematur terapia de studiu, niciunul din cauza reacțiilor adverse grave. Rata scăzută, dar nu semnificativă statistic, de pierdere a celulelor CD4 în grupul acemannan din săptămânile 16 și 48 oferă o posibilă rază de speranță că utilizarea pe termen lung, așa cum a raportat anterior, poate fi de valoare și ar trebui investigată.

Astm

Sa demonstrat că administrarea orală a unui extract de A. vera timp de 6 luni produce rezultate bune în tratamentul astmului la unii indivizi de diferite vârste.62 Excepția a fost faptul că extractul de A. vera nu a fost eficient la pacienții dependenți de corticosteroizi. Se crede că mecanismul de acțiune este prin restaurarea mecanismelor de protecție, urmată de creșterea sistemului imunitar.

Extractul utilizat în studiu a fost produs din supernatantul frunzelor proaspete păstrate la întuneric timp de 7 zile la 4°C. Doza a fost de 5 ml dintr-o soluție 20% de extract de aloe în soluție salină de două ori pe zi timp de 24 de săptămâni. Unsprezece din 27 de pacienți (40%) fără dependență de corticosteroizi au raportat o îmbunătățire semnificativă la concluzia studiului.

Studiile indică faptul că supunerea frunzelor la întuneric și la frig are ca rezultat o creștere a fracției de polizaharide. Un gram de extract brut obținut din frunze depozitate la rece și întuneric a produs 400 mg de polizaharidă neutră, în comparație cu doar 30 mg produse din frunze care nu sunt supuse frigului sau întunericului.

Diabet

A. vera prezintă, de asemenea, un efect hipoglicemiant atât la șoarecii diabetici normali, cât și induși de alloxan.63 Un mic studiu uman a arătat beneficii la diabetici. Cinci pacienți cu diabet zaharat non-insulino-dependent au ingerat o jumătate de linguriță de aloe de patru ori pe zi timp de 14 săptămâni. Glicemia a jeun la fiecare pacient a scăzut de la o medie de 273 la 151 mg/dL fără nicio modificare a greutății corporale. Autorii au concluzionat că aloe a scăzut

nivelul de glucoză din sânge printr-un mecanism necunoscut.64 Un studiu mai recent și mai amplu (49 de bărbați și 23 de femei) a oferit mai mult sprijin pentru eficacitatea aloelui în combinație cu glibenclamida în diabet. Deși nu a existat niciun răspuns la glibenclamidă în monoterapie, combinația a fost eficientă.65 Pacienților li sa oferit 1 lingură de gel de aloe și 5 mg de glibenclamidă de două ori pe zi, cu 5 mg de două ori pe zi de glibenclamidă servind drept control. După 2 săptămâni, glicemia a jeun a scăzut semnificativ în grupul tratat, iar până în ziua 42 a scăzut de la o medie de 289 mg/dL la un remarcabil 148 mg/dL. Deși scăderea colesterolului seric a fost nesemnificativă, trigliceridele serice au scăzut de la 223 mg/dL la (din nou remarcabil) 128 mg/dL până în ziua 42. Nu au fost observate efecte adverse utilizând chimiile standard ale sângelui.

Contracepția

O nouă aplicație interesantă a aloe este ca spermicid. Douăzeci de mostre de ejaculat proaspăt de la voluntari umani sănătoși cu vârsta cuprinsă între 20 și 30 de ani au fost tratate in vitro cu o concentrație de 1% acetat de zinc combinat cu A. barbadensis liofilizat (la concentrații de 7,5% până la 10%). Combinația de acetat de zinc cu A. barbadensis liofilizat s-a dovedit că posedă efecte spermicide și antivirale puternice. Acest lucru a fost atribuit concentrației lor de minerale (bor, bariu, calciu, crom, cupru, fier, potasiu, magneziu, mangan, fosfor și zinc), care erau toxice pentru coada spermatozoizilor, provocând imobilizarea instantanee. Studiile cu epiteliul vaginal de iepure nu au arătat nicio iritare. Acest lucru este important deoarece nonoxinol-9, ingredientul spermicid activ folosit în contracepția vaginală de mai bine de 30 de ani, pare să provoace leziuni ale membranei celulare în epiteliul vaginal și cervical și poate avea efecte teratogene.66

Prevenirea cancerului

Efectul antigenotoxic și chimiopreventiv al A. barbadensis asupra aducților de benzo[a]piren (B[a]P)-ADN a fost investigat in vitro și in vivo pe un model animal. Aloe a arătat o inhibare dependentă de timp și de doză a formării aductului [3H]B[a]P-ADN în hepatocitele primare de șobolan, a inhibat absorbția celulară a [3H]B[a]P într-o manieră dependentă de doză și a inhibat semnificativ formarea aductului în diferite organe (ficat, rinichi, abdomen și plămân). Când șoarecii au fost pretratați cu aloe timp de 16 zile înainte de tratamentul cu B[a]P, inhibarea formării aductului BPDE-I-ADN și persistența a fost îmbunătățită. Activitatea glutation-S-transferazei de fază II a fost ușor crescută în ficat, dar activitatea citocromului P450 de fază I nu a fost afectată.67

Acest lucru se traduce prin studii de cancer la animale ca protecție împotriva sarcomului murin normand la șoareci68 și eficacitate în tratamentul neoplasmelor spontane la câini și pisici.69

A. vera poate juca, de asemenea, un rol în terapia cancerului. Un studiu clinic a încercat să evalueze dacă administrarea concomitentă de aloe ar putea îmbunătăți rezultatele terapeutice ale melatoninei la pacienții cu tumori solide avansate pentru care nu erau disponibile terapii anticancer standard eficiente. Studiul a inclus 50 de pacienți cu cancer

pulmonar, tumori ale tractului gastrointestinal, cancer de sân sau glioblastom cerebral care au fost tratați cu melatonină în monoterapie (20 mg/zi pe cale orală în perioada întunecată) sau melatonină plus tinctură de A. vera (1 ml de două ori pe zi). Un răspuns parțial a fost obținut la 2 din 24 de pacienți tratați cu melatonină plus aloe și la niciunul dintre pacienții tratați cu melatonină în monoterapie. Boala stabilă a fost obținută la 12 din 24 și la 7 din 26 de pacienți tratați cu melatonină plus aloe sau, respectiv, melatonină în monoterapie. Prin urmare, procentul de pacienți care nu progresează a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu melatonină plus aloe decât în grupul cu melatonină (14 din 24 vs 7 din 26; P <0,05). Procentul de supraviețuire la un an a fost, de asemenea, semnificativ mai mare la pacienții tratați cu melatonină plus aloe (9 din 24 față de 4 din 26; P <0,05).70

P DOZARE

A. gelul vera poate fi aplicat generos pentru aplicații topice. Pe piață sunt disponibile o gamă largă de produse; cu toate acestea, este suficient un simplu gel pur de A. vera.

Sucul de A. vera poate fi consumat pe cale orală ca băutură sau tonic. Deși în prezent lipsesc informații detaliate cu privire la doza optimă pentru aceste tipuri de produse, se recomandă să nu se consume mai mult de 1 litru zilnic.

Doza de acemannan utilizată la pacienții cu HIV/SIDA este de 800 până la 1600 mg/zi. Aceasta corespunde unei doze de aproximativ 0,5 până la 1 L/zi pentru majoritatea produselor din suc de A. vera. Cu toate acestea, pot exista variații mari în cantitatea de acemannan din diferite produse.

p TOXICOLOGIE

Deși rare, au fost raportate reacții de hipersensibilitate care se manifestă ca dermatită generalizată, numulară, eczematoasă și papulară ca urmare a preparatelor de A. vera aplicate local. Sa demonstrat că gelul A. vera întârzie vindecarea rănilor în cazurile de răni chirurgicale, cum ar fi cele produse în timpul laparotomiei sau nașterii prin cezariană.71 Prin urmare, preparatele topice de aloe nu sunt utile pentru tratarea rănilor verticale profunde.

Preparatele orale de aloe sunt extrem de bine tolerate. Există câteva rapoarte despre preparatele de aloe care induc creșteri ale enzimelor hepatice.72 Astfel, poate fi adecvat să se efectueze o evaluare anuală a enzimelor funcției hepatice. Există, de asemenea, un raport de caz de ingestia de aloe care duce la disfuncție tiroidiană (triiodotironină seric redusă).

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Utilizarea excesivă a sucului/latexului uscat de aloe poate interacționa cu mai multe medicamente.73-75 Dozele mari de aloe pot crește riscul de toxicitate al medicamentelor antiaritmice. Teoretic, utilizarea excesivă a sucului/latexului uscat de aloe poate crește riscul de toxicitate cardiacă a glicozidelor. Potențialul de efecte adverse există atunci când suc/latexul uscat de aloe este utilizat în mod excesiv împreună cu ierburi care conțin

glicozide cardiace (de exemplu, elebor negru, rădăcini de cânepă canadiană, frunze de digitalică, plantă de ochi de fazan, rădăcină de pleurezie, solzi de frunze de bulb de scoici, medicamente de Strophanthus (de exemplu, glicozide) sau medicamente cardiace (de exemplu, glicozide). Utilizarea excesivă a sucului/latexului uscat de aloe poate exacerba pierderea de potasiu cauzată de corticosteroizi, diuretice, coada-calului și rădăcină de lemn dulce.

Datorită efectelor hipoglicemiante ale gelului de A. vera consumat intern, persoanele care utilizează medicamente cu gliburide pentru a controla zahărul din sânge (de exemplu, Diabeta, Micronase, Glynase) trebuie să monitorizeze îndeaproape nivelurile de glucoză din sânge.

Sucul/latexul uscat de aloe determină un timp de tranzit gastrointestinal mai scurt, astfel încât poate reduce absorbția unor medicamente.

Teoretic, utilizarea concomitentă de aloe cu alte ierburi laxative stimulatoare ar putea crește riscul de epuizare a potasiului. Pe lângă frunzele și păstăile de senna și scoarța de cascară, cele două ierburi cele mai utilizate în acest scop, ierburile laxative stimulatoare includ și fructele de castraveți sălbatici (Ecbolium elaterium), rizomul steag albastru, cătină de arin, cătină europeană, coajă de nuc, ulei de ricin, pulpa de fructe de colocynth, rădăcină de gamboge, scoarță de rădăcină neagră de jalana exudat, rădăcină de podophyllum, rădăcină de rubarbă și rădăcină galbenă de doc.

REFERINȚE

Haller Jr JS. Un medicament pentru toate anotimpurile, istoricul medical și farmacologic de aloe. Bull NY Acad Sci. 1990;66:647-659.

Klein AD, Penneys NS. Aloe vera. J Am Acad Dermatol. 1988;18:714-720.

van Wyk BE, van Rheede, van Oudtshoorn MC, et al. Variația geografică a compușilor majori ai exudatului de frunze de Aloe ferox. Planta Med. 1995;61:250-253.

Grindlay D, Reynolds T. Fenomenele de Aloe vera: o trecere în revistă a proprietăților și a utilizării moderne a gelului de parenchim de frunze.

J Etnofarmacol. 1986;16:117-151.

Shelton RM. Aloe vera. Proprietățile sale chimice și terapeutice. Int J Dermatol. 1991;30:679-683.

West DP, Zhu YF. Evaluarea mănușilor cu gel de aloe vera în tratamentul pielii uscate asociate cu expunerea profesională. Am J Infect Control. 2003;31:40-42.

Afzal M, Ali M, Hassan RAH, et al. Identificarea unor prostanoizi din extractele de Aloe vera. Planta Med. 1991;57:38-40.

Sabeh F, Wright T, Norton SJ. Izozime de superoxid dismutază din Aloe vera. Proteine enzimatice. 1996;49:212-221.

Collins CE, Collins C. Dermatită Roentgen tratată cu frunze întregi proaspete de Aloe vera. Am J Roentenol. 1935;33:396-397.

Godding EW. Terapeutică a agenților laxative cu referire specială la antrachinone. Pharmacol. 1976;14(suppl 1):78-101.

Anton R, Haag-Berrurier MH. Utilizarea terapeutică a antrachinonelor naturale pentru alte acțiuni decât laxative. Pharmacol. 1976;20(suppl 1):104-112.

Ishii Y, Tanizawa H, Takino Y. Studies of aloe. IV. Mecanismul efectului catartic. Biol Pharm Bull. 1994;17:495-497.

Ishii Y, Tanizawa H, Takino Y. Studies of aloe. V. Mecanismul efectului catartic. Biol Pharm Bull. 1994;17:651-653.

Bland J. Efectul sucului de aloe vera consumat pe cale orală asupra funcției gastrointestinale umane. Medicină Veterinară Preventivă. 1985;14:152-154.

Fly LB, Keim I. Teste de Aloe vera pentru activitatea antibiotică. Eco Bot. 1963;17: 46-48.

Lorenzetti LJ, Salisburg R, Beal J, et al. Proprietatea bacteriostatică a Aloe vera. J Pharm Sci. 1964;53:1287.

Heggers JP, Pineless GR, Robson MC. Dermaide Aloe/Aloe vera gel: comparație a efectelor antimicrobiene. J Am Med Technol. 1979;41:293-294.

Foi MA, Unger BA, Giggleman GF,

et al. Studii ale efectului acemannanului asupra infecțiilor cu retrovirus: stabilizarea clinică a pisicilor infectate cu virusul leucemiei feline. Mol Biother. 1991;3:41-45.

Robson MC, Heggers JP, Hagstrom WJ. Mit, magie, vrăjitorie sau fapt? Aloe vera revăzută. J Burn Care Rehabil. 1982;3:157-162.

Kemp MC, Kahlon JB, Chinnah AD, și colab. Evaluarea in vitro a efectelor antivirale ale acemannanului asupra replicării și patogenezei HIV-1 și a altor virusuri încapsulate: modificarea procesării precursorilor de glicoproteine. Antiviral Res. 1990;13(suppl 1):83.

Kahlon JB, Kemp MC, Carpenter RH,

et al. Inhibarea replicării virusului SIDA de către acemannan in vitro. Mol Biother. 1991;3:127-135.

Kahlon JB, Kemp MC, Yawei N, et al. evaluarea in vitro a efectelor antivirale sinergice ale acemannanului în combinație cu azidotimidină și aciclovir.

Mol Biother. 1991;3:214-223.

't Hart LA, Nibbering PH, van den Barselaar MT, et al. Efectele constituenților cu molecularitate scăzută din gelul de Aloe vera asupra metabolismului oxidativ și activităților citotoxice și bactericide ale neutrofilelor umane. Int J Imunofarmacol. 1990;12:427-434.

Womble D, Helderman JH. Îmbunătățirea alo-sensibilității limfocitelor umane prin acemannan (Carrisyn). Int J Imunofarmacol. 1988;10:967-974.

Zhang L, Tizard IR. Activarea unei linii celulare de macrofage de șoarece de către acemannan: fracțiunea principală de carbohidrați din gelul de Aloe vera. Imunofarmacologie. 1996;35:119-128.

Stuart RW, Lefkowitz DL, Lincoln JA, et al. Supreglarea fagocitozei și a activității candidozice a macrofagelor expuse la imunostimulantul acemannan. Int J Imunofarmacol. 1997;19:75-82.

Egger SF, Brown GS, Kelsey LS și colab. Studii asupra dozei optime și a programului de administrare a unui manan stimulator hematopoietic legat de beta-(1,4). Int J Imunofarmacol. 1996;18:113-126.

Davis RH, Shapiro E, Agnew PS. Efectul topic al aloelui cu acid ribonucleic și vitamina C asupra artritei adjuvante. J Am Podiatr Med Conf. univ. 1985;75:229-237.

Yagi A, Harada N, Yamada H, et al. Material activ antibradikinină din Aloe saponaria. J Pharm Sci. 1982;71:1172-1174.

Davis RH, Parker WL, Samson RT și colab. Izolarea unui sistem stimulator într-un extract de Aloe. J Am Podiatr Med Conf. univ. 1991;81:473-478.

Davis RH, Leitner MG, Russo JM, et al. Activitatea antiinflamatoare a Aloe vera împotriva unui spectru de iritanți. J Am Podiatr Med Conf. univ. 1989;79:263-276.

Vazquez B, Avila G, Segura D, et al. Activitatea antiinflamatoare a extractelor din gel de Aloe vera. J Etnofarmacol. 1996;55:69-75.

Malterud KE, Farbrot TL, Huse AE, et al. Efectele antioxidante și de captare a radicalilor ale antrachinonelor și antronelor. Farmacologie. 1993;47(suppl 1):77-85.

Henry R. O revizuire actualizată a Aloe vera. Toaletă cosmetică. 1979;94:42-50.

Shida T, Yagi A, Nishimura H, et al. Efectul extractului de aloe asupra fagocitozei periferice în astmul bronșic adult. Planta Med. 1985;51:273-275.

Davis RH, Kabbani JM, Maro NP. Aloe vera și vindecarea rănilor. J Am Podiatr Med Conf. univ. 1987;77:165-169.

Davis RH, Leitner MG, Russo JM. Aloe vera. O abordare naturală pentru tratarea rănilor, edemului și durerii în diabet. J Am Podiatr Med Conf. univ. 1988;78:60-68.

Rowe TD. Efectul gelului proaspăt de Aloe vera în tratamentul reacțiilor roentgen de gradul trei la șobolanii albi. J Am Pharm Asoc. 1940;29:348-350.

Rowe TD, Lovell BK, Parks LM. Observații suplimentare privind utilizarea frunzei de Aloe vera în tratamentul reacțiilor cu raze X de gradul trei. J Am Pharm Asoc. 1941;30:266-269.

Lushbaugh CC, Hale DB. Radiodermatită acută experimentală în urma iradierii beta. V. Studiu histopatologic al modului de acțiune al terapiei cu Aloe vera. Cancer. 1953;6:690-698.

Chithra P, Sajithlal GB, Chandrakasan G. Influența Aloe vera asupra glicozaminoglicanilor din matricea de vindecare a rănilor dermice la șobolani. J Etnofarmacol. 1998;59:179-186.

Davis RH, Donato JJ, Hartman GM și colab. Activitatea antiinflamatoare și de vindecare a rănilor a unei substanțe de creștere din Aloe vera. J Am Podiatr Med Conf. univ. 1994;84:77-81.

Davis RH, DiDonato JJ, Johnson RW, et al. Aloe vera, hidrocortizonul și sterolul influențează rezistența la tracțiune a rănilor și antiinflamație. J Am Podiatr Med Conf. univ. 1994;84:614-621.

Chung JH, Cheong JC, Lee JY și colab. Accelerarea vitezei de oxidare a alcoolului la șobolani cu aloină, un derivat de chinonă al Aloe. Biochem Pharmacol. 1996;52:1461-1468.

Zawahry M, Hegazy MR, Helal M. Utilizarea aloe în tratarea ulcerelor și dermatozelor de picioare. Int J Dermatol. 1973;12:68-73.

Visuthikosol V, Chowchuen B, Sukwanarat Y, și colab. Efectul gelului de aloe vera asupra vindecării rănilor de arsuri. Un studiu clinic și histologic. J Med Asoc Thai. 1995;78:403-409.

Khorasani G, Hosseiimehr SJ, Azadbakht M, et al. Aloe versus creme cu sulfadiazină de argint pentru arsuri de gradul doi: un studiu controlat randomizat. Surg azi. 2009;39:587-591.

Miller MB, Koltai PJ. Tratamentul degerăturilor experimentale cu pentoxifilină și cremă de aloe vera. Arch Otolaringol Cap Gât Chirurgie. 1995;121:678-680.

Ardire L. Fasciita necrozantă: studiu de caz al unei dileme de nursing. Controlul plăgilor de ostomie. 1997;43:30-34, 36, 38-40.

Thomas DR, Goode PS, LaMaster K, et al. Pansament cu hidrogel acemannan versus pansament salin pentru ulcere de presiune. Un studiu randomizat, controlat. Adv Îngrijirea rănilor. 1998;11:273-276.

Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, et al. Evaluarea dublu-orb de faza III a unui gel de Aloe vera ca agent profilactic pentru toxicitatea pielii indusă de radiații. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996;36:345-349.

Heggie S, Bryant GP, Tripcony L și colab. Un studiu de fază III privind eficacitatea gelului topic de aloe vera asupra țesutului mamar iradiat. Asistente de cancer. 2002;25:442-451.

Roberts DB, Travis EL. Gelul de pansament care conține acemannan reduce reacțiile cutanate induse de radiații la șoarecii C3H. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32:1047-1052.

Syed TA, Ahmad SA, Holt AH, et al. Managementul psoriazisului cu extract de Aloe vera într-o cremă hidrofilă: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Trop Med Int Health. 1996;1:505-509.

Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanid- kulchai B, et al. Un studiu clinic prospectiv, randomizat, care compară aloe vera topică cu 0,1% acetonidă de triamcinolonă în psoriazisul în plăci ușor până la moderat. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24:168-172.

Blitz JJ, Smith JW, Gerard JR. Gel de aloe vera în terapia ulcerului peptic: raport preliminar. J Am Osteopat Asoc. 1963;62:731-735.

Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S, et al. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al gelului oral de aloe vera pentru colita ulceroasă activă. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:739-747.

Anonim. Aloe vera poate stimula AZT.

Med Tribune. 1991;22:4.

McDaniel HR, Carpenter RH, Kemp M, et al. Supraviețuire extinsă și criterii de prognostic pentru pacienții cu HIV-1 tratați cu acemannan (ACE-M). Antiviral Res. 1990;13(suppl 1):117.

McDaniel HR, Combs C, McDaniel R,

et al. O creștere a monocitelor/macrofagelor circulante (MM) este indusă de acemannanul oral (ACE-M) la pacienții cu HIV-1. Am J Clin Pathol. 1990;94:516-517.

Montaner JS, Gill J, Singer J și colab. Test pilot dublu-orb controlat cu placebo al acemannanului în boala avansată a virusului imunodeficienței umane. J Acquir Imune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1996;12:153-157.

Shida T, Yagi A, Nishirnura H, et al. Efectul extractului de aloe asupra fagocitozei periferice în astmul bronșic adult. Planta Medica. 1985;51:273-275.

Ajabnoor MA. Efectul aloesului asupra nivelului de glucoză din sânge la șoarecii diabetici normali și aloxan. J Etnofarmacol. 1990;28:215-220.

Gnhannam N, Kingston M, Al-Meshaal IA, și colab. Activitatea antidiabetică a Aloesului. Horm Res. 1986;24:288-294.

Bunyapraphatsara N, Yongchaiyudha A, Rungpitarang S și colab. Activitatea antidiabetică a sucului de aloe vera II. Studiu clinic la pacienții cu diabet zaharat în asociere cu glibenclamidă. Fitomedicina. 1996;3:245-248.

Fahim MS, Wang M. Acetat de zinc și Aloe barbadensis liofilizat ca contraceptiv vaginal. Contracepția. 1996;53:231-236.

Kim HS, Lee BM. Inhibarea formării aductului benzo[a]piren-ADN de către Aloe barbadensis Miller. Carcinogeneza. 1997;18:771-776.

Peng SY, Norman J, Curtin G și colab. Scăderea mortalității sarcomului murin normand la șoarecii tratați cu imunomodulator, acemannan. Mol Biother. 1991;3:79-87.

Harris C, Pierce K, King G și colab. Eficacitatea acemannanului în tratamentul neoplasmelor spontane canine și feline. Mol Biother. 1991;3:207-213.

Lissoni P, Giani L, Zerbini S, et al. Bioterapia cu hormonul imunomodulator pineal melatonina versus melatonina plus aloe vera in neoplasmele solide avansate netratabile. Nat Immun. 1998;16:27-33.

Schmidt JM, Greenspoon JS. Gelul dermic pentru răni de Aloe vera este asociat cu o întârziere în vindecarea rănilor. Obstet Gynecol. 1991;78:115-117.

Yang HN, Kim DJ, Kim YM și colab. Hepatita toxică indusă de aloe. J Korean Med Sci. 2010;25:492-495.

Brinker F. Contraindicații și interacțiuni medicamentoase. a 2-a ed. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications; 1998.

Klein AD, Penneys NS. Aloe vera. J Am Acad Dermatol. 1988;18:714-720.

Blumenthal M. Herb și posibilele interacțiuni convenționale cu medicamente. Austin TX: Consiliul botanic american; 1997.

Specia Angelica

Michael T. Murray, ND

Angelica sinensis sau polymorpha (familia: Umbelliferae sau Apiaceae) Denumiri comune: angelica chinezească, tang-kuei (dong quai)

Angelica acutiloba (familia: Umbelliferae sau Apiaceae)

Nume comun: angelica japoneză

Angelica archangelica (familia: Umbelliferae sau Apiaceae)

Nume comun: angelica europeana

Angelica atropurpurea (familia: Umbelliferae sau Apiaceae)

Nume comun: angelica americană

Angelica silvestris (familia: Umbelliferae sau Apiaceae)

Nume comun: angelica salbatica

P DESCRIERE GENERALĂ

Angelica spp. sunt plante bienale sau perene cu tulpini goale canelate care se ridică la o înălțime de 3 până la 7 picioare. Umbelele sau ciorchinii de flori alb-verzui înfloresc din mai până în august. Plantele se găsesc în ravenele și pajiștile montane umede, pe malurile râurilor și în zonele de coastă; angelica este, de asemenea, o specie larg cultivată. În Asia este cultivat în principal pentru acțiunea sa medicinală, în timp ce în Statele Unite și Europa este cultivat pentru a fi utilizat ca agent de aromatizare în majoritatea categoriilor majore de produse alimentare, inclusiv alcool (de exemplu, bitter, lichioruri, vermuturi) și băuturi nealcoolice, înghețată, bomboane, gelatine și budinci. Cu toate speciile, rădăcinile și rizomii sunt porțiunile cele mai utilizate pe scară largă ale plantei.

Angelica sinensis și Angelica acutiloba

În Asia, angelica medicinală autentică și originală este Angelica sinensis (dong quai), originară din China. Deși cel puțin alte nouă specii de angelice sunt folosite în China, dong quai este de departe cea mai apreciată. Timp de câteva mii de ani, dong quai a fost cultivat pentru uz medicinal în tratamentul unei game largi de tulburări, în special tulburări „feminine”. Cu câteva sute de ani în urmă, când aprovizionarea cu angelica chineză era limitată, japonezii au început să cultive ca înlocuitor A. acutiloba, o specie de angelica originară din Japonia.1 Cele două specii par să aibă efecte terapeutice similare, în ciuda următoarelor opinii: în China se crede că angelica japoneză nu are valoare terapeutică, în timp ce în Japonia se crede că chineza nu are nici un efect. Experimental, ambele specii prezintă efecte terapeutice similare, așa că pretenția fiecărei țări de a produce un dong quai superior se bazează aparent mai mult pe emoție decât pe investigație științifică.

Angelica archangelica și Angelica atropurpurea

Utilizarea istorică sugerează că angelica europeană (A. archangelica) și angelica americană (A. atropurpurea) au proprietăți diferite față de speciile asiatice. Cu toate acestea, această diferență nu a fost evaluată prin analiză chimică.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Angelica sinensis și Angelica acutiloba

Deși s-a presupus că angelica chineză și japoneză sunt compuse în mod similar din diferite cumarine și flavonoide care sunt responsabile pentru acțiunile lor medicinale, o analiză recentă a arătat că A. sinensis conținea aproximativ zece ori.

niveluri mai ridicate ale componentelor cheie de acid ferulic și Z-ligustilid în comparație cu rădăcinile de A. acutiloba.2

Se crede că mulți compuși medicinali sunt prezenți în uleiul esențial, inclusiv următorii3:

3n-butilftalidă

Cadinene

Carvacrol

n-Dodecanal

Izoafrol

Acid linoleic

Acidul palmitic

Safrol

Sequiterpenă

n-tetradecanoil

Angelica archangelica

A. archangelica este, de asemenea, bogată în cumarine și este deosebit de fototoxică. Cumarinele, inclusiv osthole, angelicin, osthenol, umbeliferonă, archangelicină, bergapten și ostrutol se găsesc în concentrații semnificative, osthole compunând aproape 0,2% din rădăcină. Rădăcina este, de asemenea, o sursă bună de flavonoide, inclusiv arhan-gelenonă și acizi cafeici. Rădăcina conține 0,3% până la 1% ulei volatil compus în principal din ['-felandren, a-pinen, borneol, limonen și patru lactone macrociclice.3,4.

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Angelica sinensis și Angelica acutiloba

În Asia, reputația angelica este poate a doua după ginseng. Privită în mod predominant ca un remediu „feminin”, angelica a fost folosită pentru a trata dismenoreea, amenoreea, metroragia și simptomele menopauzei și pentru a asigura o sarcină sănătoasă și o naștere

ușoară. Angelica este, de asemenea, utilizată în tratamentul durerilor abdominale, anemiei, leziunilor, artritei, migrenei și multe alte afecțiuni.3,5

Angelica archangelica

Una dintre cele mai apreciate ierburi din textele vechi pe bază de plante, A. archangelica a fost folosită de toate țările nord-europene ca protecție împotriva contagiunii, pentru purificarea sângelui și pentru vindecarea oricărei boli imaginabile; a fost considerat un remediu suveran pentru otrăvuri, boli și toate bolile infecțioase. Potrivit unei legende, A. archangelica a fost dezvăluită în vis ca un remediu pentru ciumă. O explicație a numelui este legată de înflorirea lui în apropiere de 8 mai, ziua sărbătorii Arhanghelului Mihail. Prin urmare, a fost văzut ca un „protector împotriva spiritelor rele și a vrăjitoriei."6

A. archangelica a fost utilizat pentru o mare varietate de afecțiuni, inclusiv dispepsie flatulentă, pleurezie, catar respirator și bronșită. Se credea că planta posedă activitate carminativă, spasmolitică, diaforetică, expectorantă și diuretică.

Angelica atropurpurea

Utilizarea terapeutică a angelicei americane o oglindește pe cea a angelicei europene. Utilizarea sa cea mai frecventă este pentru arsuri la stomac și colici flatulente.7

p FARMACOLOGIE

Farmacologia Angelica spp. se referă în primul rând la conținutul ridicat de cumarină. Cu toate acestea, spre deosebire de alte investigații științifice ale medicamentelor botanice, majoritatea cercetărilor asupra Angelica spp. a fost făcut pe extracte de plante, mai degrabă decât pe constituenți izolați. Majoritatea covârșitoare a studiilor au fost făcute pe specii asiatice. Unele dintre activitățile farmacologice demonstrate includ următoarele:

Activitatea fitoestrogenului

Efecte cardiovasculare

Efecte de relaxare a mușchilor netezi

Activitate analgezica

Activitate antialergică, imunomodulatoare și antitumorală directă

Activitate antimicrobiană

Efectele fitoestrogenului

Substanțele estrogenice din plante sau fitoestrogenii sunt componente ale multor plante medicinale cu utilizare istorică în condiții care sunt acum tratate cu estrogeni sintetici. Angelica chineză și japoneză conțin fitoestrogeni slab activi cu activitate mult mai scăzută decât alți fitoestrogeni și aproximativ 1:400 sunt activi ca estrogeni.8 Acest lucru ajută la

explicarea de ce angelica a fost folosită atât în condiții de estrogen excesiv, cât și de deficit. Fitoestrogenii demonstrează un efect alterativ prin concurența cu estrogenul pentru locurile de legare. Când nivelurile de estrogen sunt scăzute, aceștia pot exercita o activitate estrogenică slabă; când nivelurile de estrogen sunt ridicate, acestea reduc activitatea estrogenică generală prin ocuparea locurilor receptorilor de estrogen. Această acțiune alterativă aparentă a fitoestrogenilor angelicei este probabil baza unei mari utilizări a plantei în amenoree și menopauză.

Angelica japoneză a demonstrat activitate tonifică uterină, determinând o creștere inițială a contracției uterine, urmată de relaxare.9,10 În plus, administrarea de angelica japoneză la șoareci a dus la o creștere a greutății uterine, creșterea conținutului de ADN al uterului și ficatului și creșterea consumului de glucoză de către ficat și uter.1,9 tonic.

Administrarea unui extract standardizat de etanol la șobolani ovariectomizați a prezentat stimularea histoarhitecturii uterine, o cornificare semnificativă a epiteliului vaginal și o reducere a concentrației serice de hormon luteinizant, arătând natura estrogenică a extractului. În plus, administrarea extractului la femelele de șobolan intacte a provocat o modificare semnificativă a frotiului vaginal la 67% dintre șobolanii tratați.3,11.

Efecte cardiovasculare

Deși nu este folosită istoric în aceste scopuri, angelica posedă o acțiune hipotensivă semnificativă.1,9 Acest lucru se datorează în mare parte activității sale vasodilatatoare. S-a demonstrat că dihidropiranocumarinele și dihidrofuranocumarinele din plantele ombellifere posedă proprietăți coronariene vasodilatatoare, spasmolitice și inhibitoare ciclice de adenozin monofosfat fosfodiesterazei.12 Mecanismul de acțiune pare să fie în mare măsură rezultatul antagonismului canalelor de calciu. Agenții care interacționează cu canalele de calciu (blocantele canalelor de calciu) devin rapid proeminente în tratamentul afecțiunilor cu gamă largă, inclusiv hipertensiunea arterială și angina pectorală. Plantele umbelfere precum angelica pot oferi efecte similare.

Alte efecte cardiovasculare remarcate pentru angelica sunt actiunea inotropa si antiaritmica negativa.1

Activitate de relaxare a mușchilor netezi

Compușii care blochează canalele de calciu sunt, de asemenea, capabili să relaxeze mușchii netezi ai organelor viscerale. Angelica (ulei esențial) a demonstrat acțiune relaxantă asupra mușchilor netezi ai intestinelor și uterului, în timp ce extractul de apă produce o contracție inițială și apoi o relaxare prelungită.1,9,10 Aceasta confirmă utilizarea sa istorică în tratamentul spasmului intestinal și al crampelor uterine. Acțiunea sa asupra altor mușchi netezi ar putea explica acțiunea sa hipotensivă (mușchi neted vascular) și utilizarea istorică în astm (mușchi neted bronșic).

Activitate analgezica

Atât angelica chineză, cât și cea japoneză au demonstrat efecte calmante și ușoare tranchilizante în studii experimentale la animale.1,9,13,14.

Activitate antialergică, imunomodulatoare și antitumorală directă

Angelica are o istorie lungă de utilizare de către herboriștii chinezi și japonezi în prevenirea și tratarea simptomelor alergice la indivizii sensibili la diverse substanțe (de exemplu, polen, praf, păr de animale, alimente).1,15 Acțiunea sa este legată de capacitatea sa de a inhiba producția de imunoglobuline-E într-o manieră selectivă. Deoarece nivelurile imunoglobulinei E la pacienții cu afecțiuni atopice sunt de obicei de 3 până la 10 ori mai mari decât limita superioară a normalului, angelica poate oferi un anumit beneficiu prin reducerea acestor anticorpi crescuti.

Compușii cumarinici au demonstrat activitate de îmbunătățire a sistemului imunitar atât la pacienții sănătoși, cât și la pacienții cu cancer. La administrarea cumarinei, se spune că macrofagele sunt „activate" și astfel sunt capabile să intre în tumoră, unde poate apărea o distrugere specifică a celulelor tumorale.16,17.

Compușii cumarinici ai angelicei și polizaharidele extractului apos de angelica japoneză au demonstrat activitate imunomodulatoare și antitumorală. S-a dovedit că au activitate mitogenă asupra limfocitelor B, activitate producătoare de interferon, activitate antitumorală și activitate de activare a complementului (atât calea clasică, cât și cea alternativă). componente polizaharide, deoarece s-a demonstrat că acești compuși exercită efecte antitumorale asupra modelelor experimentale de tumori in vivo și efecte inhibitoare asupra invaziei și metastazelor celulelor canceroase in vitro.26'28 Relația timp-efect a răspunsului citokinei sugerează, de asemenea, că macrofagele și celulele natural killer implicate în imunitatea nespecifică au fost activate în primul rând de către celulele T auxiliare afectate de policharides T helper29. În total, aceste efecte ale cumarinelor, polizaharidelor și extractelor de Angelica sp. ar părea să susțină utilizarea istorică a angelicei ca adjuvant în terapia cancerului.

Activitate antimicrobiană

S-a demonstrat că extractele de angelica chineză au activitate antibacteriană atât împotriva bacteriilor gram-negative, cât și împotriva bacteriilor gram-pozitive, în timp ce extractele de angelica japoneză nu au prezentat acțiune antibacteriană.8 Incoerența s-ar putea datora diferitelor concentrații de ulei esențial ale extractelor utilizate în studii. Uleiul de A. archangelica a prezentat, de asemenea, proprietăți antifungice și antihelmintice semnificative, dar practic nicio activitate antibacteriană.4,30,31 Deoarece alte plante medicinale au o activitate antimicrobiană mult mai mare, Angelica spp. ar fi considerat un agent mai puțin decât optim dacă se dorește acest efect.

P APLICAȚIE CLINICĂ

Angelica spp. au fost utilizate în întreaga lume pentru a trata afecțiuni ample. În prezent, se pare că A. archangelica și A. atropurpurea sunt cele mai indicate ca expectorante, antispastice

și carminative în tratamentul afecțiunilor respiratorii, gazelor și spasmului abdominal. Angelica chineză (A. sinensis sau polymorpha) și angelica japoneză (A. acutiloba) par cele mai utile în tratamentul tulburărilor menstruației, menopauzei (în special bufeurile), afecțiunilor atopice, spasmului muscular netezi (de exemplu, crampe uterine, migrene, spasm abdominal) și, eventual, ca adjuvant imunostimulator în terapia cancerului.

Menopauza

De departe cea mai populară utilizare a Angelica spp. a fost folosirea A. sinensis în tratamentul tulburărilor de menopauză. Deși un studiu dublu-orb, controlat cu placebo la femei nu a arătat niciun beneficiu semnificativ, utilizarea tradițională a angelica a fost în combinație cu alte plante. Preparatul folosit (un extract apos uscat) lipsea în mod clar de unii dintre compușii volatili importanți, deși era standardizat pentru conținutul de acid ferulic.32 Un studiu efectuat în China a arătat că o combinație de A. sinensis, Paeonia lactiflora, Ligusticum monnieri, Atractylodes chinensis, Sclerotium poriae și Alicylodes orientalis a fost eficientă în experiența feminină%20. simptome de menopauză.33 Deși nu este dublu-orb, acest studiu arată promițător pentru utilizarea angelica în gestionarea simptomelor menopauzei. Interesant este că într-un studiu in vitro cu os uman, extractul apos de A. sinensis stimulează direct proliferarea, activitatea fosfatazei alcaline, secreția de proteine și sinteza colagenului de tip I într-o manieră dependentă de doză.34

De asemenea, într-un studiu dublu-orb, combinația de 100 mg angelica, 60 mg izoflavone de soia și 50 mg extract de cohosh negru a redus semnificativ migrenele menstruale.35

Recent, aspectul estrogenic al dong quai a fost pus sub semnul întrebării pentru femeile cu cancer de sân dependent de estrogen. Studiile in vitro au arătat că extractul apos de dong quai a stimulat creșterea celulelor canceroase de sân, ducând la precauție față de utilizarea sa în preparatele din plante pentru tratamentul simptomelor peri- sau postmenopauzei, în special la femeile cu cancer de sân, în așteptarea studiului ulterioar.36

P DOZARE

Rădăcină sau rizom uscat: 1 până la 2 g pe cale orală sau prin perfuzie, de trei ori pe zi

Tinctură (1:5): 2,5 până la 5 ml, de trei ori pe zi

Extract fluid (1:1): 0,5 până la 2 ml, de trei ori pe zi

p TOXICOLOGIE

Angelica este în general considerată a fi cu toxicitate scăzută. Cu toate acestea, conține multe substanțe fotoreactive care pot induce fotosensibilitate. Acest lucru trebuie reținut atunci când utilizați orice plantă umbeliferă. Această activitate fotoreactivă poate fi utilizată terapeutic în tratamentul vitiligoului și psoriazisului.

Utilizarea Angelica spp., în special A. sinensis, la bărbați poate duce la ginecomastie.37

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Specia Angelica poate interfera cu anticoagulantele. Deși studiile la animale nu au arătat nicio variație semnificativă a parametrilor farmacocinetici ai warfarinei după tratamentul cu dong quai fie pentru administrarea în doză unică, fie pentru concentrații de warfarină la starea de echilibru, a existat un singur caz în care dong quai ar putea fi responsabil pentru creșterea raportului internațional normalizat la femeile aflate pe termen lung cu coumadin, ceea ce indică faptul că este necesară monitorizarea pacienților cu anticoagulant. terapie.38

REFERINȚE

Hikino H. Cercetări recente asupra plantelor medicinale orientale. Eco Med Plant Res. 1985;1:53-85.

Zhao KJ, Dong TT, Tu PF și colab. Evaluarea genetică moleculară și chimică a radix Angelica (Danggui) în China. J Agric Food Chim. 2003;51:2576-2583.

Ducele JA. Manual de ierburi medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1985:43-44.

Leung AY. Enciclopedie a ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente și produse cosmetice. New York: Wiley; 1980:28-29.

Duke JA, Ayensu ES. Plante medicinale din China. Algonac, MI: Publicații de referință; 1985:74-77.

Îndurerați MA. pe bază de plante modernă. New York: Dover Publications; 1971:35-40.

Lust J. Cartea cu plante medicinale. New York: Bantam Books; 1974:97-99.

Liu J, Burdette JE, Xu H, et al. Evaluarea activității estrogenice a extractelor de plante pentru tratamentul potențial al simptomelor menopauzei. J Agric Food Chim. 2001;49:2472-2479.

Yoshiro K. Acțiunile fiziologice ale tang-kuei și conidiumului. Bull Oriental Healing Arts Inst SUA. 1985;10: 269-278.

Harada M, Suzuki M, Ozaki Y. Efectul rădăcinii de angelica japoneză și al rădăcinii de bujor asupra contracției uterine la iepure in situ.

J Pharmacobiodyn. 1984;7:304-311.

Circosta C, Pasquale RD, Palumbo DR, et al. Activitatea estrogenică a extractului standardizat de Angelica sinensis. Phytother Res. 2006;20:665-669.

Thastrup O, Fjalland B, Lemmich J. Proprietăți vasodilatatoare coronariene, spasmolitice și inhibitoare ale cAMP-fosfodiesterazei dihidropiranocumarinelor și dihidrofuranocumarinelor. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1983;52:246-253.

Tanaka S, Ikeshiro Y, Tabata M, et al. Substanțe antinociceptive din rădăcinile Angelica acutiloba. Arzneimittelforschung. 1977;27:2039-2045.

Tanaka S, Kano Y, Tabata M, et al. [Efectele extractelor „Toki" (Angelica acutiloba Kitawaga) asupra contorsionării și permeabilității capilare la șoareci (efecte analgezice și antiinflamatorii).] Yakugaku Zasshi. 1971;91:1098-1104:

[în japoneză].

Sung CP, Baker AP, Holden DA, et al. Efectul extractelor de Angelica polymorpha asupra producției de anticorpi reaginici. J Nat Prod. 1982;45:398-406.

Casley-Smith JR. Acțiunile benzopirenelor asupra sistemului sanguin-țesut-limfatic. Folia Angiol. 1976;24:7-22.

Berkarda B, Bouffard-Eyuboglu H, Derman U. Efectul derivaților de cumarină asupra sistemului imunologic al omului. Acțiunile agenților. 1983;13:50-52.

Ohno N, Matsumoto S, Suzuki I, et al. Caracterizarea biochimică și fizico-chimică a unui mitogen obținut dintr-un medicament brut oriental, Tohki (Angelica actiloba Kitagawa). J Pharmacobiodyn. 1983;6:903-912.

Yamada H, Kiyohara H, Cyong JC și colab. Studii asupra polizaharidelor din Angelica acutiloba. Partea 1. Fracționarea și proprietățile biologice ale polizaharidelor. Planta Med. 1984;50:163-167.

Yamada H, Kiyohara H, Cyong JC și colab. Studii asupra polizaharidelor din Angelica acutiloba-IV. Caracterizare

a unui arabinogalactan anti-complementar din rădăcinile Angelica acutiloba Kitagawa. Mol Immunol. 1985;22: 295-304.

Kumazawa Y, Mizunoe K, Otsuka Y. Polizaharidă imunostimulatoare separată din extract de apă fierbinte de Angelica acutiloba Kitagawa (Yamato Tohki). Imunologie. 1982;47:75-83.

Lu S, Huang H, Wu S. [Efectele de reglare ale Angelica sinensis asupra funcției imune eritrocitare și IL-2 la șoareci. Zhong Yao Cai.] 1997;20:301-303:[în chineză].

Weng XC, Zhang P, Gong SS și colab. Efectul agenților de imuno-modulație asupra producției de IL-2 murină. Immunol Invest. 1987;16:79-86.

Haranaka K, Satomi N, Sakurai A, et al. Activitățile antitumorale și producția factorului de necroză tumorală a medicamentelor tradiționale chinezești și a medicamentelor brute. Cancer Immunol Immunother. 1985;20:1-5.

Shan JJ, Wang Y, Wang SC și colab. Efectul polizaharidelor Angelica sinensis asupra proliferării limfocitelor și inducerii IFN-gamma. Yao Xue Xue Bao. 2002;37:497-500:[în chineză].

Shang P, Qian AR, Yang TH și colab. Studiu experimental al efectelor antitumorale ale polizaharidelor din Angelica sinensis. World J Gastroenterol. 2003;9:1963-1967.

Zheng M, Wang YP. [Studiu experimental asupra efectului polizaharidei Angelica în proliferarea inhibitorie și inducerea diferențierii celulelor K562.] Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2002;22:54-57:[în chineză].

Sun Y, Tang J, Gu X și colab. Polizaharide solubile în apă din Angelica sinensis (Oliv.) Diele: preparare, caracterizare și bioactivitate. Int J Biol Macromol. 2005;36:283-289.

Yang T, Jia M, Meng J și colab. Activitatea imunomodulatoare a polizaharidei izolate din Angelica sinensis. Int J Biol Macromol. 2006;39:179-184.

Rhee JK, Woo KJ, Baek BK și colab. Screeningul medicamentelor brute chinezești wormicide pe Clonorchis sinensis. Am J Chin Med. 1981;9:277-284.

Opdyke DL. Ulei de rădăcină de angelica. Food Cosmet Toxicol. 1975;13:713-714.

Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, et al. Are dong quai efecte estrogenice la femeile aflate în postmenopauză? Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Fertil Steril. 1997;68:981-986.

Chang HM, Dar PPH, eds. Farmacologie și aplicații ale materiei medicale chinezești. Vol. 1. Singapore: World Scientific; 1987:489-505.

Yang Q, Populo SM, Zhang J, et al. Efectul Angelica sinensis asupra proliferării celulelor osoase umane. Clin Chim Acta. 2002;324:89-97.

Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Studiu randomizat, controlat al fitoestrogenului în tratamentul profilactic al migrenei menstruale. Biomed Pharmaco- ther. 2002;56:283-288.

Lau CB, Ho TC, Chan TW, et al. Utilizarea dong quai (Angelica sinensis) pentru a trata simptomele peri- sau postmenopauză la femeile cu cancer de sân: este adecvată? Menopauza. 2005;12:734-740.

Goh SY, Loh KC. Ginecomastie și tonic pe bază de plante „Dong Quai”. Singapore Med J. 2001;42:115-116.

Pagina 2 RL, Lawrence JD. Potențarea warfarinei de către dong quai. Farmacoterapia. 1999;19:870-876.

Artemisia absinthium (Pelin)

Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG) și Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG)

Artemisia absinthium (familia: Asteraceae)

Denumiri comune: pelin

P DESCRIERE GENERALĂ

Artemisia absinthium apare în general ca un subarbust peren aromat, semi-lemnos, care ajunge până la 1 m înălțime, în special în habitatul său nativ mediteranean. Frunzele și florile sunt folosite ca medicament.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Părțile aeriene ale pelinului conțin două componente considerate cele mai importante pentru activitatea sa medicinală: 0,15% până la 0,4% ulei volatil și 0,2% până la 1,5% lactone sesquiterpenice.1 Uleiul volatil este cel mai notoriu pentru conținutul său de terpenoizi a- și IThhujonc, având în vedere potențiala neurotoxicitate a acestor compuși. Se crede că alfa-tuiona este mult mai toxică și este prezentă ca 0,53% până la 1,22% din uleiul volatil, comparativ cu 17,5% până la 42,3% din |-tuyonă.2 Mai multe chemotipuri de pelin depind de mediul de creștere, iar doar unele conțin tuyonă - altele au trans-oxisabină, cis-abină sau oxiepacetat. în schimb, acetat de crizantenil.1 Lactonele sesquiterpenice majore prezente sunt absintina, artabsina, matricina și anabsintina (Figurile 66-1 până la 66-3).

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Pelinul a fost folosit istoric ca amar digestiv în sistemele tradiționale de plante ale diferitelor societăți din jurul habitatului său nativ mediteranean. Papirusul Ebers, un tratat de medicină egiptean și una dintre cele mai vechi scrieri existente (circa 1550 î.Hr.), menționează pelinul. Pliniu cel Bătrân a discutat despre utilizarea pelinului pentru a elimina paraziții, așa cum se reflectă în numele comun al plantei, în secolul I d.Hr.

Aspectele medicinale ale majorității istoriei pelinului sunt, din păcate, umbrite de dezvoltarea absintului la sfârșitul secolului al XVIII-lea. Relatarea standard a creșterii absintului, o lichior derivată parțial din pelin, începe cu expatriatul francez Pierre Ordinaire, care se presupune că a dezvoltat prima rețetă de absint în 1792 în Elveția. înainte. Se pare că absintul a fost făcut prin infuzarea de pelin, rădăcină de angelica de grădină, fructe de anason și plantă de maghiran în etanol; distilarea lor; și adăugarea altor arome, inclusiv uleiuri volatile.3 Produsul rezultat a fost verde strălucitor și intens amar, a format un precipitat alb și a avut un conținut ridicat de alcool (50% până la 80%).4

Henri Dubied și ginerele său Henri Louis Pernod au cumpărat formula lui Ordinaire și au început să producă cantități mari de absint la distileria Pernod Fils.4 Un client pentru produsul lor a fost armata franceză, care a invadat Algeria între 1844 și 1847 și a eliberat în mod regulat absint trupelor pentru a ajuta la prevenirea și tratarea dizenteriei. Aceste trupe se pare că s-au întors în Franța cu un gust pentru absint și au crescut popularitatea băuturii.

Deși inițial absintul a fost cel mai popular în rândul oamenilor din clasele de jos, a prins în rândul intelectualității în anii 1860 și 1870, o perioadă de ferment cultural, în special la Paris. Parizienii se adunau în cafenele pentru a sorbi absint, adesea diluat turnând apă rece peste un cub de zahăr ținut într-o lingură perforată într-un pahar.

FIGURA 66-1 Alfa-tuyonă.

FIGURA 66-2 Beta-tuyonă.

conținând o doză de absint.5 Numeroși artiști celebri ai vremii au băut în mod regulat absint, inclusiv Vincent van Gogh, a cărui nebunie a fost pusă (fără dovezi) pe seama obiceiului său de absint.

Popularitatea tot mai mare a absintului, combinată cu un incendiu la distileria Pernod Fils în 1901, a dus la o creștere a produselor asemănătoare absintului pe piață. Din păcate, aceste produse de imitație au fost adesea făcute cât mai ieftin prin simpla amestecare a uleiurilor volatile cu alcool, adăugând diferiți agenți de colorare pentru a da nuanța verde adecvată (inclusiv sulfat de cupru) și clorură de antimoniu pentru a crea aspectul precipitatului alb format în absint adevărat. Acest sindrom a fost rezultatul excesului de absint cronic și a inclus explozii de agresivitate violentă urmate de depresie prelungită, tremur, halucinații, convulsii și deces.5 Cu toate acestea, prezența pe piață a produselor de absint adulterate, de calitate scăzută, cu conținut ridicat de etanol și incapacitatea de a distinge efectele abuzului de etanol de anumite amestecuri a făcut dificil să fie exact abuzul de etanol în amestec. provocând absintism. Nivelurile pretinsei neurotoxină tuyonă din absintul adevărat au fost de 2 până la 4 mg per băutură, cu mult sub nivelurile de 10 mg/kg necesare pentru a induce leziuni neurologice în numeroase experimente pe animale.6 La începutul secolului al XX-lea, absintul a fost interzis în cea mai mare parte a Europei și a Statelor Unite. Absintul, de obicei

cu limite privind conținutul de tuyonă, este acum legal din nou în multe locuri, inclusiv în Europa și Statele Unite.

Eclecticii considerau pelinul ca un tonic digestiv util în dispepsia atonică, ca un tratament potențial pentru viermi rotunzi și pentru aplicare topică pe entorse și vânătăi.7 Pericolele absinthemului erau bine cunoscute acestor medici naturisti americani de la începutul secolului, dar nu păreau clare cu privire la diferitele elemente problematice discutate în istoria anterioară a absinthei.

FARMACOLOGIE

Acțiunile pelinului au fost studiate în trei domenii majore: efecte digestive, efecte antiparazitare și efecte asupra sistemului nervos central. Dovezile tot mai mari sugerează că este, de asemenea, un inhibitor puternic al factorului de necroză tumorală. Diverse efecte raportate ale a- și Ș-tujonei izolate pot fi, de asemenea, relevante pentru efectele pelinului.

Efecte digestive

Într-un studiu clinic controlat, s-a demonstrat că tinctura de pelin și tinctura de pelin fără tuyonă cresc semnificativ secreția bilei și a enzimelor pancreatice la oameni în comparație cu apa.8 Nivelurile de secreție au fost evaluate intraduodenal. Aceste efecte par a fi comune multor ierburi amare care conțin lactone sesquiterpenice. Extractul de pelin a avut un efect antidiareic modest la un model de șobolan fără legătură cu infecția.8a

Efecte hepatice

Pretratarea șoarecilor cu 500 mg/kg de extract de pelin a scăzut letalitatea 100% a 1 g/kg acetaminofen la 20%.9 Toxicitatea tetraclorurii de carbon a fost redusă și prin pretratarea șobolanilor cu pelin. Administrarea a 500 mg/kg extract de pelin la șobolani la 6 ore după doze toxice, dar subletale de acetaminofen (dar nu tetraclorura de carbon) a redus semnificativ afectarea hepatică. Un extract apos de pelin a protejat șoarecii împotriva leziunilor hepatice mediate de tetraclorură de carbon și imun, parțial prin reducerea oxidării și parțial prin inhibarea factorului de necroză tumorală-a și a interleukina-1.9a.

Efecte antiparazitare

Pelinul nu pare să conțină aceiași constituenți activi ca și Annie dulce, în special artemisinina, totuși extractele apoase de pelin au arătat efecte antimalarice in vitro.10 La șoareci, administrarea orală de extracte folosind etanol de pelin 95% s-a dovedit a avea un efect schizonticid puternic împotriva Plasmodium berghei, deși nu la fel de puternică ca și activitatea multidrumului pelin. P falciparum rezistent a fost demonstrat in vitro.11a

S-a raportat că extractele brute de pelin inhibă alte organisme in vitro sau la animale, inclusiv Trypanosoma brucei, Trichinella spiralis și nematozii.116 Cu toate acestea, extractul brut de pelin a fost ineficient în tratarea infecției cu nematodul Haemonchus contortus.11c-11e.

Extractele in vitro, apoase și etanolice de pelin au inhibat puternic creșterea amebei Naegleria fowleri.12 Cea mai mică concentrație a unui extract de lactonă sesquiterpenică din pelin care a inhibat creșterea amebelor până la 50% sau mai puțin decât cea a martorilor a fost de 31,9 mg/mL, comparativ cu B amphoterim. Aparent, cercetările din India au arătat un efect pentru pelin împotriva Entamoeba histolytica, dar detaliile acestei publicații nu au putut fi obținute.13

Efecte neurologice

Asemănări structurale și biosintetice au fost observate de multă vreme între a- și Ș-tuyonă și tetrahidrocannabinol din Cannabis sativa (marijuana).14 Deși tuyona leagă slab receptorii canabinoizi la animale și receptorii umani in vitro, nu pare să-i activeze.15 De asemenea, uleiul de pelin nu a reușit să aibă activitate semnificativă în această analiză. Pretinsele efecte halucinogene și epileptogene ale Thujone au fost infirmate.15a Un extract de pelin cu etanol de 80% a fost un agonist puternic al receptorilor colinergici muscarinic și nicotinic in vitro.16 Extracte metanolice de pelin la concentrații de 100 până la 200 mg/kg după pierderi semnificative de memorie arterială cerebrală și reducerea semnificativă a pierderilor de memorie arterială motorie. sobolani.16a

P APLICAȚII CLINICE

Pelinul a fost aprobat oficial de Comisia Germană E pentru tratamentul pacienților cu dispepsie, pierderea poftei de mâncare și dischinezie biliară.17 Articolul8 discutat în secțiunea „Farmacologie” care arată că pelinul ar putea crește secrețiile digestive sprijină utilizarea pelinului pentru pierderea poftei de mâncare, deși este necesară o muncă mult mai specifică pentru o dovadă definitivă a eficacității.

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, în boala Crohn, a constatat că extractul de pelin, standardizat la 0,2% până la 0,38% absintină și 0,25% până la 0,52% ulei volatil total (fără tuionă), într-o bază de petale de trandafir, cardamom și gumă de mastic sau ghimbir, previne recăderea mai eficientă (500 mg pe zi)3. săptămâni.17a Toți pacienții au fost renunțați la corticosteroizi după 2 săptămâni de tratament. La o doză de 750 mg de 3 ori pe zi, s-a demonstrat că același extract scade nivelul de TNF-a la pacienții cu boala Crohn pe parcursul a 6 săptămâni.176

Într-un studiu necontrolat, același extract menționat mai devreme, în doză de 600 mg de 3 ori pe zi la 10 pacienți cu nefropatie imunoglobulină A care nu răspunde la medicamentele imunosupresoare, a fost eficient în scăderea proteinuriei și a tensiunii arteriale peste 6 luni.

p DOZAJE

Pelinul este folosit în principal în trei forme - ceai, tinctură și capsule. Uleiul volatil nu trebuie folosit. O doză tipică de ceai este de 1 g (1 până la 2 lingurițe) frunză și floare uscate per cană de apă, înmuiate timp de 10 până la 15 minute.18 Ceaiul trebuie acoperit în timpul înmuiării pentru a reține cât mai mulți constituenți volatili posibil. O ceașcă de ceai se sorbește înainte de masă de trei ori pe zi. Thujona nu este solubilă în apă, astfel încât

extractele apoase din plantă sunt în general sărace în tuyonă. O doză tipică de tinctură este de 0,5 până la 1 ml de 3 ori pe zi amestecată cu

la 4 oz apă, sorbită înainte de mese. O doză tipică de capsulă este de 2 to

g/zi în doze divizate.19

p TOXICITATE

Deși pelinul este atribuit multă toxicitate, acum se pare că acesta este în mare parte rezultatul unei metodologii slabe de cercetare la începutul secolului al XX-lea și al confundării inadecvate a uleiului volatil de pelin și absintului.15a Orice toxicitate atribuită utilizării diferitelor forme de băutură absint nu trebuie confundată cu utilizarea de ceaiuri sau tincturi medicinale. Alfa-tujona este considerată o neurotoxină și un compus convulsivant.20 Beta-tujona, prezentă în cantități mult mai mari în pelin, este în general considerată mult mai puțin toxică.21 La șoareci, a- și Ș-tujona au antagonizat receptorii A acidului y-aminobutiric și au indus convulsii.22 Alfa-tujona a fost un convulsiv mult mai mare în acest studiu. Acest studiu a confirmat descoperirile anterioare conform cărora Thujona este rapid metabolizată de ficat și îndepărtată din organism la animale.23

Un bărbat de 31 de ani care a băut 10 ml de ulei volatil de pelin, crezând în mod eronat că este identic cu absintul, a devenit agitat, belicos și incoerent și a dezvoltat crize tonico-clonice. Insuficiența cardiacă congestivă s-a dezvoltat, în parte din cauza alcalinizării agresive. La șaptesprezece zile de la externare din spital și-a revenit complet.

Aceste efecte nu au fost niciodată documentate să apară la pacienții tratați cu doze rezonabile de extracte medicinale sau de pelin brut. Într-o practică medicală naturistă, au fost identificați nouă pacienți pe o perioadă de 3 ani care au fost tratați cu o formulă amară, inclusiv tinctură de pelin 11%, în general ca tratament pentru dispepsie sau malabsorbție.25 Administrați în doză de 1 linguriță (5 ml) de 3 ori pe zi, pacienții ar fi fost expuși la tinctură de pelin de aproximativ 3 ori pe zi timp de aproximativ 3 luni pe zi, timp de 500 ml de tinctură de pelin. Pentru cei opt pacienți cu date de laborator disponibile, nu au existat dovezi de afectare renală, hepatică sau de altă natură. Un pacient a arătat o îmbunătățire a nivelului seric al enzimelor hepatice în timp ce a luat formula bitter. Niciunul dintre pacienți nu a dezvoltat convulsii sau alte semne sau simptome de neurotoxicitate. Deși retrospectiv, acest studiu a susținut ideea că pelinul în această formă și la această doză este sigur pentru utilizare la adulți ca ajutor digestiv.

Thujona stimulează 5-aminolevulinat sintetaza in vitro, ducând la creșteri mari ale nivelurilor de porfirine.26 Deși pare probabil că nivelurile porfirogene de tuyonă ar putea fi atinse prin consumul unor volume mari de absint, nivelurile de aport de tinctură de pelin sunt mult mai scăzute și este puțin probabil să conducă la astfel de niveluri ridicate. Efectele porfirogene nu au fost documentate clar ca fiind induse de pelin la om, deși tuyona și ierburile care conțin tuyonă, cum ar fi pelinul, ar trebui evitate de către persoanele cu porfirie până când sunt disponibile mai multe informații.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Nu există interacțiuni medicamentoase confirmate pentru pelin. Ar trebui evitată în combinație cu abuzul cronic de etanol din cauza rapoartelor istorice referitoare la absint. Având în vedere dozele mici de tincturi utilizate, aceasta nu ar trebui să reprezinte nicio amenințare pentru sănătate legată de ingestia de etanol. Pelinul poate avea efecte porfirogene sinergice cu alte medicamente care pot induce atacuri porfirice, inclusiv barbituricele, hidantoinele și carbamazepina.

REFERINȚE

Bisset NG, Wichtl M, eds. Medicamente din plante și fitofarmaceutice. Boca Raton, FL: CRC Press; 1994:45-48.

Lawrence BM, ed. Parfumier și aromatizant. Uleiuri esențiale 1992-1994. Arome naturale și materiale parfumate. Carol Stream, IL: Allured Publishing Corporation; 1995:11-14.

Vogt DD. Absinthium: un drog de abuz din secolul al XIX-lea. J Etnofarma- col. 1981;4:337-342.

Vogt DD, Montagne M. Absinthe: în spatele măștii de smarald. Int J Addict. 1982;17:1015-1029.

Haines JD. Absinthe — întoarcerea zânei verzi. J Okla State Med Asoc. 1998;91:406-407.

Tisserand R, Balacs T. Siguranța uleiurilor esențiale: un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995.

Felter HW. Materia eclectică medicală, farmacologie și terapie. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications; 1922, retipărit 1998.

Baumann IC, Glatzel H, Muth HW. Studii privind efectele pelinului (Artemisia absinthium L.) asupra secretiei de bila si suc pancreatic la om. Z Allgemeinmed. 1975;51:784-791.

8a. Calzada F, Arista R, Perez H. Efectul plantelor utilizate în Mexic pentru a trata tulburările gastrointestinale asupra hiperperistalismului indus de cărbune-gumă de salcâm la șobolani. J Etnofarmacol. 2010;128:49-51.

Gilani AH, Janbaz KH. Efectele preventive și curative ale Artemisia absinthium asupra acetaminofenului și hepatotoxicității induse de CCl4. Gen Pharmacol. 1995;26:309-315.

9a. Amat N, Upur H, Blazekovic B. Activitatea hepatoprotectoare in vivo a extractului apos de Artemisia absinthium L. împotriva leziunilor hepatice induse chimic și imunologic la șoareci. J Etnofarmacol. 2010;131:478-484.

Hernandez H, Mendiola J, Torres D și colab. Efectul extractelor apoase de Artemisia asupra culturii in vitro de Plasmodium falciparum. Fitoterapia. 1990;61: 540-541.

Zafar MM, Hamdard ME, Hameed A. Screening-ul Artemisia absinthium pentru efectele antimalarice asupra Plasmodium berghei la șoareci: un raport preliminar. J Etnofarmacol. 1990;30:223-226.

lla. Ramazani A, Sardari S, Zakeri S, et al.

Studiu antiplasmodial și fitochimic in vitro a cinci specii de Artemisia din Iran și activitatea in vivo a două specii. Parazitol Res. 2010;107:593-599.

llb. Nibret E, Wink M. Componente volatile ale a patru extracte din specii de Artemisia etiopiene și activitățile lor antitripanosomale și citotoxice in vitro. Fitomedicina. 2010;17:369-374.

llc. Squires JM, Ferreira JF, Lindsay DS și colab. Efectele extractelor de artemisinina și Artemisia asupra Haemonchus contortus la gerbili (Meriones unguiculatus). Vet Parasitol. 2011;175:103-108.

lld. Caner A, Doskaya M, Degirmenci A, et al. Comparația efectelor Artemisia vulgaris și Artemisia absinthium în creștere în vestul Anatoliei împotriva trichinelozei (Trichinella spiralis) la șobolani. Exp Parasitol. 2008;119:173-179.

11e. Tariq KA, Chishti MZ, Ahmad F, et al. Activitatea antihelmintică a extractelor de Artemisia absinthium împotriva nematodelor ovine. Vet Parasitol. 2009;160: 83-88.

Mendiola J, Bosa M, Perez N, et al. Extractele de Artemisia abrotanum și Artemisia absinthium inhibă creșterea Naegleria fowleri in vitro. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1991;85:78-79.

Tahir M, Khan AB, Siddiqui MMH. Efectul Artemisia absinthium Linn în amebiaza intestinală acută. Prezentat la Conferința de Farmacologie și Simpozionul pe medicamente din plante. New Delhi, India. 15 martie 1991.

del Castillo J, Anderson M, Rubottom GM. Marijuana, absint și sistemul nervos central. Natură. 1975;253: 365-366.

Meschler JP, Howlett AC. Thujona prezintă o afinitate scăzută pentru receptorii canabinoizi, dar nu reușește să evoce răspunsuri canabimimetice. Pharmacol Biochem Behav. 1999;62:473-480.

15a. Padosch SA, Lachenmeier DW, Kroner LU. Absintism: un sindrom fictiv din secolul al XIX-lea cu impact actual. Politica de prevenire a abuzului de substanțe. 2006;1:14.

Wake G, Court J, Pickering A, et al. Activitatea receptorilor de acetilcolină SNC în plantele medicinale europene utilizate în mod tradițional pentru a îmbunătăți memoria defectuoasă.

J Etnofarmacol. 2000;69:105-114.

16a. Bora KS, Sharma A. Efectul neuroprotector al Artemisia absinthium L. asupra ischemiei focale și leziunii cerebrale induse de reperfuzie. J Etnofarmacol. 2010;129:403-409.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, et al, eds. Monografiile complete ale Comisiei E germane: ghid terapeutic pentru medicamente pe bază de plante. Austin, TX: Consiliul botanic american; 1998: 232-233.

17a. Omer B, Krebs S, Omer H, et al. Efectul de economisire a steroizilor al pelinului (Artemisia absinthium) în boala Crohn: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Fitomedicina. 2007;14:87-95.

17b. Krebs S, Omer TN, Omer B. Pelin (Artemisia absinthium) suprimă factorul de necroză tumorală alfa și accelerează vindecarea la pacienții cu boala Crohn - un studiu clinic controlat. Fitomedicina. 2010;17:305-309.

17c. Krebs S, Omer B, Omer TN, et al. Pelin (Artemisia absinthium) pentru nefropatia IgA în stadiu incipient cu răspuns slab: un studiu pilot necontrolat. Am J Rinichi Dis. 2010;56:1095-1099.

Windholz M, Budavari S, Blumetti RF,

et al, eds. Indicele Merck. Rahway, NJ: Merck & Co; 1983.

Ducele JA. Manual de ierburi medicinale. a 2-a ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2002:798-799.

Rezumatul datelor pentru selecția chimică alfa-tujona 546-80-5. Programul Național de Toxicologie. Disponibil online la http://ntp.niehs.nih. gov/?objectid=03DB8C36-E7A1-9889- 3BDF8436F2A8C51F. Accesat 13.10.2011.

Arnold WN. Vincent van Gogh și legătura tujonă. JAMA. 1988;260:3042-3044.

Hold KM, Sirisoma NS, Ikeda T, et al. Alfa-tuyonă (componenta activă a absintului): modularea receptorului de tip A acid gamma-aminobutiric și detoxifiere metabolică. Proc Natl Acad Sci US A. 2000;97:3826-3831.

Hold KM, Sirisoma NS, Casida JE. Detoxifierea alfa- și beta-thujonelor (ingredientele active ale absintului): specificitatea locului și diferențele de specie în oxidarea citocromului p450 in vitro și in vivo. Chem Res Toxicol.

2001;14:589-595.

Weisbord SD, Soule JB, Kimmel PL. Otravă on-line — insuficiență renală acută cauzată de uleiul de pelin achiziționat prin internet. N Engl J Med. 1997;337:825-827.

Heron S, Yarnell E. Analiza retrospectivă a siguranței ierburilor amare cu accent pe Artemisia absinthium L (pelin). J Naturopat Med. 2000;9:32-39.

Bonkovsky HL, Cable EE, Cable JW și colab. Proprietăți porfirogene ale terpenelor camfor, pinen și tuyonă. Biochem Pharmacol. 1992;43:2359-2368.

Artemisia annua (Pelin dulce)

Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG) și Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG)

Artemisia annua (familia: Asteraceae)

Nume comune: pelin dulce, dulce Annie, qing hao

P DESCRIERE GENERALĂ

Genul Artemisia este numit după zeița greacă Artemis, care se pare că a folosit o plantă din gen și i-a dat numele.

p COMPOZIȚIA CHIMĂ

Pelinul dulce conţine mai multe lactone sesquiterpene trioxan, în special artemisinina (cunoscută și sub numele de qinghaosu), dar și deoxiartemisinina, acidul artemisinic și arteannuin-B.1 Acești compuși dau plantei un gust amar distinctiv. O punte de peroxid în artemisinina este vitală în efectele antimalarice ale compusului (Figura 67-1).2 Artemisinina este rapid și ușor redusă la dihidroartemisinină în organism. Dihidroartemisinina pare a fi metabolitul activ al artemisininei și al tuturor derivaților sintetici de artemisinină dezvoltați până în prezent (Figura 67-2).3

Pelinul dulce conţine, de asemenea, o serie de flavonoide.1 Cercetările in vitro sugerează că aceste flavonoide potenţează activitatea antimalarică a lactonelor sesquiterpenice.4

Trei derivați semisintetici ai artemisininei sunt disponibili pe scară largă pentru utilizare: artemeter, artesunat și arteeter.3 Artemether este un Ş-epimer lipofil al dihidroartemisininei și se administrează intramuscular. Artesunatul este un compus hemisuccinat hidrofil administrat oral sau prin injecţie. Arteeterul este un derivat de eter etilic al dihidroartemisininei și este lipofil (Figura 67-3).

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Planta, cunoscută de chinezii antici ca qing hao, a fost recomandată pentru tratamentul febrei încă din anul 341 d.Hr., așa cum este scris în manualul de prescripție pentru urgențe, Zhou Hou Bei Ji Fang de Ge Heng.3 Qing hao a fost prescris în medicina tradițională chineză pentru alte probleme cu cel puţin 500 de ani înainte, pe baza înregistrărilor scrise existente.

Qinghaosu, cunoscut sub numele de artemisinin în Occident, a fost izolat și identificat în qing hao în anii 1970 în China.5 A fost investigat în detaliu și a fost determinat că are o activitate antimalarică excelentă.

FARMACOLOGIE

Efecte antimalarice

Dihidroartemisinina se acumulează de preferință în eritrocite, iar eritrocitele infectate cu malarie se acumulează de 300 de ori mai mult decât eritrocitele neinfectate.6 Deoarece compușii artemisininei activi par să fie transformați toți în dihidroartemisinină in vitro și apoi acționează așa cum sa menționat anterior, toți acești compuși ajung în cele din urmă în eritrocite.

Artemisinina și moleculele înrudite par să acționeze parțial prin generarea de radicali liberi, ducând la deteriorarea membranelor mai multor organisme parazite.7 Acest lucru duce la moartea rapidă a tuturor stadiilor paraziților malariei.8 Deoarece prezența unei punți de peroxid oxidant pare esențială pentru activitatea compușilor artemisininei,

FIGURA 67-1 Artemisinina.

FIGURA 67-2 Dihidroartemisinina.

Artemeter: R=CH3

Arteeter: R=C2H5

Artesunat de sodiu: R=COCH2CH2CO2Na

FIGURA 67-3 Derivați de artemisinină (artesunat, artemeter și arteeter).

ipoteza oxidativă este susținută în continuare. Importanța fierului pentru acest proces este neclară. Unii cercetători sugerează că chelatorii de fier, cum ar fi deferioxamina, cresc de fapt activitatea artemisininei in vitro.9

Compușii artemisininei sunt sinergici cu multe alte medicamente antimalarice, dar nu cu toate. Dozele mici de meflochină și artemisinină au arătat un sinergism clar in vitro față de

Plasmodium falciparum, în timp ce dozele mai mari au arătat efecte aditive.10 Meflochina, clorochina, primachina și tetraciclina au fost toate potențate de artemisinină la șoarecii cu malarie; efectele pirimetaminei, cicloguanilului și antibioticelor sulfonamide au fost toate scăzute.11

Efecte antiparazitare

Pe lângă distrugerea spp. Plasmodium, compușii artemisininei au demonstrat activitate împotriva Schistosoma spp. și Clonorchis sinensis. Numeroase studii pe animale arată că artemeterul și artesunatul pot preveni și vindeca infecțiile cu Schistosoma japonicum, Schistosoma mansoni și Schistosoma haematobium)1'1 Nu este clar dacă artemisinina sau dihidroartemisinina sunt eficiente. Cu toate acestea, artemisinina și diferitele variante semisintetice disponibile au fost toate eficiente în tratarea infecțiilor cu Clonorchis la șobolani fără semne de toxicitate.16

Efecte antineoplazice

Creșterea dovezilor sugerează că compușii artemisininei au o activitate anticanceroasă puternică. Artemisinina și quercetagetina 6,7,3',4'-tetrametil eter, un flavonoid găsit în pelin dulce, ambele au prezentat activitate împotriva mai multor tipuri de tumori in vitro. celulele să devină rezistente la compușii artemisininei.18,20

O combinație de sulfat feros și dihidroartemisinină sa dovedit eficientă în limitarea creșterii fibrosarcoamelor implantate la șobolani.21 Combinația nu pare să provoace efecte adverse. Sulfatul feros sau dihidroartemisinina administrate singure nu au fost eficiente în acest model.

p APLICAȚII CLINICE

Malarie

O meta-analiză a confirmat că artemisinina, dihidroartemisinina, artemeterul, artesunatul și arteeterul sunt puternice, eficiente și sigure la pacienții cu malarie necomplicată, în comparație cu alți agenți antimalaric.22 În cazurile de malarie severă sau cerebrală, acești agenți păreau a fi cel puțin la fel de eficienți ca chinina. întrebare. Trebuie remarcat faptul că cele mai multe studii au fost efectuate în Asia de Sud-Est, o zonă cu o incidență ridicată a malariei multidrogante. Utilizarea abuzivă a artemisininei și a derivaților în sine (în loc să fie cuplată cu alte medicamente și măsuri după cum ar trebui) este asociată cu creșterea rezistenței la acești agenți.24

Două studii necontrolate au investigat eficacitatea unei infuzii de frunze de pelin dulce la pacienți împotriva malariei P. falciparum sau P malariae la două centre din Republica Democratică Congo.25 Pelinul dulce a fost cultivat local în ambele cazuri pentru a încerca să determine eficacitatea și rentabilitatea acestei abordări în Africa. La primul studiu, au participat 22 de voluntari neînsarcinate cu vârsta peste 11 ani, cu febră mai mare de 38°C, dovezi de parazitemie și simptome de malarie. Fiecare a primit câte 1 L dintr-o infuzie de 5

g frunze de pelin dulce în patru doze divizate timp de 5 zile. Cromatografia a arătat că aceasta a furnizat 12 mg de artemisinină total pe zi. Artemisinina are o solubilitate scăzută în apă și acest grad ridicat de extracție poate fi explicat cel mai bine prin prezența compușilor nonartemisinin care îmbunătățesc solubilitatea în apă a artemisininei sau sporind eficacitatea acesteia. Toți pacienții, cu excepția a doi, au raportat eliminarea completă a simptomelor. Cinci dintre acești pacienți au fost de acord să li se verifice zilnic frotiuri de sânge în timpul procesului. Toți cei cinci au prezentat scăderi rapide ale numărului de paraziți din sânge, iar în ziua a patra toți cei cinci pacienți au prezentat eliminarea completă a parazitemiei.

În cel de-al doilea studiu, 48 de paciente neînsarcinate cu vârsta mai mare de 11 ani, toate cu P. falciparum și simptome de malarie, s-au oferit voluntar pentru studiu. Ceaiul a fost preparat prin fierberea a 5 g de frunze de pelin dulce în 1 L de apă timp de 5 minute, rezultând un total de 7,2 mg de artemisinină fiind livrate zilnic timp de 4 zile. În acest grup, 92% au avut eliminarea completă a parazitemiei până la sfârșitul studiului, iar 77% nu au avut simptome. Din cei 11 pacienți (23%) care mai aveau paraziți, doar 2 au prezentat semne de parazitemie. Doisprezece pacienți s-au plâns de greață sau vărsături, sau ambele, în timpul procesului. Doza de artemisinină eliberată în acest studiu a fost substanțial mai mică decât doza zilnică tipică de artemisinină, care este de 500 până la 1.000 mg. Acest lucru sugerează cu tărie că compușii din pelin dulce, în afară de artemisinina, au activitate antimalarică sinergică, îmbunătățesc absorbția artemisininei sau în alte moduri măresc eficacitatea artemisininei.

Nu se știe dacă artemisinina ar funcționa în același mod la persoanele care nu sunt expuse cronic la malarie. Nu există niciun motiv logic pentru care artemisinina ar preveni infecția cu malarie, deoarece atacă o formă a parazitului care se formează după ce apare infecția, deși acest lucru nu pare să fi fost studiat.

Schistosomiaza

Mai multe studii dublu-orb efectuate în China și în Coasta de Fildeș au demonstrat că artemeterul este eficient în reducerea riscului de apariție a schistosomiazei în comparație cu placebo.26,27 Nu este clar dacă artemisinina sau pelinul dulce întreg ar fi, de asemenea, eficace în acest scop, dar studiile sunt justificate.

P DOZARE

Doza istorică de ceai de pelin dulce este de 5 g/1 L apă în trei până la patru doze divizate.20 Doza unei tincturi 1:5 de frunze uscate este dificil de extrapolat deoarece ar putea fi utilizată o concentrație mai mare de etanol (60% până la 70%), ceea ce ar îmbunătăți foarte mult capacitatea solventului de a atrage artemisinina în produsul final. O estimare aproximativă ar fi de 1 până la 3 ml de trei ori pe zi pentru un adult sănătos. Doza obișnuită de artemisinină izolată ca medicament pe bază de prescripție medicală pentru malarie necomplicată este de 500 până la 1000 mg/zi timp de 5 zile.20,28 Alimentele nu pare să afecteze în mod semnificativ absorbția artemisininei.29 Artemisinina și pelinul dulce nu ar

trebui să fie utilizate mai mult de 5 până la 7 zile continuu, deoarece nu mai funcționează în acel moment.

P TOXICITATE

Singurele efecte adverse comune ale utilizării pelinului dulce sunt greața, pierderea poftei de mâncare și amețelile.28 Vărsăturile sunt rare.

Efecte neurotoxice au fost observate la animalele experimentale tratate cu derivați de artemisinină și la un pumn mic de oameni.30 Aceste efecte nu au fost observate în timpul utilizării pelinului dulce întreg sau a extractelor sale. Pelinul dulce trebuie evitat în timpul sarcinii și alăptării până când sunt disponibile mai multe date privind siguranța lui în aceste situații. Derivații de artemisinină au fost frecvent utilizați în siguranță la copii, în special atunci când sunt administrați prin supozitoare.31

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Compușii artemisininei prezintă în general o eliminare mai rapidă a paraziților și o reducere a febrei atunci când sunt combinați cu meflochina decât oricare dintre medicamentele administrate singure, conform unei meta-analize a studiilor clinice.18 Toxicitatea neurologică a meflochinei nu pare să fie modificată prin combinarea cu compușii artemisininei, deși tendința de a induce vărsături severe poate fi ușor diminuată.

Compușii de artemisinină pot fi combinați în siguranță cu doxiciclină și tetraciclină, conform rezultatelor a două studii clinice, deși cel puțin unul dintre aceste studii a sugerat că combinația a fost mai puțin eficientă decât artemeterul combinat cu meflochina.

Artemisinina poate interfera ușor cu sulfadoxină-pirimetamina. Într-un studiu, artemisinina prin ea însăși a condus la eliminarea paraziților nesemnificativ mai rapidă decât artemisinina combinată cu sulfadoxină-pirimetamina.35 Ameliorarea febrei a fost obținută la fel de rapid, iar efectele adverse au fost absente în ambele grupuri. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a determina cu siguranță dacă există vreun efect negativ din combinarea acestor doi agenți.

Sucul de grepfrut crește inițial biodisponibilitatea artemeterului oral, deși nu oprește scăderea inevitabilă a biodisponibilității acestui compus, care apare la administrarea repetată de câteva zile.36

REFERINȚE

Zheng GQ. Terpenoide și flavonoide citotoxice din Artemisia annua. Planta Med. 1994;60:54-57.

Grupul de cercetare cooperativă din China. Studii chimice asupra qinghaosu (artemisină). Pe qinghaosu și derivații săi ca antimalarice. J Tradit Chin Med. 1982;2:3-8.

Hien TT, White NJ. Qinghaosu. Lancet. 1993;341:603-608.

Elford BC, Roberts MF, Phillipson JD, et al. Potențarea activității antimalarice a qinghaosu de către flavonele metoxilate. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1987;81:434-436.

Grupul Coordonator pentru Cercetare privind Structura Qinghaosu. Un nou tip de sesquiterpenă lactonă-qinghaosu. Kexue Tongbao. 1977;22:142.

Gu HM, Warhurst DC, Peters W. Absorbția 3H-dihidroartemisininei de către eritrocitele infectate cu Plasmodium falciparum

in vitro. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1984;78:265-270.

Krungkrai SR, Yuthavong Y. Acțiunea antimalarică asupra Plasmodium falciparum a qinghaosu și artesunat în combinație cu agenți care modulează stresul oxidant. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1987;81:710-714.

Meshnick SR. Antimalaricele artemisinine: mecanisme de acțiune și rezistență. Med Trop (Marte). 1998;58:13-17.

Sibmooh N, Pipitaporn B, Wilairatana P, et al. Efectul artemisininei asupra peroxidării lipidelor și fluidității membranei eritrocitelor în malarie. Biol Pharm Bull. 2000;23:1275-1280.

Bwijo B, Alin MH, Abbas N, et al. Eficacitatea combinațiilor de artemisinină și meflochină împotriva Plasmodium falciparum. Simularea in vitro a farmacocineticii in vivo. Trop Med Int Health. 1997;2:461-467.

Chawira AN, Warhurst DC, Robinson BL, et al. Efectul combinațiilor de qinghaosu (artemisinină) cu medicamente antimalarice standard în tratamentul supresor al malariei la șoareci. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1987;81:554-558.

Le WJ, You JQ, Yang YQ și colab. Studii privind eficacitatea artemeterului în schistosomiaza experimentală. Yao Xue Xue Bao. 1982;17:187-193: [chineză].

Le WJ, You JQ, Mei JY. Efectul chimioterapeutic al artesunatului în schistosomiaza experimentală. Yao Xue Xue Bao. 1983;18:619-621: [chineză].

Xiao S, Tanner M, N'Goran EK și colab. Investigații recente ale artemeterului, un agent nou pentru prevenirea schistosomiazei japonice, mansoni și hematobie. Acta Trop. 2002;82:175-181.

Yang Y, Xiao S, Tanner M și colab. Modificări histopatologice la Schistosoma haematobium juvenil găzduit la hamsterii tratați cu artemeter. Acta Trop. 2001;79:135-141.

Chen RX, Qu ZQ, Zeng MA și colab. Efectul quinhaosu și al derivaților săi asupra Clonorchis sinensis la șobolani. Chin Pharm Bull. 1983;18:410-411.

Zheng GQ. Terpenoide și flavonoide citotoxice din Artemisia annua. Planta Med. 1994;60:54-57.

Singh NP, Lai H. Toxicitatea selectivă a dihidroartemisininei și holotransferrinei față de celulele cancerului de sân uman. Life Sci. 2001;70:49-56.

Efferth T, Dunstan H, Sauerbrey A, et al. Artesunatul anti-malaria este activ și împotriva cancerului. Int J Oncol. 2001;18:767-773.

Sadava D, Phillips T, Lin C, et al. Transferrina învinge rezistența la medicamente la artemisinină în celulele umane de carcinom pulmonar cu celule mici. Cancer Lett. 2002;179:151-156.

Moore JC, Lai H, Li JR și colab. Administrarea orală de dihidro-artemisinină și sulfat feros a retardat creșterea fibrosarcomului implantat la șobolan. Cancer Lett. 1995;98:83-87.

McIntosh HM, Olliaro P. Derivați de artemisinin pentru tratarea malariei necomplicate (Cochrane Review). Biblioteca Cochrane, numărul 3. Oxford, Marea Britanie: Actualizare software; 2002.

McIntosh HM, Olliaro P. Derivați de artemisinin pentru tratarea malariei severe (Revista Cochrane). Biblioteca Cochrane, numărul 3. Oxford, Marea Britanie: Actualizare software; 2003.

Dondorp AM, Nosten F, Yi P, et al. Rezistența la artemisinină în malaria cu Plasmodium falciparum. N Engl J Med. 2009;361:455-467.

Mueller MS, Karhagomba IB, Hirt HM,

et al. Potențialul Artemisia annua L. ca remediu produs local pentru malarie la tropice: aspecte agricole, chimice și clinice. J Etnofarmacol. 2000;73:487-493.

Xiao SH, Booth M, Tanner M. Efectele profilactice ale artemeterului împotriva infecțiilor cu Schistosoma japonicum. Parasitol astăzi. 2000;16:122-126.

Utzinger J, N'Goran EK, N'Dri A, et al. Artemeter oral pentru prevenirea infecției cu Schistosoma mansoni: studiu controlat randomizat. Lancet. 2000;355:1320-1325.

Balint GA. Artemisinina și derivații săi: o nouă clasă importantă de agenți antimalarici. Pharmacol Ther. 2001;90:261-265.

Dien TK, de Vries PJ, Khanh NX și colab. Efectul consumului de alimente asupra farmacocineticii artemisininei orale la subiecții vietnamezi sănătoși. Agenți antimicrobieni Chemother. 1997;41:1069-1072.

Miller LG, Panosian CB. Ataxie și vorbire tulbure după tratamentul cu artesunat pentru malaria falciparum. N Engl J Med. 1997;336:1328.

Krishna S, Planche T, Agbenyega T, et al. Biodisponibilitatea și eficacitatea clinică preliminară a artesunatului intrarectal la copiii din Ghana cu malarie moderată. Agenți antimicrobieni Chemother. 2001;45:509-516.

Looareesuwan S, Viravan C, Vanijanonta S, et al. Studiu randomizat cu meflochină-doxiciclină și artesunat-doxiciclină pentru tratamentul malariei falciparum acute necomplicate. Am J Trop Med Hyg. 1994;50:784-789.

Than M. Date nepublicate obținute de la anchetator, Spitalul General al Serviciilor de Apărare, Myanmar. Citat în McIntosh HM, Olliaro P. Derivați de artemisinin pentru tratarea malariei necomplicate (Cochrane Review) The Cochrane Library, Issue 3. Oxford, UK: Update Software; 2002.

Duarte EC, Fontes CJ, Gyorkos TW, et al. Studiu controlat randomizat de artesunat plus tetraciclină versus tratamentul standard (chinină plus tetraciclină) pentru malaria necomplicată cu Plasmodium falciparum în Brazilia. Am J Trop Med Hyg. 1996;54:197-202.

Tran TH, Arnold K, Nguyen TH și colab. Tratament cu doză unică de artemisinină-meflochină pentru malaria falciparum acută necomplicată. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1994;88:688-691.

van Agtmael MA, Gupta V, van der Graaf CA, et al. Efectul sucului de grepfrut asupra scăderii în funcție de timp a nivelurilor plasmatice de artemeter la subiecții sănătoși. Clin Pharmacol Ther. 1999;66:408-414.

w

Produse apicole - polen, propolis și lăptișor de matcă

Michael T. Murray, ND

P DESCRIERE GENERALĂ

Din punct de vedere istoric, unul dintre cele mai apreciate grupuri de medicamente naturale este cel al polenului de albine, al propolisului și al lăptișorului de matcă.

Polenul de albine provine din celula germinativă masculină a plantelor cu flori. Pe măsură ce albina călătorește din floare în floare, ea fertiliză celula germinativă feminină. Albinele

permit reproducerea a peste 80% din cerealele, fructele, legumele și leguminoasele din lume. Polenul este colectat și adus în stup, unde albinele adaugă enzime și nectar la polen.

Propolisul este substanța rășinoasă colectată de albine din mugurii frunzelor și scoarțele copacilor, în special plopi și conifere. Albinele folosesc propolisul, împreună cu ceara de albine, pentru a construi stupul. Propolisul are activități antimicrobiene care ajută stupul să blocheze virușii, bacteriile și alte organisme.

Laptisorul de matca este o substanta groasa, laptoasa, produsa de albinele lucratoare pentru a hrani matca. Albinele lucrătoare amestecă mierea și polenul de albine cu enzime în glandele gâtului lor pentru a produce lăptișor de matcă. Se crede că lăptișorul de matcă este un supliment nutritiv util datorită dimensiunii, rezistenței, rezistenței și longevității superioare a reginei în comparație cu alte albine.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Mierea este compusă în principal (aproximativ 70%) din zaharuri simple (în principal fructoză, glucoză și maltoză), dar conține și minerale, inclusiv mangan, calciu, fier și sodiu; acizi organici; aminoacizi; vitamine; si enzime.

Polenul de albine este adesea numit „cel mai perfect aliment al naturii” deoarece este o proteină completă (conținând de obicei 10% până la 35% proteine totale), ceea ce înseamnă că conține toți cei opt aminoacizi esențiali și oferă, de asemenea, vitamine B, vitamina C, caroteni, minerale, ADN, ARN, numeroase molecule de flavonoide și hormoni vegetali.

Propolisul și lăptișorul de matcă au calități nutriționale similare cu polenul, dar niveluri considerabil mai mari de diferiți compuși biologic activi.1,2 Lăptișorul de matcă conține aproximativ 12% proteine, 5% până la 6% lipide și 12% până la 15% carbohidrați.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Utilizarea produselor apicole în scopuri medicinale este la fel de veche ca și apicultura în sine. Textele chineze vechi de peste 2000 de ani includ multe mențiuni despre produse apicole. Despre ei a scris și Hipocrate. Mierea era atât de apreciată în timpul romanilor încât era adesea folosită în locul aurului pentru plata impozitelor.

Dintre produsele apicole, propolisul a fost cel mai apreciat ca agent medicinal. Hipocrate a prescris propolis pentru a ajuta la vindecarea rănilor, precum și a ulcerelor externe și interne. Albinele producătoare de propolis erau, de asemenea, înfățișate pe vaze din Egiptul antic, unde semnul albinei era adesea împletit cu titlurile regilor și folosit ca motiv pe ornamentele prezentate ca recompense pentru vitejie. Vechii egipteni considerau albinele și propolisul lor ca sursă a sănătății și vieții eterne. În secolul al XVII-lea, propolisul era un ingredient major al unguentelor vindecătoare în farmacopeea europeană.

FARMACOLOGIE ŞI APLICAŢII CLINICE

Beneficiile pentru sănătate ale produselor apicole sunt mult vestite, dar insuficient cercetate. Există unele suprapuneri în utilizările clinice ale polenului, propolisului și regalului

jeleu. Mai jos este o listă a principalelor utilizări pentru fiecare dintre aceste produse apicole, așa cum este prezentat în Caseta 68-1. Această listă este probabil să crească odată cu cercetarea continuă.

Polenul de albine

S-au făcut puține cercetări asupra polenului de albine, probabil pentru că lipsesc recompense financiare care să justifice o astfel de investiție. Cercetarea care există este limitată, dar impresionantă. De exemplu, studiile la animale arată că polenul poate promova creșterea și dezvoltarea; protejează împotriva radicalilor liberi și a daunelor oxidative; și protejează împotriva efectelor radiațiilor dăunătoare, precum și a expunerii toxice la solvenți chimici.3-5 S-a demonstrat, de asemenea, că un extract de polen produce o îmbunătățire semnificativă a simptomelor menopauzei (dureri de cap, incontinență urinară, uscăciune vaginală care scădea vitalitatea) în studiile dublu-orb.

Propolis

Utilizarea principală a propolisului a fost în îmbunătățirea sistemului imunitar și infecții. Propolisul are activitate antimicrobiană inerentă care protejează blocul stupului de viruși, bacterii și alte organisme. Propolisul a demonstrat o activitate antimicrobiană considerabilă în studiile in vitro.8'10 Propolisul stimulează, de asemenea, sistemul imunitar, conform studiilor preliminare la om.11,12 Studiile in vitro și pe animale au arătat, de asemenea, că propolisul exercită unele proprietăți antioxidante, de protecție hepatică, antiinflamatoare și anticancerigene.13'17.

O utilizare cheie a propolisului este protecția împotriva și scurtarea duratei răcelii comune. Un studiu preliminar uman a raportat că extractul de propolis (PE) a redus infecțiile respiratorii superioare la copii.11 Într-un studiu dublu-orb pe 50 de pacienți cu răceală comună, grupul care a luat PE a devenit lipsit de simptome mult mai repede decât grupul placebo.18

O altă posibilă aplicare a propolisului este în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale precum boala Crohn și colita ulceroasă. Un articol anecdotic a descris un caz interesant de colită ulceroasă care a răspuns la terapia cu propolis.19 Autorul a sugerat că proprietățile antimicrobiene și antiinflamatorii ale

CASETA 68-1 Aplicații clinice pentru produse apicole

Polenul de albine

Alergii

Suport antioxidant

Îmbunătățirea energiei

Simptome de menopauză

Sprijin pentru chimioterapie și radioterapie

Propolis

Răceală comună

Infecții gastrointestinale

Creșterea imunității

Antiinflamator local

Infecții ale tractului respirator superior

Vaginită

Laptisor de matca

Niveluri crescute de colesterol

Propolisul pentru creșterea energiei ar putea fi de valoare în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale.

Proprietățile antimicrobiene ale propolisului pot ajuta, de asemenea, la protejarea împotriva infecțiilor parazitare din tractul gastrointestinal. Un studiu preliminar la copii și adulți cu giardioză a arătat o rată de 52% a eliminării cu succes a paraziților la copii și o rată de 60% la adulți la cei cărora li s-a administrat PE (cantitate neindicată).20 Cu toate acestea, aceste rezultate nu sunt la fel de impresionante ca cele obținute cu medicamentele convenționale utilizate împotriva giardiozei, așa că propolisul nu trebuie utilizat singur pentru această afecțiune fără consultarea prealabilă a unui medic.

Propolisul poate avea efect și în infecțiile vaginale. Într-un studiu, 97 de tulpini de drojdie vaginală au fost evaluate pentru susceptibilitatea la nistatină și PE. Toate drojdiile testate au fost inhibate de concentrații scăzute de PE (maxim 393,19 mcg/mL din conținutul total de flavonoide), inclusiv un izolat rezistent la nistatin, indiferent de condițiile clinice ale femeilor și speciile de drojdie izolate21.

În cele din urmă, una dintre componentele cheie ale propolisului, esterul fenetilic al acidului cafeic s-a dovedit că exercită modularea selectivă a receptorului de estrogen.22 Această acțiune, împreună cu inhibarea semnalizării activate de factorul nuclear activator al receptorului-ligand KB (RANKL), a implicat că ar putea fi un agent eficient împotriva osteoporozei. RANKL este esențial pentru diferențierea, activarea și supraviețuirea osteoclastelor. Concentrațiile scăzute de ester fenetilic al acidului cafeic (<1 mcM) au inhibat dependent de doză osteoclastogeneza indusă de RANKL în culturile de macrofage de

celule și măduvă osoasă, precum și scăderea capacității osteoclastelor umane de a resorbi osul.23

Laptisor de matca

Unele cercetări asupra lăptișorului de matcă au descoperit un efect de scădere a colesterolului. Mai exact, au fost publicate 11 studii umane, dintre care 8 au fost dublu-orb.24,25 Din cele șapte studii dublu-orb, doar trei au folosit un preparat oral. În celelalte patru studii a fost utilizată o formă injectabilă. Rezultatele unei analize detaliate a studiilor dublu-orb au indicat că, în cazul preparatelor orale, în ciuda deficiențelor în proiectarea studiilor și a lipsei de standardizare cu preparatele comerciale utilizate, lăptișorul de matcă a scăzut nivelul colesterolului total cu aproximativ 14% la pacienții cu creșteri moderate până la severe ale nivelului de colesterol din sânge (valori inițiale variind de la 210 la 325 mg/dL). Rezultate chiar mai bune pot fi observate atunci când utilizați produse cu lăptișor de matcă de calitate superioară.

p DOZAJE

Polen de albine: de obicei 1 până la 3 linguri pe zi

Propolis: 100 până la 500 mg de trei ori pe zi

Laptisor de matca: 50 pana la 250 mg de laptisor de matca de una sau doua ori pe zi

p TOXICITATE

Reacțiile alergice sunt cele mai frecvente efecte secundare. Dacă există o alergie cunoscută la conifere și plopi, trebuie evitată utilizarea produselor apicole. Reacțiile alergice pot varia de la ușoare (de exemplu, tulburări gastrointestinale ușoare) la severe (de exemplu, astm, anafilaxie [șoc], sângerare intestinală, chiar deces la persoanele care sunt extrem de alergice la produsele apicole).26

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Nu se cunosc interacțiuni medicamentoase.

REFERINȚE

Brusture GA. Revizuirea proprietăților biologice și a toxicității propolisului de albine (propolis). Food Chem Toxicol. 1998;36:347-363.

Hove SR, Dimick PS, Benton AW. Compoziție de lăptișor de matcă proaspăt recoltat și comercial. J Apic Res. 1985;24:52-61.

Qian B, Zang X, Liu X. Efectele polenului de albine asupra peroxizilor lipidici și a răspunsului imun la șoarecii îmbătrâniți și malnutriți. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 1990;15: 301-303:319: [chineză].

Xie Y, Wan B, Li W. Efectul polenului de albine asupra nutriției materne și a creșterii fetale. Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.

1994;25:434-437: [chineză].

Ceglecka M, Wojcicki J, Gonet B, et al. Efectul extractelor de polen asupra otrăvirii prelungite a șobolanilor cu solvenți organici. Phytother Res. 1991;5:245-249.

Szanto E, Gruber D, Sator M, et al. Studiu controlat cu placebo al melbroziei în tratamentul simptomelor climaterice. Wien Med Wochenschr. 1994;144:130-133: [germană].

Einer-Jensen N, Zhao J, Andersen KP, et al. Cimicifuga și Melbrosia nu au efecte estrogenice la șoareci și șobolani. Maturitas. 1996;25:149-153.

Tosi B, Donini A, Romagnoli C, et al. Activitatea antimicrobiană a unor extracte comerciale de propolis preparate cu diferiți solvenți. Phytother Res. 1996;10:335-336.

Dobrowolski JW, Vohora SB, Sharma K și colab. Studii antibacteriene, antifungice, antiamibice, antiinflamatorii și antipiretice asupra produselor apicole cu propolis.

J Etnofarmacol. 1991;35:77-82.

Tichy J, Novak J. Detectarea antimicrobienelor în produsele apicole cu activitate împotriva streptococilor viridans. J Complement Altern Med. 2000;6:383-389.

Bratter C, Tregel M, Liebenthal C, et al. Eficacitatea profilactică a propolisului pentru imunostimulare: un studiu pilot clinic. Forsch completat. 1999;6: 256-260: [germană].

Crisan I, Zaharia CN, Popovici F, et al. Extract natural de propolis NIVCRISOL în tratamentul rinofaringitei acute și cronice la copii. Rom J Virol. 1995;46:115-133.

Pascual C, Gonzalez R, Torricella RG. Acțiunea de captare a extractului de propolis împotriva radicalilor de oxigen. J Etnofarma- col. 1994;41:9-13.

Lin SC, Lin YH, Chen CF, și colab. Efectele hepatoprotectoare și terapeutice ale extractului de propolis etanol asupra leziunilor hepatice cronice induse de alcool. Am J Chin Med. 1997;25:325-332.

Khayyal MT, El-Ghazaly MA, El-Khatib AS. Mecanisme implicate în efectul antiinflamator al extractului de propolis. Drugs Exp Clin Res. 1993;19:197-203.

Mirzoeva OK, Calder PC. Efectul propolisului și al componentelor sale asupra producției de eicosanoid în timpul răspunsului inflamator. Prostaglandine Leukot Essenti acizi grași. 1996;55:441-449.

Choi YH, Lee WY, Nam SY, et al. Apoptoza indusă de propolis în linia celulară de carcinom hepatocelular uman. Int J Mol Med. 1999;4:29-32.

Szmeja Z, Kulczynski B, Sosnowski Z, et al. Valoarea terapeutică a flavonoidelor în infecțiile cu rinovirus. Otolaringol Pol. 1989;43:180-184: [poloneză].

Golan R. Propolis. Scrisoare Townsend pentru medici. Vol. 215, 66-8, iunie 2001.

Miyares C, Hollands I, Castaneda C, et al. Studiu clinic cu un preparat pe bază de propolis „propolisina" în giardioza umană. Acta Gastroenterol Latinoam. 1988;18:195-201: [spaniolă].

Dalben-Dota KF, Faria MG, Bruschi ML,

et al. Activitatea antifungică a extractului de propolis împotriva drojdiilor izolate din exsudatele vaginale. J Complement Altern Med. 2010;16:285-290.

Jung BI, Kim MS, Kim HA, et al. Esterul fenetilic al acidului cafeic, o componentă a propolisului de stup, este un nou modulator selectiv al receptorilor de estrogen. Phytother Res. Februarie 2010;24(2):295-300.

Ang ES, Pavlos NJ, Chai LY, et al. Esterul fenetilic al acidului cafeic, o componentă activă a propolisului de albine, atenuează osteoclastogeneza și resorbția osoasă prin suprimarea activității NF-kappaB și NFAT induse de RANKL. J Cell Physiol. 2009;221:642-649.

Vittek J. Efectul lăptișorului de matcă asupra lipidelor serice la animalele experimentale și oamenii cu ateroscleroză. Experienta. 1995;51:927-935.

Guo H, Saiga A, Sato M, et al. Suplimentarea cu lăptișor de matcă îmbunătățește metabolismul lipoproteinelor la om. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2007;53:345-348.

Greenberger PA, Flais MJ. Reacție anafilactică indusă de polen de albine la un subiect sensibilizat fără să știe. Ann Alergy Astm Immunol. 2001;86: 239-242.

Beta-caroten și alți carotenoizi

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Carotenoizii reprezintă cel mai răspândit grup de pigmenți naturali din natură. Sunt un grup foarte colorat (roșu și galben) de compuși liposolubili, compus din hidrocarburi (caroteni) și derivații lor oxigenați (oxicarotenoide sau xantofile). Structura carotenoidală de bază constă din opt unități izoprenoide cu o serie de legături duble conjugate. Toate organismele fotosintetice, fie că sunt bacterii sau plante, conțin pigmenți carotenoizi. Acești compuși nu numai că funcționează ca pigmenți auxiliari în fotosinteză, dar joacă și un rol crucial în

protejarea organismului sau a plantei împotriva fotosensibilizării de către propria sa clorofilă.

Au fost caracterizați peste 600 de carotenoizi, dar se crede că doar aproximativ 30 până la 50 au activitate de vitamina A, iar aproximativ 20 se găsesc în plasma și țesuturile umane. Activitatea biologică a unui carotenoid a fost considerată istoric sinonim cu activitatea corespunzătoare a vitaminei A. Beta-carotenul a fost numit cel mai activ dintre carotenoizi datorită activității sale mai mari a provitaminei A (Figura 69-1). Cu toate acestea, cercetările recente sugerează că această funcție a carotenoizilor a fost supraaccentuată, deoarece s-a descoperit că aceștia prezintă multe alte activități fiziologice importante. Pentru ca un carotenoid să aibă activitate de vitamina A, trebuie să aibă un inel Ș-ionon nealterat cu un lanț lateral de polienă atașat care conține 11 atomi de carbon. În schimb, apocarotenoidele sunt compuși care au fost scurtați prin îndepărtarea a cel puțin unui capăt al moleculei dincolo de o locație desemnată (de exemplu, Ș-Apo-8'-carotenal a fost scindat la carbonul 8'). Apocarotenele și xantofilele au activitate redusă sau nu au vitamina A, dar multe s-au dovedit a avea beneficii antioxidante și fiziologice semnificative.1-3 De asemenea, aproximativ 25% dintre albii nu convertesc Ș-carotenul în vitamina A.

p SURSE ALIMENTARE

Printre cele mai bogate surse de caroteni se numără legumele cu frunze verzi. Carotenoizii din plantele verzi se găsesc în cloroplastele cu clorofilă, de obicei în complexe cu o proteină sau lipidă. Beta-carotenul este forma predominantă în majoritatea frunzelor verzi. În general, cu cât este mai mare intensitatea culorii verzi, cu atât este mai mare concentrația de Ș-caroten. Fructele și legumele de culoare portocalie (de exemplu, morcovi, caise, mango, igname, dovleac) au de obicei concentrații mai mari de carotenoide de provitamina A, conținutul de provitamina A fiind din nou paralel cu intensitatea culorii. Legumele galbene au concentrații mai mari de xantofile și, prin urmare, o activitate mai scăzută a provitaminei A. În fructele și legumele portocalii și galbene, concentrațiile de Ș-caroten sunt mari, dar de obicei predomină alți carotenoizi de provitamina A. Legumele și fructele roșii și violete, cum ar fi roșiile, varza roșie, fructele de pădure și prunele conțin porții mari de pigmenți inactivi cu vitamina A, inclusiv flavonoide. Leguminoasele, cerealele și semințele sunt, de asemenea, surse importante de carotenoizi. Carotenoizii se găsesc, de asemenea, în diverse alimente de origine animală, cum ar fi somonul și alți pești, gălbenușurile de ou, crustacee, lapte și carne de pasăre. Carotenoizii sunt, de asemenea, frecvent adăugați în alimente ca coloranți. Tabelul 69-1 enumeră carotenoizii cu activitate a provitaminei A găsite în sursele alimentare comune, în timp ce tabelul 69-2 enumeră câțiva carotenoizi importanți care nu au activitate de vitamina A. Structurile a două dintre acestea, licopenul și zeaxantina, sunt ilustrate în figurile 69-2 și 69-3.

Conform unei analize detaliate a nivelurilor de carotenoizi din 120 de fructe și legume, licopenul se găsește în puține.4 Tabelul 69-3 enumeră alimentele care au conținut licopen. Aceste valori indică faptul că nivelurile de licopen sunt reținute în procesarea alimentelor.

FIGURA 69-1 Beta-caroten.

TABELUL 69-1 Provitamina A Carotenoide și surse alimentare

TABELUL 69-2 Carotenoizi non-provitamina A și surse alimentare

FIGURA 69-2 Licopen.

FIGURA 69-3 Zeaxantina.

TABELUL 69-3 Conținutul de licopen al alimentelor obișnuite

P METABOLISMUL

Absorbţie

Se ştie că diverşi factori influenţează eficacitatea de absorbţie a vitaminei A şi a carotenoizilor. Deşi retinolul nu necesită acizi biliari pentru a ajuta absorbţia, carotenoizii o fac. Alţi factori care afectează absorbţia vitaminei A şi a carotenoizilor includ următorii:

Prezența grăsimilor, proteinelor și antioxidanților în alimente

Prezența bilei și a unui complement normal de enzime pancreatice în lumenul intestinal

Integritatea celulelor mucoasei

Eficiența de absorbție a vitaminei A dietetice este de obicei destul de mare (80% până la 90%), cu doar o ușoară reducere a eficienței la doze mari. În schimb, eficiența de absorbție a Ș-carotenului este mult mai scăzută (40% până la 60%) și scade rapid odată cu creșterea dozelor.1-3 Suplimentele de caroten sunt absorbite mai bine decât carotenii din alimente.5

Furnizarea numai de Ș-caroten, fie natural sau sintetic, poate exercita un efect dăunător asupra absorbției altor caroten. De exemplu, s-a demonstrat că suplimentarea cu Ș-caroten inhibă absorbția luteinei.6 Studiile la oameni au arătat că, cu suplimentarea cu Ș-caroten, absorbția luteinei poate scădea cu mai mult de 50%.7 Interesant este că absorbția luteinei din legume este de cinci ori mai mare decât cea a Ș-carotenului88.

Transformarea mucoasei intestinale

După cum sa menționat mai devreme, dintre cei peste 600 de carotenoizi care au fost destul de bine caracterizați, se crede că doar aproximativ 30 până la 50 au activitate provitamina A. Cu toate acestea, carotenoizii furnizează cea mai mare parte a vitaminei A din dietă. Conversia carotenului de provitamina A în vitamina A depinde de diverși factori9:

Statutul proteic

Hormonii tiroidieni

Zinc

Vitamina C

Conversia scade pe măsură ce aportul de caroten crește și când nivelurile serice de retinol sunt adecvate.10 Inițial se credea că beta-carotenul și alți caroteni de provitamina A sunt scindați de caroten dioxigenaza la dubla legătură 15,15’, care ar produce două molecule de aW-trans retinian. Cu toate acestea, credința actuală este că enzima dioxigenază atacă nespecific oricare dintre legăturile duble ale Ș-carotenului, ducând la formarea unui

TABELUL 69-4 Distribuția carotenoidelor la unii oameni

Țesuturi (miligrame pe kilogram)

apo-Ș-carotenal sau retinian corespunzător.11 Apocarotenalul format poate fi fie degradat la retinian, fie absorbit. Retina formată este apoi transformată în retinol de către retinaldehida reductază.

Carotenoidele de provitamina A neclivate, apocarotenoidele și carotenoidele care nu sunt provitamina A, cum ar fi retinolul, sunt transportate în chilomicră.

Transport, depozitare și excreție

Nu există proteină purtătoare specifică în plasmă pentru carotenoizi. Acești compuși sunt transportați în mod obișnuit în plasma umană în asociere cu lipoproteinele plasmatice, în special de către lipoproteinele de joasă densitate (LDL). În consecință, pacienții cu niveluri ridicate de colesterol seric sau LDL tind să aibă niveluri ridicate de caroten seric. Concentrațiile găsite în plasmă reflectă de obicei concentrația alimentară, Ș-carotenul cuprinzând de obicei doar 20% până la 25% din nivelul total de caroten seric.12

Licopenul este cel mai predominant carotenoid din plasma umană, reprezentând mai mult de 50% din carotenoizii din serul uman. Datorită naturii sale lipofile, licopenul se concentrează în fracțiile LDL și lipoproteine cu densitate foarte scăzută și nu în fracțiile lipoproteice cu densitate mare (HDL) ale colesterolului seric. Interesant este că, deși trans-licopenul constituie izomerul predominant în sursele alimentare, în plasma umană 50% din totalul licopenului a fost găsit ca izomeri cis. Nu este încă clar dacă acest lucru se datorează izomerizării in vivo sau absorbției preferențiale a cis-licopenului. Se cunosc puține lucruri despre metabolismul in vivo al licopenului.

Carotenii pot fi stocați în țesutul adipos, ficat, alte organe (suprarenalele, testiculele și ovarele au cele mai mari concentrații) și piele (Tabelul 69-4). Depunerea în piele duce la carotenodermie. Aceasta este o stare benignă (și probabil benefică). Cu toate acestea, carotenodermia care nu este direct atribuită aportului alimentar sau suplimentării poate indica o deficiență a unui factor de conversie necesar (de exemplu, zinc, hormon tiroidian, vitamina C sau proteine).

F ROLURI FIZIOLOGICE

Activitate antioxidantă

În general, carotenii exercită o activitate antioxidantă semnificativă, în timp ce activitatea antioxidantă a vitaminei A este relativ minoră.13 Cu toate acestea, acțiunile sale antioxidante sunt specifice prin faptul că sunt implicați în principal în captarea oxigenului molecular singlet și într-o măsură mult mai mică a radicalilor peroxil. Eficacitatea diferiților carotenoizi pentru stingerea fizică este legată de numărul de duble legături conjugate prezente în moleculă care determină cel mai scăzut nivel de energie triplet al acestora. Cel mai eficient carotenoid de stingere a oxigenului singlet este licopenul carotenoid cu inel deschis.

Se crede că activitatea antioxidantă a carotenilor este responsabilă pentru efectele lor anticancerigene. Deoarece îmbătrânirea este asociată cu deteriorarea radicalilor liberi, s-a dezvoltat o ipoteză conform căreia carotenii pot proteja și împotriva îmbătrânirii. Dovezile par să susțină această ipoteză. Se pare că conținutul de carotenoizi din țesut este factorul cel mai semnificativ în determinarea potențialului maxim de durată de viață (MLSP) al speciilor de mamifere (r = 0,835 pentru 12 specii de mamifere și numai pentru primate, r = 0,939).14 De exemplu, MLSP uman de aproximativ 90 de ani se corelează cu un nivel seric/caroten de 30 mg, cum ar fi alte primate/caroten L3005. maimuța rhesus, au un MLSP de aproximativ 34 de ani, corelând cu un nivel de caroten seric de 6 până la 12 mg/dL.

Deși Ș-carotenul a primit cea mai mare atenție, mulți caroteni care au o activitate scăzută sau nu au vitamina A exercită o protecție mult mai mare în comparație cu Ș-carotenul. De exemplu, Ș-carotenul generează vitamina A mult mai eficient decât a-carotenul, dar a-carotenul este cu aproximativ 38% mai puternic ca antioxidant și de 10 ori mai eficient în suprimarea cancerului de ficat, piele și plămâni la animale în comparație cu Ș-caroten.15 Chiar mai puternice sunt licopenul, luteina și astaxantină. stingerea cu oxigen singlet a

carotenoidelor studiate până acum.22 Activitatea sa este aproximativ dublă față de Ş-carotenul. În plus, licopenul exercită efecte anticancer și mai impresionante.17,18

Pentru a evalua rolul licopenului ca factor de protecție în cancerele tractului digestiv, a fost efectuat un studiu caz-control în nordul Italiei, unde consumul de roșii este mare, dar și eterogen, deoarece unii oameni mănâncă multe roșii, în timp ce alții mănâncă puține, dacă nu există. Roșiile sunt un aliment perfect de studiat, deoarece sunt destul de bogate în licopen, dar au un conținut scăzut de caroten.

Datele au fost obținute dintr-o serie de studii efectuate în spitale asupra diferitelor tipuri de cancer ale tractului digestiv din 1985 până în 1991.23 Frecvența consumului de roșii crude a fost împărțită în patru niveluri: mai puțin de două; trei până la patru; patru; cinci până la șase; și mai mult de șapte porții pe săptămână. Rezultatele au arătat un model consistent de protecție prin consumul ridicat de roșii crude în toate locurile canceroase examinate ale tractului digestiv. Gradul de protecție a fost similar, dar ceva mai marcat decât cel oferit de studiile de legume și fructe verzi efectuate în aceleași zone. Rezultatele au susținut concluziile altor cercetători care au descoperit, de exemplu, o reducere cu 40% a riscului de cancer esofagian prin simpla consumare a unei porții de roșii crude pe săptămână și o rată redusă cu 50% pentru cancerele de toate localitățile în rândul americanilor în vârstă care raportează un aport ridicat de roșii. Aceste rezultate sugerează că creșterea nivelului alimentar de licopen poate fi un protector semnificativ împotriva cancerului.17,18

Sistemul imunitar

Carotenii au demonstrat efecte semnificative în îmbunătățirea funcției imunitare. Unele dintre aceste efecte sunt probabil legate de capacitatea de a preveni involuția timică indusă de stres, precum și de a promova creșterea și funcționarea timusului și de a crește acțiunea stimulatoare a interferonului asupra sistemului imunitar.24 Interferonul este un compus puternic de îmbunătățire a sistemului imunitar care joacă un rol central în protecția împotriva infecțiilor virale.

Reproducere

Se pare că beta-carotenul are un efect specific asupra fertilității, diferit de rolul său ca precursor al vitaminei A.25'27 În studiile nutriționale bovine, vacile hrănite cu Ş-caroten — dietele cu deficit de Ş-caroten au prezentat întârziere și o creștere a numărului de chisturi foliculare și luteale.25,26. activitatea de clivaj se modifică odată cu ciclul ovulației, cea mai mare activitate având loc în etapa de midovulație. S-a speculat că trebuie menținut un raport adecvat dintre caroten și retinol pentru a asigura funcționarea corectă a corpului galben.

Deoarece corpul galben produce progesteron, funcția inadecvată a corpului galben ar putea avea efecte dăunătoare semnificative. Funcția secretorie inadecvată a corpului galben este una dintre trăsăturile caracteristice ale ciclurilor menstruale infertile sau neregulate, sau ambele.28 În plus, un raport crescut estrogen-progesteron a fost implicat în diferite afecțiuni clinice, inclusiv chisturi ovariene, sindromul de tensiune premenstruală, boala

fibrochistică a sânului și cancerul de sân administrat în mod semnificativ la reducerea semnificativă a incidenței co-sânului. chisturile ovariene (42% în grupul martor față de 3% în grupul Ș-caroten), poate avea un efect similar la om.26,27 O altă afecțiune bovină care a beneficiat de creșterea nivelului alimentar de Ș-caroten a fost mastita chistică.28 Aparent crescătorii de lactate au o apreciere mai mare a Ș-carotenului decât mulți nutriționiști. Desigur, există motive financiare semnificative, deoarece pierderea monetară anuală din mastita bovină în Statele Unite a fost estimată la 1,5 până la 2 miliarde de dolari, iar chisturile ovariene reprezintă cauza majoră a infertilității la bovine.

Fotoprotecție

Procesele foto-oxidative joacă un rol în patologia țesuturilor expuse la lumină, inclusiv a ochiului și a pielii. Degenerescenta maculara legata de varsta afecteaza macula lutea a retinei, zona cu acuitate vizuala maxima. Este o cauză majoră a orbirii ireversibile în rândul vârstnicilor din Statele Unite. Pigmenții maculari protejează împotriva proceselor foto-oxidative, care pot fi legate de activitățile antioxidante ale carotenoizilor maculari sau de efectele lor de filtrare a luminii. Deși luteina și zeaxantina sunt responsabile de colorarea maculei galbene, nici licopenul, a-carotenul sau Ș-carotenul nu se găsesc în acest țesut. Suplimentarea cu luteină s-a dovedit deosebit de benefică în oferirea de protecție împotriva degenerescentei maculare, precum și în îmbunătățirea acuității vizuale în stadiile incipiente ale bolii.18,19 În ceea ce privește protejarea pielii împotriva daunelor oxidative, deși aplicațiile clinice s-au concentrat pe Ș-caroten, licopenul pare deosebit de potrivit pentru această aplicație.17

Forme comerciale

Pe piață sunt șase surse primare de caroteni:

Sintetic aW-trans Ș-caroten

Beta- și a-caroten din algele Dunaliella

Mix de caroteni din ulei de palmier

luteină

Licopen

Astaxantina

Dintre cele trei surse de Ș-caroten, carotenii amestecați din carotenii din ulei de palmier par a fi cea mai bună formă (Tabelul 69-5).

Carotenii din uleiul de palmier par să ofere o protecție antioxidantă mult mai bună. Complexul de caroten din uleiul de palmier oglindește îndeaproape modelul din alimentele bogate în caroten. În special, spre deosebire de versiunea sintetică, care oferă doar

configurația trans a Ș-carotenului, sursele naturale de caroten furnizează Ș-caroten atât în configurație trans cât și cis:

60% Ș-caroten (atât izomeri trans și cis)

34% a-caroten

3% y-caroten

3% licopen

Carotenii din uleiul de palmier sunt absorbiți de aproximativ 4 până la 10 ori mai bine decât Ș-carotenii sintetici all-trans.30'33 S-a dovedit, de asemenea, că carotenii din Dunaliella sunt bine absorbiți.34 Preocupările larg răspândite de sănătate cu privire la utilizarea „uleiuri tropicale” precum palmierul și nuca de cocos nu se aplică produselor cu caroten extrase din uleiul de palmier, deoarece conținutul de grăsime este minim. În plus, adevărata problemă cu uleiul de palmier apare atunci când este procesat (adică, parțial hidrogenat).

Luteina este utilizată în principal pentru degenerescenta maculară19,20 (vezi capitolul 187), în timp ce licopenul se conturează ca un caroten apreciat pentru protecția împotriva cancerului și a bolilor cardiovasculare. Astaxantina este promovată pentru capacitatea sa de a preveni deteriorarea oxidativă a sistemului cardiovascular, precum și pentru capacitatea sa de a se transfera prin bariera hematoencefalică pentru a ajuta la protejarea împotriva neurodegenerării și degenerescenței maculare.21,35.

P APLICAȚII CLINICE

Prevenirea cancerului

Cele mai multe studii epidemiologice au demonstrat o corelație inversă puternică între aportul alimentar de caroten și diferite tipuri de cancer, în special cele care implică țesuturi epiteliale (de exemplu, plămâni, piele, colul uterin, tractul gastrointestinal).

39

activitate anticancerigenă.39

Deși nu există niciun argument că o dietă bogată în caroteni protejează împotriva cancerului, marea întrebare este: „Poate suplimentarea cu Ș-caroten să reducă riscul de cancer?” Răspunsul pare să fie că suplimentarea sintetică cu Ș-caroten nu. Trei rapoarte foarte mediatizate despre studiile de prevenire a cancerului care includ Ș-caroten sintetic all-trans în grupuri cu risc ridicat au produs rezultate negative. Aruncați o privire atentă la fiecare dintre aceste studii este importantă pentru a vă ajuta să puneți lucrurile în perspectivă.

Prevenirea cancerului cu alfa-tocoferol, beta-caroten

Grupul de studiu

Populația acestui studiu a fost de 29.000 de bărbați din Finlanda care au fumat și au băut alcool.40 Bărbaților li s-a administrat Ş-caroten (20 mg/zi) sau vitamina E, sau ambele. Rezultatele acestui studiu au indicat o creștere cu 18% a cancerului pulmonar în grupul Ş-caroten. Acest rezultat nu a fost total neașteptat, deoarece studiile la primate au demonstrat că atunci când animalele au fost hrănite cu alcool și Ş-caroten, acestea au experimentat o creștere a leziunilor hepatice ca urmare a daunelor oxidative.41 Alți cercetători au subliniat că Ş-carotenul este susceptibil la daune oxidative. compuși care cauzează cancer, subliniind importanța de a se baza pe alimente și pe un spectru mai larg de sprijin nutrițional antioxidant. Adăugând un sprijin acestei afirmații este faptul că grupul care a primit atât Ş-caroten, cât și vitamina E nu a prezentat o creștere a cancerului. În grupul care nu a primit suplimente de Ş-caroten, a existat un efect protector puternic al nivelurilor alimentare ridicate de Ş-caroten și caroten din sânge împotriva cancerului pulmonar. În total, aceste date sugerează cu tărie că protecția oferită de Ş-caroten este evidentă numai atunci când sunt furnizați alți nutrienți antioxidanti importanți și este posibil să nu fie furnizate de formele sintetice.

Studiu de eficacitate a carotenului și retinolului

Al doilea studiu care raportează rolul Ş-carotenului într-un grup cu risc ridicat este Caroten and Retinol Efficacy Trial (CARET).44 Acest studiu a inclus peste 18.000 de bărbați și femei fumători din SUA și lucrători cu azbest. A fost oprită cu 21 de luni prematur în ianuarie 1996, după ce 4 ani de intervenție au indicat că suplimentarea cu Ş-caroten (30 mg/zi) a crescut cancerul pulmonar cu 28% și decesele totale cu 17%. Deși acest lucru pare dramatic, o privire mai atentă asupra numerelor și procentelor le pune într-o perspectivă adecvată. În rândul fumătorilor activi, riscul de cancer pulmonar în timpul studiului CARET a fost de 5 la 1000. Creșterea de 28% constatată cu suplimentarea cu Ş-caroten a crescut acest număr la aproximativ 6 la 1000.44

Interesant este că, din nou, în grupul care nu a luat Ş-caroten, cea mai scăzută rată de cancer a fost găsită în rândul persoanelor cu cele mai mari niveluri de Ş-caroten în sânge, iar la foștii fumători, suplimentarea cu Ş-caroten a redus riscul de cancer cu 20%.

Studiul de sănătate a medicului

Physician's Health Study a fost compus din 22.071 de medici de sex masculin din SUA care au luat fie 50 mg de Ş-caroten, fie un placebo la două zile timp de 12 ani. Rezultatele nu au demonstrat niciun efect semnificativ – pozitiv sau negativ – asupra cancerului sau bolilor cardiovasculare, chiar și în grupul (11%) care a fumat.45

Comentarii generale asupra studiilor „negative".

Deși cercetările științifice sunt clare că dietele bogate în antioxidanți protejează împotriva multor tipuri de cancer, datele nu sunt la fel de solide cu suplimentele cu antioxidanți. Trei puncte principale trebuie reținute atunci când discutăm despre cercetarea cu antioxidanți:

Sistemul antioxidant al organismului se bazează pe o interacțiune complexă a multor antioxidanți dietetici diferiți.

Luarea oricărui nutrient antioxidant nu este suficient. Protecția totală necesită un program strategic cuprinzător de dietă și suplimente.

Deși suplimentele alimentare sunt importante, ele nu pot înlocui importanța consumului unei diete bogate în antioxidanți.

Un neajuns al multor studii alimentare este că cercetătorii se concentrează adesea pe efectele unui singur factor. Într-un fel, este ca și cum ai judeca o întreagă simfonie ascultând un singur trombon. O astfel de cercetare are valoarea ei, dar nu este completă și ridică adesea mai multe întrebări decât răspunde.

O altă problemă este că nu toți antioxidanții sunt creați la fel. Când vine vorba de stingerea radicalilor liberi, fiecare poate avea o gamă de activitate oarecum diferită (și de obicei îngustă). De exemplu, Ș-carotenul este un stingător eficient al unui radical liber cunoscut sub numele de oxigen singlet, dar este practic neputincios împotriva a zeci de alte tipuri de radicali liberi. Ca rezultat, are o gamă restrânsă de beneficii și este susceptibil de a fi deteriorat în sine și de a forma un radical liber fără suport antioxidant suplimentar. Majoritatea antioxidanților necesită un fel de antioxidant „partener” care să le permită să funcționeze mai eficient. În plus, cercetările au arătat că Ș-carotenul în sine poate fi deteriorat dacă este utilizat singur (adică, fără antioxidanții parteneri, vitamina C, vitamina E și seleniu). De exemplu, deși studiile au arătat că suplimentele sintetice de Ș-caroten administrate singure au crescut de fapt riscul de cancer la fumători, atunci când Ș-carotenul a fost administrat împreună cu vitamina E și seleniu, a redus decesele cauzate de cancer cu 13%.40 Ș-carotenul deteriorat este extrem de toxic pentru ficat, mucoasa arterelor și plămâni. Numai acest fapt poate explica unele dintre rezultatele dezamăgitoare din studiile recente cu Ș-caroten.

Rezultatele acestor trei studii indică faptul că suplimentarea sintetică cu Ș-caroten poate avea efecte adverse în grupurile cu risc crescut de cancer și boli cardiovasculare. Aceste studii nu invalidează sutele de studii care arată efectul preventiv al unei diete bogate în caroteni și antioxidanți nutritivi împotriva cancerului și a bolilor cardiovasculare. Aceste rezultate par să indice necesitatea unei diete bogate în caroteni și, dacă se dorește suplimentarea cu caroten, oamenii nu ar trebui să fumeze, trebuie folosite forme naturale, iar Ș-carotenul trebuie protejat împotriva formării derivaților toxici prin luarea suplimentară de vitamine C și E și seleniu. Acestea fiind spuse, chiar și studiile cu suplimentarea cu Ș-caroten care au folosit și vitamine suplimentare C și E nu au reușit să arate un efect protector nici împotriva cancerului, fie împotriva bolilor cardiovasculare.46,47

Alte studii prospective

Pe lângă aceste trei studii foarte mediatizate, mai multe studii prospective și dublu-orb au arătat rezultate promițătoare. În special, suplimentarea cu Ș-caroten este eficientă în special

în tratamentul leziunilor canceroase precoce ale cavității bucale și ale esofagului.48,49 Deși s-a demonstrat că Ș-carotenul exercită aceste beneficii de unul singur (în doze cuprinse între 15 și 180 mg/zi), unul dintre cele mai pozitive studii care arată o reducere a riscului de cancer cu programul suplimentar de Ș-caroten este suplimentat până în prezent. Studiul Linxian Cancer Chemoprevention a fost un studiu prospectiv pe 30.000 de adulți chinezi din mediul rural. Într-un substudiu, subiecții au primit unul dintre cele patru programe suplimentare:

Retinol și zinc

Riboflavină și niacină

Vitamina C și molibden

Beta-caroten, vitamina E și seleniu (doze de una până la trei ori mai mari decât doza zilnică recomandată în SUA)

Cel din urmă grup a demonstrat cu 13% mai puține decese prin cancer și o reducere cu 9% a deceselor totale.50,51 Aceste rezultate susțin din nou ideea că o combinație de antioxidanți este superioară nivelurilor ridicate ale oricărui singur antioxidant.

Licopenul în tratamentul cancerului de prostată

Într-unul dintre primele studii detaliate privind protecția cu licopen împotriva cancerului, cercetătorii de la Harvard au descoperit că bărbații care au consumat cele mai mari niveluri de licopen (6,5 mg/zi) în dieta lor au prezentat un risc scăzut de cancer de prostată cu 21% în comparație cu cei care mănâncă cele mai scăzute niveluri. din studiu decât bărbații care au mâncat mai puțin de o porție de sos de roșii în fiecare lună. Pe lângă efectul protector, licopenul poate exercita și un efect terapeutic. Într-un studiu efectuat pe pacienți cu cancer de prostată existent, s-a demonstrat că suplimentarea cu licopen (15 mg/zi) încetinește creșterea tumorii, micșorează tumora și scade nivelul antigenului specific de prostată (PSA), un marker al activității cancerului, cu 18%.53

Într-un alt studiu, eficacitatea licopenului (4 mg/zi) plus orhiectomie a fost comparată cu orhiectomia în monoterapie în managementul cancerului de prostată avansat.54 Au fost incluși în studiu cincizeci și patru de pacienți cu cancer de prostată metastatic confirmat histologic și o stare de performanță de 0 la 2 (Organizația Mondială a Sănătății). La 6 luni a existat o reducere semnificativă a nivelului PSA în ambele tratamente, dar a fost mai marcată în grupul cu licopen (medie 9,1 și 26,4 ng/mL). După 2 ani, aceste modificări au fost mai consistente în grupul cu licopen (în medie 3,01 și 9,02 ng/mL). Unsprezece (40%) pacienți din grupul cu orhiectomie și 21 (78%) din grupul cu licopen au avut un răspuns PSA complet, cu un răspuns parțial la 9 (33%) și 4 (15%) și progresie la 7 (25%) și, respectiv, 2 (7%). Scanările osoase au arătat că în brațul cu orhiectomie doar 4 (15%) pacienți au avut un răspuns complet față de 8 (30%) în grupul cu licopen, cu un răspuns parțial la 19 (70%) și 17 (63%) și progresie la 4 (15%) și, respectiv, 2 (7%). Din cei 54 de pacienți care au intrat în studiu, 19 (35%) au murit: 12 (22%) în grupul cu orhiectomie și 7

(13%) în grupul cu licopen. Cercetătorii au ajuns la concluzia că adăugarea de licopen la orhiectomie a produs o scădere mai sigură și mai consistentă a nivelului seric de PSA; nu numai că a micșorat tumora primară, dar a diminuat și tumorile secundare, oferind o mai bună ameliorare a durerii osoase și a simptomelor tractului urinar inferior și îmbunătățind supraviețuirea în comparație cu orhiectomia în monoterapie. Licopenul pare a fi cel mai util în stadiile incipiente ale cancerului de prostată, deoarece nu au fost demonstrate beneficii relevante clinic pentru pacienții cu stadii avansate ale bolii într-un studiu clinic. De asemenea, licopenul nu pare a fi eficient pentru cancerul de prostată independent de androgeni. Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, un total de 40 de pacienți cu HBP dovedit histologic fără cancer de prostată au fost randomizați pentru a primi fie licopen în doză de 15 mg/zi, fie placebo timp de 6 luni. Obiectivul principal al studiului a fost inhibarea sau reducerea nivelurilor crescute de PSA seric. Simptomele bolii, așa cum au fost evaluate prin chestionarul International Prostate Symptom Score, au fost îmbunătățite în ambele grupuri, cu un efect semnificativ mai mare la bărbații care iau suplimente cu licopen.

Prevenirea Bolilor Cardiovasculare

La fel ca și în cazul prevenirii cancerului, deși un aport ridicat de alimente bogate în caroten pare a fi protector, același lucru poate să nu fie valabil și pentru suplimentarea cu Ș-caroten sintetic. Studiile dublu-orb în care oamenii au fost suplimentați cu Ș-caroten în monoterapie sau placebo nu au găsit beneficii pentru suplimentarea sintetică cu Ș-caroten.56 Trei din patru studii au raportat un risc mai mare de boală cardiovasculară în grupurile cu Ș-caroten în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo. Cercetarea a implicat că un spectru complet de caroteni sau caroteni mai semnificativi precum licopenul sau luteina ar oferi cel mai mare grad de protecție.1'3,19,20,56'59.

La fel ca și în cazul cancerului, o problemă potențială cu multe cercetări privind carotenii în protecția bolilor cardiovasculare a fost concentrarea pe Ș-caroten. Este posibil să nu fie cel mai important indicator de protecție. Un studiu clinic amplu care evaluează relația dintre starea carotenului și atacul de cord (infarct miocardic acut) a constatat că licopenul, dar nu Ș-carotenul, a fost protector.59 Licopenul și astaxantina exercită o activitate antioxidantă mai mare în comparație cu Ș-carotenul în general, dar în special împotriva oxidării LDL.21,35,57'60.

Beta-carotenul este probabil de mai puțină importanță în comparație cu mulți alți caroteni, în special licopenul, astaxantina și luteina, deoarece nu este încorporat în mod eficient în LDL, deși poate ajuta la protejarea endoteliului.50 Luteina se poate dovedi a fi cel mai important caroten în lupta împotriva aterosclerozei. Pe baza analizei diferitelor subtipuri de LDL, s-a constatat că licopenul, Ș-carotenul și criptoxantina au fost localizate în principal în particulele LDL mai mari și mai puțin dense, în timp ce luteina și zeaxantina au fost găsite preferabil în particulele LDL mai mici, mai dense. sunt deosebit de importante în protejarea împotriva deteriorarii colesterolului LDL.

În ciuda concentrării pe protejarea colesterolului LDL de deteriorare, se pare că efectul protector al carotenilor împotriva dezvoltării aterosclerozei nu are loc la începutul

progresiei (adică exercită un efect redus asupra protecției împotriva daunelor oxidative ale colesterolului LDL), ci mai degrabă mai târziu printr-un mecanism nedeterminat. Această concluzie se bazează pe studii care indică faptul că dietele îmbogățite cu carotenoizi sunt asociate cu formarea mai puțină a plăcii aterosclerotice.

Creșterea imunității

Carotenii au demonstrat o serie de efecte de îmbunătățire a sistemului imunitar în studii recente.24 Cu toate acestea, aceste efecte au fost demonstrate încă din 1931, când s-a descoperit că o dietă bogată în caroteni, determinată de nivelurile de caroten din sânge, era invers legată de numărul de zile de școală ratate de copii. se știe că carotenii exercită multe efecte de îmbunătățire a sistemului imunitar, independent de orice activitate a vitaminei A.24

Într-un studiu recent, a fost determinată relația dintre concentrațiile plasmatice a șase carotenoizi majori (Ș-caroten, a-caroten, Ș-criptoxantina, licopen, luteină și zeaxantina) cu incidența și severitatea infecțiilor respiratorii acute. [CI] 0,54 până la 0,92) în comparație cu grupul cu concentrație scăzută de Ș-caroten. În mod interesant, a-carotenul, Ș-criptoxantina, licopenul, luteina și zeaxantina nu au fost legate de incidența sau severitatea infecțiilor, ceea ce indică faptul că Ș-carotenul poate exercita cele mai semnificative efecte de îmbunătățire a sistemului imunitar.52

Unul dintre cele mai impresionante studii cu Ș-caroten suplimentar a fost efectuat pe voluntari umani normali.64 Rezultatele au demonstrat că Ș-carotenul oral (180 mg/zi, aproximativ 300.000 unități internaționale [UI]) a crescut semnificativ frecvența OKT4+ (celule T helper/inductore) cu aproximativ 30% după 7 zile și după 144 zile. Limfocitele T4+ joacă un rol critic în determinarea stării imune a gazdei, acest studiu indică faptul că Ș-carotenul oral poate fi eficient în creșterea competenței imunologice a gazdei în condiții caracterizate printr-o diminuare selectivă a subsetului T4 de celule T, cum ar fi sindromul imunodeficienței dobândite și cancerul.

Cu toate acestea, în loc să suplimentezi dieta cu Ș-caroten sintetic, poate fi mai avantajos să folosești surse naturale de caroten sau să crești aportul de alimente bogate în caroten. Într-un alt studiu, 126 de studenți sănătoși au fost repartizați aleatoriu într-unul dintre următoarele grupuri:

Grupa A, grupul de control

Grupa B, un grup care a folosit zilnic un supliment de 15 mg (25.000 UI) de Ș-caroten

Grupa C, un grup care consuma aproximativ 15 mg Ș-caroten pe zi din morcovi

Rezultate mai bune (adică creșterea numărului și funcției globulelor albe) au fost obținute în grupul care a consumat morcovi.65

Deoarece studiile de absorbție au arătat că Ş-carotenul suplimentar este mult mai bine absorbit decât carotenii din morcovi și alte legume, diferențele sunt probabil rezultatul formei (adică, naturalul este mai bun decât sinteticul).5

Candidoza vaginala

Este un fapt bine stabilit că femeile sunt mai susceptibile la candidoza vaginală atunci când sistemul imunitar este deprimat, ceea ce se poate datora nivelului scăzut de caroten. Nivelurile de beta-caroten au fost determinate în celulele vaginale exfoliate la 22 de femei cu candidoză vaginală și au fost comparate cu celulele vaginale de la 20 de martori. Nivelul de Ş-caroten la 1 milion de celule la femeile cu candidoză vaginală a fost de 1,46 ng, comparativ cu 8,99 ng în grupul de control (adică, o șesime din cel normal).66

Aceste rezultate, împreună cu efectele cunoscute ale Ş-carotenului asupra îmbunătățirii sistemului imunitar, sugerează că un nivel scăzut de Ş-caroten în țesut este asociat cu candidoza vaginală, iar un aport alimentar sau suplimentar de Ş-caroten poate fi protector împotriva candidozei vaginale.

Tulburări de fotosensibilitate

Beta-carotenul a devenit tratamentul de elecție pentru tulburările de fotosensibilitate. Este cel mai eficient în tratamentul protoporfiriei eritropoetice (EPP). Eficacitatea sa în alte tulburări de fotosensibilitate, cum ar fi erupția luminoasă polimorfă, urticaria solară și lupusul eritematos discoid, este semnificativă, dar nu la fel de mare.67-76 Beta-carotenul are, de asemenea, un efect mic, dar semnificativ în creșterea expunerii la care încep manifestările de arsuri solare, permițând astfel unor subiecți posibilitatea de a rămâne la soare suficient de mult pentru a se „bronza” pentru prima dată.

Pacienții cu EPP sunt caracterizați prin niveluri crescute de porfirine în sânge, fecale și piele și prin sensibilitate la lumina vizibilă. Această sensibilitate se manifestă după expunerea la lumina soarelui ca o senzație de arsură urmată de umflare și roșeață. Cremele de protecție solară topice nu au nicio valoare. Fotosensibilitatea se datorează excitării moleculei de porfirină de către radiațiile ultraviolete, ceea ce duce la producerea de radicali liberi care sunt dăunători pentru piele. Deteriorarea directă a celulelor are ca rezultat eliberarea de mediatori chimici, care, la rândul lor, dăunează altor celule, ducând la manifestări de mâncărime, arsuri, roșeață și umflare.

În EPP, se pare că nivelurile de caroten trebuie menținute în sânge la 600 până la 800 mg/dL pentru efecte optime și că efectul protector nu este de obicei observat decât după 4 până la 6 săptămâni de terapie. Acțiunile Ş-carotenului și ale altor caroteni în țesutul uman sunt similare cu acțiunea lor în celulele vegetale (adică funcționează ca un ecran celular împotriva daunelor radicalilor liberi induse de lumina solară).

p DOZAJE

Pentru caroteni, o doză zilnică de 25.000 UI (15 mg de Ș-caroten) pare a fi rezonabilă pentru sănătatea generală. Preparatele mixte de caroten sunt preferate suplimentelor izolate de Ș-caroten pentru a oferi întreaga gamă de caroteni într-o formă naturală. Pentru tratamentul leziunilor precanceroase și îmbunătățirea sistemului imunitar, intervalul de dozare este de la 25.000 la 300.000 UI. În tratamentul EPP, doza se bazează pe menținerea nivelului de caroten din sânge între 600 și 800 mg/dL. Din nou, pentru cel mai bun impact clinic, se pare că formele naturale mixte de caroten ar trebui utilizate împreună cu o gamă largă de alți antioxidanți naturali (vezi capitolul 108).

p TOXICITATE

Suplimentarea dietei cu Ș-caroten nu s-a dovedit a avea vreo toxicitate semnificativă, în ciuda utilizării sale în doze mari în tratamentul numeroaselor tulburări de fotosensibilitate (vezi discuția despre „Tulburările de fotosensibilitate"). Ocazional, pacienții se plâng de scaune moale, care de obicei dispar spontan și nu necesită întreruperea tratamentului. Nivelurile crescute de caroten din sânge nu conduc la toxicitatea vitaminei A și nici nu duc la alte tulburări semnificative în afară de îngălbenirea pielii (carotenodermie).

Totuși, s-a demonstrat că ingestia de cantități mari de morcovi sau suc de morcovi (0,45 până la 1 kg/zi de morcovi proaspeți timp de câțiva ani) provoacă neutropenie, precum și tulburări menstruale. mg/dL), tulburările se datorează unui alt factor din morcovi, deoarece niciunul dintre aceste efecte și nici alții nu au fost observate la subiecții care consumă doze mari de Ș-caroten pur (de exemplu, 300.000 până la 600.000 UI/zi [180 până la 360 mg Ș-caroten], ceea ce este echivalent cu morcov crud cu o perioadă lungă de 88 lb) timp.79'83 Doze de până la 1000 mg/kg au fost administrate șobolanilor și iepurilor pentru perioade lungi de timp fără semne de embriotoxicitate, toxicitate, tumorigenicitate sau interferență în funcțiile de reproducere.84

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Un studiu a arătat că Ș-carotenul în combinație cu seleniu, vitamina C și vitamina E pare să scadă eficacitatea combinației de simvastatină (Zocor) și niacină. Cercetătorii au propus că această inhibare a inhibitorilor hidroximetilglutaril coenzimei-A reductază ar putea reduce eficacitatea unor medicamente similare, cum ar fi atorvastatina (Lipitor), fluvastatina (Lescol), lovastatina (Mevacor) și pravastatina (Pravachol).85

REFERINȚE

Krinsky NI. Proprietățile antioxidante și biologice ale carotenoizilor. Ann NY Acad Sci. 1998;854:443-447.

Russell RM. Semnificația fiziologică și clinică a carotenoizilor. Int J Vitam Nutr Res. 1998;68:349-353.

Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Rolul carotenoizilor în prevenirea patologiilor umane. Biomed Pharmaco- ther. 2004;58:100-110.

Mangels AR, Holden JM, Beecher GR și colab. Conținutul de carotenoizi al fructelor și legumelor: o evaluare a datelor analitice. J Am Dieta Asoc. 1993;93:284-296.

Brown ED, Micozzi MS, Craft NE, et al. Carotenoizii plasmatici la bărbații normali după o singură ingestie de legume sau beta-caroten purificat. Am J Clin Nutr. 1989;49:1258-1265.

Nierenberg DW, Dain BJ, Mott LA, et al. Efectele suplimentării orale de 4 ani cu beta-caroten asupra concentrațiilor serice de retinol, tocoferol și cinci carotenoizi. Am J Clin Nutr. 1997;66:315-319.

Kostic D, White WS, Olson JA. Absorbția intestinală, clearance-ul seric și interacțiunile dintre luteină și betacaroten atunci când sunt administrate la adulți umani în doze orale separate sau combinate. Am J Clin Nutr. 1995;62:604-610.

Van het Hof KH, Brouwer IA, West CE, et al. Biodisponibilitatea luteinei din legume este de 5 ori mai mare decât cea a beta-carotenului. Am J Clin Nutr. 1999;70:261-268.

Brubacher GB, Weiser H. Activitatea vitaminei A a beta-carotenului. Int J Vitam Nutr Res. 1984;55:5-15.

Selhorst JB, Waybright EA, Jennings S,

et al. Cefaleea iubitorului de ficat: pseudotumor cerebri și intoxicație cu vitamina A. JAMA. 1984;252:3365.

Ganguly J, Sastry PS. Mecanismul de conversie a beta-carotenului în vitamina A - clivaj central versus clivaj aleatoriu. Dieta World Rev Nutr. 1985;45:198-220.

Olson JA. Nivelurile serice ale vitaminei A și carotenoidelor ca reflectori ai stării nutriționale. J Natl Cancer Inst. 1984;73: 1439-1444.

Krinsky NI. Funcția antioxidantă a carotenoizilor. Free Radic Biol Med. 1989;7:617-635.

Cutler RG. Carotenoizi și retinol: posibila lor importanță în determinarea longevității speciilor de primate. Proc Natl Acad Sci US A. 1984;81:7627-7631.

Murakoshi M, Nishino H, Satomi Y, et al. Acțiune preventivă puternică a alfa-carotenului împotriva carcinogenezei: carcinogeneza hepatică spontană și etapa de promovare a carcinogenezei pulmonare și cutanate la șoareci sunt suprimate mai eficient de alfacaroten decât de beta-catonen. Cancer Res. 1992;52:6583-6587.

Hwang ES, Bowen PE. Consumul de roșii sau licopen poate reduce riscul de cancer? Integr Cancer Ther. 2002;1:121-132.

Weisburger JH. Licopen și produse din tomate în promovarea sănătății. Exp Biol Med. 2002;227:924-927.

Alves-Rodrigues A, Shao A. Știința din spatele luteinei. Toxicol Lett. 2004;150: 57-83.

Granado F, Olmedilla B, Blanco I. Relevanța nutrițională și clinică a luteinei în sănătatea umană. Br J Nutr. 2003;90:487-502.

Mares-Perlman JA, Millen AE, Ficek TL, et al. Corpul de dovezi care susțin rolul protector al luteinei și zeaxantinei în întârzierea bolilor cronice. J Nutr. 2002;132:S518-S524.

Karppi J, Rissanen TH, Nyyssonen K,

et al. Efectele suplimentelor cu astaxantina asupra peroxidării lipidelor. Int J Vitam Nutr Res. 2007;77:3-11.

Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene ca cel mai eficient lichid de stingere a oxigenului carotenoid biologic. Arch Biochim Biofizica. 1989;274:532-538.

Franceschi S, Bidoli E, LaVecchia C, et al. Roșiile și riscul de cancer al tractului digestiv. Int J Cancer. 1994;59:181-184.

Bendich A. Beta-carotenul și răspunsul imun. Proc Nutr Soc. 1991;50: 263-274.

Folman Y, Rosenberg M, Ascarelli I, et al. Efectul factorilor dietetici și climatici asupra fertilității și asupra nivelurilor plasmatice de progesteron și estradiol-17 beta la vacile de lapte. J Steroid Biochim. 1983;19:863-868.

Anonim. Metabolizarea beta-carotenului de către corpul galben bovin. Nutr Rev. 1983;41:357-358.

Lotthammer KH. Importanța betacarotenului pentru fertilitatea bovinelor de lapte. Furaje. 1979;51:16-19.

O'Fallon JV, Chew BP. Distribuția subcelulară a beta-carotenului în corpul galben bovin. Proc Soc Exp Biol Med. 1984;177:406-411.

Sherman BM, Korenman SG. Funcția inadecvată a corpului galben: o interpretare patofiziologică a epidemiologiei cancerului de sân uman. Cancer. 1974;33:1306-1312.

Ben-Amotz A, Mokady S, Edelstein S, et al. Biodisponibilitatea unui amestec de izomeri naturali în comparație cu tot-trans-beta-carotenul sintetic la șobolani și pui. J Nutr. 1989;119:1013-1019.

Mokady S, Avron M, Ben-Amotz A. Acumularea în ficatul de pui de 9-cis versus beta-carotenul all-trans. J Nutr. 1990;120:889-892.

Carughi A, Hooper FG. Concentrațiile plasmatice de carotenoizi înainte și după suplimentarea cu un amestec de carotenoizi. Am J Clin Nutr. 1994;59:896-899.

Zhang J, Wang CR, Xue AN și colab. Efectele uleiului de palmier roșu asupra nivelului lipidelor serice și al carotenoidelor plasmatice la adulții de sex masculin chinezi. Biomed Environ Sci. 2003;16:348-354.

Morinobu T, Tamai H, Murata T, et al. Modificări ale nivelurilor de beta-caroten prin administrarea pe termen lung a beta-carotenului natural derivat din Dunaliella bardawil la om. J Nutr Sci Vitaminol. 1994;40:421-430.

Fassett RG, Coombes JS. Astaxantina, stresul oxidativ, inflamația și bolile cardiovasculare. Viitorul Cardiol. 2009;4:333-342.

Ziegler RG. O revizuire a dovezilor epidemiologice că carotenoizii reduc riscul de cancer. J Nutr. 1989;119:116-122.

Consiliul Național de Cercetare. Dieta și sănătatea: implicații pentru reducerea riscului de boli cronice. Washington, DC: National Academy Press; 1989:313-314.

Mannisto S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Carotenoizii dietetici și riscul de cancer pulmonar într-o analiză comună a șapte studii de cohortă. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2004;13:40-48.

Gerster H. Efectul anticancerigen al carotenoidelor comune. Int J Vitam Nutr Res. 1993;63:93-121.

Grupul de studiu pentru prevenirea cancerului alfa-tocoferol, beta-caroten. Efectul vitaminei E și al beta-carotenului asupra incidenței cancerului pulmonar și a altor tipuri de cancer la bărbați care fumează. N Engl J Med. 1994;330:1029-1035.

Leo MA, Kim C, Lowe N, et al. Interacțiunea etanolului cu beta-carotenul: eliminarea sângelui întârziată și hepatotoxicitate crescută. hepatologie. 1992;15:883-891.

Krinsky NI. Proprietățile biologice ale carotenoidelor. Pure Appl Chem. 1994;66:1003-1010.

Krinsky NI. Funcțiile antioxidante ale carotenoizilor. Free Radic Biol Med. 1989;7:617-635.

Omenn GS, Goodman G, Thornquist M, et al. Studiul privind eficacitatea beta-carotenului și retinolului (CARET) pentru chimioprevenția cancerului pulmonar la populațiile cu risc ridicat: fumători și lucrători expuși la azbest. Cancer Res. 1994;54:2038s-2043s.

Rowe PM. Beta-carotenul primește o bătaie colectivă. Lancet. 1996;347:249.

Lin J, Cook NR, Albert C, et al. Suplimentarea cu vitamine C și E și beta-caroten și riscul de cancer: un studiu controlat randomizat. J Natl Cancer Inst. 2009;101:14-23.

Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, et al. Un studiu factorial randomizat de vitamine C și E și beta caroten în prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare la femei: rezultate din Studiul Cardiovascular asupra Antioxidanților pentru Femei. Arch Intern Med. 2007;167:1610-1618.

Garewal H, Shamdas GJ. Studii de intervenţie cu beta-caroten în condiţii precanceroase ale tractului aerodigestiv superior. În: Bendich A, Butterworth CE, eds. Micronutrienţii în sănătate şi în prevenirea bolilor. New York: Marcel Dekker; 1991:127-140.

Toma S, Benso S, Albanese E, et al. Tratamentul leucoplaziei orale cu beta-caroten. Oncologie. 1992;49:77-81.

Blot WJ, Li JY, Taylor PR şi colab. Studiile Linxian: rate de mortalitate pe grupul de intervenţie vitamine-minerale. Am J Clin Nutr. 1995;62:S1424-S1426.

Blot WJ, Li JY, Taylor PR şi colab. Studii de intervenţie nutriţională în Linxian, China: suplimentarea cu combinaţii specifice de vitamine/minerale, incidenţa cancerului şi mortalitatea specifică bolii în populaţia generală. J Natl Cancer Inst. 1993;85:1483-1492.

Gann PH, Ma J, Giovannucci E, et al. Risc mai mic de cancer de prostată la bărbaţii cu niveluri plasmatice crescute de licopen: rezultatele unei analize prospective. Cancer Res. 1999;59:1225-1230.

Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W, et al. Studiu clinic randomizat de fază II privind suplimentarea cu licopen înainte de prostatectomia radicală. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2001;10:861-868.

Ansari MS, Gupta NP. O comparaţie între licopen şi orhiectomie faţă de orhiectomia singură în managementul cancerului de prostată avansat. BJU Int. 2003;92:375-378.

Jatoi A, Burch P, Hillman D, et al. O intervenţie pe bază de roşii, care conţine licopen pentru cancerul de prostată independent de androgeni: rezultatele unui studiu de fază II de la North Central Cancer Treatment Group. Urologie. 2007;69:289-294.

Street DA, Comstock GW, Salkeld RM, et al. Antioxidanţi serici şi infarct miocardic. Sunt nivelurile scăzute de carotenoizi şi factori de risc alfatocoferici pentru infarctul miocardic? Circulaţie. 1994;90:1154-1161.

Kohlmeier L, Kark JD, Gomez-Gracia E, et al. Riscul de licopen şi infarct miocardic în studiul EURAMIC. Am J Epidemiol. 1997;146:618-626.

Rao AV, Agarwal S. Rolul licopenului antioxidant în cancer şi boli de inimă. J Am Coll Nutr. 2000;19:563-569.

Agarwal S, Rao AV. Licopenul de tomate şi oxidarea lipoproteinelor de joasă densitate: un studiu de intervenţie alimentară umană. Lipidele. 1998;33:981-984.

Neyestani TR, Shariatzadeh N, Gharavi A, et al. Doza fiziologică de licopen a suprimat stresul oxidativ şi a crescut nivelul seric al imunoglobulinei M la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2: un posibil rol în prevenirea complicaţiilor pe termen lung. J Endocrinol Invest. 2007;30:833-838.

Lowe GM, Bilton RF, Davies IG, et al. Compoziția carotenoidelor și potențialul antioxidant în subfracții ale lipoproteinei umane de joasă densitate. Ann Clin Biochim. 1999;36:323-332.

Clausen SW. Carotenemia și rezistența la infecții. Trans Am Pediatr Soc. 1931;43:27-30.

van der Horst-Graat JM, Kok FJ, Schouten EG. Concentrațiile plasmatice de carotenoizi în raport cu infecțiile respiratorii acute la persoanele în vârstă. Br J Nutr. 2004;92:113-118.

Alexander M, Newmark H, Miller RG. Beta-carotenul oral poate crește numărul de celule OKT4+ din sângele uman. Immunol Lett. 1985;9:221-224.

Brevard PB. Beta-carotenul afectează celulele albe din sângele periferic uman. Nutr Rep Int. 1989;40:139-150.

Mikhail MS, Palan PR, Basu J, et al. Scăderea nivelului de beta-caroten în celulele epiteliale vaginale exfoliate la femeile cu candidoză vaginală. Am J Reprod Immunol. 1994;32:221-225.

Mathews-Roth MM, Pathak UA, Fitzpatrick TB, et al. Beta-carotenul ca agent fotoprotector oral în protoporfiria eritropoetică. JAMA. 1974;228: 1004-1008.

Mathews-Roth MM, Pathak UA, Fitzpatrick TB, et al. Terapia cu beta-caroten pentru protoporfiria eritropoetică și alte boli de fotosensibilitate. Arch Dermatol. 1977;113:1229-1232.

Mathews-Roth MM. Fotosensibilizarea prin porfirine și prevenirea fotosensibilizării prin carotenoizi. J Natl Cancer Inst. 1982;69:279-285.

Mathews-Roth MM. Tratamentul protoporfiriei eritropoetice cu beta-caroten. Fotodermatologie. 1984;1:318-321.

Wennersten G. Tratament cu carotenoizi pentru sensibilitatea la lumină: o reevaluare și șase ani de experiență. Acta Derm Vernereol. 1980;60:251-255.

Swanbeck G, Wennersten G. Tratamentul erupțiilor luminoase polimorfe cu beta-caroten. Acta Derm Venereol. 1972;52:462-466.

PC Newbold. Beta-carotenul în tratamentul lupusului eritematos discoid.

Br J Dermatol. 1976;95:100-101.

Fusaro RM, Johnson JA. Erupție luminoasă polimorfă ereditară la indienii americani - fotoprotecția și prevenirea piodermei streptococice și a glomerulonefritei. JAMA. 1980;244:1456-1459.

Mathews-Roth MM, Pathak MA, Parrish J, et al. Un studiu clinic al efectelor beta-carotenului oral asupra răspunsurilor pielii umane la radiația solară. J Invest Dermatol. 1972;59:349-353.

Shoenfeld Y, Shaklai M, Ben-Baruch N, et al. Neutropenie indusă de hipercarotenemie. Lancet. 1982;1:1245.

Kemmann E, Pasquale SA, Skaf R. Amenoree asociată cu carotenemia. JAMA. 1983;249:926-929.

Mathews-Roth MM. Neutropenie și beta-caroten. Lancet. 1982;2:222.

Stampfer MJ, Willett W, Hennekens CH. Caroten, morcovi și globule albe. Lancet. 1982;2:615.

Mathews-Roth MM, Abraham AA, Gabuzda TG. Conținutul de beta-caroten al anumitor organe de la doi pacienți care primesc doze mari de beta-caroten. Clin Chem. 1976;22:922-924.

Mathews-Roth MM. Amenoree asociată cu carotenemie. JAMA. 1983;250:731.

Poh-Fitzpatrick MB, Barbera LG. Absența retinopatiei cristaline după terapia de lungă durată cu beta-caroten. J Am Acad Dermatol. 1984;11:111-113.

Heywood R, Palmer AK, Gregson RL și colab. Toxicitatea beta-carotenului. Toxicologie. 1985;36:91-100.

Brown BG, Zhao XQ, Chait A. Simvastatin și niacină, vitamine antioxidante, sau combinația pentru prevenirea bolilor coronariene. N Engl J Med. 2001;345: 1583-1593.

CAPITOLUL 70

Bor*

Joseph E. Pizzorno, ND

P INTRODUCERE

Borul este un constituent omniprezent al mediului, prezent de obicei în natură sub formă de borați anorganici. În țesuturile umane, borul se găsește ca anion borat și acid boric, predominant cea din urmă formă, cu o concentrație care reflectă în primul rând aportul alimentar.1,2 Borul este esențial pentru creșterea multor plante și, deși nu a fost încă recunoscut ca un nutrient esențial pentru oameni, datele din studiile pe animale și pe oameni continuă să sugereze că borul este important pentru multe procese de viață. Aceasta include embriogeneza; creșterea și întreținerea oaselor; funcția imunitară; reglarea inflamației; abilitate psihomotorie; metabolismul mineral; funcția și performanța creierului; și prevenirea osteoporozei, osteoartritei și cancerului de prostată, plămâni și col uterin.3 De asemenea, s-a demonstrat că afectează metabolismul sau acțiunea multor compuși biologici, inclusiv glucoza, S-adenosilmetionina, aminoacizii, trigliceridele, macromineralele și o serie de hormoni, inclusiv vitamina D, insulina, estrogenul4, testosteronul4.

P SURSE

Deoarece borul din plante depinde de disponibilitatea borului în sol, aceeași cultură alimentară poate varia foarte mult în conținutul de bor, în funcție de locul și modul în care este cultivată. În general, solurile expuse la grade ridicate de precipitații au niveluri scăzute de bor.6 Precipitațiile abundente scot din sol acidul boric foarte solubil, în timp ce în regiunile mai aride, evaporarea apelor subterane are ca rezultat concentrații mai mari de soluți de bor. Prelucrarea alimentelor are ca rezultat pierderea suplimentară de bor, iar utilizarea superfosfatului și a îngrășămintelor cu potasiu reduce absorbția acestuia de către plante. aportul de apă poate fi, de asemenea, o sursă semnificativă de aport total.10 O dietă care conține o mulțime de aceste articole ar furniza 2 până la 6 mg/zi de bor.9,11

Aportul zilnic de bor depinde de mai multe variabile. Concentrația de bor în apă variază considerabil în funcție de sursa geografică. În unele zone, borul din apa de băut și băuturile pe bază de apă pot reprezenta cea mai mare parte a aportului total de bor alimentar. Preferința alimentară individuală influențează foarte mult aportul zilnic de bor. Fructele, legumele, tuberculii și leguminoasele au concentrații mai mari de bor decât cerealele sau țesuturile animale. Pentru adulți și vârstnici, totuși, cea mai mare sursă de bor se dovedește a fi cafeaua instant obișnuită.12 Având în vedere consumul redus de produse alimentare din Statele Unite, primii doi contributori de bor la aportul de bor pentru adulți, cafeaua și laptele, sunt de fapt deficitare în acest nutrient (Tabelul 70-1)13 în comparație cu alte alimente mai hrănitoare. Cu toate acestea, acestea reprezintă 12% din aportul total de bor în virtutea volumului consumat.13 Borul a fost, de asemenea, determinat a fi un contaminant notabil sau un ingredient major al multor produse de îngrijire personală, iar acesta (acidul boric) este folosit ocazional ca conservant alimentar.14

În Sydney, Australia, 32 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 20 și 53 de ani au fost evaluați pe parcursul unui

perioada de zi pentru aportul lor alimentar de bor. Aportul mediu de bor la bărbați

TABELUL 70-1 Principalii contributori ai borului alimentar în dieta americană

Date de la Rainey CJ, Nyquist LA, Christensen RE, et al. Aportul zilnic de bor din dieta americană. J Am Dieta Asoc. 1999;99:335-340.

iar subiecții de sex feminin s-au dovedit a fi 2,28 ± 1,3 și, respectiv, 2,16 ± 1,1 mg/zi.10 S-a constatat că conținutul de bor al alimentelor selectate australiene se corelează cu valorile din tabelele Administrației pentru Alimente și Medicamente din Finlanda și SUA și este prezentat în Tabelul 70-2 (de rețineți, totuși, variațiile mari între țări și chiar regiune). O analiză a aproape 300 de alimente care sunt consumate în mod obișnuit în Coreea a găsit discrepanțe considerabile cu valorile raportate în altă parte. De exemplu, conținutul de bor din merele coreene s-a dovedit a fi o doisprezece parte față de cel găsit în merele germane. Alimentele care s-au dovedit a fi cele mai bogate în bor (în micrograme/100 g) au inclus făina de hrișcă (828), soia (1642), fasole mung (818), migdale (917), cacao (2026), pudră de cafea (aproximativ 1530) și oolong și, respectiv, ceaiul verde (1136, respectiv 1136).

TABELUL 70-2 Concentrația de bor în alimente selectate din Australia*

*Rețineți că există o mare variație între țări.

Biochimie

Borul din alimente, boratul de sodiu și acidul boric sunt bine absorbite din tractul digestiv.21 Cu toate acestea, există mecanisme homeostatice pentru menținerea nivelurilor serice de bor, cu nivelurile urinare oglindind aportul.8 A fost identificat un transportor de bor (NaBCl), iar suplimentele alimentare cu bor s-au dovedit că îi modifică expresia genetică4,22. cu toate acestea, ele nu pătrund uşor în pielea intactă.23

Nu s-a observat nicio acumulare de bor în țesuturile moi ale animalelor hrănite pe termen lung cu doze mici de bor; cu toate acestea, în incidentele de otrăvire acută, s-a raportat că cantitatea de acid boric din creier și țesutul hepatic este de până la 2000 ppm. În câteva zile de la consumul unor cantități mari de bor, nivelurile din sânge și din cele mai multe țesuturi moi ajung rapid la un platou.24 Homeostazia tisulară este menținută prin eliminarea rapidă a excesului de bor, în principal în urină, bila, transpirația și respirația contribuind și ele ca căi de eliminare.18

Dovezile sugerează că borul suplimentar se acumulează în os; cu toate acestea, încetarea expunerii la bor alimentar are ca rezultat o scădere rapidă a nivelului de bor din oase. Timpul de înjumătățire al acidului boric la animale este estimat la aproximativ 1 zi.24

Funcții biologice

Borul contribuie la sistemele vii acționând indirect ca un donator de protoni și exercitând o influență asupra structurii și funcției membranei celulare.25 Deși esențialitatea absolută a borului pentru plante, precum și pentru două specii de animale (pește zebra și broaște) este bine documentată, studiile de până acum nu au arătat că este esențial fără echivoc pentru alte specii sau oameni. Cu toate acestea, s-a demonstrat că suplimentarea cu bor afectează anumite aspecte ale funcției fiziologice ale animalelor. În general, borul alimentar suplimentar are efectele sale cele mai marcate atunci când dieta este deficitară în nutrienți cunoscuți.26

Datele recente pe bază de animale sugerează că borul poate afecta într-un fel utilizarea sau producția de S-adenosilmetionină, care la rândul său influențează metabolismul homocisteinei, precum și alte molecule implicate în semnalizarea și diferențierea celulară. Șobolanii lipsiți de bor au avut creșteri ale cisteinei și homocisteinei plasmatice, precum și scăderii S-adenosilmetioninei hepatice și a compușilor înrudiți S-adenosilhomocisteină și spermidină. Este posibil ca multe dintre efectele biologice ale borului să fie mediate prin acest mecanism, deoarece S-adenozilmetioniona este implicată în multe reacții de metilare, inclusiv metilarea ADN-ului, precum și metilarea altor neurotransmițători, fosfolipide și molecule de semnalizare și este, de asemenea, folosită frecvent ca substrat enzimatic.27

Dovezile sugerează că borul ar putea avea, de asemenea, un efect asupra scăderii concentrațiilor de glucoză serice a jeun la femeile aflate în postmenopauză.28

Maturarea embrionului

Cercetările au arătat că borul este un jucător important în primele etape ale vieții.3 Deficiența de bor afectează negativ capacitatea de reproducere, precum și dezvoltarea embrionului atât la broasca africană cu gheare (Xenopus laevis) cât și la peștele-zebră. Experimentarea cu Xenopus a remarcat că privarea de bor alimentar a provocat creșteri necrotice de ouă combinată cu o frecvență ridicată de gastrulare anormală, provocând efecte adverse în timpul gametogenezei, maturării gameților, dezvoltării embrionare și maturării larvelor. În schimb, doar 2% dintre embrionii suplimentați cu bor au murit. Alte studii cu șobolani și șoareci au coroborat că statutul scăzut de bor ar putea afecta reproducerea la mamifere, deși concluziile acestor studii nu au fost la fel de clare.

Durată de viaţă

S-a demonstrat că borul într-un model animal afectează durata de viață, deși procesul este nedefinit. Extremele din borul alimentar, atât o deficiență, cât și un exces, par să afecteze durata medie de viață a Drosophila. Adăugarea de exces în etapa adultă a redus durata de

viață cu până la 69%, în timp ce suplimentarea dietei cu niveluri scăzute de bor a crescut durata de viață cu 9,5%.29 Nu există cercetări pentru alte specii.

Funcția și performanța creierului

Deși există date limitate pentru influența borului asupra funcției creierului, cercetările existente sunt „printre cele mai susținătoare în demonstrarea faptului că borul este un element bioactiv benefic pentru oameni."30 Electrofiziologia creierului și performanța cognitivă au fost evaluate ca răspuns la manipularea alimentară a borului (aproximativ 0,25 față de aproximativ 3,25 mg bor/zi la trei studii bătrâne și 200 mg bor/zi). S-a demonstrat că un aport scăzut de bor are ca rezultat o scădere a proporției de putere în banda a și o creștere a proporției de putere în banda 8, efecte similare cu cele induse de metalele grele și malnutriția nespecifică, precum și somnolență mentală și vigilență redusă. Alte modificări în simetria stânga-dreapta și coerența undelor cerebrale au fost observate în diferite locuri, indicând o influență asupra funcției creierului. În comparație cu aportul ridicat de bor, borul alimentar scăzut a dus la o performanță semnificativ mai slabă (P <0,05) la sarcinile care pun accent pe dexteritatea manuală, coordonarea ochi-mână, atenția, percepția, codificarea și memoria pe termen scurt și lung. În mod colectiv, datele din aceste studii indică faptul că borul poate juca un rol în funcția creierului uman, vigilență și performanța cognitivă.31

Interesant, așa cum sa menționat anterior, compoziția acizilor grași esențiali poate interacționa cu statutul de bor pentru a influența funcția creierului. Un număr de biomarkeri pentru activitate scăzută au fost observați la șobolanii cu deficit de bor atunci când au primit ulei de șofrănel, dar uleiul de pește a anulat aceste deficite.20

hematologic

Suplimentarea cu bor la subiecții umani care au urmat anterior un regim alimentar cu deficit de bor a crescut concentrația de hemoglobină în sânge, hemoglobina corpusculară medie și concentrația medie de hemoglobină corpusculară. A scăzut hematocritul, numărul de celule roșii și numărul de trombocite.32 După cum sa discutat în secțiunea „Toxicologie", borul poate inhiba enzima acidului 8-aminolevulinic dehidratază.

hepatoprotecție

Studiile privind insuficiența hepatică fulminată la modelele de șobolani Wistar au arătat că pretratamentul cu bor a redus semnificativ peroxidarea lipidelor, precum și scăderea enzimelor hepatice serice la aceste animale. Pretratamentul cu bor a crescut, de asemenea, nivelurile de glutation peroxidază și catalază ale enzimelor care metabolizează peroxidul, precum și glutationul în sine.33,34.

Metabolismul mineralelor

Borul afectează, de asemenea, metabolismul mineral, precum și hormonii înrudiți la subiecții umani. În primul studiu nutrițional cu oameni care implică bor, 23 femei în postmenopauză au primit mai întâi o dietă care a furnizat 0,25 mg bor/2000 kcal timp de

119 zile și apoi au fost hrănite cu aceeași dietă cu un supliment de bor de 3 mg bor/zi timp de 48 de zile. Suplimentarea cu bor a redus excreția urinară de calciu și magneziu și a crescut concentrațiile serice de 17 Ș-estradiol și testosteron.9

Într-un studiu conceput pentru a determina efectele suplimentării cu bor asupra sângelui și a mineralelor urinare la subiecții sportivi din dietele occidentale, constatările au sugerat că suplimentarea cu bor a afectat modest starea minerală.35 înseamnă că azotul este patognomonic pentru o deficiență de bor, s-a descoperit că este ușor crescut în timpul epuizării borului.39

p INTERACȚIUNI DE NUTRIENTE

Vitamina D

Dovezi considerabile indică faptul că borul alimentar atenuează perturbările metabolismului mineral care sunt caracteristice deficienței de vitamina D3.40 Într-un studiu, puii hrăniți cu o dietă inadecvată în vitamina D au prezentat o scădere a consumului de alimente și a concentrațiilor plasmatice de calciu și concentrații plasmatice crescute de glucoză, Ș-hidroxibutirat, trigliceride, triiodotironină și alină, după zile de activitate a colesterolului 26, alinaz. Borul suplimentar a readus glucoza plasmatică și trigliceridele la concentrațiile prezentate de puii hrăniți cu o dietă adecvată în vitamina D.41

La puii rahitici, borul a crescut numărul de osteoclaste și a atenuat distorsiunea germenilor de măduvă ai plăcii epifiziale tibiale proximale, o distorsiune caracteristică deficienței de vitamina D3.40,42 Valori mai mari de echilibru aparent de calciu, magneziu și fosfor au fost observate la șobolanii care au fost administrați supliment de vitamina D cu distracție de vitamina D. bor.26

După suplimentarea cu 3,25 mg bor pe zi, nivelurile plasmatice de vitamina D2 au crescut la bărbații cu vârsta peste 45 de ani și la femeile aflate în postmenopauză cu diete sărace în magneziu și cupru.43 Într-un studiu foarte mic pe oameni (n = 8), voluntarilor de sex masculin sănătoși li s-au administrat 10 mg bor pe zi timp de 1 săptămână, ceea ce a dus la o creștere nesemnificativă de 7% a nivelului de vitamina D. enzima care cataboliza vitamina D, s-a speculat ca fiind posibilul mecanism de actiune, desi acest lucru nu a fost demonstrat.44

Calciu

Suplimentarea cu bor poate avea un impact favorabil asupra metabolismului calciului. Un supliment de bor de 3 mg/zi a afectat mai mulți indici ai metabolismului mineral a șapte femei care consumau o dietă săracă în magneziu și a cinci femei care consumă o dietă adecvată în magneziu; femeile au consumat o dietă convențională care furnizează aproximativ 0,25 mg bor pe zi timp de 119 zile. Suplimentarea cu bor a redus modest excreția urinară de calciu atunci când magneziul alimentar era scăzut.9

La bărbații cu vârsta peste 45 de ani și la femeile aflate în postmenopauză, modificările cauzate de suplimentarea cu bor au inclus creșterea concentrației plasmatice ionizate și a calciului total, precum și scăderea concentrației serice de calcitonine și excreția urinară a calciului.43 Un studiu din 1993 a demonstrat că o dietă cu conținut scăzut de bor crește excreția urinară de calciu. Nivelul ridicat de excreție de calciu a fost menținut pe parcursul studiului de 6 săptămâni; cu toate acestea, a rămas crescut chiar și după ce a început suplimentarea cu bor.45

Studiile pe animale sugerează că privarea de bor nu afectează în mod semnificativ concentrația de calciu (și fosfor) în os, ci mai degrabă afectează concentrația altor nutrienți asociați cu funcția osteoblastelor și osteoclastelor, cum ar fi magneziul, potasiul, cuprul și zincul.30

Cupru

Borul suplimentar acționează pentru a crește nivelurile serice ale enzimelor atât cupru, cât și dependente de cupru la oameni. Suplimentarea cu bor (3 mg/zi) la cinci bărbați cu vârsta peste 45 de ani, patru femei aflate în postmenopauză și cinci femei în postmenopauză sub terapie cu estrogeni, care au fost hrănite cu o dietă săracă în bor (0,23 mg/2000 kcal) timp de 63 de zile, a dus la o creștere a superoxid dismutazei eritrocitelor, a acestor variabile enzimatice serice și a copuloperminei3. s-au dovedit din nou a fi mai mari în timpul alimentării cu bor decât atunci când subiecții erau hrăniți cu o dietă săracă în bor.46

Magneziu

Când deprivarea de magneziu este suficient de gravă pentru a provoca semne tipice de deficiență, se constată o interacțiune semnificativă între bor și magneziu.16 O deficiență combinată de bor și magneziu provoacă modificări dăunătoare în oasele animalelor. Borul suplimentar crește concentrațiile plasmatice de magneziu și îmbunătățește creșterea.42

Suplimentarea cu bor a dus la creșterea concentrațiilor serice de magneziu la subiecții de sex feminin.24 Suplimentarea cu bor a crescut concentrațiile de magneziu din celulele roșii din sânge.47 S-a demonstrat că concentrațiile serice de magneziu sunt mai mari la femeile sedentare ale căror diete sunt suplimentate cu bor decât la sportivele care sunt suplimentate cu bor48. exercițiu.

Fosfor

Borul suplimentar părea să scadă concentrațiile serice de fosfor la subiecții de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 20 și 27 de ani.48 Cu toate acestea, antrenamentul fizic a diminuat aceste modificări,24 indicând din nou posibil pierderi crescute sau o nevoie crescută de bor ca rezultat al exercițiului. Un statut scăzut de magneziu, împreună cu suplimentarea cu bor, poate deprima excreția urinară de fosfor. Acest lucru nu apare la femeile cu un aport adecvat de magneziu.9

Metionina si Arginina

La animalele de experiment, un impact benefic este observat în mod constant după suplimentarea cu bor atunci când dieta conține metionină marginală și arginină în exces. Printre semnele prezentate de șobolanii hrăniți cu o dietă marginală în metionină și magneziu se numără creșterea scăzută și concentrația de magneziu osoase și raporturile crescute greutatea splinei/greutatea corporală și greutatea rinichilor/greutatea corporală. Constatările indică faptul că severitatea acestor simptome este atenuată prin suplimentarea cu bor.49

Acizi grași esențiali

Au apărut mai multe studii care sugerează o anumită interacțiune între acizii grași esențiali și bor. După cum sa menționat anterior, s-a dovedit că privarea de bor scade activitatea șobolanilor și le modifică compoziția creierului, dar suplimentarea cu ulei de pește (comparativ cu uleiul de șofrăn) a minimizat aceste efecte.20 În mod similar, s-a demonstrat că privarea de bor la șobolani afectează atât microarhitectura trabeculară a osului, cât și rezistența osului cortical. Interesant este că utilizarea uleiului de pește în locul uleiului de șofrănel a fost, de asemenea, demonstrat că beneficiază de ambii markeri structurali printr-un mecanism distinct, dar beneficiul uleiului de pește a fost limitat doar la grupul care a primit bor adecvat. Cu alte cuvinte, o deficiență de bor a prevenit beneficiul normal al uleiului de pește la nivelul oaselor.50 În sfârșit, așa cum sa menționat anterior, s-a demonstrat că privarea de bor scade nivelul de S-adenosilmetionină la șobolani. Hrănirea lor cu ulei de porumb în loc de ulei de pește a avut efecte similare, deși probabil că au fost mediate de un mecanism diferit.50

INTERACȚIUNI PHORMONELOR

La șobolani, borul alimentar suplimentar a redus substanțial insulina plasmatică, concentrațiile plasmatice de piruvat și activitatea creatinkinazei și a crescut concentrațiile plasmatice de tiroxină (T4). Suplimentarea cu bor a scăzut, de asemenea, activitatea aspartat-transaminazei plasmatice.51 În experimentele pe animale, suplimentarea cu bor a compensat creșterea fosfatazei alcaline plasmatice cauzată de deficitul de vitamina D.39 S-a demonstrat, de asemenea, că suplimentarea cu bor la șobolani reduce nivelul de insulină în plasmă, probabil prin creșterea sensibilității la insulină.52

O creștere a aportului alimentar de bor de la 0,25 la 3,25 mg/zi a fost raportată pentru a crește 17 Ș-estradiol plasmatic cu mai mult de 50% și la mai mult de dublu nivelurile plasmatice de testosteron la femeile aflate în postmenopauză. Creșterea părea mai marcată atunci când magneziul alimentar era scăzut.9 Într-un studiu ulterior asupra bărbaților sănătoși, suplimentarea cu bor a dus la o creștere a concentrațiilor atât de estrogen plasmatic, cât și de testosteron; cu toate acestea, nu toate studiile publicate susțin aceste observații.10

Zece culturisti de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 20 și 26 de ani, au primit un supliment de 2,5 mg de bor, în timp ce nouă culturiști de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 21 și 27 de ani, au primit un placebo timp de 7 săptămâni. Deoarece ambele grupuri au

demonstrat creşteri semnificative ale testosteronului total (P <0,01), al masei corporale slabe (P <0,01), al unei repetări de genuflexiuni maxime (P <0,001) și al pressingului pe bancă (P <0,01), autorii au ajuns la concluzia că câștigurile au fost rezultatul a 7 săptămâni de culturism, nu al suplimentării cu bor voluntar într-un studiu de 1 mg pe zi. a fost asociată cu o creștere a testosteronului liber în plasmă și o scădere a nivelurilor medii de estradiol în plasmă. S-a observat, de asemenea, o scădere a markerilor inflamatori ai proteinei C reactive, a factorului de necroză tumorală-a și a globulinei care leagă hormonii sexuali.5

Un cercetător a emis ipoteza că borul ar putea fi necesar pentru sinteza hormonilor steroizi, precum și a vitaminei D. Deoarece biosinteza steroizilor, cum ar fi vitamina D, testosteronul și 17 Ş-estradiol implică una sau mai multe etape de hidroxilare și, datorită capacității borului ca acid Lewis de a complexa cu grupările hidroxil, boronul are structura hidroxil9. de asemenea, sa sugerat că borul poate acţiona într-o manieră nespecificată pentru a proteja hormonii de inactivarea rapidă.9 Ipoteza actuală sugerează că borul poate inhiba o serie de enzime microzomale care inserează grupări hidroxil în apropierea hidroxililor existenţi în steroizi. Aceste enzime le includ pe cele care cataboliză 25-hidroxivitamina D.54

Tabelul 70-3 enumeră impactul borului asupra hormonilor selectați fie la animale, fie la oameni. Unele dintre aceste interacțiuni au fost demonstrate doar pe modele animale, în timp ce altele nu au fost demonstrate fără echivoc până în prezent la toate segmentele de vârstă și sex ale unei populații umane.

TABELUL 70-3 Impactul observat al borului asupra hormonilor selectați

*Aceste interacțiuni au fost demonstrate numai pe modele animale.

4 Aceste interacțiuni nu au fost demonstrate fără echivoc până în prezent în toate segmentele de vârstă și gen ale unei populații umane.

au fost îmbunătățite de o dietă săracă în magneziu.9,39 Autorul a concluzionat că borul și magneziul sunt aparent necesare pentru metabolismul optim al calciului și, prin urmare, sunt necesare pentru a preveni pierderea osoasă excesivă care apare adesea la femeile aflate în postmenopauză și la bărbații în vârstă.39

La nivel celular, studiile in vitro au arătat că borul poate juca un rol în reglarea proteinelor în morfogeneza osului, inclusiv BMP-4, -6 și -7, precum și în expresia ARNm a mai multor proteine din matricea extracelulară.

Osteoartrita, artrita reumatoidă și reglarea inflamației

Deficitul alimentar de bor poate fi un factor care contribuie la unele cazuri de artrită.59 În zonele lumii în care aportul de bor este în mod obișnuit de 1 mg/zi sau mai puțin, incidența estimată a artritei variază de la 20% la 70%, în timp ce în zonele în care aportul de bor variază de la 3 la 10 mg/zi, incidența estimată a artritei variază de la 3 la 10 mg/zi. 10%.59

Dovezile analitice indică faptul că persoanele cu artrită au concentrații mai scăzute de bor în capetele femurului, oase și lichidul sinovial în comparație cu persoanele fără această tulburare.7

În 1961, primele dovezi anecdotice care sugerează că borul poate fi benefic pentru osteoartrita a fost prezentată atunci când un pacient a avut umflarea și rigiditatea reduse și a rămas fără simptom timp de 1 an după suplimentarea cu 3 mg de bor elementar de două ori pe zi timp de 3 săptămâni. Un studiu uman a oferit, de asemenea, dovezi că suplimentarea cu bor ar putea fi benefică în tratamentul acestei afecțiuni. Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe 20 de subiecți cu osteoartrită, 50% dintre subiecții care au primit un supliment zilnic care conține 6 mg de bor au observat o îmbunătățire subiectivă a stării lor. Doar 10% dintre cei care au primit placebo s-au îmbunătățit în același interval de timp. S-a observat o îmbunătățire mai mare a stării tuturor articulațiilor (P <0,01), precum și mai puțină durere la mișcare (P <0,001) la subiecții care au primit supliment de bor.60

Observațiile clinice indică faptul că copiii cu artrită juvenilă (boala Still) se îmbunătățesc cu suplimentarea cu bor (6 până la 9 mg/zi) în 2 până la 3 săptămâni, în timp ce adulții cu osteoartrită pot necesita 2 până la 4 luni de suplimentare înainte de detectarea beneficiilor. Persoanele cu poliartrită reumatoidă pot prezenta o agravare a simptomelor (răspunsul Herxheimer) timp de 1 până la 3 săptămâni, dar în general observă o îmbunătățire în 4 săptămâni de la începerea suplimentării cu bor.7

Borul a fost, de asemenea, implicat ca un potențial regulator al răspunsurilor inflamatorii și imune, explicând posibil beneficiile sale pentru afecțiunile artritice. De exemplu, sa demonstrat că acidul boric inhibă formarea factorului de necroză tumorală a indusă de lipopolizaharide.61 Alte studii pe animale susțin rolul antiinflamator al borului.62,63

Cancerul de prostată, pulmonar și de col uterin

Având în vedere că borul poate acționa ca un posibil modificator al hormonilor testosteron și estrogen, unele studii au analizat posibilul său rol în cancerul de prostată. Un studiu de caz controlat a comparat aportul de bor a 95 de cazuri de cancer de prostată cu cel a 8720 de bărbați martori. După ce a controlat vârsta, rasa, educația, fumatul, indicele de masă corporală, aportul caloric alimentar și consumul de alcool, acest screening epidemiologic a constatat că riscul de cancer de prostată este invers proporțional cu aportul alimentar de bor într-o manieră sensibilă la doză64. au găsit o prevalență mai scăzută a antigenelor specifice de prostată (PSA) crescute. Autorii au concluzionat că borul poate interfera cu procesele legate de hiperplazie și carcinogeneză.65 Acest lucru este în concordanță cu cercetările anterioare care pretindeau că borul poate acționa ca un inhibitor al PSA. Se crede că PSA neinhibat scindează proteina-3 de legare a factorului de creștere asemănător insulinei, oferind niveluri locale crescute de factor de creștere asemănător insulinei 1, care apoi duce la creșterea tumorii. Majoritatea studiilor epidemiologice susțin un efect preventiv al borului alimentar mai mare, deși nu toate o fac (singura excepție a folosit o bază de date diferită pentru conținutul de bor al alimentelor).66-68

Unele cercetări in vitro au observat că acidul boric a inhibat proliferarea atât a liniilor celulare de cancer de prostată uman dependente de hormoni cât și a celor independente într-o manieră dependentă de doză.69 Un studiu pe 3 grupuri de 10 șoareci au fost implantate subcutanat cu celule umane de adenocarcinom de prostată. Două dintre grupurile murine au primit soluții de acid boric (la 1,7 sau 9 mg/kg de bor pe zi) prin gavaj, în timp ce grupul de control a primit doar apă. După 8 săptămâni, dimensiunile tumorilor în grupele cu acid boric au scăzut cu 38%, respectiv 25%, iar nivelurile serice de PSA au scăzut cu 88,6% și, respectiv, 86,4%, comparativ cu grupul de control. În plus, s-au observat semnificativ mai puține cifre mitotice în grupele cu acid boric. Studiile imunohistochimice au demonstrat o expresie semnificativ mai redusă a nivelurilor factorului de creștere asemănător insulinei 1, deși nivelurile circulante au fost neschimbate între grupuri.70

Au fost sugerate mai multe mecanisme în plus față de inhibarea PSA pentru proprietățile chemopreventive ale borului, inclusiv inhibarea eliberării de calciu stocat din situsurile agoniste ale receptorilor de rianodină și inducerea apoptozei.71,72.

Acest lucru poate explica beneficiul raportat și pentru alte tipuri de cancer, deoarece, pe lângă cancerul de prostată, dietele cu cantități mai mari de bor au fost asociate cu riscuri reduse de cancer de col uterin (descoperiri citopatologice) și cancer pulmonar în rândul femeilor. În plus, o dietă săracă în bor a crescut riscul de cancer pulmonar în rândul celor care utilizează terapia de substituție hormonală.74

Din acest motiv, compușii care conțin bor sunt din ce în ce mai folosiți pentru chimioterapie specifică, bazată pe o varietate de mecanisme.75

P DOZARE

Doza optimă de bor pentru prevenirea osteoporozei și funcția fiziologică adecvată pare să fie între 1 și 6 mg/zi. Cel mai bine este să obțineți bor printr-o dietă bogată în fructe, legume, leguminoase și nuci, dar persoanele ale căror diete sunt limitate pot avea nevoie de un supliment care conține 1 până la 3 mg de bor elementar. La pacienții fie cu osteoartrită, fie cu poliartrită reumatoidă, pare să fie indicată o perioadă de probă de 2 până la 4 luni cu o doză de 3 mg de bor de două până la trei ori pe zi. depresie a sistemului nervos central, convulsii, hiperpirexie, leziuni tubulare renale, funcție hepatică anormală și icter.21 S-a raportat, de asemenea, creșterea excreției urinare de riboflavine după ingestia acută de acid boric.86 Simptomele intoxicației pe termen lung includ anorexie, tulburări gastro-intestinale, debilitate, dermatită, confuzie, confuzie, dermatită, confuzie, și alopecie.21 În trei cazuri de expunere la locul de muncă, semnele de alopecie s-au inversat atunci când expunerea la acid boric a fost redusă sau eliminată.87 Deoarece este excretat în principal prin urină, trebuie avută prudență pentru cei cu funcție renală afectată.

Datorită capacității sale de a crește excreția de bor, în cazurile de toxicitate, ^-acetilcisteina este intervenția preferată.88

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Suplimentarea cu bor poate crește nivelul seric de magneziu, testosteron și estrogen. Cu toate acestea, nu au fost raportate efecte clinice adverse.

p REZUMAT

Deși răspunsul scheletic la bor este modificat de alte variabile nutriționale, cum ar fi calciul, magneziul, vitamina D, metionina, aportul de acizi grași esențiali și arginina, dovezi considerabile indică faptul că atât proprietățile compoziționale, cât și funcționale ale oaselor sunt afectate de statutul borului, cel puțin oarecum independent de alte variabile.

Descoperirile sugerează că borul este un nutrient important nu numai pentru metabolismul mineral, ci și pentru diverse aspecte ale sănătății optime la oameni, inclusiv influențele asupra integrității membranei lipidice și a căilor de semnalizare celulară. Deși toate studiile publicate nu sunt de acord cu privire la impactul suplimentării cu bor asupra nivelurilor de 17 Ş-estradiol și testosteron, dovezile sugerează cu tărie că deficitul de bor are ca rezultat scăderea nivelului la femeile aflate în postmenopauză, în timp ce suplimentarea tinde să normalizeze nivelurile la aceleași femei. Impactul borului asupra hormonilor sexuali în alte segmente ale populației este încă echivoc, deși dovezile recente sugerează că poate crește nivelul de testosteron liber cel puțin la bărbați. Local a demonstrat beneficii clinice pentru tratarea unor forme de vaginită (vezi capitolul 213, Vaginită și vulvovaginită). Pe măsură ce mecanismele acțiunii sale sunt mai bine înțelese, care includ acum influențarea metabolismului S-adenosilmetioninei și reglarea osteogenezei și a căilor de semnalizare celulară, terapia cu bor poate deveni mai țintită și mai specifică.

Pe baza informațiilor disponibile, borul pare să ofere beneficii în prevenirea osteoporozei și a artritei, precum și în prevenirea cancerului. Este, de asemenea, un mineral sigur și potențial eficient de luat în considerare în orice regim de tratament atât pentru reumatoidă, cât și pentru osteoartrita, precum și pentru mai multe tipuri de cancer.

REFERINȚE

Naghii MR, Samman S. Rolul borului în nutriție și metabolism. Prog Food Nutr Sci. 1993;17:331-349.

Woods WG. O introducere în bor: istorie, surse, utilizări și chimie. Env Health Perspect. 1994;102(suppl 7):5-11.

Nielsen FH. Apariția borului ca fiind important din punct de vedere nutrițional pe tot parcursul ciclului de viață. Nutriţie. 2000;16:512-514.

Liao SF, Monegue JS, Lindemann MD, et al. Suplimentarea alimentară cu bor modifică diferențial expresia ARNm a transportorului de borat (NaBCl) de către jejun și rinichi la porcii în creștere. Biol Oligoelem Res. 2011 noiembrie;143(2):901-912. [Epub înainte de tipărire].

Naghii MR, Mofid M, Asgari AR. Efectele comparative ale suplimentării zilnice și săptămânale cu bor asupra hormonilor steroizi din plasmă și citokinelor proinflamatorii. J Trace Elem Med Biol. 2011;25:54-58.

Houng KH. Fiziologia borului și molibdenului în plante. În: Okajima H, Uritani I, Houng HK, eds. Semnificația elementelor minore asupra fiziologiei plantelor. Taipei: ASPAC, Food & Fertilizer Technology Center; 1975:61-66.

Newnham RE. Rolul borului în alimentația umană. J Appl Nutr. 1994;46:81-85.

McBride J. Alungarea oaselor fragile cu bor? Agric Res. 1987;35(10)Nov/Dec: 12-13.

Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, et al. Efectul borului alimentar asupra metabolismului mineralelor, estrogenului și testosteronului la femeile aflate în postmenopauză. FASEB J. 1987;1:394-397.

Naghii MR, Wall PM, Samman S. Conținutul de bor al alimentelor selectate și estimarea aportului său zilnic la subiecții care trăiesc liber. J Am Col Nutr. 1996;15:614-619.

McBride J. Alungarea oaselor fragile cu bor? Agric Res. 1987; noiembrie/dec: 12-13.

Hunt CD, Meacham SL. Aluminiu, bor, calciu, cupru, fier, magneziu, mangan, molibden, fosfor, potasiu, sodiu și zinc: concentrații în alimentele occidentale comune și aporturile zilnice estimate de către sugari; copii mici; și adolescenți de sex masculin și feminin, adulți și vârstnici din Statele Unite. J Am Dieta Asoc. 2001;101:1058-1060.

Rainey CJ, Nyquist LA, Christensen RE, et al. Aportul zilnic de bor din dieta americană. J Am Dieta Asoc. 1999;99:335-340.

Hunt CD, Shuler TR, Mullen LM. Concentrația de bor și alte elemente în alimentele umane și produsele de îngrijire personală. J Am Dieta Asoc. 1991;91:558-568.

Choi MK, Jun YS. Analiza conținutului de bor în alimentele consumate frecvent în Coreea. Biol Oligoelem Res. 2008;126:13-26.

Nielsen FH. Bor - un element trecut cu vederea de importanță nutrițională potențială. Nutr Astăzi. 1988;23:4-77.

Loomis WD, Durst RW. Chimia și biologia borului. Biofactori. 1992;3: 229-239.

Zittle CA. Reacția boratului cu substanțe de interes biologic. Adv Enzymol Relat Subj Biochim. 1951;12:493-527.

Fort DJ, Rogers RL, McLaughlin DW și colab. Impactul deficienței de bor asupra Xenopus laevis. Un rezumat al efectelor biologice și al potențialelor roluri biochimice. Biol Oligoelem Res. 2002;90:117-142.

Nielsen FH, Penland JG. Deprivarea de bor modifică comportamentul șobolanului și compoziția minerală a creierului în mod diferit atunci când uleiul de pește în loc de uleiul de șofrănel este sursa de grăsime din dietă. Nutr Neurosci. 2006;9:105-112.

Nielsen FH. Minerale ultraurme: bor. În: Shils ME, Young VR, eds. Alimentația modernă în sănătate și boală. a 7-a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1988:281-283.

Park M, Li Q, Shcheynikov N, și colab. NaBC1 este un transportor de borat cuplat Na+ electrogen omniprezent, esențial pentru homeostazia borului celular și creșterea și proliferarea celulelor. Celula Mol. 2004;16: 331-341.

Reynolds JE, ed. Martindale: farmacopeea suplimentară. Londra: Royal Pharmaceutical Society; 1996:1680.

Moseman RF. Dispoziția chimică a borului la animale și la oameni. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1994;102:113-117.

Barr RD, Barton SA, Schull WJ. Nivelurile de bor la om: dovezi preliminare ale reglării genetice și unele implicații pentru biologia umană. Ipoteze Med. 1996;46:286-289.

Dupre JN, Keenan MJ, Hegsted M și colab. Efectele borului alimentar la șobolanii hrăniți cu o dietă cu deficit de vitamina D. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1994;102:55-58.

Nielsen FH. Deprivarea de bor scade S-adenosilmetionina și spermidina hepatice și crește homocisteina și cisteina plasmatică la șobolani. J Trace Elem Med Biol. 2009;23:204-213.

CD de vânătoare. Efectele biochimice ale cantităților fiziologice de bor alimentar. J Trace Elem Exp Med. 1996;9:185-213.

Massie HR, Whitney SJ, Aiello VR și colab. Modificări ale concentrației de bor în timpul dezvoltării și îmbătrânirii Drosophila și efectul borului alimentar asupra duratei de viață. Mech Aging Dev. 1990;53:1-7.

Nielsen FH. Este borul relevant din punct de vedere nutrițional? Nutr Rev. 2008;66:183-191.

Penland JG. Bor alimentar, funcția creierului și performanța cognitivă. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1994;102(suppl 7):65-72.

Nielsen FH, Mullen LM, Nielsen EJ. Borul alimentar afectează numărul de celule sanguine și concentrațiile de hemoglobină la oameni. J Trace Elem Exp Med. 1991;4:211-223.

Ali S, Pawa S, Abdulla M. Insuficiență hepatică fulminantă și protecția sa prin bor. J Hepatol. 2003;38(suppl 2):190.

Pawa S, Ali S. Borul ameliorează insuficiența hepatică fulminantă prin contracararea modificărilor asociate stresului oxidativ. Chem Biol Interact. 2006;160:89-98.

Meacham SL, Taper LJ, Volpe SL. Efectul suplimentării cu bor asupra calciului, magneziului și fosforului din sânge și urinar, precum și asupra borului urinar la femeile atletice și sedentare. Am J Clin Nutr. 1995;61:341-345.

Nielsen FH. Noi oligoelemente esențiale pentru științele vieții. Biol Oligoelem Res. 1990;26-27:599-611.

Nielsen FH. Fapte și erori despre bor. Nutr Astăzi. 1992;27:6-12.

Usuda K, Kono K, Iguchi K, et al. Efectul hemodializei asupra nivelului de bor seric la pacienții cu hemodializă pe termen lung. Sci Total Environ. 1996;191:283-290.

Nielsen FH. Studii privind relația dintre bor și magneziu, care poate afecta formarea și întreținerea oaselor. Magnes Trace Elem. 1990;9:61-69.

CD de vânătoare. Efectele biochimice ale cantităților fiziologice de bor alimentar în modelele de nutriție animală. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1994;102(suppl 7):35-43.

Hunt CD, Herbel JL, Idso JP. Borul alimentar modifică efectele nutriției cu vitamina D3 asupra indicilor de utilizare a substratului energetic și a metabolismului mineral la pui. J Bone Miner Res. 1994;9:171-182.

CD de vânătoare. Borul alimentar a modificat efectele magneziului și molibdenului asupra metabolismului mineral la puiul cu deficit de colecalciferol. Biol Oligoelem Res. 1989;22:201-220.

Nielsen FH, Shuler TR, Gallagher SK. Efectele epuizării și alimentării cu bor asupra indicatorilor sanguini ai stării de calciu la oamenii hrăniți cu o dietă săracă în magneziu. J Trace Elem Exp Med. 1990;3:45-54.

Miljkovic D, Miljkovic N, McCarty MF. Impactul de reglare în sus al borului asupra funcției vitaminei D - reflectă inhibarea 24-hidroxilazei? Ipoteze Med. 2004;63:1054-1056.

Beattie JH, Peace HS. Influența unei diete cu conținut scăzut de bor și a suplimentelor cu bor asupra metabolismului osos, mineralelor majore și a steroizilor sexuali la femeile aflate în postmenopauză. Br J Nutr. 1993;69:871-884.

Nielsen FH. Consecințele biochimice și fiziologice ale privării de bor la oameni. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1994;102(suppl 7):59-63.

Hunt CD, Herbel JL, Nielsen FH.

Răspunsurile metabolice ale femeilor aflate în postmenopauză la suplimentele alimentare de bor și aluminiu în timpul aportului obișnuit și scăzut de magneziu: absorbția și retenția

de bor, calciu și magneziu și concentrațiile de minerale din sânge. Am J Clin Nutr. 1997;65:803-813.

Meacham SL, Taper LJ, Volpe SL. Efectele suplimentării cu bor asupra densității minerale osoase și a calciului, fosforului, magneziului și borului dietetic, sanguin și urinar la sportivele de sex feminin. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1994;102:79-82.

Nielsen FH, Shuler TR, Zimmerman TJ și colab. Deprivarea de magneziu și metionină afectează răspunsul șobolanilor la privarea de bor. Biol Oligoelem Res. 1988;17:91-107.

Nielsen FH, Stoecker BJ. Borul și uleiul de pește au efecte benefice diferite asupra rezistenței și microarhitecturii trabeculare a oaselor. J Trace Elem Med Biol. 2009;23:195-203.

Hunt CD, Herbel JL. Borul afectează metabolismul energetic la șobolanul injectat cu streptozotocină, lipsit de vitamina D3. Magnes Trace Elem. 1992;10:374-386.

Bakken NA, Hunt CD. Borul alimentar scade eliberarea maximă de insulină pancreatică in situ la pui și concentrațiile plasmatice de insulină la șobolani, indiferent de starea vitaminei D sau a magneziului. J Nutr. 2003;133:3577-3583.

Ferrando AA, Green NR. Efectul suplimentării cu bor asupra masei corporale slabe, a nivelului de testosteron din plasmă și a puterii la culturistii de sex masculin. Int J Sport Nutr. 1993;3:140-149.

Miljkovic D, Miljkovic N, McCarty MF. Impactul de reglare în sus al borului asupra funcției vitaminei D - reflectă inhibarea 24-hidroxilazei? Ipoteze Med. 2004;63:1054-1056.

McCoy H, Kenney MA, Montgomery C,

et al. Relația borului cu compoziția și proprietățile mecanice ale osului. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1994;102: 49-53.

Hakki SS, Bozkurt BS, Hakki EE. Borul reglează proteinele mineralizate asociate țesuturilor din osteoblaste (MC3T3-E1). J Trace Elem Med Biol. 2010;24:243-250.

Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH și colab. Un studiu histomorfometric al modelării și remodelării osului alveolar la șoarecii hrăniți cu o dietă cu deficit de bor. Arch Oral Biol. 2008;53:677-682.

Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH și colab. Studiu histomorfometric al vindecării osului alveolar la șobolanii hrăniți cu o dietă cu deficit de bor. Anat Rec (Hoboken). 2008;291:441-447.

Newnham RE. Practicile agricole afectează artrita. Nutr Health. 1991;7:89-100.

Travers RL, Rennie GC, Newnham RE. Bor și artrita: rezultatul unui studiu pilot dublu-orb. J Nutr Med. 1990;1:127-132.

Cao J, Jiang L, Zhang X și colab. Acidul boric inhibă formarea TNF-alfa indusă de LPS printr-un mecanism dependent de tiol în celulele THP-1. J Trace Elem Med Biol. 2008;22:189-195.

Bourgeois AC, Scott ME, Sabally K, et al. Borul alimentar scăzut reduce supraviețuirea paraziților (nematode) și modifică profilurile citokinelor, dar infecția modifică mineralele hepatice la șoareci. J Nutr. 2007;137: 2080-2086.

Armstrong TA, Spears JW. Efectul suplimentării cu bor a dietelor porcilor asupra producției de factor de necroză tumorală-alfa și interferon-gamma. J Anim Sci. 2003;81:2552-2561.

Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, et al. Aportul alimentar de bor și riscul de cancer de prostată. Oncol Rep. 2004;11:887-892.

Muezzinoglu T, Korkmaz M, Neșe N, et al. Prevalența cancerului de prostată în populația cu expunere ridicată la bor: un studiu comunitar. Biol Oligoelem Res. 2011 Dec;144(1-3):49-57.

Barranco WT, Hudak PF, Eckhert CD. Evaluarea efectelor ecologice și in vitro ale borului asupra riscului de cancer de prostată (Statele Unite). Cancerul cauzează controlul. 2007;18:71-77.

Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, et al. Aportul alimentar de bor și riscul de cancer de prostată. Oncol Rep. 2004;11:887-892.

Gonzalez A, Peters U, Lampe JW, et al. Aportul de bor și riscul de cancer de prostată. Cancerul cauzează controlul. 2007;18: 1131-1140.

Barranco WT, CD Eckhert. Acidul boric inhibă proliferarea celulelor canceroase de prostată umană. Cancer Lett. 2004;216: 21-29.

Gallardo-Williams MT, Chapin RE, King PE și colab. Suplimentarea cu bor inhibă creșterea și expresia locală a IGF-1 în tumorile de adenocarcinom de prostată uman (LNCaP) la șoarecii nuzi. Toxicol Pathol. 2004;32:73-78.

Henderson K, Stella SL, Kobylewski S,

et al. Eliberarea de Ca(2+) activată de receptor este inhibată de acidul boric din celulele canceroase de prostată. PLoS One. 2009;4:e6009.

Scorei IR. Fructoborat de calciu: bor alimentar pe bază de plante ca medicament potențial pentru terapia cancerului. Front Biosci (Ed. școlară). 2011;3:205-215.

Korkmaz M, Uzgoren E, Bakirdere S, et al. Efectele borului alimentar asupra citopatologiei cervicale și asupra frecvenței micronucleelor în celulele bucale exfoliate. Environ Toxicol. 2007;22:17-25.

Mahabir S, Spitz MR, Barrera SL, et al. Borul alimentar și terapia de substituție hormonală ca factori de risc pentru cancerul pulmonar la femei. Am J Epidemiol. 2008;167: 1070-1080.

Scorei RI, Popa Jr R. Compuși care conțin bor ca agenți preventivi și chimioterapeutici pentru cancer. Agenți anticancer Med Chem. 2010;10:346-351.

Locatelli C, Minoia C, Tonini M, et al. Toxicologia umană a borului cu referire specială la intoxicația cu acid boric. G Ital Med Lav. 1987;9:141-146.

Minoia C, Gregotti C, Di Nucci A, et al. Toxicologia și impactul asupra sănătății al expunerii mediului la bor. O recenzie. G Ital Med Lav. 1987;9:119-124.

Chapin RE, Ku WW. Toxicitatea reproductivă a acidului boric. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1994;102(suppl 7):87-91.

Jansen JA, Anderson J, Schou JS. Farmacocinetica unei doze unice de acid boric după administrarea intravenoasă la om. Arch Toxicol. 1984;55:64-67.

Jansen JA, Schou JS, Aggerbeck B. Absorbția gastro-intestinală și eliberarea in vitro a acidului boric din unguente emulsionante de apă. Food Chem Toxicol. 1984;22:49-53.

Sayli BS, Tuccar E, Elhan AH. O evaluare a fertilității în subpopulațiile turcești expuse la bor. Reprod Toxicol. 1998;12:297-304.

Garabrant DH, Bernstein L, Peters JM și colab. Iritarea căilor respiratorii și a ochilor din oxid de bor și praf de acid boric. J Ocupa Med. 1984;26:584-586.

Von Burg R. Bor, acid boric și oxid de bor. J Appl Toxicol. 1992;12:149-152.

Consiliul pentru Alimentație și Nutriție, Institutul de Medicină. Aportul alimentar de referință pentru vitamina A, vitamina K, arsen, bor, crom, cupru, iod, fier, mangan, molibden, nichel, siliciu, vanadiu și zinc. Washington, DC: National Academies Press; 2001.

Huel G, Yazbeck C, Burnel D și colab. Expunerea la bor în mediu și activitatea acidului delta-aminolevulinic dehidratază (ALA-D) la o populație nou-născută. Toxicol Sci. 2004;80:304-309.

Pinto J, Huang YP, McConnell RJ și colab. Creșterea excreției urinare de riboflavină rezultată din ingestia acidului boric. J Lab Clin Med. 1978;92:126-134.

Beckett WS, Oskvig R, Gaynor ME, et al. Asocierea alopeciei reversibile cu expunerea topică profesională la soluții comune care conțin borax. J Am Acad Dermatol. 2001;44:599-602.

Banner Jr W, Koch M, Capin DM, et al. Terapie experimentală de chelare în intoxicația cu crom, plumb și bor cu N-acetilcisteină și alți compuși. Toxicol Appl Pharmacol. 1986;83:142-147.

Bromelaină

Anthony J. Cichoke, Jr. MA, DC, DACBN, PhD

Enzima proteolitică a Ananas comosus (familia: Bromeliaceae)

Sinonime: bromelin, concentrat de protează vegetală

P INTRODUCERE

Planta de ananas (Ananas comosus) produce mai multe enzime proteolitice, inclusiv bromelaina (din tulpină și fruct), ananaina și comosaină1, precum și câteva enzime neproteolitice, cum ar fi amilaza, peroxidaza și fosfataza acidă. enzime, inclusiv bromelaina A și B).3 Bromelaina este utilizată pe scară largă în procesarea alimentelor pentru prepararea cerealelor prefierte, producerea hidrolizatelor proteice, berea rezistentă la frig, frageziirea cărnii etc.; în cosmetică; în laboratoare de diagnostic; și în produse farmaceutice.

Bromelaina este o enzimă care conține sulf, cu o activitate optimă a pH-ului între 3,0 și 8,0,4 Bromelaina are activitate endoproteolitică și catalitică și desparte predominant peptidele, amidele, precum și legăturile esterice care implică lizină, alanină, tirozină, glicină și alți4 aminoacizi bazici.

Extracția bromelainei se realizează de obicei prin ultrafiltrare fracționată și liofilizarea ulterioară a sucului presat din tulpina de ananas copt (frecvent din Ananas comosus din soiul Cayenne). Greutatea moleculară variază între 17.800 și 33.000 kDa.

Activitatea bromelainei din tulpina ananasului poate varia mult în funcție de vârsta plantei, precum și de durata și condițiile de depozitare. Un studiu thailandez a constatat că tulpinile de ananas decojite de 3 ani au conținut substanțial mai multă activitate decât tulpinile din al doilea și din primul an, măsurate în unitățile de digerare a cazeiinei (CDU) — 48,76%, comparativ cu 32,0% și, respectiv, 19,3%. 5°C (41°F).5

Unitățile farmaceutice și CDU-urile sunt, de asemenea, utilizate pe scară largă. Cu toate acestea, aceste metode de măsurare nu sunt nici interschimbabile, nici comparabile. Pe baza unităților lor de enzime respective, sunt disponibile diferite grade de bromelaină. Prin urmare, atunci când cumpărați bromelaină, fiți conștienți de acest fapt.

ABSORBȚIA P ENTERALĂ (SAU RESORȚIA)

Pentru ca enzimele să fie utilizate sistemic, acestea trebuie să ajungă în sistemul circulator și să fie transportate către celulele și organele nevoiașe. Aceasta înseamnă că enzimele orale trebuie să treacă prin sistemul digestiv, în intestinul subțire și să treacă prin marginea periei în sistemul circulator. Mai mult, acesta este o justificare pentru acoperirea enterică a tabletelor cu enzimă, astfel încât acestea să nu fie descompuse în tractul digestiv înainte de a ajunge în intestinul subțire pentru a trece în sânge. Acesta este și motivul pentru consumul de enzime între mese. Aceste enzime pot trece cu ușurință prin intestin fără a fi implicate în digestia alimentelor, permițând mai multor molecule de enzime să ajungă în intestinul subțire, să treacă prin marginea periei și în sistemul circulator și să fie utilizate sistemic de organele și celulele nevoiașe din organism.

În trecut, se presupunea că moleculele mari de proteine, cum ar fi enzimele, nu puteau supraviețui procesului digestiv și nu puteau fi reabsorbite intacte. Cu toate acestea, numeroase studii au demonstrat că bromelaina - și alte enzime proteolitice - pot fi absorbite de intestinul subțire printr-o serie de căi, pot trece în fluxul sanguin și, în cele din urmă, pot circula în tot organismul. Administrarea orală este eficientă, la fel ca administrarea parenterală.8-11

Cercetările efectuate pe câini au indicat că nivelurile de bromelaină (după administrarea orală) au atins vârful la 10 ore și au fost încă detectabile după 48 de ore, în timp ce perfuzia intravenoasă a atins un vârf în 50 de minute și a fost detectabilă timp de 5 ore.10

Un studiu randomizat, controlat, dublu-orb pe oameni a demonstrat că cea mai mare concentrație plasmatică de bromelaină a fost atinsă la aproximativ 48 de ore.12,13 Un studiu pe 19 bărbați cărora li sa administrat zilnic 3 grame de bromelaină orală a indicat că enzima a avut un timp de înjumătățire plasmatică de 6 până la 9 ore. Cercetătorii au estimat că în intervalul de 3 până la 50 de ore, o medie de 10,8 mcg de bromelaină a fost prezentă în plasmă.13 Atât la animale, cât și la oameni, studiile au indicat că până la 40% din bromelaina absorbită administrată oral a fost absorbită intactă. Enzimele din această carte.

p FACTORI CARE AFECTEAZĂ ACTIVITATEA BROMELINULUI

Bromelaina, papaina (din papaya) și ficina (din smochine) sunt toate sulfhidril proteaze și acționează în mod similar. Bromelaina (din tulpină și fructe) este inhibată de ionii metalici (inclusiv cadmiu, cupru, fier, plumb și mercur), agenți oxidanți (cum ar fi iodoacetat, bromură de metil și peroxid de hidrogen) și ser uman (atât in vivo, cât și in vitro). Cisteina și magneziul activează bromelaina comercială.8

Ca și în cazul tuturor enzimelor, activitatea bromelainei poate fi inhibată de frig sau crescută de căldură. Bromelaina este o enzimă hidrolitică, așa că suplimentele trebuie luate cu multă apă pentru a pune enzima în soluție.

Debridarea arderii

Remisiunea și prevenirea cancerului

Ajutor la digestie

Stimularea imună

Vindecarea îmbunătățită a rănilor

Prevenirea edemului pulmonar indus

Absorbție îmbunătățită a antibioticelor

Inhibarea agregării trombocitelor din sânge

Reducerea durerii

Scurtarea travaliului

Ameliorarea sinuzitei

Relaxarea mușchilor netezi

Umflare redusă

Prevenirea ulcerului

În timpul procesului de îmbătrânire, boli sau răni, producția organismului de enzime pancreatice scade în cantitate, concentrație și potență, permițând astfel creșterea celulelor patogene (cum ar fi celulele canceroase). Celulele patogene sunt produse în mod constant de organism; cu toate acestea, enzimele produse de și care circulă în sânge lizează celulele patogene anormale, descompunându-le și eliminându-le din organism. Din păcate, atunci când este slăbit prin îmbătrânire, boală sau rănire, capacitatea organismului de a depăși agenții patogeni este diminuată, ducând la îmbolnăvire.

Bromelaina a fost folosită de multă vreme pentru a îmbunătăți digestia. Cu toate acestea, atunci când este administrată sistemic, bromelaina poate accelera în mod eficient vindecarea de boli și afecțiuni inflamatorii; inhiba creșterea cancerului și metastazele; previne agregarea trombocitelor din sânge și, prin urmare, ajută la prevenirea atacurilor de cord, a accidentelor vasculare cerebrale și a altor afecțiuni cardiovasculare; previne atașarea intestinală a Escherichia coli; ameliorează simptomele dismenoreei; combate sinuzita; îmbunătățește escarele arsurilor și accelerează vindecarea; îmbunătăți aspectul pielii; și îmbunătățește absorbția antibioticelor și vitaminelor.

Prin urmare, terapia cu enzime sistemice este esențială pentru recuperarea normală a unui individ bolnav sau rănit, pentru a crește producția proprie de enzime pancreatice a organismului și pentru a stimula producția de enzime proteolitice în pancreas.

Terapia sistemică cu enzime

Atunci când sunt luate între mese, enzimele - cum ar fi bromelaina - se deplasează prin sistemul digestiv și direct în intestinul subțire, trecând prin marginea periei în sistemul circulator și călătorind în zonele afectate. În acest fel, enzima acționează sistemic. Pentru a fi cel mai eficient, sistemic, este esențial să luați enzimele pe stomacul gol (aproximativ 1-1/2 ore înainte sau după masă). Cu toate acestea, atunci când sunt utilizate pentru terapia digestivă, enzimele trebuie ingerate înainte de mese (aproximativ 30 de minute înainte). Consultați secțiunea „Dozare” din acest capitol.

Îmbătrânire

Din păcate, procesul de îmbătrânire este însoțit de o varietate din ce în ce mai mare de probleme de sănătate, cum ar fi tulburările cronice, cancerul, bolile cardiovasculare și artrita. În plus, numărul celor peste 65 de ani este în creștere. Potrivit Biroului de

Recensământ al SUA, peste 20% din populația americană va avea 65 de ani sau mai mult până în anul 2050. Această cifră era de numai 12% în 2008.14

Cel mai frecvent, pe măsură ce îmbătrânește, organismul își pierde rezistența și se manifestă diferite boli degenerative, în special după vârsta de 50 de ani. Acest lucru este însoțit de o scădere a secreției de hormoni, a funcției sistemului imunitar și a producției de enzime, reducând astfel eficacitatea organismului în lupta împotriva invadatorilor străini. Odată cu înaintarea în vârstă, aportul de enzime din organism scade, de asemenea, ca activitate. Simptomele îmbătrânirii ar putea fi, cel puțin parțial, consecința acestor reduceri enzimatice. De exemplu, albirea părului a fost atribuită lipsei de tirozinază sau pierderii nivelului său de activitate.

Spre deosebire de efectele secundare grave cunoscute ale majorității medicamentelor eliberate pe bază de rețetă, s-a dovedit că bromelaina luptă eficient împotriva artritei, hipertensiunii arteriale, cancerului și a multor alte tulburări asociate cu îmbătrânirea, dar fără efectele secundare grave și pe termen lung ale multor medicamente.

Bromelaina este, de asemenea, eficientă în combaterea semnelor vizuale ale îmbătrânirii, inclusiv a ridurilor. Bromelaina este încorporată pe scară largă în loțiuni, creme, scrub-uri, măști faciale și alte produse de îngrijire a pielii, unde se crede că îmbunătățește aspectul pielii prin îndepărtarea celulelor moarte ale pielii.

Cancer

Bromelaina întârzie considerabil metastazele, întârzie cancerul de piele și este utilizată eficient în terapia tumorală adjuvantă. Există, de asemenea, unele indicii că are un efect direct asupra celulelor canceroase.15

Înțelegerea sporită a imunologiei face evident că soluția pentru cancer nu se găsește în chimioterapie sau radioterapie, ci în utilizarea imunoterapiei (cum ar fi terapia cu enzime sistemice). Studiile farmacologice și preclinice indică faptul că bromelaina acționează ca un imunomodulator prin inducerea producției de citokine distincte (cum ar fi interleukina-1| [IL-1 |Th IL-6 și IL-8, precum și factorul de necroză tumorală-y) și prin creșterea imunocitotoxicității afectate a monocitelor, care au fost parțial împotriva celulelor tumorale. confirmat la pacienții cu tumori mamare.16 Deosebit de încurajatoare sunt studiile pe animale care sugerează proprietăți antimetastatice și inhibarea agregării trombocitelor asociate cu metastazele, precum și inhibarea invazivității și creșterii celulelor tumorale. Este interesant de observat că activitatea antiinvazivă ar putea să nu depindă de activitatea proteolitică a bromelainei.8,15,16.

Un studiu in vitro asupra celulelor bromelainei și gliomului (tumoare cerebrală primară) a constatat că bromelaina a redus semnificativ și reversibil aderența, migrarea și invazia celulelor gliomului. Mai mult, viabilitatea celulară nu a fost afectată, nici după tratament până la 3 luni.20

În Statele Unite, cancerul de piele este cea mai comună formă de cancer.21 Este, în general, de acord că expunerea la razele ultraviolete crește riscul individului de cancer de piele. Pentru a determina dacă bromelaina ar putea preveni cancerul de piele, cercetătorii au dat șoarecilor fără păr 20 mg de bromelaină pe kilogram de greutate corporală pe zi timp de 1 an și apoi i-au supus la lumină ultravioletă timp de 15 minute de trei ori pe săptămână pentru aceeași perioadă.22 După 1 an, doar 40% din grupul cu bromelaină a dezvoltat cancer de piele (spre deosebire de grupul de control). În plus, grupul cu bromelaină a avut nevoie de două ori mai mult pentru a dezvolta leziuni. Un studiu anterior, de 6 luni, a constatat că șoarecii care au primit 80 mg de bromelaină per kilogram de greutate corporală nu au dezvoltat nicio abraziune după 2 luni.23

Bromelaina (și alte enzime proteolitice) pare utilă în tratamentul cancerului. O serie de mecanisme par să fie responsabile. Bromelaina a avut un impact semnificativ asupra monocitelor, celulelor natural killer și limfocitelor într-un studiu clinic pe 16 femei cu cancer de sân.16 În ceea ce privește citotoxicitatea monocitară, aproximativ 40% dintre pacienți au răspuns la bromelaină cu o creștere a citotoxicității de la 7,8% la 54% (activitatea celulelor bMAK).

Tulburări circulatorii

Agregarea trombocitară este un factor major în aterogeneză și poate duce la infarct miocardic, accident vascular cerebral, tromboflebită acută, atac ischemic tranzitoriu, crampe nocturne ale picioarelor, edem, tromboză venoasă profundă, echimoză și celulită. Cercetările arată că bromelaina este un inhibitor puternic al agregării trombocitelor, atât in vivo, cât și in vitro.23'30 Acest lucru s-ar putea datora efectelor sale de creștere a plasminei (plasmina este o enzimă proteolitică produsă de organism a cărei sarcină este de a dizolva fibrina, o proteină implicată în formarea cheagurilor de sânge). angina pectorală.27

Cercetătorii au folosit bromelaina ca adjuvant la analgezice într-un studiu dublu-orb care a implicat 73 de pacienți cu tromboflebită acută. Toate simptomele de inflamație, inclusiv durere, umflare, sensibilitate, înroșire, dizabilitate și temperatură crescută a pielii au scăzut.26 Doza zilnică obișnuită de bromelaină (în acest studiu și în altele) a fost de 60 până la 160 mg de 1200 MCU bromelaină. Mai mulți cercetători cred că dozele de 400 până la 800 mg sunt necesare în tratarea pacienților cu tromboflebită (și multe alte afecțiuni, de asemenea).

Tulburări digestive

Bromelaina poate regla digestia, atenua simptomele ulcerelor gastrice și duodenale și ileitei și poate fi utilizată ca terapie de substituție enzimatică după pancreatectomie.

Bromelaina are o istorie lungă ca ajutor digestiv. Până când Columb și oamenii săi au „descoperit” America, nativii din America Centrală și de Sud foloseau deja suc de ananas bogat în bromelină pentru a vindeca durerile de burtă și pentru a îmbunătăți digestia. Ca enzimă proteolitică, bromelaina ajută la digestia alimentelor proteice. Datorită activității mari a pH-ului bromelainei, este eficientă pe substraturile din stomacul acid, precum și pe

intestinul subțire alcalin. Deși bromelaina singură este eficientă în tratarea insuficienței pancreatice (și este un înlocuitor dovedit al tripsinei sau pepsinei în cazurile de insuficiență pancreatică și postpancreatectomie),6 studii dublu-orb au determinat că este deosebit de eficientă atunci când este combinată cu bilă de bou și pancreatină.32,33.

Dismenoree

Bromelaina în combinație cu papaina este un tratament eficient pentru dismenoree.34 Deoarece bromelaina scade spasmele unui col uterin contractat la pacienții testați, se crede că este un relaxant al mușchilor netezi. Substanțele încă neidentificate din bromelaină pot fi mai benefice în acest sens decât bromelain proteaza, deoarece atunci când izolată și purificată, proteaza nu a reușit să producă un efect similar. Bromelaina crește nivelurile de prostaglandină-E (compuși asemănător PGEJ, în timp ce scade prostaglandinele din seria 2 (cum ar fi PGE2 și PGF 2a); aceasta este ipoteza a fi baza pentru capacitatea de relaxare a mușchilor a bromelainei.7

Tulburări ale sistemului imunitar

Înțelegerea și tratamentul tulburărilor imune devine din ce în ce mai importantă în societatea actuală. În plus, sistemul imunitar și cel inflamator sunt cei doi factori majori ai tulburărilor cronice.

Organele limfoide ale sistemului imunitar sunt localizate în întregul corp și sunt preocupate de creșterea, dezvoltarea și distribuția limfocitelor (celule albe, care sunt agenții cheie ai sistemului imunitar). Aceste organe includ timusul, măduva osoasă, amigdalele, ganglionii limfatici, splina, apendicele, adenoidele și plasturii Peyer.

Complexele imune circulante par un factor major în toate tulburările imune și autoimune. Diferiți factori inhibă imunitatea celulară, dar cele mai importante elemente par să fie acești „factori de blocare” (adică complexele imune) care provoacă suprimarea imunității.

Tulburările autoimune apar atunci când sistemul imunitar al organismului atacă în mod greșit celulele sănătoase. Există zeci de astfel de afecțiuni, inclusiv artrita reumatoidă și alte afecțiuni reumatice, miastenia gravis, diabetul zaharat de tip 1, astmul, lupusul eritematos sistemic, glomerulonefrita și scleroza multiplă. Din fericire, un număr tot mai mare de studii au indicat că terapia cu enzime sistemice poate reduce severitatea simptomelor, rezolvând mai rapid afecțiunea, deoarece stimulează propria apărare a organismului, accelerează procesul inflamator și descompune complexele imune patogenice din țesuturi, aducându-le în fluxul sanguin pentru eliminare. Complexele imune sunt create atunci când antigenele și anticorpii se leagă, formând un grup care se poate adăposti în țesuturi sau poate circula în tot corpul, ducând la inflamație și leziuni tisulare. Este important de menționat că, deoarece utilizarea sistemică a enzimelor eliberează complexe imune din țesuturi, crescând prezența acestora în fluxul sanguin, simptomele pot crește de fapt în severitate; cu toate acestea, acest lucru este doar temporar. Atunci când sunt utilizate în cantități suficiente, enzimele pot degrada apoi complexele imune din sânge (uneori în câteva ore), iar simptomele bolii ar trebui să dispară.

Infecții

Infecțiile cauzate de bacterii, viruși, ciuperci și paraziți pot fi adesea cele mai dificile condiții de tratat. Bromelaina sa dovedit eficientă în combaterea a numeroase infecții, de la E. coli până la bronșită (vezi secțiunea „Boli ale tractului respirator” mai târziu în acest capitol).

Tulpina O157:H7 de E. coli este o infecție bacteriană deosebit de gravă și care poate pune viața în pericol, care provoacă diaree cu sânge la oameni. Enterotoxinele E. coli capătă un punct de sprijin prin aderarea la receptorii de pe mucoasa intestinală. Prevenirea atașamentului ar putea preveni și diareea rezultată. Cercetătorii au administrat o singură doză de granule de protează acoperite enteric (conținând bromelaină) la iepuri și apoi au inoculat animalele cu diferite tulpini de E. coli. Dintre acei iepuri cărora li sa administrat amestecul de enzime și tulpina H10407, doar un animal a murit și niciunul dintre iepurii rămași nu a dezvoltat diaree. În grupul care nu a fost inoculat cu amestecul de enzime, 87% fie au dezvoltat diaree severă, fie au murit.35 Rezultate comparabile au fost obținute cu alte tulpini de E. coli.

Studii similare cu bromelaina au fost efectuate pe purcei inoculati cu E. coli K88 pozitiv.6 Un studiu in vitro asupra ileonului de iepure a constatat ca bromelaina a fost de asemenea eficienta cu 51% impotriva toxinei holerica.37

Bromelaina este deosebit de benefică dacă devine necesar tratamentul cu antibiotice. Numeroase studii clinice arată că bromelaina poate crește nivelurile serice ale mai multor antibiotice (inclusiv tetraciclină, amoxicilină și penicilină) în diferite fluide corporale (inclusiv sânge, lichid cefalorahidian, mucus, spută și urină) și țesuturi (inclusiv apendice, vezica biliară, ovar, epiteliu și cercetătorii înșiși cred că în plus, 38-40). are efecte terapeutice semnificative. Studiile tind să indice că bromelaina este la fel de eficientă ca și antibioticele în tratarea bronșitei, abcesului perirectal, pielonefritei, infecției cu stafilococ cutanat și a diferitelor procese infecțioase.8,38

Boli și afecțiuni inflamatorii

Afecțiunile inflamatorii precum edemul, artrita reumatoidă, tulpinile, entorsele, vânătăile, fracturile și intervențiile chirurgicale (orale, cosmetice și generale), toate răspund favorabil la bromelaina administrată pe cale orală. Numeroase studii au observat, de asemenea, capacitatea bromelainei de a reduce durerea, umflarea și vânătăile și de a îmbunătăți rata de vindecare după diferite proceduri chirurgicale.

Unele dintre cele mai timpurii studii asupra bromelainei au implicat leziuni atletice. Un studiu din 1960 asupra boxerilor a evidențiat efectele de reabilitare ale bromelainei.43 În decurs de 4 zile de la inițierea tratamentului cu bromelaină, 58 din 74 de boxeri au experimentat rezolvarea completă a tuturor semnelor de vânătăi. Eliminarea completă a vânătăilor a avut loc în 8 până la 10 zile la restul de 16 boxeri care au primit bromelaină. La sfârșitul a 4 zile, doar 10 boxeri din grupul de control au demonstrat eliminarea completă a vânătăilor, în timp ce eliminarea în restul de 62 din grupul de control a necesitat 7 până la 14 zile. Este important de menționat că efectul bromelainei asupra reducerii durerii nu se

datorează, probabil, vreun efect analgezic direct, ci mai degrabă capacității sale de a reduce edemul și inflamația tisulară.

Cincizeci și nouă de pacienți cu încordări musculare, contuzii, rupturi de ligamente și alte leziuni ale sistemului musculo-scheletic au primit 500 mg de bromelaină de trei ori pe zi, cu 30 de minute înainte de mese.45 Rezultatele acestui studiu și altele au indicat că utilizarea bromelainei a condus la o ameliorare rapidă a durerii în repaus și în timpul mișcării, umflare, palpare și sensibilitate46.

Șaptezeci și șapte de subiecți altfel sănătoși au finalizat un studiu care investighează efectul bromelainei asupra durerii acute ușoare de genunchi, cu o durată mai mică de 3 luni.48 Două chestionare validate (Indicele de bunăstare psihologică și Indicele de sănătate a genunchiului de Western Ontario și McMaster Universities [WOMAC]) au fost completate ca bază de tratament de 200 mg/zi sau 140 de luni. alocate aleatoriu voluntarilor). În ambele grupuri cu bromelaină, toate scorurile simptomelor WOMAC au scăzut semnificativ în comparație cu valoarea inițială. Reducerile scorului total de simptome au fost de 41% pentru grupul cu doză mică de primitori de bromelaină și 59% în grupul cu doză mare. În plus, cei care au primit 400 mg/zi de bromelaină au înregistrat o îmbunătățire semnificativ mai mare a scorului total al simptomelor plus rigiditatea și dimensiunile funcției fizice, comparativ cu cei care au primit bromelaină în doză mică (200 mg/zi). Ambele grupuri cu bromelaină au înregistrat o îmbunătățire semnificativă a bunăstării psihologice generale în comparație cu valoarea inițială (cercetătorii au observat o relație dependentă de doză).

Chirurgie

Numeroase studii indică eficacitatea bromelainei în reducerea inflamației postoperatorii. În studiile efectuate asupra pacienților care au suferit o intervenție chirurgicală orală, Tassman și colab.41,42 au concluzionat că, deși numai medicația postoperatorie a fost eficientă, a fost recomandat un regim de bromelaină prechirurgicală și postchirurgicală pentru a îmbunătăți procesul de vindecare.

Un studiu dublu-orb al pacienților care au suferit o intervenție chirurgicală orală a constatat că bromelaina a fost semnificativ superioară placebo în reducerea umflăturii (3,8 zile comparativ cu 7 zile pentru placebo). În plus, durata durerii a scăzut la 5,1 zile în grupul cu bromelaină, comparativ cu 8,1 zile pentru grupul placebo.42 Observații similare au fost făcute în studiile cazurilor de epiziotomie. Bromelaina a redus inflamația, durerea și edemul. În plus, administrarea preoperatorie a bromelainei a îmbunătățit potențialele efecte pozitive.44,49

Acțiunea antiinflamatoare a bromelainei

Bromelaina poate funcționa ca antiinflamator prin (1) activarea activității proteolitice la locul inflamației; (2) lizarea fibrinei la situs; (3) epuizarea kininogenului; și (4) inhibarea biosintezei prostaglandinelor și inducerea acumulării PGE1.7,17,50.

Ca enzimă proteolitică, bromelaina demonstrează un efect analgezic întârziat care implică acțiunea a două mecanisme. Bromelaina scindează astfel de mediatori inflamatori precum kininele și prostaglandinele, care stimulează direct receptorii durerii. În plus, bromelaina sprijină descompunerea proteinei plasminei și a complexelor imune care provin din țesuturi prin scindarea lor directă și prin stimularea fagocitozei lor. Reducerea edemului care urmează ulterior duce la o ameliorare a presiunii și, în al doilea rând, la o reducere a durerii, inhibând astfel formarea bradikininei (un mediator chimic al inflamației) la locul inflamației.

Dintre aceste procese, efectele farmacologice primare ale bromelainei sunt cel mai probabil activarea plasminei și scăderea nivelurilor de kinină. Capacitatea bromelainei de a reduce inflamația a fost documentată în diverse studii clinice și modele experimentale.8,41'45,48,50'56 Procesul inflamator este implicat în numeroase afecțiuni, inclusiv infecții și boli ale tractului respirator. Aceste condiții sunt acoperite separat în cadrul acestui capitol.

După cum s-a menționat în secțiunea „Cancer”, bromelaina funcționează ca un imunomodulator și este capabilă să crească nivelurile unor citokine, reducând în același timp nivelul altora, ducând astfel la homeostazia citokinelor și la reducerea inflamației.

Boli ale tractului respirator

Eficacitatea bromelinei în tratarea bolilor tractului respirator pare să se datoreze activității sale mucolitice.57 Bromelaina pare să reducă vâscozitatea sputei și posedă un efect antitusiv la pacienții cu bronșită cronică. Examinarea spirometrică a pacienților înainte și după tratamentul cu bromelină a indicat creșterea FEVi (o măsurătoare a cantității de aer expirat într-o expirație forțată) și a capacității vitale, în timp ce volumul rezidual a fost redus. Se credea că aceste rezultate favorabile se datorează capacității bromelainei de a funcționa ca mucolitic și de a reduce secrețiile bronșice, reducând astfel congestia respiratorie.

Un studiu dublu-orb pe pacienții cu sinuzită acută a constatat că 87% dintre cei care au primit bromelaină au avut rezultate bune până la excelente, comparativ cu 68% din grupul placebo.58 Tratamentul cu bromelaină pare să conducă, de asemenea, la un timp de recuperare semnificativ mai rapid.59

S-a descoperit că bromelaina exercită efecte antiinflamatorii în bolile alergice ale căilor respiratorii la modelele murine.60,61 Cercetătorii emit ipoteza că poate fi benefică în tratarea astmului uman.60,61.

Debridarea pielii

Arsurile severe lasă țesut mort și deteriorat care poate interfera cu vindecarea și poate contamina rana. Îndepărtarea țesutului deteriorat sau mort („debridarea” rănii) expune țesutul sănătos, promovează vindecarea și oferă o bază clară pentru grefarea pielii. Debridarea poate fi realizată chirurgical, chimic sau prin utilizarea enzimelor, care

funcționează fără a distruge țesutul de bază, sănătos. Studiile asupra unui nou gel de bromelaină confirmă siguranța și eficacitatea acestuia în debridarea arsurilor.62,63.

Bromelaina este, de asemenea, eficientă în debridarea țesutului contaminat, precum și a țesutului devitalizat de cicatrici, răni și ulcere.

P DOZARE

Când este folosită ca ajutor digestiv, bromelaina trebuie luată chiar înainte de masă (nu mai mult de 30 de minute înainte de masă). Când este utilizată sistemic, bromelaina trebuie luată între mese, pe stomacul gol (aproximativ 1-1/2 ore înainte sau după masă). Potenta preparatului va dicta doza. Cea mai mare parte a bromelainei comercializate în prezent în Statele Unite este între 600 și 2400 GDU. O doză bună cu care să începeți ar putea fi de 230 până la 250 mg luate de trei până la patru ori pe zi.

P EFECTE ADVERSE ȘI CONTRAINDICAȚII

Doze mari (aproape 2 g) de bromelaină au fost administrate fără efecte secundare aparente.64 Nu există nicio doză letală 50 (DL50) până la 10 g/kg, deci este considerată a fi practic netoxică. Utilizarea pe termen lung pare a fi bine tolerată. Ca și în cazul majorității agenților terapeutici, pot apărea reacții alergice la expunerea profesională prelungită sau la persoanele sensibile; cu toate acestea, nu s-au observat efecte secundare semnificative.65,66 Nu au fost efectuate studii teratogene la om, de aceea bromelaina nu trebuie utilizată de femeile însărcinate. În plus, nu au fost efectuate studii privind siguranța utilizării bromelainei la mamele care alăptează.

Deși nu au fost raportate reacții anafilactice, bromelaina poate induce reacții respiratorii alergice și imunoglobuline gastrointestinale mediate de E, precum și reacții încrucișate cu papaină, făină de secară, făină de grâu, polen de mesteacăn și polen de iarbă65,66. Alte reacții posibile, dar neconfirmate, includ vărsături, greață, metroragie, menoragie și diaree. Cercetătorii presupun că capacitatea bromelainei de a inhiba agregarea trombocitelor poate crește riscul de sângerare67; cu toate acestea, nu există studii care să susțină această afirmație.

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Există puține interacțiuni cunoscute între bromelaină și alte medicamente. Cu toate acestea, deoarece bromelaina este un inhibitor puternic al agregării plachetare (atât in vivo, cât și in vitro, 23'30 trebuie luată cu precauție atunci când este utilizată cu anticoagulante (diluanți ai sângelui), inclusiv Jantoven, Lovenox și warfarină, precum și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene fără prescripție medicală, inclusiv aspirina și ibulic, în plus, ibulic, botanic. biloba și ginsengul pot crește riscul de sângerare, așa că pacienții trebuie monitorizați atunci când acestea sunt utilizate în asociere cu bromelaină.

Studiile clinice arată că bromelaina poate crește nivelurile serice ale mai multor antibiotice (inclusiv tetraciclină, amoxicilină și penicilină) în fluidele și țesuturile corpului.38'40 Acest

lucru poate fi util atunci când se încearcă îmbunătățirea eficacității unui antibiotic; cu toate acestea, este posibil să existe cazuri în care nivelurile serice crescute de antibiotice ar fi dăunătoare.

Orice alimente care conțin inhibitori de protează au potențialul de a scădea activitatea proteolitică a bromelainei. Cu toate acestea, majoritatea acestor alimente (cum ar fi cartofii și boabele de soia) sunt rareori consumate crude (căldura inactivează inhibitorii de protează). În plus, mulți dintre inhibitorii de protează găsiți în aceste alimente (și în alte) sunt inhibitori de tripsină; cu toate acestea, bromelaina nu conține tripsină.

p CONCLUZIE

Viitorul terapiei cu enzime orale este deja aici; cu toate acestea, rata la care aceste cunoștințe sunt utilizate pentru a restabili sănătatea a milioane de oameni este deplorabil de lentă. Acest lucru se referă la acei oameni de știință, medici, biochimiști și farmaciști care recunosc potențialul terapiei cu enzime. Acest capitol despre bromelaină și Capitolul 111 despre enzimele pancreatice au fost scrise în speranța de a grăbi ziua în care terapia enzimatică va fi folosită în mod normal pentru fiecare tulburare în care poate fi de ajutor.

Bromelaina s-a dovedit a fi eficientă în tratarea următoarelor boli și afecțiuni:

angina pectorală

Artrită

Leziuni sportive

Bronșită

Debridarea arderii

Cancer

Celulita

Tulburări circulatorii

Afecțiuni dermatologice

Tulburări digestive

Dismenoree

echimoza

Edem

Infecții

Insuficiență pancreatică

Fitobezoar

Pneumonie

Sclerodermie

Sinuzita

Infecție cu staflococ

Traumatism chirurgical

Tromboflebita

REFERINȚE

Rowan AD, Buttle DJ, Barrett AJ. Cisteina proteinazele plantei de ananas. Biochem J. 1990;266:869-875.

Biologia Ananas comosus var. comosus (Ananas). Biroul Guvernului Australian al Autorității de Reglementare a Tehnologiei Genetice. http://www.ogtr.gov.au/internet/ ogtr/publishing.nsf/content/pineapple- 3/$FILE/biologypineapple08-2.pdf. Accesat 29.05.2010.

Ota S, Muta E, Katahira Y, et al. Reinvestigarea fracționării și a unor proprietăți ale componentelor active proteolitic ale bromelainelor de tulpină și fructe. J Biochim. 1985;98:219-228.

Cichoke AJ. Bromelaina: enzima activă care ne ajută să profităm la maximum de ceea ce mâncăm. New York: Keats Publishing; 1998:15.

Pukrushpan T. Rolul condițiilor materiilor prime și extracției în producția de bromelaină. Raport de cercetare. Bangkok, Thailanda: Universitatea Kasetsart, Facultatea de Agro-Industrie, Departamentul de Știința și Tehnologia Alimentației; 1984.

Taussig SJ, Batkin S. Bromelain, complexul enzimatic al ananasului (Ananas comosus) și aplicarea sa clinică. O actualizare. J Etnofarmacol. 1988;22: 191-203.

Felton GE. Kinina eliberată de bromelaina din tulpina de ananas stimulează producția de compuși asemănător prostaglandinei E1? Hawaii Med J. 1977;36: 39-47.

Maurer HR. Bromelaină: biochimie, farmacologie și uz medical. Cell Mol Life Sci. 2001;58:1234-1245.

Miller JM, Opher AW. Activitatea proteolitică crescută a serului sanguin uman după administrarea orală de bromelaină. Exp Med Surg. 1964;22:277-280.

Izaka KI, Yamada M, Kawano T, et al. Absorbția gastrointestinală și efectul antiinflamator al bromelainei. Jpn J Pharmacol. 1972;22:519-534.

Seifert J, Ganser R, Brendel W. Absorbția unei enzime proteolitice provenind din plante din tractul gastro-intestinal în sângele și limfa șobolanilor.

Z Gastroenterol. 1979;17:1-8: [germană].

Castell JV. Absorbția intestinală a bromelainei nedegradate la om. În: Gardner MLG, Steffens KJ, eds. Absorbția enzimelor administrate oral. Berlin: Springer Verlag; 1995:47-60.

Castell JV, Friedrich G, Kuhn CS, et al. Absorbția intestinală a proteinelor nedegradate la bărbați: prezența bromelainei în plasmă după administrarea orală. Am J Physiol. 1997;273:G139-G146.

Kinsella K, Wan He. US Census Bureau, International Population Reports, P95/09-1, An aging world: 2008. Washington DC: US Government Printing Office; 2009:iv.

Chovotova K, Vernallis AB, Majid FA. Activitatea și potențialul bromelinei ca agent anti-cancer: dovezi și perspective actuale. Cancer Lett. 2010;290: 148-156.

Eckert K, Grabowska E, Stange R, et al. Efectele administrării orale de bromelaină asupra imunocitotoxicității afectate a celulelor mononucleare de la pacienții cu tumoră mamară. Oncol Rep. 1999;6:1191-1199.

Lotz-Winter H. Despre farmacologia bromelainei: o actualizare cu o atenție specială la studiile pe animale privind efectele dependente de doză. Planta Med. 1990;56:249-253.

Desser L, Holomanova D, Zavadova E, et al. Terapia orală cu enzime proteolitice scade nivelurile excesive de TGF-beta din sângele uman. Cancer Chemother Pharmacol. 2001;47(suppl):S10-S15.

Zavadova E, Desser L, Mohr T. Stimularea producției de specii reactive la oxigen și citotoxicitatea în neutrofilele umane in vitro și după administrarea orală a unui preparat polienzimatic. Cancer Biother. 1995;10:147-152.

Tysnes BB, Maurer HR, Porwol T și colab. Bromelaina inhibă reversibil proprietățile invazive ale celulelor gliomului. Neoplazie. 2001;3:469-479.

Statistica cancerului de piele. Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. http://www.cdc. gov/cancer/skin/statistics/. Accesat 22.05.2010.

Taussig S, Goldstein N. Efectul bromelainei asupra cancerului. Krebsgeschehen. 1976;8:81-87.

Goldstein N, Taussig SJ, Gallup JD și colab. Bromelaina ca prevenire a cancerului de piele la șoarecii fără păr. Hawaii Med J. 1975;34: 91-94.

Heinicke RM, van der Wal L, Yokoyama M. Efectul bromelainei (Ananase) asupra agregării trombocitelor umane. Experienta. 1972;28:844-845.

Seligman B. Bromelaina: un agent antiinflamator. Angiologie. 1962;13: 508-510.

Seligman B. Bromelainele orale ca adjuvanti in tratamentul tromboflebitei acute. Angiologie. 1969;20:22-26.

Taussig S, Nieper H. Bromelaina: utilizarea sa în prevenirea și tratamentul bolilor cardiovasculare, starea actuală. J Int Conf. Prev Med. 1979;6:139-151.

Felton GE. Acțiunea fibrinolitică și antitrombotică a bromelainei poate elimina tromboza la pacienții cu inimă. Ipoteze Med. 1980;6:1123-1133.

Glaser D, Hilberg T. Influența bromelainei asupra numărului de trombocite și activității trombocitelor in vitro. Trombocitele. 2006;17:37-41.

Metzig C, Grabowska E, Eckert K, et al. Proteazele bromelaină reduc agregarea trombocitelor umane in vitro, aderența la celulele endoteliale bovine și formarea de trombi în vasele de șobolan in vivo. In Vivo. 1999;13(1):7-12.

Schafer AI, Adelman B. Inhibarea plasminei a funcției trombocitelor și a metabolismului acidului arahidonic. J Clin Invest. 1985;75:456-461.

Balakrishnan V, Hareendran A, Nair CS. Studiu dublu-orb încrucișat al unui preparat enzimatic în steatorea pancreatică.

J Assoc Physicians India. 1981;29: 207-209.

Hale LP. Activitatea proteolitică și imunogenitatea bromelainei orale în tractul gastrointestinal al șoarecilor. Int Imunofarmacol. 2004;4:255-264.

Hunter RG, Henry GW, et al. Acțiunea papainei și a bromelainei asupra uterului. Am J Obstet Gynecol. 1957;73:867-880.

Mynott TL, Chandler DS, Luke RKJ. Eficacitatea proteazei acoperite enteric în prevenirea atașării Escherichia coli enterotoxigenă și a bolii diareice în modelul RITARD. Infectează Imun. 1991;59:3708-3714.

Chandler DS, Mynott TL. Bromelaina protejează purceii de diareea cauzată de provocarea orală cu Escherichia coli enterotoxigenă pozitivă K88. Intestin. 1998;43:196-202.

Mynott TL, Guandalini S, Raimondi F,

et al. Bromelaina previne secretia cauzata de enterotoxinele Vibrio cholerae si Escherichia coli in ileonul de iepure in vitro. Gastroenterol. 1997;113:175-184.

Neubauer RA. O protează vegetală pentru potențarea și posibila înlocuire a antibioticelor. Exp Med Surg. 1961;19: 143-160.

Luerti M, Vignali M. Influența bromelainei asupra penetrării antibioticelor în uter, salpinx și ovar. Drugs Exp Clin Res. 1978;4:45-48.

Tinozzi S, Venegoni A. Efectul bromelainei asupra nivelurilor serice și tisulare ale amoxicilinei. Drugs Exp Clin Res. 1978;4:39-44.

Tassman GC, Zafran JN, Zayon GM. Evaluarea unei enzime proteolitice vegetale pentru controlul inflamației și durerii. J Dent Med. 1964;19:73-77.

Tassman GC, Zafran JN, Zayon GM. Un studiu încrucișat dublu-orb al unei enzime proteolitice din plante în chirurgia orală. J Dent Med. 1965;20:51-54.

Blonstein JL. Controlul umflăturilor în leziunile de box. Practicant. 1969;203:206.

Howat RC, Lewis GD. Efectul terapiei cu bromelaină asupra rănilor de epiziotomie - un studiu clinic controlat dublu orb. J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1972;79:951-953.

Masson M. Bromelain în leziunile contondente ale aparatului locomotor. Un studiu al aplicațiilor observate în practica generală. Fortschr Med. 1995;113:303-306: [germană].

Buford TW, Cooke MB, Redd LL și colab. Suplimentarea cu protează îmbunătățește funcția musculară după exercițiul excentric. Med Sci Sports Exercice. 2009;41: 1908-1914.

Miller PC, Bailey SP, Barnes ME, et al. Efectele suplimentării cu protează asupra funcției mușchilor scheletici și DOMS în urma alergării în vale. J Sports Sci. 2004;22:365-372.

Walker AF, Bundy R, Hicks SM și colab. Bromelaina reduce durerea acută ușoară a genunchiului și îmbunătățește starea de bine într-un mod dependent de doză într-un studiu deschis pe adulți altfel sănătoși. Fitomedicina. 2002;9:681-686.

Orsini RA. Bromelaină. Plast Reconstr Surg. 2006;118:1640-1644.

Taussig SJ. Mecanismul acțiunii fiziologice a bromelainei. Ipoteze Med. 1980;6:99-104.

Fitzhugh DJ, Shan S, Dewhirst MW și colab. Tratamentul cu bromelaină scade migrarea neutrofilelor către locurile de inflamație. Clin Immunol. 2008;128:66-74.

Hale LP, Haynes BF. Tratamentul cu bromelaină al celulelor T umane îndepărtează moleculele de suprafață CD44, CD45RA, E2/MIC2, CD6, CD7, CD8 și Leu 8/LAM1 și îmbunătățește semnificativ activarea celulelor T mediată de CD2. J Immunol. 1992;149:3809-3816.

Hale LP, Greer PK, Sempowski GD. Tratamentul cu bromelaină modifică expresia leucocitară a moleculelor de suprafață celulară implicate în adeziunea și activarea celulară. Clin Immunol. 2002;104: 183-190.

Hale LP, Greer PK, Trinh CT și colab. Activitatea proteinazică și stabilitatea preparatelor naturale de bromelaină. Int Imunofarma- macol. 2005;5(4):783-793.

Hale LP, Greer PK, Trinh CT și colab. Tratamentul cu bromelaină orală scade inflamația colonului în modelul murin cu deficit de IL-10 al bolii inflamatorii intestinale. Clin Immunol. 2005;116: 135-142.

Hale LP, Fitzhugh DJ, Staats HF. Imunogenitatea orală a proteinaza bromelaină vegetală. Int Imunofarmacol. 2006;6:2038-2046.

Rimoldi R, Ginesu F, Giura R. The use of bromelain in pneumological therapy. Drugs Exp Clin Res. 1978;4:55-66.

Ryan RE. O evaluare clinică dublu-orb a bromelainei în tratamentul sinuzitei acute. Durere de cap. 1967;7: 13-17.

Braun JM, Schneider B, Beuth HJ. Utilizarea terapeutică, eficiența și siguranța enzimei proteolitice din ananas Bromelain-POS la copiii cu sinuzită acută din Germania. In Vivo. 2005;19: 417-421.

Secor Jr ER, Carson WF IV, Cloutier MM, et al. Bromelaina exercită efecte antiinflamatorii într-un model murin indus de ovalbumină de boală alergică a căilor respiratorii. Imunol celular. 2005;237:68-75.

Secor ER, Carson WF, Singh A, et al. Bromelaina orală atenuează inflamația într-un model de astm murin indus de ovalbumină. Evid Based Complement Alternat Med. 2008;5:61-69.

Rosenberg L, Lapid O, Bogdanov- Berezovsky A, et al. Siguranța și eficacitatea unei enzime proteolitice pentru debridarea arsurilor enzimatice: un raport preliminar. Arsuri. 2004;30:843-850.

Singer AJ, McClain SA, Taira BR, et al. Debridarea enzimatică rapidă și selectivă a arsurilor de pieptene porcine cu Debrase derivată din bromelaină; conservarea în fază acută a țesutului nelezat și a zonei de stază. J Burn Care Res. 2010;31: 304-309.

Gutfreund AE, Taussig SJ, Morris AK. Efectul bromelainei orale asupra tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace la pacienții hipertensivi. Hawaii Med J. 1978;37:143-146.

Baur X. Studii privind specificitatea anticorpilor IgE umani la proteazele vegetale papaină și bromelaină. Clin Alergy. 1979;9:451-457.

Baur X, Fruhmann G. Reacții alergice, inclusiv astm, la bromelaina protează de ananas în urma expunerii profesionale. Clin Alergy. 1979;9:443-450.

Rowe DJ, Baker AC. Riscuri perioperatorii și beneficii ale suplimentelor pe bază de plante în chirurgia estetică. Aesthetic Surg J. 2009;29:150-157.

LITTURĂ A MULTE

Pentru mai multe informații despre enzime și terapia enzimatică, consultați următoarele:

Cichoke AJ. Enzimele: scânteile vieții. Vancouver: Canada: Alive Books; 2002.

Cichoke AJ. Enzime și terapie cu enzime: cum să pornești drumul către o sănătate bună pe tot parcursul vieții. a 2-a ed. New Canaan, CT: Keats; 2000.

Cichoke AJ. Cartea completă a terapiei cu enzime. New York: Editura Avery; 1999.

Cichoke AJ. Biblia durerilor de spate. Los Angeles: Keats; 1999.

Cichoke AJ. Bromelaina: enzima activă care ne ajută să profităm la maximum de ceea ce mâncăm.

New Canaan, CT: Keats; 1998.

Cichoke AJ. Enzime: energizanti ai naturii.

New Canaan, CT: Keats; 1997.

Cichoke AJ. Traumatisme acute și terapie enzimatică sistemică. Portland, OR: Seven C's Publishing; 1993.

Cichoke AJ. O nouă privire asupra tulburărilor cronice și terapiei sistemice cu enzime. Portland, OR: Seven C's Publishing; 1993.

Cichoke AJ. O nouă perspectivă asupra terapiei cu enzime. Portland, OR: Seven C's Publishing; 1993.

Camellia sinensis (ceai verde)

Michael T. Murray, ND

Camellia sinensis (familia Theaceae)

Nume comun: ceai verde

P DESCRIERE GENERALĂ

Atât ceaiul verde, cât și ceaiul negru sunt derivate din aceeași plantă, planta de ceai (Camellia sinensis). Planta de ceai este originară din China, dar acum este cultivată și consumată în întreaga lume. Planta de ceai, un arbust sau copac veșnic verde care poate crește până la o înălțime de 30 de picioare, este de obicei menținută la o înălțime de 2 până la 3 picioare prin tăiere regulată. Arbustul este puternic ramificat cu frunze tinere păroase. Părțile folosite sunt mugurele de frunze și cele două frunze tinere adiacente împreună cu tulpina, rupte între a doua și a treia frunze. Frunzele mai vechi sunt considerate de calitate inferioară.

Ceaiul verde este produs prin aburirea ușoară a frunzei proaspăt tăiate, în timp ce ceaiul negru este produs prin lăsarea frunzelor să se oxideze. În timpul oxidării, enzimele prezente în ceai transformă multe substanțe terapeutice polifenolice în compuși cu activitate mult mai mică. Cu ceaiul verde, oxidarea nu este permisă deoarece procesul de aburire inactivează aceste enzime. Ceaiul verde este bogat în polifenoli cu proprietăți puternice antioxidante și anticancerigene. Ceaiul Oolong este un ceai parțial oxidat.

Din cele aproape 2,5 milioane de tone de ceai uscat produse în fiecare an, doar 20% este ceai verde. India și Sri Lanka sunt principalii producători de ceai negru. Ceaiul verde este produs și consumat în principal în China, Japonia și câteva țări din Africa de Nord și Orientul Mijlociu (Tabelul 72-1). Consumul este în creștere în Statele Unite.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Compoziția chimică a ceaiului verde variază în funcție de climă, anotimp, practicile horticole și vârsta frunzei (poziția frunzei pe lăstarul recoltat). Componentele majore de interes sunt polifenolii.1,2 Polifenolii majori (Figura 72-1) din ceaiul verde sunt următoarele flavonoide:

Catechina

Epicatechina

Galat de epicatechină

Galat de epigalocatechină (EGCG)

Proantocianidine

EGCG este considerată cea mai semnificativă componentă activă. Mugurele de frunze și primele frunze sunt cele mai bogate în EGCG. Concentrația obișnuită de polifenoli totali din frunza de ceai verde uscată este de aproximativ 8% până la 12%.

Alți compuși de interes în frunzele de ceai verde uscate includ următorii:

Cofeina (3,5%)

Un aminoacid neobișnuit cunoscut sub numele de teanină (o jumătate din conținutul total de aminoacizi, care este de obicei 4%)

Lignină (6,5%)

Acizi organici (1,5%)

proteine (15%)

Clorofila (0,5%)

O ceașcă de ceai verde conține de obicei aproximativ 300 până la 400 mg de polifenoli și între 50 și 100 mg de cofeină.

Sunt disponibile preparate comerciale care au fost decofeinizate și concentrate pentru polifenoli până la între 60% și 80% polifenoli totali.

FARMACOLOGIE

Acțiunile farmacologice primare se concentrează în jurul efectelor antioxidante ale polifenolilor din ceaiul verde.3 Gradul de protecție antioxidantă produs de ceaiul verde este în mod clar dependent de doză și necesită o doză-prag. Într-un studiu randomizat încrucișat, 15 voluntari sănătoși au consumat 500 ml de ceai verde cu diferite conținuturi solide (1,4, 1,6, 1,8 și 2,0 g/L). Ingestia celei mai mici doze nu a produs nicio modificare a capacității antioxidante plasmatice. La cea mai mare doză, efectele au crescut capacitatea antioxidantă a plasmei cel mai mult la 1 și 4 ore după ingestie.4 Acest studiu este extrem de semnificativ deoarece indică faptul că unele dintre studiile care nu au reușit să arate creșterea activității antioxidante in vivo a ceaiului verde s-ar fi putut datora unei doze insuficiente5,6.

Pe lângă exercitarea propriei activități antioxidante, ceaiul verde poate crește activitatea enzimelor antioxidante. La șoareci, hrănirea orală a unei fracțiuni polifenolice izolate din ceaiul verde în apă de băut timp de 30 de zile a dus la creșterea semnificativă a activităților enzimelor antioxidante și detoxifiante (glutation peroxidază, glutation reductază, glutation-S-transferază, catalază și chinonă reductază) în intestinul subțire, ficat, plămâni7.

În ceea ce privește cancerul, o serie de modele in vitro și experimentale de cancer au arătat că polifenolii din ceaiul verde pot oferi o protecție semnificativă.8,9 Mai exact, polifenolii din ceaiul verde inhibă

TABELUL 72-1 Producția mondială de ceai după tip

cancer prin multe mecanisme, inclusiv inhibarea metaloproteinazelor, diferite proteine kinaze, proteine care reglează replicarea și transformarea ADN-ului, activitatea proteazomală tumorală și formarea de compuși care cauzează cancer, cum ar fi nitrozaminele. De asemenea, ele reglează sau mențin comunicarea intercelulară a joncțiunii intercelulare și cresc apoptoza.

L-teanina

L-teanina (A-etil-l-glutamina) sau teanina este un aminoacid major găsit în ceaiul verde. La modelele animale, L-teanina crește nivelurile de serotonină, dopamină și acid y-aminobutiric din creier și are afinități micromolare pentru diferite situsuri ale receptorilor cerebrali, inclusiv a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionat, kainat și acid A-metil-D-aspartic. S-a demonstrat că exercită efecte neuroprotectoare la modelele animale, posibil prin efectele sale antagoniste asupra receptorilor de glutamat metabotrofici din grupul 1. Studiile comportamentale la animale sugerează îmbunătățirea învățării și a memoriei. Studiile clinice au demonstrat că L-teanina reduce stresul, îmbunătățește calitatea somnului, diminuează simptomele sindromului premenstrual, mărește acuitatea mentală și reduce efectele secundare negative ale cofeinei. Aceste efecte clinice sunt direct legate de capacitatea L-teaninei de a stimula producerea de unde a-creierului (o stare adesea obținută prin meditație și caracterizată prin relaxarea cu o concentrare mentală mai mare și vigilență mentală), precum și de a reduce undele (asociate cu nervozitate, gânduri împrăștiate și hiperactivitate).10,11.

L-teanina este un ingredient foarte popular în alimente și băuturi funcționale, precum și în suplimentele alimentare concepute pentru a produce relaxare mentală și fizică, fără a induce somnolență. L-teanina are o acțiune rapidă. În general, efectele sunt resimțite în primele 30 de minute și s-a dovedit că durează până la 8 până la 12 ore. Pe baza rezultatelor studiilor clinice, s-a stabilit că L-teanina este eficientă în intervalul de la 50 la 200 mg.

P APLICAȚIE CLINICĂ

Aplicațiile clinice principale ale ceaiului verde sunt în prevenirea cancerului și a bolilor de inimă, precum și în sprijinirea pierderii în greutate. De asemenea, poate oferi beneficii sănătății oaselor și poate proteja pielea de daunele solare.

Cancer

Studiile epidemiologice au demonstrat că consumul de ceai verde ar putea oferi o protecție semnificativă împotriva multor forme de cancer. Cu toate acestea, corelațiile epidemiologice privind relația dintre consumul de ceai și cancerul uman sunt confundate de numeroase

variabile. Formele de cancer care par a fi cel mai bine prevenite de ceaiul verde sunt cele ale tractului gastrointestinal, inclusiv cancerele de stomac, intestin subțire, pancreas și colon; plămânul; și cancerele legate de estrogen, inclusiv majoritatea cancerelor de sân, cancerului de piele și cancerului de prostată.12-17 În general, se consideră că un aport de ceai verde de dorit este de 3 până la 5 căni/zi, furnizând un minim de 250 mg/zi catechine. Cu toate acestea, pe baza datelor clinice emergente, acest nivel de dozare poate să nu fie suficient odată ce neoplazia se dezvoltă sau la persoanele cu risc ridicat.

Trebuie subliniat că, deși un studiu populațional al femeilor din Shanghai a constatat că în rândul nefumătorilor, consumul de ceai verde a fost asociat cu un risc clar redus de cancer pulmonar, într-o manieră dependentă de doză, 17 studii au arătat că s-au găsit puțin beneficii în ceea ce privește efectele antioxidante la fumători chiar și la doze semnificative (de exemplu, mai mult de 3 grame de polifenoli pe zi).18

În prevenirea cancerului de sân, principalele acțiuni anticanceroase pot fi inhibarea interacțiunii estrogenului cu receptorii săi din țesutul mamar. Compușii polifenoli din extractele de ceai verde blochează, de asemenea, interacțiunea promotorilor tumorali, hormonilor și factorilor de creștere cu receptorii lor - un fel de efect de etanșare - în țesutul mamar. Studiile experimentale și epidemiologice au demonstrat un efect protector împotriva cancerului de sân, iar rezultatele clinice au confirmat că ceaiul verde ar putea fi util pentru cancerul de sân în stadiu incipient. Un studiu observațional de 1160 de cazuri chirurgicale de cancer mamar invaziv a fost urmărit timp de 9 ani. În timpul unei revizuiri a 5264 de persoane-ani de urmărire, 133 de subiecți (12%) au avut o recurență documentată a cancerului de sân. S-a observat o scădere a raportului de risc pentru recurență, ajustată în funcție de stadiu, la consumul a trei sau mai multe căni de ceai verde pe zi. În special în etapa I, raportul hazardului a scăzut destul de semnificativ. O tendință similară a fost observată la subiecții din stadiul II, dar nu a fost prezentă în rândul stadiilor mai avansate.19

Componentele ceaiului verde, cum ar fi epigallocatechin-3-galatul, s-au dovedit, de asemenea, că au proprietăți antiproliferative prin inducerea apoptozei și oprirea ciclului celular în liniile celulare de cancer de col uterin. Un studiu clinic randomizat, controlat, pe 51 de pacienți cu leziuni cervicale, inclusiv cervicita cronică, displazie ușoară, displazie moderată și displazie severă, a fost împărțit în patru grupuri de tratament, în timp ce 39 de pacienți netratați au servit drept martori.

Un al doilea studiu a folosit un unguent polifenolic realizat cu epigalocatechin-3-galat aplicat local la 27 de pacienți de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni. Pentru administrarea orală, 200 mg de unguent sau o capsulă de epigalocatechin-3-galat au fost luate pe cale orală în fiecare zi, timp de 8 până la 12 săptămâni. În general, a fost observată o rată de răspuns de 69% (35 din 51 de pacienți) pentru tratamentul cu extracte de ceai verde, fiecare tratament prezentând un răspuns similar în comparație cu o rată de răspuns de 10% (4 din 39 de pacienți) la martorii netratați. Un răspuns a fost considerat pozitiv atunci când biopsiile pre- și post-tratament și frotiurile Papanicolau au detectat o eliminare a celulelor anormale și a existat o scădere sau eliminare completă a HPV sau o scădere a

dimensiunii leziunii cervicale. Autorii acestui studiu au concluzionat că extractele de ceai verde ar putea fi un potențial regim de terapie pentru pacienții cu leziuni cervicale infectate cu HPV.21

Cele mai bune date despre efectele anticanceroase ale ceaiului verde ar putea fi asupra cancerului de prostată. Studiile in vitro și in vivo au arătat că EGCG produce o inhibare marcată atât a celulelor de cancer de prostată sensibile la hormoni, cât și a celor insensibile la hormoni. Pentru a demonstra concentrația în prostată a EGCG după administrarea orală, bărbații cu cancer de prostată localizat clinic au consumat șase căni de ceai verde pe zi sau apă timp de 3 până la 6 săptămâni înainte de a fi supuși prostatectomiei radicale.22 Utilizând cromatografie lichidă de înaltă performanță, polifenolii de ceai verde nu au fost detectați în țesutul de prostată sau în urină de la bărbații care consumau preoperator. În schimb, atât formele metilate, cât și cele nemetilate ale EGCG au fost detectabile în țesutul de prostată și urină la bărbații care consumau ceai verde.

Într-un alt studiu efectuat pe bărbați supuși unei prostatectomie radicală pentru cancer de prostată, bărbaților li s-au administrat zilnic 1300 mg de polifenoli din ceai verde până la operație. Serul a fost colectat înainte de începerea studiului de droguri și în ziua prostatectomiei. Biomarkerii serici, inclusiv factorul de creștere a hepatocitelor, factorul de creștere a endoteliului vascular, factorul de creștere asemănător insulinei (IGF), proteina-3 de legare a factorului de creștere asemănător insulinei și antigenul specific de prostată (PSA) au fost analizați prin test imunosorbent legat de enzime. Rezultatele au arătat o reducere semnificativă a nivelurilor serice de PSA, factor de creștere a hepatocitelor și factor de creștere a endoteliului vascular la bărbații cu cancer de prostată după un tratament scurt cu ceai verde.23 Chiar și la această doză relativ mare de polifenoli, nu a existat o creștere a enzimelor hepatice.

Un studiu clinic de dovadă a principiului a fost conceput pentru a evalua siguranța și eficacitatea polifenolilor verzi pentru chimioprevenirea neoplaziei intraepiteliale de prostată de grad înalt care dezvoltă cancer de prostată în decurs de 1 an după biopsie repetată24. (GTPE) zilnic. După 1 an, doar 1 tumoră a fost diagnosticată în rândul celor 30 de bărbați tratați cu GTPE (incidență, aproximativ 3%), în timp ce 9 cancere au fost găsite printre cei 30 de bărbați tratați cu placebo (incidență, 30%). PSA-urile totale nu s-au schimbat semnificativ între cele două brațe, dar bărbații tratați cu GTPE au prezentat valori constant mai mici în comparație cu cei tratați cu placebo. Scorul internațional de simptome de prostată și scorurile de calitate a vieții la bărbații tratați cu GTPE cu hiperplazie benignă de prostată coexistentă s-au îmbunătățit, atingând semnificația statistică în cazul Scorurilor internaționale de simptome de prostată. Ca o observație secundară, administrarea de GTPE a redus, de asemenea, simptomele tractului urinar inferior, sugerând că acești compuși ar putea fi, de asemenea, de ajutor pentru tratarea simptomelor hiperplaziei benigne de prostată. Nu au fost documentate efecte secundare semnificative sau efecte adverse.

Aceste rezultate clinice preliminare la bărbații cu cancer de prostată oferă o validare semnificativă a efectelor anticancer și siguranța nivelurilor de doze mai mari de polifenoli din ceaiul verde.

Riscul de cancer și consumul de ceai negru

Spre deosebire de ceaiul verde, studiile populaționale care analizează consumul de ceai negru nu sunt la fel de clare în ceea ce privește protecția împotriva cancerului. Unele studii timpurii au indicat chiar că consumul de ceai negru ar putea crește riscul pentru anumite tipuri de cancer (de exemplu, rect, vezica biliară, endometru).25,26

De exemplu, într-un studiu, relația dintre consumul de ceai negru și riscul de cancer a fost analizată folosind date dintr-o serie integrată de studii caz-control efectuate în nordul Italiei între 1983 și 1990. rect, 258 ale ficatului, 41 ale vezicii biliare, 303 ale pancreasului, 149 ale laringelui, 2860 ale sânului, 567 ale endometrului, 742 ale ovarului, 107 ale prostatei, 365 ale vezicii urinare, 712 rinichi totale, 14 ale tiroidei, 712 ale rinichilor, 14 ale tiroidei. 6147 controale internate la spital pentru afecțiuni acute noncanceroase. Riscul de a dezvolta cancer din cauza consumului de ceai a fost calculat după acordarea de vârstă, sex, zonă de reședință, educație, fumat și consum de cafea. Rezultatele au indicat un risc crescut cu consumul de ceai pentru cancerele de rect, vezicii biliare și endometru. Nu a existat nicio asociere cu cancerele cavității bucale, esofagului, stomacului, vezicii urinare, rinichilor, prostatei sau orice alt loc luat în considerare.

Într-un alt studiu, bărbații de origine japoneză au fost examinați clinic din 1965 până în 1968.26 Pentru 7833 dintre acești bărbați, au fost înregistrate date despre obiceiurile de consum de ceai negru. Din 1965, au fost identificate cazuri de cancer nou diagnosticate: 152 de colon, 151 de plămâni, 149 de prostată, 136 de stomac, 76 de rect, 57 de vezică urinară, 30 de pancreas, 25 de ficat, 12 de rinichi și 163 în alte locuri (diverse). În comparație cu băutorii „aproape niciodată", bărbații care au băut în mod obișnuit ceai negru mai mult de o dată pe zi au avut șanse de patru ori mai mari de a dezvolta cancer rectal.26

Boli cardiovasculare și hepatice

Studiile epidemiologice, clinice și experimentale au stabilit o corelație pozitivă între consumul de ceai verde și sănătatea cardiovasculară. Polifenolii din ceaiul verde exercită efecte de protecție vasculară prin mecanisme multiple, inclusiv efecte antioxidante, antihipertensive, antiinflamatorii, antiproliferative, antitrombogenice și hipolipemiante.27 Mecanismele care stau la baza acestor efecte sunt enumerate în Tabelul 72-2.

Încep să apară studii clinice care să susțină datele epidemiologice. De exemplu, într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, 111 voluntari adulți sănătoși au primit un preparat de ceai verde (GTP) care conținea 100 mg de L-teanină și 200 mg de extract de ceai verde cu catechină decofeinizată de două ori pe zi sau un placebo. Înainte și după 3 săptămâni, au fost măsurate tensiunea arterială, lipidele serice, amiloid-a seric (un marker al inflamației cronice) și malondialdehida seric (un marker al stresului oxidativ). După 3 luni, tensiunea arterială sistolică a rămas semnificativ mai scăzută. GTP a scăzut amiloid-a seric cu 42% și a scăzut malondialdehida cu 11,9%. La bărbați, au existat reduceri de 10 și 9 mg/dL ale colesterolului total și, respectiv, ale lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL). La toți subiecții

cu un nivel inițial al colesterolului LDL mai mare de 99 mg/dL, a existat o scădere cu 9 mg/dL a colesterolului total și LDL.28

La fel ca în studiile cu cancer, fumatul poate anula unele dintre aceste efecte protectoare împotriva bolilor cardiovasculare. Un studiu din Țările de Jos care evaluează markeri inflamatori, cum ar fi interleukina-6, interleukina-1 p, factorul de necroză tumorală-a, proteina C reactivă și fibrinogenul, nu a găsit niciun beneficiu pentru 59 de voluntari fumători sănătoși care au băut ceai în ceea ce privește inflamația, hemostaza și hemostaza endotelială. fumători18,19 (discutat în secțiunea „Cancer"), precum și corpul puternic de literatură cu privire la eficacitatea sa în populațiile nefumători, este posibil ca nivelul daunelor oxidative susținute de fumatul regulat să fie prea mare pentru capacitățile antioxidante demonstrate ale ceaiului. Cu toate acestea, se poate și ca doza de polifenoli din ceaiul verde să fie mult mai mare la fumători. Într-un studiu dublu-orb, 30 de bărbați fumători sănătoși au fost împărțiți în 3 grupuri și

TABELUL 72-2 Corelația dintre consumul de ceai verde și sănătatea cardiovasculară

ApoAl, apolipoproteină A1; cAMP, adenozin monofosfat ciclic; cGMP, guanozin monofosfat ciclic; CoA, coenzima A; EC, celule endoteliale; eNOS, oxid nitric sintază endotelial; FAS, sintaza acizilor grași; GPx, glutation peroxidază; iNOS, sintaza de oxid nitric inductibil; MCP-1, proteina chemotactică a monocitelor-1; MMP, metaloproteinaza matricei; NF-kP, factor nuclear-Kp NO, oxid nitric; O2*-, anion superoxid; 1O2, oxigen singlet; ONOO-, radical peroxinitrit; PAF, factor de activare a trombocitelor; PCNA, antigen nuclear celular proliferant; PDGF, factor de creștere derivat din trombocite; SOD, superoxid dismutază; factor-a; VCAM-1, moleculă de adeziune a celulelor vasculare-1; VSMC, celule musculare netede vasculare; XO, xantin oxidaza.

Adaptat după Babu PV, Liu D. Catechine de ceai verde și sănătate cardiovasculară: o actualizare. Curr Med Chem. 2008;15:1840-1850.

s-au administrat băuturi din ceai verde care conțin 0 mg (grupul martor), 80 mg (grupul cu doză medie) sau 580 mg (grupul cu doză mare) de polifenoli din ceai verde zilnic timp de 2 săptămâni. pletismografie extensometrică cu ocluzie venoasă. Răspunsul FBF la acetilcolină a crescut semnificativ la 2 ore și la 1 și 2 săptămâni după aportul de polifenol de ceai verde în grupul cu doze mari, dar nu s-a observat o creștere în celelalte grupuri. Răspunsurile FBF la nitroprusiatul de sodiu nu s-au modificat în niciun grup în niciun moment. O creștere semnificativă a oxidului nitric din plasmă și o scădere a nivelurilor asimetrice de dimetilarginină, malondialdehidă și 4-hidroxinonenal, proteina C reactivă, proteina chemotactică monocitară-1 și nivelurile de ligand CD40 solubili au fost detectate după consumul pe termen lung de polifenol de ceai verde în doză mare. Acest studiu a indicat că ar putea fi necesare doze mai mari pentru a depăși stresul oxidativ al fumului de țigară.

Pierderea în greutate

Extractele de ceai verde au devenit un ajutor popular pentru pierderea în greutate. Efectele par să necesite atât catechine, cât și cofeină. Extractele care conțin ambele ingrediente au scăzut indicele de masă corporală (-0,55), greutatea corporală (-1,38 kg) și circumferința taliei (-1,93 cm) în comparație cu cofeina numai. Studiile care au evaluat catechinele de ceai verde fără administrare concomitentă de cofeină nu au arătat beneficii asupra niciunuia dintre punctele finale antropometrice evaluate. Amestecurile de catechine și cafeină din ceaiul verde promovează pierderea în greutate prin termogeneză și oxidarea grăsimilor.31,32

Sănătatea oaselor

Dovezile epidemiologice au arătat o asociere între consumul de ceai verde și prevenirea pierderii osoase legate de vârstă la femeile și bărbații în vârstă. Există cinci mecanisme propuse prin care ceaiul verde protejează sănătatea oaselor: (1) prin atenuarea pierderii osoase prin acțiunea stresului antioxidant, (2) prin atenuarea pierderii osoase prin acțiune antiinflamatoare, (3) prin îmbunătățirea osteoblastogenezei, (4) prin suprimarea osteoclastogenezei și (5) prin conținutul său ridicat de fluor și vitamina K.33.

P EFECTE FOTOPROTECTORE

Cercetările au arătat că tratamentul topic sau consumul oral de polifenoli din ceaiul verde inhibă cancerigenul chimic sau tumorigeneza pielii indusă de radiațiile ultraviolete (UV) la diferite modele animale. Într-un studiu, voluntarii au fost tratați cu un extract de ceai verde sau unul dintre constituenții acestuia și, ulterior, au fost expuși la doze gradate de radiații UV 30 de minute mai târziu. Pielea tratată cu UV a fost examinată clinic pentru eritem indus de UV, căutând histologic prezența celulelor arsurilor solare sau distribuțiile celulelor Langerhans pentru deteriorarea ADN-ului indusă de UV. La examenul histologic, pielea tratată cu extracte de ceai verde a avut un număr redus de celule de arsuri solare și a protejat celulele epidermice Langerhans de deteriorarea UV. Într-o manieră dependentă de doză, polifenolii epigalocatechin-3-galat și epicatechin-3-galat s-au dovedit a fi cei mai eficienți în inhibarea eritemului. S-a observat că fracțiile de epigalocatechină și epicatechină nu au prezentat aproape niciun efect. Extractele de ceai verde au redus de asemenea daunele ADN care s-au format după radiațiile UV.34

BOLI CAVITATII ORALE

Reacțiile inflamatorii gingivale, cariile dentare și cancerul oral pot beneficia, de asemenea, de utilizarea ceaiului verde. Studiind cantitatea de placă dentară prezentă, precum și un indice de sângerare, s-a demonstrat că mestecat și clătire cu ceai verde afectează pozitiv nivelul inflamației gingiilor.35,36 Un studiu a evaluat voluntari care au ținut 2 grame de ceai negru preparat sau frunze de ceai verde nepreparate în gură timp de 2 până la 5 minute. Rezultatele au arătat că această utilizare simplă a frunzelor de ceai, acționată de esterazele salivare, a eliberat niveluri ridicate de catechine și galați de teaflavină în cavitatea bucală.37 Profilaxia de rutină, precum și tratamentul bolilor gingivale, pot fi bine servite prin

adăugarea suportului de ceai verde la regimurile standard de periaj, ață dentară și îngrijire dentară.

p DOZAJE

Cantitatea normală de ceai verde consumată de culturile japoneze și alte culturi de ceai verde este de aproximativ 3 căni pe zi sau aproximativ 3 grame de componente solubile care furnizează aproximativ 240 până la 320 mg de polifenoli. Pentru un extract de ceai verde standardizat pentru 80% polifenol total și 55% conținut de EGCG, aceasta ar însemna o doză zilnică de 300 până la 400 mg.

Atunci când selectați extracte comerciale de ceai verde, este important să căutați nivelul de EGCG, precum și conținutul total de polifenoli.

p TOXICITATE

Ceaiul verde nu este asociat cu efecte secundare semnificative sau toxicitate. Ca și în cazul oricărei băuturi care conțin cofeină, consumul excesiv poate produce un efect stimulant (de exemplu, nervozitate, anxietate, insomnie, iritabilitate).

p INTERACȚII MEDICAMENTE

S-a demonstrat că populațiile cu status marginal sau deficitar de fier au niveluri serice de feritină sau hemoglobină mai scăzute, sau ambele, probabil din cauza legării fierului.38 Au fost ridicate preocupări teoretice pentru interacțiunile cu mai multe clase de medicamente, inclusiv amfetamine și anticoagulante din cauza conținutului de cafeină al ceaiului verde, dar nu au fost raportate interacțiuni la om.

REFERINȚE

Graham HN. Compoziția ceaiului verde, consumul și chimia polifenolilor. Prev Med. 1992;21:334-350.

Min Z, Peigen X. Analiza cantitativă a constituenților activi din ceaiul verde. Phytother Res. 1991;5:

239-240.

Ho CT, Chen Q, Shi H, et al. Efect antioxidant al extractului de polifenol preparat din diverse ceaiuri chinezești. Prev Med. 1992;21: 520-525.

Pecorari M, Villano D, Testa MF, et al. Biomarkeri ai statusului antioxidant după ingestia de ceaiuri verzi la diferite concentrații de polifenoli și capacitatea antioxidantă la voluntari umani. Mol Nutr Food Res. 2010;54(Suppl 2):S278-S283.

Hodgson JM, Croft KD, Mori TA și colab. Ingestia regulată de ceai nu inhibă peroxidarea lipidelor in vivo la oameni. J Nutr. 2002;132:55-58.

Rietveld A, Wiseman S. Efectele antioxidante ale ceaiului: dovezi din studiile clinice umane. J Nutr. 2003;133:3285S-3292S.

Khan SG, Katiyar SK, Agarwal R, și colab. Îmbunătățirea enzimelor antioxidante și de fază II prin hrănirea orală cu polifenoli de ceai verde în apă de băut la șoareci fără păr SKH-1. Posibil rol în chimioprevenția cancerului. Cancer Res. 1992;52:4050-4052.

Yang CS, Lambert JD, Hou Z, și colab. Ținte moleculare pentru activitatea de prevenire a cancerului a polifenolilor din ceai. Mol Carcinog. 2006;45:431-435.

Dou QP. Mecanismele moleculare ale polifenolilor de ceai verde. Nutr Cancer. 2009;61:827-835.

Nathan PJ, Lu K, Gray M și colab. Neurofarmacologia L-teaninei (N-etil-L-glutamină): un posibil agent neuroprotector și de îmbunătățire cognitivă. J Herb Pharmacother. 2006;6:21-30.

Anonim. Teanina - monografie. Altern Med Rev. 2005;10:136-138.

Boehm K, Borrelli F, Ernst E, et al. Ceai verde (Camellia sinensis) pentru prevenirea cancerului. Cochrane Database Syst Rev. 2009;8:CD005004.

Khan N, Adhami VM, Mukhtar H. Recenzie: polifenolii de ceai verde în chimioprevenția cancerului de prostată: studii preclinice și clinice. Nutr Cancer. 2009;61:836-841.

Katiyar SK, Elmets CA. Ceaiul verde antioxidanți polifenolici și fotoprotecția pielii (recenzie). Int J Oncol. 2001;18:1307-1313.

Ji HT, Chow WH, Hsing A, și colab. Consumul de ceai verde și riscul de cancer pancreatic și colorectal. Int J Cancer. 1997;7:255-258.

Sun CL, Yuan JM, Lee MJ și colab. Polifenolii de ceai urinar în relație cu cancerele gastrice și esofagiene: un studiu prospectiv asupra bărbaților din Shanghai, China. Carcinogeneza. 2002;23:1497-1503.

Zhong L, Goldberg MS, Gao YT și colab. Un studiu de caz-control bazat pe populație privind cancerul pulmonar și consumul de ceai verde în rândul femeilor care locuiesc în Shanghai. China. Epidemiologie. 2001;12:695-700.

Ogunleye AA, Xue F, Michels KB. Consumul de ceai verde și riscul sau recurența cancerului de sân: o meta-analiză. Tratament pentru cancerul de sân. 2010;119:477-484.

Inoue M, Tajima K, Mizutani M, et al. Consumul regulat de ceai verde și riscul de recidivă a cancerului de sân: studiu de urmărire din cadrul Programului de Cercetare Epidemiologică de la Aichi Cancer Center (HERPACC). Japonia. Cancer Lett. 2001;167:175-182.

Ahn WS, Huh SW, Bae SM și colab. Un component major al ceaiului verde, EGCG, inhibă creşterea unei linii celulare de cancer de col uterin uman, celulele CaSki, prin apoptoză, oprirea G(1) și reglarea expresiei genelor. ADN Celulă Biol. 2003;22:217-224.

Ahn WS, Yoo J, Huh SW, și colab. Efectele protectoare ale extractelor de ceai verde (polifenon E și EGCG) asupra leziunilor cervicale umane. Eur J Cancer Prev. 2003;12:383-390.

Wang P, Aronson WJ, Huang M și colab. Polifenoli și metaboliți ai ceaiului verde în țesutul de prostatectomie: implicații pentru prevenirea cancerului. Cancer Prev Res (Phila). 2010;3:985-993.

McLarty J, Bigelow RL, Smith M, et al. Polifenolii din ceai scad nivelurile serice ale antigenului specific de prostată, factorului de creștere a hepatocitelor și factorului de creștere a endoteliului vascular la pacienții cu cancer de prostată și inhibă producerea factorului de creștere a hepatocitelor și a factorului de creștere a endoteliului vascular in vitro. Cancer Prev Res (Phila). 2009;2:673-682.

Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, et al. Chimioprevenirea cancerului de prostată uman prin administrarea orală de catechine de ceai verde la voluntari cu neoplazie intraepitelială de prostată de grad înalt: un raport preliminar dintr-un studiu de un an de verificare a principiului. Cancer Res. 2006;66:1234-1240.

La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al. Consumul de ceai și riscul de cancer. Nutr Cancer. 1992;17:27-31.

Heilbrun LK, Nomura A, Stemmermann GN. Consumul de ceai negru și riscul de cancer: un studiu prospectiv. Br J Cancer. 1986;54:677-683.

Babu PV, Liu D. Catechine de ceai verde și sănătate cardiovasculară: o actualizare. Curr Med Chem. 2008;15:1840-1850.

Nantz MP, Rowe CA, Bukowski JF, et al. Capsula standardizată de Camellia sinensis scade factorii de risc cardiovascular într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Nutriție. 2009;25:147-154.

de Maat MP, Pijl H, Kluft C, et al. Consumul de ceai negru și verde nu a avut niciun efect asupra inflamației, hemostazei și markerilor endoteliali la persoanele sănătoase care fumează. Eur J Clin Nutr. 2000;54:757-763.

Oyama J, Maeda T, Kouzuma K, et al. Catechinele din ceaiul verde îmbunătățesc disfuncția endotelială a antebrațului uman și au efecte antiaterosclerotice la fumători. Circ J. 2010;74:578-588.

Shen CL, Yeh JK, Cao JJ și colab. Ceaiul verde și metabolismul osos. Nutr Res. 2009;29:437-456.

Elmets CA, Singh D, Tubesing K, et al. Fotoprotecție cutanată împotriva leziunilor ultraviolete de către polifenolii din ceaiul verde. J Am Acad Dermatol. 2001;44:425-432.

Willershausen B, Gruber I, Hamm G. Influența ingredientelor pe bază de plante asupra indicelui de placă și a tendinței de sângerare a gingiei. J Clin Dent. 1991;2:75-78.

Krahwinkel T, Willershausen B. Efectul bomboanelor de mestecat cu ceai verde fără zahăr asupra gradului de inflamație a gingiei. Eur J Med Res. 2000;5:463-467.

Lee MJ, Lambert JD, Prabhu S, et al. Livrarea polifenolilor de ceai în cavitatea bucală prin frunze de ceai verde și extract de ceai negru. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2004;13:132-137.

Temme EH, Van Hoydonck PG. Consumul de ceai și starea fierului. Eur J Clin Nutr. 2002;56:379-386.

Phung OJ, Baker WL, Matthews LJ și colab. Efectul catechinelor de ceai verde cu sau fără cofeină asupra măsurilor antropometrice: o revizuire sistematică și meta-analiză. Am J Clin Nutr. 2010;91:73-81.

Hursel R, Viechtbauer W, Westerterp- Plantenga MS. Efectele ceaiului verde asupra pierderii în greutate și menținerii greutății: o meta-analiză. Int J Obes (Londra). 2009;33:956-961.

Capsicum frutescens (piper Cayenne)

Michael T. Murray, ND

Capsicum frutescens (familia: Solanaceae)

Denumiri comune: ardei cayenne, ardei capia, ardei iute, ardei roșu, ardei american

P DESCRIERE GENERALĂ

Ardeiul Cayenne (cunoscut și sub denumirea de ardei iute sau ardei iute roșu) este fructul Capsicum annuum, o plantă tropicală arbuștită, care poate crește până la 3 picioare înălțime. Fructul este din punct de vedere tehnic o boabe. Boia de ardei este un fruct cu gust mai blând și mai dulce, produs dintr-o varietate diferită de ardei capia. Deși ardeiul Cayenne este originar din America tropicală, acum este cultivat în locații tropicale din întreaga lume și și-a găsit drum în bucătăria din multe părți ale lumii, în special din Asia de Sud-Est, China, Italia de Sud și Mexic.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Cei mai importanți constituenți ai ardeiului cayenne sunt compușii picante, capsaicina fiind cea mai proeminentă (Figura 73-1). De obicei, ardeiul cayenne conține aproximativ 1,5% capsaicină și principii aferente. Alți constituenți activi prezenți includ carotenoidele, vitaminele A și C și uleiurile volatile.

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Utilizarea populară a ardeiului cayenne este destul de extinsă. A fost folosit pentru următoarele:

Astm

Febră

Dureri în gât și alte infecții ale tractului respirator

Tulburări digestive

Cataplasme

Cancer

De asemenea, a fost folosit ca contra-iritant în tratamentul topic al artritei și nevralgiei.

p FARMACOLOGIE

Farmacologia ardeiului cayenne se concentrează în jurul conținutului său de capsaicină. Interesant este că capsaicina, deși fierbinte la gust, s-a dovedit de fapt că scade temperatura corpului prin stimularea centrului de răcire al hipotalamusului.1 Ingestia de ardei cayenne de către culturile native din tropice pare să ofere o modalitate pentru acești oameni de a face față temperaturilor ridicate.

Atunci când este luat intern, ardeiul cayenne exercită o serie de efecte benefice asupra sistemului cardiovascular. Pe lângă faptul că posedă câțiva compuși antioxidanți, studiile au arătat că ardeiul cayenne reduce probabilitatea dezvoltării aterosclerozei prin reducerea nivelului de colesterol și trigliceride din sânge și agregării trombocitelor, precum și creșterea activității fibrinolitice.2-4 (Pentru semnificația acestor efecte, vezi capitolul 148).

Când se aplică local pe piele sau pe membranele mucoase, se știe că capsaicina stimulează și apoi blochează fibrele dureroase de diametru mic prin epuizarea lor din substanța neurotransmițătoare P.5 Se consideră că substanța P este principalul chemomediator al impulsurilor dureroase din periferie. În plus, substanța P a fost

FIGURA 73-1 Capsaicina.

s-a demonstrat că activează mediatorii inflamatori în țesuturile articulare în osteoartrita și artrita reumatoidă.6

P APLICAŢII CLINICE PENTRU

PREPARATE ORALE

Ardeiul Cayenne exercită mai multe efecte benefice asupra funcției gastrointestinale, inclusiv acționând ca digestant și carminativ.7 Studiile dublu-orb au arătat că consumul de ardei roșu protejează împotriva leziunilor gastrice induse de aspirina și ameliorează durerea epigastrică, plenitudinea și scorurile de greață la persoanele cu dispepsie nonulceroasă. pacienți cu dispepsie funcțională și fără boală de reflux gastroesofagian (RGE) și sindrom de colon iritabil.11 Acești pacienți au primit, înainte de masă, în mod aleatoriu și în mod dublu-orb, 2,5 g/zi de pulbere de ardei roșu sau placebo timp de 5 săptămâni. Scorul general al simptomelor și scorurile de durere epigastrică, plenitudine și greață ale grupului cu ardei roșu au fost semnificativ mai mici decât cele ale grupului placebo, începând din a treia săptămână de tratament. Scăderea a atins aproximativ 60% la sfârșitul tratamentului în grupul cu ardei roșu, în timp ce scorurile placebo au scăzut cu mai puțin de 30%.

Capsicum, totuși, scade pragul pentru RGE, probabil prin efecte directe asupra neuronilor senzoriali și poate produce simptome de RGE.12,13.

Ajutor termogenic

Ingestia de ardei capia se poate dovedi, de asemenea, utilă în promovarea scăderii în greutate la persoanele obeze, deoarece studiile clinice au arătat că ardea a crescut rata metabolică bazală, reducând în același timp apetitul și aportul caloric.14,15 Într-un studiu, după ce au ingerat o cină standardizată în seara precedentă, subiecții au mâncat unul dintre următoarele la micul dejun: o masă bogată în grăsimi (10) masă bogată în carbohidrați sau o masă bogată în carbohidrați cu ardei roșu (10 g). Termogeneza indusă de dietă a fost îmbunătățită semnificativ prin adăugarea de ardei roșu la fiecare masă, dar mai ales la masa bogată în grăsimi.16 Într-un alt studiu, 40 de femei și 40 de bărbați (vârsta medie de 42 de ani și indicele de masă corporală de 30,4) au fost repartizați aleatoriu unui capsinoid (6 mg/zi) sau placebo în grupul cu greutatea și capsinoid de 0.059 kg. grupurile placebo, respectiv. Nu a existat o diferență semnificativă de grup în modificarea totală a adipozității, dar adipozitatea abdominală a scăzut mai mult în grupul cu capsinoid (-1,11%) decât în grupul placebo (-0,18%), iar această modificare s-a corelat cu modificarea greutății corporale. Modificările în consumul de energie în repaus nu au diferit semnificativ între grupuri, dar oxidarea grăsimilor a fost mai mare la sfârșitul studiului în grupul cu capsinoide.

Ateroscleroza și sindromul metabolic

Capsicum exercită o serie de efecte benefice în prevenirea aterosclerozei, inclusiv inhibarea oxidării colesterolului lipoproteinelor cu densitate joasă, acționând ca un antioxidant,

inhibarea agregării trombocitelor, promovarea fibrinolizei și îmbunătățirea funcției arteriale.18 Consumul de chili scade și hiperinsulinemia postprandială.19

P APLICAȚII CLINICE PENTRU PREPARATE TOPICE

Utilizarea clinică modernă a ardeiului cayenne s-a concentrat pe utilizarea preparatelor topice care conţin capsaicină. Unguentele comerciale care conţin 0,025% sau 0,075% capsaicină sunt disponibile fără rețetă. Aceste preparate pot oferi beneficii semnificative într-o serie de afecțiuni, inclusiv durerea asociată cu tulburările de durere, neuropatia diabetică, durerea de cap în grupare, osteoartrita și artrita reumatoidă. În plus, capsaicina aplicată local poate fi utilă în psoriazis.

Nevralgie postherpetică

Primele studii și utilizarea aprobată pentru capsaicina aplicată local au fost în ameliorarea nevralgiei postherpetice. Numeroase studii documentează acum această cerere aprobată de Food and Drug Administration. De exemplu, într-un studiu, 39 de pacienți cu nevralgie postherpetică cronică (durata medie 24 de luni) au fost tratați cu cremă de capsaicină 0,025% timp de 8 săptămâni. În timpul terapiei, pacienții și-au evaluat durerea. Nouasprezece pacienti (48,7%) s-au imbunatatit substantial dupa studiul de 8 saptamani; 5 (12,8%) au întrerupt terapia din cauza efectelor secundare, cum ar fi senzații de arsură intolerabile induse de capsaicină (4) sau mastita (1); iar 15 (38,5%) au raportat niciun beneficiu. Scăderea gradului de durere a fost semnificativă după 2 săptămâni de aplicare continuă. Dintre respondenți, 72,2% au raportat încă îmbunătățiri la 10 până la 12 luni după studiu, majoritatea continuând să aplice crema în mod regulat.

În general, rezultatele acestui studiu au fost în concordanță cu alte studii (adică, aproximativ 50% dintre persoanele cu nevralgie postherpetică au răspuns la capsaicina aplicată local [0,025%]).16,20-24 Deși acesta ar putea să nu fie un răspuns grozav, a fost mai bun decât răspunsul de 10% observat în grupul placebo. O concentrație mai mare (0,075% față de 0,025%) ar putea produce rezultate mai bune (până la un răspuns de 75%).25 Un alt studiu a arătat că respondenții cu capsaicină au fost caracterizați de durere zilnică medie mai mare, cote mai mari de alodinie și funcție senzorială relativ păstrată la momentul inițial în comparație cu cei care nu au răspuns. La trei dintre „răspuns la capsaicină", zona de alodinie sa extins în piele anterior nonalodină și nedureroasă, care avea funcție senzorială normală și inervație cutanată.26

Nevralgia de trigemen

Capsaicina aplicată local poate fi eficientă în reducerea durerii nevralgiei trigemenului.27 Într-un studiu, 12 pacienți au fost urmăriți timp de 1 an după aplicarea topică pe zona dureroasă a capsaicinei de 3 ori pe zi timp de câteva zile. Șase pacienți au avut o ameliorare completă și patru pacienți au avut o ameliorare parțială a durerii; restul de doi pacienti nu au avut nici o ușurare a durerii. Dintre cei 10 pacienți care au răspuns la terapie, 4 au avut recidive ale durerii în decurs de 95 până la 149 de zile. A doua terapie nu a urmat recidive

pentru restul anului. Aceste rezultate sunt promițătoare pentru o afecțiune care de obicei nu răspunde la nicio terapie, cu excepția unei intervenții chirurgicale.

Durere postmastectomie

Capsaicina aplicată local poate ajuta la ameliorarea durerii după reconstrucția sânilor sau mastectomie. Într-un studiu dublu-orb, 23 de pacienți cu sindrom de durere postmastectomie au aplicat fie capsaicină (0,075%), fie doar cremă vehicul (placebo) de 4 ori pe zi, timp de 4 până la 6 săptămâni.28 A existat o diferență semnificativă în ceea ce privește durerea prin inghitire, în scalele de severitate a durerii de categorie și în scalele generale de calmare a durerii în favoarea capsaicinei. Cinci dintre cei 13 pacienți tratați cu capsaicină au fost clasificați ca având răspunsuri bune până la excelente, 8 pacienți (62%) având o îmbunătățire de 50% sau mai mare. Doar 1 din 10 cazuri a avut un răspuns bun la vehicul, cu 3 evaluate ca 50% sau mai bine.

Într-un alt studiu, 14 pacienți cu dureri postmastectomie au avut o ameliorare semnificativă a durerii după aplicarea cremei de capsaicină 0,025% de 4 ori pe zi timp de 4 până la 6 săptămâni.29 Au fost, de asemenea, îmbunătățite senzațiile neplăcute sau dureroase la atingerea ușoară sau presiunea în zona dureroasă (hiperestezie, alodinie).

Dureri de gură datorate chimioterapiei sau radiațiilor

Într-un studiu realizat la Yale Pain Management Center, s-a demonstrat că capsaicina reduce dramatic durerea de la rănile bucale, ca urmare a chimioterapiei sau a tratamentului cu radiații.30 Caracteristica interesantă a acestui studiu a fost vehiculul folosit pentru a furniza capsaicina – bufanul. Cercetătorii au ales taffy pentru că putea fi ținut în gură suficient de mult pentru a desensibiliza neuronii, zahărul său a scăzut senzația de arsură inițială, iar marginile sale moi nu ar agrava durerile gurii ca o bomboană tare. Toți cei 11 pacienți din studiul de la Yale au spus că durerea lor a scăzut, în 2 cazuri oprindu-se complet, după ce au consumat bomboana cu capsaicină.

Neuropatie diabetică

Capsaicina aplicată local s-a dovedit a fi de un beneficiu considerabil în ameliorarea durerii neuropatiei diabetice în numeroase studii dublu-orb.31-37 Într-un studiu mare, dublu-orb, de 8 săptămâni, cercetătorii de la 12 locații au înrolat 277 de bărbați și femei cu neuropatie diabetică dureroasă a mâinilor și picioarelor; 69,5% din grupul care a aplicat crema cu capsaicină (0,075%) a prezentat o îmbunătățire față de 53,4% la cei care au aplicat numai crema vehicul.

Într-un alt studiu, 40 de pacienți au aplicat zilnic fie cremă de capsaicină 0,075%, fie placebo la extremitățile lor afectate. După 4 săptămâni, 76% dintre pacienții tratați au avut o oarecare ameliorare a durerii, comparativ cu 50% dintre pacienții tratați cu placebo. În plus, cei care au răspuns la capsaicină au spus că durerea lor a fost redusă la jumătate, în timp ce cei cărora li s-a administrat placebo au avut în medie o ușurare între 15% și 20%.

Cefalee în grupare

Mai multe studii au descoperit că aplicarea intranazală a unguentului cu capsaicină de către un medic ar putea ameliora durerile de cap în grup. Într-un studiu dublu-orb, pacienții cu cefalee acută în grup au fost randomizați pentru a primi fie capsaicină, fie placebo în nară timp de 7 zile.38 Pacienții au înregistrat severitatea fiecărei dureri de cap timp de 15 zile. Durerile de cap din zilele 8 până la 15 ale studiului au fost semnificativ mai puțin severe în grupul cu capsaicină față de grupul placebo. A existat, de asemenea, o scădere semnificativă a severității durerii de cap în grupul cu capsaicină în zilele 8 până la 15, comparativ cu zilele 1 până la 7, dar nu și în grupul placebo. Pacienții episodici păreau să beneficieze mai mult decât pacienții cronici.

Artrită

Capsaicina aplicată local poate fi eficientă în ameliorarea durerii osteoartritei și artritei reumatoide. Deși un studiu a arătat că este mai eficient în osteoartrita, un alt studiu a arătat exact contrariul.

În studiul dublu-orb care a arătat un efect mai mare în osteoartrita, 7 pacienți cu poliartrită reumatoidă și 14 pacienți cu osteoartrita care au avut afectarea dureroasă a mâinilor au aplicat fie capsaicină 0,075%, fie cremă vehicul numai pe mâini de 4 ori pe zi. Capsaicina a redus sensibilitatea și durerea asociate cu osteoartrita, dar nu și cu artrita reumatoidă.39

În studiul care a arătat un beneficiu mai mare pentru artrita reumatoidă, 70 de pacienți cu osteoartrită și 31 de pacienți cu poliartrită reumatoidă au primit capsaicină sau placebo timp de 4 săptămâni. Pacienții tratați cu capsaicină au raportat o ușurare semnificativ mai mare a durerii decât pacienții cu placebo pe parcursul studiului; după 4 săptămâni de tratament cu capsaicină, pacienții cu reumatoidă și osteoartrită au demonstrat reduceri medii ale durerii de 57% și, respectiv, 33%. Aceste reduceri ale durerii au fost semnificative statistic în comparație cu cele raportate cu placebo. Conform evaluărilor generale, 80% dintre pacienții tratați cu capsaicină au experimentat o reducere a durerii după

săptămâni de tratament.

Psoriazis

Nivelurile excesive de substanță P în piele au fost legate de psoriazis. Această descoperire i-a determinat pe cercetători să studieze efectele capsaicinei aplicate local. Într-un studiu dublu-orb, 44 de pacienți cu leziuni de psoriazis distribuite simetric au aplicat capsaicină locală pe o parte a corpului și un placebo pe cealaltă parte.41 După

până la 6 săptămâni, s-au observat reduceri semnificativ mai mari ale descuamării și roșeață pe partea capsaicinei. Arsuri, înțepături, mâncărimi și înroșirea pielii au fost observate inițial de aproape jumătate dintre pacienți, dar acestea s-au diminuat sau au dispărut la continuarea aplicării.

Într-un studiu ulterior, 197 de pacienți au aplicat capsaicină 0,025% cremă sau cremă placebo de 4 ori pe zi timp de 6 săptămâni.42 Eficacitatea s-a bazat pe evaluarea unui medic și pe un scor combinat de severitate a psoriazisului, incluzând descuamare, grosime, eritem și prurit. Pacienții tratați cu capsaicină au demonstrat o îmbunătățire semnificativ mai mare la evaluarea medicului și ameliorarea pruritului, precum și o reducere semnificativ mai mare a severității psoriazisului combinat.

Prurit Ani

Pruritul ani este o afecțiune comună care poate fi dificil de tratat. Rezultatele unui studiu dublu-orb au indicat că capsaicina a fost un tratament sigur și extrem de eficient pentru pruritul sever idiopatic intratabil.43 Acest studiu a implicat două faze de tratament de 4 săptămâni separate de o fază de eliminare de 1 săptămână. Patruzeci și patru de pacienți au fost randomizați pentru a primi fie capsaicină activă local (0,006%), fie placebo (mentol 1%) unguent pe o perioadă de 4 săptămâni. După

săptămâni de tratament și o perioadă de eliminare de 1 săptămână, grupul placebo a început să primească capsaicină, în timp ce grupul tratat a primit placebo (mentol 1%) pentru încă 4 săptămâni. La sfârșitul studiului controlat, respondenții din ambele grupuri au continuat tratamentul cu capsaicină într-o manieră deschisă. Rezultatele au indicat că 31 din 44 de pacienți au experimentat ușurare în timpul perioadelor de tratament cu capsaicină și nu au răspuns la mentol; toți pacienții care nu au răspuns la capsaicin, de asemenea, nu au răspuns la mentol. La 13 pacienți, tratamentul cu capsaicină nu a avut succes: 8 pacienți nu au răspuns la tratamentul cu capsaicină, 1 a răspuns în mod egal la capsaicină și placebo, iar alți 4 au renunțat din cauza reacțiilor adverse.

P DOZARE

Ardeiul Cayenne poate fi folosit liberal în dietă. Cremele care conțin 0,025% sau 0,075% capsaicină sau cataplasme pot fi aplicate pe zonele afectate de până la patru ori pe zi.

P TOXICITATE

Capsicum este, în general, recunoscut ca sigur de către Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente. Contraindicațiile pentru ingestia orală includ agravarea sau apariția RGE sau alte sensibilități. Studiile au arătat că consumul a 3 grame de ardei iute pe zi în perioada postoperatorie după hemoroidectomie sau intervenție chirurgicală pentru fisuri anale a crescut intensitatea simptomelor postoperatorii tipice, frecvența scaunului și consumul de analgezice.44,45.

Capsaicina aplicată local poate produce o senzație de arsură locală; cu toate acestea, acest efect dispare cu timpul și rareori este suficient de sever pentru a justifica întreruperea utilizării cremei.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Deși au fost postulate mai multe interacțiuni teoretice, nu au fost documentate cazuri clinice. În special, utilizarea ardeiului a fost avertizată la pacienții care urmează tratament cu anticoagulante sau antiplachetare.

REFERINȚE

Dib B. Efectele capsaicinei intratecale asupra răspunsurilor de pierdere a căldurii autonome și comportamentale la șobolan. Comportamentul Pharmacol Biochem. 1987;28:65-70.

Kawada T, Hagihara K, Iwai K. Efectele capsaicinei asupra metabolismului lipidic alimentat cu o dietă bogată în grăsimi. J Nutr. 1986;116:1272-1278.

Wang JP, Hsu MF, Teng CM. Efectul antiplachetar al capsaicinei. Tromb Res. 1984;36:497-507.

Visudhiphan S, Poolsuppasit S, Piboonnukarintr, et al. Relația dintre activitatea fibrinolitică ridicată și ingestia zilnică de ardei capia la thailandezi. Am J Clin Nutr. 1982;35:1452-1458.

Szallasi A. Receptorii vaniloizi (capsaicina) în sănătate și boală. Am J Clin Pathol. 2002;118:110-121.

Cordell GA, Araujo OE. Capsaicina: identificare, nomenclatură și farmacoterapie. Ann Pharmacother. 1993;27:330-336.

Horowitz M, Wishart J, Maddox A, et al. Efectul chilii asupra tranzitului gastrointestinal. J Gastroenterol Hepatol. 1992;7:52-56.

Yeoh KG, Kang JY, Yap I și colab. Chili protejează împotriva leziunilor mucoasei gastroduodenale induse de aspirina la oameni. Dig Dis Sci. 1995;40:580-583.

Bortolotti M, Coccia G, Grossi G, et al. Tratamentul dispepsiei funcționale cu ardei roșu. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1075-1082.

Drewes AM, Schipper KP, Dimcevski G, et al. Dureri intestinale și hiperalgezie induse de capsaicină: un model experimental uman. Durere. 2003;104:333-341.

Bortolotti M, Coccia G, Grossi G, et al. Tratamentul dispepsiei funcționale cu ardei roșu. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1075-1082.

Rodriguez-Stanley S, Collings KL, Robinson M, et al. Efectele capsaicinei asupra refluxului, golirii gastrice și dispepsie. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:129-134.

Milke P, Diaz A, Valdovinos MA, et al. Reflux gastroesofagian la subiecții sănătoși indus de două specii diferite de ardei iute (Capsicum annum). Dig Dis. 2006;24:184-188.

Yoshioka M, St-Pierre S, Drapeau V,

et al. Efectele ardeiului rosu asupra apetitului si a aportului de energie. Br J Nutr. 1999;82:115-123.

Yoshioka M, St-Pierre S, Suzuki M, et al. Efectele ardeiului roșu adăugat la mesele bogate în grăsimi și carbohidrați asupra metabolismului energetic și a utilizării substratului la femeile japoneze. Br J Nutr. 1998;80:503-510.

Lysy J, Sistiery-Ittah M, Israelit Y, et al. Capsaicina topică - un tratament nou și eficient pentru pruritul ani idiopatic intratabil: un studiu încrucișat randomizat, controlat cu placebo. Intestin. 2003;52:1323-1326.

Snitker S, Fujishima Y, Shen H, și colab. Efectele tratamentului cu capsinoid nou asupra metabolismului energetic și a grăsimii la oameni: posibile implicații farmacogenetice. Am J Clin Nutr. 2009;89:45-50.

Ahuja KD, Ball MJ. Efectele ingerării zilnice de chili asupra oxidării lipoproteinelor serice la bărbați și femei adulți. Br J Nutr. 2006;96:239-242.

Ahuja KD, Robertson IK, Geraghty DP, et al. Efectele consumului de chili asupra glucozei postprandiale, insulinei și metabolismului energetic. Am J Clin Nutr. 2006;84:63-69.

Peikert A, Hentrich M, Ochs G. Capsaicină topică 0,025% în nevralgia cronică post-herpetică: eficacitate, predictori de răspuns și curs pe termen lung. J Neurol. 1991;238:452-456.

Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Soderberg U. Pragurile senzoriale și durere cutanate induse cu laser cu argon în nevralgia post-herpetică. Modularea cantitativă prin capsaicină locală. Acta Derm Venereol. 1990;70:121-125.

Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR, et al. Tratamentul topic cu capsaicina al nevralgiei postherpetice cronice. J Am Acad Dermatol. 1989;21:265-270.

Watson CP, Evans RJ, Watt VR. Nevralgie postherpetică și capsaicina locală. Durere. 1988;33:333-340.

Watson CP, Evans RJ, Watt VR și colab. Nevralgie postherpetică: 208 cazuri. Durere. 1988;35:289-297.

Bernstein JE, Bickers DR, Dahl MV și colab. Tratamentul nevralgiei postherpetice cronice cu capsaicină locală. Un studiu preliminar. J Am Acad Dermatol. 1987;17:93-96.

Petersen KL, Fields HL, Brennum J, și colab. Capsaicina a evocat durere și alodinie în nevralgia post-herpetică. Durere. 2000;88:125-133.

Fusco BM, Alessandri M. Efectul analgezic al capsaicinei în nevralgia trigemenului idiopatică. Anesth Analg. 1992;74:375-377.

Watson CP, Evans RJ. Sindromul durerii postmastectomie și capsaicina locală: un studiu randomizat. Durere. 1992;51:375-379.

Watson CP, Evans RJ, Watt VR. Sindromul durerii post-mastectomie și efectul capsaicinei topice. Durere. 1989;38:177-186.

Nelson C. Vindecă arsura: piper și lasere în terapia durerii canceroase. J Natl Cancer Inst. 1994;86:1381-1382.

Grupul de studiu al capsaicinei. Efectul tratamentului cu capsaicină asupra activităților zilnice ale pacienților cu neuropatie diabetică dureroasă. Îngrijirea diabetului. 1992;15:159-165.

Biesbroeck R, Bril V, Hollander P, et al. O comparație dublu-orb a capsaicinei topice și amitriptilinei orale în neuropatia diabetică dureroasă. Adv Ther. 1995;12:111-120.

Tandan R, Lewis GA, Krusinski PB și colab. Capsaicina locală în neuropatia diabetică dureroasă. Studiu controlat cu urmărire pe termen lung. Îngrijirea diabetului. 1992;15:8-14.

Tandan R, Lewis GA, Badger GB și colab. Capsaicina locală în neuropatia diabetică dureroasă. Efectul asupra funcției senzoriale. Îngrijirea diabetului. 1992;15:15-18.

Basha KM, Whitehouse FW. Capsaicina: o opțiune terapeutică pentru neuropatia diabetică dureroasă. Henry Ford Hosp Med J. 1991;39:138-140.

Pfeifer MA, Ross DR, Schrage JP, et al. Un model nou și de mare succes pentru tratamentul neuropatiei periferice diabetice cronice dureroase. Îngrijirea diabetului. 1993;16:1103-1115.

Forst T, Pohlmann T, Kunt T, et al. Influența tratamentului local cu capsaicina asupra funcției fibrelor nervoase mici și controlului neurovascular în neuropatia diabetică simptomatică. Acta Diabetol. 2002;39:1-6.

Marks DR, Rapoport A, Padla D și colab. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al capsaicinei intranazale pentru durerea de cap în cluster. Cefalalgie. 1993;13:114-116.

McCarthy GM, McCarty DJ. Efectul capsaicinei topice în terapia osteoartritei dureroase a mâinilor. J Reumatol. 1992;19:604-607.

Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E și colab. Tratamentul artritei cu capsaicină locală: un studiu dublu-orb. Clin Ther. 1991;13:383-395.

Bernstein JE, Parish LC, Rapaport M,

et al. Efectele capsaicinei aplicate local asupra psoriazisului vulgar moderat și sever. J Am Acad Dermatol. 1986;15:504-507.

Ellis CN, Berberian B, Sulica VI, et al. O evaluare dublu-orb a capsaicinei topice în psoriazisul pruriginos. J Am Acad Dermatol. 1993;29:438-442.

Lysy J, Sistiery-Ittah M, Israelit Y, et al. Capsaicina topică - un tratament nou și eficient pentru pruritul ani idiopatic intratabil: un studiu încrucișat randomizat, controlat cu placebo. Intestin. 2003;52:1323-1326.

Gupta PJ. Consumul de ardei iute este nociv la pacientii operati de fisura anala - un studiu randomizat, dublu-orb, controlat. Dig Surg. 2007;24: 354-357.

Gupta PJ. Efectul consumului de ardei iute asupra simptomelor postoperatorii în perioada post-hemoroidectomie: studiu randomizat, dublu-orb, controlat. World J Surg. 2007;31:1822-1826.

Carnitina

Angela Sadlon, ND și Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Carnitina este un nutrient esențial pentru transportul acizilor grași cu lanț lung în matricea mitocondrială. Carnitina (Ş-hidroxi/y-butirobetaină) a fost inițial izolată din extracte de carne în 1905, iar structura sa chimică exactă a fost determinată în 1932 (Figura 74-1). Cu toate acestea, în ciuda studiilor fiziologice și farmacologice ample din anii 1930, nici un rol fiziologic al carnitinei nu a fost determinat până în 1955.1'3

Compusul a fost practic uitat până când Carter și colab.4 au creat un nou interes pentru carnitină în 1952, când l-au stabilit ca factor de creștere pentru viermele de făină Tenebrio molitor (de unde și celălalt nume al carnitinei, „vitamina BT”—B pentru familia de vitamine și T pentru Tenebrio molitor). Când s-a demonstrat că și alte specii de organisme sunt dependente de carnitină, cercetătorii au început să reexamineze rolul acesteia la oameni.

Cercetătorii au descoperit curând că carnitina era esențială în oxidarea lipidelor.1-3 Când au fost descriși primii subiecți umani cu deficit de carnitină în 1973, aceasta a stimulat investigații mai ample.5

P BIOSINTEZĂ

Carnitina este sintetizată la om din lizină și metionină. La non-mamifere, sinteza carnitinei începe cu metilarea treptată a lizinei libere de către S-adenosilmetionină pentru a produce trimetillizină. La mamifere, totuși, trimetillizina legată de proteine, mai degrabă decât lizina liberă, pare a fi precursorul major al sintezei carnitinei.1'3

Trimetillizina este apoi transformată printr-o serie de reacții enzimatice (care au loc în ficat, rinichi, creier, inimă și mușchi scheletici) în butirobetaină. Cu toate acestea, conversia butirobetinei în carnitină poate avea loc numai în ficat, rinichi și creier, deoarece enzima necesară, butirobetina hidroxilaza, este prezentă numai în aceste țesuturi.1'3

Sinteza carnitinei este controlată în mare măsură de activitatea butirobetainei hidroxilazei. Această enzimă pare să fie dependentă de vârstă. În copilărie, s-a dovedit că activitatea butirobetainei hidroxilazei este de numai 12% din media normală a adulților. Până la 2,5 ani, activitatea este de 30% din media adulților, iar până la 15 ani, nivelul se încadrează într-o abatere standard a mediei adulților.1'3 Aceste date ar părea să indice importanța carnitinei preformate în laptele matern.

După cum reiese din Figura 74-2, doi aminoacizi esențiali (lizină și metionină), trei vitamine (ascorbat, niacină și vitamina B6) și un ion metalic (fier redus) sunt necesari pentru sinteza carnitinei. Evident, o deficiență a oricăruia dintre acești nutrienți ar avea ca rezultat o deteriorare semnificativă a sintezei carnitinei.1'3 Cu toate acestea, cercetările care au folosit șoareci knockout incapabili de a sintetiza vitamina C endogen au arătat valori normale ale carnitinei (comparabile cu omologii lor care sintetizează vitamina C), deși aceștia erau deficienți de vitamina C. Cercetătorii au sugerat că nivelurile adecvate de glutation și glutation peroxidază ar putea compensa sau înlocui deficitul de vitamina C din calea de biosinteză a carnitinei.6

p METABOLISMUL

Farmacocinetica

Inima și mușchii scheletici, precum și multe alte țesuturi, depind în primul rând de oxidarea acizilor grași ca sursă de energie. Deoarece nu pot sintetiza carnitina, transportul acesteia în aceste țesuturi este de o importanță critică.

ch3 o

I II

H3C — N+ — CH2 — CH — CH2 — C — O-

II

ch3 oh

FIGURA 74-1 L-carnitina.

Hidroxi-trimetillizină

Gamma-butirobetina aldehidă

Gamma-butirobetina

— Alfa-cetoglutarat + O_2
Succinat + CO_2

L-carnitină

*La oameni, enzima care catalizează această reacție
apare numai în ficat, rinichi și creier

FIGURA 74-2 Biosinteza carnitinei.

Proteinele de transport specifice de legare a carnitinei au fost identificate pentru mai multe țesuturi (de exemplu, mușchi cardiac, mușchi scheletic, epididim, ficat, rinichi) care duc carnitina serică în celulă.1,3 Prin acest mecanism de transport activ, țesuturile pot concentra carnitina de până la 10 ori mai mare decât cea găsită în plasmă.

Un mic studiu in vivo a măsurat farmacocinetica carnitinei la participanții bărbați și femei chinezi. O doză orală unică de 2000 mg de L-carnitină (LC) a avut un timp de înjumătățire de aproximativ 60,3 ore în comparație cu L-acetilcarnitină (LAC) la 35,9 ore și L-propionilcarnitină (LPC) la 25,7 ore. Concentrația plasmatică maximă a LC, LAC și LPC a avut loc la 3,4, 2,4 și, respectiv, 3,8 ore după ingestie și la cantități de 84,7, 12,9 și, respectiv, 5,1 pmol/L. Cercetătorii au descoperit niveluri comparabile de absorbție și metabolizare a carnitinei între bărbați și femei, sugerând că sexul nu ar trebui să afecteze doza.7

Excreția urinară a carnitinei nemodificate este calea principală de eliminare a carnitinei. Deoarece reabsorbția tubulară a carnitinei de către rinichi este extrem de eficientă, rotația zilnică a carnitinei este estimată a fi doar de 4% până la 6% din totalul corpului corporal al individului sănătos.1'3,7 Factorii care cresc excreția și degradarea carnitinei sunt discutați mai târziu în secțiunea „Deficiență”.

Beta-oxidarea
acizilor grași

FIGURA 74-3 Rolul carnitinei în transportul acizilor grași cu lanț lung prin membrana mitocondrială internă.

FUNCTII FIZIOLOGICE

Funcția de bază a carnitinei constă în transportul acizilor grași cu lanț lung în matricea mitocondrială și în facilitarea Ș-oxidării.13 Deoarece acil coenzima A formată în reticulul endoplasmatic sau membrana mitocondrială exterioară nu poate pătrunde în membrana mitocondrială interioară la locul unde acidul gras a fost transferat de la gruparea Ș a carnitina trebuie transferată la cooxidarea carnitinei. Molecula de acil-carnitină transportă apoi molecula de acid gras la suprafața mitocondrială a membranei mitocondriale interioare și eliberează acidul gras în matrice, unde are loc oxidarea Ș. Figura 74-3 rezumă acest proces.

Carnitina are câteva alte funcții fiziologice, inclusiv oxidarea analogilor cetoacizi ai aminoacizilor cu lanț ramificat valină, leucină și izoleucină.1-3 Această funcție este extrem de importantă în timpul postului, înfometării și exercițiilor fizice.

DEFICIENTA P

Deficiența de carnitină poate apărea din mai multe cauze, așa cum sunt enumerate în Caseta 74-1.

Stările de deficit de carnitină au fost clasificate în două grupe majore:

Deficit sistemic de carnitină

Deficiență miopatică

Diagnosticul deficitului sistemic de carnitină se poate face folosind probe de ser sau de urină de 24 de ore. Trebuie determinate nivelurile totale, libere și esterificate de carnitină. În deficitul miopatic de carnitină, diagnosticul necesită biopsie musculară scheletică.8

Până în prezent, nu au fost identificați pacienți cu deficiență sistemică primară de carnitină. Deficiența sistemică a fost întotdeauna secundară unui alt factor, mai degrabă decât unui defect în sinteza carnitinei.1'3,8,9.

Consecințele deficitului sistemic de carnitină sunt afectarea metabolismului lipidelor și acumularea de lipide în mușchii scheletici, miocard și ficat. Slăbiciune musculară progresivă cu miopatie de stocare a lipidelor este întâlnită la toți pacienții.1'3,8 La adulți, mecanismele auxiliare de oxidare non-mitocondrială sunt aparent stimulate, rezultând într-un anumit grad de adaptare. Această adaptare apare în foamete, diabet, diete bogate în grăsimi și alte cauze secundare

CASETA 74-2 Condiții care pot beneficia de
suplimentarea cu carnitină

Deficitul alimentar al aminoacizilor precursori lizină și metionină

Deficiența oricărui cofactor (de exemplu, fier, acid ascorbic, piridoxină, niacină) necesar de enzimele căii lizină la carnitină

Defect genetic al biosintezei carnitinei

Absorbția intestinală defectuoasă a carnitinei

Disfuncție hepatică sau renală care afectează sinteza carnitinei

Pierderi metabolice crescute de carnitină din cauza catabolismului, resorbției tubulare afectate sau defectului genetic

Transport defect al carnitinei de la țesuturile de sinteză la țesuturile unde este utilizată la maximum

Nevoia crescută de carnitină din cauza unei diete bogate în grăsimi, medicamente (de exemplu, acid valproic), stres metabolic sau boli

deficit de carnitină. Deficiențele sistemice de carnitină răspund de obicei dramatic la LC suplimentar administrat oral.8,9

Copiii sunt aparent incapabili să se adapteze la niveluri scăzute de carnitină la fel ca și adulții.8 Au fost raportate mai multe cazuri de deficit de carnitină la copii, prezentând un tablou clinic asemănător sindromului Reye (encefalopatie acută asociată cu alterarea funcției hepatice din cauza acumulării de lipide).9-11.

Prezentarea clinică a deficitului secundar de carnitină la copii include hipotonie, insuficiență de a prospera, infecții recurente, encefalopatie, hipoglicemie noncetotică și cardiomiopatie.8 Au fost raportate mai multe cazuri fatale de deficiență sistemică de carnitină.9,12.

În deficiența miopatică primară de carnitină, există o eroare înnăscută a metabolismului carnitinei, care este limitată la mușchii scheletici.8,9 Defectul pare să fie în transportul carnitinei în mușchiul scheletic sub formă de carnitină serică; nivelurile de carnitină din alte țesuturi sunt normale. Rezultatul este o miopatie severă de stocare a lipidelor. Carnitina suplimentară nu are, în general, nicio valoare în deficiența miopatică de carnitină. Mai degrabă, s-au observat îmbunătățiri folosind diete bogate în trigliceride cu lanț mediu și sărace în trigliceride cu lanț lung.8

p CARNITINA CA NUTRIENT

Analiza a câteva sute de alimente pentru conținutul de carnitină indică faptul că carnea și produsele lactate sunt sursele alimentare majore de carnitină.3 În general, cu cât carnea este mai roșie, cu atât este mai mare conținutul de carnitină. Cerealele, fructele și legumele conțin puțină sau deloc carnitină. Studiile preliminare indică faptul că dieta zilnică conține 5 până la 100 mg carnitină.3

Carnitina în dieta sugarilor

Oxidarea acizilor grași cu lanț lung, care necesită carnitină, este bine cunoscută a fi critică pentru supraviețuirea și dezvoltarea normală a nou-născutului.3 Concentrațiile de carnitină

din sângele fetal și din cordonul ombilical sunt mai mari decât în sângele matern, ceea ce sugerează că placenta poate transporta activ carnitina la făt, deoarece sinteza carnitinei nu este complet dezvoltată de concentrația inițială a carnitinei materne.

Suplimentarea cu carnitină în timpul sarcinii poate fi necesară pentru a asigura concentrații adecvate de țesut la făt, precum și la mamă. Nivelurile serice de carnitină sunt de obicei mai scăzute la femeile însărcinate decât la femeile care nu sunt însărcinate, probabil din cauza excreției crescute.13,14.

Boli cardiovasculare

Angina pectorală

Infarct miocardic acut

Necroza miocardică

Aritmii și cardiotoxicitate induse de medicamente

Fibroelastoza endocardică familială

Miopatie cardiacă

Prolaps idiopatic al valvei mitrale

Niveluri crescute de colesterol

Niveluri crescute de trigliceride

Creșterea performanței fizice

Oboseala la persoana cu boala celiaca

Boala Alzheimer, depresia senilă și defecte de memorie legate de vârstă

Afecțiuni renale și hemodializă

Diabet

Boli hepatice

Boală hepatică grasă indusă de alcool

ciroza hepatica

Distrofii musculare

Număr scăzut de spermatozoizi și scăderea motilității spermatozoizilor

Boala pulmonară obstructivă cronică

Sindromul imunodeficienței dobândite

Erori înnăscute ale metabolismului aminoacizilor

Acidurie organică

Acidurie glutarica

Acidemie izovalerica

Acidemie propionica

Acidurie metilmalonica

Toxicitate de la diferite medicamente

Nou-născutul este aproape în întregime dependent de sursele externe de carnitină.3 Sugarii alăptați au cele mai bune șanse de a atinge concentrațiile optime de carnitină. Biodisponibilitatea carnitinei din laptele matern este semnificativ mai mare decât cea din formulele pe bază de lapte de vacă15, iar formulele pe bază de soia pentru sugari nu conțin carnitină detectabilă.3 Hrănirea cu preparate poate necesita carnitină suplimentară pentru a obține concentrații normale de carnitină la acești sugari.

Administrarea de carnitină la nou-născuții prematuri a potențat creșterea și creșterea în greutate.16 La copiii prematuri, valorile serice ale carnitinei scad dramatic datorită capacității limitate de stocare cuplate cu capacitatea scăzută de a sintetiza carnitina. Administrarea LC la nou-născuții prematuri este considerată importantă.

p APLICAȚII CLINICE

Multe stări de boală, pe lângă deficitul de carnitină clasic și secundar, pot beneficia de administrarea de carnitină. Dovezile susțin afirmația că carnitina suplimentară poate beneficia de condițiile enumerate în Caseta 74-2 și discutate mai târziu.

Carnitina este disponibilă în mai multe forme diferite. Forma utilizată trebuie să fie LC singură sau legată fie de acid acetic (LAC) fie de acid propionic (LPC). Forma D a carnitinei (discutată mai târziu în secțiunea „Toxicologie”) nu trebuie niciodată utilizată. Motivul utilizării carnitinei va dicta forma utilizată. Pentru boala Alzheimer și efectele asupra creierului, se pare că LAC poate oferi cel mai mare beneficiu. Pentru angina pectorală, LPC poate fi cea mai bună alegere, deoarece miocardul pare să-l prefere LAC, urmat de LC.17,18 LC este, totuși, cea mai disponibilă, mai puțin costisitoare și cel mai bine studiat formă de carnitină.

Boli Cardiovasculare

Funcția normală a inimii depinde în mod critic de concentrațiile adecvate de carnitină. Un deficit de carnitină în inimă ar fi similar cu încercarea de a conduce un automobil fără o pompă de combustibil. În ciuda abundenței de combustibil, nu există nicio modalitate de a-l

duce la motor. Deși inima normală stochează mai multă carnitină decât are nevoie, dacă inima nu are o cantitate bună de oxigen, nivelurile de carnitină scad rapid. Această lipsă de oxigen duce la scăderea producției de energie în inimă și la creșterea riscului de angină și boli de inimă.

Terapia orală LAC (1 g de două ori pe zi) timp de 6 luni a arătat o scădere treptată, dar semnificativă a tensiunii arteriale la participanții rezistenți la insulină care au avut factori de risc mai mari pentru boli cardiovasculare (hipertensiune arterială, hipertrigliceridemie, obezitate și/sau antecedente familiale de diabet de tip 2). La pacienții cu rezistență mai mare la insulină, sensibilitatea la insulină a fost semnificativ crescută. Valorile generale ale adiponectinei au crescut. Aceste beneficii s-au inversat lent în timpul unei urmăriri de 8 săptămâni după întreruperea LAC. Nu au existat modificări în dieta sau stilul de viață al participanților în timpul acestui studiu. LAC a fost bine tolerat de toți participanții.19 Se pare că LAC poate îmbunătăți aspectele care sunt caracteristice sindromului metabolic, dar fără modificări ale stilului de viață și dietei, pacientul poate avea nevoie de suplimente pe termen lung cu carnitină.

Carnitina exercită un efect benefic asupra lipidelor din sânge prin scăderea trigliceridelor (TG) și a nivelului de colesterol total, în timp ce crește colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL). După 4 luni de terapie cu LC la pacienții cu valori crescute ale lipidelor din sânge, modificările tipice observate au fost o reducere cu 20% a colesterolului total, o scădere cu 28% a TG și o creștere cu 12% a nivelului HDL. la aceste măsuri mai rentabile.

Angina și recuperarea după infarctul miocardic

Carnitina este utilă în angina pectorală datorită capacității sale de a îmbunătăți consumul de oxigen și metabolismul energetic de către miocard. Ca urmare a îmbunătățirii utilizării acizilor grași și a producției de energie, carnitina previne, de asemenea, producerea de metaboliți toxici ai acizilor grași.22 Acești compuși sunt extrem de dăunători, deoarece perturbă membranele celulare. Se crede că modificările în proprietățile membranelor celulare din întreaga inimă contribuie la contracția afectată a mușchiului inimii, la creșterea susceptibilității la bătăi neregulate și la moartea eventuală a țesutului cardiac. Suplimentarea cu carnitină crește nivelul de carnitină din inimă și s-a demonstrat că previne producerea de metaboliți toxici ai acizilor grași, precum și crește nivelul enzimelor antioxidante. Pe lângă angina pectorală, toate aceste efecte fac carnitina benefică în recuperarea după un atac de cord, cardiomiopatii, aritmii și insuficiență cardiacă congestivă.23,24.

Numeroase studii clinice au demonstrat că carnitina ameliorează angina pectorală și bolile de inimă (rețineți că toate cele trei forme comerciale au fost utilizate).23,25-32 S-au observat îmbunătățiri ale toleranței la efort și ale funcției cardiace. Rezultatele au indicat că carnitina este o alternativă eficientă la medicamente în cazurile de angină.

LPC poate oferi cel mai mare beneficiu în angina pectorală, precum și în alte afecțiuni cardiovasculare. LPC este absorbit de celulele miocardice mult mai rapid decât alte forme

de carnitină.17 Într-un studiu, LPC (15 mg/kg intravenos) a diminuat semnificativ ischemia miocardică, așa cum a demonstrat o reducere semnificativă de 12% și 50% a depresiei segmentului ST și a ventriculului stâng end-diastolic în timpul testului de fracție ventriculară33, respectiv creșterea presiunii ventriculare la nivelul ejecției paftului. 18%. Recuperarea funcției cardiace după efort a avut loc mult mai rapid în grupul LPC comparativ cu grupul placebo.

LC și LAC au arătat și ele rezultate bune. Într-unul dintre studiile mai mari, 200 de pacienți cu angină stabilă indusă de efort au primit fie terapie standard în monoterapie (de exemplu, nitroglicerină, blocante ale canalelor de calciu, blocante Ș, antihipertensive, diuretice, digitalice, antiaritmice, anticoagulante, hipolipidemice), fie în combinație cu 2000 mg/zi de comp. la grupul de control, pacienții cu LC au prezentat o reducere semnificativă a contracțiilor ventriculare premature în repaus, precum și o toleranță crescută la efort, așa cum a demonstrat o frecvență cardiacă maximă crescută, creșterea tensiunii arteriale sistolice maxime, debit cardiac și depresie redusă a segmentului ST (reducere de 70% în grupul LC față de nicio modificare în grupul de control). S-au observat, de asemenea, reduceri ale colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL) (8%) și ale TG (12%). Aceste rezultate sunt foarte semnificative și oferă o justificare puternică pentru includerea carnitinei la pacienții care utilizează terapia medicală standard.

În Italia, un studiu amplu care a implicat 472 de pacienți a arătat beneficii suplimentare.35 Studiul a fost realizat pentru a evalua efectele administrării LC asupra dilatației cronice a ventriculului stâng la pacienții cu infarct miocardic anterior acut. Placebo sau LC a fost administrat în doză de 9 g/zi intravenos în primele 5 zile și apoi 6 g/zi pe cale orală în următoarele 12 luni. Volumele ventriculare stângi și fracția de ejecție au fost evaluate la internare, la externarea din spital și la 3, 6 și 12 luni după infarctul miocardic acut. O atenuare semnificativă a dilatației ventriculare stângi în primul an după infarctul miocardic acut a fost observată la pacienții tratați cu LC comparativ cu cei cărora li sa administrat placebo. Creșterea procentuală atât a volumelor terminale diastolice cât și a volumelor terminale sistolice de la admitere la evaluarea la 3, 6 și 12 luni a fost redusă semnificativ în grupul LC.

Insuficiență cardiacă congestivă

Mai multe studii clinice dublu-orb au arătat că carnitina (din nou, LPC părea a fi mai eficientă decât LC sau LAC) a îmbunătățit funcția cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă.23,36,37 Într-un studiu dublu-orb al LPC versus placebo într-un grup de 60 de pacienți cu uşoară până la moderată (New York Heart Association [NYHA], clasele II de insuficiență cardiacă congestivă) au produs beneficii congestive II. grupul a fost format din bărbați și femei între 48 și 73 de ani care au primit tratament de lungă durată cu digitalice și diuretice timp de cel puțin 3 luni și care prezentau în continuare simptome. Treizeci dintre acești pacienți au fost aleși aleatoriu și timp de 180 de zile au primit 500 mg de LPC de trei ori pe zi în plus față de tratamentul obișnuit. În condiții bazale și după 30, 90 și 180 de zile, timpul maxim de efort a fost evaluat folosind un test de toleranță la efort efectuat pe o bicicletă ergometru, iar fracția de ejecție a ventriculului stâng a fost testată

prin ecocardiografie. După 1 lună de tratament, pacienții tratați cu LPC, comparativ cu lotul martor, au prezentat creșteri semnificative ale valorilor ambelor teste, creșteri care au devenit și mai evidente după 90 și 180 de zile. La orele menționate, creșterile timpului maxim de exercițiu au fost de 16,4%, 22,9% și, respectiv, 25,9%. Fracţia de ejecţie ventriculară a crescut cu 8,4%, 11,6% și, respectiv, 13,6%.

Beneficii și mai evidente au fost observate într-un studiu de 3 ani pe 80 de pacienți cu insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasa NYHA III până la IV) cauzată de cardiomiopatie dilatativă. După o perioadă de funcționare cardiacă stabilă de până la 3 luni, pacienții au fost repartizați aleatoriu să primească fie carnitină (2 g/zi pe cale orală), fie placebo. După o medie de 33,7 luni de urmărire (interval de la 10 la 54 de luni), 70 de pacienți au rămas în studiu: 33 în grupul placebo și 37 în grupul carnitină. La momentul analizei, 63 de pacienți erau în viață. Șase decese au avut loc în grupul placebo și un deces în grupul carnitină. Analiza de supraviețuire a arătat că supraviețuirea pacienților a fost semnificativă statistic în favoarea grupului cu carnitină.38

Boala vasculară periferică

S-a demonstrat că toate cele trei forme de carnitină (2 până la 4 g/zi) îmbunătățesc distanța de mers pe jos fără durere la pacienții cu claudicație intermitentă. Probabil că această îmbunătățire a fost rezultatul îmbunătățirii metabolismului energetic în mușchi, deoarece nu s-a demonstrat că carnitina îmbunătățește fluxul de sânge către vițel. LPC pare să ofere efecte mai bune decât LC sau LAC.39,40 Cu toate acestea, într-un studiu dublu-orb, LC la o doză de 2 g de două ori pe zi a demonstrat o creștere cu 75% a distanței de mers pe jos după numai 3 săptămâni de terapie.41

În cel mai mare studiu cu LPC, 485 de pacienți cu claudicație intermitentă au fost randomizați la placebo sau LPC (2 g/zi) timp de 12 luni. Distanța maximă de mers pe jos a crescut cu 62% la LPC și cu 46% la placebo la toți pacienții. Cu toate acestea, atunci când au fost analizați numai acei pacienți cu o stare de boală mai gravă, distanța maximă de mers pe jos a crescut cu 98% în grupul LPC, comparativ cu doar 54% în grupul placebo.42

Îmbunătățirea performanței fizice și ameliorarea oboselii

Capacitatea de a spori toleranța la efort și performanța fizică cu carnitină poate să nu fie limitată la pacienții cu boli cardiovasculare, deoarece suplimentarea cu carnitină s-a dovedit a fi benefică și la subiecții și sportivii sănătoși. Utilizarea eficientă a acizilor grași de către mușchii scheletici, cum ar fi miocardul, depinde și de un aport adecvat de carnitină.

Suplimentarea cu carnitină (de obicei 2 g de două până la trei ori pe zi) a dus la îmbunătățiri semnificative ale funcției cardiovasculare ca răspuns la exerciții fizice în mai multe studii dublu-orb atât la sportivi, cât și la subiecți normali.43"45 În comparaţie cu grupurile de control, subiecții cărora li s-a administrat carnitină au arătat nu numai îmbunătățiri ale intensității exercițiului în timp, ci și dovezi ale îmbunătățirii metabolismului energetic în mușchi (scăderea nivelului de acizi grași în sânge și scăderea nivelului de acid gras în sânge). producția de energie de către mușchii care se antrenează, precum și îmbunătățirea

funcției inimii, ar putea fi responsabile pentru capacitatea carnitinei de a îmbunătăți performanța fizică.

Deși cel puțin trei studii au arătat că beneficiile carnitinei asupra performanței la efort nu au mai multă valoare decât un placebo, suplimentarea cu carnitină ar trebui totuși privită ca benefică, în special în evenimentele legate de anduranță.46-48 Motivul din spatele acestei afirmații este faptul că studiile au demonstrat că carnitina îmbunătățește nivelurile enzimelor producătoare de energie la alergările pe distanțe lungi.49. LC de două ori pe zi timp de 4 săptămâni. Alegătorii care au primit LC au arătat o creștere semnificativă a enzimelor implicate în producerea de energie (citocrom C reductază și citocrom oxidază). În schimb, nu au existat modificări în grupul placebo.

Un studiu a examinat influența L-carnitinei L-tartrat (LCLT) la o doză de 2 g/zi timp de 3 săptămâni asupra markerilor catabolismului purinelor, formării radicalilor liberi și perturbării țesutului muscular după exercițiul de ghemuit. Creșterile induse de exercițiu ale markerilor plasmatici ai catabolismului purinelor (hipoxantină, xantin oxidază și acid uric seric) și proteine citosolice circulante (mioglobină, proteină care leagă acizii grași și creatinkinaza) au fost reduse semnificativ prin suplimentarea cu LCLT. Creșterile induse de efort în plasma malondialdehidei au revenit la valorile de repaus mai devreme în timpul terapiei LCLT, comparativ cu placebo. Cantitatea de perturbare musculară de la scanările imagistice prin rezonanță magnetică în timpul LCLT a fost de 41% până la 45% din zona placebo. Aceste date au indicat că suplimentarea cu LCLT a fost eficientă în a ajuta recuperarea după exerciții fizice.50

Interesant este că subiecții normali care iau carnitină au îmbunătățit funcția cardiovasculară și au o revenire mai rapidă a ritmului cardiac la ritmul de repaus după exercițiu.51 Semnificația acestor îmbunătățiri este că carnitina aparent imită beneficiile asupra funcției inimii și vasculare produse de antrenamentele regulate fără a face o transpirație.

Suplimentarea cu carnitină pare să fie benefică la subiecții vârstnici care se plâng de oboseală musculară.52,53 Într-un studiu dublu-orb, 84 de subiecți vârstnici cu debut de oboseală chiar și după cea mai mică activitate fizică au fost randomizați pentru a primi carnitină 2 g de două ori pe zi sau un placebo timp de 30 de zile. Scorurile de oboseală au scăzut semnificativ cu 40% (fizic) și 45% (mental) la subiecții care au luat carnitină, comparativ cu 11% și, respectiv, 8% în grupul placebo. Alți parametri s-au îmbunătățit semnificativ, inclusiv masa totală de grăsime, masa musculară totală, colesterolul total, colesterolul LDL, colesterolul HDL, TG, apolipoproteina-A1 și apolipoproteina-B.52 Într-un studiu similar, cercetătorii au raportat că 2 g/zi de LC administrate centenarilor au avut o tendință comparabilă când se uită la parametri similari.

Au fost publicate puține studii clinice privind carnitina și ameliorarea oboselii la pacienții cu scleroză multiplă. Unele studii au raportat beneficii semnificative54,55, în timp ce altul sugerează că sunt necesare studii mai bine concepute pentru a determina eficacitatea.56 Deoarece LC este bine tolerată, ar putea fi benefic să încerci.

Boala celiacă

Boala celiacă poate fi considerată o cauză secundară a deficienței de carnitină datorită componentei caracteristice de malabsorbție.57 Într-un studiu mic, dublu-orb, controlat cu placebo (n = 47), au fost efectuate teste pe participanții cu boală celiacă nou diagnosticată înainte și după 6 luni fie dintr-o dietă fără gluten (placebo), fie dintr-un grup de tratament fără gluten de două ori pe zi (grup de 1 g). Nivelurile serice de carnitină au fost îmbunătățite semnificativ față de valoarea inițială în ambele grupuri după implementarea unei diete fără gluten. În grupul de tratament, nivelurile serice au fost comparabile cu grupul de control nonceliacă. Grupul LC a avut o îmbunătățire semnificativă a oboselii în comparație cu grupul placebo, măsurat de scala analogă vizuală. Măsurarea OCTN2 (proteina de transport membranară celulară cu specificitate puternică pentru carnitină) prin biopsiile intestinale a crescut cu 83% la toți pacienții celiaci cu dietă fără gluten; cu toate acestea, cantitatea a fost încă semnificativ mai mică decât cea din martorii non-celiachi.58

Chiar și cu boala celiacă asimptomatică, descompunerea individuală a esterilor de carnitină din ser poate fi redusă semnificativ, cu LAC uneori scăzut cu 50% până la 80%.59

Boala Alzheimer, depresia senilă și defectul de memorie legat de vârstă

Multe cercetări au fost efectuate în ultimii 20 de ani cu LAC în tratamentul bolii Alzheimer, depresiei senile și defectele de memorie legate de vârstă. După cum s-a descris anterior, LAC este un

moleculă compusă din acid acetic și LC s-au legat împreună. Această reacție are loc în mod natural în creierul uman; prin urmare, nu se știe exact cât de mai mare este observat un efect cu LAC față de LC sau LPC. Cu toate acestea, se crede că LAC este substanțial mai activ decât aceste alte forme de carnitină în condiții care implică creierul.60,61

LAC este legat structural de acetilcolină, un neurotransmițător major responsabil pentru memorie și funcționarea corectă a creierului. În boala Alzheimer și într-o măsură mai mică în creierul uman îmbătrânit normal, există un defect în utilizarea acetilcolinei. Asemănarea structurală strânsă dintre LAC și acetilcolină a determinat cercetătorii să înceapă testarea LAC în boala Alzheimer. Rezultatele au fost încurajatoare.

Cercetătorii au arătat că LAC imită acetilcolina și este benefic nu numai la pacienții cu boala Alzheimer în stadiu incipient, ci și la pacienții vârstnici care sunt deprimați sau care au memoria afectată. 2008, un studiu efectuat pe șobolani a dezvăluit o creștere semnificativă a expresiei genei 1 a lanțului ușor de kinesină a țesutului cerebral cu administrarea LAC. Când gena lanțului ușor de kinesină 1 a fost reglată în jos, depunerea de amiloid a fost accelerată.63

Rezultatele întârzierii progresiei bolii Alzheimer au fost promițătoare. Studiile au fost bine controlate și extrem de amănunțite.60,64-66

Deficiența de memorie nu trebuie să fie la fel de severă ca în boala Alzheimer pentru ca LAC să demonstreze beneficii.67'69 Într-un studiu dublu-orb pe 236 de subiecți vârstnici cu deteriorare mentală ușoară, după cum este evident prin evaluarea clinică detaliată, grupul care a primit 1500 mg LAC zilnic a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a funcției mentale, în special în memorie și gândire constructivă.69

Mulți dintre vârstnici suferă de depresie nu numai ca urmare a suferinței unei mari pierderi în viața lor, ci și din cauza modificărilor biochimice din creier asociate cu îmbătrânirea. S-a demonstrat că LAC îmbunătățește depresia la subiecții vârstnici în studii dublu-orb folosind scale de evaluare standard pentru cercetarea științifică a medicamentelor antidepresive (de exemplu, Scala de depresie Hamilton, Impresia clinică globală, Evaluarea clinică Sandoz). Doza uzuală a fost de 500 mg de trei ori pe zi. Subiecții vârstnici cu cele mai mari scoruri de depresie au fost de obicei cei care au beneficiat cel mai mult de LAC70,71.

LAC pare de asemenea util în îmbunătățirea efectelor inhibitorilor de acetilcolinesterază. Într-un studiu deschis de LAC orală (2 g/zi timp de 3 luni), 23 de pacienți cu boală Alzheimer uşoară (nu răspund doar la donepezil sau rivastigmină) au prezentat o rată de răspuns crescută la tratamentul cu LAC ca adaos la inhibitorul de acetilcolinesterază (38% față de 50%, respectiv). Rata de răspuns a fost o măsurare a funcției cognitive, a stării funcționale și a simptomelor comportamentale.72 Acest efect aditiv poate fi util ori de câte ori un pacient nu răspunde la niciunul dintre tratamente singur.

Sindromul Down

Având în vedere că atât sindromul Down cât și boala Alzheimer se caracterizează printr-un deficit în transmiterea colinergică, a fost realizat un studiu pentru a evalua efectul unui tratament de 90 de zile cu LAC la persoanele cu sindrom Down.73 Pacienții cu sindrom Down tratați au prezentat îmbunătățiri semnificative statistic ale memoriei vizuale și ale atenției, atât în termeni absoluti, cât și în comparație cu celelalte grupuri. Nu s-a găsit nicio îmbunătățire la subiecții cu deficiențe mintale care nu suferă de sindromul Down, astfel încât efectul favorabil al LAC pare să fie specific pacienților Down. O doză eficientă este de 20 mg de LAC pe 2 lb de greutate corporală. Acțiunea LAC în aceste patologii poate fi legată de efectul său colinomimetic direct și indirect.

Boli de rinichi și hemodializa

Suplimentarea cu carnitină este foarte indicată în bolile de rinichi, deoarece rinichiul este un loc major al sintezei carnitinei. Suplimentarea cu carnitină poate fi renoprotectivă. Într-un studiu, cantitățile mari de fructoză alimentară au avut efecte adverse (colesterol și TG mai ridicate, niveluri mai scăzute de antioxidanți și hipertrofie) asupra rinichilor de șobolan, iar suplimentarea concomitentă cu carnitină (300 mg/kg pe zi intraperitoneal) a putut preveni daunele fie parțial, fie complet.74

Deteriorarea rinichilor sau reducerea funcției renale au un efect profund asupra metabolismului carnitinei. Este bine stabilit că pacienţii supuşi hemodializei prezintă deficit de carnitină din cauza pierderii unor cantităţi considerabile de carnitină în timpul dializei,

precum şi a sintezei reduse. Nivelurile serice de carnitină scad cu aproape 80% în timpul hemodializei.1'3 Suplimentarea cu LC (15 mg/kg LC intravenos la sfârşitul fiecărei hemodialize) ajută la menţinerea statusului de carnitină.75

Pacienții dializați tratați cu carnitină au prezentat și beneficii suplimentare, inclusiv următoarele76-80:

Dispariția anginei pectorale și a aritmiilor care apar în timpul dializei

Reducerea simptomelor musculare, inclusiv crampele musculare

Creșterea masei musculare

Îmbunătățire semnificativă a anemiei cronice, așa cum este demonstrată de creșterea hematocritului, hemoglobinei și numărului de celule roșii din sânge

Sensibilitate îmbunătățită la insulină și stres redus asupra celulelor j pancreatice

Scăderea valorilor serice ale proteinei C reactive (29%) și ale interleukinei-6 serice (61%)

De la începutul anilor 1990, un progres major în tratamentul anemiei asociate cu hemodializă este terapia cu eritropoietină umană recombinantă. Cu toate acestea, această terapie este costisitoare și are efecte secundare. Într-un studiu, LC 1 g intravenos după fiecare ședință de dializă timp de 6 luni a condus la o reducere semnificativă a dozei, precum și la îmbunătățirea fragilității membranei și a secreției endogene de eritropoietină.81 Având în vedere costul ridicat al eritropoietinei, dacă medicii nu sunt dispuși să urmeze această procedură, companiile de asigurări ar trebui să se implice și să forțeze unitățile de LC de dializă.

Diabet

Pacienții cu diabet au de obicei un statut deficitar de carnitină. Studiile au evidențiat relații între statusul scăzut de carnitină și creșterea acizilor grași din plasmă, care afectează negativ acțiunea insulinei, așa că s-a recomandat ca determinările de carnitină liberă să fie făcute chiar dacă pacientul are un control metabolic bun.82 Având în vedere riscul de boală cardiovasculară aterosclerotică și funcția renală și hepatică redusă întâlnită la pacienții diabetici, ar putea fi pur și simplu mai rațional să se suplimenteze toți LC cu LC.

Suplimentarea cu carnitină s-a dovedit că îmbunătățește considerabil funcția vasculară periferică, precum și funcția nervoasă, la pacienții cu diabet zaharat.83'86 Suplimentarea cu carnitină ar putea afecta, de asemenea, lipidele din sânge la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în special lipoproteina(a). Într-un studiu asupra diabetului zaharat de tip 2, 2000 mg de carnitină zilnic au scăzut nivelurile de lipoproteine (a) cu aproximativ 20% după 6 luni, în timp ce într-un alt studiu cu pacienți cu niveluri semnificativ crescute de lipoproteine (a) au fost observate reduceri și mai mari.87,88

Sensibilitatea la insulină poate fi îmbunătățită cu suplimentarea cu LC, așa cum se arată într-o investigație de 10 zile a bărbaților și femeilor nou diabetici. Studiul a constat din 2 grupuri: grupul de control, căruia i s-a administrat o dietă hipocalorică (55% carbohidrați, 25% lipide, 20% proteine) și grupul LC, care a consumat aceeași dietă hipocalorică în plus față de 2 g de LC oral de două ori pe zi. Grupul LC nu a avut reacții adverse cu 4 g/zi timp de 10 zile. Ambele grupuri au avut o îmbunătățire a glicemiei a jeun și postprandial și a scăzut greutatea corporală. Sensibilitatea la insulină s-a îmbunătățit semnificativ în grupul LC (insulina plasmatică: 7,0 până la 4,5 pU/ml; evaluarea modelului homeostaziei a rezistenței la insulină (HOMA-IR): 1,9 până la 1,1) comparativ cu grupul de control, care nu a avut nicio modificare a nivelurilor de insulină plasmatică sau HOMA-IR89.

Boala de ficat

Carnitina joacă un rol extrem de important în utilizarea și metabolizarea acizilor grași din ficat. Unele dovezi indică faptul că deficiența de carnitină în ficat promovează infiltrarea grasă (cunoscută și sub numele de steatoză sau congestie hepatică).90

Ingestia de alcool este o cauza frecventa a infiltrarii grase a ficatului. S-a sugerat că consumul cronic de alcool are ca rezultat o deficiență funcțională a carnitinei. S-a demonstrat că carnitina inhibă și inversează semnificativ boala ficatului gras indusă de alcool.91

Deoarece carnitina ajută în mod normal transportul și oxidarea acizilor grași în mitocondrii, un nivel ridicat de carnitină hepatică poate fi necesar pentru a face față încărcăturii crescute de acizi grași produsă de consumul de alcool sau alte leziuni hepatice. boala ficatului gras indusa de alcool.90-92

Carnitina s-a dovedit, de asemenea, utilă cu hepatita C în ameliorarea oboselii extraordinare asociate cu tratamentul cu interferon-a. Într-un studiu, 50 de pacienți cu hepatită cronică tratați cu interferon-a (3 milioane de unități internaționale de trei ori pe săptămână) au primit fie carnitină (2 g/zi), fie placebo timp de 6 luni. Pacienții tratați cu interferon plus carnitină au prezentat o reducere marcată și semnificativă a nivelului de oboseală mentală și fizică.93

Distrofii musculare

Pacienții cu diferite distrofii musculare au niveluri reduse de carnitină în mușchii lor scheletici.94'96 Deși nivelurile nu sunt la fel de scăzute ca cele observate la pacienții cu deficiență clasică de carnitină miopatică, se crede că nivelurile scăzute de carnitină contribuie la slăbiciunea musculară experimentată de acești pacienți. Din păcate, este nedeterminat dacă carnitina suplimentară ar avea vreo valoare la pacienții cu distrofie musculară.

Număr scăzut de spermatozoizi și motilitate scăzută a spermatozoizilor

Concentrațiile de carnitină sunt extrem de mari în epididim și spermatozoizi, sugerând un rol al carnitinei în funcția reproductivă masculină.1'3 Epididimul își obține majoritatea necesarului de energie din lipide, la fel ca și spermatozoizii în timpul transportului prin epididim. După ejaculare, spermatocitele depind de glicoliza glucozei și fructozei și de oxidarea lactatului și piruvatului. Carnitina (sub formă de acetilcarnitină, care este derivată din piruvat) servește ca substrat ușor disponibil. Motilitatea spermatozoizilor ejaculați se corelează pozitiv cu conținutul de acetilcarnitină.1,3 În sperma umană, concentrațiile mari de carnitină sunt esențiale pentru metabolismul energetic al spermatozoizilor. Mai multe studii au arătat că nivelul de carnitină liberă din lichidul seminal a fost puternic corelat cu numărul și motilitatea spermatozoizilor.97,98 Cu cât conținutul de carnitină este mai scăzut, cu atât este mai probabil ca un bărbat să fie infertil.

Având în vedere rolul fiziologic cunoscut al carnitinei în funcția spermei și legătura sa cu infertilitatea masculină, a fost conceput un studiu pentru a evalua efectul terapeutic al carnitinei la bărbații cu număr scăzut de spermatozoizi și motilitate scăzută a spermatozoizilor.99 O sută de bărbați selectați din clinicile de infertilitate au participat la „Grupul de studiu italian privind carnitina și infertilitatea masculină”. Fiecare subiect a primit 3000 mg de LC zilnic timp de 4 luni.

Rezultatele studiului au indicat că LC a crescut numărul de spermatozoizi și motilitatea spermatozoizilor, atât în mod calitativ, cât și cantitativ:

Numărul spermatozoizilor ejaculați a crescut de la 142 la 163 de miliarde.

Procentul de spermatozoizi mobili a crescut de la 26,9% la 37,7%.

Procentul de spermatozoizi cu progresie liniară rapidă a crescut de la 10,8% la 18%.

Viteza medie a spermatozoizilor a crescut de la 28,4% la 32,5%.

Rezultatele au fost și mai impresionante atunci când au fost studiate doar pacienții cu cea mai slabă motilitate a spermei. Acest subgrup a înregistrat câștiguri și mai semnificative la toți parametrii. De exemplu, procentul de spermatozoizi mobili a crescut de la 19,3% la 40,9%, iar procentul de spermatozoizi cu progresie liniară rapidă a crescut de la 3,1% la 20,3%.

Boala pulmonară obstructivă cronică

Pacienții cu insuficiență respiratorie cronică sunt adesea grav afectați chiar și de cea mai simplă activitate fizică. Tratamentul cu LC (2 g de trei ori pe zi) a dus la îmbunătățiri semnificative ale capacității de efort.100

Sindromul imunodeficienței dobândite

Mai multe rapoarte au indicat că deficitul sistemic de carnitină ar putea fi o problemă la pacienții cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). Nivelurile reduse de carnitină serică se găsesc cel mai adesea la pacienții cu SIDA. Cu toate acestea, mai importantă este

epuizarea carnitinei în celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC). Chiar și pacienții cu SIDA cu niveluri normale de carnitină serice au demonstrat niveluri scăzute de carnitină în celulele albe din sânge.101 Creșterea conținutului de carnitină al celulelor albe periferice din sânge a îmbunătățit puternic funcția limfocitelor, subliniind importanța carnitinei pentru funcția imunitară.

S-a demonstrat că LC previne toxicitatea medicamentului azidotimidină (AZT) asupra mitocondriilor celulelor musculare.102 AZT otrăvește mitocondriile mușchiului, ducând la o producție anormală de energie în mușchi, care se manifestă clinic ca oboseală musculară și durere. Dacă LC poate preveni acest efect negativ al AZT la pacienții umani cu SIDA, ar fi o îmbunătățire majoră în managementul clinic al SIDA.

Studiile preliminare au indicat că suplimentarea cu LC ar putea îmbunătăți funcția imună și ar putea reduce nivelul de suprimare imunitară indusă de virusul imunodeficienței umane. Când pacienților cu SIDA tratați cu AZT li s-au administrat 6 g/zi de LC, aceasta a condus la creșterea semnificativă a proliferării PBMC și la reducerea nivelului sanguin de TG și factor de necroză tumorală circulantă.103 Având în vedere deficiența sistemică de carnitină suspectată, împreună cu siguranța extraordinară a utilizării, suplimentarea cu carnitină pare să fie justificată în tratarea SIDA.

Erori înnăscute ale metabolismului aminoacizilor

Utilizarea carnitinei pentru a trata erorile înnăscute ale metabolismului care implică ciclul acidului ureei pare a fi bine justificată. Studiile preliminare au arătat un răspuns terapeutic impresionant la suplimentarea cu LC în cazurile de acidurie glutaric, acidemia izovaleric, acidemia propionică și acidurie metilmalonic.104-107.

Protecție împotriva toxicității medicamentelor

S-a dovedit că carnitina protejează împotriva efectelor dăunătoare asupra inimii produse de medicamentul pentru chimioterapie adriamicină.108 S-a demonstrat, de asemenea, că carnitina îmbunătățește simptomele atribuite medicamentelor anticonvulsivante, cum ar fi acidul valproic (nume comerciale: Depa, Depakene, Depakote și Deproic) și carbamazepina (denumiri comerciale, Tegretol:1, 1,1, 19, 19, 19, 20, 20, 20, 20, 20, 20, 20, 20, 20). a contestat necesitatea administrării profilactice a carnitinei, deoarece nu au fost observate diferențe semnificative în scorurile de bunăstare între grupul cu carnitină și grupul placebo.111

Tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție

Dovezile preliminare au indicat că carnitina ar putea fi benefică în tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD). Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, dublu crossover, 13 din 24 de băieți cărora li s-a administrat carnitină au demonstrat un răspuns pozitiv semnificativ în comportamentul școlar și acasă.112 Cu toate acestea, cercetătorii nu au găsit nicio îmbunătățire semnificativă a simptomelor ADHD cu LAC (500

până la 1500 mg de două ori pe zi, dependent de greutate) la un control multicentric din SUA, de la 5 până la 13 ani, de la copii tri112.

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe băieți cu sindrom X fragil cu vârste cuprinse între 6 și 13 ani, cu simptome de ADHD, LAC (20 până la 50 mg/kg pe zi) a produs o reducere a hiperactivității și a îmbunătățit comportamentul social în comparație cu omologii placebo. Aceste îmbunătățiri au fost măsurate de Scala Conners Parent Global Index și de Vineland Adaptive Behavior Scale.114

P DOZARE

Doza zilnică de LC în toate formele sale a fost de obicei între 1500 și 4000 mg în doze divizate. Potrivit Consiliului pentru Nutriție Responsabilă, „nivelul de siguranță observat" al LC pentru suplimentarea pe termen lung este de 2000 mg/zi. Cu toate acestea, a mai afirmat că „niveluri mult mai ridicate au fost testate fără efecte adverse și pot fi sigure."115

P TOXICOLOGIE

LC este extrem de sigur, cu potențiale efecte secundare fiind legate de gastrointestinal, cum ar fi greața și diareea. Din nou, ar trebui folosit doar LC. Forma D, imaginea în oglindă a formei L, are efecte secundare, ceea ce indică faptul că interferează cu forma naturală L a carnitinei. Pacienții supuși hemodializei cărora li sa administrat un amestec care conține D,L-carnitină timp de 45 de zile au experimentat dureri musculare și pierderea funcției musculare, probabil din cauza lipsei de energie.116 Simptomele au dispărut la încetarea suplimentării cu D,L-carnitină. Studiile ulterioare au arătat că D-carnitina a produs o deficiență de LC în mușchiul cardiac și scheletic.117 Deși LC a dus la o îmbunătățire semnificativă a toleranței la efort la pacienții cu angină, D,L-carnitina a redus în mod periculos toleranța la efort la acești pacienți.118

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Nu se cunosc interacțiuni adverse între carnitină și orice medicament sau nutrient. Carnitina și coenzima Q10 par să funcționeze sinergic atunci când sunt combinate.119 Același lucru este valabil și pentru pantetina.120 Poate că cea mai importantă interacțiune este cu colina. La femeile adulte tinere, suplimentarea zilnică cu colină (20 mg/kg greutate corporală) a dus la o excreție urinară de carnitină cu 75% mai mică decât la martor, fără a modifica semnificativ concentrațiile plasmatice de carnitină. Studiile la cobai au demonstrat că suplimentarea cu colină a dus la o excreție urinară semnificativ mai mică și la concentrații mai mari de carnitină în mușchii scheletici. Aceste studii au indicat că suplimentarea cu colină a dus la o conservare a carnitinei și ar putea crește nivelurile intracelulare de carnitină.121

REFERINȚE

Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. Physiol Rev. 1983;63:1420-1480.

Bamji MS. Implicațiile nutriționale și de sănătate ale relației dintre lizină carnitină. Dieta World Rev Nutr. 1984;44: 185-211.

Borum PR. Carnitina. Annu Rev Nutr. 1983;3:233-259.

Carter HE, Bhattacharyya PK, Weidman KR și colab. Studii chimice privind izolarea vitaminei BT și caracterizarea ca carnitină. Arch Biochem Biophys. 1952;38:405-416.

Engel AG, Angelini C. Deficiența de carnitină a mușchiului scheletic uman cu miopatie asociată de stocare a lipidelor: un nou sindrom. Ştiinţă. 1973;179: 899-902.

Furusawa H, Sato Y, Tanaka Y, et al. Vitamina C nu este esențială pentru biosinteza carnitinei in vivo: verificarea la șoarecii knockout protein-30/gluconolactonază marker de senescență epuizat în vitamina C. Biol Pharm Bull. 2008;31:1673-1679.

Cao Y, Wang YX, Liu CJ și colab. Comparație a farmacocineticii L-carnitinei, acetil-L-carnitinei și propionil-L-carnitinei după administrarea orală unică a L-carnitinei la voluntari sănătoși. Clin Invest Med. 2009;32:E13-E19.

Gilbert EF. Deficitul de carnitină. Patologie. 1985;17:161-171.

Winter SC, Szabo-Aczel S, Curry CJ, et al. Deficitul de carnitină plasmatică. Observații clinice la 51 de copii și adolescenți. Am J Dis Copil. 1987;141:660-665.

Glasgow AM, Eng G, Engel AG. Deficitul sistemic de carnitină simulând sindromul Reye recurent. J Pediatr. 1980;96:889-891.

Chapoy PR, Angelini C, Brown WJ și colab. Deficiența sistemică de carnitină - o boală moștenită tratabilă a depozitării lipidelor care se prezintă sub forma sindromului Reye. N Engl J Med. 1980;303:1389-1394.

Rebouche CJ, Engel AG. Metabolismul carnitinei și sindroame de deficit. Mayo Clin Proc. 1983;58:533-540.

Scholte HR, Stinis JT, Jennekens FG.

Niveluri scăzute de carnitină în serul femeilor însărcinate. N Engl J Med. 1978;299:1079-1080.

Cederblad G, Fahraeus L, Lindgren K. Carnitina plasmatică și clearance-ul renal-carnitinei în timpul sarcinii. Am J Clin Nutr. 1986;44:379-383.

Warshaw JB, Curry E. Comparație a concentrațiilor serice de carnitină și cetonă la nou-născuții hrăniți cu lapte matern și cu lapte praf. J Pediatr. 1980;97:122-125.

Ardissone P, Baccolla D, Berberis L, et al. Efectele tratamentului cu L-carnitină a hipoglicemiei la sugarii prematuri AGA. Curr Ther Res. 1985;38:256-264.

Siliprandi N, Di Lisa F, Pivetta A, et al. Transportul și funcționarea L-carnitinei și L-propionilcarnitinei: relevanță pentru unele cardiomiopatii și ischemie cardiacă. Z Kardiol. 1987;76(Suppl 5):34-40.

Paulson DJ, Traxler J, Schmidt M și colab. Protecția miocardului ischemic prin L-propionilcarnitină: efecte asupra recuperării debitului cardiac după ischemie și reperfuzie, transportul carnitinei și oxidarea acizilor grași. Cardiovasc Res. 1986;20:536-541.

Ruggenenti P, Cattaneo D, Loriga G, et al. Ameliorarea hipertensiunii arteriale și a rezistenței la insulină la subiecții cu risc cardiovascular crescut: efectele terapiei cu acetil-L-carnitină. Hipertensiune arterială. 2009;54:567-574.

Pola P, Savi M, Grilli R, et al. Carnitina în terapia pacienților cu dislipidemie. Curr Ther Res. 1980;27:208-215.

Pola P, Tondi P, dal Lago A, et al. Evaluarea statistică a terapiei pe termen lung cu L-carnitină în hiperlipoproteinemii. Drugs Exp Clin Res. 1983;9: 925-934.

Opie LH. Rolul carnitinei în metabolismul acizilor grași a miocardului normal și ischemic. Am Heart J. 1979;97:375-388.

Goa KL, Brogden RN. L-carnitină. O revizuire preliminară a farmacocineticii sale și a utilizării sale terapeutice în boala cardiacă ischemică și deficiențe primare și secundare de carnitină în relație cu rolul său în metabolismul acizilor grași. Droguri. 1987;34:1-24.

Gurlek A, Tutar E, Akcil E, et al. Efectele tratamentului cu L-carnitină asupra funcției ventriculare stângi și activității superoxid dismutazei eritrocitelor la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Eur J Insuficiență cardiacă. 2000;2:189-193.

Silverman NA, Schmitt G, Vishwanath M, et al. Efectul carnitinei asupra funcției miocardice și metabolismului în urma ischemiei globale. Ann Thorac Surg. 1985;40:20-24.

Cherchi A, Lai C, Angelino F, et al. Efectele L-carnitinei asupra toleranței la efort în angina pectorală stabilă cronică: un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.

1985;23:569-572.

Orlando G, Rusconi C. L-carnitina orală în tratamentul ischemiei cardiace cronice la pacienții vârstnici. Clin Trials J. 1986;23:338-344.

Kamikawa T, Suzuki Y, Kobayashi A, et al. Efectele L-carnitinei asupra toleranței la efort la pacienții cu angină pectorală stabilă. Jpn Heart J. 1984;25:587-597.

Kosolcharoen P, Nappi J, Peruzzi P,

et al. Toleranță îmbunătățită la efort după administrarea de carnitină. Curr Ther Res. 1981;30:753-764.

Pola P, Savi L, Serricchio M, et al. Utilizarea substanței fiziologice, acetil-carnitina, în tratamentul sindroamelor angiospastice. Drugs Exp Clin Res. 1984;10:213-217.

Lagioia R, Scrutinio D, Mangini SG, et al. Propionil-L-carnitina: un nou compus în abordarea metabolică a tratamentului anginei de efort. Int J Cardiol. 1992;34:167-172.

Davini P, Bigalli A, Lamanna F, et al. Studiu controlat privind eficacitatea terapeutică a L-carnitinei în post-infarct. Drugs Exp Clin Res. 1992;18:355-365.

Bartels GL, Remme WJ, Pillay M, et al. Efectele L-propionilcarnitinei asupra disfuncției miocardice induse de ischemie la bărbații cu angină pectorală. Am J Cardiol. 1994;74:125-130.

Cacciatore L, Cerio R, Ciarimboli M,

et al. Efectul terapeutic al L-carnitinei la pacienții cu angină stabilă indusă de efort: un studiu controlat. Drugs Exp Clin Res. 1991;17:225-235.

Iliceto S, Scrutinio D, Bruzzi P, et al. Efectele administrării L-carnitinei asupra remodelării ventriculare stângi după infarctul miocardic anterior acut: Studiul L-Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM). J Am Coll Cardiol. 1995;26:380-387.

Mancini M, Rengo F, Lingetti M, et al. Studiu controlat privind eficacitatea terapeutică a propionil-L-carnitinei la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Arzneimit-telforschung. 1992;42:1101-1104.

Pucciarelli G, Mastursi M, Latte S, et al. Efectele clinice și hemodinamice ale propionil-L-carnitinei în tratamentul insuficienței cardiace congestive. Clin Ter. 1992;141:379-384: [italiană].

Rizos I. Supraviețuirea la trei ani a pacienților cu insuficiență cardiacă cauzată de cardiomiopatie dilatativă și administrare de L-carnitină. Am Heart J. 2000;139:S120-S123.

Brevetti G, Perna S, Sabba C, et al. Superioritatea L-propionilcarnitinei față de L-carnitina în îmbunătățirea capacității de mers la pacienții cu boală vasculară periferică: un studiu acut, intravenos, dublu-orb, încrucișat. Eur Heart J. 1992;13:251-255.

Sabba C, Berardi E, Antonica G, et al. Comparație între efectul L-propionilcarnitinei, L-acetilcarnitinei și nitroglicerinei în boala arterială periferică cronică: un studiu eco-Doppler hemodinamic dublu orb. Eur Heart J. 1994;15:1348-1352.

Brevetti G, Chiariello M, Ferulano G, et al. Creșterea distanței de mers pe jos la pacienții cu boală vasculară periferică tratați cu L-carnitină: un studiu dublu-orb, încrucișat. Circulaţie. 1988;77:767-773.

Brevetti G, Diehm C, Lambert D. Studiu european multicentric asupra propionil-L-carnitinei in claudicatia intermitenta. J Am Coll Cardiol. 1999;34:1618-1624.

Dragan AM, Vasiliu D, Eremia NM, et al. Studii privind unele modificări biologice acute după administrarea endovenoasă a 1 g l-carnitină, la sportivii de elită. Fiziologie. 1987;24:231-234.

Dragan GI, Vasiliu A, Georgescu E, et al. Studii privind efectele cronice și acute ale L-carnitinei asupra unor parametri biologici la sportivii de elită. Fiziologie. 1987;24:23-28.

Dragan GI, Wagner W, Ploesteanu E. Studii privind valoarea ergogena a aportului de proteine si 1-carnitina la ciclistii juniori de elita. Fiziologie. 1988;25:129-132.

Soop M, Bjorkman O, Cederblad G, et al. Influența suplimentelor cu carnitină asupra substratului muscular și asupra metabolismului carnitinei în timpul efortului. J Appl Physiol. 1988;64:2394-2399.

Greig C, Finch KM, Jones DA și colab. Efectul suplimentării orale cu L-carnitină asupra capacității de efort maximă și submaximă. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1987;56:457-460.

Marconi C, Sassi G, Carpinelli A, et al. Efectele încărcării cu L-carnitină asupra performanței aerobe și anaerobe a sportivilor de anduranță. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1985;54:131-135.

Huertas R, Campos Y, Diaz E, et al. Enzimele lanțului respirator în mușchii sportivilor de anduranță: efectul L-carnitinei. Biochem Biophys Res Commun. 1992;188:102-107.

Volek JS, Kraemer WJ, Rubin MR, și colab. Suplimentarea cu L-carnitină L-tartrat afectează favorabil markerii de recuperare după stresul exercițiului fizic. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002;282:E474-E482.

Dal Negro R. Modificări în performanța fizică a voluntarilor neantrenați: efectele L-carnitinei. Clin Trials J. 1986;23:242-248.

Pistone G, Marino A, Leotta C, et al. Administrarea de levocarnitină la subiecții vârstnici cu oboseală musculară rapidă: efect asupra compoziției corporale, profilului lipidic și oboseală. Îmbătrânirea drogurilor. 2003;20:761-767.

Malaguarnera M, Cammalleri L, Gargante MP, et al. Tratamentul cu L-carnitină reduce severitatea oboselii fizice și mentale și crește funcțiile cognitive la centenarii: un studiu clinic randomizat și controlat. Am J Clin Nutr. 2007;86:1738-1744.

Tomassini V, Pozzilli C, Onesti E, et al. Comparația efectelor acetil L-carnitinei și amantadinei pentru tratamentul oboselii în scleroza multiplă: rezultatele unui studiu pilot, randomizat, dublu-orb, încrucișat. J Neurol Sci. 2004;218:103-108.

Lebrun C, Alchaar H, Candito M, et al. Administrarea de levocarnitină la pacienții cu scleroză multiplă cu oboseală indusă de terapia imunosupresoare. Mult Scler. 2006;12:321-324.

Tejani AM, Wasdell M, Spiwak R, et al. Carnitina pentru oboseala in scleroza multipla. Cochrane Database Syst Rev. 2010(2):CD007280.

Lerner A, Gruener N, Iancu TC. Concentrațiile serice de carnitină în boala celiacă. Intestin. 1993;34:933-935.

Ciacci C, Peluso G, Iannoni E, et al. L-carnitina în tratamentul oboselii la pacienții adulți cu boală celiacă: un studiu pilot. Dig Liver Dis. 2007;39:922-928.

Bene J, Komlosi K, Gasztonyi B, et al. Profilul esterului de carnitină din plasmă la pacienții adulți cu boală celiacă menținuți pe o dietă fără gluten pe termen lung. World J Gastroenterol. 2005;11:6671-6675.

Bowman BA. Acetil-carnitina și boala Alzheimer. Nutr Rev. 1992;50:142-144.

Carta A, Calvani M, Bravi D, et al. Acetil-L-carnitina și boala Alzheimer: considerații farmacologice dincolo de sfera colinergică. Ann NY Acad Sci. 1993;695:324-326.

Calvani M, Carta A, Caruso G, et al. Acțiunea acetil-L-carnitinei în neurodegenerarea și boala Alzheimer. Ann NY Acad Sci. 1992;663:483-486.

Traina G, Federighi G, Brunelli M. Up-regulation of kinesin light-chain 1 gene expression by acetil-L-carnitine: therapeutic possibility in Alzheimer's disease. Neurochem Int. 2008;53:244-247.

Pettegrew JW, Klunk WE, Panchalingam K și colab. Efectele clinice și neurochimice ale acetil-L-carnitinei în boala Alzheimer. Neurobiol Îmbătrânire. 1995;16:1-4.

Sano M, Bell K, Cote L, et al. Studiu pilot de proiectare paralelă dublu-orb al acetil levocarnitinei la pacienții cu boala Alzheimer. Arch Neurol. 1992;49:1137-1141.

Spagnoli A, Lucca U, Menasce G, et al. Tratament pe termen lung cu acetil-L-carnitină în boala Alzheimer. Neurologie. 1991;41:1726-1732.

Passeri M, Cucinotta D, Bonati PA, et al. Acetil-L-carnitina în tratamentul pacienților vârstnici ușor dementați. Int J Clin Pharmacol Res. 1990;10:75-79.

Salvioli G, Neri M. Tratamentul cu L-acetilcarnitina al declinului mental la vârstnici. Drugs Exp Clin Res. 1994;20:169-176.

Cipolli C, Chiari G. [Efectele L-acetil-carnitinei asupra deteriorării mentale la vârstnici: rezultate inițiale]. Clin Ter. 1990;132(Suppl 6):479-510: [italiană].

Garzya G, Corallo D, Fiore A, et al. Evaluarea efectelor L-acetilcarnitinei asupra pacienților senili care suferă de depresie. Drugs Exp Clin Res. 1990;16:101-106.

Tempesta E, Casella L, Pirrongelli C, et al. L-acetilcarnitina la subiecții vârstnici depresivi. Un studiu încrucișat vs placebo. Drugs Exp Clin Res. 1987;13:417-423.

Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. Efectele acetil-L-carnitinei la pacienții cu boala Alzheimer care nu răspund la inhibitorii de acetilcolinesterază. Curr Med Res Opin. 2003;19:350-353.

De Falco FA, D'Angelo E, Grimaldi G, et al. [Efectul tratamentului cronic cu L-acetilcarnitină în sindromul Down]. Clin Ter. 1994;144: 123-127: [italiană].

Rajasekar P, Viswanathan P, Anuradha CV. Acțiunea renoprotectoare a L-carnitinei în sindromul metabolic indus de fructoză. Diabet Obes Metab. 2008;10:171-180.

Chazot C, Blanc C, Hurot JM, et al. Efectele nutriționale ale suplimentării cu carnitină la pacienții cu hemodializă. Clin Nephrol. 2003;59:24-30.

Bellinghieri G, Savica V, Mallamace A, et al. Corelația dintre creșterea nivelului seric și tisular de L-carnitină şi îmbunătățirea simptomelor musculare la pacienții hemodializați. Am J Clin Nutr. 1983;38:523-531.

Donatelli M, Terrizzi C, Zummo G, et al. Efectele L-carnitinei asupra anemiei cronice și concentrației eritrocitare de adenozin trifosfat la pacienții hemodializați. Curr Ther Res. 1987;41:620-624.

Golper TA, Wolfson M, Ahmad S, et al. Studiu multicentric al L-carnitinei la pacienții cu hemodializă de întreținere. I. Concentrațiile de carnitină şi efectele lipidice. Rinichi Int. 1990;38: 904-911.

Vazelov E, Borissova AM, Kirilov G, et al. L-carnitina administrată consecutiv pacienților aflați în hemodializă îmbunătățește răspunsul celulelor beta. Int J Artif Organs. 2003;26:304-307.

Shakeri A, Tabibi H, Hedayati M. Efectele suplimentului de L-carnitină asupra citokinelor inflamatorii serice, proteinei C-reactive, lipoproteinei (a) și stresului oxidativ la pacienții cu hemodializă cu hiperlipoproteinemie Lp (a). Hemodial Int. 2010;14:498-504.

Labonia WD. Efectele L-carnitinei asupra anemiei la pacienții hemodializați tratați cu eritropoietină. Am J Rinichi Dis. 1995;26:757-764.

Coker M, Coker C, Darcan S, et al. Metabolismul carnitinei în diabetul zaharat. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002;15:841-849.

Greco AV, Mingrone G, Bianchi M, et al. Efectul propionil-L-carnitinei în tratamentul angiopatiei diabetice: studiu controlat dublu-orb versus placebo. Drugs Exp Clin Res. 1992;18:69-80.

Morabito E, Serafini S, Corsico N, et al. Efectul acetil-L-carnitinei asupra vitezei de conducere nervoasă la șobolanii diabetici cu streptozotocină. Arzneimittelforschung. 1993;43:343-346.

De Grandis D, Minardi C. Acetil-L-carnitina (levacecarnine) în tratamentul neuropatiei diabetice. Un studiu pe termen lung, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Drugs R D. 2002;3:223-231.

Evans JD, Jacobs TF, Evans EW. Rolul acetil-L-carnitinei în tratamentul neuropatiei periferice diabetice. Ann Pharmacother. 2008;42:1686-1691.

Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, et al. Efectul L-carnitinei asupra nivelurilor plasmatice de lipoproteine (a) la pacienții hipercolesterolemici cu diabet zaharat de tip 2. Clin Ther. 2003;25:1429-1439.

Sirtori CR, Calabresi L, Ferrara S, et al. L-carnitina reduce nivelurile plasmatice de lipoproteine(a) la pacienții cu hiper Lp(a). Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2000;10:247-251.

Molfino A, Cascino A, Conte C, et al. Restricția calorică și administrarea de L-carnitină îmbunătățește sensibilitatea la insulină la pacienții cu metabolism alterat al glucozei. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010;34:295-299.

Sachan DS, Rhew TH, Ruark RA. Efectele de ameliorare ale carnitinei și ale precursorilor săi asupra ficatului gras indus de alcool. Am J Clin Nutr. 1984;39:738-744.

Sachan DA, Rhew TH. Efectul lipotropic al carnitinei asupra stenozei hepatice induse de alcool. Nutr Rep Int. 1983;27:1221-1226.

Noto R, Maugeri A, Grasso R, et al. Acizi grași liberi și carnitină la pacienții cu boli hepatice. Curr Ther Res. 1986;40:35-39.

Neri S, Pistone G, Saraceno B, et al. L-carnitina scade severitatea si tipul de oboseala indusa de interferon-alfa in tratamentul pacientilor cu hepatita C. Neuropsihobiologie. 2003;47:94-97.

Borum PR, Broquist HP, Roelops RJ. Nivelurile de carnitină musculară în bolile neuromusculare. J Neurol Sci. 1977;34:279-286.

Carrier HN, Berthillier G. Nivelurile de carnitină la copii și adulți normali și la pacienții cu mușchi bolnavi. Nervul muscular. 1980;3:326-334.

Bresolin N, Freddo L, Tegazzin V, et al. Carnitina și aciltransferaza în atrofiile neurogenice experimentale: modificări cu tratamentul. J Neurol. 1984;231:170-175.

Bornman MS, du Toit D, Otto B, et al. Carnitina seminal, funcția epididimală și motilitatea spermatozoizilor. S Afr Med J. 1989;75:20-21.

Menchini-Fabris GF, Canale D, Izzo PL, et al. L-carnitina liberă în materialul seminal uman: variabilitatea sa în diferite patologii andrologice. Fertil Steril. 1984;42:263-267.

Costa M, Canale D, Filicori M, et al. L-carnitina în astenozoospermia idiopatică: un studiu multicentric. Grupul de studiu italian privind carnitina și infertilitatea masculină. Andrologie. 1994;26:155-159.

Dal Negro R, Zoccatelli D, Pomari C,

et al. L-carnitină și fiziokinetoterapie în insuficiența respiratorie cronică. Clin Trials J. 1985;22:353-360.

De Simone C, Famularo G, Tzantzoglou S, et al. Depleția carnitinei în celulele mononucleare din sângele periferic de la pacienții cu SIDA: efectul L-carnitinei orale. SIDA. 1994;8:655-660.

Semino-Mora MC, Leon-Monzon ME, Dalakas MC. Efectul L-carnitinei asupra distrugerii miotuburilor umane indusă de zidovudină. Partea I: L-carnitina previne miotoxicitatea AZT in vitro. Lab Invest. 1994;71:102-112.

De Simone C, Tzantzoglou S, Famularo G, et al. Dozele mari de L-carnitină îmbunătățesc parametrii imunologici și metabolici la pacienții cu SIDA. Imunofarmacol Imunotoxicol. 1993;15:1-12.

Seccombe DW, James L, Booth F. Tratament cu L-carnitina în aciduria glutaric tip I. Neurologie. 1986;36:264-267.

De Sousa C, Chalmers RA, Stacey TE, et al. Răspunsul la terapia cu L-carnitină și glicină în acidemia izovaleră. Eur J Pediatr. 1986;144:451-456.

Roe CR, Bohan TP. Terapia cu L-carnitină în propionicacidemie. Lancet. 1982;1:1411-1412.

Roe CR, Hoppel CL, Stacey TE, et al. Răspunsul metabolic la carnitină în aciduria metilmalonică. O strategie eficientă pentru eliminarea grupărilor propionil. Arch Dis Copil. 1983;58:916-920.

Furitano G, Paterna S, Perricone R, et al. Evaluarea poligrafică a efectelor carnitinei la pacienții tratați cu adriamicină. Drugs Exp Clin Res. 1984;10:107-111.

O'Connor JE, Costell M, Miguez MP,

et al. Influența căii de administrare asupra efectului protector al L-carnitinei asupra hiperamoniemiei acute. Biochem Pharmacol. 1986;35:3173-3176.

Matsuda I, Ohtani Y, Ninomiya N. Manipularea renală a carnitinei la copiii cu deficit de carnitină și hiperamoniemie asociată cu terapia cu valproat. J Pediatr. 1986;109:131-134.

Freeman JM, Vining EP, Cost S, et al. Administrarea carnitinei îmbunătățește simptomele atribuite medicamentelor anticonvulsivante: un studiu încrucișat, dublu-orb. Pediatrie. 1994;93:893-895.

Van Oudheusden LJ, Scholte HR. Eficacitatea carnitinei în tratamentul copiilor cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție. Prostaglandine Leukot Essenti acizi grași. 2002;67:33-38.

Arnold LE, Amato A, Bozzolo H, et al. Acetil-L-carnitina (ALC) în tulburarea de deficit de atenție/hiperactivitate: un studiu pilot controlat cu placebo pe mai multe locuri. J Copil Adolescent Psihofarmacol. 2007;17:791-802.

Torrioli MG, Vernacotola S, Peruzzi L, et al. O comparație dublu-orb, paralelă, multicentrică a L-acetilcarnitinei cu placebo asupra tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție la băieții cu sindrom X fragil. Am J Med Genet A. 2008;146:803-812.

Hathcock JN, Shao A. Evaluarea riscului pentru carnitină. Regul Toxicol Pharmacol. 2006;46:23-28.

Bazzato G, Mezzina C, Ciman M, et al. Sindrom asemănător miasteniei asociat cu carnitină la pacienții aflați în hemodializă pe termen lung. Lancet. 1979;1:1041-1042.

Paulson DJ, Shug AL. Depleția specifică a țesuturilor a L-carnitinei în inima și mușchiul scheletic de șobolan de către D-carnitină. Life Sci. 1981;28:2931-2938.

Watanabe S, Ajisaka R, Masuoka T, et al. Efectele L- și DL-carnitinei asupra pacienților cu toleranță redusă la efort. Jpn Heart J. 1995;36:319-331.

Bertelli A, Ronca F, Ronca G, et al. L-carnitina și coenzima Q10 acțiune protectoare împotriva ischemiei și reperfuziei inimii de șobolan care lucrează. Drugs Exp Clin Res. 1992;18:431-436.

Gleeson JM, Wilson DE, Chan IF și colab. Efectul carnitinei și panteteinei asupra anomaliilor metabolice ale lipodistrofiei totale dobândite. Curr Ther Res. 1987;41:83-88.

Zilnic al 3-lea JW, Sachan DS. Suplimentarea cu colină modifică homeostazia carnitinei la oameni și la cobai. J Nutr. 1995;125:1938-1944.

Centella asiatica (Gotu Kola)

Michael T. Murray, ND

Centella asiatica (familia: Umbelliferae sau Apiaceae)

Sinonim: Hydrocotyle asiatica L.

Denumiri comune: gotu kola, pennywort indian, pennywort sud-african, mandukaparni

P DESCRIERE GENERALĂ

Centella asiatica este o plantă erbacee perenă originară din India, China, Indonezia, Australia, Pacificul de Sud, Madagascar și Africa de Sud și de mijloc. Această plantă zveltă și târâtoare înflorește în și în jurul apei. Deși crește cel mai bine în zone umede, mlăștinoase, centella este adesea observată crescând de-a lungul zidurilor de piatră sau a altor zone stâncoase, însorite, la altitudini de aproximativ 2000 de picioare în India și Sri Lanka.1

În funcție de mediu, forma și forma centellei se pot schimba dramatic. În apele puțin adânci, centella formează frunze plutitoare, în timp ce în locuri uscate, frunzele sunt mici și subțiri și se formează numeroase rădăcini.1

De obicei, rădăcinile în continuă creștere dau naștere la stoloni roșiatici. Frunzele rotunde până la reniforme, cu suprafață netedă, găsite pe pețiolele brăzdate, pot atinge o lățime de 1 inch și o lungime de 6 inci. Marginea frunzei poate fi netedă, crenată sau ușor lobată. De obicei, trei până la șase flori roșii apar într-o manieră sesilă sau pe pedicele scurte în umbele axilare la capătul pedunculilor lungi de 0,08 până la 0,3 inci. Fructul, format pe tot parcursul sezonului de vegetație, are aproximativ 0,2 inci lungime, cu șapte până la nouă coaste și un pericarp curbat, puternic îngroșat.1

Din punct de vedere istoric, întreaga plantă a fost folosită medicinal, recoltarea având loc în orice moment al anului.1

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Deși constituenții primari activi din punct de vedere farmacologic ai C. asiatica sunt cunoscuți a fi compuși triterpenoizi2, profilul său chimic exact este dificil de determinat din cauza numelor duplicate și a constatărilor contradictorii. În plus, probele de centella din India, Sri Lanka și Madagascar se pare că nu conțin aceiași constituenți.3,4 În India, au fost găsite trei (și posibil mai multe) subspecii diferite din punct de vedere chimic de C. asiatica.5

Concentrația de triterpene în centella poate varia între 1,1% și 8%, majoritatea probelor producând o concentrație între 2,2% și 3,4%.5 Figura 75-1 ilustrează componentele triterpenoide majore ale C. asiatica.

Soiul Madagascar este cel mai frecvent utilizat pentru a produce extracte standardizate. Produce concentrații de triterpene de acid asiatic (29% până la 30%), acid madecasic (29% până la 30%), asiaticozidă (40%) și madecassozidă (1% până la 2%).2

Centella conține, de asemenea, un ulei verde, volatil, compus dintr-un acetat de terpene neidentificat (care reprezintă 36% din uleiul total), camfor, cineol și alte uleiuri esențiale. Uleiul de Centella conţine şi gliceride ale acizilor grași; diverşi steroli vegetali cum ar fi campesterol, stigmasterol şi sitosterol; şi diverşi compuşi poliacetilenici.1,2

Alți compuși noti izolați din centella includ flavonoidele kaempferol, quercetina și glicozidele acestora; mioinozitol; zaharuri; o substanță amară (vellarin); aminoacizi; şi răşini.1,2

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Centella a fost folosită ca medicament în India încă din timpuri preistorice și se crede că este identică cu planta mandukaparni, enumerată în Susruta Samhita (una dintre

FIGURA 75-1 Compușii triterpenici din Centella asiatica.

tratate valoroase în Ayurveda). Centella a fost, de asemenea, folosită pe scară largă ca medicament, atât intern, cât și extern, de către oamenii din Java și din alte insule ale Indoneziei. Utilizarea medicinală a centellei în India și Indonezia s-a centrat pe capacitatea sa de a vindeca rănile și de a ameliora lepra, deși a fost, de asemenea, considerată a fi unul dintre medicamentele pe bază de plante „Rasayana" (întinerire) și a fost folosit pentru a îmbunătăți memoria și a prelungi viața.1,2

În secolul al XIX-lea, centella și extractele sale au fost încorporate în farmacopeea indiană, în care, pe lângă faptul că era recomandată pentru vindecarea rănilor, era recomandată pentru tratamentul afecțiunilor pielii precum lepra, lupusul, ulcerul varicos, eczema și psoriazisul. De asemenea, a fost folosit pentru a trata diareea, febra, amenoreea și bolile tractului genito-urinar feminin.1

În China, frunzele sunt prescrise pentru leucoree tulbure și febră toxică, în timp ce lăstarii sunt folosiți pentru furuncule și febră. Planta este, de asemenea, folosită în tratamentul fracturilor, contuziilor, tulpinilor și mușcăturilor de șarpe.1 Centella a fost folosită și în China pentru a întârzia senescența. Unul dintre „elixirurile miraculoase ale vieții" raportate, reputația Centellei ca promotor al longevității provine din raportul herboristului chinez LiChing Yun, care ar fi trăit 256 de ani. Se presupune că longevitatea lui LiChing Yun a fost rezultatul utilizării regulate a unui amestec de plante compus în principal din centella.6,7

C. asiatica a fost acceptată pentru prima dată ca medicament în Franța în anii 1880. De atunci, extractele de centella au fost folosite pentru a trata multe dintre afecțiunile enumerate anterior, împreună cu cele descrise mai târziu în secțiunea „Aplicații clinice".

Centella, sau gotu kola, a stârnit multă curiozitate în consumatorii americani. Mulți confundă gotu kola cu nuci de cola și presupun că activitatea de întinerire a gotu kola nu este altceva decât efectul stimulant al cofeinei. Cu toate acestea, gotu kola nu are legătură cu nuca de cola (Cola nitida sau Cola acuminata) și nici nu conține cofeină.

p FARMACOLOGIE

Majoritatea investigațiilor farmacologice asupra C. asiatica s-au concentrat pe vindecarea rănilor și activitatea venotonică a triterpenelor.1,2 Deși mecanismul exact de acțiune nu a fost încă pe deplin determinat, au fost făcute o serie de observații interesante: • Într-una dintre investigațiile farmacologice timpurii ale centellei,

Boiteau și Ratsimamanga8 au demonstrat că asiaticozidul a grăbit substanțial vindecarea rănilor induse experimental. Acești autori au concluzionat că asiaticozidul a lucrat selectiv în stimularea activității rapide și sănătoase a sistemului reticuloendotelial.

CASETA 75-1 Efectele fiziologice ale Centellei asiatice asupra țesutului conjunctiv

Stimulează creșterea părului și a unghiilor1,8-10

Crește vascularizarea țesutului conjunctiv1,8-10

Crește formarea mucinei și a glicozaminoglicanilor structurali, cum ar fi acidul hialuronic și sulfatul de condroitină1,8-10,12

Crește integritatea la tracțiune a dermei1,8-10

Crește keratinizarea epidermei prin stimularea stratului germinativ1,10,12-14

Posedă un efect eutrofic sau de echilibrare asupra țesutului conjunctiv1,10

Studii suplimentare privind mecanismele de acțiune ale centellei care stimulează vindecarea rănilor au arătat că asiaticozidul, administrat oral, prin injecție intramusculară sau prin implantare la șobolani, șoareci, cobai și iepuri, a produs o gamă largă de efecte, așa cum se arată în Caseta 75-1.

Eficacitatea centellei în stimularea sintezei de colagen a fost demonstrată în culturile de țesuturi umane.13 Interesant, această cercetare a demonstrat, de asemenea, un beneficiu suplimentar atunci când vitamina C a fost adăugată la culturile experimentale.

Rezultatul acțiunilor complexe ale centellei este un efect multifazic echilibrat asupra celulelor și țesuturilor care participă la procesul de vindecare, în special în țesuturile conjunctive. Dezvoltarea îmbunătățită a matricei normale de țesut conjunctiv este probabil principala acțiune terapeutică a C. asiatica.

S-a demonstrat că Centella îmbunătățește structura țesutului conjunctiv al tecii perivasculare, reduce scleroza și îmbunătățește fluxul sanguin prin venele afectate.1,10.

Investigațiile mai recente s-au concentrat pe unele dintre efectele centellei asupra sistemului nervos central, funcției cognitive, stresului și anxietății.2 Efectele majore sunt o îmbunătățire a mecanismelor colinergice, precum și o acțiune antioxidantă semnificativă prin creșterea nivelului de glutation. Rezultate excelente în îmbunătățirea funcției cognitive și a memoriei au fost observate la modelele animale ale bolii Alzheimer.79

De asemenea, sa demonstrat că Centella posedă alte efecte farmacologice diverse în modelele experimentale, inclusiv activitate antiulceroasă, antimicrobiană, imunomodulatoare și spasmolitică.

p APLICAȚII CLINICE

Evident, din descrierea succintă a activității farmacologice a centellei dată mai devreme, este un agent valoros pentru vindecarea rănilor și tratamentul insuficienței venoase și se poate dovedi, de asemenea, util în îmbunătățirea funcției mentale. Tabelul 75-1 oferă o listă prescurtată a aplicațiilor clinice documentate ale C. asiatica. Utilizările mai populare ale acestei plante valoroase sunt discutate după cum urmează, în ordine alfabetică.

Arsuri

Extractul standardizat din C. asiatica a fost utilizat eficient în tratamentul pacienților cu arsuri de gradul doi și trei cauzate de apă clocotită, curent electric sau explozie de gaz. Aplicarea zilnică locală sau injecțiile intramusculare ale extractului, sau ambele, au dus la rezultate excelente atunci când tratamentul a început imediat după accident. Extractul a prevenit sau a limitat micșorarea și umflarea pielii cauzate de infecția pielii și a inhibat formarea cicatricilor, a crescut vindecarea și a scăzut fibroza.18,19.

TABELUL 75-1 Aplicații clinice ale Centella asiatica

Celulita și Striae Gravidarum

Extractele standardizate de C. asiatica au demonstrat rezultate bune în tratamentul celulitei și prevenirea vergeturilor în timpul sarcinii într-o serie de studii clinice.2,10,20-25 În tratamentul celulitei, Bourguignon20 a observat acțiunea extractului asupra mai multor tipuri de celulită la 65 de paciente care au suferit fără succes alte terapii. Pe o perioadă de 3 luni s-au produs rezultate bune la 58% dintre pacienți și rezultate satisfăcătoare la 20%. Alte investigații au arătat o rată de succes similară (mai mult de 80%).21-24

Efectul centellei în tratamentul celulitei pare să fie legat de capacitatea sa de a îmbunătăți structura țesutului conjunctiv și de a reduce scleroza acționând direct asupra fibroblastelor.

Ciroza hepatică

Darnis și colab.26 au raportat despre utilizarea terapeutică a unui extract de C. asiatica în ciroza indusă de alcool (șase pacienți), ciroza cu etiologie necunoscută (doi pacienți) și

hepatita cronică. La pacienții cu ciroză s-a observat îmbunătățirea constatărilor histologice și regresia infiltrației inflamatorii. Nu s-a observat niciun efect la pacienții cu hepatită cronică. Alte rapoarte au susținut utilizarea centellei în afecțiunile fibrotice ale ficatului.27

Cheloizi

Extractul standardizat de C. asiatica a demonstrat rezultate clinice impresionante în tratamentul cheloizilor și cicatricilor hipertrofice.31-33 Mecanismul său de acțiune pare a fi cu mai multe fațete, dar se datorează, în principal, reducerii fazei inflamatorii a formării cicatricilor, sporind simultan faza de maturare a formării cicatricilor.

Cheloidele și cicatricile hipertrofice se caracterizează printr-o fază inflamatorie prelungită care poate dura luni sau chiar ani fără a trece la faza de maturare. Faza inflamatorie este caracterizată histologic de un număr mare de fascicule de colagen imature, umflate, amestecate cu resturi inflamatorii, în timp ce faza de maturare este caracterizată de fibrocite mature, fibre de colagen normale și puține elemente celulare inflamatorii.

Într-un studiu, 227 de pacienți cu cheloizi sau cicatrici hipertrofice au fost tratați prin administrare orală cu un extract de centella standardizat (doză eficientă de 60 până la 90 mg). Extractul de centella a fost utilizat singur la 139 de pacienți (grupul curativ), iar 88 au folosit extractul împreună cu revizuirea cicatricei chirurgicale (grupul preventiv).31

În grupul curativ, 116 pacienți (82%) au beneficiat de extract după 2 până la 18 luni, fie prin ameliorarea simptomelor, fie prin dispariția fazei inflamatorii. Într-un substudiu dublu-orb pe 46 din cei 139 de pacienți, 22 din 27 care au primit extract s-au îmbunătățit, în timp ce doar 9 din 19 cărora li sa administrat un placebo s-au îmbunătățit.

În grupul preventiv, extractul de centella a demonstrat, de asemenea, un efect pozitiv semnificativ. Cursul terapeutic la acești pacienți a început cu câteva săptămâni înainte de operație. Dacă s-a observat un răspuns pozitiv, pacientul a fost adus la intervenție chirurgicală și ținut pe extractul de centola timp de 3 luni. (Această metodă de preselecție a permis cercetătorilor să ofere alte forme de terapie pacienților care nu răspund.) Îmbunătățirea clinică a fost observată la 72 din cei 88 de pacienți (79%).

Lepră

Mai mulți investigatori au raportat rezultate clinice impresionante folosind C. asiatica și extractele sale (orale, intramusculare sau topice) în tratamentul leprei, atât în studii necontrolate, cât și controlate.11,19,34,35. Răspunsul terapeutic a fost comparabil cu cel al dapsonei, medicamentul alopat standard utilizat în tratamentul leprei.

Pe lângă activitatea sa de vindecare a rănilor, se pare că oxiasiaticozidul, o formă oxidată de asiaticozid, a inhibat creșterea bacilului tuberculos in vitro și in vivo prin dizolvarea stratului ceros al Mycobacterium leprae?

Îmbunătățirea funcției mentale și a calității vieții

Deși folosită de multă vreme pentru a promova îmbunătățirea funcției mentale, prima investigație clinică care a implicat centella a crescut semnificativ abilitățile mentale ale a 30 de copii cu dizabilități de dezvoltare.37 După o perioadă de 12 săptămâni, copiii au fost mai atenți și mai capabili să se concentreze asupra sarcinilor atribuite.

Centella poate ajuta, de asemenea, la îmbunătățirea funcției mentale și a calității vieții la vârstnici, pe baza utilizării sale istorice și a rezultatelor unui studiu dublu-orb pe 80 de subiecți în vârstă.89 Subiecții au fost repartizați aleatoriu pentru a primi placebo sau extract standardizat de C. asiatica în doze de 250, 500 și 750 mg o dată pe zi timp de 90 de zile. Subiecții au fost evaluați pentru a stabili datele de bază ale performanței fizice utilizând testul de 30 de secunde pentru suportul scaunului, testul de prindere a mâinii și

test de mers pe minut. Calitatea vieții legată de sănătate a fost evaluată folosind un chestionar standard. Aceste evaluări au fost repetate în fiecare lună pe parcursul perioadei experimentale de 3 luni utilizând parametrii menționați mai sus. Mai mult decât atât, la 1 lună de la încetarea tratamentului cu C. asiatica, toți subiecții au fost, de asemenea, evaluați folosind din nou acești parametri. Rezultatele au arătat că după 2 luni de tratament, C. asiatica la doze de 500 și 750 mg/zi a crescut rezistența extremităților inferioare evaluată prin testul de 30 de secunde pe scaun. În plus, dozele mai mari de C. asiatica au îmbunătățit subscala satisfacției cu viața în cadrul subscalei funcției fizice. Prin urmare, rezultatele acestui studiu par să susțină reputația tradițională a C. asiatica privind îmbunătățirea forței, în special la extremitățile inferioare ale vârstnicilor. C. asiatica posedă, de asemenea, potențialul de a fi o resursă naturală pentru creșterea vigorii și a forței la persoanele în vârstă sănătoase.

Centella este, de asemenea, investigată pentru potențialul său în boala Alzheimer ca inhibitor al formării de Ș-amiloid.91,92.

Ameliorarea anxietății

Centella este privită ca un anxiolitic pe baza modelelor in vitro și a dovezilor clinice emergente. Un studiu timpuriu a fost efectuat pe oameni pentru a măsura efectul centellei asupra reducerii răspunsului de tresărire acustică. După o singură administrare de centella, subiecții au experimentat un răspuns de tresărire acustic semnificativ redus în comparație cu placebo - o indicație clară a acțiunii antianxietice semnificative.80 Într-un studiu clinic deschis la pacienți cu tulburare de anxietate generalizată, un extract hidroetanolic 70% de C. asiatica (500 mg/capsulă, de două ori pe zi) a fost atenuat semnificativ, după o atenuare semnificativă (de două ori pe zi). tulburările legate de anxietate și reduc fenomenul de stres și depresia.90 Următorul pas necesar este o evaluare dublu-orb, controlată cu placebo.

Sclerodermie

Extractul standardizat de C. asiatica a fost testat în mai multe studii în tratamentul sclerodermiei (inclusiv scleroza sistemică).43-46 Pe lângă scăderea indurației pielii, pacienții au observat o scădere a artralgiei și o îmbunătățire a motilității degetelor. Probabil

că răspunsul terapeutic pozitiv a fost rezultatul efectului eutrofic al centellei asupra țesutului conjunctiv, prevenind astfel sinteza excesivă de colagen observată în sclerodermie.

Tulburări venoase și microcirculatorii

Cea mai bine documentată utilitate clinică pentru extractul standardizat de C. asiatica este în tratamentul insuficienței venoase cronice, hipertensiunii venoase și tulburărilor microcirculatorii.62'74,81'87.

În tratamentul insuficienței venoase cronice, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a simptomatologiei (de exemplu, senzații de greutate la nivelul picioarelor inferioare, parestezii, crampe nocturne), constatări fizice (de exemplu, edem, telangiectazii, ulcere trofice, distensibilitate venoasă) și a capacității funcționale (îmbunătățirea fluxului venos) la aproximativ 80% din pacienții clinici. încercări.1,10,62'74

În studiile efectuate la pacienți cu hipertensiune venoasă (presiune venoasă ambulatorie > 42 mm Hg), evaluări detaliate utilizând fluxmetrie laser Doppler, oxigen transcutanat și tensiuni de dioxid de carbon, precum și determinarea ratei de filtrare capilară, circumferinței gleznei și edemului gleznei, împreună cu evaluarea detaliată a simptomelor, au demonstrat în mod clar că extractele de centella dedera au fost eficiente din punct de vedere clinic8183.

Extractul standardizat de C. asiatica a arătat, de asemenea, o capacitate de ameliorare a microangiopatiei diabetice, a prevenit edemul și modificările microcirculației observate în timpul zborurilor la distanțe medii și lungi și a normalizat caracterul ecografic al arterelor carotide cu placă semnificativă.85'87

Vindecarea rănilor

În multe studii clinice s-a demonstrat că extractele standardizate de C. asiatica ajută foarte mult la repararea rănilor.* Tipurile de răni vindecate includ următoarele:

Răgi chirurgicale, cum ar fi epiziotomiile și operațiile la urechi, nas și gât

Ulcerele cutanate datorate insuficienței arteriale sau venoase

Leziuni traumatice ale pielii

Cangrenă

Grefe de piele

Leziuni de schistosomiază

Leziuni perineale produse în timpul nașterii

p DOZAJE

Majoritatea studiilor clinice asupra C. asiatica au folosit formule brevetate disponibile în Europa (de exemplu, Madecassol, TECA, Centelase). Aceste extracte standardizate conțin asiaticozidă (40%), acid asiatic (29% până la 30%), acid madecasic (29% până la 30%) și madecassoside (1% până la 2%).

Deoarece concentrația de triterpene în centella variază între 1,1% și 8%, este dificil să se calculeze o doză adecvată atunci când se utilizează pur și simplu materialul vegetal brut. Cu toate acestea, deoarece majoritatea probelor produc o concentrație între 2,2% și 3,4%, aproximativ 2 până la 4 g/zi de material vegetal brut ar conține o cantitate adecvată de triterpene, deși nu se știe dacă acest lucru se corelează cu eficacitatea clinică a extractelor standardizate.

Dozele zilnice ale diferitelor forme de centella sunt următoarele:

Extract standardizat (40% asiaticozidă, 29% până la 30% acid asiatic, 29% până la 30% acid madecasic și 1% până la 2% madecassoside): 60 până la 180 mg/zi

Frunze brute uscate de plante: 2 până la 4 g/zi

Tinctură (1:5): 10 până la 20 ml/zi

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml/zi

p TOXICOLOGIE

C. asiatica și extractele sale sunt bine tolerate, în special pe cale orală.1,2 Există un raport cu trei cazuri de femei (61, 52 și 49 de ani) care au dezvoltat icter după ce au luat C. asiatica timp de 30, 20 și, respectiv, 60 de zile.88 Cu toate acestea, a existat puțină descriere sau validare a produsului în cauză. Cu toate acestea, leziunile hepatice au fost destul de semnificative la biopsie (hepatita granulomatoasa cu necroza si apoptoza marcata, hepatita cronica cu transformare cirotica si activitate necroinflamatorie intensa si hepatita granulomatoasa). Toți pacienții s-au îmbunătățit cu întreruperea tratamentului cu C. asiatica și acid ursodeoxicolic 10 mg/kg pe zi.

Sa raportat că aplicarea locală a unui unguent care conține centella provoacă dermatită de contact, deși destul de rar.1

Deși administrarea orală de asiaticozidă la o doză de 1 g/kg greutate corporală nu sa dovedit toxică în studiile de toxicologie, doza toxică de asiaticozidă prin aplicare intramusculară la șoareci și iepuri a fost raportată ca fiind de 40 până la 50 mg/kg greutate corporală.1

Asiaticozidul a fost implicat ca un posibil cancerigen al pielii atunci când aplicațiile repetate au fost utilizate într-un model animal experimental.76 Studiile teratologice folosind extractul la iepuri s-au dovedit negative.31

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Nu sunt cunoscute interacțiuni medicamentoase în acest moment.

Referințele 1, 8, 10, 42, 47-60.

Kartnig T. Clinical applications of Centella asiatica (L) Urb. În: Craker LE, Simon JE, eds. Ierburi, condimente și plante medicinale: progrese recente în botanică, horticultură și farmacologie. vol. 3. Phoenix: Oryx Press; 1986:145-173.

Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D și colab. Profilul chimic, farmacologic și clinic al plantei medicale din Asia de Est Centella asiatica. Fitomedicina. 2000;7:427-448.

Battacharya SC. Constituenții Centella asiatica. I. Examinarea soiului Ceylonese. J Ind Chem Soc. 1956;33:579-586.

Battacharya SC. Constituenții Centella asiatica. I. Examinarea soiului indian. J Ind Chem Soc. 1956;33:893-898.

Rao PS, Seshadri TR. Variația compoziției chimice a probelor indiene de Centella asiatica. Curr Sci. 1969;38:77-79.

Ducele JA. Manual de ierburi medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1985.

Tyler V, Brady L, Robbers J. Pharmacognosy. a 8-a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1981.

Boiteau P, Ratsimamanga AR. Asiaticozida extrasă din Centella asiatica, utilizările sale terapeutice în vindecarea rănilor experimentale sau refractare, lepră, tuberculoză cutanată și lupus. Terapie. 1956;11:125-149.

Boiteau P, Nigeon-Dureuil M, Ratsimamanga AR. Acțiunea asiaticozidei asupra țesutului reticuloendotelial. Acad Sci Compt Rend. 1951;232:760-762.

Anonim. Monografie. Centella asiatica. Milano: Indena SpA; 1987.

Abou-Chaar CI. Medicamente noi din plante superioare introduse recent în terapie. Leban Pharm J. 1963;8:15-37.

Lawrence JC. Efectele morfologice și farmacologice ale asiaticozidei asupra pielii in vitro și in vivo. Eur J Pharmacol. 1967;1:414-424.

Bonte F, Dumas M, Chaudagne C, et al. Influența acidului asiatic, a acidului madecasic și a asiaticozidei asupra sintezei de colagen I uman. Planta Med. 1994;60:133-135.

Mai A. Efectul asiaticozidei asupra pielii de porc în cultura de organe. Eur J Pharmacol. 1968;4:331-339.

Bensaude A. Tratamentul fisurii anale. Fleobologie. 1980;33:683-688: [franceză].

Fam A. Utilizarea extractului titrat de Centella asiatica (TECA) în leziunile vezicii urinare bilharziale. Int Surg. 1973;58:451-452.

Etrebi A, Ibrahim A, Zaki K. Tratamentul ulcerului vezical cu asiaticozid. J Egipt Med Asoc. 1975;58:324-327.

Gravel JA. Pansamente cu oxigen și asiaticozidă în tratamentul arsurilor. Laval Med. 1965;36:413-415: [franceză].

Boiteau P, Ratsimamanga AR. Cicatrizante importante de origine vegetală și biostimulinele lui Filatov. Bull Soc Sci Bretagne. 1959;34:307-315.

Bourguignon D. Studiul acțiunii extractului titrat de Centella asiatica. Gaz Med pr. 1975;82:4579-4583.

Bonnett GF. Tratamentul celulitei localizate cu asiaticozid Madecassol. Progr Med. 1974;102:109-110.

Grosshans E, Keller F. Celulita: realitate sau impostor? J Med Strasb. 1983;14: 563-567.

Keller F, Grosshans E. Celulita: realitate sau fraudă? Med Hyg. 1983;1:1513-1518.

Tenailleau A. Pe 80 de cazuri de celulită tratate cu extract standard de Centella asiatica. Quest Med. 1978;31:919-924.

Carraro Pereira I. Tratamentul celulitei cu Centella asiatica. Folha Med. 1979;79:401-414.

Darnis F, Orcel L, de Saint-Maur PP, et al. Utilizarea unui extract titrat de Centella asiatica în afecțiunile hepatice cronice. Sem Hop. 1979;55:1749-1750: [franceză].

El Zawahry MD, Khalil AM, El Banna MH. Madecassol, o nouă terapie pentru fibroza hepatică. Bull Soc Int Chir (Belgia). 1975;34:573-577.

Fincato M. Despre tratamentul leziunilor cutanate cu extract de Centella asiatica. Minerva Chir. 1960;15:1235-1238.

Sterkers Desagnat M, Philbert M, Moreau

Tratamente medicale pentru boala benignă a sânului. Terapeutică. 1975;51:121-124.

Guarnerio F, Sansonetti G, Donzelli R, et al. Tratamentul hemoroizilor cu Centella asiatica. G Ital Angiol. 1986;6:46-52.

Bosse JP, Papillon J, Frenette G, et al. Studiu clinic al unui nou agent anticheloid. Ann Plast Surg. 1979;3:13-21.

Basset A, Ullmo A, Maleville J, et al. Tratamentul cheloizilor cu Madecassol per os. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr. 1970;77:826-827: [franceză].

Ippolito F. Tratamentul medical al cheloizilor. G Ital Dermatol. 1977;112:377-381.

Chakrabarty T, Deshmukh S. Centella asiatica în tratamentul leprei. Cultul Sci. 1976;42:573.

Chaudhuri S, Ghosh S, Chakraborty T și colab. Utilizarea unei plante medicinale indiene comune „Mandukaparni" în tratamentul leprei. J Indian Med Asoc. 1978;70:177-180.

Wolfram VS. Erfahrungern mit Maddecas- sol bei der behandlung ulzereroserser hautveranderungen. Wien Med Wochenschr. 1965;115:439-442.

Appa Rao MVR, Srinivasan K, Koteswara RTL. Efectul Centellei asiatice asupra capacității mentale generale a copiilor cu retard mintal. Indian J Psihiatrie. 1977;19:54-59.

WC Kyoo. Tratamentul medical al ulcerului peptic. J Coreean Med Asoc. 1980;23:31-35.

Pergola F. Tratamentul ulcerului peptic cu extract titrat de Centella asiatica. Med Chir Dig. 1974;36:445-448.

Baudon-Glanddier B. Leziuni perineale și asiaticozide. Gaz Med pr. 1963;70:2463-2464.

Benedicenti A, Galli D, Merlini A. Terapia clinică a bolii parodontale. Utilizarea hidroxidului de potasiu și a extractului apă-alcool din Centella asiatica în combinație cu terapia cu laser în tratamentul bolii parodontale severe. Parodontol Stomatol. 1985;24:11-26: [italiană].

Abou-Shousha ES, Khalil HA. Efectul asiaticozidei (Madecassol) asupra procesului de vindecare în rănile chirurgicale de cataractă și operațiile de dezlipire a retinei (studiu clinic și experimental). Bull Ophthalmol Soc Egipt. 1967;60:451-470.

Bletry O. Comentează tratamentul sclerodermiei. Gaz Med pr. 1980;87: 1989-1990.

Fontan I, Rommel A, Geniaux M, et al. Sclerodermie localizată. Concours Med. 1987;109:498-504.

Sasaki S, Shinkai H, Akashi Y, et al. Efectele experimentale și clinice ale asiaticozidei (Madecassol) asupra fibroblastelor, granuloamelor și sclerodermiei. Jap J Clin Dermatol. 1971;25:585-593.

Sasaki S, Shinkai H, Akashi Y, et al. Studii privind mecanismul de acțiune al asiaticozidei (Madecassol) asupra țesutului de granulație experimental și a fibroblastelor cultivate și aplicarea sa clinică în sclerodermia sistemică. Acta Derm Venereol. 1972;52:141-150.

Balina LM, Cardama JE, Gatti JC, et al. Rezultatele clinice ale unei asiaticozide în leziunile ulceroase cutanate. Dia Med. 1961;33:1693-1696.

Bazex J, Nogue J, Peyrot J. Reacție cutanată de tip eczemă periulceroasă în timpul și după ulcere ale piciorului. Rev Med Toulouse. 1982;18:171-174.

Dulauney MM. Ulcere postflebitice ale picioarelor și indicații pentru terapie. Bord Med. 1979;12:1807-1810.

Hanna LK, Amin L, El Serafy I. Ulcere trofice și tratamentul lor cu Madecas-sol. Afr Med. 1969;8:315-318.

Huriez C. Acțiunea extractului titrat de Centella asiatica asupra cicatrizării

de ulcere ale picioarelor (comprimate de 10 mg). Aproximativ 50 de cazuri. Lille Med. 1971;17: 574-579: [franceză].

Sarteel AM, Merlen JF. Tratamentul ulcerelor la nivelul picioarelor. Ulcerul Martorell, gangrena superficială, așa-numitele ulcere capilare. Flebologie. 1983;36:375-379: [franceză].

Thiers H, Fayolle J, Boiteau P, et al. Asiaticozida, principiul activ al Centellei asiatica, in tratamentul ulcerului cutanat. Lyon Med. 1957;197:389-395.

Vittori F. Tratamentul ulcus cruris. J Med Lyon. 1982;63:429-432.

Castellani C, Gillet JY, Lavernhe G, et al. Asiaticozide și cicatrizarea epiziotomiilor. Bull Fed Soc Gynecol Obstet. 1966;18:184-186: [franceză].

Colonna d'Istria J. Cercetări privind acţiunea de vindecare a Madecassolului în chirurgia cervicală şi laringiană după radiaţii ionizante. J Fr Otorhinolaryngol Audiophon- nol Chir Maxillofac. 1970;19:507-510: [franceză].

O'Keeffe P. Un studiu de asiaticozid pe zonele donatoare de grefă de piele. Br J Plast Surg. 1974;27:194-195.

Pignataro O, Teatini GP. Cercetări clinice asupra acțiunii cicatrizante a Madecassolului în comparații ale mucoasei orofaringiene. Minerva Med. 1965;56:2683-2686: [italiană].

Riu R, Alavoine J, Auriault A, et al. Studiu clinic al Madecassolului în otorinolaringologie. J Med Lyon. 1966;47: 693-706: [franceză].

Sevin P. Câteva observații privind utilizarea asiaticozidei (Madecassol) în chirurgia generală. Progr Med (Franţa). 1962;90:23-24.

Regele DS. Tuberculoză. N Engl J Med. 1950;243:530-536:565-571.

Allegra C. Studiu capilaroscopic comparativ al anumitor bio-flavonoide și fracții triterpenice totale de Centella asiatica în insuficiența venoasă. Clin Ter. 1984;110:555-559: [italiană].

Allegra C, Pollari G, Criscuolo A, et al. Extract de Centella asiatica în afecțiunile venoase ale membrelor inferioare. Studii clinico-instrumentale comparative cu un placebo. Clin Ter. 1981;99:507-513: [italiană].

Barletta S, Borgioli A, Corsi C. Rezultate cu Centella asiatica în insuficiența venoasă cronică. Gazz Med Ital. 1981;140:33-35.

Basellini A, Agus GB, Antonucci E, et al. Varicele în sarcină (o actualizare). Ann Ostet Ginecol Med Perinat. 1985;106:337-341: [italiană.].

Boely C. Indicații ale extractului titrat de Centella asiatica în flebologie. Gaz Med pr. 1975;82:741-744.

Bolgert M, Gautron G. Un extract din Centella asiatica în flebologie. Progr Med (Franța). 1972;100:31-32.

Cappelli R. Studiu clinic și farmacologic asupra efectului unui extract de Centella asiatica în insuficiența venoasă cronică a membrelor inferioare. G Ital Angiol. 1983;3:44-48.

Cospite M, Ferrara F, Milio G, et al. Studiu despre activitatea farmacologică și clinică a extractului titrat de Centella asiatica în deficiența venoasă cronică a membrelor inferioare. Evaluare cu pletismografie extensometrică. G Ital Angiol. 1984;4:200-205.

Frausini G, Rotatori T, Oliva S. Studiu controlat privind efectele clinico-dinamice ale trei tratamente în insuficiența venoasă cronică. G Ital Angiol. 1985;5:147-151.

Marastoni F, Baldo A, Redaelli G, et al. Extract de Centella asiatica în patologia venoasă a membrelor inferioare și evaluarea acestuia în comparație cu tribenozidul. Minerva-Cardioangiol. 1982;30:201-207: [italiană].

Mariani G, Patuzzo E. Tratamentul insuficienței venoase cu extract de Centella asiatica. Clin Eur (Italia). 1983;22:154-158.

Mazzola C, Gini MM. Extract de Centella asiatica în tratamentul insuficienței venoase cronice. Clin Eur (Italia). 1982;21:160-166.

Pointel JP, Boccalon H, Cloarec M, et al. Extract titrat de Centella asiatica (TECA) in tratamentul insuficientei venoase a membrelor inferioare. Angiologie. 1987;38:46-50.

Ramaswamy AS, Periyasamy SM, Basu N. Studii farmacologice pe Centella asiatica L. (Brahma manduki) (NO Umbelliferae). J Res Indian Med. 1970;4:160-175.

Laerum OD, Iversen OH. Reticuloze și tumori epidermice la șoarecii fără păr după aplicații topice pe piele de cantaridină și asiaticozidă. Cancer Res.

1972;32:1463-1469.

Veerendra Kumar MH, Gupta YK. Efectul diferitelor extracte de Centella asiatica asupra cogniției și markerilor stresului oxidativ la șobolani. J Etnofarmacol. 2002;79:253-260.

Lee MK, Kim SR, Sung SH și colab. Derivații acidului asiatic protejează neuronii corticali cultivați de excitotoxicitatea indusă de glutamat. Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 2000;108:75-86.

Veerendra Kumar MH, Gupta YK. Efectul Centellei asiatica asupra cogniției și stresului oxidativ într-un model de streptozotocină intracerebroventriculară a bolii Alzheimer la șobolani. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2003;30:336-342.

Bradwejn J, Zhou Y, Koszycki D, et al. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, privind efectele Gotu Kola (Centella asiatica) asupra răspunsului de tresărire acustică la subiecții sănătoși. J Clin Psychopharmacol. 2000;20:680-684.

Incandela L, Belcaro G, De Sanctis MT, et al. Fracția triterpenica totală a Centella asiatica în tratamentul hipertensiunii venoase: un studiu clinic, prospectiv, randomizat folosind un model combinat de microcirculație. Angiologie. 2001;52(supliment 2):S61-S67.

De Sanctis MT, Belcaro G, Incandela L, et al. Tratamentul edemului și filtrării capilare crescute în hipertensiunea venoasă cu fracțiunea triterpenica totală a Centella asiatica: un studiu clinic, prospectiv, controlat cu placebo, randomizat, cu doze. Angiologie. 2001;52(supliment 2):S55-S59.

Cesarone MR, Belcaro G, Rulo A, et al. Efectele microcirculatorii ale fracției triterpenice totale a Centella asiatica în hipertensiunea venoasă cronică: măsurarea prin laser Doppler, TcPO2-CO2 și volumetrie la nivelul picioarelor. Angiologie. 2001;52(supliment 2):S45-S48.

Cesarone MR, Belcaro G, De Sanctis MT, et al. Efectele fracției triterpenice totale a Centella asiatica în microangiopatia venoasă hipertensivă: un studiu prospectiv, controlat cu placebo, randomizat. Angiologie. 2001;52(suppl 2):S15-S18.

Cesarone MR, Incandela L, De Sanctis MT, et al. Evaluarea tratamentului microangiopatiei diabetice cu fracția triterpenica totală a Centella asiatica: un studiu clinic prospectiv randomizat cu un model de microcirculație. Angiologie. 2001;52(supliment 2):S49-S54.

Cesarone MR, Incandela L, De Sanctis MT, et al. Microangiopatie de zbor în zborurile la distanțe medii și lungi: prevenirea edemului și a modificărilor microcirculației cu fracțiunea triterpenica totală a Centella asiatica. Angiologie. 2001;52(supliment 2):S33-S37.

Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, et al. Creșterea ecogenității plăcilor carotide echolucente după tratamentul cu fracția triterpenica totală a Centella asiatica: un studiu prospectiv, controlat cu placebo, randomizat. Angiologie. 2001;52(supliment 2):S19-S25.

Jorge OA, Jorge AD. Hepatotoxicitate asociată cu ingestia de Centella asiatica. Rev Esp Enferm Dig. 2005;97:115-124.

Jana U, Sur TK, Maity LN, et al. Un studiu clinic privind managementul tulburării de anxietate generalizată cu Centella asiatica. Nepal Med Coll J. 2010;12:8-11.

Mato L, Wattanathorn J, Muchimapura S, și colab. Centella asiatica îmbunătățește performanța fizică și calitatea vieții legate de sănătate la voluntarii vârstnici sănătoși. Evid Based Complement Alternat Med. 2011: ID articol 579467.

Dhanasekaran M, Holcomb LA, Hitt AR, et al. Extractul de Centella asiatica scade selectiv nivelurile de beta amiloid din hipocampul modelului animal al bolii Alzheimer. Phytother Res. 2009;23:14-19.

Xu Y, Cao Z, Khan I, și colab. Extractul de Gotu Kola (Centella Asiatica) îmbunătățește fosforilarea proteinei de legare a elementului de răspuns AMP ciclic în celulele neuroblastomului care exprimă peptida beta amiloid.

J Alzheimer Dis. 2008;13:341-349.

Medicamente chinezești preparate

Mark Harrison Nolting, ND, LAc DiplAc, DNBAO

P INTRODUCERE

Acest capitol se concentrează pe un segment foarte popular și utilizat pe scară largă al medicinei chineze pe bază de plante (CHM): medicamentele preparate chinezești (CPM). Aceste preparate au fost denumite medicamente brevetate timp de sute de ani, apoi mai corect medicamente preparate și, pe măsură ce supravegherea reglementară a acestor produse a evoluat (cel puțin în Statele Unite și Europa), ca suplimente pe bază de plante. Peisajul acestor medicamente (sau suplimente) „eliberate fără prescripție medicală” (OTC) se schimbă din cauza reglementărilor, a economiei (profituri globale mari), a adulteranților, a speciilor pe cale de dispariție și dispărute, precum și a cererii și ofertei de bază. Medicamentele chinezești „brevettate” au fost exportate din China în valoare de 160 de milioane de dolari SUA în 2009, un număr în creștere, parțial datorită efortului sporit al guvernului chinez de a promova medicina tradițională chineză (MTC) la nivel global. Pe măsură ce piața globală a plantelor medicinale se dezvoltă rapid, China încă deține doar „trei până la cinci la sută din piață.”2

Medicina din Asia de Est (EAM) este definită ca un „sistem medical care a apărut în Asia de Est care derivă din conceptele tradiționale ale teoriei Qi și Yin-Yang. EAM a dezvoltat diverse intervenții, cum ar fi acupunctura și moxibustiune, masaj și manipulare fizică, terapie dietetică, medicina pe bază de plante, meditație și exerciții fizice.”3,4 Deși acupunctura este fața globală a Chinei sau EAM, CHM este nucleul terapeutic. „Noua față” a EAM este speranța, în rândul guvernelor asiatice, „că screening-ul cu volum mare și studiile clinice riguroase vor dezvălui secretele remediilor antice pe bază de plante și că rezultatele vor fi adunate cu oamenii de știință occidentali.”5

Farmacia CHM (Zhong-Yao în pin-yin chinezesc) a evoluat de-a lungul mai multor sute de ani și este masivă în domeniul de aplicare și aplicare, după cum indică următorul „instantaneu" al utilizării în China:

Plante medicinale enumerate: 11.146

Medicamente pentru animale: 1581

Medicamente minerale: 80

Remedii procesate: 50

Medicamente populare „dovedite" clinic: 5000 Formule tradiționale: 84,4646

CHM este practicat pe scară largă în întreaga lume. În Statele Unite, CHM este predat pe scară largă în majoritatea programelor școlare de acupunctură. Cu toate acestea, în cea mai mare parte, mulți studenți dintre cele 60 de școli acreditate din țară se concentrează pe acupunctură cu CHM ca studiu secundar,7 dar nu toți în niciun caz. În special în California, CHM este o parte majoră a studiului, a licenței și a practicii acupunctorilor.8

CPM este medicamentul OTC al farmaciei tradiționale chineze, care include mii de preparate diverse din formule clasice și convenționale din plante chinezești. O mare parte din acest medicament a fost utilizat în mod constant de sute, chiar mii, de ani, păstrând adesea formulările originale.

Un exemplu este un CPM vândut frecvent numit Jie Geng Wan (Pilulele de rădăcină Platycodon).9 Sursa acestui medicament pentru sistemul respirator este Jing Kui Yao Lue Fang Lun („rezumatul Camerei de Aur"), scris de Zhang Zhong Jing în 219 d.Hr.

„Comerciantul suprasolicitat din dinastia Sung, precum și mama epuizată Ming, au apreciat simplul confort și economia unei pastile, a pudrei sau a siropului de plante bine pregătite la fel de mult ca omologul său modern.

Yan Bian Lian, expresia folosită în mod obișnuit atunci când se face referire la aceste Zhong Cheng Yao („Medicamentul chinezesc gata de luat"), poate exprima cel mai bine motivul fundamental al medicamentelor gata de luat în orice tradiție: „Eficacitate, Comoditate, Economie. "10

Rețetele secrete ale familiei (sau companiei) numite medicamente brevetate au fost produse pentru prima dată în dinastia Song (960-1234 d.Hr.) și au fost eliberate de agențiile guvernamentale, cum ar fi Rețetele binevoitoare imperiale din perioada Taiping.11 Mai există puține medicamente brevetate adevărate în farmacia chineză. Multe dintre aceste medicamente au devenit parte din domeniul public, ceea ce face mai adecvată referirea la ele în mod colectiv ca CPM.

„Păstrarea formulelor de medicină chineză ca secrete comerciale a dus la unele pierderi de cunoștințe și experiență acumulate de-a lungul generațiilor. Medicamentele, precum și

suplimentele alimentare sunt supuse reglementărilor și cerințelor de dezvăluire; a devenit din ce în ce mai dificil pentru practicienii din medicina chineză (CM) să-și păstreze rețetele și metodele de tratament ca secrete comerciale. În 1993, guvernul chinez a emis Regulamentul privind protecția medicamentelor tradiționale chinezești care, până în prezent, oferă protecție administrativă anumitor prescripții și procese de fabricație. ”12

Din păcate, există prea multe CPM-uri dubioase pe piața mondială care au fost alterate în diferite moduri, unele conținând medicamente prescrise occidentale, elemente toxice și specii pe cale de dispariție adesea ascunse de consumatorul nebănuit.13 Consumatorii pot găsi în căutarea lor pentru un medicament sigur, natural și eficient consecințe medicale grave și neașteptate. Aceasta este o problemă care merită analizată deopotrivă de către consumatori, practicieni și autoritățile de reglementare.

Imaginile tipice ale „Vestului Sălbatic” al SUA includ cowboy, indieni americani, ferme și viața de frontieră. Cu toate acestea, a existat o altă prezență, mai puțin cunoscută, în Occident: viața imigranților chinezi. Mulți au venit în America căutând viață pe „Muntele de Aur”, perspectiva Americii care fusese creată în China în anii 1800. Potrivit lui Paul Buell, scriind în cartea sa Medicina chineză pe Muntele de Aur:

Când la mijlocul secolului al XIX-lea au început să sosească imigranți chinezi în America, tot felul de medici tradiționali au venit cu ei... medicina chineză bine practicată era adesea superioară practicii occidentale contemporane.14

Imigranții, în majoritate bărbați, și-au lăsat familiile mele pentru aur. Mulți au ajuns să lucreze ca mineri sau alți muncitori. Ei au adus cu ei forma lor tradițională de medicină chineză și medicina lor tradițională pe bază de plante, care includea diferite forme de CPM. Medicina CHM este un sistem foarte evoluat de medicină tradițională care se bazează dintr-o materie medicală compusă din mii de ierburi individuale (ierburile în TCM includ plante, minerale și animale).10,15 CPM-urile ar fi în general considerate un adjuvant la CHM în majoritatea practicilor, deoarece sunt alternative convenabile și bune la decocturile puternice, cu gust amar, adesea folosite în practică. Mulți practicieni, în special în Occident, preferă să folosească ierburi chinezești granulate sau ierburi sub formă de pudră.

P PIATA GLOBALA

Piața CPM-urilor este uriașă. Se estimează că în China există peste 5000 de „medicamente brevetate cu licență”.16 Potrivit China Today, exporturile de CHM la nivel mondial au ajuns la 20 de miliarde de dolari în 2002. Aproximativ 5% din această sumă era ponderea Chinei, iar medicamentele preparate reprezentau mai puțin de o treime din aceasta. În China, celebra fabrică Tong Ren Tang, care exportă cele mai multe CPM-uri în China, a câștigat 14,5 milioane de dolari.17

În afara uriașei „piațe din interiorul Chinei”, interesul și utilizarea în creștere a medicamentelor naturiste la nivel mondial conduc în creștere rapidă a consumului de medicamente preparate. După cum am menționat anterior, această creștere a declanșat

abuzuri și probleme cu etichetarea și siguranța produselor pe care întreaga profesie se străduiește să le contracareze.

Deși medicina și farmacia chineză au început să se răspândească în afara granițelor Chinei în urmă cu aproape 2000 de ani, abia în ultimii 30 de ani a crescut interesul pentru America de Nord. O mare parte din aceasta se datorează călătoriei fostului președinte Richard Nixon în Republica Populară Chineză la începutul anilor 1970 și vizitelor și articolelor ulterioare ale reporterilor, în special cele ale lui James Reston de la New York Times. Creșterea acupuncturii și a practicilor medicale orientale, cum ar fi medicina pe bază de plante, în Statele Unite a fost constantă de atunci.

Rețetele tradiționale de ierburi vrac utilizate în CHM sunt gătite și transformate în supe medicinale, care sunt adesea amare și dificile pentru palatul american. Soluția chineză la această dilemă a fost să crească utilizarea lemnului dulce crud în formulă și să ofere pacientului napolitane de zahăr pentru a ajuta la atenuarea gustului amar, deși majoritatea chinezilor salută gustul amar ca o parte normală a bucătăriei asiatice. Medicamentele preparate oferă o alternativă la preparatele tradiționale. Un număr de companii, în special din Taiwan și California, au început să popularizeze fabricarea și vânzarea formulelor de pudră și tinctură sub formă de plante unice pentru a ajuta la „pune" între forma tradițională și formele preparate, mai gustoase, de medicament. Acest lucru permite medicului să folosească în continuare abordarea tradițională, aceea de a amesteca și ajusta formulele adaptate diagnosticului individual al pacientului. Formulele preparate sunt fixe, desigur, și nu permit nicio ajustare a ingredientelor.

Înainte de mijlocul anilor 1970, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a restricționat importul și vânzarea de medicamente tradiționale de către grupurile etnice. Noile legislații și hotărâri judecătorești de atunci au ridicat aceste restricții, care, împreună cu explozia acupuncturii pe scena sănătății americane, a deschis ușa răspândirii medicamentelor preparate.16

Acum, din cauza acestei creșteri rapide a vânzării și utilizării medicamentelor preparate, problemele cu adulteranții și etichetarea falsă sunt în creștere, în special în California, unde a fost format un grup operativ multi-agenții pentru medicamente pe bază de plante, care implică numeroase agenții guvernamentale din California și federale. Documentele Departamentului de Sănătate din California afirmă că „majoritatea medicamentelor brevetate din Asia importate nu respectă în totalitate legile din California."18 Deși unele dintre aceste încălcări sunt potențial periculoase și pot implica ingrediente toxice și includerea speciilor pe cale de dispariție, multe implică probleme de etichetare, care pot fi adesea rezolvate prin revizuirea etichetării la compania de origine.

P FORMULAȚI ȘI PREPARATE

CPM-urile sunt preparate în numeroase forme diferite. Încă din anul 200 î.Hr., produsele farmaceutice chinezești aveau un nivel surprinzător de sofisticare. Pastilele au fost legate împreună folosind o mare varietate de substanțe animale și umane.18 Caseta 76-1 enumeră

15 dintre cele mai comune forme de doză de CPM. În China, medicamentele preparate sunt produse în fabrici situate în toată țara. Reputația și premiile sunt

CASETA 76-1 Forme de dozare uzuale ale medicamentelor preparate chinezești

Modificat de la Comisia de Farmacopee din RPC. Pharmacopeia of the People's Republic of China (ediția în engleză 1997), vol. 1. Beijing: Chemical Industry Press, 1997: A3-A14; Chen JK, Chen TT. Formule și aplicații din plante chinezești. Efecte farmacologice și cercetare clinică. 2009 City of Industry, CA: Art of Medicine Press, Inc., 2009:16-18.

importante pentru aceste operațiuni din China continentală. Fabrici precum Chongqing Tong Jun Ge Medicine Works din provincia Sichuan, construită în 1908, sunt mândri de produsele lor. Această fabrică produce peste 200 de medicamente în 14 categorii terapeutice.19

Panourile publicitare de pe marginea drumurilor și de pe acoperiș din China laudă beneficiile CPM-urilor „renumite”, precum și afișează premiile pe care diverse formule le-au primit de-a lungul anilor. Longevitatea este o virtute importantă atribuită ierburilor și formulelor specifice din medicina asiatică. Ginseng, în toate speciile și preparatele sale, este cea mai venerată și folosită plantă din China. Căutarea longevității este esențială pentru popularitatea sa, în afară de faptul că este o plantă extrem de utilă și eficientă. O notă secundară interesantă este că specia americană de ginseng, Panax quinquefolius, este exportată în cantități mari în China, doar pentru a fi reambalată și exportată înapoi pe piețele occidentale. Ginsengul american este considerat un ginseng mai blând, mai „de susținere” în acțiune, făcându-l mai potrivit pentru persoanele în vârstă și slabe.

Ginsengurile fac parte din familia plantelor tonice, o clasificare majoră care nu există în farmaciile convenționale occidentale. Cea mai faimoasă fabrică de produse medicinale pe bază de plante din China este Farmacia Tong Ren Tang din Beijing. Farmacia Tong Ren Tang, înființată pentru prima dată în 1669, este administrată de aceeași familie de mai bine de 317 de ani. Medicamentele preparate produse în această fabrică au avut, în general, cea mai înaltă reputație din China, unde fabrica a furnizat medicamente regalității chineze de-a lungul mai multor secole. Actele de control al drogurilor implementate de guvernul chinez în anii 1970 și 1980 au contribuit la garantarea în continuare a controlului calității medicamentelor preparate în China, iar companii precum Tong Ren Tang se mândresc cu respectarea acestor standarde.10

P ADULTERANȚI, SPECII PE PERICOL DE DISTINȚIE ȘI STANDARDE

Problema adulteranților și a speciilor pe cale de dispariție a amenințat din ce în ce mai mult reputația CPM ca fiind sigură și eficientă. Folosirea masivă istorică și în creștere contemporană a acestor produse în Asia și în lume ascunde adesea aceste realități de calitate și etice. Utilizarea osului de tigru, a cornului de rinocer, a vezicii biliare de urs și a calului de mare sunt realități într-un sistem de medicină care se întinde pe secole. Creșterea

gradului de conștientizare a practicienilor care au crescut în acea cultură este sarcina educației de a remodela acea cultură. Traficul de produse ilegale este legat de bani mari, iar separarea dintre această practică și piața legitimă poate fi o provocare. Produsele farmaceutice occidentale își găsesc drumul în produsele „pe plante" ca ingrediente „secrete" care sporesc eficacitatea acțiunilor. Controlul guvernului în țările de origine este un lucru, dar controlul acestui lucru la nivel global, având în vedere corupția pe scară largă și prioritățile conflictuale, este o sarcină dificilă. Întrebarea fundamentală rămâne: „Produsul achiziționat astăzi în supermarketul asiatic sau în magazinul local de produse naturiste nu conține adulteranți și specii pe cale de dispariție?"

Multe medicamente preparate fabricate în afara Chinei continentale nu au aceleași controale de calitate ca și fabricile din China. Fabricile și vânzătorii din China pot fi vizitați și pot fi găsite că au produse de bună calitate determinate a fi sigure și fără adulteranți. În 1975, un preparat pe bază de plante numit Toukuwan a fost fabricat în Hong Kong de către compania farmaceutică Nan-Lien și promovat pe scară largă în Statele Unite ca tratament pentru reumatism și artrită. FDA a interzis importul de Toukuwan după ce a descoperit patru medicamente, inclusiv valium, în preparatul Chuifong. Diverse medicamente eliberate pe bază de rețetă au fost descoperite și în alte medicamente preparate. Jurnalul Asociației Medicale Americane a raportat, de asemenea, patru cazuri de agranulocitoză cauzate de medicamentele preparate în 1975, înainte de interzicerea FDA. Produsul Chuifong a continuat să apară sub diferite denumiri, cum ar fi „plantă miraculoasă" din 1975.20,21 Trebuie să aveți grijă când cumpărați și prescrieți medicamente pe bază de plante preparate și vă recomandăm să folosiți numai producători bine-cunoscuți și de renume.

În cazul în care consumatorii au îndoieli, vă recomandăm să folosiți produse produse la companii americane sau australiene, care de obicei sunt supuse unor standarde de control al calității mult mai mari decât cele din Asia și să consultați întotdeauna practicienii care cercetează originile diferitelor produse pe care le folosesc și le recomandă.

În mai 1994, Traffic USA și World Wildlife Fund au publicat „Prescription for Extinction: Endangered Species and Patented Oriental Medicines in Trade."22 Acest raport a oferit o perspectivă asupra numărului mare de specii pe cale de dispariție utilizate în medicina naturală. Raportul a indicat ce produse și formule tradiționale conțineau specii pe cale de dispariție sau pe cale de dispariție, conform apendicelor I, II și III la Convenția privind comerțul internațional cu specii pe cale de dispariție (CITES) a faunei și florei sălbatice.23

Lu,24, scriind în China Daily, a descris noile reglementări europene în 2004 privind importul de CHM pe piața europeană. El a declarat următoarele:

Directiva reglementează că producătorii care exportă medicamente pe bază de plante pe piața UE trebuie să obțină certificatul GMP (produs bun de fabricație) al uniunii, calitatea produselor trebuie să respecte farmacopeea UE, iar importatorii ar trebui să aibă licențe de import. ... Dar, în general, directiva, care acordă pentru prima dată statutul legal TCM ca medicamente, va aduce beneficii producătorilor chinezi de medicamente pentru a explora piața europeană în viitor. În prezent, majoritatea produselor MTC exportate pe piața UE sunt

în categoria alimente, produse native, produse de sănătate sau ingrediente farmaceutice, în loc de medicamente. Experții din industrie au spus că atunci când un produs TCM este înregistrat ca medicament tradițional pe bază de plante în UE, indică un potențial mare de piață. În primul rând, valoarea de piață a TCM va fi mult crescută în comparație cu a fi vândută ca ingrediente alimentare sau farmaceutice. În al doilea rând, statutul juridic de medicament ar permite TCM să se alăture sistemului de asigurări de spitalizare din țările UE. Recunoașterea și recunoașterea TCM de către UE va ajuta la reducerea posibilului tratament inechitabil al

Medicamente chinezești din alte țări. Între timp, producătorii autohtoni ar trebui să consolideze cercetarea și dezvoltarea, să respingă unele ingrediente care sunt inacceptabile pentru oamenii occidentali și să dezvolte produse pentru a satisface uriașa piață europeană.

Hong Kong, o fortăreață de multă vreme a TCM, în ciuda unei atmosfere restrictive anti-TCM sub dominația britanică, și-a îmbunătățit standardele pentru ierburile chinezești. Consiliul de Medicină Chineză din Hong Kong a fost înființat în 1999 pentru a proteja sănătatea publică și drepturile consumatorilor și pentru a asigura standardul profesional al practicienilor din medicina chineză și comerțul cu medicamente chinezești. Pe site-ul web al consiliului, Shaw16,25 a discutat despre abordarea pioniera pe care a luat-o Australia pentru a crea standarde pentru practicarea și vânzarea CHM-urilor:

În acea țară (Australia), produsele erau fie „cotate", fie „înregistrate. " Produsele enumerate erau de calitate certificată și trebuiau să aibă dovezi de siguranță din literatura de specialitate. Nu s-au putut face afirmații cu privire la eficacitate. Produse înregistrate echivalente cu cele cu licență în Marea Britanie.

Shaw s-a referit, de asemenea, la raportul din 1996 „Către o alegere mai sigură", care a rezultat dintr-o revizuire a practicii MTC în Australia. Raportul a concluzionat că reglementarea CHM-urilor și a practicienilor de acupunctură era necesară și a condus la Legea de reglementare a medicinei chineze din 1999, care a stabilit reglementări statutare pentru astfel de practicieni în statul Victoria. Intenția a fost ca reglementarea să fie introdusă în cele din urmă la scară națională. Shaw a subliniat că acest lucru a fost făcut în beneficiul publicului, nu al practicanților.

Rezumând, Shaw a enumerat cinci elemente pentru îmbunătățirea siguranței CHM:

Cercetare privind eficacitatea și siguranța

Formarea practicienilor

Ierburi de calitate

Monitorizarea efectelor adverse

Reglementare adecvată

De asemenea, pe site-ul web al consiliului se află o listă valoroasă a preocupărilor legate de siguranță ridicate de Anderson20 de la Agenția de Control al Medicamentului din Hong Kong, enumerate după cum urmează:

Lipsa autentificării adecvate

Înlocuirea intenționată sau accidentală

Utilizarea de substanțe toxice și metale grele (de exemplu, disulfură de arsen)

Utilizarea de materiale animale toxice (de exemplu, secreții Bufo)

Utilizarea de medicamente sintetice (de exemplu, corticosteroizi, antiinflamatoare nesteroidiene)

Etichetare inadecvată sau inexactă

P GHID DISPENSAR

CPM servește un număr de scopuri terapeutice diferite în și în afara cabinetului medicului. În primul rând, este cel mai bine prescris în cadrul principiilor prescrierii CHM tradiționale. De exemplu, formulele de curățare a căldurii sau de eliminare a umezelii necesită o anumită înțelegere a filozofiei care stă la baza acestor principii. Dacă CHM-urile sunt doar prescrise în stilul cărții de bucate, atunci reacțiile individuale ale pacientului nu pot fi înțelese și urmărite în mod corespunzător, iar efectul complet al formulelor nu va fi apreciat.

În al doilea rând, CPM poate crește și susține prescrierea tradițională în stilul decoctului. În al treilea rând, CPM este cel mai valoros în prescrierea acută și, în general, se pretează utilizării OTC. Utilizarea OTC este cea mai bună cu contribuția unor practicieni instruiți în medicina chineză. În cazul lui Yin Chiao, descris în cele ce urmează, această formulă eficientă utilizată pe scară largă este prescrisă cel mai adesea la debutul răcelilor. Apoi, există formula numită Chuan Xin Lian (tablete antiinflamatorii Andrographis), care are o eficiență extraordinară în inhibarea infecțiilor bacteriene obișnuite, aproape un „antibiotic din plante."10 Un ultim exemplu de CPM util în prescrierea acută este celebra formulă numită Yunnan Baiyao. Acesta este cel mai important CPM pe care trebuie să-l aveți la îndemână (în funcție de uzul general), acasă și pe drum. Este un medicament de urgență declarat ca fiind util în toate cazurile de vătămare. Semnătura Yunnan Baiyao, așa cum este eliberată în mod tradițional, implică sticle mici de pulbere galbenă cu o pastilă roșie de „urgență" minusculă, despre care se spune că ajută la reînvierea persoanelor rănite grav. Yang și Liang26 l-au descris după cum urmează:

Yunnan Baiyao, care înseamnă literalmente medicament alb Yunnan, miroase ca o plimbare printr-o pădure exotică. Acesta este un indiciu al compoziției sale: aproximativ o duzină de ierburi din flora din sud-vestul provinciei abundente Yunnan - dar exact care ierburi rămâne un secret de stat. Folosit cu succes de mai bine de 80 de ani, Yunnan Baiyao, disponibil acum sub mai multe forme, este un veritabil remediu și o medicină de familie esențială și de încredere în China.

Datorită standardelor îndoielnice ale medicamentelor preparate fabricate în Asia și, în general, în afara Chinei, se sugerează ca practicienii să examineze etichetele produselor din surse necunoscute sau să le evite pe toate împreună. Cu o etichetare corectă, ingredientele medicamentelor preparate ar trebui să fie evidente pentru oricine poate citi numele de plante în limba latină sau chinezească.

În ultimii ani, companiile de medicamente preparate au devenit bine stabilite în Statele Unite. Mai mulți producători de înaltă calitate produc acum formule mai potrivite. Aceste tincturi, pulberi și capsule se bazează de obicei pe formule clasice bine documentate.

REFERINȚE

Medicina traditionala chineza. 20 octombrie 2010. Cotidianul poporului online. http:// english.people.com.cn. Accesat 20.10.2010.

Provocări uriașe pentru China pe piața de peste mări TCM. 4 martie 2010. Cotidianul poporului online. http://english.people.com.cn. Accesat 20.10.2010.

Prezentare generală a medicinei din Asia de Est. http://www. library.tufts.edu/hsl/subjectGuides/pain. Accesat 30.10.2011.

Kaptchuk TJ. Medicina din Asia de Est. Ann Intern Med. 2002;136:374-383.

Cooper EL. Medicina complementară și alternativă, când este riguroasă, poate fi știință. Evid Based Complement Alternat Med. 2004 iunie;1(1):261-264. www.ncbi.nlm. nih.gov/pmc/articles/PMC442104. Accesat 11/01/2010.

Pan SY, Chen SB, Dong HG și colab. Noi perspective asupra cercetării și dezvoltării medicinei chineze pe bază de plante (zhong-yao). Evid Based Complement Alternat Med. 2010;2011:403709.

Consiliul Colegiilor de Acupunctură și Medicină Orientală (CCAOM). http://ccaom. org. Accesat 11/10/2010.

Un ghid al consumatorului pentru acupunctură și medicină asiatică, Departamentul pentru afaceri ale consumatorilor din California. 2008. http:// acupuncture.ca.gov. Accesat 11/01/2010.

Comisia de Farmacopee a RPC. Farmacopeea Republicii Populare Chineze (Ediția în engleză 1997). Vol. 1. Beijing: Chemical Industry Press; 1997:161-162.

Zhu CH. Manual clinic al medicamentelor preparate chinezești. Brookline, MA: Paradigm Publications; 1989:77.

Administrația de Stat de Medicină Tradițională Chineză. Manual avansat de medicina tradițională chineză și farmacologie. Vol. 1. Beijing: New World Press; 1995:139.

Wang X, Chan AW-K. Provocări și strategii de brevetare pentru medicina chineză pe bază de plante. Jurnalul de Medicină Chineză. 16 iulie 2010. http://cmjournal.org. Accesat 11.01.2010.

Departamentul de Sănătate din California. Medicamente brevetate asiatice, întrebări și răspunsuri. Sacramento, CA: Departamentul de Sănătate din California, Filiala pentru Alimente și Medicamente; 1991.

Buell P. Medicina chineză pe muntele de aur: un ghid interpretativ. Seattle: Muzeul Memorial Wing Luke; 1984.

Barlow J, Richardson C. China doctor al lui John Day. Portland, OR: Editura Binford & Mort; 1979.

Medicamente tradiționale chinezești. Piața chineză și oportunitățile internaționale. Londra: Marketing de medicină naturală în colaborare cu Sino European Clinics Limited; 1996.

Li S. Tong Ren Tang devine internațional: un interviu cu Ding Yongling, director general al Beijing Tong Ren Tang International Co, Ltd și director general adjunct al Beijing Tong Ren Tang Group Co, Ltd. China #16 Astăzi, octombrie 2003. www.chinatoday.com.cn. Accesat 27.08.2004.

Statul California, Departamentul Serviciilor de Sănătate. Informații importante pentru vânzătorii de medicamente brevetate din Asia. Sacramento, CA: Statul California, Departamentul Serviciilor de Sănătate; 1991.

Catalog de produse. Chongqing, Sichuan, China: Chongqing Tong Jun Ge Medicine Works; 1985.

Rics CA, Sahud MA. Agranulocitoză cauzată de medicamentele din plante chinezești. JAMA. 1975;23:352-355.

McCaleb R, Blumenthal M. Perlele negre își pierd strălucirea. HerbalGram. 1990;22:4-5:38-39.

Gaski AL, Johnson KA. Prescripție pentru dispariție: specii pe cale de dispariție și medicamente orientale patentate în comerț. Washington, DC: Trafic SUA; 1994.

Secretariatul CITES, documentele convenției. Geneva: Convenția privind comerțul internațional cu specii de faună și floră sălbatice pe cale de dispariție (CITES); septembrie 1997.

Yu L. Reglementarea UE afectează exporturile TCM. China Daily. www.Chinadaily.com.cn. Accesat 07.08.2004.

Consiliul de Medicină Chineză din Hong Kong. Reglementarea medicinei chineze. www. cmchk.org.hk. Accesat 8/12/2004.

Yang J, Liang S. „O farmacie într-o sticlă minusculă”. În: Remedii și medicamente incredibile din China. Beijing: New World Press; 1997:61-67.

Cimicifuga racemosa (Cohosh negru)

Michael T. Murray, ND

Cimicifuga racemosa (familia: Ranunculaceae)

Denumiri uzuale: cohosh negru, macrotys, clopotel, rădăcină de șarpe negru

P DESCRIERE GENERALĂ

Cimicifuga racemosa este o plantă perenă originară din America de Nord, care crește pe dealuri și în păduri la altitudini mai mari din Maine și Ontario până în Wisconsin, Georgia și Missouri. Rizomul mare, târâtor, produce tulpini de până la 9 picioare înălțime. Pliantele ovate sau alungite sunt de 1 până la 6 inci lungime și 4 inci lățime, în timp ce foliolele mai mici sunt ternate, apoi pinnate și uneori chiar mai divizate. Flori mici, albe, fetide cresc în raceme lungi din mai până în august. Rizomul este porțiunea de plantă folosită în scopuri medicinale.

p COMPOZIȚIA CHIMĂ

C. racemosa conține cel puțin trei grupe importante de produse naturale care contribuie la farmacologia sa: glicozide cicloartan triterpenice, cum ar fi acteina și 26-deoxiacteina; esteri fenilpropanoizi; și compuși fenolici, cum ar fi derivații de acid cafeic, inclusiv acidul ferulic și acidul izoferulic (Figurile 77-1 și 77-2).1-3 Rapoartele timpurii au arătat că conținea și fitoestrogenul flavonoid formononetin, dar analizele mai recente au demonstrat că acest compus nu a fost conținut nici în planta brută, nici în extractele standardizate. În acest moment, în ciuda amplelor studii chimice, biologice și clinice, nu au fost determinate nici constituenții activi, nici modul exact de acțiune al cohoshului negru.4 În prezent, standardizarea preparatelor de cimicifuga se bazează pe conținutul de glicozide triterpenice, calculate ca 26-deoxiacteină. Alte glicozide triterpenice importante includ acteina și cimicifugozida (aglicon cimegenol).

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Numele generic cimicifuga provine din latinescul cimex, un bug, și fugo, a alunga, făcând aluzie la utilizarea sa ca vermifug. Nativii americani au folosit rizomi de cimicifuga pentru ameliorarea durerii în timpul menstruației și a nașterii, precum și pentru mușcătura de șarpe. Rizomul C. racemosa a fost listat în Formularul Național din 1936 până în 1950 și în

Farmacopeea SUA din 1820 până în 1936. Medicii eclectici de la începutul secolului al XX-lea au folosit cimicifuga în tulburările ginecologice, precum și durerile reumatoide și mialgice.

Deși utilizarea în Statele Unite a scăzut dramatic între 1950 și 1995, preparatele de cimicifuga au fost utilizate pe scară largă în Europa în aceeași perioadă, în primul rând ca alternativă naturală la terapia de substituție hormonală (HRT) în timpul menopauzei. Această popularitate sa bazat pe dovezi empirice și clinice substanțiale.

p FARMACOLOGIE

Efectele farmacologice primare ale cimicifuga par să se învârte în jurul capacității sale de a avea un impact asupra mecanismelor de reglare endocrină.5-8 În trecut, se credea că această activitate este legată de diferite componente fitoestrogenice ale cimicifuga, formonetina fiind probabil cea mai semnificativă.

TABELUL 77-1 Cimicifuga în tratamentul menopauzei

extracte, precum și rapoarte echivoce privind activitatea fitoestrogenului. Gândirea actuală este că anumite componente ale cimicifuga exercită activitate selectivă a modulatorului receptorului de estrogen (SERM) fără acțiune în uter, dar că efectele benefice apar în unitatea hipotalamo/hipofizară și în os.5,10,11.

Efectul primar al Cimicifugas asupra mecanismelor de reglare endocrine pare a fi rezultatul acțiunilor sinergice complexe ale ingredientelor sale cheie. Dovezile sugerează că acești compuși acționează atât asupra hipotalamusului, cât și asupra centrilor vasomotori pentru a produce beneficii clinice semnificative în menopauză. De exemplu, un studiu pentru a determina acțiunile endocrinologice ale extractului de cimicifuga a implicat tratarea a 110 femei fie cu extract de cimicifuga (furnizează o doză zilnică totală de 8 mg de 27-deoxiacteină), fie cu placebo.8 După 2 luni de tratament, hormonul luteinizant (LH) a scăzut cu 20% în grupul cu cimicifuga comparativ cu grupul placebo. Spre deosebire de estrogeni, cimicifuga nu afectează eliberarea de prolactină și de hormon foliculo-stimulator. Cercetătorii au împărțit apoi extractul în trei tipuri distincte de compuși activi, pe baza capacității lor de a reduce secreția de LH la șobolanii ovariectomizați și de a concura in vitro cu 17-Ş-estradiol pentru situsurile de legare a receptorilor de estrogen, după cum urmează:

Constituenți care nu s-au legat de receptorii de estrogeni, dar au suprimat secreția de LH

Constituenți capabili să se lege de situsurile receptorilor de estrogen și să inhibe secreția de LH

Compuși care s-au legat de receptorii de estrogeni, dar nu au inhibat secreția de LH

Autorii au concluzionat că „efectul de supresie a LH al extractelor de C. racemosa observat la femeile aflate la menopauză și la șobolanii ovariectomizați este cauzat de cel puțin trei compuși diferiți care acționează sinergic".

Aparent, unul dintre efectele farmacologice cheie ale cimicifugasului este inhibarea secreției de LH de către glanda pituitară. Acest efect este realizat în mod egal de componente care se leagă și nu de receptorii de estrogeni. Dacă cimicifuga ar fi imitat pur și simplu efectele estrogenului, cu siguranță ar modifica secreția altor hormoni hipofizari la fel ca estrogenul, dar nu o face. Se pare că creșterea activității dopaminergice este mecanismul responsabil pentru unele dintre aceste efecte centrale asupra simptomelor menopauzei.5,12

Extractele de Cimicifuga par, de asemenea, să exercite unele efecte benefice asupra prevenirii pierderii osoase. Într-un experiment efectuat pe șobolani ovariectomizați, extractul de cimicifuga a crescut expresia colagenului I și a osteocalcinei. În mod similar, alte studii pe animale au demonstrat că extractul de cimicifuga a redus semnificativ parametrii urinari de creștere a metabolismului osos și a pierderii osoase. Efectele la aceste modele animale au fost similare cu raloxifenul, un SERM bine confirmat.

Este important, deși studiile timpurii au raportat un efect estrogenic direct cu cimicifuga, perspectiva actuală este că extractele de etanol și izopropanol de cohosh negru nu conțin formononetină sau alți flavonoizi estrogenici și, prin urmare, nu se leagă de receptorul de estrogen, nu reglează genele dependente de estrogen și nici nu stimulează creșterea in vitro a modelelor de estrogen și dependente de estrogeni, in vitro13, a modelelor animale de estrogeni.

p APLICAȚII CLINICE

Extractele de C. racemosa sunt de departe cele mai utilizate și mai amănunțite alternative naturale la HRT în menopauză. Studiile clinice au arătat că extractele de cimicifuga ameliorează nu numai bufeurile, ci și depresia și atrofia vaginală.5,15-23.

Deși dovezile indică faptul că cimicifuga poate oferi beneficii în alte afecțiuni ginecologice, cum ar fi sindromul premenstrual, amenoreea (atât primară, cât și secundară), dismenoreea, polimenoreea, fibromul uterin și boala fibrochistică a sânilor, aplicarea sa clinică principală este menopauza.22-26.

Menopauza

Într-unul dintre primele studii clinice, un studiu deschis amplu care a implicat 131 de medici și 629 de femei, extractul de cimicifuga (două comprimate de două ori pe zi, care furnizează o doză zilnică de 4 mg 27-deoxiacteină) a produs o îmbunătățire clară a simptomelor menopauzei la peste 80% dintre pacienți în decurs de 6 până la 8 săptămâni, atât simptomele fizice, cât și psihice.

Majoritatea pacienților au raportat beneficii vizibile în decurs de 4 săptămâni de la debutul terapiei cu cimicifuga. După 6 până la 8 săptămâni, rezolvarea completă a simptomelor a fost obținută la un procent mare de pacienți. Cimicifuga a fost bine tolerată, deoarece nu a existat nicio întrerupere a terapiei și doar 7% dintre pacienți au raportat tulburări gastrice tranzitorii ușoare.

Într-unul dintre primele studii dublu-orb, 60 de pacienți au primit extract de cimicifuga (două comprimate de două ori pe zi oferind o doză zilnică de 4 mg 27-deoxiacteină), estrogeni conjugați (0,625 mg/zi) sau diazepam (2 mg/zi) timp de 12 săptămâni. Efectul Cimicifugas asupra ameliorării stării depresive și a anxietății asociate menopauzei a fost cu mult superior fie diazepamului, fie estrogenilor conjugați, așa cum se arată în Tabelul 77-2.

Una dintre cele mai utilizate evaluări în studiile clinice despre menopauză este Indicele de menopauză Kupperman. Această evaluare cantitativă

TABELUL 77-2 Efectul asupra indicelui Kupperman de menopauză al Cimicifuga în comparație cu estrogenii conjugați și diazepamul

a simptomelor menopauzei se realizează prin gradarea severității: sever = 3, moderat = 2, ușoară = 1, inexistent = 0. Simptomele evaluate sunt următoarele:

Bufeuri

Stări depresive

Transpirație abundentă

Senzații de vertij

Tulburări de somn

Pierderea concentrării

Durere de cap

Dureri articulare

Nervozitate/iritabilitate

Palpitații inimii

Rezultatele indicelui de menopauză Kupperman din acest studiu au demonstrat în mod clar superioritatea extractului de cimicifuga față de estrogenii conjugați și diazepam, mai ales când au fost luate în considerare siguranța și efectele secundare.

Într-un alt studiu timpuriu, dublu-orb, 80 de pacienți au primit extract de cimicifuga (două comprimate de două ori pe zi, oferind o doză zilnică de 4 mg 27-deoxiacteină), estrogeni conjugați (0,625 mg/zi) sau placebo timp de 12 săptămâni. estrogeni sau placebo. Numărul de bufeuri experimentate în fiecare zi a scăzut de la o medie de cinci la mai puțin de una în grupul cimicifuga. În comparație, grupul cu estrogeni a scăzut doar de la 5 la 3,5. Și mai impresionant a fost efectul cimicifuga asupra mucoasei vaginale. Deși atât estrogenii conjugați, cât și placebo au produs un efect redus, o creștere dramatică a numărului de celule superficiale a fost observată în grupul cimicifuga.

Într-un studiu dublu-orb pe 110 femei, extractul de cimicifuga (două comprimate de două ori pe zi, care furnizează o doză zilnică de 4 mg 27-deoxiacteină) s-a dovedit că exercită îmbunătățiri semnificative în simptomele menopauzei.8 Pe lângă ameliorarea bufeurilor, cimicifuga a demonstrat încă o dată rezultate impresionante asupra mucoasei vaginale, așa cum a confirmat vaginul.

Într-un studiu, 60 de femei sub 40 de ani, care au avut histerectomii lasând cel puțin un ovar intact, au primit unul dintre următoarele: extract de cimicifuga (două comprimate de două ori pe zi, care furnizează o doză zilnică de 4 mg 27-deoxiacteină), estriol (1 mg/zi), estrogeni conjugați - 25 mg/zi, combinație de estrogeni (1 mg/zi). (Trisequens, un comprimat pe zi).21 Deși terapiile hormonale au produs rezultate mai bune, așa cum a fost determinat de un indice de menopauză Kupperman modificat, cimicifuga a afișat încă efecte semnificative în ameliorarea simptomelor „menopauzei chirurgicale”. Aceste rezultate au indicat că cimicifuga ar putea fi o alternativă potrivită la estrogeni la femeile care suferă de histerectomii parțiale și, eventual, chiar complete.

În cel mai detaliat studiu dublu-orb de până acum, extractul de cimicifuga a fost evaluat pentru efectul său asupra simptomelor menopauzei, metabolismului osos și asupra endometrului, în comparație cu cele ale estrogenului conjugat și placebo. Rezultatele au indicat că extractul de cohosh negru a fost echipotent față de estrogenul conjugat și superior placebo în reducerea plângerilor de menopauză. Atât extractul de cohosh negru, cât și estrogenul conjugat au produs efecte benefice asupra metabolismului osos, dar extractul de

cohosh negru nu a avut niciun efect asupra grosimii endometrului, care a fost crescut semnificativ de estrogenul conjugat. Celulele superficiale vaginale au fost crescute cu cimicifuga și tratament cu estrogen conjugat. Aceste rezultate par să confirme că extractele de cimicifuga conțin substanțe cu activitate SERM (adică, cu efecte dorite la nivelul creierului/hipotalamusului, osului și vaginului, dar fără a exercita efecte uterotrope).

Femeile care sunt tratate cu tamoxifen prezintă cel mai adesea simptome similare menopauzei. Pentru a examina efectul extractului de cimicifuga asupra bufeurilor cauzate de terapia adjuvantă cu tamoxifen la tinerii supraviețuitori ai cancerului de sân în premenopauză, 136 de supraviețuitori ai cancerului de sân (cu vârste cuprinse între 35 și 52 de ani) care au fost tratați cu mastectomie segmentară sau totală, radioterapie și chimioterapie adjuvantă au fost repartizați aleatoriu să primească extract de tamoxifen plus 2 sau tamoxihofen plus 20 mg/zi sau negru. (20 mg/zi).23 Durata tratamentului a fost de 5 ani pentru tamoxifen, conform standardelor internaționale pentru terapiile adjuvante, și de 12 luni pentru extractul de cohosh negru. Urmărirea a inclus evaluare clinică la fiecare 2 luni; scopul principal era înregistrarea numărului și intensității bufeurilor. Rezultatele au indicat că aproape jumătate dintre pacienții care au primit extractul de cohosh negru au fost lipsiți de bufeuri. Doar 24,4% dintre pacienții care au luat extract de cohosh negru au prezentat bufeuri severe, comparativ cu 73,9% dintre femeile care au luat singur tamoxifen.

Într-unul dintre cele mai mari studii, 629 de femei cu plângeri de menopauză au fost văzute de 131 de medici generaliști.27 În acest studiu, încă de la 4 săptămâni după începerea terapiei, a fost observată o îmbunătățire clară a afecțiunilor menopauzei la aproximativ 80% dintre femei. După 6 până la 8 săptămâni, dispariția completă a simptomelor a apărut în aproximativ 50%.

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat, de 3 luni, a fost realizat în China, înrolând 244 de femei aflate la menopauză28. A existat o tendință semnificativă (57,08%) că femeile cărora li s-a administrat Remifemin au răspuns mai bine decât la tibolonă în ceea ce privește echilibrul eficacitate-risc, iar cohoshul negru a fost net superior tibolonului dacă a fost urmărit profilul de siguranță pentru sângerare anormală, îngroșarea endometrului, dureri de sân, secreții vaginale și edem. Studii recente au indicat că cohoshul negru ar putea produce efecte benefice asupra metabolismului osos prin stimularea osteoblastelor, în plus față de un efect slab asupra maturării celulelor vaginale.29,30.

Cinci studii recente nu au arătat niciun efect asupra simptomelor menopauzei cu utilizarea de cohosh negru, inclusiv niciun efect asupra funcției cognitive.31-35 Motive posibile incluse în unele dintre studii au fost utilizarea unui extract alcoolic versus un extract izopropanolic sau problemele de sănătate confuze ale femeilor studiate.

Studiile recente au folosit, de asemenea, studiul combinat de cohosh negru și sunătoare. Într-un studiu, scorul mediu Menopause Rating Scale a scăzut cu 50% în grupul de tratament și 19,6% în grupul placebo.36 Scorul Hamilton Depression Rating Scale a scăzut cu 41,8% în grupul de tratament și 12,7% în grupul placebo. În ambele măsuri, rezultatele

în grupul care a folosit sunătoare și cohosh negru au fost semnificativ superioare celei din grupul placebo.

Un alt cohosh negru/Sf. Proba de sunătoare a fost efectuată la femei coreene în perimenopauză sau postmenopauză.37 Femeilor sănătoase în perimenopauză cu simptome climaterice tipice și care nu au fost tratate cu HRT cel puțin în ultimele 3 luni li s-a administrat un comprimat de 264 mg care conținea 0,364 ml de extract din cohosh negru echivalent cu 1 mg de glicozide terpenice și extract de 804 mg de sunătoare. hipericina. Patruzeci și două de femei din grupul de tratament și 35 de femei din grupul placebo au finalizat studiul. Scorurile medii ale indicelui Kupperman la 4 și 12 săptămâni au fost semnificativ mai mici în grupul de tratament (P <0,002). La sfârșitul studiului, scăderea medie a indicelui Kupperman a fost de 20 de puncte în grupul de tratament și de numai 8,2 puncte în grupul placebo (P <0,001). Uscaciunea vaginala si libidoul scazut au fost doua simptome care nu s-au imbunatatit, dar scorurile medii a bufeurilor au fost semnificativ mai mici la cohosh negru/St. grupul de sunătoare.

În ciuda unor studii care nu demonstrează niciun beneficiu al cohosh-ului negru, constatările colective din studiile cu cohosh-ul negru și dovezile clinice anecdotice pe termen lung despre cohosh-ul negru indică faptul că este cel mai eficient pentru simptomele menopauzei de bufeuri de zi sau noapte, schimbări de dispoziție, tulburări de somn și dureri corporale.

P DOZARE

Doza de cimicifuga se bazează pe conținutul său de 27-deoxiacteină, care servește ca un marker biochimic important pentru a indica efectul terapeutic. Doza de extract de cimicifuga utilizată în majoritatea studiilor clinice a fost de 40 mg de extract izopropanolic de cohosh negru, furnizând 2 mg de 27-deoxiacteină de două ori pe zi. Recomandările de dozare aproximativă folosind alte forme (nestandardizate) de C. racemosa sunt:

Rizom sub formă de pulbere: 1 până la 2 g

Tinctură (1:5): 4 până la 6 ml

Extract fluid (1:1): 3 până la 4 ml (1 linguriță)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1): 250 până la 500 mg

Comisia E germană a recomandat ca tratamentul cu cimicifuga să fie limitat la 6 luni (care este, de asemenea, recomandarea standard pentru HRT); totuși, această recomandare a fost făcută înainte de studii de toxicologie detaliate, discutate în secțiunea următoare, „Toxicologie”. Pe baza datelor disponibile în prezent, cimiciffuga este adecvată pentru utilizarea continuă pe termen lung.

p TOXICOLOGIE

Extractul standardizat de C. racemosa care furnizează 1 mg de 27-deoxiacteină în 40 mg de extract per tabletă este utilizat în Germania din 1956 și are un record de siguranță remarcabil. O analiză cuprinzătoare, care include cercetări preclinice și clinice în populațiile sensibile la estrogen, inclusiv femeile cu risc de cancer de sân și supraviețuitorii cancerului de sân, precum și liniile de celule umane cele mai relevante pentru cancerul de sân, a confirmat acest record de siguranță. Nu s-au raportat vreodată efecte secundare grave.38 Cimicifuga oferă o alternativă naturală adecvată la HRT pentru menopauză, mai ales atunci când HRT este contraindicată (de exemplu, la femeile cu antecedente de cancer, sângerări uterine inexplicabile, boli hepatice și vezicii biliare, pancreatită, endometrioză, fibrom uterin și boală fibrochistică a sânilor).

Deoarece extractul de cimicifuga prezintă o oarecare activitate estrogenică, deși slabă, cercetătorii au căutat să determine efectul Remifemin asupra unei linii de celule tumorale de sân stabilite a cărei creștere in vitro depinde de prezența estrogenilor. Rezultatele acestor experimente nu au arătat efecte stimulatoare, ci mai degrabă efecte inhibitoare, precum și capacitatea de a promova apoptoza în aceste celule.

Studii detaliate de toxicologie au fost efectuate și pe extractele de cohosh negru. Nu au fost observate efecte secundare teratogene, mutagene sau carcinogene. Doza fără efect într-un studiu de toxicitate pe termen lung de 6 luni la șobolani a fost de 1800 mg/kg greutate corporală - de aproximativ 90 de ori doza terapeutică.41 Un studiu toxicologic de 6 luni la șobolani este comparabil cu un timp nelimitat de tratament la om.

În sfârșit, în 2008, Comitetul de experți al Consiliului de experți al Farmacopeei din SUA a efectuat o revizuire actualizată a informațiilor de siguranță pentru cohosh negru.42 Agențiile de reglementare din Australia, Canada și Europa au publicat declarații și linii directoare cu privire la potențiala asociere dintre produsele din cohosh negru și hepatotoxicitate. Comitetul a analizat rapoarte de cazuri clinice umane, rapoarte de evenimente adverse, date despre animale și toxicologice, utilizări istorice și statutul de reglementare. Au fost analizate treizeci de rapoarte privind utilizarea cohoshului negru și posibile leziuni hepatice. Toate rapoartele de afectare a ficatului au fost considerate a fi posibil cauzate de cohosh negru și niciuna nu a fost probabilă sau sigură. Niciuna dintre informațiile toxicologice sau farmacocinetice ale animalelor nu a evidențiat informații adverse despre cohosh negru. Comitetul a stabilit că legătura dintre cohosh negru și rapoartele de afectare a ficatului era slabă și „nu are o anumită cauzalitate". Ei au citat informații incomplete despre caz, produse necunoscute, variabile de confuzie (de exemplu, consumul de alcool sau medicamente concomitente), factori de risc preexistenți pentru leziuni hepatice și nici date despre animale sau date farmacologice care să indice un mecanism de acțiune care ar cauza o îngrijorare. În ciuda acestor limitări, creșterea numărului de rapoarte între 2002 și prezent a dus la recomandarea comitetului ca produsele de cohosh negru să aibă o etichetă cu o mențiune de avertizare, ceea ce reprezintă o modificare față de decizia anterioară a Comitetului de experți.42

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Există îngrijorarea că cohosh negru ar putea dăuna ficatului. Luarea cohosh negru împreună cu medicamente care ar putea dăuna și ficatului necesită o monitorizare adecvată.

REFERINȚE

Chen SN, Fabricant DS, Lu ZZ, et al. Cimiracemates AD, esteri fenilpropanoizi din rizomii Cimicifuga racemosa. Fitochimie. 2002;61:409-413.

Li WK, Chen SN, Fabricant D și colab. Analiza cromatografică lichidă de înaltă performanță a constituenților de cohosh negru (Cimicifuga racemosa) cu împrăștiere a luminii prin evaporare în linie și detectarea matricei de fotodiode. Anal Chim Acta. 2002;471:61-75.

Shao Y, Harris A, Wang M și colab. Glicozide triterpenice din Cimicifuga racemosa. J Nat Prod. 2000;63:905-910.

Kennelly EJ, Baggett S, Nuntanakorn P, et al. Analiza a treisprezece populații de cohosh negru pentru formononetin. Fitomedicina. 2002;9:461-467.

Borrelli F, Izzo AA, Ernst E. Efectele farmacologice ale Cimicifuga racemosa. Life Sci. 2003;73:1215-1229.

Jarry H, Harnischfeger G. Efectele endocrine ale constituenților Cimicifuga racemosa. 1. Efectul asupra nivelului seric al hormonilor hipofizari la șobolani ovariectomizați. Planta Med. 1985;1:46-49.

Jarry H, Harnischfeger G, Duker E. Efectele endocrine ale constituenților Cimicifuga racemosa. 2. Legarea in vitro a constituenților de receptorii de estrogeni. Planta Med. 1985;4:316-319: [germană].

Duker EM, Kopnski L, Jarry H, și colab. Efectele extractelor din Cimicifuga racemosa asupra eliberării de gonadotropină la femeile aflate la menopauză și la șobolanii ovariectomizați. Planta Med. 1991;57:420-424.

Miksicek RJ. Flavonoidele plantelor care apar frecvent au activitate estrogenică. Mol Pharmacol. 1993;44:37-43.

Seidlova-Wuttke D, Hesse O, Jarry H, et al. Dovezi pentru activitatea modulatorului selectiv al receptorului de estrogen într-un extract de cohosh negru (Cimicifuga racemosa): comparație cu estradiol-17beta. Eur J Endocrinol. 2003;149:351-362.

Nisslein T, Freudenstein J. Efectele unui extract izopropanolic de Cimicifuga racemosa asupra legăturilor încrucișate urinare și alți parametri ai calității osului într-un model de osteoporoză de șobolan ovariectomizat. J Bone Miner Metab. 2003;21:370-376.

Jarry H, Metten M, Spengler B și colab.

Efectele in vitro ale extractului de Cimicifuga racemosa BNO 1055. Maturitas.

2003;44:S31-S38.

Mahady GB. Cohoshul negru este estrogenic? Nutr Rev. 2003;61:183-186.

Zierau O, Bodinet C, Kolba S, et al. Activitățile antiestrogenice ale extractelor de Cimicifuga racemosa. J Steroid Biochem Mol Biol. 2002;80:125-130.

Kligler B. Cohosh negru. Sunt un medic de familie. 2003;68:114-116.

Borrelli F, Ernst E. Cimicifuga racemosa: o revizuire sistematică a eficacității sale clinice. Eur J Clin Pharmacol. 2002;58:235-241.

McKenna DJ, Jones K, Humphrey S și colab. Cohosh negru: eficacitate, siguranță și utilizare în aplicații clinice și preclinice. Altern Ther Health Med. 2001;7:93-100.

Stolze H. O alternativă pentru tratarea plângerilor de menopauză. Ginecologie. 1982;3:14-19.

Warnecke G. Influențarea simptomelor menopauzei cu un agent fitoterapeutic. Med Welt. 1985;36:871-874.

Stoll W. Phytopharmacon influențează epiteliul vaginal atrofic. Studiu dublu-orb — Cimicifuga vs. substanțe estrogenice. Therapeuticum. 1987;1:23-31.

Lehmann-Willenbrock E, Riedel HH. Studii clinice și endocrinologice ale tratamentului manifestărilor insuficienței ovariene în urma histerectomiei cu anexe intacte. Zentralbl Gynakol. 1988;110:611-618: [germană].

Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Gorkow C. Preparatul Cimicifuga BNO 1055 vs. estrogeni conjugați într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo: efecte asupra simptomelor menopauzei și a markerilor osoși. Maturitas. 2003;44:S67-S77.

Hernandez Munoz G, Pluchino S. Cimicifuga racemosa pentru tratamentul bufeurilor la femeile care supraviețuiesc cancerului de sân. Maturitas. 2003;44:S59-S65.

Bruker A. Eseu asupra fitoterapiei tulburărilor hormonale la femei. Med Welt. 1960;44:2331-2333.

Schildge E. Eseu despre tratamentul schimbărilor de dispoziție premenstruale și menopauzei și al stărilor depresive. Rigelh Biol Umsch. 1964;19:18-22.

Gorlich N. Tratamentul tulburărilor ovariene în practica generală. Arztl Prax. 1962;14: 1742-1743.

Stolze H. O alternativă pentru a trata simptomele menopauzei cu un agent fitoterapeutic. Med Welt. 1985;36:871-874.

Bai W, Henneicke-von Zepelin H, Wang S, și colab. Eficacitatea și tolerabilitatea unui medicament care conține un extract izopropanolic de cohosh negru la femeile chineze cu simptome de menopauză: studiu randomizat, dublu-orb, controlat în paralel versus tibolonă. Maturitas. 2007;58:31-41.

Wuttke W, Gorkow C, Seidlova-Wuttke D. Efectele cohoshului negru asupra turnover-ului osos, mucoasei vaginale și a diverșilor parametri sanguini la femeile în postmenopauză: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo și controlat cu estrogeni conjugați. Menopauza. 2006;13:185-196.

Spangler L, Newton K, Grothaus L și colab. Efectele terapiilor cu cohosh negru asupra lipidelor, fibrinogenului, glucozei și insulinei. Maturitas. 2007;57:195-204.

Pockaj B, Gallagher JG, Loprinzi CL, et al. Studiu încrucișat de fază III, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu cohosh negru în gestionarea bufeurilor: NCCTG Trial NO1CC1. J Clin Oncol. 2006;24:2836-2841.

Reed S, Newton K, LaCroix A, et al. Constatări ale hormonilor vaginali, endometriali și de reproducere: studiu randomizat, controlat cu placebo, cu cohosh negru, ierburi multibotanice și soia alimentară pentru simptomele vasomotorii: Studiul Herbal Alternatives for Menopause (HALT). Menopauza. 2008;15:51-58.

Van der Sluijs C, Bensoussan A, Change S, et al. Un studiu randomizat controlat cu placebo privind eficacitatea unei formule pe bază de plante pentru a atenua simptomele vasomotorii menopauzei. Menopauza. 2009;16:336-344.

Geller S, Shulman L, van Breemen R,

et al. Siguranța și eficacitatea cohoshului negru și a trifoiului roșu pentru gestionarea simptomelor vasomotorii: un studiu controlat randomizat. Menopauza. 2009;16:1156-1166.

Maki P, Rubin L, Fornelli D, et al. Efectele plantelor botanice și ale terapiei hormonale combinate asupra cogniției la femeile aflate în postmenopauză. Menopauza. 2009;16:1167-1177.

Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ și colab. Cohosh negru și sunătoare pentru plângerile climaterice. Obstet Gynecol. 2006;107:247-255.

Chung D, Kim H, Park K și colab. Cohosh negru și sunătoare (GYNO-Plus) pentru simptomele climaterice. Yonsei Med J. 2007;48:289-294.

Dog TL, Powell KL, Weisman SM. Evaluarea critică a siguranței Cimicifuga racemosa în ameliorarea simptomelor menopauzei. Menopauza. 2003;10:299-313.

Hostanska K, Nisslein T, Freudenstein J, și colab. Extractul de Cimicifuga racemosa inhibă proliferarea liniilor celulare de carcinom mamar uman pozitiv și negativ pentru receptorul de estrogen prin inducerea apoptozei. Tratament pentru cancerul de sân. 2004;84:151-160.

Nesselhut T, Borth S, Kuhn W. Influența extractelor de Cimicifuga racemosa cu activitate asemănătoare estrogenului asupra proliferării in vitro a celulelor de carcinom mamar. Arch Gynecol Obstet. 1993;254:817-818.

Korn WD. Studiu de toxicitate orală de șase luni cu granulat de Remifemin la șobolani, urmat de o perioadă de recuperare de 8 săptămâni. Hanovra, Germania: International Bioresearch; 1991.

Mahady G, Low Dog T, Barrett M, et al. Revizuirea Farmacopeei Statelor Unite a rapoartelor de caz de cohosh negru de hepatotoxicitate. Menopauza. 2008;15:628-638.

Citicolina (CDP-Colina)

Irfan Qureshi, ND, John R. Endres, ND și Alexander G. Schauss, dr., FACN

P INTRODUCERE

Citicolina (citidin difosfocolină) este o mononucleotidă compusă din riboză, citozină, pirofosfat și colină. Ca compus endogen, citicolina este un intermediar esențial în sinteza fosfolipidelor structurale ale membranei celulare, iar formarea sa este etapa de limitare a vitezei în sinteza fosfatidilcolinei.

Citicolina este, de asemenea, o sursă exogenă pentru sinteza acetilcolinei, un neurotransmițător cheie și un membru al grupului de molecule care joacă roluri importante în metabolismul celular cunoscut sub numele de nucleotide.1

Identificată pentru prima dată în 1955 de Kennedy și colab.2 și sintetizată în 1956, citicolina a fost studiată în Europa, Japonia și Statele Unite de câteva decenii. Este disponibil pe scară largă ca medicament aprobat pentru tratamentul tulburărilor neurologice în multe țări și este vândut ca supliment alimentar în Statele Unite.

Citicolină versus colină

Colina este o componentă a dietei și este produsă în creier, deși în cantități mici. Datorită producției sale endogene scăzute, este considerat un nutrient esențial și clasificat cu complexul de vitamine B. Joacă mai multe roluri esențiale în fiziologia umană, inclusiv îmbunătățirea integrității structurale și semnalizarea membranelor celulare, sprijinirea sintezei acetilcolinei și sinteza betainei, un donator de metil.3

Atunci când este administrată pe cale orală, citicolina este hidrolizată în tractul intestinal și în circulație pentru a forma colină și citidină, care este nucleozidul citozinei. Citicolina oferă creierului o sursă de colină și citidină, care sunt utilizate eficient în ciclul Kennedy pentru a genera fosfolipide. Deși colina singură este utilizată de preferință pentru sinteza acetilcolinei, citidina este utilizată foarte eficient în creier pentru sinteza diferitelor nucleotide (Figura 78-1). Studiile asupra liniilor celulare neuronale au arătat că administrarea de citidină a crescut încorporarea colinei în fosfatidilcolină membranară.4

În ceea ce privește siguranța, colina este o substanță cu un nivel scăzut de îngrijorare toxicologică. Administrarea de colină cu citidină, sub formă de citicolină, scade indicele de toxicitate de douăzeci de ori.5 În plus, administrarea de citicolină este semnificativ diferită de administrarea de colină în cazurile de ischemie cerebrală cauzată de accident vascular cerebral și alte afecțiuni. Efectele terapeutice ale Citicolinei în astfel de condiții provin din capacitatea sa de a: (1) crește sinteza fosfatidilcolinei, componenta primară a membranelor neuronale; (2) intensifică sinteza acetilcolinei, ameliorând simptomele rezultate din pierderea ischemică a neuronilor colinergici; (3) promovează sinteza altor câteva fosfolipide membranare, inclusiv fosfatidiletanolamina și fosfatidilserina, conducând la repararea și regenerarea axonilor și a sinapselor; și (4) împiedică acumularea de acizi grași liberi și generarea de radicali liberi la locul ischemiei, prevenind astfel inițierea unei cascade proinflamatorii de evenimente.5

p BIODISPONIBILITATE/FARMACOCINETICĂ

Farmacocinetica unei doze orale de citicolină marcată cu 14C a fost studiată la om. Administrarea unei singure doze de 300 mg la adulți sănătoși s-a dovedit a avea o absorbție aproape completă, cu mai puțin de 1% din compusul marcat găsit în fecale după o perioadă de colectare de 5 zile. Absorbția citicolinei a dat naștere la

H3C

CH3

eu

CH3

O

O

O

O -OH

I Citicoline~|

CH3

NH2

eu Colina~|

FIGURA 78-1 Structuri chimice ale citicolinei și colinei.

FIGURA 78-2 Căi metabolice majore pentru citicolină. Modificat de la Weiss GB. Metabolismul și acțiunile CDP-colinei ca compus endogen și administrat exogen ca citicolină. Life Sci. 1995;56(9):637-60.

două vârfuri cromatografice ale concentrațiilor de radioactivitate în plasmă, primul la 1 oră și al doilea, un vârf mai mare la 24 de ore după dozare. S-a descoperit că principala cale de excreție este prin dioxid de carbon respirator, excreția semnificativă având loc și prin urină (Figura 78-2). După 5 zile, 16% din doza administrată a fost recuperată, ceea ce sugerează că restul a fost încorporat în țesuturi sau a fost disponibil pentru căi biosintetice și biodegradative.6

Un studiu de farmacocinetică la șobolani folosind citicolină marcată cu 14C-metil a confirmat absorbția aproape completă cu administrarea orală, biodisponibilitatea orală calculată fiind de aproximativ 92% din cea obținută prin dozarea intravenoasă (IV). Absorbția a fost clasificată ca lentă și completă cu niveluri sanguine susținute, cea mai mare fiind la aproximativ 5,5 ore după administrare. Marcarea radioactivă a constatat că citicolina și metaboliții săi sunt larg distribuite în țesuturi, inclusiv distribuția metaboliților la creier, confirmând capacitatea acestora de a participa la sinteza fosfolipidelor.7

Un studiu de confirmare, folosind din nou citicolina marcată radio la șobolani, a constatat că 62,8% din radioactivitatea totală a fost distribuită în țesutul cerebral sub formă de fosfolipide, inclusiv fosfatidilcolina și sfingomielina. Aceste rezultate au sugerat că metaboliții citicolinei administrați oral erau disponibili în creier pentru resinteza citicolinei endogene.8 Deși doar un mic procent din doza totală de citicolină traversează bariera hematoencefalică sub formă de colină și citidină, utilizarea acestor precursori în țesutul cerebral pentru biosinteza fosfolipidelor este extrem de eficientă.

p MECANISM DE ACȚIUNE

Citicolina are mai multe mecanisme importante de acțiune, ceea ce duce la o gamă largă de efecte benefice asupra funcției neurologice. În ischemia cerebrală, citicolina acționează în primul rând prin creșterea sintezei fosfatidilcolinei, fosfolipidul primar al membranei neuronale și prin creșterea producției de acetilcolină. Administrarea orală de citicolină crește nivelurile plasmatice de colină și citidină, care sunt elemente de bază folosite pentru a restabili integritatea membranei neuronale.5

Interesant, citicolina pare să aibă efecte diferențiate asupra sintezei fosfatidilcolinei la adulții mai tineri față de adulții în vârstă. Fosfatidilcolina este un compus esențial pentru integritatea și repararea membranei celulare. În mod normal, este redusă în membranele celulelor creierului ca urmare a îmbătrânirii. Un studiu care a folosit spectroscopie de rezonanță magnetică a proteinelor pentru a măsura concentrațiile din creier ale compușilor care conțin colină citosolică înainte și după o singură doză orală de citicolină a constatat că rezonanța colinei în creierul persoanelor mai tinere a crescut, în timp ce a scăzut la subiecții mai în vârstă. S-a presupus că componenta citidină a citicolinei a îmbunătățit încorporarea colinei cerebrale în fosfatidilcolina din membrana celulelor neuronale la subiecții mai în vârstă, ceea ce a dus la scăderea.9

Capacitatea citicolinei de a stimula sinteza fosfolipidelor din creier la oameni a fost susținută în continuare de studiile care arată că subiecții sănătoși care consumau 500 mg/zi pe cale orală timp de 6 săptămâni (administrat ca Cognizin citicolină) au avut niveluri crescute de fosfodiesteri în țesutul cerebral, cum ar fi glicerofosfocolină și glicerofosfocolină și glicerofosforamina, fosfofosfată, sub formă de refosfat magnetic. spectroscopie. Aceste descoperiri au susținut capacitatea citicolinei de a crește sinteza fosfatidilcolinei.10 Constatările dintr-un studiu efectuat pe adulți sănătoși de vârstă mijlocie au confirmat aceste rezultate, dar au sugerat că creșterea metaboliților de fosfor atribuiți aportului de citicolină a fost specific regional, lobul frontal fiind locul preferat de depunere, în cele din urmă îmbunătățind energia fosfoliilor frontale și îmbunătățirea returului energetic al membranei. Această zonă a creierului contribuie la funcția de memorie prin susținerea vigilenței, a atenției și a capacității de memorie de lucru și prin reducerea oboselii mentale. Deoarece efectul citicolinei a fost cel mai proeminent în această regiune a creierului, aceasta este o explicație probabilă pentru beneficiul clinic al funcției cognitive îmbunătățite.11

Citicolina poate beneficia și mai mult pacienților care se confruntă cu ischemie prin scăderea acumulării de acizi grași liberi la locul leziunii, care apare ca urmare a leziunii și a morții celulelor neuronale. La scurt timp după inițierea ischemiei, există o creștere semnificativă a acidului arahidonic proinflamator, a glicerinelor și a acizilor grași liberi, cauzată de defalcarea membranelor neuronale. Metaboliții toxici, precum și prostaglandinele, tromboxanii și radicalii liberi se pot acumula, ceea ce duce la daune suplimentare. Studiile pe animale au arătat că administrarea intracerebrală a citicolinei înainte de inducerea ischemiei a redus creșterea acizilor grași liberi, a acidului arahidonic și a altor metaboliți toxici, atenuând deteriorarea radicalilor liberi și restabilind funcția membranei.5

Unele dovezi indică capacitatea citicolinei de a normaliza modelele de eliberare a neurotransmițătorilor. În condiții de hipoxie cerebrală, care există în ischemie, eliberarea de norepinefrină poate scădea, în timp ce eliberarea de dopamină poate crește. În mai multe modele animale, sa demonstrat că citicolina inhibă afectarea eliberării neurotransmițătorilor în condiții hipoxice. În plus, administrarea de citicolină la șobolani ținuți într-o stare hipoxică cronică a redus deteriorările comportamentale și a crescut timpul de supraviețuire. Studii suplimentare au descoperit că citicolina a putut crește dilatarea vaselor de sânge la animalele cu leziuni ale microcirculației cerebrale, crescând semnificativ fluxul sanguin cerebral.4

Citicolina prezintă efecte de restaurare neuronale, probabil prin acțiunea asupra sistemului dopaminergic al sistemului nervos central. S-a demonstrat că șobolanii cu leziuni de substanță neagră regenerează celulele nervoase după tratamentul cu citicolină, indicând efectul său protector în această regiune. Studii suplimentare au constatat că administrarea de citicolină la șobolani a crescut sinteza dopaminei striatale. Mai multe alte investigații pe modele animale au adus dovezi ale capacității citicolinei de a îmbunătăți căile sintetice dopaminergice.4 Acesta a fost rezultatul activării tirozinhidroxilazei și inhibării recaptării dopaminei, care este legată de activitatea citicolinei pe căile sintetice ale fosfolipidelor. De asemenea, se știe că citicolina are efecte asupra serotoninei și norepinefrinei.12 Studiile la șobolani au arătat că citicolina a îmbunătățit capacitatea de învățare și memorie și a îmbunătățit performanța motrică și coordonarea la șobolanii în vârstă. Aceste constatări au oferit dovezi suplimentare pentru activitatea colinergică a citicolinei.13

Mecanisme suplimentare ale efectelor neuroprotective ale citicolinei au fost evidențiate în cercetările recente. Studiile au sugerat că citicolina a îmbunătățit conservarea unei componente interne a membranei mitocondriale cunoscută sub numele de cardiolipină, care este importantă pentru păstrarea funcției mitocondriale. Citicolina a facilitat conservarea sfingomielinei, care promovează transducția semnalului în celulele nervoase. Citicolina a prezentat efecte antioxidante directe, deoarece cercetările au arătat că are capacitatea de a stimula sinteza glutationului și activitatea enzimei glutation reductază. În plus, citicolina atenuează peroxidarea lipidelor. Aceste efecte în aval pot fi atribuite funcției mai mari a citicolinei de atenuare a activării fosfolipazei A2, reducând astfel inflamația în țesuturile neuronale și în general.14 S-a demonstrat că citicolina are efecte supresoare directe ale radicalilor liberi, așa cum s-a observat în modelele animale de ischemie cerebrală tranzitorie, în care citicolina a avut un efect supresor asupra generării radicalilor hidroxil15.

Citicolina poate avea un impact semnificativ asupra activității de remodelare a creierului. Într-un model animal, tratamentul cu citicolină a crescut semnificativ lungimea și punctele de ramificare ale dendritelor, ceea ce a condus la o eficiență crescută a procesării informațiilor senzoriale.16 Acest mecanism de activitate ar putea reprezenta o parte semnificativă a funcțiilor neurorestauratoare ale citicolinei.

p APLICAȚII CLINICE

Învățare și memorie

Experimentele la animale și la oameni au oferit dovezi ale capacității citicolinei de a promova procese cognitive importante, inclusiv capacitatea de învățare și funcțiile de memorie. Studiile clinice care evaluează administrarea de citicolină pentru îmbunătățirea cognitivă au fost efectuate de câteva decenii. O revizuire a studiilor care utilizează citicolina ca tratament pentru modificările senile ale memoriei în 1991 a găsit beneficii semnificative la pacienții cu insuficiență cerebrală și boală cerebrovasculară cronică.17

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a fost întreprins pentru a evalua efectele suplimentării cu citicolină asupra funcției memoriei verbale la 95 de subiecți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 50 și 85 de ani (47 femei și 48 bărbați) cărora li sa administrat citicolină (500 mg oral de două ori pe zi) sau placebo timp de 3 luni. Subiecții studiului au fost bine educați (în medie, 14,3 ani de studii). Testarea de bază a inclus un test de evaluare a memoriei logice, care a fost folosit pentru a clasifica pe cei cu amintiri relativ ineficiente. La sfârșitul studiului inițial, 32 de indivizi (16 din grupul cu citicolină și 16 din grupul placebo) din acest grup au fost recrutați pentru a participa la un studiu încrucișat de urmărire. Studiul inițial a constatat că citicolina a îmbunătățit reamintirea întârziată doar pentru cei cu memorie relativ ineficientă la începutul studiului. În studiul încrucișat de urmărire, doza de citicolină a fost crescută la 2000 mg/zi. În acest subgrup, doza mai mare de citicolină a îmbunătățit memoria logică imediată și întârziată.18

Un studiu încrucișat deschis, constând din 24 de persoane vârstnice fără demență, dar cu afectare demonstrabilă a memoriei (evaluată prin comparație cu 24 de subiecți de control tineri sănătoși), a arătat că citicolină orală (500, 1000 sau 300 mg/zi combinată cu nimodipină [90 mg/zi]) a redus semnificativ performanța cu o eroare de memorie îmbunătățită prin performanța tratamentului fără dovezi. scoruri la sarcinile de reamintire a cuvintelor, amintirea imediată a obiectelor și retragerea întârziată a obiectelor.19

Boala Alzheimer și demența

Suplimentarea cu citicolină a fost bine studiată în boala Alzheimer și demența vasculară. Un studiu pe 19 pacienți (vârsta medie 66,21 ± 1,48 ani) cărora li s-a administrat citicolină pe cale orală la o doză de 1000 mg/zi timp de 30 de zile a constatat îmbunătățiri semnificative ale funcției cognitive la subgrupul de pacienți cu debut precoce al bolii Alzheimer și o tendință de creștere a funcției cognitive în grupul general, așa cum este evaluată prin cartografierea electrică a creierului. Datele spectrale ale creierului au oferit o indicație că creierul pacienților cu Alzheimer cu debut precoce a prezentat leziuni mai mari decât cele ale pacienților cu Alzheimer cu debut tardiv, în timp ce ambele grupuri au avut același grad de afectare cognitivă. S-a postulat că efectele terapeutice ale citicolinei ar putea fi mediate de o îmbunătățire a transmiterii neuronale colinergice, activarea mecanismelor de reparare pentru întinerirea membranelor neuronale, un efect de reglare asupra parametrilor asociați cu fluxul sanguin și circulația, precum și reglarea mai multor răspunsuri imunologice, care, dacă nu sunt controlate, ar duce la disfuncție neuronală potențială și moarte celulară.

În studii ulterioare, administrarea orală de citicolină (1000 mg/zi) la 20 de pacienți (interval de vârstă 57 până la 78 de ani) cu boală Alzheimer cu debut precoce sau tardiv a dus la îmbunătățiri ale funcției mentale, în special la grupul cu debut precoce. Acest tratament de 1 lună cu citicolină a dus la o viteză crescută a fluxului sanguin de la măsurile inițiale (evaluate prin ultrasunete Doppler transcranian) în artera cerebrală mijlocie, care s-a constatat că scade odată cu vârsta, ducând posibil la modificări neuropatologice. Efectele colinergice ale Citicolinei și influența asupra producției de citokine ar putea explica, de asemenea, parțial beneficiile acesteia.21

Cercetătorii au investigat efectele de reglementare ale citicolinei asupra nivelurilor de histamină din sânge. Alterările sistemului histaminic sunt prezente în boala Alzheimer, deoarece s-au găsit niveluri ridicate în mai multe regiuni ale sistemului nervos central, lichidul cefalorahidian și ser. Histamina poate participa, de asemenea, la procesul de îmbătrânire, cu modificări legate de histamină raportate în mai multe țesuturi diferite, inclusiv în sistemul nervos central. Într-un studiu, la 14 persoane cu boala Alzheimer (7 cu debut precoce, 7 cu debut tardiv) li sa administrat citicolină (1000 mg/zi timp de 30 de zile). Măsurătorile histaminei din sânge au fost efectuate la momentul inițial, la 2 ore după administrarea primei doze și după 30 de zile de tratament cu citicolină. Toți participanții au experimentat o reducere acută a nivelurilor de histamină din sânge; după 30 de zile, pacienții cu debut precoce cu Alzheimer au observat o scădere a nivelurilor sanguine de histamină de aproximativ 55% în comparație cu valoarea inițială, în timp ce persoanele cu debut tardiv au observat o scădere cu 45%. Pacienții cu debut precoce au avut în mod clar niveluri inițiale mai mari de histamină decât pacienții cu debut tardiv. Reducerea exceselor endogene de histamină poate sprijini funcția cognitivă, deoarece nivelurile excesive de histamină au fost implicate în evenimentele etiopatogene din boala Alzheimer.22

Efectele administrării citicolinei (1000 mg/zi pe cale orală timp de 3 luni) au fost evaluate într-un studiu efectuat la pacienți cu demență senilă (boala Alzheimer și demență multi-infarct) pentru a elucida dacă nutrientul a fost capabil să restabilească funcția imună și să îmbunătățească parametrii mentali. Studiul a constat din patru grupuri: subiecți de control (n = 8), subiecți cu debut precoce cu Alzheimer (n = 11), subiecți cu debut tardiv (n = 7) și subiecți cu demență multi-infarct (n = 10). După 3 luni de tratament, suplimentarea cu citicolină a îmbunătățit performanța mentală în toate grupurile (inclusiv martorii), așa cum a fost evaluat de mai multe instrumente standard de evaluare (inclusiv Mini-Mental State Examination și Hamilton Rating Scale for Depression). Pacienții cu Alzheimer cu debut precoce au prezentat niveluri crescute de interleukină-1 j la momentul inițial. Administrarea de Citicoline a normalizat aceste niveluri în grupul cu debut precoce al bolii Alzheimer. Cercetătorii au concluzionat că citicolina a arătat beneficii la pacienții cu demență senilă ca tratament restaurator și paliativ, îmbunătățind factorii de risc vascular, stabilizând funcția imună și îmbunătățind performanța mentală.23 Studii ulterioare au coroborat aceste efecte ale citicolinei.24

Citicolina a fost studiată în continuare într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat, la 30 de pacienți cu boală Alzheimer genotipată cu apolipoproteină-E (Apo-E).

Toți cei 30 de participanți au fost clasificați ca având demență ușoară până la moderată. Citicolina (1000 mg/zi oral) sau placebo au fost administrate zilnic timp de 12 săptămâni, iar eficacitatea sa a fost evaluată în continuare pe baza genotipului Apo-E al fiecăruia dintre indivizi. Dezvoltarea anumitor simptome ale bolii Alzheimer este corelată cu diferite genotipuri Apo-E. Rezultatele studiului au arătat că impresia clinică bazată pe interviu asupra scorurilor de schimbare s-a înrăutățit semnificativ în grupul placebo, în timp ce a fost observată o tendință clară de îmbunătățire în grupul cu citicolină. La acei indivizi care poartă alela s4 a Apo-E (Apo-E4), sa constatat că citicolina induce îmbunătățiri semnificative asupra subscalei funcției cognitive a scalei de evaluare a bolii Alzheimer. În plus, s-au găsit îmbunătățiri semnificative statistic în scorurile scalei de evaluare a bolii Alzheimer cu administrarea de citicolină la subgrupul de pacienți cu Apo-E4 cu deteriorare cognitivă ușoară (așa cum a fost evaluat prin scorurile Global Deterioration Scale mai mici de 5). O creștere generală a vitezei fluxului sanguin cerebral a fost observată și cu citicolină în comparație cu placebo, în timp ce modificări benefice au fost observate în continuare în activitatea bioelectrică a creierului.25

Boala Parkinson

Citicolina poate beneficia, de asemenea, persoanelor cu boala Parkinson. Citicolina a fost administrată prin injecție intramusculară (IM) la 20 de pacienți (cu vârsta cuprinsă între 52 și 76 de ani) la o doză de 1000 mg/zi timp de 15 zile, urmată de 500 mg/zi pentru o perioadă suplimentară de 15 zile. (Toți acești pacienți au primit levodopa singur sau în combinație cu alte medicamente înainte și în timpul studiului.) Pacienții au avut scoruri îmbunătățite pe scara de evaluare Columbia (unul dintre mai multe instrumente de evaluare validate și de încredere pentru dizabilități în boala Parkinson26) cu 7,3% și au avut, de asemenea, îmbunătățiri măsurabile ale rigidității, timpului de mers 10 metri, timpului de întoarcere a testului, scorului. Rezultatele unei autoevaluări au arătat că simptomatologia a fost îmbunătățită la 15 din cei 20 de pacienți, incluzând îmbunătățiri ale vorbirii, mersului, posturii, tremorului, agilității și încetinirea mișcărilor. Cinci pacienți au prezentat îmbunătățiri minore ale discineziei; cu toate acestea, aceasta a fost altfel neafectată de tratamentul cu citicolină.27

În plus, citicolina are un efect de economisire a levodopa și o capacitate de a crește sinteza dopaminei. Un studiu cu 85 de pacienți cu boala Parkinson a fost repartizat aleatoriu în două grupuri: pacienții au primit fie doza obișnuită de levodopa (în medie 381 mg/zi), fie jumătate din doza obișnuită (în medie 196 mg/zi). Ambelor grupuri li s-au administrat simultan 1200 mg citicolină (400 mg oral de trei ori pe zi); s-a constatat că grupul care consuma jumătate din doza obișnuită de levodopa plus citicolină a avut îmbunătățiri semnificative în săptămâna 6 (care a fost sfârșitul celei de-a patra săptămâni de administrare a citicolinei) pe Scala de evaluare Webster, o măsură a simptomelor neurologice și clinice. Acest studiu a indicat că citicolina are capacitatea de a compensa reducerea dozei de levodopa, contribuind potențial la o reducere a efectelor secundare asociate cu utilizarea pe termen lung a levodopa.28

Un studiu similar a fost efectuat pe 30 de persoane cu boala Parkinson, în care participanții au fost tratați cu levodopa și au primit concomitent 500 mg de citicolină prin injecție IM zilnic timp de 30 de zile. Au fost observate îmbunătățiri semnificative ale semnelor neurologice (inclusiv îmbunătățiri moderate ale expresiei faciale și abilităților digitale și îmbunătățiri marcate ale capacității de a se ridica dintr-o poziție așezată, postură și mers), precum și îmbunătățirea anumitor parametri electrofiziologici. O creștere a discineziei a fost observată ca efect secundar în acest grup. În a doua fază a studiului, doza de levodopa a fost redusă cu o treime. Această scădere a restabilit incidența diskineziei la nivelurile pre-tratament, în timp ce răspunsul terapeutic a rămas stabil.29

Un studiu suplimentar dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat, în care citicolină (500 mg/zi IM) sau placebo a fost administrat la 30 de pacienți cu boala Parkinson deja tratați cu levodopa și un inhibitor de dopa decarboxilază, a constatat că citicolina a indus îmbunătățiri ale bradikineziei. A existat o îmbunătățire cu 26,97% față de valoarea de bază pe Scala de evaluare Webster. Această îmbunătățire a fost foarte semnificativă din punct de vedere statistic în comparație cu valoarea inițială și în comparație cu placebo. De asemenea, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale rigidității cu tratamentul cu citicolină, în timp ce nu s-a produs o astfel de îmbunătățire cu placebo.30

Accident vascular cerebral și ischemie cerebrală

Mai multe studii au arătat beneficii pozitive cu administrarea de citicolină în accident vascular cerebral și ischemie cerebrală. Cercetătorii au efectuat un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, pentru a evalua eficacitatea administrării citicolinei la pacienții cu infarct cerebral acut. Studiul a constat din 272 de pacienți japonezi cu un diagnostic confirmat de infarct cerebral și un nivel ușor până la moderat de conștiență afectat. Pacienții au fost repartizați aleatoriu pentru a primi citicolină (1000 mg/zi IV) sau placebo timp de 14 zile. Când a fost evaluat în zilele 7 și 14, tratamentul cu citicolină a dus la îmbunătățiri semnificative ale nivelului de conștiență și ale stării neurologice la pacienții cu AVC acut.31

Un al doilea studiu multicentric, randomizat, desfășurat în Statele Unite (Studiul de tratament al AVC cu Citicoline din SUA) a dat, de asemenea, rezultate pozitive la pacienții cu AVC acut. Tratamentul inițial a fost început în 24 de ore de la debutul accidentului vascular cerebral și a continuat pe cale orală timp de 6 săptămâni. Au fost stabilite trei grupuri de doze de citicolină (500, 1000 sau 2000 mg/zi) în plus față de grupul placebo. Indicele Barthel a fost utilizat ca măsură de rezultat primară pentru a evalua îmbunătățirea funcțională. În grupul cu 500 mg/zi cu citicolină, cota de ameliorare a fost de 2,0, iar în grupul cu 2000 mg/zi, raportul a fost de 2,1, ceea ce înseamnă că indivizii din aceste grupuri au avut de două ori mai multe șanse să obțină scoruri Barthel mai mari decât cei din grupul placebo. În general, rezultatele au arătat că citicolina (grupuri de 500 sau 2000 mg/zi) a îmbunătățit semnificativ recuperarea funcțională după 6 săptămâni de tratament, comparativ cu placebo, așa cum a fost evaluat la vizita de urmărire de 12 săptămâni. Interesant, grupul care a luat 1000 mg/zi de citicolină nu a arătat un beneficiu comparabil în acest studiu. Acesta a fost un rezultat nedumerit, deoarece toate caracteristicile de bază

ale fiecărui grup au fost în esență identice, cu excepția greutății, care a fost mai mare în acest grup decât în celelalte grupuri de tratament. Autorii au postulat că acest lucru ar fi putut juca un rol în rezultat.32

Un studiu multicentric randomizat controlat cu placebo (RCT) la pacienții cu accident vascular cerebral acut (Scala Stroke a Institutului Național de Sănătate [NIH] scoruri mai mari de 5) cărora li sa administrat o doză orală de citicolină (500 mg/zi) timp de 6 săptămâni nu a găsit beneficii pentru recuperarea accidentului vascular cerebral, spre deosebire de studiile anterioare. Cu toate acestea, un factor de confuzie semnificativ ar fi putut afecta analiza. Mai mulți participanți cu accidente vasculare cerebrale mai ușoare, după cum a fost evaluat de criteriile NIH, au ajuns să populeze brațul placebo al studiului, ceea ce probabil a afectat negativ capacitatea de a vedea un efect de tratament al citicolinei.33

Un RCT multicentric mai mare de fază III a evaluat eficacitatea citicolinei în doze mari (2000 mg/zi timp de 6 săptămâni) pentru recuperarea accidentului vascular cerebral. Acest studiu a inclus recrutare din 118 centre de accident vascular cerebral din care 899 de pacienți au fost randomizați pentru a primi citicolină sau placebo. Spre deosebire de studiile anterioare care au evaluat eficacitatea citicolinei la pacienții cu AVC moderat, acest studiu a recrutat participanți cu scoruri NIH Stroke Scale de 8 sau mai mari, desemnând accidente vasculare cerebrale mai severe. Punctul final principal al acestui studiu a fost o comparație a proporției de indivizi cu o îmbunătățire de 7 sau mai multe puncte pe Scala NIH Stroke, așa cum a fost evaluată în săptămâna 12. Deși nu s-au observat diferențe semnificative între grupurile care utilizează Scala NIH Stroke, s-a observat un beneficiu pentru citicolină pe indicele Barthel la 6 săptămâni, deoarece grupul a revenit la proporția de bază semnificativ mai mare.

Hazama și colab.35 au efectuat un studiu dublu-orb, controlat cu placebo în 1980, pentru a evalua impactul administrării de citicolină ca adjuvant la reabilitarea regulată în recuperarea post-accident vascular cerebral după hemiplegie. Citicolina a fost administrată o dată pe zi timp de 8 săptămâni pacienților care continuau reabilitarea, care au fost repartizați într-unul din trei grupuri: grupul cu doză mare de citicolină (1000 mg/zi IV), grupul cu doză mică de citicolină (250 mg/zi IV) sau placebo (soluție salină izotonică). Gama de mișcare a articulațiilor membrelor superioare și inferioare a fost evaluată la intervale pe parcursul studiului, la fel ca și simptomele subiective, semnele neurologice și simptomele mentale. S-au observat îmbunătățiri semnificative în recuperarea funcțională la membrul superior în toate grupurile, cu îmbunătățiri dependente de doză observate în ambele grupuri cu citicolină, care au fost semnificativ superioare placebo până în săptămâna 8. Nu s-au observat diferențe semnificative între grupurile la membrul inferior, deși ambele grupuri cu citicolină au arătat o rată de îmbunătățire ușor mai mare în comparație cu placebo35.

Citicolina a fost evaluată într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, format din 92 de pacienți cu afecțiuni cerebrovasculare cronice. Pacienții au primit citicolină (1000 mg/zi IM) sau placebo pentru două cicluri de tratament a câte 4 săptămâni fiecare, cu un interval

de 1 săptămână între cicluri. Rezultatele studiului au arătat că citicolina a îmbunătățit semnificativ capacitatea de atenție prin scăderea numărului de răspunsuri greșite la testul Toulouse-Pieron pentru stimuli nonverbali. Mai mult, s-a observat o îmbunătățire constantă și progresivă cu tratamentul cu citicolină la testele de memorie și la evaluările emoționale și comportamentale.36

Sa constatat că tratamentul cu citicolină al pacienților cu infarct cerebral hemoragic, netraumatic, îmbunătățește recuperarea forței musculare asociată cu recuperarea. Un studiu randomizat dublu-orb realizat cu 32 de subiecți din studiu împărțiți între cei cărora li s-a administrat 250 mg de citicolină IV de două ori pe zi sau un placebo timp de 14 zile a arătat că, în comparație cu valoarea inițială, forța musculară în grupul cu citicolină a crescut semnificativ mai mult decât în grupul care a primit placebo.37

Un editorial publicat în Journal of Neurological Sciences a descris concluziile unei meta-analize (publicată în revista Stroke în 2002), care a declarat că citicolina este primul agent neuroprotector eficient din punct de vedere clinic în accidentul vascular cerebral ischemic. Acest editorial semnificativ a recomandat ca citicolina să fie agentul de alegere în studiile de terapie combinată pentru accident vascular cerebral cu agenți trombolitici, datorită nivelului său ridicat de siguranță și eficacitate în promovarea recuperării din afecțiunile ischemice38. În cele din urmă, cercetătorii au inclus 14 studii în revizuirea lor. Analiza lor a studiilor care au îndeplinit criteriile de includere specificate a arătat că citicolina a arătat beneficii pentru îmbunătățirea funcției de memorie și a comportamentului la persoanele în vârstă cu tulburări cerebrale cronice.39

Leziuni traumatice ale capului

Cercetările asupra efectelor benefice ale citicolinei pentru leziunile traumatice ale capului și contuzii au fost în desfășurare de câțiva ani. Leziunile creierului scad producția de fosfolipide ale membranei celulare, rezultând o acumulare de apă intracelulară, ducând la edem citotoxic și o posibilă deteriorare a barierei hematoencefalice. Citicolina poate avea beneficii terapeutice în aceste condiții, deoarece este un precursor pentru sinteza fosfolipidelor membranare neuronale. Un studiu randomizat, unic-orb, care a evaluat utilizarea citicolinei IV (1 g la fiecare 6 ore timp de 2 zile, urmată de 1 g la fiecare 8 ore în a treia și a patra zi) în plus față de terapia convențională la 216 pacienți cu leziuni craniene severe sau moderate, a constatat că citicolina este superioară terapiei convenționale în monoterapie - după cum a fost evaluat de Scala Glasgow după 3 luni. Citicolina a arătat, de asemenea, o tendință de scurtare a șederii în spital pentru pacienții cu leziuni grave ale capului, îmbunătățind în același timp simptomele motorii, cognitive și mentale.40 Autorii au citat cercetări anterioare privind citicolina în tratarea leziunilor craniene moderate până la severe, care au arătat că citicolina a crescut șansele de recuperare la o afecțiune nedependentă (inclusiv capacitatea de a merge pe jos) și a îmbunătăți calitatea vieții de zi cu zi. Citicolina a îmbunătățit, de asemenea, nivelurile de conștiență evaluate la 60 de zile după accidentare la pacienții cu comă traumatică și a redus procentul de pacienți care prezintă semne neurologice focale la 60 și 90 de zile după leziune.40

Terapia cu citicolină poate ajuta, de asemenea, la ameliorarea simptomelor postconmoționale. Într-un studiu randomizat cu 14 adulți tineri (vârsta medie de 25 de ani în grupul cu citicolină și 20 de ani în grupul placebo) cu leziuni la cap ușoare până la moderate, participanților li s-a administrat 1 g de citicolină pe cale orală sau un placebo. Evaluările au inclus teste ale funcției memoriei, fluenței și atenției. Deși rezultatele la 1 lună nu au atins o semnificație statistică, grupul căruia i s-a administrat citicolină a avut tendința către o îmbunătățire mai mare în mai multe categorii la vizita de urmărire, inclusiv îmbunătățiri ale memoriei de recunoaștere și incidență scăzută a durerilor de cap, amețeli și tinitus.41

Un articol de revizuire care examinează studiile cu citicolină pentru tratamentul leziunilor traumatice ale capului, inclusiv la copii de la vârsta de 5 ani, a susținut beneficiile terapiei cu citicolină pentru îmbunătățirea semnelor și simptomelor neurologice, a nivelului de conștiență și îmbunătățirea recuperării și facilitarea îmbunătățirilor electroencefalografice. Revizuirea a evidențiat mai multe studii referitoare la pacienții cu comă traumatică tratați cu citicolină, care au condus la o mai bună recuperare a funcției motorii și a capacității de mers pe jos în comparație cu placebo. Rezultatele generale ale acestor studii au indicat că tratamentul cu citicolină a redus durata comei și incidența și severitatea deficitelor mentale și motorii asociate cu leziuni traumatice ale capului. De asemenea, sa demonstrat că citicolina este sigură și bine tolerată la populațiile de pacienți din mai multe intervale de vârstă și cu diferite tipuri de leziuni traumatice ale capului.42

P SĂNĂTATEA OCHILOR ȘI FUNCȚIA VIZUALĂ

Mai multe studii cu citicolina au aratat efecte benefice asupra sanatatii ochilor, in special in cazurile de ambliopie si glaucom. Ambliopia, sau ochiul leneş, este cauza principală a scăderii acuității vizuale la copii, ceea ce duce la o percepţie slabă a profunzimii. Glaucomul este o cauză principală de orbire la adulții din SUA și este un grup de afecțiuni care duc la deteriorarea nervului optic, de obicei ca urmare a presiunii intraoculare crescute.

Ambliopia

Un studiu deschis și un studiu pilot dublu-orb de urmărire au fost efectuate pentru a evalua posibilele beneficii ale terapiei cu citicolină la pacienții cu ambliopie. Studiul deschis a constat din 50 de pacienți (vârsta medie, 16,6 ani) cărora li sa administrat citicolină (1000 mg/zi IM) timp de 15 zile. Acuitatea vizuală a ambilor ochi a fost testată la 1 săptămână după inițierea tratamentului și continuând la intervale săptămânale în prima lună, iar apoi lunar pentru încă 6 până la 18 luni. Pentru partea dublu-orb a studiului, 10 pacienți au fost împărțiți în 2 grupuri: 1 grup a primit citicolină (1000 mg/zi IM), iar celălalt grup a primit placebo. Citicolina a îmbunătățit acuitatea vizuală la 92% dintre pacienții din studiul deschis. S-au observat îmbunătățiri atât la nivelul sunetului, cât și al ochilor ambliopic și au fost foarte semnificative din punct de vedere statistic. În studiul dublu-orb, s-au observat îmbunătățiri semnificative între grupuri, grupul cu citicolină prezentând o acuitate vizuală îmbunătățită.43

Un alt studiu cu citicolină a avut loc pe 45 de copii cu ambliopie cu vârsta cuprinsă între 5 și 9 ani. Participanții au fost împărțiți în trei grupuri de tratament: grupul A a primit 500 mg de citicolină zilnic prin injecție IM timp de 10 zile la fiecare 6 luni; grupul B a primit aceeași doză de citicolină ca și grupul A în combinație cu 1 oră de ocluzie (a ochiului sunet) pe zi; iar grupul C a primit zilnic terapie de ocluzie singur. Deși acuitatea vizuală sa îmbunătățit în toate grupurile la sfârșitul perioadei de tratament, sa constatat că tratamentul cu citicolină sporește efectul terapiei de ocluzie. Acuitatea vizuală s-a îmbunătățit la 73% dintre participanții din grupul A, 86,6% din grupul B și 66,6% din grupul C.44

Un studiu deschis cu citicolină orală (800 până la 1200 mg/zi de citicolină în funcție de greutatea corporală timp de 30 de zile) plus terapie cu ocluzie parțială la 61 de copii (cu vârsta cuprinsă între 5 și 10 ani) a constatat că citicolina a contribuit la stabilizarea câștigurilor obținute în timpul perioadei de tratament atunci când a fost evaluată la vizita de urmărire de 60 de zile după tratament. Cei care au primit numai terapie cu ocluzie au arătat o scădere a creșterii acuității vizuale la 60 de zile de urmărire, în timp ce cei din grupul cu citicolină au menținut câștigurile obținute cu terapia cu ocluzie.45

Citicolina influențează probabil îmbunătățirea acuității vizuale la persoanele ambliopice prin stimularea disponibilității mai multor neurotransmițători și neuromodulatori. De asemenea, îmbunătățește activitatea dopaminei endogene, îmbunătățind în același timp aspectele vasculare ale funcției neurologice.46

Glaucom

Un studiu clinic randomizat care evaluează efectele citicolinei la 40 de pacienți cu glaucom cu unghi deschis, cărora li s-au administrat fie injecții IM zilnice care conțin 1000 mg de citicolină, fie placebo timp de 60 de zile, a constatat că citicolina a îmbunătățit semnificativ potențialul evocat vizual (o măsură a activității bioelectrice a cortexului vizual ca răspuns la stimulii vizuali) și a evaluării funcției vizuale-electroretinografice. straturile retiniene cele mai interne) parametrii comparativ cu placebo. Pacienții din grupul cu citicolină au fost apoi împărțiți în două grupuri de vârstă, după o perioadă de eliminare de 120 de zile. Într-unul dintre aceste grupuri, perioada de eliminare a fost prelungită cu încă 120 de zile, în timp ce al doilea grup a primit un tratament suplimentar de 60 de zile cu citicolină. Acest al doilea grup a arătat îmbunătățiri suplimentare ale potențialului evocat vizual și ale parametrilor electroretinografici, indicând capacitatea citicolinei de a îmbunătăți funcția retinei și răspunsul cortical vizual la pacienții cu glaucom.47

Un RCT dublu-orb care evaluează beneficiile citicolinei la pacienții cu glaucom a confirmat că administrarea de citicolină timp de 60 de zile (1000 mg/zi IM) a fost superioară placebo și a îmbunătățit semnificativ funcția retinei și răspunsurile bioelectrice corticale. Acest studiu special a inclus o analiză de 8 ani de date de urmărire.48

O revizuire care examinează mecanismele potențiale prin care citicolina își exercită influența benefică la pacienții cu glaucom a teoretizat că capacitatea citicolinei de a îmbunătăți sinteza fosfatidilcolinei și a altor fosfolipide din membrană celulară a fost un

factor major de îmbunătățire. Glaucomul este considerat o boală neurodegenerativă în care patologia se extinde la celulele ganglionare retiniene. Moartea acestor celule este probabil un rezultat al mecanismelor apoptotice. Îmbunătățirea sintezei fosfatidilcolinei ca urmare a aportului de citicolină a contracarat mecanismele apoptotice neuronale asociate cu glaucomul și a conferit neuroprotecție.49

Neuropatia optică ischemică

Neuropatia ischemică nonarteritică este un eveniment ischemic ireversibil asociat cu nervul optic intraocular. Afecțiunea apare în mod acut și nedureros, dar induce o pierdere a acuității vizuale și a câmpului vizual. Într-un studiu pilot conceput pentru a evalua efectul citicolinei asupra acestei afecțiuni, 26 de pacienți cu un istoric de cel puțin 6 luni de neuropatie optică ischemică nonarteritică au fost împărțiți în două grupuri: unul a primit tratament constând din citicolină orală (1600 mg/zi) timp de 60 de zile, în timp ce al doilea grup nu a primit niciun tratament. După ciclul de tratament de 60 de zile, a existat o perioadă de spălare de 120 de zile. După aceasta, a fost instituită o a doua perioadă de tratament cu citicolină timp de 60 de zile în grupul inițial cu citicolină. Un al treilea grup de 14 subiecți sănătoși de vârstă potriviți au furnizat date de control. La sfârșitul tratamentului, s-au observat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic ale potențialului evocat vizual, acuității vizuale și parametrilor electroretinografici model în grupul cu citicolină în comparație cu valorile pretratament, în timp ce nu au fost observate astfel de modificări la grupul netratat de subiecți cu neuropatie ischemică nonarteritică.50

P APLICAȚII CLINICE EMERGENȚE

Abuzul de substanțe

Citicolina a fost considerată ca un tratament adjuvant pentru dependența de cocaină de către cercetătorii din domeniu în ultimii ani. Justificarea utilizării sale provine din capacitatea citicolinei de a repara membranele neuronale, care sunt deteriorate de consumul de cocaină, și din capacitatea sa de a crește nivelul de dopamină a sistemului nervos central, atenuând pofta de cocaină și alte substanțe abuzate.51

Un mic studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe 14 subiecți cu antecedente de dependență de cocaină, a constatat că citicolina orală (500 mg de două ori pe zi timp de 14 zile) nu a provocat evenimente adverse și, de asemenea, a atenuat unele măsuri ale poftei de cocaină și consumului de droguri.52

Un experiment suplimentar pe opt utilizatori ocazional sănătoși de cocaină a investigat influența pretratamentului cu citicolină asupra efectelor cardiovasculare și comportamentale induse de cocaină și asupra nivelurilor plasmatice de cocaină. Principala măsură de rezultat a fost de a determina siguranța administrării concomitente de citicolină cu cocaină. Deoarece citicolina nu a avut un impact negativ asupra efectelor cardiovasculare asociate cu consumul acut de cocaină, s-a presupus că utilizarea citicolinei la această populație de pacienți este sigură. Deși citicolina nu a blocat efectele subiective acute ale consumului de cocaină, consumatorii de cocaină au experimentat o incidență mare a

evenimentelor cerebrovasculare majore. Astfel, autorii au speculat că citicolina ar putea juca un rol în atenuarea acestor consecințe nedorite ale consumului de cocaină, deși sunt necesare studii suplimentare pentru a investiga aceste beneficii potențiale.53

Persoanele cu tulburare bipolară prezintă un risc crescut de abuz de substanțe, consumul de cocaină fiind deosebit de comun în această afecțiune. Atât tulburarea, cât și consumul de cocaină sunt asociate cu simptome de dispoziție și deficite cognitive. Având în vedere aceste aspecte comune, a fost efectuat un RCT dublu-orb de 12 săptămâni pentru a evalua impactul suplimentării cu citicolină asupra a 44 de persoane cu tulburare bipolară și dependență de cocaină. Citicolina a dus la o îmbunătățire a unor aspecte ale memoriei declarative. Cu toate acestea, nu au fost observate dovezi pentru proprietățile antidepresive cu utilizarea citicolinei. A existat, de asemenea, o probabilitate semnificativ mai mică ca un test de urină pozitiv pentru cocaină la sfârșitul studiului în grupul cu citicolină.54

Boală Infecțioasă

Un articol publicat recent a evidențiat rolul pe care citicolina îl poate juca ca agent terapeutic adjuvant pentru tratamentul bolilor care decurg dintr-o etiologie infecțioasă. Patologia bolilor infecțioase implică dereglarea răspunsului imun al gazdei. Deși tratamentele disponibile în prezent vizează agentul infecțios, ele fac puțin pentru a aborda anomaliile neurologice concurente. Aceste consecințe, dacă nu sunt abordate, conduc la o eventuală mortalitate într-un procent mare de cazuri. În cazul malariei cerebrale, studiile au evidențiat inflamația endotelială indusă de citokine și bariera hematoencefalică compromisă ca factori patologici majori care conduc la semnele și simptomele neurologice asociate. Ischemia este un mare mecanism de bază pentru afectarea sepsisului, precum și a malariei cerebrale. Deoarece aceste probleme de bază sunt similare cu afecțiuni precum accidentul vascular cerebral și infarctul miocardic, este probabil ca citicolina să beneficieze acești pacienți ca tratament adjuvant pentru sechelele de sepsis și malarie cerebrală.2

Controlul poftei de mâncare și sațietate

Având în vedere capacitatea citicolinei de a îmbunătăți funcția cognitivă, de a conferi neuroprotecție și de a sprijini efectele neuroregenerative și de acțiunea sa de a susține activitatea dopaminergică în creier, cercetătorii au investigat potențialul administrării de citicoline pentru controlul apetitului și promovarea sațietății. În acest studiu special, efectul suplimentării orale cu citicolină (ca Cognizin citicolină, 2000 mg/zi) timp de 6 săptămâni a fost evaluat prin imagistica prin rezonanță magnetică funcțională pentru a elucida răspunsurile cortico-limbice la imaginile diferitelor alimente, împreună cu evaluările subiective ale apetitului și măsurile de greutate. Au fost incluși șaisprezece adulți sănătoși (interval de vârstă de 40 până la 57 de ani și un interval de indice de masă corporală de 20,1 până la 38,6 kg/m2).

în studiu. Opt participanți au fost repartizați unui grup cu doză mică de citicolină (500 mg/zi), iar ceilalți opt au fost repartizați grupului cu doză mare (2000 mg/zi). Rezultatele studiului au indicat că auto-evaluarea apetitului a scăzut semnificativ între vizitele în

ambele grupuri, amploarea declinului în grupul cu doze mari atingând semnificația statistică. Nu s-au observat diferențe semnificative între grupuri pentru amploarea modificării greutății. Grupul cu doze mari de citicolină a arătat, de asemenea, o activare mai mare în cortexul orbitofrontal lateral drept și amigdalei stângi în timpul percepției vizuale a alimentelor bogate în calorii decât grupul cu doză mică atunci când a fost evaluat prin imagistica prin rezonanță magnetică funcțională. Acest lucru ar putea indica faptul că dozele mari de citicolină duce la suprimarea poftei de mâncare și la senzații de sațietate prin creșterea capacității de răspuns a acestor regiuni la imaginile alimentelor bogate în calorii.55

Sănătate mintală

Influența Citicolinei asupra capacității cognitive și a sănătății neurologice, inclusiv activitatea modulatoare asupra producției și funcției neurotransmițătorilor, o fac o alegere logică pentru susținerea sănătății mintale. Un studiu mic a evaluat efectul administrării citicolinei la opt pacienți cu depresie (500 mg/zi IM, ca 300 mg la 8 dimineața și 200 mg la 5 pm) timp de 21 de zile sau mai mult. În ziua precedentă începerii tratamentului, a fost măsurat hormonul de creștere plasmatic, nivelurile cărora au indicat o secreție redusă de hormon de creștere la acești pacienți. S-au observat îmbunătățiri semnificative la șapte din opt participanți (tratamentul a fost întrerupt la un participant din cauza unei tendințe suicidare observate) atunci când a fost evaluat folosind Scala de evaluare Hamilton pentru depresie. Deși studiul a fost mic, rezultatele au indicat potențialul de beneficiu semnificativ al terapiei cu citicolină la persoanele depresive.56

Un studiu preliminar a luat în considerare tratamentul combinat de citicolină cu galantamina pentru pacienții schizofrenici. Dovezile au sugerat că receptorii de colină nicotinici a7 au o funcționalitate scăzută în schizofrenie. Citicolina furnizează colină, care este un cunoscut agonist al receptorului de colină nicotinic a7. Galantamina este un modulator al funcției receptorului de colină nicotinic a7 și a fost utilizată pentru a îmbunătăți eficiența legării colinei la acești receptori. Șase pacienți schizofrenici care consumau 2 g de citicolină în combinație cu 24 mg de galantamina zilnic au participat la acest studiu pilot deschis de 12 săptămâni. Combinația a fost bine tolerată de către toți participanții, având loc efecte secundare tranzitorii (toate s-au rezolvat în câteva zile), inclusiv simptome gastrointestinale, neliniște și sincopă. Nu au apărut evenimente sau simptome cardiovasculare, cinci dintre cei șase participanți având valori mai mici decât valoarea inițială a tensiunii arteriale diastolice la sfârșitul studiului. Îmbunătățirile au fost observate la cinci din șase pacienți pe inventarul Clinical Global Impressions și pe Scala pentru sindromul pozitiv și negativ. Scorurile Scalei Sindromului Pozitiv și Negativ Total și scorurile Scalei de severitate Clinical Global Impressions au scăzut pe parcursul perioadei de studiu, oferind rezultate încurajatoare, sugerând că terapia combinată a fost potențial eficientă.57

P SIGURANȚĂ ȘI DOZARE

Investigațiile clinice cu citicolină au evidențiat un profil de siguranță favorabil, cu puține raportări de evenimente adverse majore. Cele mai frecvente rapoarte adverse au fost legate de tulburări digestive. De asemenea, s-a constatat că citicolina are o lipsă de evenimente adverse semnificative la copii, așa cum demonstrează utilizarea sa în studiile clinice cu subiecți pediatrici cu ambliopie44 și copii cu leziuni traumatice ale capului42.

Citicolina a fost supusă mai multor evaluări toxicologice la mai multe specii de animale și s-a dovedit a avea un nivel ridicat de siguranță. Au fost efectuate studii de toxicitate orală acută cu o singură doză la șoareci și șobolani, cu o doză letală medie de 27,14 g/kg la șoareci și 18,5 g/kg la șobolani. Testele de toxicitate orală cronică la câini (1,5 g/kg pe zi timp de 6 luni) și studiile de dozare intraperitoneală subcronică la șobolani (1 g/kg pe zi timp de 12 săptămâni) nu au arătat semne anormale.12

Un studiu acut de 14 zile și o evaluare a toxicității subcronice de 90 de zile a Citicolinei Cognizin la șobolani au arătat că suplimentul a fost bine tolerat. În studiul de 14 zile, o singură doză de 2000 mg/kg nu a arătat nicio anomalie, iar în studiul cu doze orale repetate de 90 de zile, dozele de 100, 350 și 1000 mg/kg pe zi nu au dus la nicio mortalitate la animale. La șobolanii masculi, s-au observat creșteri ușoare ale creatininei serice în cele două grupuri cu cea mai mare doză, în timp ce la șobolanii femele, s-a observat o creștere legată de doză a mineralizării tubulare renale și a fost atribuită unei creșteri a aportului de fosfor ca urmare a consumului ridicat de citicolină. Mineralizarea la femelele de șobolan de laborator a tuturor tulpinilor utilizate universal este o constatare incidentală obișnuită ca urmare a scăderii raportului calciu/fosfor din dietă. Deoarece citicolina produce o cantitate semnificativă de fosfor – influențând astfel raportul calciu/fosfor – această constatare nu a fost neașteptată.58

A fost publicat recent un studiu de supraveghere a medicamentelor care examinează eficacitatea și siguranța aportului oral de citicolină în accidentul vascular cerebral ischemic acut. Studiul pe 4191 de pacienți coreeni a confirmat un nivel ridicat de siguranță pentru citicolină (500 până la 4000 mg/zi timp de 6 săptămâni sau mai mult) cu o incidență de 37 de evenimente adverse la 31 de pacienți (doar 0,73% dintre pacienți au prezentat evenimente adverse). Evenimentele adverse la toți, cu excepția unuia dintre cei 31 de pacienți, nu au prezentat nicio relație cu administrarea de citicolină. Treizeci și doi dintre cei 37 (aproape 84%) de pacienți au raportat evenimente rezolvate în medie în 9 zile după debut. În plus, nu au fost observate efecte legate de doză ale citicolinei asupra apariției evenimentelor adverse. Cele mai frecvente efecte secundare au inclus plângeri minore legate de sistemul nervos (n = 8) (amorțeală, dureri de cap, senzații de furnicături) urmate de simptome gastrointestinale (n = 5) (disconfort abdominal, diaree).59

Dozarea eficientă a citicolinei pe baza datelor din studiile clinice variază de la 500 la 2000 mg/zi. Pe baza dovezilor din studiile efectuate la copii cu vârsta de până la 5 ani,42,44 citicolina este sigură pentru utilizare la copii și la adulți. La copii au fost utilizate doze orale de până la 1200 mg/zi.45 Studiile care au utilizat doze orale, IM și IV de citicolină la copii și adulți, cu apariția minimă a evenimentelor adverse, au afirmat nivelul ridicat de siguranță al acestuia.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Citicolina are un efect de economisire a levodopei, potențandu-i beneficiile și reducând anumite efecte secundare asociate consumului de levodopa pe termen lung.28"30.

P CONCLUZII

Citicolina este un compus nou cu un spectru foarte larg de beneficii în condițiile asociate cu simptome de disfuncție neurologică. Citicolina acționează la mai multe niveluri pentru a susține și menține sănătatea neuronală și funcția cognitivă optimă. Citicolina promovează funcțiile colinergice și dopaminergice și susține sinteza fosfolipidelor și încorporarea în membranele celulare. Citicolina îmbunătățește mecanismele antioxidante din organism, în timp ce suprimă efectele dăunătoare ale radicalilor liberi asupra țesutului neural. De asemenea, promovează activitățile antiinflamatorii și optimizează modelele asociate cu eliberarea de neurotransmițători. Având în vedere activitatea sa pe scară largă asupra țesutului neural, citicolina ar trebui considerată un agent terapeutic cuprinzător pentru susținerea sănătății creierului.

REFERINȚE

Secades JJ, Lorenzo JL. Citicoline: revizuire farmacologică și clinică, actualizare 2006. Metode Găsiți Exp Clin Pharmacol. 2006;28(Suppl B):1-56.

Jambou R, El-Assaad F, Combes V, et al. Citicolina (CDP-colină): ce rol în tratamentul complicațiilor bolilor infecțioase. Int J Biochem Cell Biol. 2009;41:1467-1470.

Higdon J, Drake VJ. Institutul Linus Pauling de la Universitatea de Stat din Oregon. Colina. http:// lpi.oregonstate.edu/infocenter/othernuts/ colina. Accesat 06.04.2010.

Weiss GB. Metabolismul și acțiunile CDP-colinei ca compus endogen și administrat exogen ca citicolină. Life Sci. 1995;56:637-660.

D'Orlando KJ, Sandage BW. Citicolina (CDP-colină): mecanisme de acțiune și efecte în leziunile cerebrale ischemice. Neurol Res. 1995;17:281-284.

Dinsdale JR, Griffiths GK, Rowlands C, et al. Farmacocinetica CDP-colinei 14C. Arzneimittelforschung. 1983;33:1066-1070.

Agut J, Font E, Sacristan A, et al. Biodisponibilitatea metil-14C CDP-colinei pe cale orală. Arzneimittelforschung. 1983;33:1045-1047.

Agut J, Font E, Sacristan A, et al. Încorporarea radioactivității în diferite fosfolipide cerebrale după administrarea orală de metil CDP-colină 14C. Arzneimittelforschung. 1983;33: 1048-1050.

Babb SM, Appelmans KE, Renshaw PF, et al. Efectul diferențial al CDP-colinei asupra nivelurilor de colină citosolică din creier la subiecții mai tineri și mai în vârstă, măsurat prin spectroscopie de rezonanță magnetică de protoni. Psihofarmacologie (Berl.). 1996;127:88-94.

Babb SM, Wald LL, Cohen BM, et al. Citicolina cronică crește fosfodiesteri în creierul subiecților mai în vârstă sănătoși: un studiu in vivo de spectroscopie de rezonanță magnetică a fosforului. Psihofarmacologie (Berl.). 2002;161:248-254.

Silveri MM, Dikan J, Ross AJ și colab. Citicolina îmbunătățește bioenergetica lobului frontal, măsurată prin spectroscopie de rezonanță magnetică a fosforului. RMN Biomed. 2008;21:1066-1075.

Secades JJ, Frontera G. CDP-colină: revizuire farmacologică și clinică. Metode Găsiți Exp Clin Pharmacol. 1995;17(Supliment B):1-54.

Drago F, Mauceri F, Nardo L, et al. Efectele citidin-difosfocolinei asupra comportamentelor mediate de acetilcolină la șobolan. Brain Res Bull. 1993;31:485-489.

Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Citicolina: mecanisme neuroprotectoare în ischemia cerebrală. J Neurochem. 2002;80:12-23.

Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicolina scade stimularea fosfolipazei A2 și generarea de radicali hidroxil în ischemia cerebrală tranzitorie. J Neurosci Res. 2003;73:308-315.

Rema V, Bali KK, Ramachandra R, et al. Suplimentul de citidin-5-difosfocolină la începutul vieții induce o creștere stabilă a complexității dendritice a neuronilor din cortexul somatosenzorial al șobolanilor adulți. Neuroștiință. 2008;155:556-564.

De la Morena E. Eficacitatea CDP-colinei în tratamentul modificărilor senile ale memoriei. Ann NY Acad Sci. 1991;640:233-236.

Spires PA, Myers D, Hochanadel GS și colab. Citicolina îmbunătățește memoria verbală în vârstă. Arch Neurol. 1996;53:441-448.

Alvarez XA, Laredo M, Corzo D, et al. Citicolina îmbunătățește performanța memoriei la subiecții în vârstă. Metode Găsiți Exp Clin Pharmacol. 1997;19:201-210.

Franco-Maside A, Caamano J, Gomez MJ, et al. Activitatea de cartografiere a creierului și performanța mentală după tratamentul cronic cu CDP-colină în boala Alzheimer. Metode Găsiți Exp Clin Pharmacol. 1994;16:597-607.

Caamano J, Gomez MJ, Franco A, et al. Efectele CDP-colinei asupra cogniției și hemodinamicii cerebrale la pacienții cu boala Alzheimer. Metode Găsiți Exp Clin Pharmacol. 1994;16:211-218.

Fernandez-Novoa L, Alvarez XA, Franco- Maside A, et al. Modificări ale histaminei din sânge induse de CDP-colină în boala Alzheimer. Metode Găsiți Exp Clin Pharmacol. 1994;16:279-284.

Cacabelos R, Alvarez XA, Franco-Maside A, et al. Efectul CDP-colinei asupra cogniției și funcției imune în boala Alzheimer și demența multi-infarct. Ann NY Acad Sci. 1993;695:321-323.

Cacabelos R, Caamano J, Gomez MJ, et al. Efectele terapeutice ale CDP-colinei în boala Alzheimer. Cogniție, cartografiere a creierului, hemodinamică cerebrovasculară și factori imunitari. Ann NY Acad Sci. 1996;777:399-403.

Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, et al. Studiu dublu-orb controlat cu placebo cu citicolină la pacienții cu boala Alzheimer cu genotip APOE. Efecte asupra performanței cognitive, activității bioelectrice a creierului și perfuziei cerebrale. Metode Găsiți Exp Clin Pharmacol. 1999;21: 633-644.

Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, et al. Evaluarea sistematică a scalelor de evaluare pentru deficiență și dizabilitate în boala Parkinson. Mov Disorder. 2002;17:867-876.

Marti Masso JF, Urtasun M. Citicoline în tratamentul bolii Parkinson.

Clin Ther. 1991;13:239-242.

Eberhardt R, Birbamer G, Gerstenbrand F, et al. Citicolina în tratamentul bolii Parkinson. Clin Ther. 1990;12:489-495.

Cubells JM, Hernando C. Studiu clinic privind utilizarea citidin difosfat colină în boala Parkinson. Clin Ther. 1988;10:664-671.

Agnoli A, Ruggieri S, Denaro A, et al. Noi strategii în managementul bolii Parkinson: o abordare biologică folosind un precursor de fosfolipide (CDP-colină). Neuropsihobiol. 1982;8:289-296.

Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, et al. Tratamentul infarctului cerebral acut cu un precursor de colină într-un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo. Accident vascular cerebral. 1988;19:211-216.

Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, et al. Un studiu randomizat doză-răspuns al citicolinei la pacienții cu AVC ischemic acut. Citicoline Stroke Study Group. Neurologie. 1997;49:671-678.

Clark WM, Williams BJ, Selzer KA și colab. Un studiu randomizat de eficacitate al citicolinei la pacienții cu AVC ischemic acut. Accident vascular cerebral. 1999;30:2592-2597.

Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, et al. Un studiu randomizat de eficacitate de fază III cu 2000 mg citicolină la pacienții cu AVC ischemic acut. Neurologie. 2001;57: 1595-1602.

Hazama T, Hasegawa T, Ueda S, et al. Evaluarea efectului CDP-colinei asupra hemiplegiei post-accident vascular cerebral utilizând un studiu controlat dublu-orb. Evaluat de o nouă scală de evaluare pentru recuperarea în hemiplegie. Int J Neurosci. 1980;11: 211-225.

Piccoli F, Battistini N, Carbonin P, et al. CDP-colina în tratamentul cerebrovasculopatiilor cronice. Arch Gerontol Geriatr. 1994;18:161-168.

Iranmanesh F, Vakilian A. Eficiența citicolinei în creșterea forței musculare a pacienților cu hemoragie cerebrală netraumatică: un studiu clinic randomizat dublu-orb. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2008;17:153-155.

Overgaard K, Meden P. Citicolina-primul neuroprotector eficient care a fost combinat cu tromboliza în accidentul vascular cerebral ischemic acut? J Neurol Sci. 2006;247:119-120.

Fioravanti M, Yanagi M. Citidindifosfocolină (CDP-colină) pentru tulburări cognitive și comportamentale asociate cu tulburări cerebrale cronice la vârstnici. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD000269.

Calatayud Maldonado V, Calatayud Perez JB, Aso Escario J. Efectele CDP-colinei asupra recuperării pacienților cu leziuni la cap. J Neurol Sci. 1991;103(Suppl):S15-18.

Levin HS. Tratamentul simptomelor postconmoționale cu CDP-colină. J Neurol Sci. 1991;103(Suppl):S39-42.

Lozano R. CDP-colina în tratamentul traumatismelor cranio-encefalice. J Neurol Sci. 1991;103(Suppl):S43-47.

Campos EC, Schiavi C, Benedetti P, et al. Efectul citicolinei asupra acuității vizuale în ambliopie: rezultate preliminare. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1995;233:307-312.

Campos EC, Bolzani R, Schiavi C, et al. Citidin-5'-difosfocolină sporește efectul ocluziei cu timp parțial în ambliopie. Doc Oftalmol. 1997;93:247-263.

Fresina M, Dickmann A, Salerni A, et al. Efectul CDP-colinei orale asupra funcției vizuale la pacienții tineri ambliopic. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008;246:143-150.

Campos EC, Fresina M. Tratamentul medical al ambliopiei: stare prezentă și perspective. strabism. 2006;14:71-73.

Parisi V, Manni G, Colacino G, et al. Citidin-5'-difosfocolină (citicolină) îmbunătățește răspunsurile retiniene și corticale la pacienții cu glaucom. Oftalmologie. 1999;106:1126-1134.

Parisi V. Evaluarea electrofiziologică a disfuncției vizuale glaucomatoase în timpul tratamentului cu citidin-5'-difosfocolină (citicolină): un studiu de 8 ani de urmărire. Doc Oftalmol. 2005;110: 91-102.

Grieb P, Rejdak R. Farmacodinamica citicolinei relevante pentru tratamentul glaucomului. J Neurosci Res. 2002;67:143-148.

Parisi V, Coppola G, Ziccardi L, et al. Citidin-5'-difosfocolină (Citicoline): un studiu pilot la pacienții cu neuropatie optică ischemică non-arteritică. Eur J Neurol. 2008;15:465-474.

O'Leary G, Weiss RD. Farmacoterapii pentru dependența de cocaină. Curr Psihiatrie Rep. 2000;2:508-513.

Renshaw PF, Daniels S, Lundahl LH, et al. Tratamentul pe termen scurt cu citicolină (CDP-colină) atenuează unele măsuri ale poftei la subiecții dependenți de cocaină: un raport preliminar. Psihofarmacologie (Berl.). 1999;142:132-138.

Lukas SE, Kouri EM, Rhee C, et al. Efectele tratamentului pe termen scurt cu citicolină asupra intoxicației acute cu cocaină și asupra efectelor cardiovasculare. Psihofarmacologie (Berl.).

2001;157:163-167.

Brown ES, Gorman AR, Hynan LS. Un studiu randomizat, controlat cu placebo, privind terapia suplimentară cu citicolină la pacienții ambulatori cu tulburare bipolară și dependență de cocaină. J Clin Psychopharmacol. 2007;27:498-502.

Killgore WDS, Ross AJ, Kamiya T și colab. Citicolina afectează apetitul și răspunsurile corticolimbice la imaginile alimentelor bogate în calorii. Int J Eat Disord. 2010;43:6-13.

Salvadorini F, Galeone F, Nicotera M, et al. Evaluarea clinică a CDP-colinei (Nicholin): eficacitatea ca tratament antidepresiv. Curr Ther Res Clin Exp.

1975;18:513-520.

Deutsch SI, Schwartz BL, Schooler NR, et al. Prima administrare de citidin difosfocolină și galantamina în schizofrenie: o strategie susținută de agonist nicotinic alfa7. Clin Neuropharmacol. 2008;31:34-39.

Schauss AG, Somfai-Relle S, Financsek et al. Studii de toxicitate orală cu doze unice și repetate de citicolină pe bază liberă (colină citidină 5'-pirofosfat) la șobolani Sprague-Dawley. Int J Toxicol.

2009;28:479-487.

Cho HJ, Kim YJ. Eficacitatea și siguranța citicolinei orale în accidentul vascular cerebral ischemic acut: studiu de supraveghere a medicamentelor în 4191 de cazuri. Metode Găsiți Exp Clin Pharmacol.

2009;31:171-176.

Coenzima Q10

Laurie K. Mischley, ND, Jason Allen, ND, MPH și Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Coenzima Qj0 (CoQ10) este o proenzimă endogenă sintetizată în mod natural în corpul uman.1 Datorită prezenței sale omniprezente în natură și a structurii sale chinonice, CoQ10 este cunoscută și sub numele de ubichinonă (Figura 79-1). Cele două acțiuni fiziologice majore ale CoQ10 sunt (1) ca cofactor în producerea de adenozin trifosfat (ATP) și (2) ca antioxidant. Deoarece majoritatea funcțiilor celulare depind de un aport adecvat de ATP, CoQ10 este esențial pentru sănătatea practic a tuturor țesuturilor și organelor umane. Din punct de vedere celular, cea mai mare concentrație de CoQ10l se găsește în membrana mitocondrială interioară, unde facilitează producerea de energie, dar CoQ10 se găsește în membranele celulare ale multor organite unde joacă un rol în stabilitatea membranei.2 CoQ10 este singurul antioxidant liposolubil sintetizat endogen. Pe măsură ce acceptă electroni, se reduce la ubichinol. Pe măsură ce renunță la electroni, se oxidează la ubichinonă. Spre deosebire de alți antioxidanți, acest compus inhibă atât inițierea, cât și propagarea oxidării lipidelor și proteinelor. În forma sa redusă, ubiquinol, molecula CoQ10 reține electronii destul de slab, astfel încât molecula CoQ10 va renunța destul de ușor la unul sau ambii electroni și, astfel, va acționa ca un antioxidant. Este deosebit de protector împotriva oxidării bazelor ADN-ului mitocondrial. În plus, ubichinolul este responsabil pentru regenerarea vitaminei E din radicalul a-tocoferoxil și interferând astfel cu etapa de propagare a peroxidării lipidelor.

Biosinteza CoQ10 începe de la acetil coenzima A (CoA) și curge printr-un proces în mai multe etape al căii mevalonatului pentru a produce farnesil-PP, precursorul direct nu numai pentru CoQ10, ci și pentru colesterol, dolicol și proteine izoprenilate. Lanțul lateral izoprenoid lung al CoQ10 este sintetizat de trans-preniltransferaza, care condensează farnesil-PP cu mai multe molecule de izopentenil-PP, toate în configurație trans. Următorul pas implică condensarea acestui lanț lateral poliizoprenoid cu 4-hidroxibenzoat, catalizat de polipenil-4-hidroxibenzoat transferază. Hidroxibenzoatul este sintetizat din tirozină sau fenilalanină. Pe lângă prezența lor în mitocondrii, aceste două reacții inițiale apar și în reticulul endoplasmatic și peroxizomi, indicând mai multe locuri de sinteză în celulele umane. Cu toate acestea, acum se știe că apar numeroase condiții în care capacitatea sintetică a organismului este insuficientă pentru a îndeplini cerințele CoQ10. Susceptibilitatea la deficiența de CoQ10 pare să fie cea mai mare în celulele care sunt cele mai active metabolic, cum ar fi creierul și inima. S-a raportat că deficiențe tisulare sau niveluri serice subnormale de CoQ10 apar într-o gamă largă de afecțiuni medicale și scad odată cu înaintarea în vârstă.3

O nevoie de CoQ10 suplimentar ar putea rezulta teoretic din următoarele:

Sinteza CoQ10 afectată din cauza deficiențelor nutriționale

Un defect genetic sau dobândit în biosinteza sau utilizarea CoQ10

Nevoie crescută de țesuturi ca urmare a unei anumite boli

Cerința de a preveni efectele secundare ale intervenției medicale

Deoarece administrarea orală de CoQ10 poate crește nivelurile tisulare, este posibilă corectarea deficienței de CoQ10 și a consecințelor metabolice asociate acesteia prin suplimentare.4

Deficitul de coenzimă Q10

Deficiența moștenită de CoQ10 a fost asociată cu cinci fenotipuri clinice majore: (1) encefalomiopatie, (2) boală multisistemică infantilă severă, (3) cerebeloasă.

FIGURA 79-1 Ubichinona

ataxie, (4) miopatie izolată și (5) sindrom nefrotic. La câțiva pacienți, au fost identificate mutații patogene în genele implicate în biosinteza CoQio (deficiențe primare) sau în gene care nu au legătură directă cu biosinteza CoQ10 (deficiențe secundare). Defecte ale lanțului respirator, producția de specii reactive de oxigen și apoptoza contribuie la patogeneza deficiențelor primare de CoQio.5,6.

Deficiența de CoQio dobândită este mai puțin bine stabilită. Există doi factori majori care duc la deficiența de CoQio la om: biosinteza redusă și utilizarea sau nevoia crescută de către organism. Aportul alimentar tipic de CoQjo este de 3 până la 5 mg,7 astfel încât lipsa dietei probabil nu contribuie semnificativ la deficiența de CoQio. După cum sa menționat anterior, sinteza endogenă este un proces în mai multe etape care poate fi afectat de îmbătrânire, starea bolii și diferite medicamente. Unele boli cronice (cancer, boli de inimă etc.) nu sunt asociate doar cu o biosinteză redusă, ci și cu o cerere crescută de CoQio. Măsurătorile nivelurilor plasmatice de CoQio au fost utilizate pentru a detecta deficiențe și sunt de departe cea mai comună evaluare clinică a statusului CoQio.8 Se crede că nivelurile plasmatice normale variază între 0,45 și 1,5 mcg/ml (sau 0,46 până la 1,78 pmol/L), cu 93% până la 100%, evaluarea ubiquin fiind utilizată în unele studii, fiind o formă redusă8. test care măsoară ciclul acidului citric (ciclul Krebs) enzima succinat dehidrogenază-CoQio reductază.10 CoQio acționează ca o coenzimă critică pentru această enzimă, deci dacă enzima este complet saturată cu CoQ|o in vivo, adăugarea de CoQjo exogen nu crește activitatea enzimei. Devin disponibile și metode suplimentare pentru evaluarea stării CoQio.5,11,12

Absorbția și farmacocinetica coenzimei Q10

După golirea gastrică, CoQ|o este absorbit împreună cu alte lipide sub formă de particule de chilomicron în intestinul subțire. Locul principal de captare a CoQjo exogen este duodenul, urmat de colon, apoi de ileon și apoi de jejun. Absorbția în regiunile ileon și colon susține

posibilitatea unei recirculare enterohepatică a CoQjo. Această posibilitate este întărită în continuare de prezența unui al doilea vârf în nivelurile plasmatice la aproximativ 24 de ore după administrarea fie de ubichinonă, fie de ubichinol. Absorbția pare a fi un proces complex care implică atât mecanisme active, cât și pasive.

În ficat, CoQjo este încorporat cu lipoproteine și eliberat în sânge. În plasmă, CoQjo este asociat aproape în totalitate cu lipoproteinele, unde are cea mai mare afinitate pentru lipoproteinele cu densitate foarte scăzută (VLDL) și colesterolul LDL. CoQio este apoi distribuit la țesuturile periferice pentru a fi absorbit de celule și mitocondriile lor.

Forme comerciale și considerente de dozare

Din punct de vedere comercial, CoQjo este produs în principal printr-un proces de fermentare a drojdiei folosind Schizosaccharomyces pom.be. O sursă alternativă de producție este sinteza chimică folosind solanesol izolat din planta de tutun.

Un aspect foarte important în aplicarea clinică a CoQjo este farmacocinetica acestuia. CoQjo ca ubichinonă este o pulbere cristalină care este insolubilă în apă și are, ca urmare, caracteristici de absorbție slabe. Ubichinolul are o solubilitate mai mare și a fost promovat ca având o biodisponibilitate mai mare decât ubichinona,4,13, dar există date limitate disponibile în prezent și multe întrebări rămân de răspuns, deoarece ubichinolul este ușor oxidat la ubichinonă și studiile de absorbție până în prezent au fost suspecte. Ubichinona are o istorie extinsă de utilizare, în special în capsulele de gelatină moale pe bază de ulei. Mai multe tehnologii sunt acum utilizate pentru a spori biodisponibilitatea ubichinonei, cum ar fi reducerea dimensiunii particulelor (nanonizare) și îmbunătățirea solubilității prin utilizarea agenților de emulsionare, purtători și sisteme de auto-emulsionare. în fluxul sanguin.15 Având în vedere absorbția excelentă a acestei forme de ubichinonă, avantajul ubichinolului față de ubichinona obișnuită pare să aibă mai mult de-a face cu solubilitatea sa îmbunătățită decât pentru că se află sub formă de ubichinol.

Având în vedere problemele farmacocinetice, dozarea clinică adecvată nu a fost încă determinată pentru CoQjo. Prin urmare, unii au sugerat că țintirea terapeutică se va baza probabil pe atingerea unor niveluri specifice de CoQjo în plasmă (de exemplu, mai mult de 3,5 mg/ml) sau a saturației tisulare.8,16,17 Prescrierea unei doze stabilite, chiar și o doză de miligram pe kilogram de greutate corporală, în acest moment este cel mai bun scenariu fără confirmare prin monitorizarea diferitelor rate ale CoQjop sau ale diferențelor din sânge în absența diferitelor rate ale CoQjop. precum și variabilitatea interindividuală.

Au fost efectuate acum numeroase studii care susțin o absorbție îmbunătățită a unei forme sau alteia.4 Cu toate acestea, există deficiențe în majoritatea acestor studii, iar unele dintre studii par să fi fost înființate pentru a arăta un avantaj din motive comerciale. De exemplu, ubiquinolul este promovat ca cea mai bună formă absorbită de CoQjo, dar studiile publicate au fost realizate într-un mod curios. Într-un studiu care a examinat absorbția ubichinolului, administrarea ubichinolului a fost întotdeauna cu un total de capsule CoQjo care au inclus agenți de emulsionare diglicerol monooleat, ulei de canola, lecitină de soia și ceară de albine

și, deși studiul a folosit un placebo, nu a comparat ubichinolul cu ubichinona.13 ubichinol în acest studiu. Studiile de absorbție au arătat că atunci când CoQjo a fost administrat cu alimente, acesta a fost absorbit de două ori mai rapid și de cel puțin două ori mai mult decât pe stomacul gol.18 Se crede că secreția de acizi biliari indusă de alimente este responsabilă pentru absorbția îmbunătățită.

Ceea ce se știe pe baza studiilor actuale de absorbție este că în cele din urmă se produce o stare de echilibru (de obicei după 3 până la 4 săptămâni de dozare constantă), iar absorbția CoQjo poate fi limitată la unii indivizi. Dozele care depășesc capacitatea de absorbție a unui individ pentru CoQjo pot avea un efect minim asupra eficacității și pot crește în mod inutil costul tratamentului. Când dozele unice de CoQjo încep să depășească 300 mg, procentul de CoQjo absorbit scade. Nivelurile plasmatice de CoQjo la o doză de 900 mg/zi (ca ubichinonă într-o suspensie uleioasă într-o capsulă de gel moale) nu sunt semnificativ mai mari decât o doză de 600 mg/zi. Dozele divizate (de exemplu, de două sau trei ori pe zi) au ca rezultat niveluri plasmatice mai mari în comparație cu dozele unice, în special la niveluri de dozare mai mari.

TABELUL 79-1 Nivelurile plasmatice ale coenzimei Q10

NIVELELE DE PLASMA ESTIMATE ÎN MICROGRAME PE DOZĂ ȘI FORMĂ MILITRU

100 mg

Pulbere de ubichinonă în gelatină tare 1,25

capsulă

Ubichinonă suspendată în ulei în moale 1.8

capsulă de gelatină cu ulei de tărâțe de orez

Ubichinonă solubilizată în gelatină moale 2.25

capsulă

Pulbere de ubichinonă nanonizată 2,25

Ubichinonă emulsionată cu peptidă de soia 2,50

în capsulă de gelatină moale sau tare

Ubiquinol în capsulă de gel moale 2,50

300 mg

Pulbere de ubichinonă în gelatină tare 2.5

capsulă

Ubichinonă suspendată în ulei în moale 3.5

capsulă de gelatină cu ulei de tărâțe de orez

Ubichinonă solubilizată în gelatină moale 5.0

capsulă

Pulbere de ubichinonă nanonizată 5.0

Ubichinonă emulsionată cu peptidă de soia 7.0

în capsulă de gelatină moale sau tare

Ubiquinol în capsulă de gel moale 7.0

În ciuda provocărilor, pe baza datelor existente din studiile publicate, se poate face o încercare de a calcula nivelurile plasmatice aproximative de CoQio pentru diferite forme comerciale la doze de 100 și 300 mg timp de cel puțin 30 de zile, cu mai multe avertismente. În primul rând, acestea sunt doar estimări, bazate pe o greutate corporală tipică de 75 kg. Rețineți că absorbția CoQ10 sub orice formă este probabil îmbunătățită considerabil dacă este luată cu o masă copioasă care include puțină grăsime. În cele din urmă, studiile farmacocinetice considerabile la oameni au indicat o variabilitate interindividuală semnificativă în absorbția CoQ10, subliniind necesitatea monitorizării nivelurilor plasmatice de CoQ10 în timpul studiilor clinice și, probabil, utilizarea clinică a CoQ10 (Tabelul 79-1).

Doza optimă de CoQ10 pentru multe indicații clinice nu este cunoscută, iar nivelurile plasmatice sau țesuturile țintă de CoQ10 sunt probabil determinantul principal al eficacității, mai degrabă decât doza.16,19 Opinia actuală bazată pe literatura științifică este că un nivel țintă terapeutic acceptabil al CoQ10 în plasmă ar trebui să fie cu cel puțin 2,5 mg/ml, dar poate fi un nivel optim mai mare decât 20 mL, dar poate fi mai mare decât 20 mL. ameliorarea bolilor neurodegenerative și a funcției miocardice.8,16,19 Doza inițială obișnuită pentru CoQ10 este în general de 100 până la 200 mg/zi. Acolo unde este posibil, doza de CoQ10 trebuie ajustată în funcție de răspunsul pacientului și, de preferință, prin monitorizarea nivelurilor plasmatice de CoQ10 timp de 3 până la 4 săptămâni de dozare constantă, când apar concentrații plasmatice la starea de echilibru. Se știu mai puține despre capacitatea CoQ10 și despre doza necesară pentru a ajunge la sistemul nervos central. Din nou, dozele divizate au ca rezultat niveluri plasmatice mai mari în comparație cu dozele unice, de exemplu, administrarea a 100 mg de două ori pe zi produce niveluri plasmatice mai mari în comparație cu administrarea a 200 mg o dată pe zi.21

P APLICAȚII CLINICE

Având în vedere rolul central al CoQ10 în funcția mitocondrială și protecția antioxidantă celulară, aplicațiile sale clinice sunt extinse. Există atât de multe condiții în care CoQ10

poate oferi beneficii încât nu există nicio îndoială că ar trebui considerat un nutrient esențial condiționat. Utilizările specifice ale CoQ10 sunt descrise în cele ce urmează:

Antioxidant general

Boala cardiovasculară

Cardiomiopatie

Insuficiență cardiacă congestivă

Protecție în timpul intervențiilor chirurgicale cardiace

Hipertensiune arterială

Cancer

Diabet zaharat

Infertilitate masculină

boala Parkinson

ataxia lui Friedreich

Distrofie musculară

Funcția imunitară

Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA)

Expunerea la toxicitate

Efecte topice anti-îmbătrânire

Antioxidant general

Numeroase studii au arătat că CoQ10 poate reduce daunele oxidative, deteriorarea catenei ADN, oxidarea LDL și formarea de peroxizi lipidici, susținând astfel utilizarea sa ca antioxidant general.2,22 În special, CoQ10 este adesea folosit pentru a contracara sinteza redusă a CoQ10 asociată cu îmbătrânirea. După vârsta de 35 până la 40 de ani, oamenii încep încet să-și piardă capacitatea de a sintetiza CoQ10.23 S-a propus că creșterea bolilor asociate cu vârsta se datorează în parte protecției scăzute oferite de CoQ10, atât ca antioxidant, cât și ca facilitator al producerii de energie la nivel celular. Prin urmare, COQ10 este adesea recomandat pentru a contracara acest efect.

De exemplu, studii recente au identificat stresul oxidativ ca factor favorizant pentru uscăciunea gurii (xerostomie) și dezvoltarea sindromului Sjogren, o afecțiune asociată cu uscăciunea gurii semnificative. Practic, deteriorarea oxidativă duce la incapacitatea celulelor salivare de a produce suficient ATP pentru a secreta cantități suficiente de apă.

CoQ10 exercită efecte antioxidante, dar principala sa acțiune în ameliorarea uscăciunii gurii poate fi prin creșterea producției de energie (ATP), permițând celulelor producătoare de saliva suficientă energie pentru a secreta mai multă salivă în gură. Într-un studiu dublu-orb, 66 de pacienți, inclusiv 31 cu gura uscată, au primit fie ubichinol, fie ubichinonă pe cale orală la o doză de 100 mg/zi, fie un placebo timp de 1 lună.24 Înainte și după tratament au fost analizate secreția salivară și conținutul de CoQ10 salivar. Printre pacienții cu gura uscată tratați cu ubichinonă, secreția salivară a crescut semnificativ de la 0,7 g/2 min înainte de tratament la 1,2 g/2 min după 1 lună de tratament. Printre pacienții tratați cu ubichinol, și secreția salivară a crescut semnificativ de la 0,8 g/2 min înainte de tratament la 1,4 g/2 min după tratament. La subiecții normali fără gură uscată, secreția salivară a crescut cu ubichinonă (de la 4,9 la 5,7 g/2 min) la un nivel semnificativ statistic, dar nu a diferit semnificativ după tratamentul cu ubichinol (de la 3,5 la 3,8 g/2 min). Oricare dintre forme de CoQ10 a prezentat o creștere marcată a concentrației salivare de CoQ10 (ubichinol mai mult decât ubiquionina în gură uscată, ubichinona mai mult decât ubichinolul la subiecții normali), sugerând că creșterea observată a secreției salivare a fost atribuită efectului asupra nivelurilor salivare de CoQ10.

Boli cardiovasculare - Considerații generale

Îmbunătățirea funcției miocardice este o componentă importantă, deși adesea trecută cu vederea, a prevenirii și tratamentului general al bolilor cardiovasculare. CoQio joacă un rol cheie în producerea de energie și, prin urmare, este esențial pentru toate procesele dependente de energie, inclusiv contracția mușchiului inimii. Deficiența de CoQio a fost documentată la pacienții cu diferite tipuri de boli cardiovasculare. Nu este clar dacă o scădere a nivelurilor de CoQio este o cauză sau o consecință a bolilor de inimă. Celulele cardiace sunt foarte active metabolic și, prin urmare, au cerințe mai mari de coenzimă mitocondrială pentru a menține producția de ATP. Pe lângă rolul său în energia celulară, CoQio administrat exogen acționează ca un antioxidant pentru a inhiba oxidarea LDL25, scade citokinele proinflamatorii interleukina-6 și factorul de necroză tumorală-a și atenuează markerii stresului oxidativ și nitrativ într-o manieră dependentă de doză.2

Deficiența de CoQio este frecventă la pacienții cu diferite tipuri de boli cardiovasculare.2,26 Aproximativ 75% dintre pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală cardiacă s-au dovedit a fi deficienți de CoQio miocardic. Concentrațiile de CoQio au scăzut progresiv atât în sânge, cât și în țesutul miocardic, odată cu creșterea severității bolilor de inimă.27 Deficiențele miocardice de CoQio au fost, de asemenea, găsite la majoritatea pacienților cu stenoză sau insuficiență aortică, stenoză sau insuficiență mitrală, cardiomiopatie diabetică, tetralogie sepculară și septală ventriculară. defecte.28

Cardiomiopatie

Cardiomiopatia poate lua mai multe forme, dar toate se manifestă prin slăbirea mușchiului inimii asociată cu pomparea inadecvată a inimii sau alte probleme funcționale. Rolul bine stabilit al CoQio ca facilitator al producției de energie mitocondrială oferă o justificare puternică pentru un rol al suplimentării CoQio în toate formele de cardiomiopatie.

Un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a fost efectuat pe 38 de copii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. După 6 luni de suplimentare, a existat o îmbunătățire semnificativă statistic (P = O.Oii) a funcției diastolice, ceea ce i-a determinat pe autori la concluzia că „administrarea coenzimei Qio este utilă în ameliorarea insuficienței cardiace la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică."29

Într-un studiu, 126 de pacienți cu cardiomiopatie dilatată au primit iOO mg/zi de CoQio timp de până la 66 de luni. După 6 luni de tratament, fracția medie de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) a crescut de la 41% la 59% (P <0,001) și a rămas stabilă ulterior cu tratamentul continuat. După 2 ani, 84% dintre pacienți erau încă în viață, iar la 5,5 ani, 52% erau în viață.30 Aceste rate de supraviețuire au fost considerabil mai bune decât statisticile de supraviețuire publicate ale pacienților cărora li s-a administrat terapie convențională (adică, rata de supraviețuire la 2 ani de 50% pentru cardiomiopatia simptomatică și rata de supraviețuire la i-an pentru cardiomiopatia decompensată de 50%).

Într-un alt studiu, 88 de pacienți cu cardiomiopatie au primit iOO mg/zi de CoQio timp de 1 până la 24 de luni. Îmbunătățiri semnificative în cel puțin doi din trei parametri cardiaci (LVEF, debit cardiac și clasa New York Heart Association [NYHA]) au fost observate la 75% până la 85% dintre pacienți. Aproximativ 80% dintre pacienți s-au îmbunătățit la o clasă funcțională NYHA inferioară (adică, mai favorabilă).20

Într-un studiu dublu-orb, încrucișat, 19 pacienți cu cardiomiopatie au primit iOO mg/zi de CoQio sau un placebo, fiecare timp de 12 săptămâni. În comparație cu placebo, tratamentul cu CoQio a crescut semnificativ volumul accidentului vascular cerebral și LVEF. Optsprezece pacienți au raportat o îmbunătățire a activității în timpul tratamentului cu CoQio.31

Insuficiență cardiacă congestivă

Potențialul CoQio ca tratament pentru insuficiența cardiacă congestivă (ICC) a fost sugerat încă din 1967 de către cercetătorii japonezi.32 În 1976, aceiași investigatori au administrat 30 mg/zi de CoQio la 17 pacienți cu ICC. Toți pacienții s-au îmbunătățit și nouă (53%) au devenit asimptomatici după 4 săptămâni de tratament.33 Numeroase studii de atunci au demonstrat că suplimentarea cu CoQio a dus la o îmbunătățire a volumului vascular, FEVS, debitului cardiac, indicelui cardiac și indicelui volumului diastolic.2,34,35.

În cel mai mare studiu multicentric finalizat până în prezent, 2664 de pacienți din clasele II și III NYHA CHF au primit 50 până la 150 mg/zi de CoQio (78% dintre pacienți au primit 100 mg/zi de CoQio). După 3 luni de suplimentare, rezultatele au arătat o incidență scăzută a reacțiilor adverse, iar următoarea proporție de pacienți a avut îmbunătățiri ale semnelor și simptomelor clinice36:

Cianoza, 71,8%

Edem, 78,6%

Raluri pulmonare, 77,8%

Mărirea zonei hepatice, 49,3%

Reflux jugular, 71,81%

Dispnee, 54,7%

Palpitații, 75,4%

Transpirație, 79,8%

Aritmie subiectivă, 63,4%

Insomnie, 60,8%

Vertij, 73,1%

Nocturie, 53,6%

Rezultatele acestor studii necontrolate au fost confirmate în mai multe studii dublu-orb. Unii 64i pacienți cu CHF (clasele NYHA III sau IV) au fost repartizați aleatoriu pentru a primi placebo sau CoQio (2 mg/kg pe zi) timp de 1 an în timp ce continuau terapia convențională. Numărul de pacienți care au necesitat spitalizare în timpul studiului pentru agravarea insuficienței cardiace a fost cu 38% mai mic în grupul CoQio decât în grupul placebo (P <0,001), iar episoadele de edem pulmonar au fost reduse cu aproximativ 60% în grupul CoQio comparativ cu grupul placebo (P <0,001).37

Aceste rezultate pozitive cu CoQio, cu toate acestea, nu au fost observate în toate studiile. Într-un studiu dublu-orb, 55 de pacienți cu ICC din clasele III și IV NYHA, cu fracțiuni de ejecție mai mici de 4o% și consumul maxim de oxigen mai mic de 50% în timpul terapiei standard, au fost desemnați aleatoriu pentru a primi CoQio (200 mg) sau placebo. Analiza a indicat că nu au existat modificări ale fracției de ejecție, consumului maxim de oxigen și duratei exercițiului în niciunul dintre grupuri. Posibilele explicații pentru eșecul de a obține un beneficiu terapeutic în acest studiu (și altele) pot fi rezultatul faptului că CoQio nu este suficient de puternic pentru a produce efecte semnificative în stadiile mai severe ale ICC sau faptul că nivelurile sanguine de CoQio nu au atins niveluri suficiente. Deși concentrația serică medie a CoQio a crescut de la 0,95 la 2,2 mcg/mL, la 19 din 22 de pacienți tratați cu CoQio, nivelurile sanguine au fost sub pragul sugerat de 2,5 mcg/mL.38

Un studiu mai recent a administrat CoQio 100 mg de trei ori pe zi timp de 4 săptămâni la 2i pacienți cu ICC într-un design dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat. Administrarea de CoQio a dus la o creștere de trei ori a nivelurilor plasmatice de CoQio, la îmbunătățirea contractilității ventriculului stâng și, ulterior, la îmbunătățirea capacității funcționale, fără efecte secundare.39

O meta-analiză a studiilor controlate randomizate a confirmat recent că suplimentarea cu CoQio a îmbunătățit FEVS și debitul cardiac. Un studiu aflat în desfășurare, Q-SYMBIO

(Symptoms, Biomarker status [BNP], and Long-term Outcome), va aborda dacă suplimentarea cu CoQio extinde supraviețuirea la pacienții cu CHF.40

O considerație importantă la pacienții cu ICC din clasa IV NYHA este că deseori nu reușesc să atingă niveluri plasmatice adecvate de CoQKl (>2,5 mcg/mL) cu ubichinonă suplimentară la doze de până la 900 mg/zi. Într-un studiu, șapte pacienți cu niveluri plasmatice subterapeutice de CoQ10l (nivel mediu, 1,6 mcg/ml, la o doză medie de 450 mg de ubichinonă pe zi [150 până la 600 mg/zi]) au fost modificați la o medie de 580 mg/zi de ubichinol (450 până la 900 mg/zi) cu niveluri Qn plasmatice, monitorizare clinică și 900 mg/zi. măsurători ale fracției de ejecție prin ecocardiografie.41 Nivelurile medii ale CoQi0 plasmatice au crescut de la 1,6 la 6,5 mcg/mL. Fracția de ejecție medie sa îmbunătățit de la 22% (10% la 35%) la 39% (10% la 60%) și clasa NYHA sa îmbunătățit de la o medie a clasei IV la o medie a clasei II (clasele I la III). În acest studiu, ubiquinolul a îmbunătățit dramatic absorbția la pacienții cu insuficiență cardiacă severă, iar îmbunătățirea nivelurilor plasmatice de CoQ10 a fost corelată atât cu îmbunătățirea clinică, cât și cu îmbunătățirea măsurării funcției ventriculare stângi.

Protecție în timpul intervenției chirurgicale cardiace

Bypass-ul cardiopulmonar (CPB) este utilizat în chirurgia bypass-ului coronarian, repararea valvelor cardiace și în numeroase alte proceduri chirurgicale. CPB, deși permite proceduri chirurgicale de salvare a vieții, este cunoscut că induce stres oxidativ. Un studiu prospectiv pe 30 de indivizi care au suferit CPB a randomizat acești pacienți la CoQ10 oral (150 până la 180 mg/zi) sau placebo timp de 7 până la 10 zile preoperator. Grupul care a primit CoQ10l a avut semnificativ mai puține aritmii de reperfuzie, cerințe mai mici pentru agenți inotropi, drenaj mediastinal și produse sanguine și spitalizare mai scurtă în comparație cu grupul de control.42

Debitul cardiac scăzut postoperator este o cauză majoră de deces precoce după intervenția chirurgicală cardiacă. Cincizeci de pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală cardiacă pentru leziuni valvulare dobândite au fost repartizați aleatoriu să primească 30 până la 60 mg/zi de CoQ10l timp de 6 zile înainte de operație sau unui grup de control care nu a primit CoQ10l. Postoperator, o stare de debit cardiac scăzut sever s-a dezvoltat la 48% dintre pacienții din grupul de control, comparativ cu doar 12% dintre cei din grupul CoQ10. Aceste rezultate au sugerat că administrarea preoperatorie de CoQ10l a crescut toleranța inimii la ischemie în timpul clampingului încrucișat aortic.43

Hipertensiune arterială

Majoritatea studiilor care explorează CoQ10l în tratamentul hipertensiunii arteriale au fost necontrolate sau au utilizat CoQ10 în combinație cu tratamente medicale antihipertensive convenționale, făcând aceste studii dificil de interpretat. Într-un studiu, 109 pacienți cu hipertensiune arterială esențială au primit CoQ10l (doză medie, 225 mg/zi) în plus față de regimul lor antihipertensiv obișnuit. Doza de CoQ10 a fost ajustată în funcție de răspunsul clinic și de nivelurile sanguine de CoQ10 (scopul a fost atingerea unor niveluri sanguine > 2

mg/ml). Nevoia de medicamente antihipertensive a scăzut treptat, iar după o perioadă medie de tratament de 4,4 luni, aproximativ jumătate dintre pacienți au fost capabili să întrerupă între unul și trei medicamente.44 O revizuire a studiilor privind CoQ10l în tratamentul hipertensiunii (12 studii clinice, 362 de pacienți) a concluzionat că la pacienții hipertensivi, coQ10l prezintă potențial coQ10 și hipertensiune arterială potențială la coQ10. efecte. Dintre toate studiile incluse, scăderea tensiunii arteriale sistolice a variat de la 11 la 17 mm Hg și a tensiunii arteriale diastolice de la 8 la 10 mm Hg.45 În 3 din cele 12 studii, CoQ10l a fost administrat în plus față de medicamentele antihipertensive existente, iar în 1 dintre acestea, mai mult de 50% dintre pacienți au încetat cel puțin 1 antihipertensive în timpul tratamentului. proces.

Se crede că mecanismul pentru acțiunea antihipertensivă a CoQ10 se datorează contracarării vasoconstricției sale, care rezultă din capacitatea afectată a endoteliului de a induce relaxarea mediată de oxid nitric a mușchiului neted subiacent45.

Cancer

Datorită rolului său în îmbunătățirea funcției imune, CoQ10l a fost considerat un posibil agent anticancer. Într-un studiu, 32 de femei cu cancer de sân, care au fost clasificate drept „risc ridicat" din cauza răspândirii tumorii la ganglionii limfatici axilari, au primit 90 mg/zi de CoQn, împreună cu vitaminele C și E, Ș-caroten și acizi grași esențiali. La șase dintre aceste femei, tumora a devenit mai mică. În timpul perioadei de tratament de 18 luni, niciunul dintre pacienți nu a murit (numărul așteptat de decese a fost de patru) și niciunul nu a prezentat semne de metastaze ulterioare la distanță. Șase pacienți au avut o remisie parțială aparentă. În plus, pacienții cărora li s-a administrat CoQ10 au necesitat mai puține analgezice.46 În continuare, un studiu pilot care a folosit acest cocktail de nutrienți a evaluat supraviețuirea a 40 de pacienți cu cancer în stadiu terminal pe parcursul a 9 ani. Supraviețuirea medie a indivizilor care au primit cocktail de nutrienți care conține CoQ^ a fost cu 40% mai lungă decât supraviețuirea mediană estimată folosind curba Kaplan-Meier calculată.47

Antraciclinele sunt o clasă de medicamente utilizate în chimioterapia cancerului pentru o gamă largă de tumori. Valoarea clinică a acestor agenți este limitată de cardiotoxicitatea lor, care se crede că se datorează leziunilor ireversibile ale mitocondriilor celulelor cardiace. Acești agenți provoacă stres oxidativ sever în membranele mitocondriale interne ale inimii, ducând la deteriorarea ADN-ului mitocondrial și moartea ulterioară a miocitelor.48

Cercetările din anii 1980 au arătat că pacienții cu cancer cărora li s-a administrat doxorubicină (Adriamycin), o antraciclină utilizată în mod obișnuit, au avut niveluri miocardice mai scăzute de CoQ10l decât cei de control și că amploarea epuizării CoQ10l era direct legată de severitatea insuficienței cardiace. doxorubicină a primit, de asemenea, 100 mg/zi de CoQ10, începând cu 3 până la 5 zile înainte de începerea tratamentului cu doxorubicină. Alți șapte pacienți (grupul de control) au primit doxorubicină fără CoQ10. Funcția cardiacă s-a deteriorat semnificativ în grupul de control, în timp ce pacienții cărora

li sa administrat CoQ10l au avut cardiotoxicitate mică sau deloc, deși doza cumulată de doxorubicină în grupul CoQ10l a fost cu 50% mai mare decât cea din grupul de control.

Performanța fizică

Deoarece CoQ10l este implicat în producerea de energie și concentrația sa în mușchi este corelată cu performanța, este posibil ca suplimentarea să îmbunătățească capacitatea aerobă, performanța musculară și recuperarea. parametrii de performanță, inclusiv capacitatea de lucru la ritm cardiac submaximal, sarcina maximă de lucru, consumul maxim de oxigen și transportul de oxigen. Aceste îmbunătățiri au variat de la 3% la 12% și au fost evidente după aproximativ 4 săptămâni de suplimentare. Într-un studiu dublu-orb la bărbați sedentari, 100 mg/zi de CoQ10 au arătat efecte de îmbunătățire a performanței în timpul perioadelor repetate de exerciții supramaximale.55

Deși aceste studii sugerează că administrarea de CoQ10l îmbunătățește performanța fizică la persoanele sedentare, alte publicații sunt contradictorii. Sunt necesare studii mai ample pentru a confirma capacitatea de îmbunătățire a performanței a CoQ10l.56

Diabet zaharat

Nivelurile tisulare scăzute de CoQ|0 au fost raportate în mod constant la pacienții diabetici. Există mai multe mecanisme prin care CoQ|0 poate avea valoare terapeutică în diabet.57,58 Îmbunătățirea tensiunii arteriale și controlul glicemic pe termen lung au fost raportate cu suplimente de CoQ|, (100 mg de două ori pe zi).59 Îmbunătățirea funcției endoteliale poate oferi o anumită protecție împotriva arteriopatiilor.60 Un studiu pe 80 de diabetici de tip CoQ2 (20 lipidemice) au fost raportate. mg/zi) în asociere cu fenofibrat (200 mg/zi) a îmbunătățit semnificativ funcția vasodilatatoare a antebrațului endotelială și nonendotelială.61 Acest efect nu a fost găsit nici cu terapia în monoterapie, nici într-un grup placebo. Un ansamblu de cercetări demonstrează o legătură între disfuncția mitocondrială și diabetul de tip 2. Îmbunătățirea mitocondrială oferită de CoQ|0 suplimentar pare să ofere o anumită valoare terapeutică împotriva unui defect în producerea de energie celulară.62,63.

Douăzeci și șapte de pacienți cu bătăi premature ventriculare (VPB) și nicio dovadă de boală cardiacă organică au primit placebo timp de 3 până la 4 săptămâni, urmat de 60 mg/zi de CoQi0 timp de 4 până la 5 săptămâni. Reducerea VPB a fost semnificativ mai mare după CoQi0 decât după placebo. Efectul benefic al CoQ|0 a fost observat în primul rând la diabetici, la care reducerea medie a frecvenței VPB a fost de 85,7%. O reducere semnificativă a VPB a avut loc și la 1 (11%) din 9 pacienți altfel sănătoși și la 4 (36%) din 11 pacienți cu hipertensiune arterială.64

Infertilitate masculină

Disfuncția spermatozoizilor la bărbații infertili a fost asociată cu peroxidarea lipidelor și scăderea apărării antioxidante la spermatozoizi.65 O corelație semnificativă statistic între

nivelurile de CoQ10l și numărul de spermatozoizi a fost găsită la 32 de pacienți cu antecedente de infertilitate.

Cercetările au sugerat că spermatozoizii cu motilitate scăzută și morfologie anormală au niveluri scăzute de CoQ10l.66 Celulele spermatozoid cu concentrații scăzute de CoQ10 ar putea fi mai puțin capabile să stingă radicalii liberi și ar putea fi, de asemenea, compromise în capacitatea lor de a produce ATP în aceste celule foarte active metabolic. Unii autori au sugerat utilizarea raportului CoQ10 redus la oxidat ca test de diagnostic pentru astenozoospermie.67 Într-un studiu deschis necontrolat de 6 luni, în care bărbații infertili au fost suplimentați oral cu CoQj0, spermatozoizii au demonstrat o creștere semnificativă a motilității, iar atât plasma seminal, cât și cantitatea de spermatozoizi de CoQ10 a fost susținută atât de alte studii de spermă, cât și de creșterea motilității. ratele de fertilizare.69,70

Boala Parkinson

Producția excesivă de radicali liberi este în mare parte responsabilă pentru moartea celulelor dopaminergice observată în boala Parkinson (PD). Atât ca cauză, cât și ca efect al stresului oxidativ excesiv, există o activitate redusă a complexului I al lanțului de transport de electroni mitocondrial. Având în vedere că CoQ10l este esențial pentru funcția complexului I și este, de asemenea, un antioxidant puternic, deține potențial terapeutic în tratamentul PD. Niveluri reduse de CoQ10l au fost demonstrate în trombocitele indivizilor cu PD, iar nivelurile CoQ10 au fost puternic corelate cu activitatea din complexele I și II/III. Clinic, sa demonstrat că CoQ10l oral a crescut activitatea complexului I.71

Un studiu de siguranță al suplimentării cu CoQj0 în PD a arătat rezultate promițătoare.19 Toți pacienții aveau trei caracteristici primare ale PD - tremor, rigiditate și mișcări încetinite - și au fost diagnosticați cu boala în 5 ani de la momentul în care au fost înrolați. După screening-ul inițial și testele de sânge inițiale, pacienții au fost împărțiți aleatoriu în patru grupuri. Trei dintre grupuri au primit CoQ10l în trei doze diferite (300, 600 și 1200 mg/zi), în timp ce un al patrulea grup a primit un placebo potrivit timp de 16 luni. Grupul care a primit cea mai mare doză de CoQ10 (1200 mg/zi) a prezentat o reducere cu 44% a progresiei PD în comparație cu placebo. Loturile care au primit 300 și 600 mg/zi au dezvoltat o dizabilitate puțin mai mică decât grupul placebo, dar efectele au fost mai mici decât cele din grupul care a primit cea mai mare doză de CoQ10l. Nivelurile plasmatice medii au fost de aproximativ 1,8, 2,1 și, respectiv, 4,5 mcg/ml, pentru dozele de 300, 600 și 1200 mg. Aceste rezultate au indicat că efectele benefice ale CoQ10 în PD ar putea necesita niveluri plasmatice adecvate. Este important de subliniat în acest studiu că CoQ10 a fost administrat împreună cu vitamina E la o doză de 1200 de unități internaționale (UI) pe zi. Deoarece dozele mari de vitamina E interferează cu absorbția CoQ10l7, ar fi putut împiedica atingerea unor niveluri mai mari de CoQj0. Cercetătorii erau conștienți de această problemă, dar au ales să includă vitamina E, având în vedere rolul său protector aparent împotriva PD la acea vreme (a se vedea capitolul 196 despre boala Parkinson pentru mai multe informații).

Două studii recente pun la îndoială eficacitatea terapeutică a CoQ10 în PD. Într-un studiu german, o formă de ubichinonă nanonizată de CoQj0 la o doză de 100 mg de trei ori pe zi sau un placebo potrivit a fost administrată la 131 de pacienți cu PD timp de 3 luni. Nivelurile plasmatice de CoQj0 au atins 4,6 mcg/mL în grupul de tratament, dar nu a fost demonstrat niciun efect asupra simptomelor PD. Aceste rezultate au indicat că alți factori ar putea fi responsabili pentru determinarea eficacității CoQ10l în PD dincolo de atingerea nivelurilor plasmatice eficiente.

Pe 27 mai 2011, Institutul Național de Boli Neurologice și Accident vascular cerebral (NINDS) a oprit un studiu de fază III al CoQj0 pentru tratamentul PD în stadiu incipient. Participanții au fost randomizați pentru a primi unul dintre cele două niveluri de dozare de CoQj0l activ (1200 sau 2400 mg/zi) sau placebo potrivit. Toți subiecții au primit, de asemenea, vitamina E la o doză de 1200 UI/zi. Deși CoQ10 s-a dovedit a fi sigur, rezultatele unei analize intermediare au arătat că a fost inutil să se finalizeze studiul, deoarece monitorizarea mai lungă a pacientului nu era probabil să demonstreze o diferență semnificativă statistic între tratamentul activ și placebo. Cu toate acestea, la momentul scrierii acestui articol, nu fuseseră publicate date din proces.

Ataxia lui Friedreich

Ataxia lui Friedreich (FRDA) este o boală neurologică progresivă caracterizată prin pierderea mielinei în sistemul nervos central. Dovezile indică faptul că stresul oxidativ mitocondrial în FRDA poate fi responsabil pentru hipertrofia cardiomiocitelor asociată cu această boală.73 Într-un studiu controlat cu placebo, idebenona (un analog sintetic CoQ10) a scăzut semnificativ hipertrofia cardiacă (scădere cu peste 20%) la aproximativ 50% dintre participanții la studiu, fără efecte adverse,75.

Un al doilea studiu a combinat CoQ10l cu vitamina E în încercarea de a aborda două dintre caracteristicile cheie ale FRDA - scăderea funcției lanțului respirator mitocondrial și creșterea stresului oxidativ. Această terapie a dus la o creștere rapidă și susținută a cantității de energie generată de mușchiul cardiac bolnav, care a revenit la niveluri aproape normale. Îmbunătățirile în generarea de energie a mușchilor scheletici au fost paralele cu cele ale inimii, dar au fost mai puțin substanțiale.76

Un studiu de intervenție de 2 ani de CoQ10 cu vitamina E la 50 de pacienți FRDA a demonstrat că nivelurile inițiale scăzute de CoQi0 au fost singurul cel mai bun predictor al unui răspuns clinic pozitiv.77

Distrofie musculară

Distrofiile musculare (MD) sunt un grup de boli ereditare caracterizate prin pierderea progresivă a celulelor musculare. În unele tipuri de MD, o afectare a funcției mitocondriale poate contribui la patogeneza bolii. Mai multe studii au demonstrat o deficiență de CoQ10 în mitocondriile musculare ale oamenilor cu MD.27 În plus, nivelurile serice de CoQj0 au fost în mod semnificativ (P <0,05) invers corelate cu gradul defectului genetic.78 În plus față de

îmbunătățirea funcției mitocondriale, 90 de zile de suplimentare cu CoQ10 au rezultat în modelele animale cu suplimentare marcată de CoQ10. MD.79

Primul studiu dublu-orb al CoQ10 în tratamentul persoanelor cu MD și atrofii neurogenice a concluzionat: „Pacienții care suferă de aceste distrofii musculare și altele asemenea ar trebui tratați cu vitamina CoQ10 pe termen nelimitat."80 Același grup a efectuat două studii pe pacienți cu vârsta cuprinsă între 7 și 69 de ani care aveau MD asociate cu boli cardiace, Beckerd și bolile Beckerd, inclusiv bolile cardiace. distrofii; distrofie miotonică; boala Charcot-Marie-Tooth; și boala Welander. Indivizii au fost tratați timp de 3 luni cu 100 mg/zi CoQ10 sau un placebo potrivit. În ambele studii, performanța fizică cu siguranță îmbunătățită a fost înregistrată la grupurile care au primit CoQ10. Funcția cardiacă a fost monitorizată de tehnicieni care au fost orbiți de grupul de tratament. În fiecare caz, ei au identificat corect grupul de tratament căruia i-a fost repartizat pacientul pe baza îmbunătățirii sau lipsei de îmbunătățire a funcției cardiace.

Într-un studiu mai mic, dublu-orb, 100 mg de CoQ]0 au fost administrate zilnic timp de 3 luni la 12 pacienți cu MD progresivă. Tratamentul cu CoQ10 a dus la îmbunătățiri semnificative ale debitului cardiac și ale volumului vascular cerebral, precum și o bunăstare fizică crescută la patru din opt pacienți.27 Îmbunătățirile subiective au inclus o toleranță crescută la efort, reducerea durerii la nivelul picioarelor, un control mai bun al funcției picioarelor și mai puțină oboseală.

Funcția imună

Un număr de studii au demonstrat efecte imunomodulatoare ale CoQ10 sau ale analogilor săi.81'83

Într-un studiu pe opt pacienți cu boli cronice, administrarea a 60 mg/zi de CoQ10 a fost asociată cu creșteri semnificative ale nivelurilor serice ale imunoglobulinei-G după 27 până la 98 de zile de tratament.84 Într-o analiză de citokine a celulelor albe din sânge de la 19 voluntari umani, nivelurile factorului de necroză tumorală-a au fost crescute semnificativ atunci când nivelul de CoQ2 a fost incubat semnificativ, cu o scădere semnificativă a nivelului de CoQ10. vitro.85

Sindromul imunodeficienței dobândite

Deoarece se crede că stresul oxidativ este implicat în patogeneza bolilor legate de SIDA, activitatea antioxidantă a CoQ10 poate fi de valoare pentru persoanele cu SIDA.85,86.

Studiile timpurii au sugerat că nivelurile sanguine de CoQ10 au fost semnificativ mai scăzute la pacienții cu SIDA și complexul legat de SIDA decât la martorii sănătoși și că suplimentarea cu CoQ10 a îmbunătățit proporțiile de limfocite. mitocondriile. Există un raport al CoQ10 care atenuează această miopatie, permițând astfel continuarea terapiei cu inhibitori nucleozidici de revers transcriptază.88

Expunerea la toxicitate

Multe expuneri la toxice profesionale și de mediu afectează lanțul respirator mitocondrial.89'93 Deteriorarea lanțului respirator poate scădea potențialul membranei mitocondriale, ducând la apoptoză reglată în sus; CoQ10 a demonstrat capacitatea de a reduce această afectare potențială a membranei.94,95 Deși diagnosticul și tratamentul actual al bolilor legate de mediu rămân controversate, citoprotecția cu CoQ10 poate fi o metodă terapeutică eficientă pentru a reduce daunele mitocondriale datorate expunerii la substanțe toxice, atât acute, cât și cronice, și ar trebui să constituie un punct central al cercetărilor ulterioare.96

Efecte topice anti-îmbătrânire

În ultimii ani, producătorii mai multor creme pentru piele fără prescripție medicală au început să facă publicitate pentru adăugarea de CoQ10 ca ingredient capabil să stopeze procesul de îmbătrânire. Într-un studiu clinic, CoQ10 local a fost capabil să protejeze împotriva stresului oxidativ mediat de ultraviolete A, să suprime expresia colagenazei și să provoace o reducere a adâncimii ridurilor.23

Efecte secundare

CoQ10 pare a fi sigur și bine tolerat în doze de până la 1200 mg/zi la adulți și până la 10 mg/kg greutate corporală/zi la copii. Deoarece siguranța în timpul sarcinii și alăptării nu a fost stabilită, CoQ10 nu trebuie utilizat în aceste perioade decât dacă beneficiul clinic potențial depășește riscurile. CoQ10 este contraindicat în cazurile de hipersensibilitate cunoscută. Într-o serie de 5143 de pacienți tratați cu 30 mg/zi de CoQ10, a fost raportată următoarea incidență a reacțiilor adverse43:

disconfort epigastric, 0,39%

Pierderea poftei de mâncare, 0,23%

Greață, 0,16%

Diaree, 0,12%

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Medicamentele cu statine care scad colesterolul, cum ar fi lovastatina, rosuvastatina și pravastatina, inhibă enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductaza, care este necesară pentru biosinteza atât a colesterolului, cât și a CoQ10. Astfel, administrarea acestor medicamente ar putea compromite starea CoQ10 prin scăderea sintezei sale, iar miopatia asociată statinei s-a presupus că este legată de o depleție a CoQ10. Deși unele studii au demonstrat că terapia cu statine a redus nivelul seric sau muscular de CoQ10,97,98, indiferent dacă această depleție de CoQ10 a cauzat miopatia sau nu, rămâne controversată.99 Având în vedere că statinele sunt de obicei prescrise pentru a scădea colesterolul, intenția fiind prevenirea și tratamentul bolilor cardiovasculare, utilizarea concomitentă a Q10 pare bine justificată.

S-a demonstrat că ^-blocantele propranolol și metoprolol inhibă enzimele dependente de CoQ10.100 Efectul antihipertensiv al acestor medicamente ar putea fi, prin urmare, compromis pe termen lung de dezvoltarea deficienței de CoQ10. Într-un studiu, administrarea a 60 mg/zi de CoQ10 a redus incidența stării de rău induse de medicament la pacienții cărora li s-a administrat propranolol.101

De asemenea, s-a demonstrat că o serie de fenotiazine și antidepresive triciclice inhibă enzimele dependente de CoQ^g. Prin urmare, este posibil ca deficiența de CoQ10 să fie un factor care contribuie la efectele secundare cardiace care se observă frecvent cu aceste medicamente. În două studii clinice, suplimentarea cu CoQio a îmbunătățit modificările electrocardiografice la pacienții tratați cu medicamente psihotrope.102

Au fost raportate mai multe rapoarte de caz care descriu interacțiuni potențiale dintre CoQio și warfarină. CoQio este înrudit structural cu menachinona (vitamina K2) și poate avea efecte procoagulante.103 La fiecare dintre acești pacienți, raportul internațional normalizat (INR), care a fost stabil și terapeutic, a scăzut sub intervalul terapeutic în 2 săptămâni de la începerea suplimentării CoQio (până la 30 mg/zi). Se recomandă ca INR să fie monitorizat îndeaproape dacă acești agenți vor fi utilizați concomitent. Cu toate acestea, într-un studiu dublu-orb, administrarea a 100 mg/zi de CoQ^ timp de 4 săptămâni nu a avut nici un efect asupra INR la 21 de pacienți tratați pe termen lung cu warfarină.105 Astfel, raportările de caz sporadice ale unei interacțiuni între CoQ10l și warfarină s-ar fi putut datora mai degrabă fluctuațiilor aleatoare ale valorilor INR CoQ10l, decât 8.

Într-o evaluare a toxicității subcronice, nivelul fără efecte adverse observate la șobolani a fost estimat la 600 mg/kg pe zi pentru masculi și 200 mg/kg pe zi pentru femele; la câinii masculi și femele, nivelul fără efecte adverse observate a fost estimat la mai mult de 600 mg/kg pe zi.

REFERINȚE

Bonakdar RA, Guarneri E. Coenzima Q10. Sunt un medic de familie. 2005;72:1065-1070.

Kumar A, Kaur H, Devi P, et al. Rolul coenzimei Q10 (CoQ10) în bolile cardiace, hipertensiunea arterială şi sindromul asemănător Meniere. Pharmacol Ther. 2009;124:259-268.

Littarru GP, Tiano L. Proprietăți bioenergetice și antioxidante ale coenzimei Q10: evoluții recente. Mol Biotechnol. 2007;37:31-37.

Bhagavan HN, Chopra RK. Răspunsul coenzimei Q10 din plasmă la ingestia orală a formulărilor de coenzimă Q10. Mitocondrie. 2007;7(Suppl):S78-88.

Quinzii CM, DiMauro S, Hirano M. Human coenzyme Q10 deficiency. Neurochem Res. 2007;32:723-727.

Quinzii CM, Hirano M. Coenzima Q și boala mitocondrială. Dev Disabil Res Rev. 2010;16:183-188.

Pravst I, Zmitek K, Zmitek J. Conținutul de coenzimă Q10 în alimente și strategiile de fortificare. Crit Rev Food Sci Nutr. 2010;50:269-280.

Steele PE, Tang PH, DeGrauw AJ și colab. Monitorizarea clinică de laborator a utilizării coenzimei Q10 în boli neurologice și musculare. Am J Clin Pathol. 2004;121(Suppl):S113-120.

Miles MV, Horn PS, Tang PH și colab. Modificări legate de vârstă ale concentrațiilor plasmatice de coenzimă Q10 și ale stării redox la copii și adulți aparent sănătoși. Clin Chim Acta. 2004;34:139-144.

Nakamura R, Littarru GP, Folkers K,

et al. Studiul enzimelor CoQ10 în gingie de la pacienții cu boală parodontală și dovezi pentru un deficit de coenzimă Q10. Proc Natl Acad Sci US A. 1974;71:1456-1460.

Morre DJ, Morre DM. Activitatea ARNOX a salivei ca măsură neinvazivă a răspunsului coenzimei Q10 în studiile pe oameni. Biofactori. 2008;32:231-235.

Abdul-Rasheed OF, Farid YY. Dezvoltarea unei noi metode de cromatografie lichidă de înaltă performanță pentru măsurarea coenzimei Q10 în plasma sanguină sănătoasă. Saudi Med J. 2009;30:1138-1143.

Hosoe K, Kitano M, Kishida H, et al. Studiu privind siguranța și biodisponibilitatea ubichinolului (Kaneka QH) după un singur și multiplu de 4 săptămâni

administrare orală la voluntari sănătoși. Regul Toxicol Pharmacol. 2007;47:19-28.

Beg S, Javed S, Kohli K. Îmbunătățirea biodisponibilității coenzimei Q10: o revizuire extinsă a brevetelor. Recent Pat Drug Deliv Formul. 2010;4:245-255.

Takeda R, Sawabe A, Nakano R, et al. Efectul diverșilor aditivi alimentari și constituenți din soia asupra absorbției ridicate a CoQ10. Jpn J Med Pharma Sci. 2011;64: 614-620.

Sinatra ST. Coenzima Q10 și insuficiența cardiacă congestivă. Ann Intern Med. 2000;133:745-746.

Langsjoen PH, Langsjoen AM. Prezentare generală a utilizării CoQ10 în bolile cardiovasculare. Biofactori. 1999;9:273-284.

Ochiai A, Itagaki S, Kurokawa T, et al. Îmbunătățirea absorbției intestinale a coenzimei Q10 prin aportul alimentar. Yakugaku Zasshi. 2007;127:1251-1254.

Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, și colab. Efectele coenzimei Q10 în boala Parkinson precoce: dovezi ale încetinirii declinului funcțional. Arch Neurol. 2002;59:1541-1550.

Langsjoen PH, Folkers K, Lyson K și colab. Terapie eficientă și sigură cu coenzima Q10 pentru cardiomiopatie. Klin Wochen- schr. 1988;66:583-590.

Singh RB, Niaz MA, Kumar A, et al. Efectul asupra absorbției și stresului oxidativ al diferitelor doze orale de coenzimă Q10 și strategie de aport la bărbații sănătoși. Biofactori. 2005;25: 219-224.

Niklowitz P, Sonnenschein A, Janetzky B și colab. Îmbogățirea coenzimei Q10 în plasmă și celule sanguine: apărare împotriva daunelor oxidative. Int J Biol Sci. 2007;3:257-262.

Hojerova J. Coenzima Q10 — importanța, proprietățile și utilizarea sa în nutriție și cosmetică. Ferma Ceska Slov. 2000;49:119-123: [slovacă].

Ryo K, Ito A, Takatori R, et al. Efectele coenzimei Q10 asupra secreției salivare. Clin Biochem. 2011 iunie;44(8-9):669-674.

Stocker R, Bowry VW, Frei B. Ubiquinol-10 protejează lipoproteinele umane cu densitate scăzută mai eficient împotriva peroxidării lipidelor decât alfa-tocoferolul. Proc Natl Acad Sci US A. 1991;88: 1646-1650.

Hanaki Y, Sugiyama S, Ozawa T, et al. Raportul dintre colesterolul lipoproteinelor cu densitate scăzută și ubichinonă ca factor de risc coronarian. N Engl J Med. 1991;325: 814-815.

Folkers K, Wolaniuk J, Simonsen R, et al. Rațiune biochimică și răspunsul cardiac al pacienților cu boli musculare la terapia cu coenzima Q10. Proc Natl Acad Sci US A. 1985;82: 4513-4516.

Folkers K, Littarru GP, Ho L și colab. Dovezi pentru un deficit de coenzimă Q10 în bolile de inimă umană. Int Z Vitaminforsch. 1970;40:380-390.

Kocharian A, Shabanian R, Rafiei- Khorgami M, et al. Coenzima Q10 îmbunătățește funcția diastolică la copiii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Cardiol Young. 2009;19:501-506.

Langsjoen PH, Folkers K. Eficacitatea și siguranța pe termen lung a terapiei cu coenzima Q10 pentru cardiomiopatia dilatată idiopatică. Am J Cardiol. 1990;65:521-523.

Langsjoen PH, Vadhanavikit S, Folkers K. Tratamentul eficient cu coenzima Q10 al pacienților cu boală miocardică cronică. Drugs Exp Clin Res. 1985;11:577-579.

Yamamura YIT, Yamagami T, Morita Y, et al. Utilizarea clinică a coenzimei-Q pentru tratamentul bolilor cardiovasculare. Jpn Circ J. 1967;31:168.

Ishiyama T, Morita Y, Toyama S, et al. Un studiu clinic al efectului coenzimei Q asupra insuficienței cardiace congestive. Jpn Heart J. 1976;17:32-42.

Soja AM, Mortensen SA. Tratamentul insuficienței cardiace congestive cu coenzima Q10 iluminat de meta-analize ale studiilor clinice. Mol Aspecte Med. 1997;18(Suppl):S159-168.

Sander S, Coleman CI, Patel AA, et al. Impactul coenzimei Q10 asupra funcției sistolice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. J Card Eșuare. 2006;12:464-472.

Baggio E, Gandini R, Plancher AC, et al. Studiu multicentric italian privind siguranța și eficacitatea coenzimei Q10 ca terapie adjuvantă în insuficiența cardiacă. Investigatorii de supraveghere a medicamentelor CoQ10. Mol Aspecte Med. 1994;15(Suppl):s287-294.

Morisco C, Trimarco B, Condorelli M. Efectul terapiei cu coenzima Q10 la pacientii cu insuficienta cardiaca congestiva: un studiu multicentric randomizat pe termen lung. Clin Investig. 1993;71:S134-136.

Khatta M, Alexander BS, Krichten CM, et al. Efectul coenzimei Q10 la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Ann Intern Med. 2000;132:636-640.

Belardinelli R, Mucaj A, Lacalaprice F, et al. Coenzima Q10 îmbunătățește contractilitatea miocardului disfuncțional în insuficiența cardiacă cronică. Biofactori. 2005;25:137-145.

Molyneux SL, Florkowski CM, Richards AM și colab. coenzima Q10; o terapie adjuvantă pentru insuficiența cardiacă congestivă? NZ Med J. 2009;122:74-79.

Langsjoen PH, Langsjoen AM. Supliment de ubichinol la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă avansată. Biofactori. 2008;32:119-128.

Makhija N, Sendasgupta C, Kiran U, et al. Rolul coenzimei orale Q10 la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2008;22:832-839.

Tanaka J, Tominaga R, Yoshitoshi M, et al. Coenzima Q10: efectul profilactic asupra debitului cardiac scăzut după înlocuirea valvei cardiace. Ann Thorac Surg. 1982;33:145-151.

Langsjoen P, Willis R, Folkers K. Tratamentul hipertensiunii esențiale cu coenzima Q10. Mol Aspecte Med. 1994;15(Suppl):S265-272.

Ho MJ, Bellusci A, Wright JM. Eficacitatea coenzimei Q10 de scădere a tensiunii arteriale pentru hipertensiunea primară. Cochrane Database Syst Rev. 2009:CD007435.

Lockwood K, Moesgaard S, Folkers K. Regresia parțială și completă a cancerului de sân la pacienți în raport cu doza de coenzimă Q10. Biochem Biophys Res Commun. 1994;199:1504-1508.

Hertz N, Lister RE. Supraviețuire îmbunătățită la pacienții cu cancer în stadiu terminal tratați cu coenzima Q(10) și alți antioxidanți: un studiu pilot. J Int Med Res. 2009;37:1961-1971.

Conklin KA. Coenzima Q10 pentru prevenirea cardiotoxicității induse de antracicline. Integr Cancer Ther. 2005;4:110-130.

Karlsson JAH, Folkers K, Astrom H, et al. Efectul adriamicinei asupra coenzimei Q (CoQ10) inimii și mușchilor scheletici la om. În: Folkers K, ed. Aspecte biomedicale și clinice ale coenzimei Q. Amsterdam: Elsevier Scientific; 1986.

Judy WVDW, Hall JH, Dugan W, și colab. Coenzima Q10 reduce cardiotoxicitatea Adriamicinei. În: Folkers K, ed. Aspecte biomedicale și clinice ale coenzimei Q. Amsterdam: Elsevier Scientific; 1984.

Mizuno K, Tanaka M, Nozaki S, et al. Efectele antioboselii ale coenzimei Q10 în timpul oboselii fizice. Nutriţie. 2008;24:293-299.

Jacobson BH, Smith DB, Warren AJ,

et al. Evaluarea eficacității unui spray sublingual, ergogenic asupra forței și puterii musculare. J Forţă Cond. Rez. 2009;23:2326-2330.

Kon M, Kimura F, Akimoto T și colab. Efectul suplimentelor cu coenzima Q10 asupra leziunilor musculare induse de efort la șobolani. Exerc Immunol Rev. 2007;13:76-88.

Vanfraecchhem J. Coenzima Q10 și performanța fizică. În: Folkers K, ed. Aspecte biomedicale și clinice ale coenzimei Q10. Amsterdam: Elsevier Scientific; 1981:235-241.

Gokbel H, Gul I, Belviranl M, et al. Efectele suplimentării cu coenzima Q10 asupra performanţei în timpul perioadelor repetate de efort supramaximal la bărbații sedentari. J Forță Cond. Rez. 2010;24:97-102.

Malm C, Svensson M, Ekblom B, et al. Efectele suplimentării cu ubichinonă-10 și antrenamentului de mare intensitate asupra performanței fizice la oameni. Acta Physiol Scand. 1997;161:379-384.

Kishi T, Kishi H, Watanabe T, et al. Bioenergetica în medicina clinică. XI. Studii asupra coenzimei Q și diabetului zaharat. J Med. 1976;7:307-321.

Eriksson JG, Forsen TJ, Mortensen SA, et al. Efectul administrării coenzimei Q10 asupra controlului metabolic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Biofactori. 1999;9:315-318.

Hodgson JM, Watts GF, Playford DA, et al. Coenzima Q10 îmbunătățește tensiunea arterială și controlul glicemic: un studiu controlat la subiecţii cu diabet zaharat de tip 2. Eur J Clin Nutr. 2002;56:1137-1142.

Watts GF, Playford DA, Croft KD și colab. Coenzima Q(10) îmbunătățește disfuncția endotelială a arterei brahiale în diabetul zaharat de tip II. Diabetologia. 2002;45:420-426.

Playford DA, Watts GF, Croft KD și colab. Efectul combinat al coenzimei Q10 și fenofibratului asupra funcției microcirculatorii antebrațului în diabetul de tip 2. Ateroscleroza. 2003;168:169-179.

Lamson DW, Plaza SM. Factorii mitocondriali în patogeneza diabetului: o ipoteză pentru tratament. Altern Med Rev. 2002;7:94-111.

Silvestre-Aillaud P, BenDahan D, Paquis-Fluckinger V, et al. Ar putea coenzima Q10 și L-carnitina să fie un tratament pentru diabetul secundar la mutația 3243 a ADNmt? Diabetologia. 1995;38:1485-1486.

Fujioka T, Sakamoto Y, Mimura G. Studiu clinic al aritmiilor cardiace folosind un înregistrator electrocardiografic continuu de 24 de ore (al 5-lea raport)-acțiune antiaritmică

a coenzimei Q10 la diabetici. Tohoku J Exp Med. 1983;141(Suppl):453-463.

Alleva R, Scararmucci A, Mantero F,

et al. Rolul protector al ubiquinol-10 împotriva formării hidroperoxizilor lipidici în lichidul seminal uman. Mol Aspecte Med. 1997;18(Suppl):S221-228.

Mancini A, De Marinis L, Littarru GP, et al. O actualizare a implicațiilor Coenzimei Q10 în infertilitatea masculină: aspecte biochimice și terapeutice. Biofactori. 2005;25:165-174.

Balercia G, Arnaldi G, Fazioli F, et al. Nivelurile de coenzimă Q10 în astenozoospermia idiopatică și asociată varicocelului. Andrologie. 2002;34:107-111.

Balercia G, Mosca F, Mantero F, et al. Suplimentarea cu coenzima Q(10) la bărbații infertili cu astenozoospermie idiopatică: un studiu pilot deschis, necontrolat. Fertil Steril. 2004;81:93-98.

Lewin A, Lavon H. Efectul coenzimei Q10 asupra motilității și funcției spermatozoizilor. Mol Aspecte Med. 1997;18(Suppl):S213-219.

Balercia G, Mancini A, Paggi F, et al. Coenzima Q10 și infertilitatea masculină. J Endocrinol Invest. 2009;32:626-632.

Shults CW, Haas RH, Beal MF. Un posibil rol al coenzimei Q10 în etiologia și tratamentul bolii Parkinson. Biofactori. 1999;9:267-272.

Site-ul web NINDS. Declarație privind încheierea studiului QE3. http://www. ninds.nih.gov/disorders/clinical_trials/ CoQ10-Trial-Update.htm. Accesat 15.06.2011.

Cooper JM, Schapira AH. Ataxia lui Friedreich: coenzima Q10 și vitamina Eterapie. Mitocondrie. 2007;7(Supliment): S127-135.

Rustin P, Rotig A, Munnich A, et al. Hipertrofia și funcția inimii sunt îmbunătățite de idebenonă în ataxia lui Friedreich. Radic liber Res. 2002;36: 467-469.

Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Idebenona și hipertrofia cardiacă redusă în ataxia lui Friedreich. inima. 2002;87:346-349.

Cooper JM, Schapira AH. Ataxia lui Friedreich: mecanisme ale bolii, terapie cu antioxidanti si coenzima Q10. Biofactori. 2003;18:163-171.

Cooper JM, Korlipara LV, Hart PE și colab. Deficiență de coenzimă Q10 și vitamina E

în ataxia lui Friedreich: predictor al eficacității terapiei cu vitamina E și coenzima Q10. Eur J Neurol. 2008;15:1371-1379.

Siciliano G, Mancuso M, Tedeschi D,

et al. Coenzima Q10, lactat de exercițiu și expansiune trinucleotidică CTG în distrofia miotonică. Brain Res Bull. 2001;56: 405-410.

Potgieter M, Pretorius E, Van der Merwe CF, et al. Evaluarea histologică a șoarecilor SJL/J tratați cu antioxidanți coenzima Q10 și resveratrol. Micron. 2011 Apr;42(3):275-282.

Folkers K, Simonsen R. Două studii dublu-orb de succes cu coenzima Q10 (vitamina Q10) asupra distrofiilor musculare și atrofiilor neurogenice. Biochim Biophys Acta. 1995;1271:281-286.

Folkers K, Morita M, McRee Jr J. Activitățile coenzimei Q10 și vitaminei B6 pentru răspunsurile imune. Biochem Biophys Res Commun. 1993;193: 88-92.

Bessler H, Bergman M, Blumberger N și colab. Coenzima Q10 scade secreția de TNF-alfa și IL-2 de către celulele mononucleare din sângele periferic uman. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2010;56: 77-81.

Gazdik F, Pijak MR, Borova A, et al. Proprietățile biologice ale coenzimei Q10 și efectele sale asupra imunității. Cas Lek Cesk. 2003;142:390-393: [cehă].

Folkers K, Shizukuishi S, Takemura K și colab. Creșterea nivelurilor de IgG în serul pacienților tratați cu coenzima Q10. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1982;38:335-338.

Sugiyama S, Kitazawa M, Ozawa T, et al. Efectul antioxidant al coenzimei Q10. Experienta. 1980;36:1002-1003.

Folkers K, Langsjoen P, Nara Y și colab. Deficiențe biochimice ale coenzimei Q10 în infecția cu HIV și tratamentul explorator. Biochem Biophys Res Commun. 1988;153:888-896.

Folkers K, Hanioka T, Xia LJ și colab. Coenzima Q10 crește raporturile T4/T8 ale limfocitelor la subiecții obișnuiți și relevanța pentru pacienții cu complexul asociat SIDA. Biochem Biophys Res Commun. 1991;176:786-791.

Rosenfeldt FL, Mijch A, McCrystal G,

et al. Miopatie scheletică asociată cu terapia cu inhibitori nucleozidici de revers transcriptază: beneficiu potențial al terapiei cu coenzima Q10. Int J STD SIDA. 2005;16:827-829.

Greenamyre JT, Betarbet R, Sherer TB. Modelul rotenon al bolii Parkinson: gene, mediu și mitocondrii. Parkinsonism Relat Disorder. 2003;9(Suppl 2):S59-64.

Dorta DJ, Leite S, DeMarco KC, et al. O secvență propusă de evenimente pentru afectarea mitocondrială indusă de cadmiu. J Inorg Biochem. 2003;97:251-257.

Peraza MA, Carter DE, Gandolfi AJ. Toxicitatea și metabolizarea arsenului anorganic subcitotoxic în celulele epiteliale ale tubului proximal renal uman (HK-2). Cell Biol Toxicol. 2003;19:253-264.

Robertson JD, Orrenius S. Mecanismele moleculare ale apoptozei induse de substanțele chimice citotoxice. Crit Rev Toxicol. 2000;30:609-627.

Robertson JD, Orrenius S. Rolul mitocondriilor în moartea celulelor toxice. Toxicologie. 2002;181-182:491-496.

Menke T, Gille G, Reber F și colab. Coenzima Q10 reduce toxicitatea rotenonei în culturile neuronale prin păstrarea potențialului membranei mitocondriale. Biofactori. 2003;18:65-72.

Kagan T, Davis C, Lin L și colab. Coenzima Q10 poate bloca în anumite circumstanţe apoptoza, iar acest efect este mediat prin mitocondrii. Ann NY Acad Sci. 1999;887:31-47.

Merlo Pich M, Castagnoli A, Biondi A, et al. Ubichinolul și un sistem de reducere a coenzimei Q protejează funcția mitocondrială plachetară a straturilor leucoase transfuzionale de stresul oxidativ. Radic liber Res. 2002;36:429-436.

Lamperti C, Naini AB, Lucchini V, et al. Nivelul coenzimei Q10 musculare în miopatia legată de statine. Arch Neurol. 2005;62:1709-1712.

Paiva H, Thelen KM, Van Coster R, et al. Statine cu doze mari și metabolismul mușchilor scheletici la om: un studiu randomizat, controlat. Clin Pharmacol Ther. 2005;78:60-68.

Marcoff L, Thompson PD. Rolul coenzimei Q10 în miopatia asociată cu statine: o revizuire sistematică. J Am Coll Cardiol. 2007;49:2231-2237.

Kishi T, Watanabe T, Folkers K. Bioenergetica în medicina clinică XV. Inhibarea enzimelor coenzimei Q10 de către blocanții adrenergici utilizați clinic ai receptorilor beta. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1977;17:157-164.

Kishi H, Kishi T, Folkers K. Bioenergetica în medicina clinică. III. Inhibarea enzimelor coenzimei Q10 de către medicamentele antihipertensive utilizate clinic. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1975;12: 533-540.

Kishi H. Inhibarea respirației miocardice prin medicamente psihoterapeutice și prevenirea prin coenzima Q. În: Folkers KYY, ed. Aspecte biomedicale și clinice ale coenzimei Q. Amsterdam: Elsevier Scientific; 1984:139-154.

Morton RA. Ubichinone, plastochinone și vitaminele K. Biol Rev Camb Philos Soc. 1971;46:47-96.

Spigset O. Efectul redus al warfarinei cauzat de ubidecarenonă. Lancet. 1994;344:1372-1373.

Engelsen J, Nielsen JD, Winther K. Efectul coenzimei Q10 și Ginkgo biloba asupra dozei de warfarină la pacienții stabili, pe termen lung tratați cu warfarină. Un studiu randomizat, dublu orb, cu placebo-încrucișare. Tromb Haemost. 2002;87: 1075-1076.

CAPITOLUL 80

Coleus forskohlii

Michael T. Murray, ND

Coleus forskohlii (familia: Labiatae)

Sinonime: Coleus barbatus, Plectranthus barbatus, P forskohlii

Nume comun: coleus

P DESCRIERE GENERALĂ

Coleus forskohlii, o planta perena, este un mic membru al familiei de menta (Labiatae). Crește pe pantele de deal uscate, expuse la soare, între o altitudine de 1000 și 6000 de picioare, în zone climatice subtropicale, temperate. Astfel, se găsește în India, Nepal, Sri Lanka și Thailanda. Numele său latin provine de la cuvântul coleos, care înseamnă „teacă" și se referă la filamentele topite care formează o teacă în jurul stylusului florii. Epitetul, forskohlii, îl comemorează pe botanistul finlandez Forskal, care a călătorit mult în Egipt și Arabia în secolul al XVIII-lea.

Portaltoiul răspândit radial este porțiunea plantei care este folosită în scopuri medicinale. Portaltoiul este, de asemenea, sursa unui compus de importanță biologică unică, forskolina. Nicio altă specie de Coleus nu conține forskolin.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Principala substanță chimică de interes clinic conținută în C. forskohlii este forskolina diterpină (Figura 80-1). În 1974, forskolina a fost descoperită în timpul unui screening pe scară largă a plantelor medicinale de către Institutul Central de Cercetare a Medicamentului din India. Screening-ul a relevat prezența unei componente hipotensive și spasmolitice, care a fost inițial numită coleanol.1 Investigații suplimentare au determinat structura chimică exactă, iar numele a fost schimbat în forskolină. Din 1981 până în 2010, forskolina a fost utilizată în mai mult de 15.000 de studii experimentale in vitro și in vivo menite să înțeleagă mai bine procesele celulare guvernate de adenozin monofosfat ciclic (cAMP). Deși majoritatea acestor studii au folosit acest constituent izolat, există dovezi că alte componente din extractul de plantă pot avea activitate biologică, precum și pot îmbunătăți absorbția și acțiunea forskolinei.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

C. forskohlii are o istorie lungă de utilizare în sistemele de medicină ayurvedică, Siddha și Unani. Studiile privind activitatea farmacologică a forskolinei confirmă utilizările tradiționale ale C. forskohlii în astfel de condiții:

Boala cardiovasculară

Eczemă

Colica abdominală

Tulburări respiratorii

Urinarea dureroasă

Insomnie

Convulsii

p FARMACOLOGIE

După cum sa observat într-un experiment de referință din 1981, mecanismul de bază de acțiune al forskolinei este activarea adenilat-ciclazei, care crește AMPc în celule.2 AMPc este poate cel mai important compus de reglare a celulelor. Odată format, activează multe alte enzime implicate în diverse funcții celulare.3

FIGURA 80-1 Forskolin.

În situații normale, AMPc se formează atunci când un hormon de activare (de exemplu, epinefrina) se leagă de un site receptor de pe membrana celulară și stimulează activarea adenilat-ciclazei. Această enzimă se găsește în toate membranele celulare și numai specificitatea situsului receptor determină ce hormon o va activa într-o anumită celulă. În schimb, forskolina pare să activeze în mod direct adenilat ciclaza, ocolind activarea hormonală transmembranară a adenilat-ciclazei.

Efectele fiziologice și biochimice ale unui nivel crescut de cAMP intracelular includ următoarele:

Inhibarea activării trombocitelor și a degranulării

Inhibarea degranulării mastocitelor și a eliberării histaminei

Creșterea forței de contracție a mușchiului inimii

Relaxarea arterelor și a altor mușchi netezi

Creșterea secreției de insulină

Creșterea funcției tiroidiene

Lipoliza

Forskolina posedă mecanisme adiționale de acțiune independente de capacitatea sa de a stimula direct adenilat ciclaza și răspunsurile fiziologice dependente de cAMP.4 În mod specific, sa demonstrat că forskolina inhibă o serie de proteine de transport membranar și

proteine canal printr-un mecanism care nu a implicat producerea de cAMP. Rezultatul a fost o semnalizare transmembranară care a dus la activarea altor enzime celulare. Cercetările sunt în curs pentru a determina receptorii exacti de care se leagă forskolina.

O altă acțiune a forskolinei este inhibarea factorului de activare a trombocitelor (PAF) prin interferarea cu legarea PAF de situsurile receptorilor.5 PAF joacă un rol central în multe procese inflamatorii și alergice, inclusiv activarea neutrofilelor, creșterea permeabilității vasculare, contracția mușchilor netezi (de exemplu, bronhoconstricția) și reducerea fluxului sanguin coronarian. Tratamentul trombocitelor cu forskolin înainte de expunerea la PAF are ca rezultat o scădere cu 30% până la 40% a legării PAF. Această scădere a legării PAF cauzată de forskolină a fost concomitentă cu o scădere a răspunsurilor fiziologice ale trombocitelor induse de PAF. Cu toate acestea, această scădere a legării PAF indusă de forskolină nu a fost o consecință a formării cAMP, deoarece adăugarea unui antagonist cAMP nu a inhibat acțiunea forskolinei. În plus, analogul inactiv al forskolinei, dideoxiforskolina, care nu activează adenil ciclaza, a redus, de asemenea, legarea PAF de receptorul său. Cercetătorii au speculat că acțiunea forskolinei asupra legării PAF s-a datorat unui efect direct al acestei molecule și al analogului său asupra receptorului PAF în sine sau componentelor de semnalizare postreceptor pentru PAF.

P APLICAȚII CLINICE

Ramificațiile terapeutice ale C. forskohlii bazate pe farmacologia forskolinei sunt imense. În multe condiții, un nivel scăzut de cAMP intracelular este considerat a fi un factor major în dezvoltarea procesului bolii. C. forskohlii pare a fi deosebit de bine indicat în următoarele tipuri de afecțiuni:

Dermatita atopică

Astm

Psoriazis

angina pectorală

Hipertensiune arterială

Pierderea în greutate

Glaucom

Deși C. forskohlii poate fi utilizat singur, se poate dovedi a fi cel mai util atunci când este combinat cu alte substanțe botanice sau măsuri, sau ambele, în tratamentul acestor tulburări.

Afecțiuni inflamatorii

Condițiile alergice precum astmul și eczema sunt caracterizate printr-o scădere relativă a AMPc atât în mușchiul neted bronșic, cât și în piele. Ca rezultat, mastocitele se degranulează

și celulele musculare netede se contractă mai ușor. În plus, aceste afecțiuni alergice se caracterizează și prin niveluri excesive de PAF.

Astm și eczeme

Terapia medicamentoasă actuală pentru afecțiuni alergice cum ar fi astmul și eczema este concepută în mare măsură pentru a crește nivelurile de AMPc prin utilizarea de substanțe care fie se leagă de receptori pentru a stimula adenilat ciclaza (de exemplu, corticosteroizi), fie pentru a inhiba enzima fosfodiesteraza, care descompune AMPc odată ce este format (de exemplu, metilxantine). Aceste acțiuni sunt diferite de capacitatea forskolinelor de a crește producția de cAMP prin activarea transmembranară a adenilat-ciclazei. Acțiunea de creștere a AMPc a forskolinei sprijină utilizarea extractelor de C. forskohlii singure sau în combinație cu terapia medicamentoasă standard în tratarea practic a tuturor afecțiunilor alergice.

Extractele de C. forskohlii pot fi deosebit de utile în astm, deoarece creșterea nivelurilor intracelulare de cAMP are ca rezultat relaxarea mușchilor bronșici și ameliorarea simptomelor respiratorii. S-a demonstrat că forskolina are efecte remarcabile în relaxarea mușchilor bronșici constrânși la astmatici.6-8 Acest tip de mușchi neted se găsește și în tractul gastrointestinal, uter, vezică urinară și artere. Sa demonstrat că forskolina are o acțiune antispastică extraordinară asupra acestor mușchi netezi diferiți. Această acțiune antispastică a forskolinei sprijină utilizarea C. forskohlii în medicina populară în tratamentul nu numai a astmului, ci și a colicilor intestinale, crampe uterine (crampe menstruale), urinare dureroasă, angină și hipertensiune arterială. Pe lângă capacitatea forskolinelor de a relaxa mușchii netezi, celelalte activități antialergice ale sale, cum ar fi inhibarea eliberării histaminei și sinteza compușilor alergici, sunt, de asemenea, benefice în tratarea astmului.9

Un studiu clinic dublu-orb a încercat să compare efectele antiastmatice ale forskolinei cu medicamentul fenoterol. Șaisprezece pacienți cu astm bronșic au fost studiați folosind trei preparate diferite:

Doză unică de inhalare de fenoterol (sub formă de capsulă de pulbere uscată [0,4 mg])

Doze măsurate de fenoterol (0,4 mg)

Capsule de forskolin pulbere uscată (10 mg)

Toate cele trei preparate au determinat o îmbunătățire semnificativă a funcției respiratorii și a bronhodilatației. Cu toate acestea, deși preparatele cu fenoterol au provocat tremurături și scăderea nivelului de potasiu din sânge, nu au fost observate astfel de efecte negative cu forskolina.

Într-un alt studiu, efectul bronhodilatator (după 5 minute) al forskolinei a fost la fel de bun ca cel produs de fenoterol la 12 voluntari sănătoși (nefumători), determinat prin pletismografie a întregului corp.10 Ambele substanțe au fost administrate cu inhalatoare cu doză măsurată. La începutul (după 3 și 5 minute) al studiului, efectul protector al forskolinei

împotriva acetilcolinei inhalate a fost la fel de bun ca cel produs de fenoterol, în timp ce mai târziu (după 15 și 30 de minute), fenoterolul a oferit o protecție mai puternică.

Încă nu a fost stabilit dacă forskolina administrată oral sub formă de extract de C. forskohlii ar produce efecte bronhodilatatoare similare. Cu toate acestea, pe baza utilizării istorice a plantei și a mecanismelor suplimentare de acțiune, pare probabil.

Psoriazis

Psoriazisul este o tulburare comună a pielii care pare să fie cauzată de o scădere relativă a cAMP în comparație cu guanozin monofosfat ciclic (cGMP). Rezultatul este o creștere extraordinară a diviziunii celulare. Celulele se divid în psoriazis cu o rată de 1000 de ori mai mare decât în mod normal. Studiile preliminare au indicat că forskolina ar putea fi de mare beneficiu la persoanele cu psoriazis prin capacitatea sa de a restabili echilibrul normal între cAMP și cGMP.1

Efecte cardiovasculare

Cele mai utile aplicații clinice ale extractelor de C. forskohlii vor fi probabil pentru bolile cardiovasculare precum hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă congestivă și angina pectorală. Efectele cardiovasculare ale C. forskohlii și ale componentelor sale au fost studiate în detaliu.1,11,12 Acțiunile sale cardiovasculare de bază implică scăderea tensiunii arteriale, împreună cu îmbunătățirea contractilității inimii. Din nou, acest lucru este legat de creșterea nivelurilor de AMPc în întreg sistemul cardiovascular, ceea ce are ca rezultat relaxarea arterelor și creșterea forței de contracție. Efectul net este îmbunătățirea semnificativă a funcției cardiovasculare.

Hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă

Mai multe studii clinice și animale au susținut utilizarea forskolinei în hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă.11-14 Într-un studiu uman care a implicat șapte pacienți cu cardiomiopatie dilatată, sa demonstrat că forskolina îmbunătățește funcția ventriculară stângă în primul rând prin reducerea preîncărcării și fără creșterea costurilor metabolice.

Într-un alt studiu uman, au fost evaluate efectele hemodinamice ale forskolinei administrată intravenos (3 mcg/kg pe minut) pacienților cu cardiomiopatie dilatată.14 Deși rezistența vasculară sistemică și presiunea diastolică au scăzut, forskolina nu a avut niciun efect asupra indicelui cardiac, fracției de ejecție sau consumului de oxigen miocardic la această doză mică. Cu toate acestea, când s-a administrat o doză mică de dobutamina împreună cu forskolina, a fost observată o creștere a tuturor celor patru parametri. La o doză mai mare (4 mcg/kg pe minut), forskolina a crescut funcția cardiacă cu 19% și a produs o creștere cu 16% a ritmului cardiac. Cu toate acestea, aceste modificări au fost asociate cu sindroame de înroșire simptomatică. Aceste rezultate au indicat că forskolina ar putea fi utilizată cel mai bine în insuficiența cardiacă congestivă în combinație cu alte substanțe botanice, cum ar fi Crataegus (vezi capitolul 82).

Forskolina s-a dovedit, de asemenea, a fi un vasodilatator cerebral direct, ceea ce indică faptul că s-ar putea dovedi a fi util în insuficiența vasculară cerebrală și recuperarea după accident vascular cerebral.15

Un mecanism suplimentar de acțiune deosebit de benefic într-o gamă largă de afecțiuni cardiovasculare este inhibarea agregării trombocitelor. În acest domeniu, dovezile au indicat că extractul standardizat de C. forskohlii a fost superior forskolinei pure.16 Într-un model animal care evaluează in vivo inhibarea agregării plachetare, șobolanii au fost împărțiți în patru grupuri: grupul 1 a primit extract de C. forskohlii (480 mg/kg furnizând 20 mg/kg de forskolin); grupul 2 a primit forskolin (20 mg/kg); grupul 3 a primit dipiridamol; iar grupul 4 a servit drept controale. Toate tratamentele au fost administrate oral o dată pe zi. Agregarea trombocitară indusă de adenozin difosfat a fost măsurată în zilele impare de la 1 la 15. Toate cele trei tratamente au produs o inhibare semnificativă a agregării trombocitelor. În ziua 15, inhibițiile au fost de aproximativ 42% pentru grupul 1, 37% pentru grupul 2 și 52% pentru grupul 3. Prin urmare, extractul de C. forskohlii a produs o inhibare mai mare decât forskolina pură.

Programe de pierdere în greutate

S-a demonstrat că forskolina stimulează lipoliza, precum și inhibă sinteza grăsimilor în adipocite.17-20 Sa demonstrat, de asemenea, că forskolina contracarează răspunsul scăzut al celulelor adipoase în vârstă la hormonii lipolitici precum epinefrina. zi) pentru o perioadă de 12 săptămâni s-a dovedit că modifică în mod favorabil compoziția corporală, în timp ce crește masa osoasă și nivelul seric de testosteron liber la bărbații supraponderali și obezi.22 Cu toate acestea, un studiu similar la femeile ușor supraponderale a arătat un beneficiu redus față de un placebo.23

Glaucom

În studiile clinice, s-a demonstrat că forskolina reduce foarte mult presiunea intraoculară (PIO) atunci când a fost aplicată direct pe ochi.24-27 Acest efect a indicat că preparatele topice de forskolină ar putea fi benefice în tratamentul glaucomului. Spre deosebire de terapia medicamentoasă actuală, forskolina a crescut efectiv fluxul sanguin intraocular, nu a avut efecte secundare și nu a indus mioză. Administrarea orală s-ar putea dovedi, de asemenea, eficientă. Într-un studiu pilot deschis, 16 pacienți cu glaucom și PIO stabilă au fost supuși unui tratament cu diferite medicamente topice și au primit un supliment care conținea 15 mg de forskolin împreună cu rutină (200 mg), tiamină (0,7 mg) și riboflavină (0,8 mg) timp de 40 de zile, ceea ce a produs o scădere suplimentară a valorii inițiale a IOP cu 228%.

P ALTE APLICAȚII CLINICE

Extractele de C. forskohlii concentrate și standardizate pentru conținutul de forskolină se pot dovedi a fi utile într-o serie de alte aplicații clinice, inclusiv următoarele:

Hipotiroidismul

Malabsorbție și tulburări digestive

Depresie

Prevenirea metastazelor canceroase

Îmbunătățirea sistemului imunitar

Hipotiroidismul

S-a demonstrat că forskolina crește producția de hormoni tiroidieni, precum și stimulează eliberarea hormonilor tiroidieni.29

Malabsorbție și tulburări digestive

Forskolina a stimulat secrețiile digestive, inclusiv eliberarea de acid clorhidric, pepsină, amilază și enzime pancreatice.30,31 S-a demonstrat că forskolina promovează absorbția nutrienților în intestinul subțire.32 Extractele de C. forskohlii s-ar putea dovedi a fi destul de utile în tratarea gurii uscate, deoarece forskolina a crescut saliva33.

Depresie

Forskolina a demonstrat că exercită activitate antidepresivă în studiile pe animale.34

Metastaze canceroase

Forskolina s-a dovedit a fi un inhibitor puternic al metastazei canceroase la șoarecii cărora li s-au injectat celule maligne.35 Doar 82 mcg administrate la șoareci au inhibat metastazele cu peste 70%.

Îmbunătățirea sistemului imunitar

Forskolina a prezentat o îmbunătățire puternică a sistemului imunitar (în primul rând prin activarea macrofagelor și a limfocitelor) în mai multe modele.36-38.

P DOZARE

Doza recomandată ar trebui să se bazeze pe nivelul de forskolină. Deoarece conținutul de forskolină al rădăcinii de coleus este de obicei de numai 0,2% până la 0,3%, produsele brute de coleus pot să nu fie suficiente pentru a produce un efect farmacologic. Siguranța întregii rădăcini la doze mari nu este la fel de bine studiată. Cel mai bine este să utilizați extracte standardizate care au conținut cunoscut de forskolină.

Urmează doze zilnice:

Forskolin: 5 până la 10 mg de două până la trei ori pe zi

Extract standardizat (10% forskolin): 250 mg o dată până la două ori pe zi

Rădăcină uscată: 2 până la 5 g de două până la trei ori pe zi

P TOXICOLOGIE

Studiile pe animale asupra forskolinei au indicat o toxicitate scăzută. Farmacologia forskolinei sugerează că ar fi înțelept să se restricționeze utilizarea preparatelor C. forskohlii la pacienții cu tensiune arterială scăzută și ulcer peptic.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Preparatele C. forskohlii trebuie utilizate cu prudență la pacienții care primesc medicamente, în special antiastmatice și antihipertensive, datorită capacității sale de a potența efectele acestor și ale altor medicamente.

REFERINȚE

Ammon HPT, Muller AB. Forskolin: de la remediu ayurvedic la un agent modern. Planta Med. 1985;51:473-477.

Seamon KB, Daly JW. Forskolin: un activator unic de diterpene al sistemelor generatoare de AMP ciclic. J Ciclic Nucleotide Res. 1981:7201-7224.

Insel PA, Ostrom RS. Forskolina ca instrument pentru examinarea expresiei, reglarii și semnalizării proteinei G a adenilil ciclazei. Cell Mol Neurobiol. 2003;23:305-314.

Laurenza A, Sutkowski EM, Seamon KB, et al. Un stimulator specific al adenilciclazei sau o diterpenă cu mai multe locuri de acțiune. Trends Pharmacol Sci. 1989;10:442-447.

Wong S, Mok W, Phaneuf S, et al. Forskolina inhibă legarea factorului de activare a trombocitelor de receptorii plachetari, independent de activarea adenililciclazei. Eur J Pharmacol. 1993;245:55-61.

Wong S, Mok W, Phaneuf S. Forskolina inhibă legarea factorului de activare a trombocitelor de receptorii trombocitelor, independent de activarea adenilil-ciclazei. Eur J Pharmacol. 1993;245:55-61.

Lichey J, Friedrich T, Priesnitz M, et al. Efectul forskolinei asupra bronhoconstricției induse de metacolină la astmaticii extrinseci. Lancet. 1984;2:167.

Bauer K, Dietersdorfer F, Sertl K, et al. Efectele farmacodinamice ale formulărilor de pulbere uscată inhalată de fenoterol și colforsin în astm. Clin Pharmacol Ther. 1993;53:76-83.

Marone G, Columbo M, Triggiani M, et al. Forskolina inhibă eliberarea histaminei din bazofilele umane și celulele mastocite. Acțiunile agenților. 1986;18:96-99.

Kaik G, Witte PU. Efectul protector al forskolinei în provocarea de acetilcolină la probanți sănătoși. Comparație a 2 doze cu fenoterol și placebo. Wien Med Wochenschr. 1986;136:637-641.

Dubey MP, Srimal RC, Nityand S, et al. Studii farmacologice asupra coleonolului, o diterpenă hipotensivă din Coleus forskohlii. J Etnofarmacologie. 1981;3:1-13.

Lindner E, Dohadwalla AN, Bhattacharya BK. Activitate inotropă pozitivă și de scădere a tensiunii arteriale a unui derivat diterpenic izolat din Coleus forskohlii. Forskolina. Arzneimittelforschung. 1978;28:284-289.

Kramer W, Thormann J, Kindler M, et al. Efectele forskolinei asupra funcției ventriculare stângi în cardiomiopatia dilatată. Arzneimittelforschung. 1987;37:364-367.

Schlepper M, Thormann J, Mitrovic V. Efectele cardiovasculare ale inhibitorilor forskolinei și fosfodiesterazei-III. Baza Res Cardiol. 1989;84:197-212.

Wysham DG, Brotherton AF, Heistad DD. Efectele forskolinei asupra fluxului sanguin cerebral. Implicații pentru rolul adenilat-ciclazei. Accident vascular cerebral. 1986;17:1299-1303.

Wysham DG, Brotherton AF, Heistad DD. Efectele forskolinei asupra fluxului sanguin cerebral. Implicații pentru rolul adenilat-ciclazei. Accident vascular cerebral. 1986;17:1299-1303.

Allen DO, Quesenberry JT. Diferențele cantitative în relațiile ciclice AMP-lipoliză pentru izoproterenol și forskolină. J Pharmacol Exp Ther. 1988;244:852-858.

Allen DO, Ahmed B, Naseer K. Relații între nivelurile de AMP ciclic și lipoliza în celulele adipoase după stimularea izoproterenolului și a forskolinei. J Pharmacol Exp Ther. 1986;238:659-664.

Okuda H, Morimoto C, Tsujita T. Relația dintre producția de AMP ciclic și lipoliza indusă de forskolină în celulele adipoase de șobolan. J Lipid Res. 1992;33:225-231.

Bianco AC, Kieffer JD, Silva JE. Adenozină 3',5'-monofosfat și controlul hormonului tiroidian al acidului ribonucleic mesager proteic de decuplare în adipocitele brune proaspăt dispersate. Endocrinologie. 1992;130:2625-2633.

Hoffman BB, Chang H, Reaven GM. Stimularea și inhibarea lipolizei în adipocite izolate de șobolan. Dovezi pentru modificări legate de vârstă în răspunsurile la forskolină și PGE1. Horm Metab Res. 1987;19:358-360.

Godard MP, Johnson BA, Richmond SR. Compoziția corporală și adaptările hormonale asociate cu consumul de forskolină la bărbații supraponderali și obezi. Obes Res. 2005;13:1335-1343.

Henderson S, Magu B, Rasmussen C. Efectele suplimentării coleus forskohlii asupra compoziției corporale și profilurilor hematologice la femeile ușor supraponderale. J Int Soc Sport Nutr. 2005;2:54-62.

Potter DE, Burke JA, Temple JR. Forskolina suprimă funcția neuronului simpatic și provoacă hipotensiune oculară. Curr Eye Res. 1985;4:87-96.

Caprioli J, Sears M. Forskolin scade presiunea intraoculară la iepuri, maimuțe și om. Lancet. 1983;1:958-960.

Meyer BH, Stulting AA, Muller FO. Efectele picăturilor oftalmice ale forskolinei asupra presiunii intraoculare. S Afr Med J. 1987;71:570-571.

Seto C, Eguchi S, Araie M, et al. Efectele acute ale forskolinei topice asupra dinamicii umorii apoase la om. Jpn J Oftalmol. 1986;30:238-244.

Pescosolido N, Librando A. Administrarea orală a unei asociații de forskolină, rutina și vitaminele B1 și B2 potențează efectele hipotonizante ale tratamentelor farmacologice la pacienții cu POAG. Clin Ter. 2010;161:e81-85.

Saunier B, Dib K, Delemer B, et al. Reglarea AMP ciclică a proteinei Gs. Tirotropina și forskolina cresc cantitatea de proteine care leagă nucleotidele guaninei stimulatoare în foliculii tiroidieni cultivați. J Biol Chem. 1990;265:19942-19946.

Roger PP, Servais P, Dumont JE. Reglarea ciclului celulelor epiteliale tiroidiene de câine de către forskolină, un activator de adenilat ciclază. Exp Cell Res. 1987;172:282-292.

Haye B, Aublin JL, Champion S și colab. Efectele cronice și acute ale forskolinei asupra metabolismului celulelor tiroidiene izolate. Mol Cell Endocrinol. 1990;43:41-50.

Reymann A, Braun W, Woermann C. Proprietăți proabsorbtive ale forskolinei. Dispoziția glicinei, leucinei și lizinei în jejunul șobolanului. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1986;334:110-115.

Larsson O, Detsch T, Fredholm BB. VIP și forskolina îmbunătățesc efluxul K+ indus de carbacol din fragmentele de glandă salivară de șobolan printr-un mecanism sensibil la Ca2(+). Am J Physiol. 1990;259:C904-C910.

Wachtel H, Loschmann PA. Efectele forskolinei și nucleotidelor ciclice în modelele animale predictive ale activității antidepresive: interacțiuni cu rolipram. Psihofarmacol (Berl). 1986;90:430-435.

Agarwal KC, Parks Jr RE. Forskolina: un potențial agent antimetastatic. Int J Cancer. 1983;32:801-804.

Schorlemmer HU. Forskolina pentru stimularea imunității. Chem Abstr. 1985;102:1009

Krall JF, Fernandey EI, Connolly-Filtingoff

M. Îmbătrânirea umană: efect asupra activării proteine kinazei dependente de AMP ciclic limfocite de către forskolină. Proc Soc Exp Biol Med. 1987;184:396-402.

Chang J, Cherney ML, Moyer JA. Efectul forskolinei asupra sintezei prostaglandinelor de către macrofagele peritoneale rezidente la șoarece. Eur J Pharmacol. 1984;103:303-312.

Commiphora mukul (Arborele de mir Mukul)

Michael T. Murray, ND

Commiphora mukul (familia: Burseraceae)

Nume comun: arbore de smirnă mukul

P DESCRIERE GENERALĂ

Commiphora mukul, un copac mic, spinos, care crește între 4 și 6 picioare înălțime, este originar din Arabia Saudită și India. În cadrul său natural, copacul rămâne în esență lipsit de frunziș pentru cea mai mare parte a anului. Scoarța sa este de culoare cenușă și se desprinde sub formă de fulgi aspru, expunând sub coaja, care se desprinde și ea. Când este rănit, copacul emană o rășină de gumă gălbuie care are un miros balsamic. Această oleorezină este denumită „guggul guggul" sau „guggulu". Această rășină este folosită în scopuri medicinale. Când este bătut în timpul iernii, copacul mediu produce 1,5 până la 2 lb de rășină.1

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Guggulu conține un amestec de constituenți chimici diverși care pot fi separați în mai multe fracții.1 Primul pas în procesul de fracționare implică amestecarea guggulu cu acetat de etil pentru a produce fracții solubile și insolubile (Figura 81-1). Fracția insolubilă, care conține constituenții carbohidrați, este considerată toxică și este motivul principal pentru care extractele din porțiunea solubilă sunt preferate guggulului brut pentru uz medical. Porțiunea insolubilă nu are activitate farmacologică demonstrabilă în afară de toxicitate.1

În schimb, porțiunea solubilă posedă o activitate semnificativă de scădere a colesterolului și antiinflamatoare. Porțiunea solubilă poate fi separată în continuare în fracții de bază, acid și neutru. Porțiunea neutră posedă aproape toată activitatea de scădere a colesterolului, în timp ce porțiunea acidă posedă componente antiinflamatorii.1

La purificarea ulterioară a porțiunii neutre, s-a determinat că fracția cetonă conține cele mai puternice componente de scădere a colesterolului. Fracția cetonică este compusă din

steroizi C21 sau C27, componentele majore fiind Zand E-guggulsteron (Figura 81-2). Acești compuși sunt considerați componentele active majore ale guggulului și ale extractelor sale.1

În scopuri medicinale, un extract standardizat cunoscut sub numele de guggulipid, care este standardizat pentru a conține minimum 50 mg de guggulsteroni pe gram, este considerat cel mai benefic din punct de vedere al siguranței și eficacității.1,2 În plus față de guggulsterone, guggulipidul conține diverse diterpene, steroli, esteri și alcooli grași. Aceste componente accesorii par să exercite un efect sinergic.1,2

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Guggulu este un medicament botanic foarte apreciat în sistemul indian de medicină, Ayurveda. Este inclus în formule pentru diferite afecțiuni de sănătate, inclusiv artrita reumatoidă și tulburările lipidice. Textul medical clasic ayurvedic, Sushruta Samhita, descrie în detaliu utilitatea guggulului în tratamentul obezității și a altor tulburări ale metabolismului grăsimilor, inclusiv „acoperirea și obstrucția canalelor."1,2.

Inspirați de această descriere, cercetătorii au început să examineze, în studii științifice bine concepute, eficacitatea clinică a guggulului și a extractelor sale în tulburările metabolismului lipidelor - în special, capacitatea sa de a scădea nivelul colesterolului și trigliceridelor și de a promova pierderea în greutate. Această cercetare a dus la dezvoltarea unui natural

FIGURA 81-2 Guggulsteron.

substanță pentru scăderea colesterolului, care este mai sigură și mai eficientă decât multe medicamente care scad colesterolul, inclusiv niacina. Guggulipid a primit aprobarea în India pentru comercializarea ca medicament hipolipemiant în 1986.1,2

FARMACOLOGIE

Tulburări ale lipidelor

Numeroase studii pe oameni și animale au arătat că guggul (atât extractul alcoolic brut, cât și purificat), extractul său de eter de petrol (denumit fracțiunea A), 8'11 și guggulipide (extract standardizat de acetat de etil)12,13 exercită toate o activitate eficientă de scădere a lipidelor. Toate scad atât nivelul crescut al colesterolului, cât și al trigliceridelor. Efectul asupra colesterolului este deosebit de benefic, deoarece guggul scade colesterolul cu lipoproteine cu densitate foarte scazuta (VLDL) si colesterolul cu lipoproteine cu densitate scazuta (LDL), in timp ce creste simultan colesterolul cu lipoproteine cu densitate mare (HDL), oferind astfel protectie impotriva bolilor de inima cauzate de ateroscleroza.

Preparatele Guggul apar cel mai bine în hiperlipidemiile de tip IIb (creșterea LDL, VLDL și trigliceride) și de tip IV (creșterea VLDL și a trigliceridelor). Studiile clinice preliminare la om, folosind guggulipide, au constatat că nivelurile de colesterol au arătat reduceri tipice de 14% până la 27% ale nivelului total de colesterol într-o perioadă de 4 până la 12 săptămâni, în timp ce nivelurile de trigliceride au scăzut de la 22% la 30%. care conțin 2,5% guggulsteroni) a scăzut nivelul de colesterol LDL la adulții sănătoși cu hiperlipidemie.15 Subiecții au primit fie guggulipide în doză standard (1000 mg), guggulipide în doză mare (2000 mg), fie placebo potrivire de trei ori pe zi timp de 8 săptămâni. Nivelurile de colesterol LDL au scăzut cu 5% în grupul placebo. Atât guggulipidele cu doză standard, cât și cu dozele mari de guggulipide au crescut nivelul de colesterol LDL cu 4%, respectiv. Nu au existat modificări semnificative ale nivelurilor de colesterol total, colesterol HDL, trigliceride sau colesterol VLDL ca răspuns la tratamentul cu guggulipid în analiza intenției de tratare. Deși guggulipidul a fost în general bine tolerat, șase participanți tratați cu guggulipid au dezvoltat o erupție cutanată de hipersensibilitate în comparație cu niciunul din grupul placebo. Aceste rezultate pun sub semnul întrebării eficacitatea clinică a guggulipidelor în ciuda mecanismelor plauzibile de acțiune.

Studiile in vitro au arătat că mecanismul principal de acțiune implică guggulsteronii care acționează ca un ligand antagonist pentru receptorul farnesoid X (FXR) și reglează pompa de export a sărurilor biliare. Ca urmare, guggulsteronii favorizează conversia colesterolului în acizi biliari și cresc absorbția de colesterol LDL din sânge de către ficat.14,16'19 O altă posibilă acțiune a guggulsteronilor în afectarea nivelului lipidelor este capacitatea lor de a stimula funcția tiroidiană.20,21.

În ciuda acestor efecte in vitro observate, sunt necesare mai multe cercetări pentru a clarifica utilitatea clinică a guggul ca agent de scădere a lipidelor. Cu toate acestea, guggul poate avea alte beneficii împotriva aterosclerozei dincolo de scăderea nivelului lipidelor. S-a demonstrat că guggul guggul și extractele sale, inclusiv guggulipide, previn formarea aterosclerozei și ajută la regresia plăcilor aterosclerotice preexistente la animale. Aceasta înseamnă că pot avea efecte similare la oameni.

De asemenea, s-a demonstrat că guggul și guggulipidul previn afectarea inimii de către radicalii liberi și îmbunătățesc metabolismul inimii.9,14 Guggul și extractele sale au un efect ușor în inhibarea agregării trombocitelor și în promovarea fibrinolizei, ceea ce implică, de asemenea, că poate preveni dezvoltarea unui accident vascular cerebral sau embolie.2,14.

Efecte antiinflamatorii

Fracția guggulsteron a guggul-ului s-a demonstrat că prezintă o acțiune antiinflamatoare semnificativă în modelele experimentale de inflamație (de exemplu, edem brut al labei și metoda artrită adjuvantă).22-24 Activitatea sa în modelele de inflamație acută este comparabilă cu aproximativ o cincime din cea a hidrocortizonului și egală cu fenilbutazona și modelele de ibuprofen, mai eficiente decât a fost demonstrată de inflamație cronică22. hidrocortizon, fenilbutazonă și ibuprofen în reducerea severității leziunilor secundare. Se crede că acțiunea antiinflamatoare se datorează inhibării reacțiilor de hipersensibilitate întârziate.23,24 Guggulsteronii exercită o serie de efecte antiinflamatorii, inclusiv inhibarea factorului nuclear-K|;'.25

Aplicarea clinică a acestor efecte poate include osteoartrita. Într-un studiu deschis pe 30 de pacienți cu osteoartrită a genunchiului, 500 mg de extract concentrat de trei ori pe zi au produs îmbunătățiri semnificative ale scorului total al indicelui de osteoartrită de la Western Ontario și al Universității McMaster, al scalei analogice vizuale și al testului de mers de 6 minute. Subscalele Western Ontario și McMaster University Osteoartritis Index au fost utilizate ca măsurători de rezultat.26

Efecte anticancerigene

S-a demonstrat că guggulsteronul exercită o gamă largă de efecte anticanceroase, inclusiv capacitatea de a modula expresia proteinelor cu activități antiapoptotice, de supraviețuire celulară, celule, angiogenice și metastatice în celulele tumorale. Ca rezultat, dovezile au sugerat că guggulsteronul ar putea suprima inițierea, promovarea și metastaza tumorii.27 Utilitatea clinică a acestor efecte nu a fost încă determinată.

P DOZARE

Deși oleorezina brută (guggul guggul), extractul de alcool și extractul de eter de petrol exercită toate acțiune hipolipemiantă și antiinflamatoare, ele sunt asociate cu efecte secundare (de exemplu, erupții cutanate, diaree) la dozele necesare pentru a produce un efect clinic. Interesant este că în textele clasice ayurvedice, purificarea guggulului brut din Triphala kashaya este recomandată pentru a elimina aceste efecte secundare.2

Guggulipidul, extractul standardizat de acetat de etil al guggul-ului de gumă, a demonstrat nu numai o eficacitate clinică mai mare, ci și o toleranță mult mai mare a pacientului decât guggul-ul brut sau purificat. Doza de guggulipid se bazează pe conținutul său de guggulsteron. Doza tipică, 25 mg de guggulsteron de trei ori pe zi, este un tratament eficient pentru niveluri crescute de colesterol, niveluri crescute de trigliceride sau ambele. Pentru un extract cu conținut de guggulsteron de 2,5%, aceasta se traduce într-o doză eficientă de 1000 mg de trei ori/zi.

Pentru comparație, dozele zilnice ale celorlalte forme urmează:

Guggul de gumă brută - 10 g

extract alcoolic - 4,5 g

extract de eter de petrol - 1,5 g

P TOXICOLOGIE

Efectele secundare ale guggulului brut și ale extractelor alcoolice și eterului de petrol au fost discutate anterior. În studiile clinice, guggulipidul nu a prezentat efecte secundare nefavorabile și nici nu a afectat negativ funcția hepatică, controlul zahărului din sânge, funcția rinichilor sau parametrii hematologici.11-13.

Studiile de siguranță la șobolani, iepuri și maimuțe au demonstrat că guggulipidul nu este toxic.14 Nu are efecte embriotoxice sau fetotoxice și, prin urmare, este considerat sigur de utilizat în timpul sarcinii. La șoareci, valorile dozei letale medii orale și intraperitoneale au fost de 1600 mg/kg.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Deși nu au fost raportate interacțiuni guggulipide-medicament, un studiu in vitro cu hepatocite a arătat că guggulipidele ar putea induce expresia activității enzimatice CYP3A, sugerând că terapia cu guggulipide trebuie utilizată cu prudență la pacienții care iau medicamente pe bază de prescripție medicală care sunt metabolizate de membrii familiei CYP3A, inclusiv medicamente precum ketozoralul, izolul, (Sporanox), fexofenadină (Allegra), triazolam (Halcion) și multe altele.28 În plus, guggulsteronii au demonstrat activitate agonistă împotriva izoformei receptorului de estrogen și a receptorului de progesteron; prin urmare, trebuie utilizat cu prudență cu preparate cu estrogen și/sau progesteron.

REFERINȚE

Kuppurajan K, Rajagopalan SS, Koteswara RT și colab. Efectul guggul (Commiphora mukul-Engl.) asupra lipidelor serice în cazurile de obezitate, hipercolesterolemie și hiperlipidemie. J Assoc Physicians India. 1978;26: 367-371.

Baldwa VS, Bhasin V, Ranka PC și colab. Efectele Commiphora mukul (Guggul) în hiperlipidemia și ateroscleroza induse experimental. J Assoc Physicians India. 1981;29:13-17.

Malhotra SC, Ahuja MMS. Eficacitatea hipolipidemică comparativă a fracției „A" a gumei guggulu (Commiphora mukul), etil-p-clorofenoxiizobutirat și Ciba-13437-Su. Indian J Med Res. 1971;10:1621-1632.

Arora RB, Das D, Kapoor SC, et al. Efectul unor fracții de Commiphora mukul asupra diferitelor niveluri de lipide serice la puii hipercolesterolemici și eficacitatea lor în infarctul miocardic la șobolani. Indian J Exp Biol. 1973;11:166-168.

Malhotra SC, Ahuja MMS, Sundaram KR. Studii clinice pe termen lung privind efectul hipolipidemic al Commiphora mukul (guggulu) și clofibrat. Indian J Med Res. 1977;65:390-395.

Verna SK, Bordia A. Efectul Commiphora mukul (gumă guggulu) la pacienții cu hiperlipidemie cu referire specială la HDL-colesterol. Indian J Med Res. 1988;87:356-360.

Agarwal RC, Singh SP, Saran RK și colab. Studiu clinic cu gugulipid - un nou agent hipolipidemic de origine vegetală în hiperlipidemia primară. Indian J Med Res. 1986;84:626-634.

Nityanand S, Srivastava JS, Asthana OP. Studii clinice cu gugulipid. Un nou agent hipolipidemic. J Assoc Physicians India. 1989;37:323-328.

Anonim. Gugulipid. Droguri Viitorul. 1988;13:618-619.

Szapary PO, Wolfe ML, Bloedon LT, et al. Guggulipid pentru tratamentul hipercolesterolemiei: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2003;290:765-772.

Singh V, Kaul S, Chander R, et al. Stimularea activității receptorilor de lipoproteine cu densitate scăzută în membrana hepatică a șobolanilor tratați cu guggulsteron. Pharmacol Res. 1990;22:37-44.

Cui J, Huang L, Zhao A, et al. Guggulsteronul este un antagonist al receptorului X farnesoid în testele de asociere a coactivatorilor, dar acționează pentru a îmbunătăți transcripţia pompei de export de sare biliară. J Biol Chem. 2003;278:10214-10220.

Urizar NL, Liverman AB, Dodds DT, et al. Un produs natural care scade colesterolul ca ligand antagonist pentru FXR. Ştiinţă. 2002;296:1703-1706.

Deng R. Efectele terapeutice ale guggul și guggulsteronul său constituent: beneficii cardiovasculare. Cardiovasc Drug Rev. 2007;25:375-390.

Tripathi YB, Tripathi P, Malhorta OP, et al. Acțiunea de stimulare tiroidiană a (Z)-guggulsteron: mecanism de acțiune. Planta Med. 1988;54:271-277.

Panda S, Kar A. Guggulu (Commiphora mukul) ameliorează potențial hipotiroidismul la șoarecii femele. Phytother Res. 2005;19:78-80.

Arora RB, Kapoor V, Gupta SK, et al. Izolarea unui compus steroidic cristalin din Commiphora mukul și activitatea sa antiinflamatoare. Indian J Exp Biol. 1971;9:403-404.

Arora RB, Taneja V, Sharma RC, et al. Studii antiinflamatorii asupra unui steroid cristalin izolat din Commiphora mukul. Indian J Med Res. 1972;60:929-931.

Sharma JN, Sharma JN. Comparația activității antiinflamatorii a Commiphora mukul (un medicament indigen) cu cele ale fenilbutazonei şi ibuprofenului în artrita experimentală indusă de adjuvantul micobacterian. Arzneimittelforsc- hung. 1977;27:1455-1457.

Lv N, Song MY, Kim EK și colab. Guggulsteronul, un sterol vegetal, inhibă activarea NF-kappaB și protejează celulele beta pancreatice de toxicitatea citokinelor. Mol Cell Endocrinol. 2008;289: 49-59.

Singh BB, Mishra LC, Vinjamury SP și colab. Eficacitatea Commiphora mukul pentru osteoartrita genunchiului: un studiu de rezultate. Altern Ther Health Med. 2003;9:74-79.

Shishodia S, Harikumar KB, Dass S, et al. Guggul pentru bolile cronice: medicina antica, tinte moderne. Anticancer Res. 2008;28:3647-3664.

Brobst DE, Ding X, Creech KL și colab. Guggulsteronul activează receptorii nucleari multipli și induce expresia genei CYP3A prin receptorul pregnane X. J Pharmacol Exp Ther. 2004;310:528-535.

Crataegus oxyacantha (Paducel)

Michael T. Murray, ND

Crataegus oxyacantha (familia: rozacee)

Sinonim: Crataegus laevigata

Denumiri comune: păducel, tufiş de mai, porc alb, haw

P DESCRIERE GENERALĂ

Crataegus oxyacantha este un copac spinos sau un arbust originar din Europa. Poate atinge o înălțime de 30 de picioare, dar este adesea cultivată ca plantă de gard viu. Numele său comun, păducel, este de fapt o corupție a „ghinului viu", deoarece a fost folosit în Germania pentru a împărți loturi de pământ. Numele său botanic, C. oxyacantha, este din grecescul kratos, adică duritatea (a lemnului); oxus, adică ascuțit; și akantha, adică un ghimpe. Fructele și florile sunt folosite medicinal.1

Alte specii de crataegus (de exemplu, C. monogyna, C. pentagyna) conțin constituenți similari și probabil au acțiuni farmacologice identice cu C. oxyacantha, deci sunt alternative adecvate.2,3.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Frunzele, fructele de păducel și florile conțin mulți compuși flavonoizi biologic activi, în special antocianidine și proantocianidine (polimeri ai antocianidinelor, cunoscuți și sub denumirea de biflavane sau procianidine) (Figura 82-1). cireșe, afine, struguri și multe flori, de asemenea. Acești compuși sunt foarte concentrați în extracte de fructe și flori de păducel.

Cromatografia lichidă de înaltă performanță și cromatografia în strat subțire (a extractelor de crataegus) au demonstrat că extractele din flori sunt deosebit de bogate în flavonoide (de exemplu, quercetină, quercetin-3-galactozidă, vitexină, vitexin-4'-ramnozidă), procianidine (Figura 82-2) și oligomeride pro, 6 și 6.

Pe lângă flavonoide, extractele de crataegus mai conțin7:

Amine cardiotonice (de exemplu, feniletilamină, o-metoxi-feniletilamină, tiramină, izobutilamină)

Colina si acetilcolina

Derivați de purină (de exemplu, adenozină, adenină, guanină, acid cafeic)

Amigdalina

pectine

Acizi triterpenici (acizi ursolic, oleanolic și crategolic)

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Florile și boabele de Crataegus au fost folosite în principal ca tonice cardiace și diuretice ușoare în tulburările cardiace organice și funcționale. De asemenea, sunt folosite pentru calitățile lor astringente pentru a calma durerile în gât.1

FARMACOLOGIE

Farmacologia crataegus se concentrează pe componentele sale flavonoide.2,3 Proantocianidinele din crataegus sunt în mare parte responsabile pentru activitățile sale cardiovasculare.

FIGURA 82-1 Proantocianidina B2.

FIGURA 82-2 Vitexin-4'-ramnozid.

Sinergismul cu vitamina C

După cum sa menționat mai devreme, crataegus este deosebit de bogat în antocianidine și proantocianidine. Aceste flavonoide au o activitate puternică de „vitamina P". În efectele lor sunt incluse abilitățile de a crește nivelul intracelular de vitamina C, de a stabiliza vitamina C (prin protejarea acesteia de oxidare) și de a scădea permeabilitatea și fragilitatea capilară.4,8,9.

Acțiune de stabilizare a colagenului

Componentele flavonoide ale lui Crataegus posedă o acțiune semnificativă de stabilizare a colagenului. Procianidinele Crataegus afectează metabolismul colagenului în multe moduri, inclusiv următoarele:

Consolidarea reticulării naturale a colagenului care formează matricea de colagen a țesutului conjunctiv (de exemplu, substanță fundamentală, cartilaj, tendon)2,4

Prevenirea daunelor radicalilor liberi datorită acțiunii antioxidante puternice și de captare a radicalilor liberi2,4,8'10

Inhibarea clivajului enzimatic de către enzimele secretate de leucocite în timpul inflamației4

Prevenirea eliberării și sintezei compușilor care favorizează inflamația, cum ar fi histamina, serin proteazele, prostaglandinele și leucotrienele4

Efecte cardiovasculare

Efectele benefice ale crataegus în tratamentul afecțiunilor cardiovasculare par a fi rezultatul următoarelor acțiuni farmacologice:

Îmbunătățirea alimentării cu sânge a inimii prin dilatarea vaselor coronare2,3,11'15

Îmbunătățirea proceselor metabolice în inimă, ceea ce are ca rezultat creșterea forței de contracție a mușchiului inimii și eliminarea unor tipuri de tulburări de ritm2,3,11,16'18

Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (ACE)19

Capacitatea lui Crataegus de a dilata vasele de sânge coronare a fost demonstrată în mod repetat în studii experimentale. Acest efect pare să se datoreze relaxării mușchiului neted vascular printr-o combinație de efecte directe atât asupra endoteliului vascular, cât și asupra mușchiului neted. În plus, s-a dovedit că diverse componente flavonoide din crataegus inhibă vasoconstricția cu diferite substanțe, inclusiv hipofizina, histamina și acetilcolina. În plus, s-a demonstrat că procianidinele inhibă ACE.2,3,20

Îmbunătățirea metabolismului cardiac a fost demonstrată la oameni și animale care au primit extracte de crataegus.2,3 Îmbunătățirea nu este doar rezultatul aportului crescut de sânge și oxigen a miocardului, ci și un rezultat al interacțiunilor flavonoide-enzime. În special, extractele de crataegus și diferitele componente flavonoide din crataegus s-au dovedit că inhibă adenozin monofosfat fosfodiesteraza ciclică (cAMP-PDE).21 Acest lucru duce la niveluri crescute de cAMP în miocard, conducând la un efect inotrop pozitiv (adică, o creștere a forței de contracție). Acest lucru este deosebit de benefic în cazurile de insuficiență cardiacă congestivă (ICC) (discutată în secțiunea „Insuficiență cardiacă congestivă").

Procianidinele de crataegus au demonstrat o inhibare specifică a ECA similară cu inhibitorii sintetici ai ECA utilizați pe scară largă în tratamentul hipertensiunii arteriale.20 Proantocianidinele care par să aibă cea mai mare activitate sunt proantocianidinele B-5 3,3'-di-O-galat și C-1 3,3',3"-tri-O-galatul care nu este surprinzător. concentrații relativ mari în fructe de păducel, flori și extractele acestora.5,6

P APLICAȚII CLINICE

Utilizarea clinică a crataegus se învârte în jurul efectelor sale cardiovasculare. Utilizarea sa în ateroscleroză, hipertensiune arterială și ICC este discutată după cum urmează.

Ateroscleroza

Preparatele Crataegus, deși sub formă de supliment, ar trebui gândite ca un aliment necesar în prevenirea și tratamentul aterosclerozei. Creșterea aportului de compuși flavonoizi prin administrarea de extracte de crataegus are numeroase efecte de promovare a sănătății, inclusiv reducerea nivelului de colesterol și scăderea dimensiunii plăcilor aterosclerotice existente.22 Acest efect este probabil un rezultat al stabilizării colagenului.

O scădere a integrității matricei de colagen a arterei are ca rezultat depunerea de colesterol. Mulți cercetători cred că, dacă matricea de colagen a arterei rămâne puternică, placa de ateroscleroză nu se va dezvolta niciodată. Flavonoidele Crataegus, prin creșterea integrității structurilor de colagen, pot oferi o protecție semnificativă împotriva aterosclerozei. În plus, hrănirea animalelor cu extracte de proantocianidină a dus la inversarea leziunilor aterosclerotice, precum și la scăderea nivelului de colesterol seric.

Flavonoidele conținute în extractele de păducel par să ofere o prevenire semnificativă, precum și potențiale efecte inversoare în tratamentul proceselor aterosclerotice, care sunt încă principalele cauze de deces în Statele Unite.

Hipertensiune arterială

Crataegus exercită un efect antihipertensiv ușor, care a fost demonstrat atât în studii experimentale, cât și în studii clinice.2 Acțiunea sa în scăderea tensiunii arteriale este unică prin faptul că produce o serie de efecte farmacologice diverse. Mai exact, dilată vasele coronare, inhibă ACE, acționează ca un agent inotrop și posedă o ușoară activitate diuretică. Efectele sale clinice în scăderea tensiunii arteriale sunt însă în general ușoare.19

Într-un studiu dublu-orb care a evaluat efectele hipotensive crataegus, 79 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost randomizați fie pentru extract de crataegus (1200 mg/zi) fie placebo timp de 16 săptămâni. Medicamentele hipotensive au fost folosite de 71% din populația studiată, cu un aport mediu de 4,4 medicamente hipoglicemiante și/sau hipotensive. Deși nu a existat niciun efect asupra tensiunii arteriale sistolice, tensiunea arterială diastolică în grupul crataegus a scăzut de la o valoare inițială de 85,6 mm Hg la 83,0 mm Hg în comparație cu grupul placebo (linie de bază: 84,5 mm Hg, rezultat: 85,0 mm Hg). Nu a fost găsită nicio interacțiune plante-medicament.23

Efectele lui Crataegus necesită, în general, o administrare prelungită și, în multe cazuri, poate dura până la 2 săptămâni până la atingerea concentrațiilor adecvate în țesut. Trebuie reținut că, deoarece blocantele Ș scad tensiunea arterială prin reducerea debitului cardiac, administrarea de crataegus la pacienții cu aceste medicamente poate produce un răspuns hipertensiv ușor.

Insuficiență cardiacă congestivă

Crataegus are o istorie lungă de utilizare în tratamentul ICC, în special în combinație cu digitale sau alte ierburi care conțin glicozide cardiace, cum ar fi Cereus grandiflorus, cunoscut și ca Cactus grandiflorus și Convallaria majalis. Ea potențează acțiunea glicozidelor cardiace, probabil prin capacitatea sa de a inhiba cAMP-PDE și de a interacționa cu canalele de calciu.

Datorită acestui efect de îmbunătățire, pot fi utilizate doze mai mici de glicozide cardiace. În plus, sa demonstrat că magneziul mărește acțiunea digitalei. Pentru cazurile ușoare până la moderate de ICC, extractul de crataegus utilizat singur poate fi suficient, dar pentru ICC moderată până la severă, trebuie utilizat în combinație cu alte glicozide cardiace.

În stadiile incipiente sau ușoare ale ICC, eficacitatea crataegus a fost demonstrată în mod repetat în studii dublu-orb.2'3,24'31 Într-o meta-analiză a 10 studii, incluzând 855 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (New York Heart Association [NYHA] clasele I până la III), sa concluzionat că extractul de păducel a oferit beneficii semnificative pentru controlul simptomatologiei cronice și pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice. Toleranța la efort, produsul presiune-ritm cardiac și simptomele (de exemplu, dificultăți de respirație și oboseală), toate s-au îmbunătățit semnificativ cu tratamentul cu păducel, comparativ cu placebo.32

Într-un studiu dublu-orb, 30 de pacienți cu ICC (stadiul II NYHA) au fost evaluați într-un studiu randomizat, dublu-orb.27 Tratamentul a constat dintr-un extract de crataegus standardizat pentru a conține 15 mg de oligomeri de procianidină per capsulă de 80 mg. Durata tratamentului a fost de 8 săptămâni, iar substanța a fost administrată în doză de o capsulă luată de două ori pe zi. Grupul care a primit extract de crataegus a arătat un avantaj statistic semnificativ față de placebo în ceea ce privește modificările funcției inimii, așa cum este determinat de procedurile standard de testare. Tensiunile arteriale sistolice și diastolice au fost, de asemenea, ușor reduse. Ca toate celelalte studii cu extracte de crataegus, nu au apărut reacții adverse.

Într-un alt studiu, 78 de pacienți cu ICC (stadiul II NYHA) au primit fie 600 mg de extract standardizat pentru a conține 18,8% oligomeri procianidolici, fie placebo zilnic.28 Parametrul utilizat pentru măsurarea eficacității a fost capacitatea de lucru (W) a pacientului pe un ergometru de bicicletă. După 56 de zile de tratament, grupul cu crataegus a avut o creștere medie de 25 W în comparație cu creșterea grupului placebo de numai 5 W. În plus, grupul cu crataegus a cunoscut și o scădere ușoară, dar semnificativă, a tensiunii arteriale sistolice (de la 171 la 164 mm Hg) și a frecvenței cardiace (de la 115 la 110 bătăi/min). Nu au existat modificări ale tensiunii arteriale sau ale ritmului cardiac în grupul placebo.

Crataegus oferă un răspuns clar la doză. Persoanele cu ICC mai severă necesită doze mai mari pentru a experimenta cele mai multe beneficii. Acest comentariu se bazează pe o descoperire importantă dintr-un studiu dublu-orb pe 209 pacienți cu ICC clasa III NYHA. Deși cei care au primit 900 mg dintr-un extract de crataegus standardizat pentru a conține 18,8% oligomeri procianidolici au demonstrat o îmbunătățire a tuturor parametrilor testați, cei care au primit 1800 mg au prezentat rezultate și mai bune.

p DOZAJE

În mod clar, doza depinde de tipul de preparat și de materialul sursă. Cantitatea de extract de crataegus utilizată în diferite studii clinice asupra ICC a fost echivalentă cu 30 până la 169 mg de epicatechină sau 3,5 până la 19,8 mg de flavonoide, de obicei administrate în două sau trei doze. Sunt preferate extractele standardizate, deoarece conținutul de flavonoide din preparatele brute poate varia enorm. Dozele enumerate pentru diferitele formule de crataegus sunt pentru utilizare de trei ori pe zi:

Fructe de pădure sau flori (uscate): 3 până la 5 g sau sub formă de infuzie

Tinctură (1:5): 4 până la 5 ml (alcoolul poate provoca răspuns presor la unele persoane)

Extract fluid (1:1): 1 până la 2 ml

Boabele liofilizate: 1 până la 1,5 g

Extract de flori (standardizat pentru a conține 1,8% vitexin-4'-ramnozidă sau 18% oligomeri procianidolici): 200 până la 600 mg

p TOXICOLOGIE

S-a demonstrat că Crataegus are o toxicitate scăzută, cu o doză letală medie de 25 mg/kg.36 Într-un studiu uman la pacienți cu ICC, dozele la niveluri de 100 de ori mai mari decât doza tipică nu au produs nicio dovadă de toxicitate. Deși unele studii au arătat că proantocianidinele ar putea fi cancerigene, o evaluare mai atentă a indicat că cancerigenitatea sa datorat probabil nitrozaminelor găsite în extractele utilizate.37 Proantocianidinele purificate s-au dovedit a fi non-mutagene, conform sistemului de analiză a mutagenității Salmonella.

Un total de 166 de evenimente adverse au fost raportate într-o revizuire a 24 de studii clinice și date de la 5577 de pacienți cărora li s-a administrat doza zilnică (interval, 160 până la 1800 mg) și au avut 3 până la 24 de săptămâni de tratament cu monopreparate de păducel. Cele mai multe dintre aceste evenimente adverse au fost, în general, uşoare până la moderate, cele mai frecvente evenimente adverse fiind ameţeli/vertij, plângeri gastrointestinale, dureri de cap şi palpitaţii ale inimii.38 Studiile de supraveghere după punerea pe piaţă au raportat doar efecte secundare uşoare şi rare cu extract de crataegus. Într-un studiu pe 1011 pacienţi, 14 evenimente adverse (1,4%) au apărut după administrarea a 900 mg extract de păducel timp de 24 de săptămâni. La doi pacienți, a fost suspectată o relație cauzală cu crataegus, dar a fost considerată de către medicii curant ca fiind puțin probabilă. Într-un alt studiu de supraveghere după punerea pe piață a 3664 de pacienți care au fost tratați cu 900 mg extract de crataegus timp de 8 săptămâni, 48 de pacienți (1,3%) au raportat evenimente adverse, inclusiv bufeuri, plângeri de stomac, palpitații, amețeli, dispnee, cefalee și epistaxis. La 19 pacienţi, aceasta a dus la întreruperea tratamentului.24

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Păducelul poate potența sau inhiba acțiunile anticoagulantelor, antihipertensivelor și glicozidelor cardiace. Această preocupare se bazează în primul rând pe motive teoretice, mai degrabă decât pe rapoarte clinice. Important, într-un studiu randomizat, încrucișat, cu opt voluntari sănătoși, păducelul nu a modificat semnificativ parametrii farmacocinetici pentru digoxină. Acest lucru sugerează că atât păducelul, cât și digoxina pot fi coadministrate în siguranță.39

REFERINȚE

Grieve M. A modern herbal, vol. 1. New York: Dover Publications; 1971:385-386.

Chang Q, Zuo Z, Harrison F și colab. Păducel. J Clin Pharmacol. 2002;42: 605-612.

Rigelsky JM, Sweet BV. Păducel: farmacologie și utilizări terapeutice. Am J Health Syst Pharm. 2002;59:417-422.

Middleton Jr E, Kandaswami C, Theoharides TC. Efectele flavonoidelor din plante asupra celulelor mamiferelor: implicații pentru inflamație, boli de inimă și cancer. Pharmacol Rev. 2000;52:673-751.

Svedstrom U, Vuorela H, Kostiainen R, et al. Izolarea și identificarea procianidinelor oligomerice din frunzele și florile Crataegus. Fitochimie. 2002; 60:821-825.

Ficarra P, Ficarra R, Tommasini A, et al. Cromatografia lichidă de înaltă performanță a flavonoidelor în Crataegus oxyacantha LI Cromatografia lichidă de înaltă presiune în fază inversă. Farmaco [Prat]. 1983;39: 148-157.

Wagner H, Grevel J. Medicamente cardiotonice IV. Amine cardiotonice din Crataegus oxyacantha. Planta Medica. 1982;45: 98-101: [germană].

Quettier-Deleu C, Voiselle G, Fruchart JC, et al. Extractele de păducel inhibă oxidarea LDL. Pharmazie. 2003;58:577-581.

Bahorun T, Aumjaud E, Ramphul H, et al. Constituenții fenolici și capacitățile antioxidante ale extractelor de calus de Crataegus monogyna (păducel). Nahrung. 2003;47:191-198.

Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, et al. Flavonoide: o revizuire a mecanismelor probabile de acțiune și a potențialelor aplicații. Am J Clin Nutr. 2001;74: 418-425.

Schussler M, Holzl J, Fricke U. Efectele miocardice ale flavonoidelor din speciile Crataegus. Arzneimittelforschung. 1995;45: 842-845.

Kim SH, Kang KW, Kim KW și colab. Procianidinele din extractul de crataegus evocă vasorelaxare dependentă de endoteliu în aorta șobolanului. Life Sci. 2000;67:121-131.

Mavers VWH, Hensel H. Modificări ale fluxului sanguin miocardic local după administrarea orală a unui extract de Crataegus la câinii nenarcozați. Arzniemittelforsc- hung. 1974;24:783-785: [germană].

Roddewig C, Hensel H. Reacția fluxului sanguin miocardic local la câinii neanesteziați și pisicile anesteziate la aplicarea orală și parenterală a unei fracțiuni Crataegus (procianidine oligomere). Arzneimit- telforschung. 1977;27:1407-1410.

Vierling W, Brand N, Gaedcke F, et al. Investigarea echivalenței farmaceutice și farmacologice a diferitelor extracte de păducel. Fitomedicina. 2003; 10:8-16.

Schwinger RH, Pietsch M, Frank K și colab. Extractul special de Crataegus WS 1442 crește forța de contracție a miocardului uman în mod independent de AMPc. J Cardiovasc Pharmacol. 2000;35:700-707.

Muller A, Linke W, Klaus W. Extractul de Crataegus blochează curenții de potasiu în miocitele cardiace ventriculare de cobai. Planta Med. 1999;65:335-339.

Schussler M, Holzl J, Fricke U. Efectele miocardice ale flavonoidelor din speciile Crataegus. Arzneimittelforschung. 1995;45:842-845.

Walker AF, Marakis G, Morris AP și colab. Efectul hipotensiv promițător al extractului de păducel: un studiu pilot randomizat dublu-orb al hipertensiunii arteriale ușoare, esențiale. Phytother Res. 2002;16:48-54.

Lacaille-Dubois, Franck U, Wagner H. Căutați potențiali inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) din plante. Fitomedicina. 2001;8:47-52.

Petkov E, Nikolov N, Uzunov P. Efectul inhibitor al unor flavonoide și amestecuri de flavonoide asupra activității AMP-fosfodiesterazei ciclice a inimii de șobolan. Planta Medica. 1981; 43:183-186.

Wegrowski J, Robert AM, Moczar M. Efectul oligomerilor procianidolici asupra compoziției aortelor de iepure normale și hipercolesterolemice. Biochem Pharm. 1984; 33:3491-3497.

Walker AF, Marakis G, Simpson E, et al. Efectele hipotensive ale păducelului pentru pacienții cu diabet care iau medicamente pe bază de prescripție medicală: un studiu controlat randomizat. Br J Gen Pract. 2006;56:437-443.

Pittler MH, Schmidt K, Ernst E. Extract de păducel pentru tratarea insuficienței cardiace cronice: meta-analiză a studiilor randomizate. Am J Med. 2003;114:665-674.

O'Conolly VM, Jansen W, Bernhoft G, et al. Tratamentul scăderii performanței cardiace. Terapie folosind extract standardizat de crataegus la vârsta înaintată. Fortschr Med. 1986;104:805-808: [germană].

O'Conolly VM, Jansen W, Bernhoft G, et al. Tratamentul scăderii performanței cardiace. Terapie folosind extract standardizat de crataegus la vârsta înaintată. Fortschr Med. 1986;104:805-808: [germană].

Leuchtgens H. Crataegus Special Extract WS 1442 în insuficiența cardiacă NYHA II. Un studiu dublu-orb randomizat controlat cu placebo. Fortschr Med. 1993;111:352-354: [germană].

Schmidt U, Kuhn U, Ploch M, et al. Eficacitatea preparatului LI 132 de păducel (Crataegus) la 78 de pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă cronică definită ca clasa funcțională II NYHA. Fitomedicina. 1994;1:17-24.

Zapfe jun G. Eficacitatea clinică a extractului de crataegus WS 1442 în insuficiența cardiacă congestivă clasa II NYHA. Fitomedicina. 2001;8:262-266.

Tauchert M. Eficacitatea și siguranța extractului de crataegus WS 1442 în comparație cu placebo la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasă III stabilă cronică New York Heart Association. Am Heart J. 2002;143:910-915.

Degenring FH, Suter A, Weber M, et al. Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a unui extract standardizat de boabe proaspete de Crataegus (Crataegisan) în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă NYHA II. Fitomedicina. 2003;10:363-369.

Pittler MH, Guo R, Ernst E. Extract de păducel pentru tratarea insuficienței cardiace cronice. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1): CD005312.

Zick SM, Vautaw BM, Gillespie B, et al. Studiu randomizat cu extract de păducel cu insuficiență cardiacă cronică orb (HERB CHF). Eur J Insuficiență cardiacă. 2009;11:990-999.

Holubarsch CJ, Colucci WS, Meinertz T, et al. Eficacitatea și siguranța extractului de Crataegus WS 1442 la pacienții cu insuficiență cardiacă: studiul SPICE. Eur J Insuficiență cardiacă. 2008;10:1255-1263.

Zick SM, Gillespie B, Aaronson KD. Efectul extrasului special de Crataegus oxycantha WS 1442 asupra progresiei clinice la pacienții cu simptome ușoare până la moderate de insuficiență cardiacă. Eur J Insuficiență cardiacă. 2008;10:587-593.

Schlegelmilch R, Heywood R. Toxicitatea extractului de crataegus (păducel) (WS 1442). J Am Coll Toxicol. 1994;13:103-111.

Yu CI, Swaminathan B. Mutagenicitatea proantocianidinelor. Food Chem Toxicol. 1987;25:135-139.

Daniele C, Mazzanti G, Pittler MH, et al. Profilul evenimentului advers al Crataegus spp.: o revizuire sistematică. Drug Saf. 2006;29: 523-535.

Tankanow R, Tamer HR, Streetman DS și colab. Studiu de interacțiune între digoxină și un preparat de păducel (Crataegus oxyacantha). J Clin Pharmacol. 2003;43: 637-642.

Croton lechleri (Sângele Dragonului)

Kathy Abascal, BS, JD RH(AHG) și Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG)

Croton spp. (familia: Euphorbiaceae)

Sinonim: Multe specii de Croton sunt identificate ca sânge de dragon, inclusiv Croton lechleri, C. sordidus, C. urucurana, C. draco (C. draconoides, C. palanostigma), C. xalapensis și C. erythrochilus.4'4

Denumiri comune: sange de dragon, sangre de drago, sangre de grado, Lora sangre (sp.), sangre de perro (sp.)

P DESCRIERE GENERALĂ

Sângele dragonului provine de la speciile de arbori Euphorbiaceae originari din Bolivia, Brazilia, Columbia, Ecuador şi Peru, care produc o seva roșie.1 Culoarea sevei variază de la roșu slab la roșu intens și, ocazional, un portocaliu ușor.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Seva este folosită în scopuri medicinale.5 Constă în principal din proantocianidine (90%), inclusiv crofelemer, dar conține și un alcaloid important, taspină, fenoli simpli, diterpene și fitosteroli.5'8

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Sângele dragonului este folosit pe scară largă de către popoarele indigene din bazinul Amazonului, iar spaniolii au raportat că a fost folosit pe scară largă în regiunea Amazonului în anii 1600.5,7 Seva este aplicată local la abraziuni, tăieturi, zgârieturi, vezicule, mușcături și înțepături. Se administrează intern în formă diluată pentru tulburări gastro-intestinale (de exemplu, gastrită, ulcer gastric, infecții și inflamații intestinale, diaree). Se folosește ca gargară pentru durerile de gât; un antiseptic vaginal; un hemostatic după naștere; un hemostatic topic pentru tăieturi și lacerații severe; și un analgezic aplicat direct pe durerile de dinți molari.2 Se ia și intern pentru vindecarea rănilor. Seva este utilizată pentru diferite infecții respiratorii (amigdalite, faringite, infecții pulmonare/pneumonie, gripă și răceli).

p FARMACOLOGIE

Efect analgezic

Balsamul de sânge de dragon* a avut un efect analgezic semnificativ în comparație cu un balsam placebo într-o serie de experimente pe animale.3 Sângele de dragon a prevenit complet hiperalgezia indusă de o protează și a blocat hiperalgezia indusă de prostaglandine. Sângele dragonului era analgezic chiar dacă stimulii hiperalgezici erau aplicați intradermic, sugerând că componentele sale active pot traversa pielea. Sângele dragonului a inhibat răspunsurile arterelor mezenterice la peptida generată de calcitonină (un neurotransmițător primar al nervilor aferenți senzoriali) și a atenuat răspunsul secretor epitelial la capsaicină la cobai, dar nu și pe cel al antagonistului neurokininei-1, sugerând un efect unic prejoncțional și postjoncțional asupra aferente senzoriale. Aceste rezultate

farmacologice tind să confirme utilizările tradiționale ale sângelui de dragon pentru a ameliora mâncărimea, durerea, edemul, roșeața și disconfortul.

*Un procent Zangrado Bute Bite Balm, Rainforest Phytoceuticals, LLC, Delmar, NY.

Efect antidiareic

SP-303, un extract patentat de oligomeri procianidolici (PCO) din seva de sânge de dragon, a restabilit acumularea de lichid intestinal la niveluri aproape normale la șoarecii cărora li s-a administrat toxină holeră.

Efect antimicrobian

Câțiva compuși fenolici și diterpene izolate din sângele dragonului au demonstrat activitate puternică împotriva Bacillus subtilis și Escherichia coli in vitro.10 Seva de sânge a dragonului a inhibat semnificativ creșterea organismelor gram-pozitive și gram-negative in vitro, inclusiv Proteus vulgaris, E. coli și Staphylococcus aureus.11.

Efect antiproliferativ sau citotoxic sau ambele

Taspine, un alcaloid din sângele dragonului, a fost citotoxic împotriva celulelor KB și V-79 in vitro.12 Sângele dragonului a indus apoptoza în celulele gastrointestinale umane într-o manieră dependentă de doză, iar proliferarea celulară a scăzut în toate celulele expuse la sângele dragonului timp de 48 de ore.13 În general, efectele au fost considerate similare cu cele observate cu pacxoll. Sângele dragonului a redus semnificativ aderența celulelor canceroase, mai mult de 85% dintre celule rămânând în suspensie. Taspina este, de asemenea, un inhibitor al topoizomerazei, dar spre deosebire de alți inhibitori, cum ar fi doxorubicina și etoposida, taspina a fost citotoxică pentru celulele care supraexprima transportatorii de eflux de medicamente și a indus apoptoză pe scară largă în sferoizi și, într-o oarecare măsură, in vivo.14

Efect antiulcerogen

Sângele de dragon administrat la diluții de 1:1000 și 1:10.000 în apă de băut a ajutat la vindecarea ulcerelor la șobolani cu ulcere gastrice induse de acid acetic.7 Aceste doze au fost echivalente cu dozele utilizate în medicina tradițională pentru tratamentul tulburărilor gastrice. A vindecat ulcerele în mod comparabil cu o combinație de penicilină și streptomicină și a dus la ulcere mai mici, mai puțin inflamate și cu conținut bacterian mai mic. Seva de sânge a dragonului întreg a fost eficientă la doze mai mici decât SP-303. Seva conține urme de compuși care sunt de 30 de ori mai puternici decât penicilina.

Efect antiviral

Diferiți compuși din sângele dragonului au arătat activitate antivirală împotriva gripei, paragripei, virusurilor herpes simplex (HSV) tipurile I și II și hepatitei A și B in vitro15. HSV tip 1, precum și o tulpină de HSV tip 2 la o doză comparabilă cu cea de aciclovir.17

Compusul a redus semnificativ formarea de leziuni de HSV în modelul vaginal de șoarece (aplicat topic într-un preparat de 5% până la 10%).

La doze de aerosoli de 0,5 până la 9,4 mg/kg pe zi, SP-303 a crescut supraviețuirea șoarecilor infectați letal cu RSV.18 La doze de aerosoli de 1,3 până la 9,8 mg/kg, a redus titrurile pulmonare de RSV la șobolanii infectați. SP-303 administrat intraperitoneal, de asemenea, a redus semnificativ titrurile pulmonare de RSV la șobolanii infectați, cu o doză minimă eficientă de 3 mg/kg.19

*SP-303 este disponibil ca medicament topic (Virend) și medicament intern (Provir), Shaman Pharmaceuticals, South San Francisco, California.

SP-303 administrat o dată pe zi timp de 8 zile începând înainte sau după infecția cu gripă A la șoareci a redus consolidarea plămânilor, dar a fost toxic letal la doza de 30 mg/kg pe zi. Medicamentul administrat sub formă de aerosol (2,5, 5 și 10 mg/mL) timp de 1 oră de două ori pe zi a redus, de asemenea, consolidarea plămânilor la animale. Cu toate acestea, atunci când a fost administrat înainte de expunerea la virus, tratamentul cu SP-303 a prelungit ziua medie până la moarte, dar nu a inhibat titrul virusului pulmonar.20

Efect cicatrizant

Sângele dragonului precipită proteine și alte elemente ale matricei, favorizând vindecarea accelerată a rănilor cu durere, inflamație și cicatrici reduse.3 Taspine a arătat un efect cicatrizant legat de doză atunci când a fost administrat in vivo la șoareci.21

p APLICAȚII CLINICE

Analgezic

Seva de sânge a dragonului a oferit o ameliorare rapidă simptomatică într-un studiu controlat cu placebo al mușcăturilor de insecte.3 Zece lucrători Terminix expuși la mușcături frecvente de insecte au aplicat fie balsam de sânge de dragon*, fie balsam placebo la mușcături și au înregistrat rezultatele pe o perioadă de 3 luni. Când muncitorii au avut mai multe mușcături simultane, au folosit ambele balsamuri pe mușcături diferite și au comparat rezultatele. Majoritatea mușcăturilor tratate au fost cauzate de furnici de foc, care provoacă durere inițială urmată de mâncărime persistentă și intensă.

Diaree

SP-303, un compus patentat extras din seva de sânge de dragon, a scurtat durata diareei cu 21% într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, pe 184 de pacienți cu diaree legată de călătorie. Medicamentul a fost cel mai eficient la dozele de 125 și 250 mg. Într-un alt studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, SP-303 a redus semnificativ greutatea scaunului și frecvența anormală a scaunului la pacienții cu diaree pozitivi cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Crofelemer, o proantocianidină din seva, a îmbunătățit atât zilele fără durere, cât și fără disconfort, într-un studiu efectuat pe pacienți cu sindrom de colon iritabil predominant diaree. Acest studiu dublu-orb, randomizat,

controlat cu placebo, pe 242 de pacienți, a durat 12 săptămâni și a testat doze de 125, 250 și 500 mg crofelemer de două ori pe zi. Crofelemer nu a redus frecvența scaunului, ci a acționat ca un analgezic visceral neconstipator numai la pacientele de sex feminin.24 Crofelemer este, de asemenea, studiat în prezent în studii clinice pentru tratamentul diareei secretorii asociate cu holeră și cu HIV/sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA).25.

Leziuni virale Herpes Simplex

Virend (o formulare topică a SP-303) a arătat o tendință spre scăderea durerii leziunii într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe 45 de pacienți pozitivi pentru anticorpi HIV cu leziuni HSV în fază activă, cultură pozitivă genitală sau perineală HSV, sau ambele.9 Virend a fost mai activ la pacienții cu zone de leziune mai mici. Doi pacienți au experimentat dureri și arsuri după aplicarea Virend, iar unul s-a retras din studiu din acest motiv. Într-un alt studiu deschis, nouă pacienți cu SIDA cu HSV care nu răspundeau la aciclovir au fost tratați cu SP-3 03.26 Medicamentul a arătat un efect pozitiv tranzitoriu, dar nu a reușit să se vindece complet sau să oprească eliminarea virusului. Mai mulți pacienți s-au plâns că SP-303 a provocat durere sau arsuri la aplicare.

p DOZAJE

În medicina tradițională, doza internă este de 3 până la 20 de picături amestecate într-o băutură, de 1 până la 3 ori pe zi, timp de până la 3 săptămâni.2,7 Seva pură se aplică topic la nevoie.

Dozele de 125 și 250 mg de SP-303 (oligomeri procianidolici [PCO]) administrate la fiecare 6 ore au fost mai eficiente în reducerea duratei diareei călătoarei decât doza de 500 mg.22

p TOXICOLOGIE

Sângele de dragon, utilizat local sau în doze interne mici, este considerat netoxic.27 Nici sângele de dragon, nici taspine nu au arătat

REFERINȚE

efecte carcinogene sau de promovare a tumorilor într-un studiu de 17 luni la șoarece.28 Taspina (<150 ng) nu a fost toxică pentru fibroblastele prepuțului uman.21 Nu a avut efecte proliferative, carcinogene sau de promovare a tumorilor. 3',4-0-Dimeticedrusina, izolată din sângele dragonului, a fost neproliferativă și în schimb a inhibat încorporarea timidinei, protejând în același timp celulele împotriva degradării într-un mediu de foame.13 In vitro, sângele de dragon a avut un efect neglijabil asupra proliferării celulelor endoteliale și nu a fost citotoxic.29 pierderea și scăderea timpului de supraviețuire la șoareci și șobolani.18 SP-303 injectat intraperitoneal a cauzat pierderi semnificative în greutate și moarte la șobolani la doze de 30 mg/kg pe zi. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio toxicitate după administrarea orală de până la 270 mg/zi de SP-303.19

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Nu sunt cunoscute interacțiuni medicamentoase.

Desmarchelier C, Schaus FW. Șaizeci de plante medicinale din Amazonul peruan, ecologie, etnomedicină și bioactivitate. Lima, Peru: Grafica Bellido; 2000:126-129.

Borges JR, King SR, Hughes K și colab. Conservarea diversității bioculturale și mecanismele de partajare a beneficiilor în Amazon: Croton lechleri, o resursă indigenă tradițională. Prezentat la reuniunea INPI/EC „Rolul protecției proprietății intelectuale în domeniul biodiversității și al cunoștințelor tradiționale", Manaus, Brazilia, 9-11 septembrie 2001.

Miller MJ, Vergnolle N, McKnight W, și colab. Inhibarea inflamației neurogene de către medicina pe bază de plante Amazonian sangre de grado. J Invest Dermatol. 2001;117:725-730.

Pieters L, de Bruyne T, Claeys M, et al. Izolarea unui lignan dihidrobenzofuran din sângele de dragon sud-american (Croton spp.) ca inhibitor al proliferării celulare. J Nat Prod. 1993;56:899-906.

Milanowski DJ, Winter RE, Elvin-Lewis MP, et al. Distribuția geografică a trei chemotipuri alcaloide ale Croton lechleri. J Nat Prod. 2002;65:814-819.

Cai Y, Evans FJ, Roberts MF, et al. Compuși polifenolici din Croton lechleri. Fitochimie. 1991;30:2033-2040.

Miller MJ, MacNaughton WK, Zhang XJ și colab. Tratamentul ulcerului gastric și al diareei cu medicamentul din plante amazoniene sangre de grado. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2000;279:G192-G200.

Lopes Pereira Peres MT, Delle Monache F, Pizzolatti MG, et al. Compuși analgezici ai Croton urucurana Baillon. Criterii farmaco-chimice utilizate în izolarea lor. Phytother Res. 1998;12:209-211.

Orozco-Topete R, Sierra-Madero J, et al. Siguranța și eficacitatea Virend pentru tratamentul topic al leziunilor herpes simplex genital și anal la pacienții cu SIDA. Antiviral Res. 1997;35:91-103.

Chen ZP, Cai Y, Phillipson JD. Studii asupra proprietăților antitumorale, antibacteriene și de vindecare a rănilor ale sângelui de dragon. Planta Med. 1994;60:541-545.

Domnul dulgher, Goodman-Snitkoff GW. Efectele antibacteriene ale sangre de grado asupra bacteriilor gram-pozitive și gram-negative. Abstr Gen Meet Am Soc Microbiol.

2001;101:38.

Itokawa H, Ichihara Y, Mochizuki M, et al. O substanță citotoxică din sangre de grado. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1991;39:1041-1042.

Sandoval M, Okuhama NN, Clark M, et al. Sangre de grado Croton palanostigma induce apoptoza în celulele canceroase gastrointestinale umane. J Etnofarmacol. 2002;80:121-129.

Fayad W, Fryknas M, Brnjic S, et al. Identificarea unui nou inhibitor de topoizomerază eficient în celulele care supraexprimă transportatorii de eflux de medicamente. PLoS One. 2009;4:e7238.

Williams JE. Revizuirea proprietăților antivirale și imunomodulatoare ale plantelor din pădurea tropicală peruană, cu un accent deosebit pe una de gato și sangre de grado. Alt Med Rev. 2001;6:567-579.

Barnard DL, Huffman JH, Meyerson LR, et al. Modul de inhibare a virusului sincițial respirator de către un flavonoid din plante, SP-303. Chimioterapia. 1993;33:212-217.

Barnard DL, Smee DF, Huffman JH, et al. Activitatea antiherpesvirus și modul de acțiune al SP-303, un nou flavonoid din plante. Chimioterapia. 1993;39:203-211.

Gilbert BE, Wyde PR, Wilson SZ, et al. Tratamentul cu aerosoli cu particule mici SP-303 al infecției cu virusul gripal A la șoareci și virusul sincițial respirator la șobolani de bumbac. Antiviral Res. 1993;21:37-45.

Wyde PR, Ambrose MW, Meyerson LR, et al. Activitatea antivirală a SP-303, un polimer polifenolic natural, împotriva virusurilor respiratorii sincițiale și parainfluenza de tip 3 la șobolanii de bumbac. Antiviral Res. 1993;20:145-154.

Sidwell RW, Huffman JH, Moscon BJ,

et al. Efectele inhibitoare ale virusului gripal ale SP-303 administrat intraperitoneal și aerosoli, un flavonoid din plante. Chimioterapia. 1994;40:42-50.

Vaisberg AJ, Milla M, Planas MC, et al. Taspina este principiul cicatrizant în sangre de grado extras din Croton lechleri. Planta Med. 1989;55:140-143.

DiCesare D, DuPont HL, Mathewson JJ,

et al. Un studiu dublu orb, randomizat, controlat cu placebo al SP-303 (Provir) în tratamentul simptomatic al diareei acute în rândul călătorilor în Jamaica și Mexic. Am J Gastroenterol. 2002;97:2585-2588.

Holodniy M, Koch J, Mistral M, et al. Un studiu de fază II dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, pentru a evalua siguranța și eficacitatea SP-303 administrat oral pentru tratamentul simptomatic al diareei la pacienții cu SIDA. Am J Gastroenterol. 1999;94:3267-3273.

Mangel AW, Chaturvedi P. Evaluarea Crofelemer în tratamentul pacienţilor cu sindrom de colon iritabil predominant diaree. Digestie. 2008;78:180-186.

Tradtrantip L, Namkung W, Verkman AS. Crofelemer, un oligomer proantocianidin antidiareic antisecretor extras din Croton lechleri, vizează două canale distincte de clorură intestinală. Mol Pharmacol. 2010;77:69-78.

Safrin S, McKinley G, McKeough M, et al. Tratamentul infecției cu virus herpes simplex cutanat care nu răspunde la aciclovir cu SP-303 aplicat local. Antiviral Res. 1994;25:185-192.

Ducele JA. Manual de ierburi medicinale. a 2-a ed. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2002:256.

Villegas LF, Frenandez ID, Maldonado H, et al. Evaluarea activității de vindecare a rănilor a plantelor medicinale tradiționale selectate din Peru. J Etnofarmacol. 1997;55:193-200.

Chen ZP, Cai Y, Phillipson JD. Studii asupra proprietăților antitumorale, antibacteriene și de vindecare a rănilor ale sângelui de dragon. Planta Med. 1994;60:541-545.

CAPITOLUL 84

Curcuma longa (turmeric)

Michael T. Murray, ND

IB

Curcuma longa (familia: Zingiberaceae)

Denumiri comune: turmeric, curcuma, șofran indian

P DESCRIERE GENERALĂ

Curcuma longa, o plantă perenă din familia ghimbirului, este cultivată pe scară largă în India, China, Indonezia și alte țări tropicale. Are un rizom gros din care iau frunze mari, alungite și pețiolate lungi. Rizomul este partea folosită; este de obicei vindecat (fiert, curățat și uscat la soare) și lustruit.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Turmericul conține următoarele 1,2:

4% până la 14% dintr-un ulei volatil galben portocaliu care este compus în principal din turmeron, atlantonă și zingiberone

0,3% până la 5,4% curcumină

Zaharuri (28% glucoza, 12% fructoza, 1% arabinoza)

Rășini

Proteină

Vitamine

Minerale

Figura 84-1 prezintă structura chimică a turmericului.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Turmericul este ingredientul principal al pudrei de curry și este, de asemenea, folosit în muștarul preparat. Este utilizat pe scară largă în alimente atât pentru culoare, cât și pentru aroma. În plus, turmericul este folosit atât în sistemul chinezesc, cât și în cel indian (ayurvedic) ca agent antiinflamator și pentru tratamentul a numeroase afecțiuni, inclusiv flatulență, icter, dificultăți menstruale, urină sângeroasă, hemoragie, dureri de dinți, vânătăi, dureri în piept și colici.

FARMACOLOGIE

Turmericul și derivații săi au o mare activitate farmacologică.2 Deși un număr de componente demonstrează activitate, componentele uleioase volatile și curcumina sunt considerate a fi cele mai active componente. Turmericul a fost descris după cum urmează:

Un antioxidant eficient

Anticarcinogen

Antiinflamator

Un protector cardiovascular

Hepatoprotector

Un carminativ și protector gastrointestinal

Neuroprotector

Un agent antimicrobian

Aceste efecte benefice, totuși, se bazează în mare parte pe modele in vitro sau experimentale. Există probleme farmacocinetice semnificative cu curcumina, deoarece este slab absorbită și rapid metabolizată și eliminată din organism. Farmacocinetice

FIGURA 84-1 Curcumină.

studiile la animale au arătat că 40% până la 85% dintr-o doză orală de curcumină trece neschimbată prin tractul gastrointestinal.3,4 La oameni, doze de până la 12 g de curcumină nu au reușit să crească semnificativ nivelurile din sânge. Noi produse cu curcumină cu o biodisponibilitate mult mai mare sunt acum pe piață, dar sunt necesare cercetări clinice semnificativ mai mari pentru a valida promisiunea curcuminei și a curcuminei de a fi pentru medicamente ceea ce este curry pentru bucătăria asiatică.

Efecte antioxidante

Extractele de turmeric exercită o activitate antioxidantă semnificativă. Deși extractele solubile în apă și liposolubile s-au dovedit a fi antioxidanți eficienți în diverse modele in vitro și in vivo, curcumina este componenta cea mai puternică.5-8 Activitatea antioxidantă a curcuminei este comparabilă cu antioxidanții standard precum vitaminele C și E și hidroxianisolul butilat și hidroxitoluenul butilat. și alte produse alimentare.

Pentru speciile de oxigen activ, curcumina este puțin mai slabă decât vitamina C, dar mai puternică decât vitamina E și superoxid dismutaza. Împotriva radicalilor hidroxil, curcumina oferă o eficacitate mai mare decât aceste vitamine.5,6,9 Nu toate proprietățile antioxidante ale curcuminei se datorează numai curcuminei, deoarece extractul apos de turmeric este mai eficient împotriva superoxidului decât curcumina și este mult mai puternic în inhibarea daunelor oxidative ale ADN-ului. privind „Efectele anticancerigene” și

„Efectele cardiovasculare”). Studiile in vitro și in vivo au arătat, de asemenea, că această acțiune antioxidantă este și neuroprotectoare.10

Efecte anticancerigene

Efectele antineoplazice ale turmericului și curcuminei au fost demonstrate în toate etapele carcinogenezei: inițiere, promovare și progresie. Pe lângă inhibarea dezvoltării cancerului, mai multe studii sugerează că curcumina poate promova și regresia cancerului.

Turmericul și curcumina nu sunt mutagene și s-a dovedit că suprimă mutagenitatea mai multor agenți mutageni obișnuiți (de exemplu, condens de fum de țigară, benzopiren, 7,12-dimetilbenz[a] antracen), la fel ca ardeiul și capsaicina. curcumina a demonstrat, de asemenea, efecte anticancerigene impresionante împotriva unui număr de agenți chimici cancerigeni pe o gamă largă de tipuri de celule atât în studii in vitro, cât și in vivo.16'23 Curcumina a demonstrat o capacitate impresionantă de a reduce nivelurile de mutageni urinari.24,25.

Efectele protectoare ale turmericului și derivaților săi sunt explicate doar parțial prin efectele sale directe antioxidante și de eliminare a radicalilor liberi. De asemenea, inhibă formarea nitrozaminei, îmbunătățește sistemul antioxidant natural al organismului, crește nivelul de glutation și alți sulfhidrili nonproteici și acționează direct asupra mai multor enzime și loci genici.

Capacitatea curcuminei de a proteja împotriva deteriorării ADN-ului a fost demonstrată într-un studiu într-o comunitate cu un conținut ridicat de arsenic din apă subterană.26 Arsenicul este extrem de cancerigen deoarece provoacă daune oxidative severe ADN-ului. Probele de sânge înainte de suplimentarea cu curcumină au arătat leziuni severe ale ADN-ului, cu niveluri crescute de radicali liberi și peroxidare a lipidelor. Trei luni de intervenție cu curcumină au redus deteriorarea ADN-ului, a întârziat formarea radicalilor liberi și peroxidarea lipidelor și a crescut nivelul activității antioxidante. Într-un alt studiu, fumătorii de țigări care au primit turmeric au demonstrat o reducere semnificativă a nivelului de mutageni excretați prin urină - o indicație a capacității organismului de a elimina compușii care cauzează cancer prin mecanisme de detoxifiere. Din multe motive, curcumina se conturează ca un agent foarte important în lupta împotriva cancerului.27

Datele sugerează, de asemenea, că curcumina provoacă regresia cancerului. Unele dintre beneficiile curcuminei provin din activitatea sa antioxidantă, dar și:

Inhibă formarea nitrozaminelor care cauzează cancer

Îmbunătățește producția organismului de compuși care luptă împotriva cancerului, cum ar fi glutationul

Promovează detoxifierea adecvată a ficatului a compușilor care cauzează cancer

Previne supraproducția de ciclooxigenază-2, o enzimă care poate contribui la dezvoltarea tumorilor

În plus față de aceste acțiuni preventive, sa demonstrat că curcumina inhibă creșterea tumorii în mai multe moduri prin:

Inhibarea situsurilor receptorilor factorului de creștere epidermică (EGF): EGF stimulează celulele să prolifereze prin conectarea la un receptor de pe suprafața celulei. Aproximativ două treimi din toate tipurile de cancer produc o abundență a acestor receptori, ceea ce îi face foarte sensibili la EGF. Prin reducerea numărului de receptori EGF, curcumina scade tendința celulei de a prolifera.

Inhibarea angiogenezei: factorul de creștere a fibroblastelor este o proteină care promovează formarea de noi vase de sânge pentru a alimenta tumora în creștere. Curcumina inhibă producerea acestui factor de creștere.

Inhibarea factorului nuclear-K^: Aceasta este o proteină pe care multe celule canceroase o produc pentru a bloca semnalele care le comandă să înceteze proliferarea.

Creșterea expresiei proteinei nucleare p53: Această proteină este esențială pentru apoptoză, procesul normal de „sinucidere” celulară.

Inhibarea enzimelor care promovează creșterea celulelor canceroase.

Efecte antiinflamatorii

S-a demonstrat că fracțiunea uleioasă volatilă de C. longa posedă activitate antiinflamatoare în diferite modele experimentale (de exemplu, artrita indusă de adjuvant Freund, edemul labei indus de formaldehidă și caragenan și teste de bumbac pe bumbac și pungă de granulom).28,29 Efectele sale în aceste studii au fost comparabile cu fenil cortitazon și fenil cortitazon.

Chiar mai puternică în inflamația acută este curcumina.30'33 Curcumina este la fel de eficientă ca și cortizonul sau fenilbutazona în modelele de inflamație acută, dar doar la jumătate mai eficient în modelele cronice. Cu toate acestea, deși fenilbutazona și cortizonul sunt asociate cu o toxicitate semnificativă, curcumina nu prezintă practic nicio toxicitate (a se vedea discuția ulterioară despre „Toxicologie”).

Clasamentul în ordinea potenței analogilor de curcumină, cortizonului și fenilbutazonei în edemul labei indus de caragenan este următorul:31,32:

curcuminat de sodiu > tetrahidrocurcumină > curcumină > cortizon > fenilbutazonă > trietilcurcumină

Curcuminatul de sodiu poate fi produs prin amestecarea turmericului cu var stins. Acest amestec, aplicat sub formă de cataplasmă, este un remediu vechi de uz casnic pentru entorse, dureri musculare și articulații inflamate.32

Efectul contrairitant al curcuminei poate fi, de asemenea, un factor major în acțiunea sa antiinflamatoare topică.31 Capsaicina, un principiu înțepător similar din Capsicum

frutescens (piper cayenne), s-a dovedit a fi destul de eficient ca analgezic topic în cazurile de nevralgie postherpetică și artrită. Atât capsaicina, cât și curcumina epuizează terminațiile nervoase ale neurotransmițătorului durerii, substanța P.34

Pe baza studiilor in vitro, curcumina prezintă multe efecte antiinflamatorii directe, inclusiv:

Inhibarea formării leucotrienelor

Inhibarea agregării trombocitelor

Promovarea fibrinolizei

Inhibarea răspunsului neutrofilelor la diverși stimuli implicați în procesul inflamator

Stabilizarea membranelor lizozomale

Pe lângă efectele sale antiinflamatorii directe, curcumina pare să exercite și unele efecte indirecte. În modelele de inflamație cronică, curcumina a fost mult mai puțin activă la animalele adrenalectomizate. Posibilele mecanisme de acțiune includ următoarele:

Stimularea eliberării corticosteroizilor suprarenale

„Sensibilizarea" sau amorsarea locurilor receptorilor de cortizol, potențiind astfel acțiunea cortizolului

Creșterea timpului de înjumătățire al cortizolului endogen prin alterarea degradării hepatice

Efecte cardiovasculare

Efectele turmericului și curcuminei asupra sistemului cardiovascular includ prevenirea daunelor oxidative ale colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă, inhibarea agregării trombocitelor și reducerea nivelului de fibrinogen.38-43 Aceste efecte sunt de mare importanță în prevenirea aterosclerozei și a complicațiilor acesteia.

În studiile pe animale, adăugarea a cât mai puțin de 0,1% curcumină la o dietă de șobolan bogată în colesterol a scăzut nivelul de colesterol la jumătate din cel găsit la șobolanii hrăniți cu colesterol, dar fără curcumină.38 Acțiunile curcuminei de scădere a colesterolului includ interferarea cu absorbția intestinală a colesterolului; creșterea conversiei colesterolului în acizi biliari prin creșterea activității colesterolului-7-a-hidroxilazei hepatice, enzima limitatoare de viteză a sintezei acizilor biliari; și creșterea excreției acizilor biliari prin efectele sale coleretice.38,39,44.

Efectele asupra lipidelor din sânge din studiile pe oameni sunt echivoce. Într-un studiu mic, 10 voluntari sănătoși au primit 500 mg/zi de curcumină timp de 7 zile.40 S-a observat o scădere semnificativă a nivelului de peroxizi lipidici seric de 33%, o creștere a colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate de 29% și o scădere a colesterolului seric total de 11,63%. Cu toate acestea, alte două studii nu au reușit să arate niciun efect asupra lipidelor

din sânge. Un studiu a folosit doze crescătoare (15, 30 și 60 mg de trei ori pe zi)45, iar altul a folosit doze de până la 4 g/zi timp de 6 luni, dar aceste studii au crescut doar concentrația plasmatică de curcumină la 490 nmol/L.46

Efectul curcuminei asupra fibrinogenului și agregării trombocitelor, care sunt predictori cunoscuți ai viitoarelor boli coronariene, poate fi mai semnificativ decât efectele sale asupra colesterolului.47 Într-un studiu preliminar pe 30 de voluntari aparent sănătoși, au fost înregistrate nivelurile inițiale de fibrinogen și s-a constatat că 8 subiecți aveau fibrinogen plasmatic ridicat (peste 350 de subiecți cu fibrinogen hidronic). C. longa conţinând 20 mg curcumină timp de 15 zile. În mod impresionant, administrarea de curcumină a scăzut nivelurile de fibrinogen la intervalul de 240 până la 290 mg/dL (Tabelul 84-1).

TABELUL 84-1 Efectele de scădere ale tratamentului cu extract de curcuma (turmeric) asupra nivelurilor plasmatice anormal de ridicate de fibrinogen (valori în miligrame per decilitru înainte și după un tratament de 15 zile)

Modificat din Ramirez Bosca A, Soler A, Carrion-Gutierrez MA, et al. Mech Aging Dev 2000;114:207-210.

* După cum arată testul de analiză a varianței, scăderea a avut o semnificație statistică de a = 0,05.

Acțiunea turmericului și a curcuminei asupra inhibării agregării trombocitelor pare să fie mediată de inhibarea formării tromboxanilor (un promotor al agregării), în timp ce crește simultan prostaciclina (un inhibitor al agregării).41,42.

Efecte hepatice

Curcumina a prezentat hepatoprotecție similară cu cea a glicirizinei și silimarinei (a se vedea capitolele 96 și, respectiv, 123, pentru discuții suplimentare) împotriva leziunilor hepatice induse de tetraclorură de carbon și galactozamină.2,49 Această protecție a fost în mare măsură rezultatul activității sale antioxidante puternice. Rezultate similare au fost observate cu turmericul javanez (Curcuma xanthorrhiza). Șoarecii cărora li s-au administrat injecții intraperitoneale cu medicamente hepatoxice tetraclorură de carbon (32 mg/kg) și acetaminofen (600 mg/kg) au suferit o scădere semnificativă a leziunilor hepatice, măsurate de glutamat oxaloacetat seric și glutamat piruvat transaminaza serică atunci când au fost tratați cu 100 mg/kg de turmeric.

Numai efectele antioxidante și hepatoprotectoare susțin utilizarea istorică a turmericului în afecțiunile hepatice; cu toate acestea, turmericul și curcuminul exercită și efecte antiinflamatorii și coleretice. Creșterile serice de glutamat oxalacetat și glutamat piruvat transaminazei serice observate frecvent în modelele experimentale de inflamație au fost prevenite de curcumină.30

Curcumina este un coleretic activ, crescând producția de acid biliar cu mai mult de 100%.2 Pe lângă creșterea excreției biliare a sărurilor biliare, colesterolului și bilirubinei, curcumina crește și solubilitatea bilei.44 Acest lucru sugerează un beneficiu în prevenirea și tratamentul colelitiaza.

Efecte gastrointestinale

Turmericul și componentele sale exercită o serie de efecte benefice asupra sistemului gastrointestinal. Utilizarea îndelungată a turmericului ca carminativ are un sprijin semnificativ în cercetare.2 În mod specific, sa demonstrat că curcumina inhibă formarea de gaze de către Clostridium perfringens și la șobolanii cărora li s-a administrat diete bogate în alimente producătoare de flatulență. În plus, s-a demonstrat că curcuminatul de sodiu inhibă spasmul intestinal, iar un alt compus din turmeric, p-tolymethylcarbinol, s-a dovedit că crește secreția de secretină, gastrină, bicarbonat și enzime pancreatice.2

Ca o componentă a curry și a alimentelor picante, există o anumită îngrijorare că turmericul poate fi iritant pentru stomac. Cu toate acestea, mai multe studii au arătat că turmericul este benefic pentru integritatea gastrică. S-a demonstrat că turmericul și curcumina măresc conținutul de mucină din stomac și exercită efecte gastroprotectoare împotriva formării ulcerului indus de stres, alcool, indometacin, ligatura pilorică și rezerpină.2,51 Cu toate acestea, la doze mari, curcumina sau turmericul pot fi ulcerogene (vezi discuția ulterioară despre „Toxicologie”).

Efecte anti-îmbătrânire și neuroprotectoare

În ceea ce privește încetinirea procesului de îmbătrânire, pe lângă efectele discutate anterior, există dovezi considerabile că curcumina protejează împotriva leziunilor cerebrale legate de vârstă și, în special, a bolii Alzheimer. Cercetătorii au început să exploreze acest efect după ce au observat că locuitorii în vârstă (cu vârste cuprinse între 70 și 79 de ani) din mediul rural din India, care mănâncă cantități mari de turmeric, s-au dovedit a avea cea mai scăzută incidență a bolii Alzheimer din lume, de 4,4 ori mai mică decât cea a americanilor. În plus, cercetătorii au demonstrat, de asemenea, că curcumina a fost capabilă să prevină dezvoltarea plăcii de amiloid și a încurcăturilor neurofibrilare care sunt caracteristicile distinctive ale leziunilor cerebrale la șoarecii crescuți special pentru a dezvolta boala.52,53.

Studiile au sugerat, de asemenea, un rol neuroprotector al curcuminei în modelele de accident vascular cerebral. De asemenea, s-a demonstrat că curcumina scade formarea de cataractă indusă de naftalina și 4-hidroxi-2-nonenal pe cristalin prin scăderea ratei de apoptoză și a rezistenței ulterioare la opacificare a cristalinului.54,55 Autorii au postulat că inducerea enzimei glutation S-transferaza, care acționează probabil responsabilă pentru scăderea lipii, a fost responsabilă de scăderea lipii. efecte de inhibare a cataractogenezei.

Efecte antimicrobiene

Un studiu a demonstrat că extractele de alcool și uleiul esențial de C. longa inhibă creșterea majorității organismelor care apar în colecistită (adică Sarcina, Gaffkya, Corynebacterium și

Clostridium).2 Alte microorganisme care au fost inhibate includ Staphylococcus, Streptococcus, Bacil, Entamoeba, concentrațiile histogenice utilizate în aceste fungi și patogenic. studiile au fost relativ mari: 0,5 până la 5 mg/ml de extract de alcool și ulei esențial și 5 până la 100 mg/ml de curcumină.

În plus, exercită alte efecte benefice în prevenirea aterosclerozei, inclusiv scăderea nivelului de colesterol, prevenirea formării plăcilor, inhibarea agregării trombocitelor și reducerea nivelului de fibrinogen (vezi discuția anterioară „Efectele cardiovasculare").

Adjuvant pentru prevenirea și tratamentul cancerului

După cum sa discutat mai devreme, turmericul și curcumina au demonstrat efecte protectoare semnificative împotriva dezvoltării cancerului în studii experimentale pe animale. Cercetarea umană este limitată, dar arată rezultate promițătoare.

Într-un studiu uman, 16 fumători pe termen lung au primit zilnic 1,5 g de turmeric, în timp ce un grup de 6 nefumători a servit ca grup de control.24 La sfârșitul studiului de 30 de zile, fumătorii care au primit turmeric au demonstrat o reducere semnificativă a nivelului de mutageni excretați în urină. Aceste rezultate sunt destul de semnificative, deoarece se crede că nivelul de mutageni urinari se corelează cu încărcătura sistemică a agenților cancerigeni și cu eficacitatea mecanismelor de detoxifiere. Datorită expunerii pe scară largă la fum, hidrocarburi aromatice și alți agenți cancerigeni de mediu, utilizarea frecventă a turmericului ca condiment pare justificată.

Extractele de turmeric și curcumina au demonstrat rezultate antitumorale directe într-un număr de modele experimentale de cancer de piele, epiteliu, stomac, plămân și ficat. un extract etanolic de turmeric (pentru cancerele orale) sau un unguent care conține 0,5% curcumină în vaselină. Unguentul sau extractul a fost aplicat local de trei ori pe zi. La sfârșitul studiului de 18 luni, s-a dovedit că tratamentul este eficient în reducerea mirosului leziunii (90%), mâncărimii și exudatului (70%), durerii (50%) și dimensiunii leziunii (10%). Deși acestea nu au fost rezultate spectaculoase, trebuie subliniat că această populație de pacienți nu a răspuns la tratamentul medical standard.

Deși sunt necesare mai multe studii umane privind utilizarea curcuminei în tratamentul cancerului, dovezile clinice experimentale și preliminare sunt destul de încurajatoare. Cu toate acestea, studiile clinice la pacienții cu cancer au arătat că curcumina a fost slab absorbită și rapid metabolizată și eliminată din organism.62 Doze de până la 12 g de curcumină nu au reușit să crească semnificativ nivelurile din sânge. Din fericire, acum există noi produse cu curcumină, cu o biodisponibilitate mult mai mare, care poate permite livrarea de doze eficiente de curcumină.

Inflamaţie

C. longa a fost folosită în medicina ayurvedică, atât local, cât și intern, în tratamentul entorsei și inflamațiilor. Această utilizare pare să fie susținută nu numai de studiile experimentale descrise mai devreme, ci și de investigațiile clinice.33,63,64 De exemplu, într-un studiu clinic

dublu-orb încrucișat la pacienții cu poliartrită reumatoidă, curcumina (1200 mg/zi) a fost comparată cu fenilbutazona (300 mg/zi). Îmbunătățirile în ceea ce privește durata rigidității dimineții, timpul de mers și umflarea articulațiilor au fost comparabile în ambele grupuri.63 Cu toate acestea, deși fenilbutazona este asociată cu efecte adverse semnificative, nu s-a demonstrat că curcumina produce efecte secundare la nivelul de dozaj recomandat.

Într-un alt studiu care a folosit modelul de inflamație postoperatorie pentru evaluarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), s-a demonstrat din nou că curcumina exercită o acțiune antiinflamatoare comparabilă cu fenilbutazona.64 Deși curcumina are un efect antiinflamator similar fenilbutazonei și diferitelor AINS, nu posedă acțiune analgezică directă. Cel mai probabil, datorită efectelor sale antiinflamatorii, aplicarea topică pare a fi benefică în vindecarea rănilor.65

Rezultatele acestor studii indică faptul că turmericul sau curcumina pot oferi beneficii în tratamentul inflamației. Cu toate acestea, după cum sa menționat anterior, biodisponibilitatea curcuminei este destul de slabă.33,62 Există acum o serie de metode care îmbunătățesc absorbția curcuminei. Una dintre aceste metode este complexarea curcuminei cu fosfolipide de soia pentru a forma un fitozom. Acest produs, Meriva, are în spate cercetări semnificative, inclusiv cercetări clinice umane. Studiile de absorbție la animale au indicat că nivelurile plasmatice maxime de curcumină după administrarea Meriva au fost de cinci ori mai mari decât cele după administrarea de curcumină obișnuită.66

Meriva a fost utilizat în două studii la pacienți cu osteoartrită. În primul studiu, 50 de pacienți au primit 1000 mg Meriva (furnizează 200 mg curcumină) timp de 3 luni, după care scorurile simptomelor au scăzut cu 58%, distanța de mers pe jos în testul pe banda de alergare a fost prelungită de la 76 la 332 de metri, iar nivelul unui marker inflamator (proteina C-reactivă) în sânge a scăzut cu o populație de la sub 138 mg/l1. Proteina C reactivă.67 În al doilea studiu, 100 de pacienți cu osteoartrită au primit aceeași doză de Meriva timp de 8 luni. La fel ca în studiul anterior, scorurile simptomelor, distanța de mers pe jos și măsurătorile de sânge ale inflamației au fost toate îmbunătățite semnificativ.68

Un al treilea studiu a implicat o afecțiune destul de interesantă, inflamația cronică a uveei – porțiunea frontală a ochiului, inclusiv irisul.69 Grupul de studiu a fost format din 106 pacienți împărțiți în trei grupuri principale de origine diferită a uveitei: grupul 1 (uveită autoimună), grupul 2 (uveită datorată herpesului) și grupul 3 (cauze diferite de uveită). Pacienților li sa administrat 1200 mg de Meriva timp de 1 an. În anul precedent, au existat un total de 275 de recidive. În grupul de tratament de 1 an cu Meriva, au existat doar 36 de recăderi la sfârșitul perioadei de urmărire de 12 luni, o îmbunătățire cu 88%.

Absorbția curcuminei poate să nu fie la fel de importantă ca factor atunci când se confruntă cu inflamația gastrointestinală. Într-un studiu dublu-orb la pacienții cu colită ulceroasă inactivă, 43 de pacienți au primit curcumină, 1 g după micul dejun și 1 g după masa de seară, plus sulfasalazină sau mesalamină, iar 39 de pacienți au primit placebo plus sulfasalazină sau mesalamină timp de 6 luni. Dintre pacienții care au primit curcumină, 2 au

recidivat pe parcursul a 6 luni de terapie (4,65%), în timp ce 8 din 39 de pacienți (20,51%) din grupul placebo au recidivat. În plus, curcumina a îmbunătățit atât semnele clinice, cât și simptomele cu colita ulceroasă prin intermediul indicilor standard de activitate.

Există acum o serie de metode noi pentru a îmbunătăți absorbția curcuminei. Dintre acestea, Meriva se impune ca o formă lider de curcumină ca urmare a unui număr tot mai mare de cercetări clinice la doze de 1000 până la 1200 mg, furnizând 200 până la 240 mg de curcumină.

Un alt preparat, Theracurmin, este o dispersie de particule controlată la suprafață, cu o dimensiune medie a particulelor de curcumină de 0,19 pm în comparație cu o dimensiune medie a particulelor de 22,75 pm în pulbere de curcumină. Aceasta reprezintă o reducere de peste 100 de ori, iar rata sa de absorbție este de 27 de ori mai mare decât curcumina obișnuită. Aceasta este o absorbție superioară în comparație cu toate celelalte forme comerciale testate, inclusiv alte forme îmbunătățite de curcumină, inclusiv curcumină legată de fosfatidilcolină (Meriva).71 Pe baza unui număr limitat de studii clinice, doza de Theracurmin este de 300 mg/zi (furnizează 30 mg de curcumină).

P TOXICOLOGIE

Toxicitatea nu a fost raportată la doze standard. Nivelurile orale medii ale dozei letale pentru turmeric, extractele sale alcoolice și curcuminul nu au fost determinate, deoarece 2,5 g/kg hrăniți la șoareci, șobolani, cobai și maimuțe și 3 g/kg curcuminat de sodiu hrăniți la șobolani nu au dus la nici mortalitate, nici aberații cromozomiale, în teste cu doze teratologice sau mari. turmericul poate afecta sistemul gastrointestinal, deoarece curcumina, în doze de 100 mg/kg greutate corporală, a fost ulcerogenă la șobolani.2 Unele studii au constatat sensibilitate la șoareci la turmeric care a dus la hepatotoxicitate.73,74 Toxicitatea curcuminei nu a fost găsită la șobolani sau alte mamifere, chiar și la doze foarte mari (10% din greutatea curcuminei sugerează că 10% din studiile umane). netoxic pentru om până la 8000 mg/zi atunci când este administrat pe cale orală timp de 3 luni.75

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Curcumina are mai multe posibile interacțiuni medicamentoase, dintre care doar câteva au fost confirmate. Într-un studiu uman, 300 mg de curcumină au redus absorbția blocantului Ș talinolol cu aproximativ 35%.76

La iepuri, pretratamentul cu curcumină a dus la creșterea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare, reducând astfel doza de norfloxacină.77

Într-un model experimental, sa demonstrat că curcumina inhibă apoptoza produsă de un număr de agenți de chimioterapie, inclusiv camptotecina, mecloretamina și doxorubicină.78

Pe baza studiilor in vitro, curcumina poate inhiba următoarele enzime de metabolizare a medicamentelor: CYP3A4, CYP1A2 și CYP2A6.79,80

De asemenea, s-a demonstrat că curcuminul reglează în jos nivelul glicoproteinei P intestinale, crescând astfel concentrațiile de Celiprolol și midazolam. Această acțiune poate avea semnificație pentru alte medicamente influențate de reglarea descendentă a glicoproteinei P intestinale, inclusiv colchicina; diverşi agenţi de chimioterapie incluzând etoposid, doxorubicină și vinblastină; digoxină; şi agenţi imunosupresori.80

S-a exprimat o anumită îngrijorare teoretică că curcumina ar putea crește riscul de sângerare a medicamentelor anticoagulante datorită capacității sale de a scădea agregarea trombocitelor.81

REFERINȚE

Leung A. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente și produse cosmetice. New York: Wiley; 1980:313-314.

Aggarwal BB, Harikumar KB. Efecte terapeutice potențiale ale curcuminei, agentul antiinflamator, împotriva bolilor neurodegenerative, cardiovasculare, pulmonare, metabolice, autoimune și neoplazice. Int J Biochem Cell Biol. 2009 ianuarie;41(1):40-59.

Shankar TN, Shantha NV, Ramesh HP și colab. Studii de toxicitate asupra turmericului (Curcuma longa): studii de toxicitate acută la șobolani, cobai și maimuțe. Indian J Exp Biol. 1980;18:73-75.

Wahlstrom B, Blennow G. Un studiu despre soarta curcuminei la șobolan. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1978;43:86-92.

Toda S, Miyase T, Arichi H, et al. Antioxidanți naturali. Compuși antioxidanti izolați din rizomul Curcuma longa L. Chem Pharmacol Bull (Tokyo). 1985;33:1725-1728.

Zhao B, Li XJ, He RG și colab. Efectul de captare al extractelor de ceai verde și al antioxidanților naturali asupra radicalilor de oxigen activ. Biofizie celulară. 1989;14:175-185.

Shalini VK, Srinivas L. Daune induse de peroxid lipidic ADN: protecție prin turmeric (Curcuma longa). Mol Cell Biochim. 1987;77:3-10.

Srinivas L, Shalini VK. Deteriorarea ADN-ului prin fum. Protecție prin turmeric și alți inhibitori ai ROS. Radicali liberi Biol Med. 1991;11:277-283.

Sharma OP. Proprietățile antioxidante ale curcuminei și ale compușilor înrudiți. Biochem Pharmacol. 1976;25:1811-1825.

Thiyagarajan M, Sharma SS. Efectul neuroprotector al curcuminei în ocluzia arterei cerebrale medii a indus ischemie cerebrală focală la șobolani. Life Sci. 2004;74:969-985.

Jensen NJ. Lipsa efectului mutagen al oleorezinei de turmeric și curcuminei în testul cu microzomi de salmonella/mamifere. Mutat Res. 1982;105:393-396.

Nagabhushan M, Amonkar AJ, Bhide SV. Antimutagenicitatea in vitro a curcuminei împotriva mutagenilor de mediu. Food Chem Toxicol. 1987;25:545-547.

Nagabhushan M, Bhide SV. Nonmutagenicitatea curcuminei și acțiunea sa antimutagenică față de chili și capsaicină. Nutr Cancer. 1986;8:201-210.

Radhakrishna Pillai G, Srivastava AS, Hassanein TI, et al. Inducerea apoptozei în celulele canceroase pulmonare umane de către curcumină. Cancer Lett. 2004;208:163-170.

Samaha HS, Kelloff GJ, Steele V și colab. Modularea apoptozei prin sulindac, curcumină, feniletil-3-metilcafeat și izotiocianat de 6-fenilhexil: indice apoptotic ca biomarker în chemoprevenirea și promovarea cancerului de colon. Cancer Res. 1997;57:1301-1305.

Jiang TL, Salmon SE, Liu RM. Activitatea camptotecinei, harringtoninei, cantaridinei și curcumei în analiza celulelor stem tumorale umane. Eur J Cancer Clin Oncol. 1983;19:263-270.

Mehta RG, Moon RC. Caracterizarea agenților chimiopreventivi eficienți în glanda mamară in vitro folosind un protocol de inițiere-promovare. Anticancer Res. 1991;11:593-596.

Kuttan R, Bhanumathy P, Nirmala K, et al. Activitatea anticanceroasă potențială a turmericului (Curcuma longa). Cancer Lett. 1985;29:197-202.

Soudamini NK, Kuttan R. Inhibarea carcinogenezei chimice de către curcumină. J Etnofarmacol. 1989;27:227-233.

Azuine M, Bhide S. Efectul chimiopreventiv al turmericului împotriva tumorilor stomacale și ale pielii induse de agenții cancerigeni chimici la șoarecii elvețieni. Nutr Cancer. 1992;17:77-83.

Nagabhushan N, Bhide SV. Curcumina ca inhibitor al cancerului. J Am Coll Nutr. 1992;11:192-198.

Azuine MA, Kayal JJ, Bhide SV. Rolul protector al extractului apos de turmeric împotriva mutagenității agenților cancerigeni cu acțiune directă, precum și a genotoxicității și carcinogenității induse de benzo[alfa]piren. J Cancer Res Clin Oncol. 1992;118:447-452.

Boone CW, Steele VE, Kelloff GJ. Screeningul compușilor chimiopreventivi (anticanceri) la rozătoare. Mutat Res. 1992;267:251-255.

Polasa K, Raghuram TC, Krishna TP, et al. Efectul turmericului asupra mutagenilor urinari la fumători. Mutageneză. 1992;7:107-109.

Polasa K, Sesikaran B, Krishna TP, et al. Reducerea mutagenelor urinare indusă de curcuma (Curcuma longa). Toxic chimic alimentar. 1991;29:699-706.

Biswas J, Sinha D, Mukherjee S, și colab. Curcumina protejează deteriorarea ADN-ului într-o populație expusă cronic la arsenic din Bengalul de Vest. Hum Exp Toxicol. 2010;29:513-524.

Shehzad A, Wahid F, Lee YS. Curcumina în chimioprevenția cancerului: ținte moleculare, farmacocinetică, biodisponibilitate și studii clinice. Arch Pharm (Weinheim). 2010;343:489-499.

Chandra D, Gupta SS. Activitatea antiinflamatoare și antiartritică a uleiului volatil de curcuma longa (Haldi). Indian J Med Res. 1972;60:138-142.

Arora RB, Kapoor V, Basu N, et al. Studii antiinflamatorii asupra Curcuma longa (turmeric). Indian J Med Res. 1971;59:1289-1295.

Srimal R, Dhawan B. Farmacologia diferuloil metan (curcumină), un agent antiinflamator nesteroidian. J Pharm Pharmacol. 1973;25:447-452.

Mukhopadhyay A, Basu N, Ghatak N și colab. Activitățile antiinflamatorii și iritante ale analogilor de curcumină la șobolani. Acțiunile agenților. 1982;12:508-515.

Ghatak N, Basu N. Curcuminat de sodiu ca agent antiinflamator eficient. Indian J Exp Biol. 1972;10:235-236.

Jurenka JS. Proprietățile antiinflamatorii ale curcuminei, un constituent major al Curcuma longa: o revizuire a cercetării preclinice și clinice. Altern Med Rev. 2009;14:141-153.

Patacchini R, Maggi CA, Meli A. Activitate similară cu capsaicina a unor substanțe înțepătoare naturale pe terminația periferică a aferentelor primare viscerale. Arch Pharmacol. 1990;342:72-77.

Srivastava R, Srimal RC. Modificarea anumitor modificări biochimice induse de inflamație de către curcumină. Indian J Med Res. 1985;81:215-223.

Srivastava R. Inhibarea răspunsului neutrofilelor de către curcumină. Acțiunile agenților. 1989;28:298-303.

Flynn DL, Rafferty MF, Boctor AM. Inhibarea formării acidului 5-hidroxi-eicosatetraenoic (5-HETE) în neutrofilele umane intacte de către diarilheptanoizii naturali. Activitatea inhibitoare a curcuminoidelor și yakuchinonelor. Prostaglandine Leukot Med. 1986;22:357-360.

Rao DS, Sekhara NC, Satyanarayana MN, et al. Efectul curcuminei asupra nivelului de colesterol seric și hepatic la șobolan. J Nutr. 1970;100:1307-1315.

Srinivasan K, Samaiah K. Efectul condimentelor asupra activității colesterolului 7 alfa-hidroxilazei și asupra nivelurilor de colesterol seric și hepatic la șobolan. Int J Vitam Nutr Res. 1991;61:364-369.

Soni KB, Kuttan R. Efectul administrării orale de curcumină asupra peroxizilor seric și a nivelurilor de colesterol la voluntari umani. Indian J Physiol Pharmacol. 1992;36:273-275.

Srivastava R, Dikshit M, Srimal RC și colab. Efectul antitrombotic al curcuminei. Tromb Res. 1985;40:413-417.

Srivastava R, Puri V, Srimal RC, et al. Efectul curcuminei asupra agregării trombocitelor și sintezei prostaciclinei vasculare. Arzneimittelforschung. 1986;36:715-717.

Wongcharoen W, Phrommintikul A. Rolul protector al curcuminei în bolile cardiovasculare. Int J Cardiol. 2009;133:145-151.

Ramprasad C, Sirsi M. Curcuma longa și secreția biliară. Modificări cantitative ale constituenților biliari induse de curcuminatul de sodiu. J Sci Indian Res. 1957;16C:108-110.

Alwi I, Santoso T, Suyono S, et al. Efectul curcuminei asupra nivelului lipidelor la pacienții cu sindrom coronarian acut. Acta Med Indones. 2008;40:201-210.

Baum L, Cheung SK, Mok VC și colab. Efectele curcuminei asupra profilului lipidic din sânge într-un studiu uman de 6 luni. Pharmacol Res. 2007;56:509-514.

Stone MC, Thorp JM. Fibrinogenul plasmatic - un factor major de risc coronarian. JR Coll Gen Pract. 1985;35:565-569.

Ramirez Bosca A, Soler A, Carrion-Gutierrez MA, et al. Un extract hidroalcoolic de Curcuma longa scade valorile anormal de ridicate ale fibrinogenului plasmatic uman. Mech Aging Dev. 2000;114:207-210.

Kiso Y, Suzuki Y, Watanabe N, et al. Principiile antihepatotoxice ale rizomilor de Curcuma longa. Planta Med. 1983;49:185-187.

Lin SC, Lin CC, Lin YH, și colab. Efectele protectoare și terapeutice ale Curcuma xanthorrhiza asupra leziunilor hepatice induse de hepatotoxină. Am J Chi Med. 1995;23:243-254.

Rafatullah S, Tariq M, Al-yahya MA, și colab. Evaluarea turmericului (Curcuma longa) pentru activitatea antiulceroasă gastrică și duodenală la șobolani. J Etnofarmacol. 1990;29:25-34.

Lim GP, Chu T, Yang F și colab. Curcumina condimentată cu curry reduce daunele oxidative și patologia amiloidă la un șoarece transgenic Alzheimer. J Neurosci. 2001;21:8370-8377.

Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Mosieniak G, et al. Promisiunea încetinirii îmbătrânirii poate veni de la curcumină. Curr Pharm Des. 2010;16:884-892.

Pandya U, Saini MK, Jin GF și colab. Curcumina alimentară previne toxicitatea oculară a naftalinei la șobolani. Toxicol Lett. 2000;115:195-204.

Awasthi S, Srivastava SK, Piper JT, et al. Curcumina protejează împotriva formării cataractei induse de 4-hidroxi-2-trans-nonenal în lentilele de șobolan. Am J Clin Nutr. 1996;64:761-766.

Lutomski J, Kedzia B, Debska W. Efectul unui extract de alcool și al ingredientelor active din Curcuma longa asupra bacteriilor și ciupercilor. Planta Med. 1974;26:9-19: [germană].

Huang MT, Smart RC, Wong CQ și colab. Efectul inhibitor al curcuminei, acidului clorogenic, acidului cafeic și promovării tumorii acidului ferulic în pielea de șoarece de către 12-O-tetra-decanoilforbol-13-acetat. Cancer Res. 1988;48:5941-5946.

Mukundan MA, Chacko MC, Annapurna VV. Efectul turmericului și curcuminei asupra aductilor BP-ADN. Carcinogeneza. 1993;14:493-496.

Singh SV, Hu X, Srivastava SK și colab. Mecanismul de inhibare a cancerului de ventromac indus de benzo[a]piren la șoareci de către curcumină alimentară. Carcinogeneza. 1998;19:1357-1360.

Banerji A, Chakrabarti J, Mitra A, et al. Efectul curcuminei asupra activității gelatinazei A (MMP-2) în celulele melanomului B16F10. Cancer Lett. 2004;211:235-242.

Kuttan R, Sudheeran PC, Joseph CD. Turmericul și curcumina ca agenți topici în terapia cancerului. Tumori. 1987;73:29-31.

Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, et al. Biodisponibilitatea curcuminei: probleme și promisiuni. Mol Pharm. 2007;4:807-818.

Deodhar SD, Sethi R, Srimal RC. Studii preliminare asupra activității antireumatice a curcuminei (diferuloil metan). Indian J Med Res. 1980;71:632-634.

Satoskar RR, Shah SJ, Shenoy SG. Evaluarea proprietății antiinflamatorii a curcuminei (diferuloil metan) la pacienții cu inflamație postoperatorie. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1986;24:651-654.

Gopinath D, Ahmed MR, Gomathi K și colab. Procesele de vindecare a rănilor cutanate cu curcumină încorporată filme de colagen. Biomateriale. 2004;25:1911-1917.

Marczylo TH, Verschoyle RD, Cooke DN, et al. Comparație între disponibilitatea sistemică a curcuminei cu cea a curcuminei formulată cu fosfatidilcolină. Cancer Chemother Pharmacol. 2007;60:171-177.

Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, et al. Registrul de evaluare a produsului Meriva®, un complex curcumină-fosfatidilcolină, pentru managementul complementar al osteoartritei. Panminerva Med. 2010;52(2 suppl 1):55-62.

Appendino G, Belcaro G, Cesarone MR, et al. Eficacitatea și siguranța Meriva, un complex curcumină-fosfatidilcolină, în timpul administrării prelungite la pacienții cu osteoartrită. Altern Med Rev. 2010;15:337-344.

Allegri P, Mastromarino A, Neri P. Managementul recidivelor uveitei anterioare cronice: eficacitatea tratamentului oral cu curcumină fosfolipidă. Urmărire pe termen lung. Clin Oftalmol. 2010;4:1201-1206:21.

Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al. Terapia de întreținere cu curcumină pentru colita ulceroasă: studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:1502-1506.

Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, et al. Preparare inovatoare de curcumină pentru o biodisponibilitate orală îmbunătățită. Biol Pharm Bull. 2011;34(5):660-665.

Ravindranath V, Chandrasekhara N. Absorbția și distribuția tisulară a curcuminei la șobolani. Toxicologie. 1980;16:259-265.

Deshpande SS, Lalitha VS, Ingle AD, et al. Toxicitatea orală subcronică a extractului de turmeric și etanolic de turmeric la femelele de șoareci și șobolani. Toxicol Lett. 1998;95:183-193.

Kandarkar SV, Sawant SS, Ingle AD, et al. Hepatotoxicitatea orală subcronică a turmericului la șoareci - studii histopatologice și ultrastructurale. Indian J Exp Biol. 1998;36:675-679.

Cheng AL, Hsu CH, Lin JK și colab. Studiu clinic de fază I cu curcumină, un agent chimiopreventiv, la pacienții cu leziuni cu risc crescut sau pre-maligne. Anticancer Res. 2001;21:2895-2900.

Juan H, Terhaag B, Cong Z și colab. Efectul neașteptat al curcuminei administrate concomitent asupra farmacocineticii talinololului la voluntari chinezi sănătoși. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63:663-668.

Pavithra BH, Prakash N, Jayakumar K. Modificarea farmacocineticii norfloxacinei după administrarea orală de curcumină la iepuri. J Vet Sci. 2009;10:293-297.

Somasundaram S, Edmund NA, Moore DT, et al. Curcumina dietetică inhibă apoptoza indusă de chimioterapie în modelele de cancer de sân uman. Cancer Res. 2002;62:3868-3875.

Zhang W, Tan TM, Lim LY. Impactul modificărilor induse de curcumină în expresia P-glicoproteinei și CYP3A asupra farmacocineticii celiprololului oral și midazolamului la șobolani. Drug Metab Dispos. 2007;35:110-115.

Zhang W, Lim LY. Efectele constituenților condimentelor asupra transportului mediat de glicoproteina P și asupra metabolismului mediat de CYP3A4 in vitro. Drug Metab Dispos. 2008;36:1283-1290.

Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA. Efectul inhibitor al curcuminei, un condiment alimentar din turmeric, asupra agregării plachetare mediată de factorul de activare a trombocitelor și acidul arahidonic prin inhibarea formării tromboxanului și a semnalizării Ca2+. Biochem Pharmacol. 1999;58:1167-1172.

Dehidroepiandrosteron (DHEA)

Laurie K. Mischley, ND, Paul J. Nicolai, ND și Alan R. Gaby, MD

P INTRODUCERE

Dehidroepiandrosteronul (DHEA) este un hormon steroid secret secretat în principal de glandele suprarenale și într-o măsură mai mică de testicule și ovare. Nivelurile circulante de DHEA și esterul său, sulfatul de DHEA (DHEAS) sunt de 20 de ori mai mari decât cele ale oricărui alt steroid suprarenal. Datorită în primul rând faptului că nu au fost găsiți receptori specifici DHEA, acest hormon a fost mult timp considerat a funcționa ca un rezervor din care organismul ar putea extrage ca un precursor pentru formarea altor hormoni. Astfel, încercarea de a elucida un rol fiziologic pentru DHEA și posibilele aplicații clinice pentru DHEA sunt un subiect de explorare în curs de desfășurare în cercetarea medicală umană.

Deși DHEA a fost identificat pentru prima dată în 1934, utilizarea sa clinică nu a obținut importanță până în 1993, când oamenii de știință francezi au susținut că este un „leac" pentru îmbătrânire1, pe baza observației că nivelurile de DHEA la om atinge vârful la sfârșitul anilor 20 și scad constant după aceea. Dovezile epidemiologice sugerează că nivelurile mai ridicate de DHEA sunt asociate cu o speranță de viață crescută2 și o bunăstare sporită.3,4 Persoanele cu o scădere mai abruptă și o variabilitate mai mare a nivelurilor de DHEAS în timp s-a dovedit a avea o rată de deces mai mare, indiferent de nivelurile inițiale de DHEAS. DHEA a fost adesea și continuă să fie folosită ca parte a unui program de tratament „anti-îmbătrânire".

Producția de DHEA variază profund de-a lungul vieții. Nivelurile încep să crească la copii la vârsta de 8 până la 10 ani (adrenarhe) și atinge vârful în a doua decadă de viață. Începând de la începutul anilor 30, nivelurile scad în mod obișnuit cu 10% pe deceniu și apoi se stabilesc în jurul vârstei de 80 de ani.3,4 Această scădere a producției de DHEA, adesea denumită adrenopauză, are ca rezultat o pierdere de 80% a producției totale de DHEA în comparație cu cea a unui adult tânăr. Interesant este că această scădere legată de vârstă nu are loc cu alți hormoni suprarenali, cum ar fi glucocorticoizii sau mineralocorticoizii.6 În plus față de declinul normal asociat cu îmbătrânirea, alte cauze posibile pentru o scădere a producției de DHEA includ inflamația, multe boli și stresul atât cronic, cât și subcronic.7

p DHEA BIOCHIMIA

DHEA și sulfatul său, DHEAS, sunt cei mai abundenți hormoni steroizi din corpul uman și pot fi găsiți în sânge, salivă, urină și lichidul cefalorahidian (LCR).7 Cea mai mare parte a sintezei DHEAS are loc în suprarenale prin acțiunea hidroxisteroidului sulfotransferazei, altfel cunoscută sub numele de DHEA sulfotransferaza. Această formă sulfatată de DHEA este cea care are cel mai lung timp de înjumătățire și se găsește în sânge în cea mai mare cantitate, conducând astfel la teoria acceptată în mod obișnuit conform căreia DHEAS servește ca un precursor sau un rezervor „tampon" al DHEA pentru a fi utilizat pentru

sinteza intracelulară a diferiților estrogeni și androgeni în corpul uman. DHEA și DHEAS suferă o interconversie continuă, dar deoarece DHEAS reprezintă aproximativ 80% din totalul rezervorului de DHEA, are un timp de înjumătățire mai lung și nu are fluctuația circadiană observată cu DHEA, este mai fiabil utilizat în evaluarea clinică de laborator.8,9

În ciuda faptului că DHEA este produsul secretor major al suprarenalelor umane, o înțelegere a rolurilor fiziologice ale DHEA rămâne evazivă. Evaluarea dacă efectele DHEA sunt un rezultat direct al hormonului, metaboliților săi sau al unei combinații a celor doi a fost dificilă.10 Deși adesea clasificat chimic ca un androgen slab, există puține dovezi ale activității androgenice directe, așa că orice activitate androgenă este cel mai probabil mediată prin conversia sa în alți androgeni mai puternici. Ca a

FIGURA 85-1 Metabolizarea dehidroepiandrosteronului la alte molecule de steroizi în țesuturile periferice. (De la Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Simard J. DHEA și transformarea acesteia în androgeni și estrogeni în țesuturile țintă periferice: Intracrinology. Frontiers Neuroendocrinology 2001;22:185-212.)

persoane în vârstă și producția de hormoni atât ovariană, cât și testiculară scade, această conversie periferică a DHEA/DHEAS devine din ce în ce mai importantă ca sursă a acestor androgeni.7 La femei, aproximativ două treimi din testosteronul circulant este produs din conversia periferică a precursorilor ovariene și/sau suprarenale. Acest procent este mai mare la femeile care au suferit ooforectomie bilaterală.11

Biosinteza tuturor steroizilor sexuali la oameni are loc prin DHEA.12 Ca precursor de steroizi, DHEA este convertit atât în estrogeni, cât și în androgeni, în funcție de cerințele țesutului țintă. Majoritatea conversiei DHEA în metaboliți are loc în celulele periferice prin intermediul enzimelor aromatază și steroid sulfatază (STS), ambele prezente în majoritatea celulelor umane (Figura 85-1).

Efectul DHEA endogen la om variază semnificativ în funcție de vârsta individului, sexul, starea de menopauză și nivelurile de DHEA. La nivel celular, atât țesutul țintă, cât și disponibilitatea enzimei intracelulare modelează soarta moleculei.13 Acest proces, denumit adesea intracrinologie, permite acțiunea locală a diferiților metaboliți hormonali ai DHEA asupra țesuturilor țintă, cum ar fi creierul, oasele, sânii și ovarele, fără un receptor specific DHEA sau o creștere semnificativă a nivelurilor circulante ale acestor metaboliți. Un receptor specific DHEA cu afinitate ridicată nu a fost încă descoperit și există puține dovezi că DHEA este capabilă să exercite vreo acțiune fiziologică fără să moduleze un alt tip de receptor sau să fie convertit într-un metabolit activ sau alt hormon. acid y-aminobutiric, .-metil-D-asparat sau alți receptori.7 Studiile in vitro au demonstrat că DHEA are capacitatea de a activa receptorii de estrogen din prostată la concentrații fiziologice rezonabile, precum și demonstrând un efect inhibitor al DHEA asupra receptorilor de androgeni la concentrații mult mai mari.14

P DHEA IMUNOLOGIE

Există un corp destul de mare de lucrări care demonstrează un efect imun modulator al DHEA sau DHEAS și numeroase mecanisme posibile prin care acest lucru ar putea apărea. Majoritatea acestor informații trebuie abordate cu prudență din punct de vedere clinic, totuși, datorită în primul rând faptului că o preponderență a datelor provin fie din studii in vitro, fie din studiile murine in vivo.

DHEA pare să aibă un efect regulator semnificativ asupra producției de citokine sub formă de creștere a secreției de interleukin-2 (IL-2) din celulele TH-1 și scăderea producției de IL-6 și IL-10 din celulele TH-2.16 IL-6 stimulează hepatocitele să producă reactanți în fază acută și limfoglobulină B pentru a produce imunoglobulină. În poliartrita reumatoidă, nivelurile de IL-6 s-au corelat puternic atât cu viteza de sedimentare a eritrocitelor, cât și cu titrurile factorului reumatoid.17 Atât IL-6, cât și IL-10 s-au dovedit a fi mediatori ai bolilor inflamatorii și legate de vârstă, cum ar fi polimialgia reumatică, bolile reumatoide, bolile reumatoide, osteopatiile și bolile inflamatorii. ateroscleroza. Acești mediatori au fost implicați ca posibili contributori la patofiziologia bolii Alzheimer, a bolii Parkinson și a malignităților cu celule Ș.18

S-a teoretizat că creșterea producției de IL-6 în timpul procesului de îmbătrânire s-ar putea datora parţial secreției diminuate de DHEA.18 Această teorie se bazează pe cercetări care demonstrează că nivelurile serice de DHEA au corelat negativ cu IL-6 seric. DHEA administrată exogen inhibă secreția de IL-6 în formă de U, cu concentrațiile serice egale cu cele ale martorilor sănătoși exercitând cel mai mare efect.18

Într-un studiu dublu-orb, administrarea a 50 mg/zi de DHEA la femeile aflate în postmenopauză a produs o creștere de două ori a activității celulelor natural killer și o scădere cu 6% a proporției de celule T-helper.19 Semnificația acestor modificări nu este complet clară. Deși creșterea activității celulelor ucigașe naturale ar putea crește supravegherea imună împotriva cancerului și a infecțiilor virale, scăderea celulelor T-helper ar putea avea consecințe adverse. În contrast, deoarece DHEA este cunoscut că mediază răspunsurile celulelor T20, scăderea celulelor T-helper ar putea fi doar o reflectare a funcției îmbunătățite a celulelor T. Activarea funcției imune de către DHEA a fost demonstrată și la bărbații în vârstă.21

De asemenea, sa demonstrat că DHEA are un efect pozitiv măsurabil în ceea ce privește atenuarea efectelor imunosupresoare atât ale glucocorticoizilor produși endogen, cât și ale celor administrați exogen.16

P APLICAȚII CLINICE

Studiile anterioare au sugerat o mare varietate de efecte benefice în afecțiuni precum diabetul, obezitatea, scăderea funcției imunitare, ateroscleroza și multe dintre tulburările asociate de obicei cu îmbătrânirea normală. Deși promițătoare, utilitatea clinică a multor studii DHEA poate fi limitată, deoarece acestea au fost efectuate folosind modele de rozătoare. Rozatoarele au putina DHEA endogena, iar nivelul lor de DHEA nu scade cu varsta. DHEA în studiile la rozătoare este adesea administrată în doze suprafiziologice, ceea ce poate face dificilă, de asemenea, determinarea relevanței clinice a utilizării dozelor fiziologice de DHEA la om. Intenția acestui capitol este de a baza recomandările pentru utilizarea clinică a DHEA pe studiile pe oameni în cea mai mare măsură posibilă.

Hipofuncția suprarenală/boala Addison

În ciuda scăderii bine documentate a nivelurilor de DHEA observată în hipofuncția suprarenală adevărată, protocoalele de substituție hormonală suprarenală nu recomandă administrarea de rutină a DHEA.22-24 Chiar și în contextul substituției adecvate de glucocorticoizi, persoanele cu funcție suprarenală redusă raportează frecvent simptome de depresie și distimie, precum și o scădere generală a calității vieții. Mai multe studii efectuate la pacienții cu insuficiență suprarenală au demonstrat că înlocuirea cu DHEA ar putea avea ca rezultat o îmbunătățire a dispoziției și oboselii, o creștere a satisfacției sexuale și un sentiment general mai bun de bunăstare25-28.

Îmbătrânire

Datele preliminare au sugerat că DHEA ar putea întârzia procesul de îmbătrânire. De exemplu, într-un studiu pe 75 de subiecți sănătoși, cu vârste cuprinse între 90 și 106 ani, bărbații cu cele mai mari niveluri de DHEAS au avut cel mai înalt nivel de funcționare.29 Alte mai multe studii pe oameni în vârstă au susținut o corelație inversă între nivelurile de DHEA și gradul de dependență în activitățile vieții zilnice și mobilitatea. Într-un studiu, nivelurile plasmatice de DHEA au fost scăzute la 80% dintre bărbații rezidenți ai azilului de bătrâni care au necesitat îngrijire totală, comparativ cu 40% la alți rezidenți ai caselor de bătrâni și 6% la bărbații care trăiesc independent de vârstă comparabilă.4,30.

La bărbații cu vârsta peste 90 de ani, nivelurile mai mari de DHEAS au fost asociate cu un indice de masă corporală și un raport talie-șold mai ridicat, luați ca indici ai rezervelor de energie (grăsime) ale corpului. La femeile cu vârsta peste 90 de ani, nivelurile de DHEAS au fost corelate pozitiv cu triiodotironina fără ser și invers cu trigliceridele.29

În încercarea de a determina dacă suplimentarea cu DHEA ar contracara defectele asociate cu îmbătrânirea, 280 de persoane sănătoase cu vârste cuprinse între 60 și 79 de ani au primit 50 mg/zi de DHEA sau placebo timp de un an. La femeile cu vârsta peste 70 de ani, a existat o reducere a cantității de pierdere osoasă și o creștere a majorității parametrilor libidoului. Femeile au prezentat, de asemenea, îmbunătățiri ale stării pielii, inclusiv o mai mare hidratare, grosime epidermică, producție de sebum și pigmentare.31

Deși nivelurile de DHEA nu par să se coreleze semnificativ cu funcția cognitivă3,4,32, DHEAS seric scăzut a fost asociat cu scăderea bunăstării psihologice și simptome de depresie.4

Depresie

Nivelurile crescute de cortizol sunt bine documentate în depresie, care apar în aproximativ 50% din cazuri.33 S-a demonstrat, de asemenea, că hipercortisolemia afectează învățarea și memoria la oameni, iar expunerea prelungită la excesul de glucocorticoizi duce la atrofie neuronală.34,35 Prin urmare, deficitele neurocognitive observate în tulburările depresive pot fi parțial atribuite hipersecreției glucocorticoide. DHEA posedă activitate antiglucocorticoidă semnificativă,36 și poate fi prin acest mecanism ca administrarea de DHEA să reducă deficitele neurocognitive în depresia majoră.37,38.

Un studiu amplu al depresiei la adolescenți a arătat că aproximativ 30% aveau niveluri anormal de scăzute de DHEA39, iar nivelurile medii de DHEA în saliva adulților depresivi au fost mai mici decât cele la subiecții normali de control.33 Îmbunătățirile cognitive au fost observate după administrarea orală de DHEA la vârsta mijlocie și la vârstnici depresivi,40 acțiunile aleatoare ale controlului antidepresiv au fost demonstrate la mai mulți pacienți cu DHEA depresivi. 41,42 Capacitatea DHEA de a afecta simptomatologia depresivă pare să fie cea mai substanțială acolo unde nivelurile de DHEA sunt scăzute sau la cei cu un raport cortizol-DHEA crescut.

Nivelurile de DHEAS din LCR sunt foarte corelate cu nivelurile serice,4 iar DHEA traversează cu ușurință bariera hemato-encefalică. Dovezile sugerează, de asemenea, că

creierul sintetizează DHEA din colesterol.43 Capacitatea DHEA de a îmbunătăți starea de spirit poate fi legată de rolul său în sistemul nervos central. Cercetările sugerează că hormonul poate juca un rol vital ca neurosteroid în reglarea excitabilității neuronale. Suplimentarea cu DHEA a demonstrat că crește nivelurile de Ş-endorfine, leagă receptorii A-metil-D-asparat, acționează ca un antagonist al receptorilor acidului aminobutiric și protejează împotriva efectelor nocive ale glucocorticoizilor. eficacitatea DHEA în tulburările de dispoziție.

Puține studii au încercat să trateze depresia cu DHEA. În 2006, cercetătorii au efectuat un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al depresiei non-majoare la pacienții cu virusul imunodeficienței umane/sindromul imunodeficienței dobândite. Autorii au concluzionat că DHEA a fost superioară placebo, cu o rată de răspuns de 62% pentru grupul DHEA, comparativ cu o rată de răspuns de 33% pentru pacienții cu placebo în rândul participanților care au finalizat studiul. Faptul că au fost raportate puține evenimente adverse sugerează că această intervenție ușor disponibilă ar putea avea utilitate clinică în unele populații.46

Boala Alzheimer

Spre deosebire de DHEA periferică, care este convertită predominant în estrogeni și testosteron, metabolismul DHEA în sistemul nervos central pare a fi oarecum unic.47 A fost raportată o concentrație scăzută de DHEAS în plasmă la pacienții cu boala Alzheimer48-50, iar nivelurile plasmatice scăzute de DHEAS păreau a fi un factor de risc pentru dezvoltarea bolii Alzheimer și a nivelului crescut de CSF48 în Alzheimer. De asemenea, steroizii părea a fi un factor de risc pentru dezvoltarea bolii Alzheimer.51 Nivelurile reduse de DHEAS în plasmă nu par să fie asociate cu gradul de declin cognitiv sau riscul de mortalitate.52

Mai multe studii mici care utilizează DHEA în tratamentul bolii Alzheimer au produs rezultate neimpresionante53-55 și rămâne neclar dacă diferite modele de studiu ar putea produce rezultate pozitive. De exemplu, un mecanism propus a fost că efectele antiglucocorticoide ale DHEA ar putea compensa afectarea hipocampului asociată cu niveluri bazale crescute de cortizol.53 În ciuda rolului său puțin probabil în îmbunătățirea cognitivă, continuă să existe o cantitate substanțială de entuziasm pentru rolul potențial al DHEA ca agent neuroprotector.

Menopauza

Practicienii medicinei complementare și alternative (CAM) recomandă adesea includerea DHEA ca parte a unui regim de terapie hormonală postmenopauză pentru a promova bunăstarea, acuitatea mentală și pentru a îmbunătăți funcția sexuală. O privire mai atentă a literaturii medicale actuale a arătat că funcția sexuală scăzută la femei a fost asociată cu DHEAS scăzut mai mult decât orice alt androgen56 și a sugerat mai multe utilizări posibile pentru DHEA la această populație.

Acestea fiind spuse, orice discuție referitoare la utilizarea DHEA la pacienții la menopauză este probabil afectată de faptul că există adesea o mare diferență între modul în care

practicienii CAM prescriu DHEA și modul în care este utilizat în studii. Practicienii CAM recomandă în mod obișnuit doze zilnice mai mici, de 5 până la 25 mg, mai degrabă decât cele 50 mg/zi (sau mai mult) care sunt adesea folosite în cercetarea clinică. Majoritatea cercetărilor clinice folosesc, de asemenea, DHEA ca singură intervenție, ceva ce majoritatea practicienilor CAM ar fi puțin probabil să facă cu pacienții reali, deoarece deseori ar folosi o combinație de estrogeni, progesteron, DHEA și testosteron, încercând în același timp să ajute un pacient să-și îmbunătățească dieta, modelele de exerciții fizice și alte aspecte ale stilului lor de viață. Un studiu care a încercat să exploreze utilizarea DHEA în acest tip de manieră combinată a demonstrat că dozarea orală de DHEA la 10 mg/zi timp de 12 luni, fie singură, fie în combinație cu estradiol și progesteron micronizat, a produs o creștere semnificativă atât a androgenilor, cât și a Ş-endorfinelor, precum și o scădere a nivelurilor de cortizol. Deși promițătoare din punct de vedere intelectual și demnă de remarcat, decizia cercetătorilor de a măsura numai rezultatele biochimice în loc de rezultatele fiziologice care sunt utile în practica clinică lasă multe de determinat.

Aplicarea topică a 1% DHEA timp de 4 luni a dus la o îmbunătățire a mai multor parametri ai sănătății pielii în comparație cu aplicarea topică a aceleiași formulări fără DHEA.57

Deși dovezile privind administrarea orală de DHEA nu tind să demonstreze o eficacitate consistentă în ceea ce privește îmbunătățirea libidoului la femeile aflate în postmenopauză58,59, există dovezi promițătoare privind utilizarea DHEA vaginală în acest scop. Datele din studiile clinice privind supozitoarele vaginale cu DHEA au demonstrat efecte pozitive semnificative asupra libidoului, excitării, plăcerii și orgasmului, precum și îmbunătățirea măsurilor de atrofie vaginală și o scădere a pH-ului vaginal. De asemenea, o potențială semnificație clinică este și faptul că 3 luni de administrare intravaginală de DHEA nu a afectat histologia endometrială și nu a crescut nivelurile serice de estradiol, testosteron sau DHEA față de cele găsite la femeile normale în postmenopauză.60-63.

Osteoporoza

O posibilă relație între deficitul de DHEA și osteoporoză a fost sugerată de un studiu asupra femeilor cu boala Addison, la care debutul menopauzei a fost urmat de o rată neobișnuit de rapidă a pierderii osoase. Această pierdere osoasă accelerată a fost asociată cu reduceri marcate ale concentrațiilor plasmatice atât de DHEA, cât și de testosteron.64 Un studiu care a examinat femei cu vârsta cuprinsă între 45 și 69 de ani a determinat că 55 din 105 femei aveau densitate minerală osoasă (DMO) scăzută și că nivelul seric mediu de DHEAS a fost cu 60% mai scăzut la femeile cu DMO scăzută în comparație cu cele cu oase normale. De asemenea, este de remarcat faptul că, deși nu a existat o relație între nivelurile de estrogen și DMO în acest studiu, femeile cu valori scăzute ale DHEAS au fost de 40 de ori mai susceptibile de a avea osteoporoză decât femeile cu niveluri normale de DHEAS65. pe baza acestor constatări prin documentarea corelației pozitive dintre nivelurile de androgeni și DMO la femeile în postmenopauză care nu au boala Addison, sugerând astfel un rol esențial pentru DHEA, testosteron sau ambele, în menținerea masei osoase la femeile în postmenopauză. Se pare că nivelurile de testosteron liber sunt corelate mai semnificativ cu creșterea masei osoase în coloana lombară, în timp ce nivelurile DHEAS tind să se coreleze

cu creșterea masei osoase la nivelul colului femural, ambele domenii notabile de îngrijorare în ceea ce privește prevenirea și tratamentul osteoporozei.63

Deși s-a demonstrat că testosteronul are situsuri de receptor pe osteoblaste, lipsa unui receptor analog pentru DHEA părăsește mecanismul prin care DHEA contribuie la producerea și întreținerea oaselor ca o chestiune de speculație. Teoriile posibile includ funcționarea ca o moleculă precursoare pentru formarea de estradiol și diferiți androgeni în circulația sistemică, o promovare directă a formării osoase prin creșterea nivelurilor de factor de creștere asemănător insulinei-1 (IGF-1)67 sau, eventual, un mecanism intracrin care implică o interacțiune cu vitamina D3 pentru a îmbunătăți conversia DHEA în estronă în oste68.

Recomandările referitoare la utilizarea clinică a DHEA pentru prevenirea și tratamentul osteoporozei sunt mai puțin clare din cauza rezultatelor mixte în studiile controlate și a lipsei atât a studiilor pe termen lung, cât și a datelor bune în ceea ce privește reducerea riscului de fractură. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al suplimentelor cu DHEA de 50 mg/zi a demonstrat o îmbunătățire a turnover-ului osos și scăderea activității osteoclastice la femeile cu vârsta peste 70 de ani.31 Într-un alt studiu, tratamentul cu cremă transdermică DHEA timp de 1 an la femeile aflate în postmenopauză a demonstrat o creștere semnificativă a nivelurilor serice de osteocalcină și scăderea DMO a osteocalcinei, în timp ce scăderea osteocalcină a femurului Un studiu randomizat recent, controlat cu placebo, pe 225 de adulți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 55 și 85 de ani, a arătat că doza orală de 50 mg/zi DHEA timp de un an a crescut DMO la nivelul coloanei lombare numai la femei. Nu a existat niciun efect asupra colului femural sau a DMO corporală totală la femei și nu s-au observat modificări semnificative ale DMO la bărbații studiați70. Un studiu care a selectat exclusiv bărbați și femei cu niveluri mai scăzute de DHEA a demonstrat un rezultat semnificativ diferit utilizând aceeași doză de 50 mg/zi, în sensul că DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare a fost îmbunătățită atât la bărbați, cât și la femei, comparativ cu șoldul la femei7, comparativ cu șoldul la acestea71. studiile au analizat sau au menționat în mod direct fracturile sau riscul de fractură la subiecții lor, deși a existat o mențiune indirectă a suplimentării cu DHEA care a condus la creșterea nivelurilor serice de IGF-1 și a corelației pozitive între nivelurile mai scăzute de IGF-1 și riscul de fractură de șold la femeile aflate în postmenopauză.72

Disfuncția erectilă

Studiul Massachusetts Male Aging Study, realizat între 1987 și 1989, a fost primul care a descris o corelație inversă între nivelurile de DHEAS și incidența disfuncției erectile. Mai mult de jumătate dintre bărbații din acest studiu au avut impotență minimă, moderată sau completă73, iar gradul de impotență a fost direct corelat cu niveluri serice mai scăzute de DHEAS. Cercetările ulterioare au sugerat că acest lucru a fost valabil mai ales pentru bărbații mai tineri de 60 de ani.74

Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, a demonstrat că suplimentarea orală cu DHEA la 50 mg/zi timp de 6 luni a dus la îmbunătățirea tuturor celor cinci domenii ale Indexului

Internațional al Funcției Erectile, care descrie cantitativ capacitatea unui individ de a obține sau de a menține o erecție suficientă pentru o performanță sexuală satisfăcătoare. impactul tratamentului cu DHEA asupra antigenului specific de prostată seric, prolactinei, testosteronului, volumului mediu de prostată sau volumului mediu de urină rezidual postmiccional.76 Un studiu randomizat mai recent controlat cu placebo de 50 mg DHEA de două ori pe zi nu a demonstrat niciun beneficiu în comparație cu testosteronul sau cu placebo.77

Boli Cardiovasculare

Administrarea de DHEA a redus severitatea aterosclerozei la iepurii hrăniți cu colesterol.49 Într-un alt model de iepure, DHEA în doză mică a atenuat efectele biochimice și structurale dăunătoare ale unei diete bogate în grăsimi.

Nivelurile medii de DHEAS în plasmă sunt semnificativ mai mici la bărbații cu antecedente de boli de inimă decât la bărbații fără un astfel de istoric. Un studiu a constatat că la bărbații fără antecedente de boli de inimă la momentul inițial, un nivel scăzut de DHEAS în plasmă (<140 mcg/dL) a fost asociat cu o creștere de peste trei ori a riscului de deces din cauza bolilor cardiovasculare ajustat în funcție de vârstă.79 Constatări similare au fost raportate de alții80,82, deși alți investigatori au descris doar un efect protector modest al DHEA83,84.

Asocierea dintre DHEAS și bolile cardiovasculare la femei este mai puțin clară.85 Ratele de deces cardiovasculare ar putea fi de fapt cele mai mari la femeile cu DHEAS atât scăzut, cât și ridicat, comparativ cu cele cu niveluri intermediare.86,87 Deși studiile care explorează relația dintre nivelurile de DHEA endogenă și factorii de risc cardiovascular au fost încurajatoare în ceea ce privește demonstrarea scăderii profilului carotidei intime și mai puțin grosime8888888888888, mai puțin ale grosimii studiile randomizate dublu-orb la femei hipoadrenale nu au demonstrat acest beneficiu cu administrarea orală de DHEA. Mai multe studii au arătat de fapt o tendință către profiluri lipidice mai aterogene în ceea ce privește scăderile semnificative statistic ale nivelurilor de lipoproteine cu densitate mare ale participantelor,84,90, în timp ce un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de durată mai lungă, nu a găsit modificări semnificative ale valorilor lipidelor la femeile aflate în postmenopauză orală, care au luat 50 mg de DHEA pe zi pentru un an întreg.

Se pare că există numeroase motive pentru a continua studiul administrării DHEA pentru prevenirea și tratamentul bolilor cardiovasculare, dar în prezent există puține date clinice care susțin utilizarea de rutină a DHEA, în special atunci când sunt date nenumăratele de opțiuni atât farmaceutice, cât și complementare și alternative disponibile în acest scop.

Cancer

Femeile aflate în premenopauză cu cancer de sân au avut niveluri plasmatice semnificativ mai scăzute de DHEA decât martorii de vârstă fără cancer de sân, în timp ce femeile în postmenopauză au avut niveluri semnificativ mai mari de DHEA decât martorii de vârstă.

Nivelurile de DHEAS au fost semnificativ mai mici la persoanele care au dezvoltat ulterior cancer de vezică urinară decât la cei care nu au avut.94

Aceste descoperiri sugerează că DHEA are activitate anticanceroasă și că nivelurile scăzute de DHEA pot fi un factor de risc pentru cancer, cu excepția femeilor aflate în postmenopauză. Cu toate acestea, este evident că sunt necesare cercetări suplimentare înainte de a putea fi dezvoltate linii directoare privind terapia cu DHEA și cancer. Observația că unele femei aflate în postmenopauză cu cancer de sân au niveluri ridicate de DHEA, precum și faptul că DHEA este convertită parțial în estrogen și testosteron, ar trebui să fie un motiv de îngrijorare. Nu se știe dacă efectele anticanceroase ale DHEA sunt mai puternice decât efectele potențiale de promovare a cancerului de prostată ale testosteronului suplimentar sau efectele de promovare a cancerului de sân ale estrogenului suplimentar. Aceasta este o problemă complicată, deoarece metabolismul DHEA este de obicei „încrucișat” (adică, femeile obțin o creștere a testosteronului, în timp ce nivelurile de estrogen adesea nu se schimbă și invers pentru bărbați). Până când se poate răspunde la aceste întrebări, terapia cu DHEA trebuie abordată cu prudență la pacienții care au fost fie diagnosticați cu sau care prezintă risc de a dezvolta cancer hormonodependent.

Artrita reumatoidă

Deși un studiu caz-control din 2009 nu a demonstrat nicio corelație semnificativă între nivelurile serice de DHEAS și probabilitatea viitoare de a dezvolta poliartrită reumatoidă (RA), scăderea concentrațiilor serice de DHEAS a fost demonstrată la pacienții cu RA,95'97, posibil datorită activității crescute a aromatazei în țesutul sinovial și conversia ulterioară a DHEA în procesul inflamator, care poate stimula estrogenul în procesul inflamator. RA.98'100 Din punct de vedere clinic, problema reală la îndemână continuă să fie dacă aceste niveluri scăzute de DHEA sunt o consecință a RA mai degrabă decât un factor predispozant la boală și dacă administrarea de DHEA este sau nu benefică la pacienții cu RA.96.

Este demn de remarcat faptul că mai multe studii asupra RA au demonstrat efecte protectoare sau chiar terapeutice ale DHEA la rozătoarele cu artrită indusă experimental.101,102 Un studiu a remarcat un beneficiu clar de la administrarea a aproximativ 10 mg/zi, o cantitate aproximativ echivalentă cu 2500 mg/zi pentru o ființă umană de 75 kg, în ciuda acestor rezultate și, potențial, practicanții le respectă. au observat pacienți cu RA care au prezentat îmbunătățiri clinice după tratamentul cu DHEA, nu există studii controlate la oameni care să demonstreze fie o lipsă de eficacitate, fie aceleași efecte pozitive asupra activității bolii care au fost demonstrate în modelele murine de RA.103

Deși nu pare că este iminentă vreun studiu clinic mare cu DHEA, există cercetări promițătoare efectuate la șoareci folosind dozare orală a metaboliților DHEA, dintre care unul, HE3286, a demonstrat beneficii clinice asupra mai multor măsuri ale activității bolii fără a fi altfel imunosupresoare. De asemenea, se pare că acest compus este disponibil pe cale orală și este eficient în doze mult mai mici decât DHEA, ceea ce ar putea duce la posibilitatea utilizării lui la pacienții umani cu RA la doze rezonabile.103

Lupus eritematos sistemic

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o afecțiune inflamatorie cronică a țesutului conjunctiv care apare predominant la femei. Un efect pozitiv al administrării DHEA în afecțiunile autoimune precum LES se datorează probabil unei scăderi a producției de citokine proinflamatorii, cum ar fi IL-6 și anticorpi mediați de citokine, astfel că DHEA are potențialul de a avea un efect pozitiv asupra manifestărilor clinice ale bolilor mediate de anticorpi.18,104.

Mai multe studii au demonstrat eficacitatea la pacienții cu LES atunci când au fost tratați cu 50 până la 200 mg/zi DHEA.105’109 Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe femei cu LES, a demonstrat că grupul care a primit DHEA a avut o reducere semnificativă a numărului de apariții ale bolii și grave legate de lupus, precum și ameliorarea evenimentelor adverse la nivel global8. o revizuire recentă a studiilor controlate randomizate care compară DHEA cu placebo la persoanele cu LES a demonstrat un efect redus sau deloc asupra măsurilor de activitate a bolii, dar a demonstrat o îmbunătățire a măsurilor de calitate a vieții. S-a remarcat, de asemenea, că subiecții tratați cu DHEA au raportat o rată de două ori mai mare a efectelor secundare androgenice în comparație cu cei cărora li sa administrat placebo.110

Boala inflamatorie intestinală

Concentrațiile de DHEAS sunt scăzute atât la pacienții cu boală Crohn, cât și cu colită ulceroasă (UC).111 Într-un studiu, 200 mg/zi DHEA au fost administrate oral timp de 56 de zile la 7 pacienți cu boala Crohn activă și la 13 pacienți cu CU activă, toți fiind refractari la alte medicamente. Unii pacienți au intrat în remisie: 6 din 7 pacienți cu Crohn și 6 din 13 pacienți cu UC. Rata de răspuns la tratament a fost de 85,7% pentru boala Crohn și de 61,5% pentru CU. Niciun pacient nu s-a retras din studiu din cauza efectelor secundare.112

Mecanismul de acțiune poate rezulta din capacitatea DHEA de a reduce mediatorii inflamației. S-a demonstrat că DHEA inhibă activarea factorului nuclear-Kj! şi secreţia de IL-6 şi IL-12.18

P DOZARE

Deși DHEA pare a fi sigur, efectele pe termen lung ale dozelor moderate până la mari sunt necunoscute. La vârstnici, 50 mg/zi va crește nivelul de DHEA în intervalul de referință al adulților tineri.3 Deși unii practicieni prescriu în mod obișnuit 50 mg/zi pentru femeile sănătoase și 100 mg/zi pentru bărbații sănătoși, astfel de doze pot fi suprafiziologice. Dozele de 5 până la 50 mg/zi pentru femei și 10 până la 50 mg/zi pentru bărbați par a fi sigure.27 Pacienții cu LES sau alte boli autoimune au nevoie uneori de până la 200 mg/zi sau mai mult pentru a obține beneficii. Dozele mari trebuie împărțite în doze de două ori pe zi, de obicei dimineața și seara.

Studiile arată că DHEA administrată pe cale orală este bine absorbită113 și că, odată în circulație, DHEA pătrunde cu ușurință în bariera hemato-encefalică.114,115.

P TOXICITATE

Cu unele excepții, administrarea orală și topică de DHEA pare a fi relativ sigură pentru uz clinic.27 Într-un studiu, administrarea a 1600 mg/zi timp de 28 de zile la voluntari sănătoși a dus la un anumit grad de rezistență la insulină, dar nu a avut alte efecte secundare semnificative. Un studiu din 2009 care a dat femeilor aflate în postmenopauză 50 mg/zi de DHEA oral timp de un an nu a demonstrat efecte semnificative nici asupra valorilor insulinei glucozei, fie asupra lipidelor.91 Același studiu nu a documentat nicio diferență semnificativă în proliferarea endometrului în comparație cu placebo. În mai multe studii cu LES, 200 mg/zi administrat timp de câteva luni a fost în general bine tolerat, cu excepția acneei ușoare până la moderate și a hirsutismului ocazional ușor. Un alt studiu a raportat greață intermitentă, dermatită periorală, sentimente subiective de agresivitate și răgușeală intermitentă.112 Conform mai multor rapoarte, există posibilitatea ca aritmiile cardiace și anxietatea să fie exacerbate de suplimentele cu DHEA. 45.118 Deoarece DHEA este un precursor cunoscut al hormonilor sexuali mai puternici, utilizarea sa ar trebui probabil evitată la persoanele cu cancer sensibil la hormoni.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Nivelurile de estrogen (pilule contraceptionale orale, terapie de substituție hormonală), testosteron liber și DHEA au fost reduse la femeile care iau estrogen.119

Inhibitori de aromatază - Aceste medicamente sunt utilizate pentru a întrerupe creșterea cancerelor dependente de hormoni. Aromataza este enzima responsabilă pentru multe dintre conversiile din calea steroizilor.

Inhibitorii STS sunt în prezent dezvoltați pentru a fi utilizați în terapia cancerului de sân. STS controlează hidroliza DHEAS.120

DHEA poate potența acțiunea hormonilor tiroidieni.121

P REZUMAT

În concluzie, DHEA pare să aibă potențial ca terapie pentru numeroase afecțiuni. Cu toate acestea, încă mai rămân multe de clarificat în ceea ce privește aplicațiile umane, așa că ar părea potrivit să tratăm acest hormon puternic cu precauție și respect pentru a-și maximiza beneficiile și a minimiza riscurile.

REFERINȚE

Holden C. Interesul crește pentru medicamentele anti-îmbătrânire. Ştiinţă. 1995;269:33.

Lasley BL, Santoro N, Randolf JF, et al. Relaţia dehidroepiandrosteronului, testosteronului și estradiolului circulant cu etapele tranziției la menopauză și ale etniei. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:3760-3767.

Dhatariya KK, Nair KS. Dehidroepiandrosteron: există un rol pentru înlocuire? Mayo Clin Proc. 2003;78:1257-1273.

Wolf OT, Kirschbaum C. Acțiuni ale dehidroepiandrosteronului și sulfatului său în sistemul nervos central: efecte asupra cogniției și emoției la animale și la oameni. Brain Res Brain Res Rev.

1999;30:264-288.

Cappola AR, O'Meara ES, Guo W, et al. Traiectoriile sulfatului de dehidroepiandrosteron prezic mortalitatea la adulții în vârstă: Studiul de sănătate cardiovasculară. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009;64:1268-1274.

Pluchino N, Ninni F, Stomati M, et al. Terapie de un an cu 10 mg/zi DHEA singur sau în combinație cu HRT la femeile aflate în postmenopauză: efecte asupra mediului hormonal. Maturitas. 2008;59:293-303.

Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI,

et al. Efectele neurobiologice și neuropsihiatrice ale dehidroepiandrosteronului (DHEA) și sulfatului de DHEA (DHEAS). Neuroendocrinol frontal. 2009;30:65-91.

Baulieu EE, Robel P. Dehidroepiandrosteron (DHEA) și sulfat de dehidroepiandrosteron (DHEAS) ca neurosteroizi neuroactivi. Proc Natl Acad Sci US A. 1998;95:4089-4091.

Liu CH, Laughlin GA, Fischer UG, et al. Atenuarea marcată a ritmurilor ultradiane și circadiene ale dehidroepiandrosteronului la femeile în postmenopauză: dovezi pentru o activitate enzimatică redusă a 17,20-desmolazei. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71:900-906.

Regelson W, Kalimi M. Dehidroepiandrosteron (DHEA) - steroidul multifuncțional. II. Efecte asupra SNC, proliferarea celulară, efecte metabolice și vasculare, clinice și alte efecte. Mecanism de acțiune? Ann NY Acad Sci.

1994;719:564-575.

Shifren JL. Rolul androgenilor în disfuncția sexuală feminină. Mayo Clin Proc. 2004;79(suppl. 4):S19-S24.

Allolio B, Arlt W. Tratamentul cu DHEA: mit sau realitate? Tendințe Endocrinol Metab. 2002;13:288-294.

Corrigan B. DHEA și sportul. Clin J Sport Med. 2002;12:236-241.

Arnold JT, Blackman MR. Are DHEA efecte directe asupra receptorilor de androgeni și estrogeni și promovează sau previne cancerul de prostată? Endocrinologie. 2005;146:4565-4567.

Webb SJ, Geoghegan TE, Prough RA, et al. Acțiunile biologice ale dehidroepiandrosteronului implică receptori multipli. Drug Metab Rev. 2006;38: 89-116.

Hazeldine J, Arlt W, Lord JM. Dehidroepiandrosteronul ca regulator al funcției celulelor imune. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;120:127-136.

Dasgupta B, Corkill M, Karkham B, et al. Estimarea în serie a interleukinei 6 ca măsură a bolii sistemice în artrita reumatoidă. J Reumatol. 1992;19: 22-25.

Straub RH, Konecna L, Hrach S, et al. Dehidroepiandrosteronul seric (DHEA) și sulfatul de DHEA sunt corelate negativ cu interleukina-6 seric (IL-6), iar DHEA inhibă secreția de IL-6 din celulele mononucleare la om in vitro: posibilă legătură între endocrinosenescență și imunosenescență. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83: 2012-2017.

Casson PR, Andersen RN, Herrod HG, et al. Dehidroepiandrosteronul oral în doze fiziologice modulează funcția imună la femeile aflate în postmenopauză. Am J Obstet Gynecol. 1993;169: 1536-1539.

Regelson W, Loria R, Kalimi M. Dehidroepiandrosteron (DHEA) - steroidul mamă. I. Acţiune imunologică. Ann NY Acad Sci. 1994;719:553-563.

Khorram O, Vu L, Yen SS. Activarea funcției imune de către dehidroepiandrosteron (DHEA) la bărbații în vârstă. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1997;52:M1-M7.

Chakera AJ, Vaidya B. Boala Addison la adulți: diagnostic și management. Am J Med. 2010;123:409-413.

Neary N, Nieman L. Insuficiență suprarenală: etiologie, diagnostic și tratament. Curr Opin Endocrinol Diabet Obez. 2010;17:217-223.

Arlt W. Abordarea adultului cu insuficiență suprarenală nou diagnosticată. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94: 1059-1067.

Hunt PJ, Gurnell EM, Curran SE și colab. Îmbunătățirea stării de spirit și a oboselii după înlocuirea cu dehidroepiandrosteron în boala Addison într-un studiu randomizat, dublu orb. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:4650-4656.

Johannsson G, Burman P, Wiren L, et al. Doza mică de dehidroepiandrosteron afectează comportamentul la femeile cu deficit de androgeni hipofizi: un studiu controlat cu placebo.

J Clin Endocrinol Metab. 2002;87: 2046-2052.

Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE și colab. Înlocuirea pe termen lung cu DHEA în insuficiența suprarenală primară: un studiu randomizat, controlat. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:400-409.

Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, et al. O revizuire sistematică și o meta-analiză a studiilor randomizate controlate cu placebo privind efectele tratamentului cu DHEA asupra calității vieții la femeile cu insuficiență suprarenală. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:3676-3681.

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Relația sulfatului de dehidroepiandrosteron (DHEAS) cu parametrii endocrino-metabolici și starea funcțională la cel mai vechi. Rezultatele unui studiu italian privind persoanele sănătoase cu viață liberă de peste nouăzeci de ani. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:1173-1178.

Rudman D, Shetty KR, Mattson DE. Sulfat de dehidroepiandrosteron plasmatic la bărbații din casele de bătrâni. J Am Geriatr Soc. 1990;38:421-427.

Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, et al. Dehidroepiandrosteron (DHEA), sulfat de DHEA și îmbătrânire: contribuția studiului DHEAge la o problemă sociobiomedicală. Proc Natl Acad Sci US A. 2000;97:4279-4284.

Barrett-Connor E, Edelstein SL. Un studiu prospectiv al sulfatului de dehidroepiandrosteron și al funcției cognitive la o populație mai în vârstă: Studiul Rancho Bernardo. J Am Geriatr Soc. 1994;42:420-423.

Michael A, Jenaway A, Paykel ES, et al. Nivelurile salivare modificate de dehidroepiandrosteron în depresia majoră la adulți. Biol Psihiatrie. 2000;48:989-995.

Sapolsky RM. Glucocorticoizii și atrofia hipocampului în tulburările neuropsihiatrice. Arch Gen Psihiatrie. 2000;57:925-935.

Young AH, Sahakian BJ, Robbins TW și colab. Efectele administrării cronice de hidrocortizon asupra funcției cognitive la voluntari bărbați normali. Psihofarmacologie (Berl). 1999;145:260-266.

Kaminska M, Harris J, Gijsbers K și colab. Sulfatul de dehidro-epiandrosteron (DHEAS) contracarează efectele de scădere ale corticosteronului asupra LTP al girului dintat. Implicații pentru depresie. Brain Res Bull. 2000;52:229-234.

Young AH, Gallagher P, Porter RJ. Creșterea raportului cortizol-dehidroepiandrosteron la pacienții depresivi fără medicamente. Am J Psihiatrie. 2002;159:1237-1239.

Gallagher P, Young A. Raportul cortizol/DHEA în depresie. Neuropsihofarmacologie. 2002;26:410.

Goodyer IM, Herbert J, Altham PM. Secreția de steroizi suprarenale și depresia majoră la tinerii cu vârste cuprinse între 8 și 16 ani, III. Influența raportului cortizol/DHEA la

prezentare asupra ratelor ulterioare de evenimente dezamăgitoare de viață și depresie majoră persistentă. Psychol Med. 1998;28:265-273.

Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, et al. Tratamentul cu dehidroepiandrosteron (DHEA) al depresiei. Biol Psihiatrie. 1997;41:311-318.

Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, et al. Tratamentul dublu-orb al depresiei majore cu dehidroepiandrosteron. Am J Psihiatrie. 1999;156:646-649.

Demirgoren S, Majewska MD, Spivak CE, et al. Legarea receptorilor și efectele electrofiziologice ale sulfatului de dehidroepiandrosteron, un antagonist al receptorului GABAA. Neuroștiință. 1991;45:127-135.

Khorram O. DHEA: un hormon cu efecte multiple. Curr Opin Obstet Ginecol. 1996;8:351-354.

Genazzani AR, Stomati M, Bernardi F, et al. Dehidroepiandrosteron ca neurosteroid: efecte neuroendocrine la femeile aflate în postmenopauză. J Endocrinol Invest. 1999;22(suppl 10):19-23.

Abadie JM, Wright B, Correa G, et al. Efectul dehidroepiandrosteronului asupra nivelurilor de neurotransmițători și reglarea apetitului la șobolanul Zucker obez. Programul de cercetare a obezității. Diabet. 1993;42:662-669.

Rabkin JG, McElhiney MC, Rabkin R, et al. Studiu controlat cu placebo al dehidroepiandrosteronului (DHEA) pentru tratamentul depresiei non-majoare la pacienții cu HIV/SIDA. Am J Psihiatrie. 2006;163:59-66.

Weill-Engerer S, David JP, Sazdovitch V, et al. Metabolizarea in vitro a dehidroepiandrosteronului (DHEA) la 7alfa-hidroxi-DHEA și Delta5-androstene-3beta, 17beta-diol în regiuni specifice ale creierului îmbătrânit de la pacienții cu Alzheimer și fără demente. Brain Res. 2003;969:117-125.

Hillen T, Lun A, Reischies FM, et al. Nivelurile plasmatice ale DHEAS și incidența bolii Alzheimer. Biol Psihiatrie. 2000;47:161-163.

Yanase T, Fukahori M, Taniguchi S, et al. Dehidroepiandrosteronul seric (DHEA) și DHEASulfatul (DHEAS) în boala Alzheimer și în demența cerebrovasculară. Endocr J. 1996;43:119-123.

Aldred S, Mecocci P. Scăderea concentrațiilor de dehidroepiandrosteron (DHEA) și sulfat de dehidroepiandrosteron (DHEAS) în plasma pacienților cu boala Alzheimer (AD). Arch Gerontol Geriatr. 2010;51:e16-18.

Brown RC, Han Z, Cascio C, et al. Formarea DHEA mediată de stresul oxidativ în patologia bolii Alzheimer. Neurobiol Îmbătrânire. 2003;24:57-65.

Bo M, Massaia M, Zannella P, et al. Sulfat de dehidroepiandrosteron (DHEAS) și demența Alzheimer la subiecții mai în vârstă. Int J Geriatr Psihiatrie. 2006;21:1065-1070.

Leblhuber F, Haller H, Steiner K și colab. Tratamentul cu DHEA al bolii Alzheimer: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Neurologie. 2004;62:1030.

Wolkowitz OM, Kramer JH, Reus VI și colab. Tratamentul cu DHEA al bolii Alzheimer: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Neurologie. 2003;60:1071-1076.

Knopman D, Henderson VW. DHEA pentru boala Alzheimer: o demonstrație modestă a unui superhormon. Neurologie. 2003;60:1060-1061.

Davis SR, Davison SL, Donath S, et al. Nivelurile circulante de androgeni și funcția sexuală auto-raportată la femei. JAMA. 2005;294:91-96.

Nouveau S, Bastien P, Baldo F, et al. Efectele DHEA topic asupra îmbătrânirii pielii: un studiu pilot. Maturitas. 2008;59:174-181.

Mendivil Dacal JM, Borges VM. Dehidroepiandrosteron (DHEA), revizuirea eficienței sale în gestionarea scăderii libidoului și a altor simptome ale îmbătrânirii. Actas Urol Esp. 2009;33:390-401: [spaniolă].

Panjari M, Bell RJ, Jane F, et al. Siguranța de 52 de săptămâni de terapie orală cu DHEA pentru femeile aflate în postmenopauză. Maturitas. 2009;63:240-245.

Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Efectul dehidroepiandrosteronului intravaginal (Prasteron) asupra libidoului și disfuncției sexuale la femeile aflate în postmenopauză. Menopauza. 2009;16:923-931.

Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Dehidroepiandrosteron intravaginal (Prasteron), un tratament fiziologic și extrem de eficient al atrofiei vaginale. Menopauza. 2009;16:907-922.

Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Nivelurile serice de steroizi în timpul administrării intravaginale de dehidroepiandrosteron timp de 12 săptămâni. Menopauza. 2009;16:897-906.

Labrie F, Cusan L, Bouchard C, et al. Efectul DHEA intravaginal asupra DHEA seric și a unsprezece dintre metaboliții săi la femeile aflate în postmenopauză. J Steroid Biochem Mol Biol. 2008;111:178-194.

Devogelaer JP, Crabbe J, Nagant de Deuxchaisnes C. Densitatea minerală osoasă în boala Addison: dovezi pentru un efect al androgenilor suprarenalii asupra masei osoase. BMJ (Clin Res Ed). 1987;294:798-800.

Szathmari M, Szucs J, Feher T, et al. Sulfat de dehidroepiandrosteron și densitate minerală osoasă. Osteoporos Int. 1994;4:84-88.

Brody S, Carlstrom K, Lagrelius A, et al. Steroizi suprarenaliali la femeile aflate în postmenopauză: relație cu obezitatea și conținutul de minerale osoase. Maturitas. 1987;9:25-32.

Tok EC, Ertunc D, Oz U, et al. Efectul androgenilor circulanți asupra densității minerale osoase la femeile aflate în postmenopauză. Maturitas. 2004;48:235-242.

Takayanagi R, Goto K, Suzuki S, et al. Dehidroepiandrosteronul (DHEA) ca o posibilă sursă pentru formarea de estrogen în celulele osoase: corelația dintre densitatea minerală osoasă și concentrația serică de DHEASulfat la femeile aflate în postmenopauză și prezența aromatazei care urmează să fie îmbunătățită de 1,25-dihidroxivitamina D3 în osteoblastele umane. Mech Aging Dev. 2002;123:1107-1114.

Labrie F, Diamond P, Cusan L, et al. Efectul terapiei de substituție cu dehidroepiandrosteron de 12 luni asupra oaselor, vaginului și endometrului la femeile aflate în postmenopauză. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:3498-3505.

von Muhlen D, Laughlin GA, Kritz- Silverstein D, et al. Efectul suplimentării cu dehidroepiandrosteron asupra densității minerale osoase, markerilor osoși și compoziției corporale la adulții în vârstă: studiul DAWN. Osteoporos Int. 2008;19:699-707.

Jankowski CM, Gozansky WS, Van Pelt RE, et al. Efectele terapiei de substituție cu dehidroepiandrosteron asupra densității minerale osoase la adulții în vârstă: un studiu randomizat, controlat. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2986-2993.

Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al. IGF-1 seric scăzut și apariția fracturilor osteoporotice la femeile aflate în postmenopauză. Lancet. 2000;355:898-899.

Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotența și corelațiile sale medicale și psihosociale: rezultatele studiului Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1994;151:54-61.

Reiter WJ, Pycha A, Schatzl G, et al. Concentrațiile serice de sulfat de dehidroepiandrosteron la bărbații cu disfuncție erectilă. Urologie. 2000;55:755-758.

Reiter WJ, Schatzl G, Mark I, et al. Dehidroepiandrosteronul în tratamentul disfuncției erectile la pacienții cu diferite etiologii organice. Urol Res. 2001;29:278-281.

Reiter WJ, Pycha A, Schatzl G, et al. Dehidroepiandrosteronul în tratamentul disfuncției erectile: un studiu prospectiv, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Urologie. 1999;53: 590-595.

Morales A, Black A, Emerson L, et al. Androgeni și funcția sexuală: un studiu controlat cu placebo, randomizat, dublu-orb al testosteronului versus dehidroepiandrosteron la bărbații cu disfuncție sexuală și deficit de androgeni. Bătrân în vârstă. 2009;12: 104-112.

Aragno M, Meineri G, Vercellinatto I,

et al. Insuficiența cardiacă la iepurii hrăniți cu o dietă bogată în grăsimi este contracarată prin suplimentarea cu dehidroepiandrosteron. Life Sci. 2009;85:77-84.

Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. Un studiu prospectiv al sulfatului de dehidroepiandrosteron, al mortalității și al bolilor cardiovasculare. N Engl J Med. 1986;315:1519-1524.

Mitchell LE, Sprecher DL, Borecki IB, et al. Dovezi pentru o asociere între sulfatul de dehidroepiandrosteron și infarctul miocardic prematur nefatal la bărbați. Circulație. 1994;89:89-93.

Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E, et al. Nivelurile serice scăzute de sulfat de dehidroepiandrosteron prezic mortalitatea de orice cauză și cardiovasculară la bărbații suedezi în vârstă. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4406-4414.

Ponholzer A, Madersbacher S, Rauchenwald M, et al. Factorii de risc vascular și asocierea lor cu nivelurile serice de androgeni într-o cohortă populațională de bărbați în vârstă de 75 de ani peste 5 ani: rezultatele studiului VITA. Lumea J Urol. 2010;28:209-214.

Newcomer LM, Manson JE, Barbieri RL, et al. Sulfatul de dehidroepiandrosteron și riscul de infarct miocardic la medicii de sex masculin din SUA: un studiu prospectiv. Am J Epidemiol. 1994;140:870-875.

Srinivasan M, Irving BA, Frye RL, et al. Efecte asupra particulelor de lipoproteine ale dehidroepiandrosteronului pe termen lung la bărbații și femeile în vârstă și testosteronul la bărbații în vârstă. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:1617-1625.

Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. Sulfatul de dehidroepiandrosteron nu prezice moartea cardiovasculară la femeile aflate în postmenopauză. Studiul Rancho Bernardo. Circulaţie. 1995;91:1757-1760.

Shufelt C, Bretsky P, Almeida CM, et al. Nivelurile DHEAS și mortalitatea bolilor cardiovasculare la femeile aflate în postmenopauză: rezultate de la National Institutes of Health - National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) sponsorizat de Evaluarea Sindromului Ischemiei Femeilor (WISE).

J Clin Endocrinol Metab. 2010;95: 4985-4992.

Cappola AR, Xue QL, Walston JD și colab. Nivelurile DHEAS și mortalitatea la femeile în vârstă cu dizabilități: Studiul privind sănătatea și îmbătrânirea femeilor I. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006;61:957-962.

Jian ZW, Wu SZ, Ruan YJ. Relația dintre dehidroepiandrosteron și arterioscleroză la femeile în premenopauză și postmenopauză. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2008;28:942-943: [chineză].

Bednarek-Tupikowska G, Tworowska- Bardzinska U, Tupikowski K, et al. Corelațiile dintre sulfatul de dehidroepiandrosteron endogen și unii factori de risc de ateroscleroză la femeile aflate în premenopauză. Med Sci Monit. 2008;14:CR37-41.

Srinivasan M, Irving BA, Dhatariya K și colab. Efectul înlocuirii dehidroepiandrosteronului asupra profilului lipoproteinelor la femeile hipoadrenale. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:761-764.

Panjari M, Bell RJ, Jane F, et al. Un studiu randomizat al tratamentului oral cu DHEA pentru funcția sexuală, bunăstarea și simptomele menopauzei la femeile aflate în postmenopauză cu libido scăzut. J Sex Med. 2009;6:2579-2590.

Zumoff B, Levin J, Rosenfeld RS, et al. Concentrații plasmatice medii anormale pe 24 de ore de dehidroizoandrosteron și sulfat de dehidroizoandrosteron la femeile cu cancer de sân primar operabil. Cancer Res. 1981;41:3360-3363.

Helzlsouer KJ, Gordon GB, Alberg AJ și colab. Relația dintre nivelurile serice prediagnostice ale dehidroepiandrosteronului și sulfatului de dehidroepiandrosteron cu riscul de a dezvolta cancer de sân la menopauză. Cancer Res. 1992;52:1-4.

Gordon GB, Helzlsouer KJ, Comstock GW. Nivelurile serice de dehidro-epiandrosteron și sulfatul acestuia și riscul de a dezvolta cancer de vezică urinară. Cancer Res.

1991;51:1366-1369.

Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD și colab. Starea hormonilor sexuali și osteoporoza la femeile în postmenopauză cu artrită reumatoidă. Artrita Rheum. 1988;31:973-978.

Deighton CM, Watson MJ, Walker DJ.

Hormonii sexuali în perechile de frați discordante în poliartrita reumatoidă identice cu HLA în postmenopauză. J Reumatol. 1992;19:1663-1667.

Imrich R, Rovensky J, Malis F și colab. Niveluri scăzute de sulfat de dehidroepiandrosteron în plasmă și răspuns simpatoadrenal redus la hipoglicemie la femeile aflate în premenopauză cu artrită reumatoidă. Ann Rheum Dis. 2005;64:202-206.

Castagnetta LA, Carruba G, Granata OM, et al. Creșterea formării de estrogen și a raportului estrogen/androgeni în lichidul sinovial la pacienții cu poliartrită reumatoidă. J Reumatol. 2003;30: 2597-2605.

Rovensky J, Kvetnansky R, Imrich R, et al. Concentrațiile hormonale în lichidul sinovial la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Clin Exp Rheumatol. 2005;23:292-296.

Macho L, Rovensky J, Imrich R, și colab. Nivelurile de hormoni în plasmă și în lichidul sinovial al articulației genunchiului la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Cas Lek Cesk. 2007;146:292-296: [slovacă].

Williams PJ, Jones RH, Rademacher TW. Reducerea incidenței și severității artritei induse de colagen la șoarecii DBA/1, folosind dehidroepiandrosteron exogen. Artrita Rheum.

1997;40:907-911.

Rontzsch A, Thoss K, Petrow PK și colab. Ameliorarea artritei induse de antigen murin prin dehidroepiandrosteron (DHEA). Inflamm Res. 2004;53: 189-198.

Offner H, Firestein GS, Boyle DL și colab. Un analog sintetic biodisponibil oral al unui metabolit activ de dehidroepiandrosteron reduce boala stabilită la modelele de rozătoare de artrită reumatoidă. J Pharmacol Exp Ther. 2009;329: 1100-1109.

Linker-Israeli M, Deans JR, Wallace DJ și colab. Niveluri crescute de IL-6 endogenă în lupusul eritematos sistemic. Un rol presupus în patogeneză. J Immunol. 1991;147:117-123.

van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL. Un studiu deschis al dehidroepiandrosteronului în lupusul eritematos sistemic. Artrita Rheum. 1994;37:1305-1310.

van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL. Dehidro-epiandrosteron în lupusul eritematos sistemic. Rezultatele unui studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat. Artrita Rheum. 1995;38:1826-1831.

van Vollenhoven RF, Park JL, Genovese MC, et al. Un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, cu dehidroepiandrosteron în lupusul eritematos sistemic sever. lupus. 1999;8: 181-187.

Chang DM, Lan JL, Lin HY și colab. Tratamentul cu dehidroepiandrosteron al femeilor cu lupus eritematos sistemic ușor până la moderat: un studiu multicentric randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Artrita Rheum.

2002;46:2924-2927.

Zhang L, Li B, Ma W și colab. Dehidroepiandrosteronul (DHEA) și derivatul său sulfatat (DHEAS) reglează apoptoza în timpul neurogenezei prin declanșarea căii de semnalizare Akt în moduri opuse. Brain Res Mol Brain Res. 2002;98:58-66.

Crosbie D, Black C, McIntyre L, și colab. Dehidroepiandrosteron pentru lupusul eritematos sistemic. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (4): CD005114.

Straub RH, Vogl D, Gross V, et al. Asocierea markerilor umorali ai inflamației și a nivelurilor serice de sulfat de dehidroepiandrosteron sau cortizol la pacienții cu boală inflamatorie cronică intestinală. Am J Gastroenterol. 1998;93: 2197-2202.

Andus T, Klebl F, Rogler G, et al. Pacienții cu boală Crohn refractară sau colită ulceroasă răspund la dehidroepiandrosteron: un studiu pilot. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:409-414.

Drucker WD, Blumberg JM, Gandy HM și colab. Activitatea biologică a sulfatului de dehidroepiandrosteron la om. J Clin Endocrinol Metab. 1972;35:48-54.

Baulieu EE. Neurosteroizi: ai sistemului nervos, de către sistemul nervos, pentru sistemul nervos. Recent Prog Horm Res. 1997;52:1-32.

Schwarz S, Pohl P. Hormoni steroizi și globuline de legare a hormonilor steroizi în lichidul cefalorahidian studiat la indivizi cu bariera sânge-lichid cefalorahidian intactă și perturbată. Neuroendocrinologie. 1992;55:174-182.

Nicolai P. Comunicare personală, 2004.

Sahelian R, Borken S. Dehidroepiandrosteron și aritmie cardiacă. Ann Intern Med. 1998;129:588.

Tworoger SS, Missmer SA, Eliassen AH, et al. Asocierea DHEA plasmatică și a sulfatului de DHEA cu riscul de cancer de sân la femeile predominant în premenopauză. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev.

2006;15:967-971.

Tazuke S, Khaw KT, Barrett-Connor E. Estrogeni exogeni și hormoni sexuali endogeni. Medicină (Baltimore). 1992;71:44-51.

Purohit A, Woo LW, Chander SK, et al. Inhibitori de steroizi sulfatază pentru terapia cancerului de sân. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003;86:423-432.

McIntosh MK, CD Berdanier. Influența dehidroepiandrosteronului (DHEA) asupra stării hormonilor tiroidieni la șobolanii BHE/cdb. J Nutr Biochem. 1992;3:194-199.

Specie de Echinacea (Coniflower violet cu frunze înguste)

Michael T. Murray, ND

Echinacea spp. (familia: Asteraceae)

Echinacea angustifolia

Denumiri comune: coniflower purpuriu cu frunze înguste, sampson negru, rădăcină de șarpe Echinacea purpurea

Nume comun: coniflower violet

Echinacea pallida Nume comun: coniflower violet pal

p DESCRIERE GENERALĂ

Echinacea spp. sunt plante medicinale perene originare din Vestul Americii de Nord, din Saskatchewan până în Texas. Genul își trage numele din grecescul echinos, adică arici de mare. Aceasta se referă la solzii înțepător ale porțiunii de cap de semințe uscate a florii. Nouă specii de echinaceea au fost clasificate taxonom de McGregor pe baza anatomiei și morfologiei comparate (Tabelul 86-1).1

Dintre cele nouă specii, Echinacea angustifolia, E. purpurea și E. pallida sunt cele mai frecvent utilizate clinic.2 E. angustifolia, cu o înălțime tipică de până la 2 ft, este mai scurtă decât E. purpurea (1,5 până la 5 ft) și E. pallida (1 până la 3 ft). O altă cheie pentru identificarea speciilor este că E. angustifolia și E. purpurea au polen galben, în timp ce E. pallida este vizibil mai palid și are polen alb. Porțiunile de plantă utilizate în scopuri medicinale includ porțiunea aeriană, întreaga plantă inclusiv rădăcina și rădăcina însăși. Rădăcina principală a E. angustifolia poate atinge o lungime de 3 până la 4 ft.3

E. angustifolia are frunze groase, păroase, lungi de 1 până la 3 inci, aflate la baza unui cap de semințe violet în formă de con. Singura excepție de la familia coniflorului „violet" este Echinacea paradoxa, care are o floare galbenă.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Analiza Echinacea spp. a produs o gamă largă de constituenți chimici cu activități farmacologice. Din punct de vedere farmacologic, constituenții importanți ai Echinacea spp. poate fi împărțit în șapte categorii:

Polizaharide

Alchilamide

Derivați ai acidului cafeic

Flavonoide

Uleiuri esențiale

Poliacetilene

Produse chimice diverse

În cazul echinaceei, se pare că, deși compușii individuali care stimulează imunitatea produc efecte semnificative atunci când sunt combinați în cantități semnificative, există un efect aditiv. Componentele de îmbunătățire a sistemului imunitar ale echinaceei lucrează împreună într-un mod armonios pentru a produce fenomene de sinergie. Un mod cheie în care echinacea afectează funcția imunitară este prin creșterea capacității macrofagelor de a înghiți și distruge particulele. Componentele specifice ale echinaceei care posedă această acțiune sunt polizaharidele, alchilamidele și acidul cichoric. Deși fiecare componentă este eficientă singură, cel mai mare grad de îmbunătățire a fost observat atunci când cele trei componente active au fost utilizate într-un raport specific (0,25, 2,5 și 25 mg/mL).4 Acest

fenomen de sinergie a fost observat cu un efect clar dependent de doză. Cu alte cuvinte, efectele cu

TABELUL 86-1 Formarea taxonomică a genului Echinacea

trei substanțe active au fost mai mari decât orice activ individual și cu cât doza este mai mare, cu atât este mai mare efectul asupra îmbunătățirii funcției macrofagelor. Un efect similar a fost observat în capacitatea macrofagelor de a detecta prezența materiilor străine în sânge și de a semnala celorlalte componente ale sistemului imunitar să declanșeze un atac prin interleukina-1 (IL-1) și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite.

Deoarece echinaceea conține o gamă largă de constituenți chimici cu efecte confirmate de îmbunătățire a sistemului imunitar, acest lucru este important să recunoască producătorii pentru a asigura niveluri suficiente ale tuturor acestor compuși activi. Din păcate, majoritatea produselor de echinaceea de pe piață nu specifică nivelurile de compuși activi deoarece nu au fost analizate pentru aceștia. În plus, atunci când producătorii precizează nivelul unui anumit compus marker, majoritatea consumatorilor nu reușesc să realizeze că concentrarea numai pentru un anumit compus activ al echinaceei duce la pierderea altor constituenți și, în consecință, la toate efectele sinergice. De exemplu, unii producători standardizează „conținutul total de fenolici" sau compusul echinacoside.5 Deși s-a descoperit că aceste tipuri de extracte de echinaceea au unele proprietăți antioxidante, studii recente au constatat că nu au niciun efect asupra îmbunătățirii funcției imune în studiile experimentale pe animale.6,7

Înțelegerea crescândă a compoziției chimice a echinaceei necesită producătorilor să efectueze teste de control al calității nu numai asupra produsului finit, ci și asupra plantei, pentru a se asigura că este cultivată corespunzător și recoltată la momentul exact pentru niveluri maxime ale tuturor compușilor activi. Este imperativ ca echinacea să fie tratată corespunzător după recoltare. În plus, studiile indică faptul că o cantitate semnificativă de ingrediente active sunt distruse în procesul de uscare. Dacă materialul vegetal proaspăt nu este procesat imediat, conținutul mai multor componente cheie – în special acid cichoric și alchilamide – va fi scăzut (se vor pierde până la 80%).8-10 Analiza chimică a preparatelor comerciale de echinaceea a demonstrat o variație extraordinară a nivelurilor compușilor cheie. De exemplu, o analiză a diferitelor produse comerciale de echinaceea a constatat că nu numai că a existat o variație uriașă a nivelului de acid cichoric, majoritatea produselor conținând fie deloc, fie puțin, dar chiar și în cadrul aceluiași produs au existat variații uriașe între loturi.11

Echinacozidul

6-O-Cafeoil-echinacozid

Verbascozid

Desrhamnosil-verbascozidă

FIGURA 86-2 Echinacozidă și compuși similari.

Polizaharide

Din Echinacea spp.2,3,12'15 au fost izolate un număr de polizaharide imunostimulatoare și antiinflamatoare ușoare. Cele mai notabile sunt inulina, care se găsește într-o concentrație mare (5,9%) în rădăcina de E. angustifolia și partea de polizaharide cu greutate moleculară mare (25.000 până la 50.000) găsită în polizaharidele E. pure. Aceste componente au proprietăți semnificative de îmbunătățire a sistemului imunitar. De obicei, cele mai puternice polizaharide care stimulează imunitatea sunt heteroglicanii solubili în apă, acizi, cu lanț ramificat, compuși din multe tipuri de zaharuri, mai degrabă decât conținutul de polifructoză al inulinei.

Alchilamide

Alchilamidele exercită de obicei o senzație de furnicături pe limbă, ceea ce este reprezentativ pentru efectul lor anestezic ușor. Acești compuși se găsesc în cele mai mari concentrații în rădăcini. Rădăcinile E. angustifolia conțin concentrații mai mari (0,004% până la 0,039%) decât E. purpurea (0,009% până la 0,151%) și E. pallida (0,001%).16,17 Alchilamidele sunt printre cei mai activi constituenți ai echinaceei asupra funcției macrofagelor.18 20 de minute după ingestia unui preparat de echinaceea și a indicat că este necesară administrarea de cel puțin trei ori pe zi pentru a menține concentrațiile plasmatice.19

Derivați ai acidului cafeic

Acidul cafeic servește drept coloană vertebrală pentru o serie de compuși importanți ai plantelor medicinale din alte plante, precum și Echinacea spp. (Figura 86-1). Primul compus despre care se crede că este unic pentru Echinaceea a fost echinacozidul, un compus care în cele din urmă s-a dovedit a fi compus din acid cafeic, un derivat al acidului cafeic (similar cu catecolul), glucoză și ramnoză, toate atașate la o moleculă centrală de glucoză (Figurile 86-2 și 86-3). Rădăcinile de E. angustifolia conțin 0,3% până la 1,3%, în timp ce rădăcinile de E. pallida conțin o concentrație similară de 0,4% până la 1,7%.12 Se presupune că E. purpurea are niveluri similare de echinacozidă.

O

R"

FIGURA 86-3 Alți derivați ai acidului cafeic.

Alți derivați ai acidului cafeic importanți în farmacologia Echinaceei includ acidul cichoric, acidul clorogenic și cinarina.3 Acidul cichoric a fost izolat inițial din E. purpurea și se găsește în concentrații mult mai mari la această specie în comparație cu E. angustifolia și E. pallida. Se crede că aceste diferențe nu au prea multă semnificație clinică; mai degrabă, ele se pot dovedi a fi valoroase în diferențierea chimică rapidă a speciilor.

Flavonoide

S-a demonstrat că frunzele și tulpinile E. angustifolia și E. purpurea conțin numeroase flavonoide, rutozida fiind cea mai abundentă.3 Conținutul total de flavonoide (calculat ca quercetină) pentru E. angustifolia și E. purpurea a fost de 0,48% și, respectiv, 0,38%.3

Uleiuri esențiale

Conținutul de ulei esențial variază între cele trei specii comune22:

Rădăcina și frunzele de E. angustifolia conțin mai puțin de 0,1%.

Rădăcina de E. purpurea conține 0,2%, iar florile și frunzele conțin 0,6%.

Rădăcina de E. pallida conține până la 2%, iar frunzele conțin mai puțin de 1%.

În mod interesant, într-un studiu, s-a constatat că conținutul de ulei esențial al rădăcinii de E. pallida crește la 3,5% până la 4% în aprilie și mai, dar scade la 1% până la 1,5% pentru restul anului.23 Componentele majore ale uleiului esențial sunt derivații de sesquiterpene, borneolul, a-pinina și compușii aromatici înrudiți.3

Poliacetilene

Un număr de poliacetilene au fost identificate din rădăcinile tuturor celor trei specii comerciale.24 Diferența dintre tipul de poliacetilenă și susceptibilitatea la descompunere pot ajuta la diferențierea speciilor care sunt cele mai bune pentru uz comercial. Deoarece poliacetilenele E. pallida sunt destul de susceptibile la autooxidare, E. angustifolia poate fi mai bună pentru produsele comerciale.25 Cercetările au arătat că depozitarea pe termen lung scade foarte mult conținutul de poliacetilene la doar urme în cel mai bun caz. Cu toate acestea, derivații poliacetilenici ai autooxidării E. pallida sunt destul de caracteristici și utili în diferențierea E. pallida de E. angustifolia.

Diverse

Fără îndoială, alți constituenți contribuie la farmacologia echinaceei. Apariția unui „alcaloid incolor” a fost raportată pentru prima dată de marele John Uri Lloyd în 1897 și fundamentată recent prin izolarea alcaloizilor tussilagină și izotussilagină.26 Alți compuși izolați din Echinacea spp. includ următoarele 3:

Rășini

Glicoproteine

Steroli

Minerale

Acizi grași

P ISTORIE ȘI UTILIZARE POPULARĂ

Echinacea a fost folosită pe scară largă de nativii americani care trăiau în zonele în care a crescut. Indienii americani foloseau echinacea împotriva mai multor boli decât orice altă plantă. Rădăcina era folosită extern pentru vindecarea rănilor, arsurilor, abceselor și mușcăturilor de insecte; intern pentru infecții, dureri de dinţi și dureri articulare; iar ca antidot pentru mușcăturile de şarpe cu clopoţei.27

HCF Meyer, un vindecător german laic, a introdus americanilor un produs comercial care conținea echinaceea în jurul anului 1870. El a recomandat „purificatorul de sânge al lui Meyer"3 ca un remediu minunat pentru aproape toate bolile imaginabile și au existat numeroase raportări de cazuri de tratamente de succes pentru mușcături de șarpe, tifos, difterie și alte infecții.

E. angustifolia a devenit preferatul medicilor eclectici, deoarece se credea că are o activitate mai mare decât alte specii. Eclecticii l-au folosit extern ca antiseptic local, stimulant, deodorant și anestezic, iar intern pentru „sânge rău" (adică, pentru a corecta „depravarea fluidelor cu tendință de sepsis și malignitate").28,29.

Deși mulţi medici au început să investigheze și să utilizeze echinaceea ca un medicament serios, în 1909 Consiliul pentru Farmacie și Chimie al Asociației Medicale Americane a refuzat să recunoască echinacea ca medicament activ, afirmând: „Din cauza lipsei oricărui control științific al afirmațiilor făcute pentru aceasta, Echinacea este considerată nedemnă de a fi luată în considerare în continuare până când dovezile sale mai fiabile nu vor fi prezentate în favoarea acesteia". În ciuda acestei opoziții, echinacea a fost inclusă în Formularul național al Statelor Unite și a rămas acolo până în 1950.3

Odată cu dispariția mișcării eclectice, popularitatea echinaceei în Statele Unite a scăzut, cu excepția medicilor naturisti, până în jurul anului 1980, când a fost redescoperită din cauza interesului crescut al consumatorilor pentru tulburările sistemului imunitar, cum ar fi candidoza, sindromul oboselii cronice, sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) și cancerul. Deși interesul pentru echinaceea a scăzut în America între anii 1930 și 1980, medicii europeni au continuat cercetările. O mare parte din această cercetare a fost inițiată de un studiu din 1932 al lui Gerhard Madaus, care a demonstrat efectele de îmbunătățire a sistemului imunitar ale unui preparat din sucul proaspăt al porțiunii aeriene de E. purpurea. Aceasta a fost urmată de dezvoltarea unui produs comercial (Echinacin) și de o mulțime de studii științifice. Astfel, E. purpurea a început să fie la fel de respectat ca E. angustifolia printre practicienii de plante medicinale din Europa.3

FARMACOLOGIE

Chimia, farmacologia și aplicațiile clinice ale echinaceei au făcut obiectul a peste 300 de studii științifice.2,3,30 Această secțiune rezumă unele dintre informațiile farmacologice despre echinaceea cu atenție la speciile utilizate, o parte a plantei utilizate, solventul utilizat pentru extracție și alte caracteristici relevante. Când nu se face nicio delimitare a speciilor, activitatea descrisă este similară la toate speciile.

Regenerarea țesuturilor și proprietăți antiinflamatorii

Echinacina (un produs comercial constând din sucul proaspăt presat de E. purpurea stabilizat în etanol), precum și componentele polizaharide ale echinaceei s-au dovedit a promova regenerarea țesuturilor și reduc inflamația în studiile experimentale. matrice în țesutul conjunctiv și substanța fundamentală. Pe lângă stabilizarea crescută a acidului hialuronic, echinacea stimulează, de asemenea, creșterea fibroblastelor și producerea de glicozaminoglicani, un obiectiv critic în vindecarea rănilor. Echinacea exercită un efect ușor, direct asemănător cortizonului și mărește secreția de hormoni din cortexul suprarenal.3 Porțiunea de polizaharidă pare să fie responsabilă pentru efectele antiinflamatorii directe, deși fracțiunea de alchilamidă a demonstrat și o anumită activitate.32

Proprietăți imunostimulatoare

Echinacea posedă un spectru larg de efecte asupra sistemului imunitar ca urmare a conținutului său dintr-o gamă diversă de componente active care afectează diferite aspecte ale funcției imune.2,3 De exemplu, inulina, componenta majoră a rădăcinii E. angustifolia, activează calea alternativă a complementului și, astfel, promovează chemotaxia neutrofilelor, monozinocitelor și eozinocitelor; solubilizarea complexelor imune; neutralizarea virusurilor; și bacterioliza. Echinacea crește, de asemenea, nivelurile de properdin, globulina serică normală care stimulează calea alternativă a complementului.2,3,33 O altă îmbunătățire a sistemului imunitar nespecific este creșterea numărului de leucocite și granulocite serice de către echinaceea.2,3,30-34.

Componentele polizaharide heteroglicane cu greutate moleculară mare ale echinaceei au efecte imunostimulatoare profunde. Majoritatea acestor efecte par să fie mediate de legarea polizaharidelor active de echinacea la receptorii de carbohidrați de pe suprafața celulelor macrofagelor și limfocitelor T. Cu toate acestea, o parte din activarea celulelor T găsită în studiile timpurii este acum considerată a fi datorată unei proteine contaminante. Studiile ulterioare folosind o fracție polizaharidă mai pură nu au arătat rezultate semnificative.3

Echinacea promovează activarea nespecifică a celulelor T (adică transformarea, producția de interferon și secreția de limfokine). Efectul rezultat este îmbunătățirea mitogenezei celulelor T, fagocitoza macrofagelor, legarea anticorpilor, activitatea celulelor ucigașe naturale și un număr crescut de neutrofile circulante.3,30.

Polizaharidele de echinacea s-au dovedit, de asemenea, că îmbunătățesc fagocitoza macrofagelor și că stimulează macrofagele să producă cantități crescute de factor de

necroză tumorală (TNF), interferon și IL-1; distruge celulele tumorale în cultura de țesut; și inhibă infecția cu Candida albicans la șobolanii infectați intravenos cu o doză letală (3 x 105 celule) de C. albicans.3,34 Interacțiunile cu macrofagele au fost cel mai probabil responsabile pentru o mare parte din îmbunătățirea sistemului imunitar a polizaharidelor echinaceei.

Pe lângă polizaharide, se crede că alchilamidele lipofile și derivații de acid cafeic, cum ar fi acidul cichoric, contribuie la aspectele imunostimulatoare ale echinaceei, în special extractele alcoolice.2,3,30.

Testul de clearance-ul carbonului este adesea folosit pentru a măsura activarea sistemică a macrofagelor. Metoda implică măsurarea ratei de dispariție a granulelor de carbon din sânge la intervale diferite după administrarea substanței de testat. Extractele de rădăcină de echinaceea administrate oral tind să producă efecte mai mari asupra activității fagocitare decât porțiunea aeriană, cu E. purpurea mai mare decât E. angustifolia, care este mai mare decât E. pallida?

Multe studii au folosit preparate injectabile, dar se crede, în general, că preparatele orale produc rezultate similare sau chiar mai bune, deși se pare că nu sunt disponibile comparații directe. De exemplu, echinacina intramusculară administrată la bărbați sănătoși timp de 4 zile succesive s-a dovedit că crește fagocitoza granulocitară cu aproape 50%, în timp ce administrarea orală a unui extract de rădăcină de E. purpurea în doză de 30 de picături de trei ori pe zi la bărbați sănătoși timp de 5 zile consecutive a dus la o creștere cu 120%, totuși, diferența ar putea fi diferențiată3. folosit. Sucul exprimat din porțiunea aeriană E. purpurea, așa cum se găsește în echinacină, are concentrații mai mici ale mai multor compuși care stimulează fagocitoza caracteristici echinaceei, inclusiv polizaharide, alchilamide și derivați ai acidului cafeic, cum ar fi acidul cichoric, comparativ cu extractul alcoolic.3

În general, echinaceea pare să ofere beneficii pentru toate afecțiunile infecțioase. O excepție de la această afirmație poate fi SIDA. În acest moment, nu este clar dacă echinaceea ar trebui recomandată pentru SIDA. Deși această afecțiune este asociată cu o deprimare larg răspândită a sistemului imunitar, probabil din cauza virusului imunodeficienței umane, stimularea replicării celulelor T poate stimula și replicarea virusului. În plus, s-a demonstrat că echinaceea reduce celulele T helper și scade raportul dintre celulele T helper și celulele supresoare.2,3 Deși există rapoarte anecdotice despre eficacitatea echinaceei la persoanele infectate cu virusul imunodeficienței umane, sunt necesare mai multe cercetări.

Proprietăți antivirale

S-a demonstrat că sucul porțiunii aeriene de E. purpurea, împreună cu extractele alcoolice și apoase ale rădăcinilor, posedă activitate antivirală. Unele dintre virusurile inhibate în culturile celulare includ virusurile gripale, herpesului și stomatitei veziculoase.3,35 Deși anumite componente ale echinaceei (de exemplu, echinacozidul, alți derivați ai acidului cafeic, polizaharide) pot bloca receptorii virusului de pe suprafața celulei, efectele antivirale

se pot datora și inhibării hialuronidazelor. Acțiunea de inhibare virală a echinaceei a fost semnificativ diminuată atunci când hialuronidază a fost adăugată la culturile celulare.3 Multe organisme secretă hialuronidază, care crește permeabilitatea țesutului conjunctiv și permite organismului să devină mai invaziv.

Din punct de vedere clinic, inhibarea hialuronidazei cuplată cu imunostimularea generală a echinaceei este probabil mai importantă decât activitatea antivirală directă. Acțiunea antivirală nespecifică a echinaceei sporește distrugerea citotoxică a celulelor infectate cu virus și eliberarea de interferon. Interferonii se leagă de suprafețele celulare, unde stimulează sinteza proteinelor intracelulare care blochează transcripția ARN viral.

Proprietăți antibacteriene

Activitatea antibacteriană directă a echinaceei este destul de ușoară. Acest lucru este oarecum surprinzător, deoarece echinacea are o istorie lungă de utilizare eficientă atât în infecțiile bacteriene interne, cât și externe. Posibil, posedă proprietăți antiinfecțioase care împiedică aderența bacteriană, deși acest lucru nu a fost încă determinat. În mod clar, eficacitatea sa clinică se datorează acțiunilor sale puternice de potențare a sistemului imunitar.

Echinacea posedă acțiune antibacteriană ușoară datorită în mare parte echinacozidei, derivatul complex al acidului cafeic, care se găsește în cele mai mari concentrații în rădăcina E. angustifolia. S-a demonstrat că echinacozidul și acidul cafeic au acțiune antibacteriană împotriva Staphylococcus aureus, Corynebacterium diphtheriae și Proteus vulgaris. Aproximativ 6,3 mg de echinacozidă este echivalent cu 10 unități Oxford de penicilină.3,20

Activitate antineoplazica

Evident, echinaceea posedă activitate indirectă, antineoplazică prin efectele sale generale de îmbunătățire a imunității. În mod special importantă este stimularea macrofagelor la o activitate citotoxică mai mare împotriva celulelor tumorale. (Z)-1,8-pentadecadiena, o componentă liposolubilă găsită în rădăcinile E. angustifolia și E. pallida, sa demonstrat in vivo că posedă activitate antineoplazică directă semnificativă.37 36 de zile ulterioare timp de 7 zile. Severitatea simptomelor (scala de 10 puncte: 0, minim; 9, maxim) și dozarea au fost înregistrate zilnic. O asistentă a examinat subiecții în dimineața zilelor 3 și 8 de răceală. Un total de 128 de subiecți au contractat o răceală comună (59 echinaceea, 69 placebo).

Scorurile totale zilnice ale simptomelor s-au dovedit a fi cu 23,1% mai mici în grupul tratat cu echinaceea decât în grupul placebo. Pe tot parcursul tratamentului, rata de răspuns la tratamente a fost mai mare în grupul cu echinaceea. Acest studiu a indicat că intervenția timpurie cu o formulare standardizată de echinaceea a dus la reducerea severității simptomelor la subiecții cu infecție naturală a tractului respirator superior.

Din nou, pentru a evidenția problema controlului calității și a sursei de preparare, mai multe studii cu produse de echinaceea mai puțin bine definite au arătat beneficii reduse, în special în infecțiile cu rinovirus induse experimental. Într-un alt studiu dublu-orb, 302

voluntari de la patru instituții militare și o fabrică industrială din Germania au primit fie un placebo, fie tincturi pe bază de alcool fie din rădăcină uscată de E. purpurea, fie de E. angustifolia, timp de 12 săptămâni.40 Principala măsură a rezultatului a fost timpul până la prima infecție a tractului respirator superior. Măsurile de rezultat secundare au fost numărul de participanți cu cel puțin o infecție, evaluarea globală și efectele adverse. Timpul până la apariția primei infecții ale tractului respirator superior a fost de 66 de zile în grupul E. angustifolia, 69 de zile în grupul E. purpurea și 65 de zile în grupul placebo. În grupul placebo, 36,7% au avut o infecție, în timp ce în grupul E. angustifolia a fost de 32%, iar în grupul E. purpurea a fost de 29,3%. Aceste rezultate au indicat că nu a existat niciun beneficiu semnificativ cu nicio formă de echinaceea, deși a existat un risc redus de infecție cu aproximativ 20% în grupurile cu echinaceea. În plus, 70% din grupul E. purpurea și 78% din grupul E. angustifolia au simțit că au beneficiat de tratament, comparativ cu 56% din grupul placebo. E. angustifolia a avut un procent ușor mai mare de subiecți care au prezentat reacții adverse (18%) în comparație cu grupurile E. purpurea (10%) și placebo (11%).

Într-unul dintre cele mai detaliate studii clinice, 719 de pacienți au fost repartizați în 1 din 4 grupuri paralele: fără comprimate, pilule placebo (orb), pastile cu echinaceea (orb) sau pastile cu echinaceea (neblind, openlabel). Loturile cu echinaceea au primit 8 comprimate în prima zi și în următoarele 4 zile câte 4 comprimate pe zi, fiecare conținând echivalentul a 675 mg de extract alcoolic de rădăcină de E. purpurea (din rădăcini uscate) și 600 mg de extract alcoolic de rădăcină de E. angustifolia; grupul placebo a primit același număr de comprimate. Punctul final primar a fost definit ca „zona de sub curbă" pentru severitatea globală cu durată și severitate. Severitatea a fost evaluată prin chestionarul Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21, iar durata prin impresia participanților de a avea o răceală. Rezultatele au arătat doar o tendință statistic nesemnificativă de reducere a duratei de frig cu o jumătate de zi și o reducere a severității cu aproximativ 10%.41

Rezultatul acestui studiu a indicat că o problemă majoră cu unele dintre cercetările privind echinaceea ar putea fi preparatele de echinacea utilizate (adică tincturi slabe pe bază de etanol derivate din rădăcină uscată). Studiile clinice în infecțiile căilor respiratorii superioare efectuate pe extracte de E. purpurea proaspătă de plantă integrală sau de plantă aeriană, în special sub formă lichidă, sunt în mod constant pozitive în comparație cu cele care utilizează extracte uscate din specii de echinacea (sau ierburi sub formă de pulbere), în special în forme solide (tablete sau capsule). Este posibil ca echinaceea să exercite efecte locale directe și că contactul ei cu țesutul limfatic orofaringian să fie extrem de important în afecțiunile acute de infecții ale tractului respirator superior. Studii destul de mari și bine concepute, dublu-orb, controlate cu placebo, au constatat că preparatele de echinaceea din porțiunea aeriană a plantei au produs efecte modeste în avortul, precum și în reducerea simptomelor și a duratei răcelilor.30,40,42.

În plus față de studiul descris anterior cu un preparat de echinacee bine definit din porțiunea aeriană de E. purpurea, un alt studiu a arătat rezultate bune când 108 pacienți cu simptomele inițiale care sugerează o răceală au primit fie EchinaGuard - un extract din suc

proaspăt presat de E. purpurea - la o doză de 4 ml de două ori pe zi sau placebo de două ori pe zi sau 4% de pacienți sănătoși. 35,2% din grupul cu echinaceea și 25,9% din grupul placebo. Intervalul de timp dintre infecții a fost de 40 de zile pentru grupul cu echinaceea și 25 de zile pentru grupul placebo. Când infecțiile au apărut la pacienții cărora li s-a administrat echinaceea, acestea au fost mai puțin severe și s-au rezolvat mai repede. Pacienții care prezintă dovezi ale unui sistem imunitar slăbit (raport CD4/CD8 <1,5) au beneficiat cel mai mult de echinaceea.

Rezultatele unui alt studiu au fost deosebit de încurajatoare, deoarece a sugerat, de asemenea, că echinaceea nu numai că ar putea face răcelile mai scurte și mai puțin severe, ci uneori poate opri o răceală care abia începea.44 În acest studiu, 120 de persoane au primit un preparat din sucul proaspăt presat de E. purpurea sau un placebo de îndată ce au început să dea semne de răceală. Participanții au luat fie echinaceea, fie placebo la o doză de 20 de picături la fiecare 2 ore timp de 1 zi, apoi 20 de picături de 3 ori pe zi timp de încă 9 zile. Mai puțini oameni din grupul cu echinaceea au simțit că simptomele lor inițiale s-au transformat de fapt în răceli „adevărate" (40% dintre cei care au luat echinaceea față de 60% care au luat placebo s-au îmbolnăvit de fapt). De asemenea, printre cei care au suferit răceli „adevărate", îmbunătățirea simptomelor a început mai devreme la grupul cu echinaceea (4 zile în loc de 8 zile). Ambele rezultate au fost semnificative statistic. Cu toate acestea, capacitatea echinaceei de a scurta durata răcelilor a fost mai dramatică.

Nu toate studiile asupra sucului proaspăt presat de E. purpurea sau EchinaGuard au arătat efecte pozitive în reducerea duratei sau severității, sau ambele, a infecțiilor respiratorii superioare. De exemplu, un studiu la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani a fost deosebit de dezamăgitor, deoarece rezultatele au indicat că nu numai că a fost ineficient, dar utilizarea sa a fost asociată cu un risc crescut de erupție cutanată.45

Într-un alt studiu dublu-orb, 128 de pacienți au primit 100 mg de suc presat liofilizat din porțiunea aeriană de E. purpurea sau un placebo de trei ori pe zi, până la ameliorarea simptomelor de răceală sau până la sfârșitul a 14 zile, oricare a apărut mai întâi. dureri și tuse) au fost notate subiectiv de către pacient și înregistrate zilnic într-un jurnal. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament, fie pentru scorurile totale ale simptomelor, fie pentru scorurile medii ale simptomelor individuale. Timpul până la rezolvarea simptomelor nu a fost, de asemenea, diferit din punct de vedere statistic. Eșecul acestui studiu s-ar fi putut datora lipsei de contact direct menționată anterior cu sistemul limfatic orofaringian.

În mod clar, mai multe cercetări folosind preparate de echinaceea bine caracterizate la doze adecvate sunt necesare în studiile bine concepute. În prezent, „standardul de aur" pentru evaluarea remediilor împotriva răcelii implică inocularea persoanelor sănătoase cu rinovirus. Deși concentrația de atac viral este mult mai mare decât ceea ce s-ar putea întâlni în lumea reală, orice substanță care arată eficacitate în acest model este considerată ca fiind extrem de eficientă. Într-un studiu, 48 de adulți sănătoși au primit sucul proaspăt presat de E. purpurea (EchinaGuard) sau placebo, 2,5 ml de 3 ori pe zi, timp de 7 zile înainte și 7 zile după inocularea intranazală cu rinovirus (RV-39).47 Un total de 92% dintre primitorii

echinaceei și 95% dintre primitorii placebo au fost infectați. Cu toate acestea, raceala s-a dezvoltat la 58% dintre primitorii de echinaceea, comparativ cu 82% dintre primitorii placebo. Deși

TABELUL 86-2 Tratamentul candidozei recurente cu echinacină – Rata de recidivă la 6 luni

Echinacina

Modificat din Coeugniet EG, Kuhnast R. Candidoză recurentă: imunoterapie adjuvantă cu diferite formulări de echinacină. Therapiewoche 1986;36:3352-3358.

administrarea de echinaceea înainte și după expunerea la rinovirus nu a scăzut rata infecției, pare să reducă dezvoltarea clinică a unei răceli. Cu toate acestea, din cauza dimensiunii mici a eșantionului, testarea ipotezelor statistice a avut o putere relativ slabă de a detecta diferențe semnificative statistic în frecvența și severitatea bolii. După cum sa menționat anterior, singurul alt studiu experimental privind infecția cu rinovirus și echinaceea a fost serios afectat, deoarece preparatul utilizat nu conținea componente active.38

Candidoza

Efectul echinaceei împotriva C. albicans observat în studiile pe animale a fost confirmat în mai multe studii clinice umane.3 Un studiu prezentat în tabelul 86-2 a demonstrat că echinacina a accentuat foarte mult eficacitatea unui agent antimicotic topic (nitrat de econazol), scăzând recidiva de la 60,5% la 5,7% la 16,7%. Cercetătorii au folosit teste cutanate standardizate pentru a arăta că această îmbunătățire s-a datorat creșterii imunității mediate celular de către echinacee.48 De asemenea, a fost de interes similaritatea în ceea ce privește eficacitatea formelor orale și injectabile.

Mușcături de șarpe

Echinacea are o reputație destul de mare în rândul medicilor naturisti și vindecătorilor nativi americani pentru tratamentul mușcăturilor de șarpe. Nu au fost efectuate studii despre această utilizare, dar inhibarea hialuronidazei de către echinaceea ar putea explica o mare parte din eficacitatea sa reputată, deoarece majoritatea veninurilor de șarpe pătrund în sistem ca urmare a hialuronidazei din venin care descompune țesutul conjunctiv al substanței fundamentale.

Vindecarea rănilor

Mai multe studii clinice necontrolate au fundamentat activitățile de vindecare a rănilor ale echinaceei.3,37,49,50. Cele mai mari (4598 de pacienți) au demonstrat că un unguent din suc din porțiunea aeriană a E. purpurea a avut o rată generală de succes de 85% în tratamentul afecțiunilor inflamatorii ale pielii, cum ar fi abcese, foliculite, herpes, arsuri de toate tipurile, echinacee. si ulcere varicoase ale piciorului.3

Artrită

Activitatea antiinflamatoare a echinaceei a fost demonstrată în studii necontrolate a fi utilă în artrita reumatoidă. Într-un studiu, 15 picături de echinacină de trei ori pe zi au dus la o scădere cu 21,8% a inflamației. Deși această îmbunătățire a fost mai mică decât cortizonul (42%) și prednisonul (49,2%), nu au fost asociate efecte secundare cu echinacina, în timp ce ambele medicamente au efecte secundare bine-cunoscute.51

Cancer

Mai multe studii au evidențiat un efect stimulator al echinaceei asupra numărului de leucocite la pacienții cărora li s-a administrat radiații pentru terapie canceroasă.49,52 Un studiu care a utilizat preparatul comercial Esberitox a demonstrat că 85% din 55 de pacienți au prezentat o stabilizare a numărului de leucocite în comparație cu grupul de control, care a prezentat o scădere constantă (începând și în scădere până la 600). 2500 după 45 de zile).49 Acest lucru susține cu tărie recomandarea echinaceei la pacienții care urmează tratamente ortodoxe pentru cancer. Într-un studiu prospectiv deschis cu controale istorice potrivite, s-a demonstrat că o injecție de fracțiune de polizaharidă izolată din planta E. purpurea contracarează efectele nedorite ale chimioterapiei.53 Cincisprezece pacienți cu cancer gastric avansat, care au suferit chimioterapie paliativă cu etoposidă, leucovorină și 5-fluorouracil, au primit injecții intravenoase de 5 mg de poliharidă în injecție zilnică. din culturi de celule de plante E. purpurea timp de 10 zile (începând cu 3 zile înainte de chimioterapie). Numărul mediu de leucocite la 14 până la 16 zile după chimioterapie a fost de 3630/ml la pacienții cărora li s-a administrat polizaharidă de echinacea, comparativ cu 2370/ml (870 până la 3950) la pacienții din grupul de control istoric. Aceste rezultate au sugerat că echinacea ar putea fi eficientă în reducerea leucopeniei induse de chimioterapie.

P PREGĂTIRI COMERCIALE

După cum este evident din informațiile anterioare, este dificil să se determine care preparat echinacea este cel mai bun. Nu numai că este dificil să se determine care specie este cea mai eficientă, dar și porția de plantă folosită și modul în care este pregătită sunt probleme serioase. Urmează recomandări de dozare pentru toate formele disponibile în prezent, împreună cu câteva observații cu privire la „polemica preparatelor".

O altă problemă care trebuie abordată este controlul calității. Încă din 1904, multe surse comerciale de echinaceea au conținut adulteranți și nu echinaceea. De exemplu, s-a estimat că, din cauza erorilor de colectare a furnizorilor, mai mult de 50% (și, uneori, posibil chiar și 90%) din echinaceea vândută în Statele Unite între 1908 și 1991 a fost de fapt Parthenium integrifolium, sau rădăcină de șarpe Missouri.54 Unii au sugerat că această alterare se datorează confuziei denumirilor comune. Alții au subliniat că, deși planta P. integrifolium arată destul de diferit „... odată ce rădăcina este tăiată și cernută, are o asemănare ciudată cu rădăcinile de E. angustifolia sau E. pallida, deși posedă aromă și parfum proprii."54 Din punct de vedere practic și clinic, medicii ar trebui să solicite documentația adecvată, ca și furnizorii săi, de fapt, furnizându-și documentația adecvată.

Specie

Deși studiile au arătat că diferite specii de echinaceea, sau componente găsite în concentrații mai mari la o specie, sunt mai eficiente decât altele, fiecare specie comercială are avantajele și dezavantajele ei. Nicio specie „cea mai bună” nu poate fi recomandată în acest moment, deoarece modelele experimentale diferite au dat rezultate inconsistente. Mai degrabă, clinicianul trebuie să recunoască valoarea unică a fiecărei specii. Deși E. angustifolia a fost mult timp considerată cea mai bună specie și posedă cea mai mare activitate, unele studii contestă acest lucru. De exemplu, mai multe studii au arătat că E. purpurea demonstrează o îmbunătățire mai mare a fagocitozei. Într-un studiu, un extract apos de E. angustifolia nu a demonstrat nici un impact asupra funcției fagocitare la șobolani, indiferent dacă a fost administrat oral, intraperitoneal sau intravenos.55 Deoarece E. purpurea este cel mai ușor de cultivat comercial, poate deveni cel mai utilizat în Statele Unite, așa cum este și în Europa.

O parte a plantei de folosit

Porțiunea de plantă care posedă cele mai mari proprietăți de îmbunătățire a sistemului imunitar depinde de modelul experimental. Punctele cheie, așa cum s-a descris mai devreme, sunt că diferitele componente ale echinaceei exercită efecte de îmbunătățire a sistemului imunitar și există în mod clar un efect sinergic între acești constituenți.

Pregătiri

Produsele cu echinaceea sunt disponibile în multe forme diferite:

Plantă brută, fie sub formă măcinată, fie sub formă de pulbere

Liofilizat

Tincturi pe bază de alcool și extracte lichide

Tincturi apoase și extracte lichide

Uscat, pudră alcoolic sau apos

Este populară standardizarea extractelor hidro/alcoolice pentru echinacozid (pentru E. angustifolia) sau acid cichoric (pentru E. purpurea). Deși susținătorii lor consideră că aceste extracte sunt cele mai puternice, trebuie menționat că s-a dovedit că preparatele homeopate de 4 până la 10 ori produc activitate.32

Solvenți

Ce solvent este cel mai bine de folosit? Din nou, la această întrebare este extrem de dificil de răspuns, deoarece s-a demonstrat că atât componentele hidrofile, cât și cele lipofile posedă activități de îmbunătățire a sistemului imunitar. Chiar și o cantitate mică de etanol are ca rezultat precipitarea sau descompunerea polizaharidelor imuno-active, sugerând că extractele apoase pot fi cele mai bune. Cu toate acestea, un extract apos ar lăsa în urmă

alchilamide lipofile și derivați ai acidului cafeic valoroși care îmbunătățesc imunitatea. Pentru a optimiza efectele de îmbunătățire a sistemului imunitar ale unui extract, mulți producători folosesc amestecuri hidro/alcoolice cu conținut scăzut de etanol (10% până la 20%) sau combină un extract cu conținut scăzut de etanol cu un extract de etanol bogat. Ambele produse conțin de obicei atât compuși polari, cât și lipofili.

P DOZARE

Caseta 86-1 enumeră dozele de echinaceea ca stimulent imunitar general în timpul infecției. Întrebarea dacă echinaceea ar trebui utilizată pe termen lung sau continuu depinde într-adevăr de nevoie. La o persoană sănătoasă, fără depresie aparentă a sistemului imunitar, administrarea continuă nu este cu siguranță indicată. Cu toate acestea, după cum au arătat studii recente, pacienții cu funcție imunitară afectată au beneficii pe termen lung.56 Recomandarea obișnuită pentru utilizarea pe termen lung este de 8 săptămâni, urmată de o săptămână de pauză.

P TOXICOLOGIE

Atunci când se utilizează în dozele recomandate, nu există pericol de toxicitate, deoarece niciun studiu nu a raportat reacții de toxicitate acute sau cronice datorate extractelor de echinaceea. Echinacină, administrată intravenos, BOX 86-1 Doze (de trei ori/zi) ca stimulent imunitar general în timpul infecției

Rădăcină uscată (sau sub formă de ceai): 0,5-1 g

Plantă liofilizată: 325-650 mg

Suc din porțiunea aeriană de Echinacea purpurea stabilizat în etanol 22%:

3 ml (0,5-0,75 linguriță)

Tinctură (1:5): 2-4 ml (1-2 lingurițe)

Extract fluid (1:1): 1-2 ml ('#1 lingurita)

Extract solid (pulbere uscată) (6,5:1 sau 3,5% echinacozidă): 150-300 mg

a dus la ocazional febră (creștere cu 0,5 ° C până la 1 ° C a temperaturii corpului). Acesta a fost probabil un rezultat al secreției de interferon-a și IL-1 de către macrofagele activate.

Doza letală mediană (DL50) de echinacină intravenoasă a fost determinată a fi de 50 ml/kg greutate corporală la șoareci și șobolani. Polizaharidele din E. purpurea (porțiunea aeriană) s-au dovedit a avea o DL50 de 1000 până la 2500 mg/kg atunci când sunt administrate peritoneal la șoareci. Administrarea pe termen lung de echinacină la șobolani în doze de multe ori mai mari decât dozele terapeutice umane nu a dat dovadă de vreun efect toxic.55 Testele mutagene cu echinacină nu au demonstrat nicio activitate mutagenă.2,3

Evaluări moderne ale siguranței și eficacității Echinacea spp. nu a găsit nicio toxicitate atât la adulți, cât și la copii, atât în cazurile de administrare acută, cât și pe termen lung.2,30,57-60 Având în vedere numărul de doze de echinaceea consumate anual (>10 milioane) și numărul de evenimente adverse (<100), echinaceea pare extrem de sigură. Efectele secundare raportate sunt, de asemenea, mai puțin frecvente și de obicei limitate la simptome gastrointestinale minore, urinare crescută și reacții alergice ușoare. Cu toate acestea, au apărut ocazional reacții alergice severe, unele dintre ele punând viața în pericol. Reacțiile alergice au fost adesea raportate la persoanele care erau alergice și la alți membri ai plantelor din familia margaretelor (Compositae) (de exemplu, margarete, ambrozie, gălbenele).61

Comisia E germană avertizează împotriva utilizării echinaceei în cazurile de tulburări autoimune, cum ar fi scleroza multiplă, lupusul și artrita reumatoidă. Aceste avertismente sunt teoretice, deoarece nu există dovezi că utilizarea echinaceei a făcut rău pe cineva cu aceste boli.

Echinaceea pare să fie sigură chiar și pentru femeile însărcinate sau care alăptează, pe baza atât a studiilor pe animale, cât și a studiilor de evaluare la femeile care utilizează echinaceea în timpul sarcinii, fără efecte nocive.62

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Preparatele cu echinaceea par să aibă un potențial scăzut de interacțiuni medicamentoase.60 În prezent, nu există rapoarte verificabile de interacțiuni medicament-plante medicinale cu orice produs de echinaceea. Teoretic, echinacea poate interfera cu medicamentele care sunt utilizate intenționat pentru a suprima sistemul imunitar. Acestea includ ciclofosporina, care este utilizată la pacienții care au avut transplant de organe pentru a preveni respingerea de către sistemul imunitar a organului transplantat.

REFERINȚE

Kim HO, Durance TD, Scaman CH, et al. Reținerea derivaților de acid cafeic în Echinacea purpurea uscată. J Agric Food Chim. 2000;48:4182-4186.

Stuart DL, Wills RB. Efectul temperaturii de uscare asupra concentrațiilor de alchilamidă și acid cichoric de Echinacea purpurea. J Agric Food Chim. 2003;51:1608-1610.

Bauer R. Standardizarea sucului exprimat de Echinacea purpurea cu referire la acid cichoric și alcamide. J Ierburi Condimente Plante medicinale. 1999;6:51-61.

Wagner H, Proksch A, Riess-Maurer I, et al. Acțiune imunostimulatoare a polizaharidelor (heteroglicanilor) din plantele superioare. Arzneimittelforschung. 1985;35:1069-1075: [germană].

Stimpel M, Proksch A, Wagner H, et al. Activarea macrofagelor și inducerea citotoxicității macrofagelor prin fracții de polizaharide purificate din planta Echinacea purpurea. Infectează Imun. 1984;46:845-849.

Luettig B, Steinmuller C, Gifford GE, et al. Activarea macrofagelor de către polizaharidul arabinogalactan izolat din culturi de celule vegetale de Echinacea purpurea. J Natl Cancer Inst. 1989;81:669-675.

Tubaro A, Tragni E, Del Negro P, et al. Activitatea antiinflamatoare a unei fracțiuni polizaharidice a Echinacea angustifolia. J Pharm Pharmacol. 1987;39:567-569.

Clifford LJ, Nair MG, Rana J, et al. Bioactivitatea alcamidelor izolate din Echinacea purpurea (L.) Moench. Fitomedicina. 2002;9:249-253.

Bauer R, Remiger P. Analiza TLC și HPLC a alchilamidelor din medicamentele cu echinaceea. Planta Med. 1989;55:367-371.

Goel V, Chang C, Slama JV și colab. Alchilamidele Echinacea purpurea stimulează funcția macrofagelor alveolare la șobolanii normali. Int Imunofarmacol. 2002;2:381-387.

Matthias A, Penman KG, Matovic NJ și colab. Biodisponibilitatea constituenților echinaceei: monostraturi de Caco-2 și farmacocinetica alchilamidelor și conjugaților acidului cafeic. Molecule. 2005;10:1242-1251.

Stoll A, Renz J, Brack A. Substanțe antibacteriene II. Izolarea și constituirea echinacozidei, o glicozidă din rădăcinile Echinacea angustifolia. Helv Chim Acta. 1950;33:1877-1893.

Bauer R, Reminger P, Alstat E. Alkamide și derivați ai acidului cafeic din rădăcinile Echinacea tennesseensis. Planta Med. 1990;56:533-534.

Neugebauer H. Constituenții Echinaceei. Pharmazie. 1949;4:137-140.

Heinzer F, Meusy JP, Chavanne M. Echinacea pallida și Echinacea purpurea. Urmărirea dezvoltării greutății și a compoziției chimice pentru primii doi ani de cultură. Proceedings of the 36th Annual Congress of the Society of Medicinal Plant Research. Freiburg, Germania, 12-16 septembrie 1988.

Schulte KE, Rucker G, Perlick J. Prezența compușilor poliacetilenici în Echinacea purpura Mnch și Echinacea angustifolia DC. Arzneimittelforschung. 1967;17:825-829: [germană].

Bauer R, Khan IA, Wagner H. Analiza TLC și HPLC a rădăcinilor de Echinacea pallida și E. angustifolia. Planta Med. 1988;54:426-430.

Roder E, Wiedenfeld H, Hille T, et al. Pyrrolizidine in Echinacea angustifolia DC, und Echinacea purpurea MOENCH- Isolierung und Analytik. Dtsch Apoth Ztg. 1984;124:2316-2318.

Vogel VJ. Medicina indiană americană. Norman, OK: University of Oklahoma Press; 1970:356-357.

Felter H. Materia eclectică medicală, farmacologie și terapie. Portland, OR: Eclectic Medical Publications; 1983:347-351.

Kuts-Cheraux AW. Naturae medicina si dispensator naturist. Yellow Springs, OH: Antioch Press; 1953.

Percival SS. Utilizarea echinaceei în medicină. Biochem Pharmacol. 2000;60:155-158.

Tragni E, Tubaro A, Melis S, et al. Dovezi din două teste clasice de iritare pentru o acțiune antiinflamatoare a unui extract natural, Echinacina B. Food Chem Toxicol. 1985;23:317-319.

Wagner H, Breau W, Willer F și colab. Inhibarea in vitro a metabolismului arahidonatului de către unele alcamide și fenoli fenilați. Planta Med. 1989;55:566-567.

Mose JR. Efectul echinacinei asupra fagocitozei și a celulelor natural killer. Med Welt. 1983;34:1463-1467: [germană].

Roesler J, Steinmuller C, Kiderlen A, et al. Aplicarea polizaharidelor purificate din culturile de celule ale plantei Echinacea purpurea la șoareci mediază protecția împotriva infecțiilor sistemice cu Listeria monocytogenes și Candida albicans. Int J Imunofarmacol. 1991;13:27-37.

Wacker A, Hilbig W. Virus-inhibition by Echinacea purpurea. Planta Med. 1978;33:89-102: [germană].

Hopp ES, Burn HF. Substanța fundamentală din nas în sănătate și infecție. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1958;67:480-490.

Voaden D, Jacobson M. Inhibitori tumorali.

Identificarea și sinteza unei hidrocarburi oncolitice din rădăcini de coniflower american. J Med Chem. 1972;15:619-623.

Turner RB, Riker DK, Gangemi JD. Ineficacitatea echinaceei pentru prevenirea răcelilor experimentale cu rinovirus. Agenți antimicrobieni Chemother. 2000;44:1708-1709.

Goel V, Lovlin R, Barton R, et al. Eficacitatea unui preparat standardizat de echinaceea (Echinilin) pentru tratamentul răcelii comune: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Clin Pharm Ther. 2004;29:75-83.

Melchart D, Linde K, Worku F, et al. Imunomodularea cu Echinacea - o revizuire sistematică a studiilor clinice controlate. Fitomedicina. 1994;1:245-254.

Barrett B, Brown R, Rakel D și colab. Echinacea pentru tratarea răcelii: un studiu randomizat. Ann Intern Med. 2010;153:769-777.

Melchart D, Linde K, Fischer P, et al. Echinaceea pentru prevenirea si tratarea racelii. Cochrane Database Syst Rev. 2000;2:CD000530.

Schoneberger D. Influența efectelor imunostimulatoare ale sucului presat din Echinacea purpurea asupra evoluției și severității răcelilor. Rezultatele unui studiu dublu-orb. Forum Imunologie. 1992;8:2-12.

Hoheisel O, Sandberg M, Bertram S, et al. Tratamentul cu Echinagard scurtează cursul răcelii comune: un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo. Eur J Clin Res. 1997;9:261-268.

Taylor JA, Weber W, Standish L, et al. Eficacitatea și siguranța echinaceei în tratarea infecțiilor tractului respirator superior la copii: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2003;290:2824-2830.

Yale SH, Liu K. Terapia cu Echinacea purpurea pentru tratamentul răcelii: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Arch Intern Med. 2004;164: 1237-1241.

Sperber SJ, Shah LP, Gilbert RD și colab. Echinacea purpurea pentru prevenirea răcelilor experimentale cu rinovirus. Clin Infect Dis. 2004;38:1367-1371.

Coeugniet EG, Kuhnast R. Candidoza recurentă: imunoterapie adjuvantă cu diferite formulări de Echinacin. Therapiewoche. 1986;36:3352-3358.

Pohl P. Despre terapia leucopeniei induse de iradiere cu Esberitox. Med Klin. 1969;64:1546-1547: [germană].

Kinkel HJ, Plate M, Tullner HU. Efectul unguentului de echinacină în vindecarea leziunilor pielii. Med Klin. 1984;79: 580-583: [germană].

Seidel K, Knobloch H. Determinarea și compararea efectelor antiflogistice ale medicamentelor antireumatice. Z Rheumaforsch. 1957;16:231-238: [germană].

Chone B, Manidakis G. Testul echinacin pentru provocarea leucocitelor în radioterapie eficientă. Dtsch Med Wochenschr. 1969;94:1406-1410: [germană].

Melchart D, Clemm C, Weber B, et al. Polizaharide izolate din culturi de celule Echinacea purpurea herba pentru a contracara efectele nedorite ale chimioterapiei - un studiu pilot. Phytother Res. 2002;16:138-142.

Echinacea Foster S. Întăritor imun al naturii. Rochester, VT: Healing Arts Press; 1991.

Schumacher A, Friedberg KD. Efectul Echinacea angustifolia asupra imunității celulare nespecifice la șoarece. Arzneimittelforschung. 1991;41:141-147: [germană].

Braunig B, Dorn M, Limburg E, et al. Echinacea purpurea radix pentru întărirea răspunsului imun în infecțiile asemănătoare gripei. Z Phytother. 1992;13:7-13.

Mengs U, Clare CB, Poiley JA. Toxicitatea Echinacea purpurea. Studii acute, subacute și de genotoxicitate. Arzneimittelforschung. 1991;41:1076-1081.

Parnham MJ. Evaluarea beneficiului-risc a sevei stoarse a coniflorului violet (Echinaea purpurea) pentru imunostimularea orală pe termen lung. Fitomedicina. 1996;3:95-102.

Giles JT, Palat III CT, Chien SH, et al. Evaluarea echinaceei pentru tratamentul răcelii comune. Farmacoterapia. 2000;20:690-697.

Freeman C, Spelman K. O evaluare critică a interacțiunilor medicamentoase cu Echinacea spp. Mol Nutr Food Res. 2008;52:789-798.

Mullins RJ, Heddle R. Reacții adverse asociate cu echinacea: experiența australiană. Ann Alergy Astm Immunol. 2002;88:42-51.

Gallo M, Koren G. Produsele pe bază de plante pot fi folosite în siguranță în timpul sarcinii? Concentrați-vă pe echinaceea. Can Fam Physician. 2001;47:1727-1728.

CAPITOLUL 87

Eleuterococ

Michael T. Murray, ND

senticosus (ginseng siberian)

Eleutherococcus sau Acanthopanax senticosus (familia: Araliaceae)

Denumiri comune: ginseng siberian, nu atingeți-mă, arbustul diavolului, ginseng eleuthero

P DESCRIERE GENERALĂ

Eleutherococcus senticosus, sau ginsengul siberian, este un arbust care crește între 5 și 8,5 metri înălțime. Lăstarii săi erecți, spinoși, de 1,5 până la 2,5 inci în diametru, sunt acoperiți cu o scoarță gri deschis sau maronie. Frunzele sunt lung pețiolate într-o configurație compusă, palmată. Cele cinci foliole sunt eliptice și fin zimțate la marginile de pe ambele părți, cu spinule împrăștiate, minuscule, de-a lungul venelor.1

Eleuthero crește abundent în părți din Rusia, Orientul Îndepărtat, Coreea, China și Japonia, la nord de latitudinea 38. Distribuția sa este mult mai mare decât cea a Panax ginseng (vezi capitolul 110).1

Rădăcina este componenta cea mai utilizată, cea mai mare concentrație de substanțe biologic active având loc toamna, chiar înainte de defoliere. Frunzele sunt de asemenea folosite medicinal, cea mai mare concentrație de substanțe biologic active având loc în iulie, chiar înainte de înflorire.

CUPRINS CAPITOLUL

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Raportul fitochimic inițial despre eleutero a fost publicat în 1965 de membrii Institutului de Substanțe Biologic Active din Vladivostok, Rusia.1 Șapte compuși, numiți eleuterozide A-G, au fost izolați dintr-o fracțiune activă fiziologic a extractului metanolic de eleutero. Conținutul total de eleuterozid al rădăcinii variază de la 0,6% la 0,9%, iar conținutul tulpinilor variază de la 0,6% la 1,5%. Raportul eleuterozidelor A-G obținute este de aproximativ 8:30:10:12:4:2:1, respectiv. Figura 87-1 ilustrează structura unui tip cheie de constituent. Tabelul 87-1, modificat din recenziile despre eleuthero, rezumă ceea ce se știe în prezent despre componentele E. senticosus.1 Este important să recunoaștem că analiza cromatografică în strat subțire a arătat că ginsenozidele caracteristice Panax sp. (Ginsenguri americane, chinezești, coreene, japoneze) nu sunt prezente în rădăcinile E. senticosus.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Plantele de ginseng, membre ale familiei Araliaceae, inclusiv E. senticosus, sunt printre cele mai vechi și apreciate dintre toate ierburile medicinale. Utilizarea lor în medicina pe bază de plante chineză datează de mai bine de 4000 de ani.1,2 Referințele din documentele antice la membrii familiei Araliaceae sunt imprecise, dând naștere unor confuzii în interpretarea modernă. Cu toate acestea, chinezii au crezut de mult timp că utilizarea regulată a eleuthero crește longevitatea, îmbunătățește sănătatea generală și apetitul și restabilește memoria.

Rușii au o istorie separată a eleuthero-ului și chiar au susținut, în ciuda unei lungi istorii de utilizare de către herbaliștii chinezi (referințele datează din 2000 î.Hr.), că „Eleutherococcus nu era cunoscut în medicina populară orientală”. Istoria rusă a eleuthero începe în 1855

când o pereche de oameni de știință ruși, CI Maximovich și LI Shrenk, au călătorit de la Sankt Petersburg până în regiunea Ussuri din Rusia, pe râul Amur. În această zonă, Maximovich a observat un desiș vast de plante neobișnuite, cu frunze asemănătoare castanului de cal și lăstari tineri asemănătoare cu ginsengul. Imposibil

FIGURA 87-1 Eleuterozid B.

TABELUL 87-1 Compuși găsiți în Eleutherococcus Senticosus

Modificat din Davydov M, Krikorian AD. Eleutherococcus senticosus (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) ca adaptogen: o privire mai atentă. J Ethnopharmacol 2000;72:345-393.

pentru a identifica planta, cei doi oameni de știință au adus mostre la Sankt Petersburg pentru clasificare. Plantei i s-a dat numele de gen Eleuthero, sau „arbust cu fructe de pădure libere”, și numele speciei de senticosus, care înseamnă „spinoasă” în latină.

Abia la mijlocul secolului al XX-lea eleuthero a fost din nou „descoperit”, când oamenii de știință ruși au început să investigheze substanțele care produc o „stare de rezistență nespecifică” în organism. Substanțele cu acest efect au fost denumite adaptogene. În 1958, Brekhman a descris un adaptogen după cum urmează1,3:

Trebuie să fie inofensiv și să provoace tulburări minime în funcțiile fiziologice ale unui organism.

Trebuie să aibă o acțiune nespecifică (adică, ar trebui să crească rezistența la influențele adverse ale unei game largi de factori fizici, chimici și biochimici).

Are de obicei o acțiune de normalizare, indiferent de direcția stării patologice (acțiune alterativă).

Cercetările lui Brekhman cu adaptogeni au început cu P. ginseng, deoarece acesta era cel mai cunoscut adaptogen natural. După ce a confirmat acțiunea adaptogenă a panaxului în studiile umane, Brekhman a început să caute o alternativă la această plantă din cauza dificultății și a cheltuielilor pentru obținerea panaxului. Inițial, toate cele șase specii de Araliaceae originare din Rusia au fost investigate, iar eleuthero s-a dovedit a fi cel mai promițător. Numeroase studii (in vivo, in vitro și studii umane) au fost efectuate de la sfârșitul anilor 1950, aproape toate în Uniunea Sovietică. Acestea nu sunt menționate aici deoarece nu sunt traduse și nu sunt disponibile pe scară largă. În schimb, sunt citate articole de recenzie și articole originale în limba engleză.1-7

FARMACOLOGIE

După cum am menționat mai devreme, o serie de studii experimentale și clinice au demonstrat că eleuthero posedă proprietăți adaptogene (adică capacitatea de a crește rezistența nespecifică a corpului la stres, oboseală și boală). Cercetările experimentale și clinice suplimentare sprijină alte aplicații terapeutice ale E. senticosus.

Activitate adaptogenă

O caracteristică importantă a unui adaptogen este capacitatea sa de a se „normaliza", indiferent de direcția patologiei. S-a descoperit că E. senticosus face următoarele în modelele experimentale:

Impiedica hipertrofia suprarenală indusă de hormonul adrenocorticotrop și atrofia suprarenală indusă de cortizon

Impiedica hipertrofia tiroidiana indusa de tiroidina si atrofia glandei tiroide indusa de 6-metiltiouracil

Reduce nivelul de glucoză din sânge în hiperglicemia alimentară și suprarenală și crește nivelul de glucoză în hipoglicemia indusă de insulină

Reduce leucocitoza indusă de administrarea parenterală a laptelui, precum și leucopenia indusă de endotoxine

Reduce eritrocitoza indusă de nitrat de cobaltos și eritropenia indusă de fenilhidrazină

Acestea sunt rezumate în Tabelul 87-2. Rezultate similare au fost obținute cu P. ginseng (vezi capitolul 110). După cum este evident din discuția despre activitățile adaptogene ale eleuthero, acesta împărtășește multe caracteristici cu P. ginseng. Pe lângă activitățile adaptogene, eleuthero, precum panaxul, s-a dovedit că face următoarele1:

Creșterea rezistenței la infecții la animale

Reduce biosinteza colesterolului hepatic

Creșterea capacității de reproducere și a numărului de spermatozoizi la tauri

Posedă activitate antioxidantă semnificativă

Stimulează sinteza ADN-ului și enzimele de reparare celulară

TABELUL 87-2 Anomalii normalizate de Eleutherococcus senticosus

ACTH, hormon adrenocorticotrop.

Controlul stresului

O altă acțiune importantă a adaptogenilor este inhibarea fazei de alarmă a reacției de stres. Eleuthero a arătat o acțiune similară cu ginseng-ul P în experimente menite să demonstreze o acțiune antialarmă. În mod specific, sa demonstrat că eleuthero crește timpul de înot al șobolanilor, reduce activarea cortexului suprarenal ca răspuns la stres (reacție în faza de alarmă) și previne involuția timică și limfatică indusă de stres.1-6.

Protecție împotriva radiațiilor

Pe lângă activitatea sa adaptogenă confirmată, eleuthero a demonstrat, de asemenea, atât acțiuni protectoare, cât și terapeutice la animalele expuse atât la radiații cu raze X unice, cât și prelungite. Într-un studiu, s-a descoperit că atât E. senticosus, cât și P ginseng dublează durata de viață a șobolanilor expuși la radiații prelungite (doze totale de 1620 până la 7000 rads). Când eleuthero a fost combinat cu antibiotice, durata de viață a șobolanilor iradiați (doza totală de 3000 rads în 60 de zile) a crescut de trei ori.

Aceste rezultate sugerează că eleuthero poate fi benefic în protejarea împotriva radiațiilor dăunătoare și ca ajutor adjuvant în terapia cu radiații în oncologie. Ultima sugestie este susținută în continuare de studiile despre eleuthero care au demonstrat o inhibare a carcinogenezei.

Inhibarea carcinogenezei

S-a demonstrat că preparatele cu eleuthero inhibă o serie de tipuri de cancer în studiile experimentale pe animale. In vitro, a crescut fagocitoza Candida albicans de către granulocite și monocite de la donatori sănătoși cu 30% până la 45%.8,9 Studiile in vitro au arătat că extractul întreg fluid etanolic de E. senticosus ar putea induce și crește producția de interleukină-1 și interleukină-6, dar nu și interleukină-2.10

P APLICAȚII CLINICE

Activitate adaptogenă la indivizi sănătoși

Un extract fluid (33% etanol) de rădăcină de E. senticosus a fost administrat la peste 2200 de subiecți umani în studiile clinice efectuate în Rusia menite să evalueze efectele „adaptogene” ale eleuthero. Datele au indicat că eleuthero a avut următoarele efecte:

Creșterea capacității oamenilor de a rezista la multe condiții fizice nefavorabile (de exemplu, căldură, zgomot, mișcare, creșterea sarcinii de lucru, exerciții fizice, decompresie)

Vigilență mentală și putere de muncă crescute

Am îmbunătățit calitatea muncii în condiții stresante și am îmbunătățit performanța atletică

Subiecții de sex masculin și feminin aveau vârste cuprinse între 19 și 72 de ani. Dozele de extract fluid (33% etanol) au variat de la 2 la 16 ml, de una până la trei ori pe zi, pentru perioade de până la 60 de zile consecutive.

Rezultatele cercetărilor din afara Rusiei au fost mixte, cu puține dovezi care să susțină că eleuthero îmbunătățește performanța fizică la sportivi.11'13

Activitate adaptogenă în statele de boală

Un extract fluid (33% etanol) de rădăcină de E. senticosus a fost administrat la peste 2200 de subiecți umani cu diferite boli, inclusiv angină, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, pielonefrită acută, diferite tipuri de nevroze, traumatisme craniocerebrale acute, boli de inimă reumatice, bronșită cronică și cancer.1

Eleuthero a părut a fi eficient în afecțiunile aterosclerotice, așa cum demonstrează capacitatea sa de a scădea nivelul crescut de colesterol seric și de protrombină, de a reduce tensiunea arterială și de a elimina simptomele anginoase la subiecții umani. Acțiunea sa asupra tensiunii arteriale a fost cu adevărat adaptogenă, deoarece s-a demonstrat că eleuthero crește și tensiunea arterială la subiecții cu hipotensiune arterială.1

Efectul său în reglarea tensiunii arteriale ar putea indica o îmbunătățire a funcției renale; s-a demonstrat că pacienții cu pielonefrită acută cărora li sa administrat extract de eleutero aveau o capacitate renală crescută, măsurată printr-o secreție crescută de roșu fenol.1

Eleuthero pare să aibă o anumită acțiune psihotropă, deoarece sa dovedit eficient în tratamentul diferitelor tulburări psihologice. Eleuthero a demonstrat constant o capacitate de a-și crește sentimentul de bunăstare, indiferent de plângerea psihologică (de exemplu, insomnie, ipohondrie, diverse nevroze). O posibilă explicație a acestui efect este echilibrul îmbunătățit al aminelor biogene, inclusiv serotonina, dopamina, norepinefrina și epinefrina, deoarece extractul de eleuthero administrat la șobolani s-a dovedit că crește conținutul de amine biogene în creier, suprarenale și urină.1

Datele sunt insuficiente pentru a evalua pe deplin acțiunea eleuthero-ului în alte stări de boală. Cu toate acestea, trebuie reținut că un adaptogen este nespecific în acțiunea sa și posedă o acțiune normalizatoare indiferent de direcția modificărilor față de normele fiziologice.

P DOZARE

Doza standard de extract fluid (33% etanol) din rădăcinile de E. senticosus utilizată în majoritatea studiilor a variat de la 2 la 4 ml (până la 16 ml), de una până la trei ori pe zi, pentru perioade de până la 60 de zile consecutive. În regimurile de dozare multiple, există de obicei un interval de 2 până la 3 săptămâni între cure.1,4

Dozele sunt după cum urmează:

Rădăcină uscată: 2 până la 4 g

Tinctură (1:5): 10 până la 20 ml

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml

Extract solid (pulbere uscată) (20:1): 100 până la 200 mg

P TOXICOLOGIE

Studiile de toxicitate la animale au demonstrat că extractele de eleutero sunt practic netoxice. Doza letală medie a extractului de etanol 33% de eleuthero este de 14,5 ml/kg la șoareci și mai mare de 20 ml/kg la șobolani. Nu a fost observată nicio toxicitate pe termen lung când a fost administrată la șobolani o doză zilnică de 5 ml/kg de extract fluid. Teratogenitatea a fost studiată la trei specii (șobolani, iepuri și nurci), fără efecte adverse observate.

În studiile clinice la om, s-a demonstrat că extractele de eleuthero (33% etanol) în intervalul de dozaj recomandat au fost bine tolerate, iar efectele secundare au fost rare. Câteva studii au găsit efecte secundare ușoare la doze mai mari (4,5 până la 6 ml de trei ori pe zi) atunci când sunt utilizate pe perioade lungi (60 de zile). Simptomele au inclus insomnie, iritabilitate, melancolie și anxietate. Dureri pericardice, dureri de cap, palpitații și creșteri ale tensiunii arteriale au fost raportate la indivizii cu boală reumatică a inimii.1 Aceste simptome s-au datorat probabil efectelor stimulatoare ușoare ale eleuthero-ului și, deși nu sunt grave, au indicat necesitatea scăderii dozei sau a permite o perioadă de eliminare, sau ambele.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Un studiu clinic la oameni sănătoși a indicat că este puțin probabil ca extractele de eleutero în dozele recomandate în general să modifice nivelurile medicamentelor dependente în principal de căile CYP2D6 sau CYP3A4 pentru eliminare. utilizarea simultană cu digoxină necesită supraveghere medicală atentă și monitorizarea regulată a nivelului de digoxină din sânge.

REFERINȚE

Ben-Hur E, Fulder S. Efectul saponinelor Panax ginseng și Eleutherococcus senticosus asupra supraviețuirii celulelor de mamifere cultivate după radiații ionizante. Am J Chin Med. 1981;9:48-56.

Windfeuer A, Mayerhofer D. Efectele preparatelor din plante asupra funcțiilor celulare în apărarea organismului. Arzneimittelforschung. 1994;44:361-366: [germană].

Wagner H, Proksch A, Riess-Maurer I, et al. Acțiune imunostimulatoare a polizaharidelor (heteroglicanilor) din plantele superioare. Arzneimittelforschung. 1985;35:1069-1075: [germană].

Steinmann GG, Esperester A, Joller P. Efectele imunofarmacologice in vitro ale extractelor de Eleutherococcus senticosus. Arzneimittelforschung. 2001;51:76-83.

Gaffney BT, Hugel HM, Rich PA. Efectele Eleutherococcus senticosus și Panax ginseng asupra indicilor hormonilor steroidieni ai stresului și a numărului de subseturi de limfocite la sportivii de anduranță. Life Sci. 2001;70:431-442.

Szolomicki J, Samochowiec L, Wojcicki J, și colab. Influența componentelor active ale Eleutherococcus senticosus asupra apărării celulare și a aptitudinii fizice la om. Phytother Res. 2000;14:30-35.

Eschbach LF, Webster MJ, Boyd JC, et al. Efectul ginsengului siberian (Eleutherococcus senticosus) asupra utilizării substratului și a performanței. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2000;10:444-451.

Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD și colab. Efectele ginsengul siberian (Eleutherococcus senticosus) asupra activității CYP2D6 și CYP3A4 la voluntari normali. Drug Metab Dispos. 2003;31:519-522.

McRae S. Niveluri serice crescute de digoxină la un pacient care ia digoxină și ginseng siberian. CMAJ. 1996;155:293-295.

Specii Ephedra

Michael T. Murray, ND și Joseph E. Pizzorno, ND

Ephedra sinica (familia: Ephedraceae)

Nume comune: efedra chinezească, Ma Huang, brad comun chinezesc

Specii înrudite:

Ephedra distachya (efedra europeană)

Ephedra trifurca sau Ephedra viridis (ceai de deșert)

Ephedra nevadensis (ceai mormon, nota de cay, canutillo, ceai de curvie, tapopote, ceai de teamster)

Ephedra americana (efedra americană)

Ephedra gerardiana (efedra pakistaneză)

P DESCRIERE GENERALĂ

Ephedra spp. sunt arbuști erecți, ramificați, care se găsesc în deșerturi sau regiuni aride din întreaga lume. Arbuștii de 1,5 până la 4 picioare cresc de obicei pe pante uscate, stâncoase sau nisipoase. Multe ramuri subțiri, galben-verzui ale efedrei au două solzi mici de frunze la fiecare nod. Conurile mature, cu semințe duble, sunt vizibile toamna.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Analiza chimică a tulpinilor și ramurilor Ephedra spp. concentrat pe conținutul lor de alcaloizi. În Ephedrea sinica, conținutul total de alcaloizi poate fi de până la 3,3%, dintre care 40% până la 90% fiind efedrina. Alcaloizii rămași sunt în primul rând pseudoefedrina și norpseudoefedrina.1,2 La E. gerardiana, conținutul de alcaloizi variază, de obicei, de la 0,8% la 1,4%, aproximativ jumătate de efedrin și jumătate de alcaloizi (de exemplu, pseudoefedrina, ^-metilefedrina, norephedrin, norephedrin sau norephedrine).

În funcție de specie, de părțile utilizate (aeriană, tulpină, frunză sau o combinație de tulpină și frunză), de recoltare și de tehnicile de extracție, conținutul de alcaloizi al produselor efedra disponibile comercial variază considerabil. Într-o serie de studii, conținutul de alcaloizi din produsele pe bază de efedra a variat de până la cinci ori, diferite mărci prezentând diferențe de la lot la lot variind de la 44% la 260%. Deși unele produse au enumerat conținutul de efedrin pe etichetă, multe nu au făcut-o. În plus față de variațiile conținutului de alcaloizi, produsele comerciale cu efedra conțineau de obicei alte substanțe botanice foarte active, inclusiv nucă de cola, guarana și sunătoare, precum și mulți contaminanți (de exemplu, metale grele).3,4

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

E. sinica a fost folosită în scopuri medicinale în China începând cu aproximativ 2800 î.Hr. Ma Huang (tulpina și ramura) a fost folosită în principal în tratamentul

răceală comună, astm, febra fânului, bronșită, edem, artrită, febră, hipotensiune arterială și urticarie.1

Chinezii credeau că efectul rădăcinii și rizomului (Ma Huanggen) este opusul tulpinii și ramurilor și au limitat utilizarea acestuia la tratamentul transpirației nocturne abundente.1 De atunci au fost izolate două principii hipotensive (efedradină A și B) din rădăcina de efedra, împreună cu un compus hipertensiv (1-tirozină betaină sau maokine).

Interesul medicinei occidentale pentru efedra a început în 1923 odată cu demonstrarea că alcaloidul izolat efedrina poseda o serie de efecte farmacologice. Efedrina a fost sintetizată în 1927 și de atunci a fost utilizată pe scară largă pentru afecțiuni clinice în care sunt dorite efecte simpatomimetice.3

După ce suplimentele alimentare care conțin efedra au fost legate de o rată ridicată de efecte secundare grave și de un număr de decese, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a interzis vânzarea suplimentelor care conțin efedra pe 12 aprilie 2004.

Cu toate acestea, această interdicție nu este lipsită de controverse (vezi secțiunea „Toxicologie”).

FARMACOLOGIE

Farmacologia efedrei se concentrează pe conținutul său de efedrină. Efedrina și pseudoefedrina au fost investigate pe scară largă și sunt utilizate pe scară largă atât în medicamentele prescrise, cât și în cele fără prescripție medicală (OTC) pentru astm, febra fânului și rinită. În 1973, peste 20 de milioane de rețete conțineau unul dintre acești alcaloizi. În 2000, efedra a fost găsită în cel puțin 200 de produse OTC și s-a estimat că în acel an au fost consumate până la două până la trei miliarde de doze în Statele Unite.

Efedrina

Acțiunea farmacologică de bază a efedrinei este aceea a unui simpatomimetic. Efedrina stimulează atât receptorii a- și Ș-adrenergici, cât și eliberarea de norepinefrină. Efedrina are multe acțiuni farmacologice cu epinefrina, deși efedrina este mult mai puțin activă. De asemenea, efedrina diferă de epinefrină prin capacitatea sa de a fi absorbită pe cale orală, durata mai lungă de acțiune și efectul său mai pronunțat asupra sistemului nervos central (SNC). Efectele efedrinei asupra SNC sunt similare cu cele ale amfetaminelor, dar, din nou, sunt mult mai puțin puternice.1-4 Figura 88-1 ilustrează structura sa chimică.

Efectele cardiovasculare ale efedrinei sunt, de asemenea, similare cu cele ale epinefrinei. Crește atât tensiunea arterială diastolică, cât și cea sistolică, debitul cardiac și ritmul cardiac, dar pentru o perioadă mai lungă (de aproximativ 10 ori). La fel ca epinefrina, efedrina crește fluxul sanguin coronarian, cerebral și muscular în detrimentul fluxului sanguin renal și splanhnic.1'5

Relaxarea mușchilor bronșici indusă de efedrina este mult mai mică decât epinefrina, dar, din nou, durata de acțiune este mult mai mare. Alți mușchi netezi, cu excepția uterului uman, sunt în general afectați de efedrina în

CH3

eu

HOCHCH2NHCH3

FIGURA 88-1 Efedrina.

în același mod (relaxare ușoară) ca epinefrina. Efedrina relaxează uterul uman, unde efectele epinefrinei sunt mai complexe.1'4

S-a demonstrat că extractele de efedra inhibă complementul in vitro și s-a descoperit că o rețetă medicinală din plante medicinale chinezești, Makyo-kanseki-to, inhibă activitatea ciclică a adenozinei monofosfatului.6,7

Principalele efecte adverse ale efedrinei sunt stimularea SNC, greața, tremururile, tahicardia și retenția urinară.1,2

Calea principală de eliminare a efedrinei este ca medicamentul nemodificat în urină. Timpul mediu de înjumătățire este de 6 ore, deși acidificarea urinei scade considerabil timpul de înjumătățire. Alcalinizarea crește timpul de înjumătățire.8,9

Pseudoefedrina

Pseudoefedrina prezintă o activitate bronhodilatatoare similară cu efedrina, dar are efecte presoare, cardiace și SNC mai slabe. Pseudoefedrina este adesea recomandată față de efedrina în tratamentul astmului cronic, deoarece are mai puține efecte secundare.

Pseudoefedrina a demonstrat, de asemenea, efecte antiinflamatorii semnificative în diferite modele experimentale.8'10 Alți alcaloizi efedra, inclusiv efedrina, au prezentat și ei activitate antiinflamatoare, deși la o potență mult mai mică. Deoarece efectul antiinflamator al pseudoefedrinei este în esență identic la șoarecii normali și suprarenale, activitatea antiinflamatoare nu este exercitată prin intermediul glandelor suprarenale. În schimb, se pare că activitatea antiinflamatoare a pseudoefedrinei și a altor alcaloizi efedra se datorează inhibării sintezei prostaglandinei E2.

Ajutor pentru pierderea în greutate

Atât în studiile pe oameni, cât și pe animale, s-a demonstrat că efedrina promovează pierderea în greutate.2,11-19 Deși efedrina a demonstrat un efect anorectic11, principalul său mecanism de promovare a scăderii în greutate pare să fie creșterea ratei metabolice a țesutului adipos.11-16 Prin urmare, efectele de reducere a greutății ale efedrei sunt cele mai semnificative la acei indivizi cu o rată metabolică scăzută. metilxantine, cofeina si teofilina, precum si aspirina,13-18,20 care potenteaza actiunea efedrinei si a altor compusi efedra.

Într-un studiu pe animale, când efedrina a fost utilizată singură, a rezultat o scădere cu 14% a greutății corporale și o scădere cu 42% a grăsimii corporale. Cu toate acestea, atunci când a fost utilizat în combinație cu cofeină sau teofilină, scăderile au fost de 25% și, respectiv, 75%.14 Cu toate acestea, atunci când cofeina sau teofilina au fost utilizate singure, nu a existat o pierdere semnificativă a greutății corporale. Motivul scăderii mai mari a greutății corporale este rata metabolică crescută și degradarea celulelor adipoase promovate de efedrin și îmbunătățite de cofeină și teofilină.

Se recomanda ca, pentru metilxantine, Camellia sinensis (ceai verde) sau extracte de Cola sp. să fie folosit mai degrabă decât cafeaua sau ceaiul negru.

Unul dintre studiile mai bine concepute privind utilizarea unei combinații de efedrină/cofeină a determinat siguranța și eficacitatea unui supliment pe bază de plante care conține Ma Huang (90 mg/zi efedrină) și nucă de cola (192 mg/zi cofeină) administrate subiecților timp de 6 luni pentru pierderea în greutate. Un total de 167 de subiecți au fost randomizați pentru a primi fie o combinație placebo, fie o combinație de efedrină/cofeină.

Subiecții au fost monitorizați în primul rând pentru modificări ale tensiunii arteriale, ale funcției inimii și ale greutății corporale. Pe lângă acești parametri, au fost studiate compoziția corpului și modificările metabolice. Rezultatele acestui studiu au demonstrat efecte benefice semnificative asupra greutății corporale, grăsimii corporale și lipidelor din sânge ale suplimentului pe bază de plante la bărbații și femeile supraponderali care erau altfel sănătoși. Tratamentul pe bază de plante versus placebo a scăzut greutatea corporală (-5,3 vs -2,6 kg), grăsimea corporală (-4,3 vs -2,7 kg) și colesterolul cu lipoproteine cu densitate joasă (-8 vs 0 mg/dL) și a crescut colesterolul cu lipoproteine cu densitate mare (+2,7 vs -0,3 mg/dL; P = 0,004). Amestecul de efedrină/cofeină a produs mici modificări ale variabilelor tensiunii arteriale (+3 până la -5 mm Hg) și a crescut ritmul cardiac (4 ± 9 bătăi/min), dar aritmiile cardiace nu au fost crescute. În comparație cu tratamentul placebo, suplimentul pe bază de plante nu a produs reacții adverse și doar efecte secundare minime în concordanță cu acțiunea stimulatoare cunoscută a efedrinei și a cofeinei (de exemplu, gură uscată, insomnie).19

p TOXICOLOGIE

Efedra poate produce în mod evident aceleași efecte secundare ca și efedrina (de exemplu, creșterea tensiunii arteriale și a ritmului cardiac, insomnie, anxietate).

Comitetul consultativ de revizuire al FDA privind medicamentele fără prescripție medicală a recomandat ca efedrina să nu fie luată de pacienții cu boli de inimă, hipertensiune arterială, boli tiroidiene, diabet sau dificultăți la urinare din cauza măririi glandei prostatei. Nici efedrina nu trebuie utilizată la pacienții tratați cu medicamente antihipertensive sau antidepresive.

Femeile însărcinate ar trebui să evite, de asemenea, utilizarea efedrei și a efedrinei. Efedrina administrată la embrioni de pui a dus la teratogenitate cardiovasculară și embriotoxicitate la doze de până la 1 pmol/ou.21 Efectul teratogen al efedrinei este potențat de cafeină.22 Probabil că această activitate a efedrinei este rezultatul producției de nitrozamine.23 alcaloizi.24,25

Un motiv cheie pentru care FDA a emis interzicerea produselor cu efedra a fost cantitatea enormă (mai mult de 2000) de rapoarte de evenimente adverse (AER) depuse la FDA legate de utilizarea suplimentelor care conțin alcaloizi efedra.26,27 Cu toate acestea, atunci când Consiliul pentru Nutriție Responsabilă a studiat AER-urile depuse la FDA, a constatat că nu conțineau informații complete. 81% dintre rapoarte nu au fost furnizate informații despre aportul zilnic total de efedra.28 Din cele 1173 de rapoarte, 121 au fost selectate pentru evaluare ulterioară. Din cele 121 de cazuri selectate, 47 au fost considerate a conține evenimente adverse grave, inclusiv 15 cazuri de accident vascular cerebral și simptome asemănătoare accidentului vascular cerebral, 13 cazuri de convulsii, 15 cazuri de stop cardiac și 2 cazuri de persoane care s-au prăbușit.

Din cele 121 de cazuri selectate, au existat 8 raportări de deces: 6 au fost cardiovasculare, 1 a avut loc într-un accident de mașină și 1 a fost un avort spontan. Dintre cele șase decese

legate de boli cardiovasculare, cinci au fost bărbați și unul femeie. Toți cei cinci bărbați care au murit din cauza problemelor cardiovasculare foloseau suplimente alimentare care conțin efedra ca îmbunătățitor al performanței atletice. În plus, patru dintre cei cinci foloseau simultan și alte produse de îmbunătățire a performanței, cum ar fi cofeina; prin urmare, decesele lor nu pot fi atribuite direct utilizării efedrei. Raportul a concluzionat că, după o examinare amplă a acestor AER, nu a fost posibil să se determine în mod concludent dacă au existat efecte toxicologice neașteptate din cauza efedrei conținute în suplimentele alimentare numai pe baza informațiilor prezentate în AER.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

După cum am menționat mai devreme, efedrina nu trebuie luată de pacienții cu boli de inimă, hipertensiune arterială, boli tiroidiene, diabet sau dificultăți la urinare din cauza măririi glandei prostatei. Nici efedrina nu trebuie utilizată la pacienții tratați cu medicamente antihipertensive sau antidepresive. Efedrina va potența alte medicamente stimulatoare/simpatomimetice și probabil va contracara antihipertensive.

REFERINȚE

Chang HM, dar PP. Farmacologia și aplicațiile materiei medicale chinezești. Philadelphia: World Scientific; 1986:1119-1124.

Abourashed EA, El-Alfy AT, Khan IA și colab. Ephedra în perspectivă - o revizuire curentă. Phytother Res. 2003;17:703-712.

Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA. Conținut versus afirmații de pe etichetă în suplimentele alimentare care conțin efedra. Am J Health Syst Pharm. 2000;57:963-969.

Haller CA, Duan M, Benowitz NL, et al. Concentrațiile de alcaloizi efedra și cofeină în suplimentele alimentare comerciale. J Anal Toxicol. 2004;28:145-151.

White LM, Gardner SF, Gurley BJ și colab. Farmacocinetica și efectele cardiovasculare ale ma-huang (Ephedra sinica) la adulții normotensivi. J Clin Pharmacol. 1997;37:116-122.

Ling M, Piddlesden SJ, Morgan BP. O componentă a plantei medicinale efedra blochează activarea în căile clasice și alternative ale complementului. Clin Exp Immunol. 1995;102:582-588.

Nikaido T, Iizuka S, Okada N, et al. Studiul prescripției medicinale chinezești pe bază de plante cu activitate inhibitoare a enzimelor. VI. Studiul makyo-kanseki-to cu adenozin 3',5'-monofosfat fosfodiesteraza ciclică. Yakugaka Zasshe. 1992;112:124-128: [Japoneză].

Wilkinson GR, Beckett AH. Metabolismul de absorbție și excreția efedrinelor la om. I. Influența pH-ului urinar și a volumului de urină. J Pharmacol Exp Ther. 1968;162:139-147.

Pickup ME, May CS, Sendagire R, et al. Farmacocinetica efedrinei după administrarea orală la astmatici care primesc tratament acut și cronic. Br J Clin Pharmacol. 1976;3:123-134.

Hikino H, Konno C, Takata H și colab. Principiul antiinflamator al plantelor efedra. Chem Pharm Bull. 1980;28: 2900-2904.

Kasahara Y, Hikino H, Tsuru S, et al. Acțiuni antiinflamatorii ale efedrinelor în inflamațiile acute. Planta Med. 1985;54:325-331.

Zarrindast MR, Hosseini-Nia, Farnoodi F. Efectul anorectic al efedrinei. Gen Pharmacol. 1987;18:559-561.

Astrup A, Madsen J, Holst JJ, et al. Efectul tratamentului cronic cu efedrina asupra utilizării substratului, a activității simpatoadrenale și a cheltuielilor în timpul termogenezei induse de glucoză la om. Metabolism. 1986;35:260-265.

Bailey CJ, Thornburn CC, Flatt PR. Efectele efedrinei și atenololului asupra dezvoltării obezității și diabetului la șoarecii ob/ob. Gen Pharmacol. 1986;17:243-246.

Dulloo AG, Miller DS. Proprietățile termogenice ale amestecurilor de efedrină/metilxantină: studii pe animale. Am J Clin Nutr. 1986;43:388-394.

Pasquali R, Cesari MP, Melchionda N,

et al. Efedrina promovează scăderea în greutate la femeile obeze cu energie redusă? Int J Obezitate. 1987;11:163-168.

Miller DS. Un studiu controlat folosind efedrina în tratamentul obezității. Int J Obezitate. 1986;10:159-160.

Dulloo AG, Miller DS. Aspirina ca promotor al termogenezei induse de efedrina: utilizare potențială în tratamentul obezității. Am J Clin Nutr. 1987;45: 564-569.

Boozer CN, Daly PA, Homel P, et al. Efedra/cofeină pe bază de plante pentru pierderea în greutate: un studiu randomizat de siguranță și eficacitate de 6 luni. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26:593-604.

Daly PA, Krieger DR, Dulloo AG și colab. Efedrina, cofeina si aspirina. Siguranța și eficacitatea în tratamentul obezității umane. Int J Obes Relat Metab Disord. 1993;17(supliment 1):S73-S78.

Kalix P. Farmacologia alcaloizilor psihoactivi din efedra și catha. J Etnofarmacol. 1991;32:201-208.

Nishikawa T, Bruyere Jr HJ, Takagi Y, et al. Teratogenitatea cardiovasculară a efedrinei la embrionii de pui. Toxicol Lett. 1985;29:59-63.

Nishikawa T, Bruyere Jr HJ, Gilbert EF și colab. Potențarea efectelor cofeinei asupra teratogenității cardiovasculare a efedrinei la embrionii de pui. Toxicol Lett. 1985;29:65-68.

Alwan SM, Al-Hindawi MK, Abdul-Rahman SK și colab. Producerea de nitrozamine din efedrina, pseudoefedrina si extracte de efedra foliata in conditii fiziologice. Cancer Lett. 1986;31:221-226.

Sever PS, Dring LG, Williams RT. Metabolismul (-)-efedrinei la om. Eur J Clin Pharmacol. 1975;9:193-198.

Soni MG, Carabin IG, Griffiths JC, et al. Siguranța efedrei: lecții învățate. Toxicol Lett. 2004;150:97-110.

Schulman S. Abordarea riscurilor potențiale asociate cu utilizarea efedra: o revizuire a eforturilor recente. Public Health Rep. 2003;118:487-492.

Consiliul pentru Nutriție Responsabilă. Evaluarea siguranței și determinarea unei limite superioare tolerabile pentru efedra. Cantox Health Sciences International. 2000: 1-169.

Specie Epilobium (Fireweed)

Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG) și Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG)

Epilobium spp. (familia: Onagraceae)

Sinonim: Chamaenerion spp.

Denumiri uzuale: iarba de foc, iarba de salcie, iarba de salcie mare (Epilobium angustifolium), trandafirul (Epilobium angustifolium), wickup (Epilobium angustifolium); iarbă de salcie cu flori mici (Epilobium parviflorum); epilobium de mlaștină (Epilobium palustre), wickop (Epilobium palustre), iarbă de salcie de mlaștină (Epilobium palustre)

P DESCRIERE GENERALĂ

Epilobium este un gen de aproximativ 200 de specii care cresc de obicei la latitudini relativ mari sau la altitudini mari.1 Această plantă perenă se găsește în toate părțile lumii. Are tulpini înalte, erecte și oarecum lemnoase, de 2 până la 7 picioare înălțime, aglomerate cu frunze lungi, înguste, alternative, care sunt de 2 până la 6 in lungime. Florile sale variază de la lavandă la roz până la carminpurpuriu, iar păstăile sale sunt lungi, înguste și pline cu semințe de pene.2 Cele mai multe specii au flori mici (de exemplu, Epilobium parviflorum, cunoscută sub numele de iarbă de salcie cu flori mici). Câteva au flori mari (de exemplu, E. angustifolium, cunoscută sub numele de iarbă de salcie mare). În ciuda utilizării termenului „salcie", nu există nicio relație între Epilobium spp. și Salix spp. (salcie).

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Părțile aeriene sunt bogate în flavonoide3 și flavonol glicozide pe bază de schelete de kaempferol, quercetină și miricetină.4 Plantele conțin taninuri complecși precum elagitanini (oenoteina A și B) și galotanini5; Ș-sitosterol; triterpene6; și acizii galic, clorogenic și elagic.7 La speciile cu flori mici, miricetina este flavonoidul predominant. Speciile cu flori mari au un model de flavonoid complet diferit, predominant izoquercitrina. Planta conține cel mai mare conținut de flavonoid miricetin 3-0-Ș-D-glucuronid la scurt timp după înflorire (Figura 89-1).

P ISTORIE ȘI UTILIZARE POPULARĂ

Fireweed a fost folosită pe scară largă ca medicament și ca aliment în multe părți ale lumii. Nativii americani îl foloseau pentru urinare cu arsură, probleme de urinare la bărbați, tuse și dureri de gât, dureri de stomac și disconfort intestinal, hemoragii intestinale, gastrită, tuberculoză și ca panaceu pentru durere.8 Era folosit ca cataplasmă pentru furuncule; abcese; carbunculi; vânătăi; răni infectate, tăieturi și răni; si alte afectiuni ale pielii. Diverse triburi eschimoși și siberieni au folosit planta și pentru a trata rănile.9 Lăstarii tineri erau consumați pe scară largă ca hrană și furaj, la fel ca rădăcinile și frunzele. Puful de semințe era folosit pentru a țese pânzele, a face ață și a aprinde focul. Fireweed este numită mjoelke în Scandinavia, o derivație a cuvântului lapte, din cauza secolelor de observații conform cărora vacile care pasc pe plantă produc mai mult lapte.

Medicii eclectici considerau iarba de foc inegalabilă ca tratament pentru problemele intestinale de vară și o foloseau și în alte tipuri de diaree, inclusiv holera infantilă și dizenteria tifoidă. E. hirsutum a fost folosit în medicina populară egipteană și europeană pentru a trata inflamația, adenomul și tumorile de prostată.11 Europenii au folosit planta și pentru a trata eczeme, seboree, alte afecțiuni ale pielii și tulburări menstruale.12 Planta a fost folosită și pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată.13

FIGURA 89-1 Quercitrin.

FARMACOLOGIE

Analiza studiilor asupra ierbei de foc este complexă, având în vedere diferențele subtile dintre specii și diferențele în acțiunile extractelor apoase și alcoolice. În general, majoritatea speciilor de fireweed par să aibă activități analgezice, antidiareice, antiinflamatorii, antimicrobiene, antineoplazice și legate de prostată.

Efect analgezic

Extractele etanolice de E. angustifolium injectate subcutanat au avut un efect analgezic slab asupra șoarecilor în testul cu placă fierbinte, în timp ce efectul său analgezic a fost mai mare decât cel al acetilsalicilatului în testul cu acid acetic.14 La șoareci, un extract de E. hirsutum a avut un efect analgezic comparabil cu morfina și diclofenac.

Efect antidiareic

Fireweed a arătat efecte antidiareice și antimotilitate semnificative într-o varietate de modele animale.16

Efect antiinflamator

Extractele apoase de E. angustifolium (40 mg/kg oral) au redus puternic eliberarea de prostaglandine și edem deprimat in vivo.17 Efectul său asupra edemului a fost echivalent cu indometacina (2 mg/kg). E. parviflorum nu a suprimat edemul și a avut aproximativ 20% din efectul asupra eliberării de prostaglandine. Miricetin-3-0-Ş-D-glucuronidul izolat a fost de 10 ori mai eficient decât indometacina la inhibarea edemului la șobolani, a fost la fel de eficient în inhibarea biosintezei prostaglandinelor și a avut un efect antiartritic legat de doză. acid nordihidroguaiaretic. A inhibat în mod dependent de doză agregarea trombocitelor în mod echivalent cu indometacina, dar, spre deosebire de indometacina, nu a indus ulcer gastric. Compusul poate fi mai sigur decât medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, deoarece previne șuntarea arahidonică care are ca rezultat formarea de leucotriene.

Efect antimicrobian

Extractele diluate din iarbă sunt antimicrobiene in vitro.20 E. angustifolium și E. rosmarinifolium au cel mai larg spectru de acțiune, inhibând bacteriile, drojdiile și ciupercile. E. angustifolium și E. hirsutum au inhibat Microsporum canis la concentrații de până la 10 mcg/mL. Într-un alt studiu, E. angustifolium nu a reușit să inhibe Aspergillus niger, dar a inhibat oarecum Candida albicans, în timp ce a inhibat puternic Staphylococcus aureus și Escherichia coli.21

Efect antitumoral

Oenoteina B, izolată din fireweed, a arătat o activitate antitumorală împotriva sarcomului 180 la șoareci și o anumită selectivitate față de celulele canceroase pulmonare și două linii de cancer de colon, dar nu a avut un efect notabil asupra liniilor de cancer de prostată testate. au fost inhibitori puternici de creștere atunci când au fost testați pe diferite linii celulare sensibile la hormoni și nesensibile la hormoni.

Efect asupra prostatei și enzimelor prostatice

Extractele din diferite specii de fireweed au inhibat aromataza in vitro.24 Această acțiune a fost atribuită în primul rând oenoteinei A și B, dar și alte flavonoide de fireweed au inhibat aromataza. Atât oenoteina A, cât și B au avut o acțiune inhibitorie considerabil mai mare asupra 5-a-reductazei in vitro decât medicamentul de referință finasterida. Extractul apos și ultrafiltratul de E. angustifolium au avut un efect antiandrogenic la șobolanii intacți, iar extractul apos a avut un efect proandrogenic la șobolanii castrați.25 Într-un alt studiu, extractele alcoolice de fireweed nu au reușit să inhibe 5-a-reductaza, în timp ce extractul apos a prezentat o inhibare semnificativă a compusului B26.

P APLICAȚII CLINICE

Nu au fost găsite studii clinice pe niciuna dintre speciile de fireweed. Acest lucru este regretabil, deoarece studiile preliminare au indicat că fireweed ar putea fi mai eficientă decât medicamente precum finasterida și indometacina, așa cum sa discutat mai devreme. Cercetarea farmacologică existentă susține utilizarea bine stabilită a fireweed în medicina tradițională ca tratament pentru tulburările de prostată și ca medicament topic în diferite afecțiuni ale pielii.

P DOZARE

Dozele pentru fireweed nu sunt bine stabilite. Fireweed se administrează în mod tradițional ca infuzie standard folosind 2 până la 3 lingurițe de plantă la 1 cană de apă clocotită, luate după cum este necesar.27 Doza recomandată pentru o tinctură apoasă/alcoolică este de 2 până la 6 ml de trei ori pe zi.

Tincturile apoase/alcoolice par a fi mai eficiente decât tincturile cu o concentrație mare de alcool.28,29 Nu există o standardizare larg acceptată pentru a asigura extracte de iarbă de foc de calitate, deși profilurile de flavonoide pot fi folosite pentru a distinge diferitele specii.

p TOXICOLOGIE

Fireweed nu are efecte toxice cunoscute, iar lipsa sa de toxicitate este subliniată de utilizarea la nivel mondial atât ca hrană, cât și ca furaj. Doza letală medie pentru extractul de etanol injectat la șoareci este de 1,4 g/kg.33

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Nu există interacțiuni medicamentoase documentate cu fireweed.

REFERINȚE

Averett JE, Kerr BJ, Raven PH. Flavonoidele Onagraceae, tribul Epilobieae: Epilobium sect. Epilobiul. Sunt J Bot. 1978;65:567-570.

Moore M. Plante medicinale din Pacific West. Santa Fe, NM: Red Crane Books; 1995:136-138.

Ducrey B, Marston A, Gohring S, et al. Inhibarea 5 alfa-reductazei și aromatazei de către elagitaninele oenoteina A și oenoteina B din speciile Epilobium. Planta Med. 1997;63:111-114.

Averett JE, Kerr BJ, Raven PH. Flavonoidele Onagraceae, tribul Epilobieae: Epilobium sect. Epilobiul. Sunt J Bot. 1978;65:567-570.

Ducrey B, Marston A, Gohring S, et al. Inhibarea 5 alfa-reductazei și aromatazei de către elagitaninele oenoteina A și oenoteina B din speciile Epilobium. Planta Med. 1997;63:111-114.

Glowniak K, Zareba S, Kozyra M, et al. P23 steroli și triterpenoizi din Epilobium sp. și alte câteva plante medicinale (poster). Eur J Pharm Sci. 1994;2:124.

Lesuisse D, Berjonneau J, Ciot C, et al. Determinarea oenoteinei B ca principiu activ de inhibare a 5-alfa-reductazei al medicinei populare Epilobium parviflorum. J Nat Prod. 1996;59:490-492.

Moerman DE. Etnobotanica nativilor americani. Portland, OR: Timber Press; 1998:212-213.

Kallman S. [Plantele sălbatice ca hrană și medicină.] Vasteras, Suedia: ICA Bokforlag; 1997:152-155: [suedez].

Felter HW, Lloyd JU. Dispensatorul american al regelui. Vol. 1. Sandy OR: Eclectic Medical Publications; 1993:711-712.

Barakat HH, Hussein SAM, Marzouk MS și colab. Metaboliți polifenolici ai Epilobium hirsutum. Phytochem. 1997;46:935-941.

Battinelli L, Tita B, Evandri MG, et al. Activitatea antimicrobiană a Epilobium spp. extracte. Farmaco. 2001;56:345-348.

Hevesi BT, Houghton PJ, Habtemariam S, et al. Efectul antioxidant și antiinflamator al Epilobium parviflorum Schreb. Phytother Res. 2009;23:719-724.

Tita B, Abdel-Haq H, Vitalone A, et al. Proprietățile analgezice ale Epilobium angustifolium, evaluate prin testul cu placă fierbinte și testul de contorsionare. Farmaco. 2001;56:341-343.

Pourmorad F, Ebrahimzadeh MA, Mahmoudi M, et al. Efectul antinociceptiv al extractului metanolic de Epilobium hirsutum. Pakistan J Biol Sci. 2007;10:2764-2767.

Vitali F, Fonte G, Saija A, et al. Inhibarea motilității și secreției intestinale prin extracte de Epilobium spp. la soareci. J Etnofarmacol. 2006;107:342-348.

Hiermann A, Juan H, Sametz W. Influența extractelor de Epilobium asupra biosintezei prostaglandinelor și edemului indus de caragenină al labei de șobolan. J Etnofarmacol. 1986;17:161-169.

Hiermann A, Schramm HW, Laufer S. Activitatea antiinflamatoare a miricetin-3-0-beta-D-glucuronidei și a compușilor înrudiți. Inflamm Res. 1998;47:421-427.

Hiermann A, Reidlinger M, Juan H, et al. [Izolarea principiului antiflogistic de Epilobium angustifolium.] Planta Med. 1991;57:357-360: [germană].

Battinelli L, Tita B, Evandri MG, et al. Activitatea antimicrobiană a Epilobium spp. extracte. Farmaco. 2001;56:345-348.

Rauha JP, Remes S, Heinonen M, et al. Efectele antimicrobiene ale extractelor de plante finlandeze care conțin flavonoide și alți compuși fenolici. Int J Food Microbiol. 2000;56:3-12.

Ducrey B, Marston A, Gohring S, et al. Inhibarea 5 alfa-reductazei și aromatazei de către elagitaninele oenoteina A și oenoteina B din speciile Epilobium. Planta Med. 1997;63:111-114.

Vitalone A, Bordi F, Baldazzi C, et al. Efect anti-proliferativ asupra unei linii celulare epiteliale prostatice (PZ-HPV-7) de către Epilobium angustifolium L. Farmaco. 2001;56:483-489.

Ducrey B, Marston A, Gohring S, et al. Inhibarea 5 alfa-reductazei și aromatazei de către elagitaninele oenoteina A și oenoteina B din speciile Epilobium. Planta Med. 1997;63:111-114.

Hiermann A, Bucar F. Studii ale extractelor de Epilobium angustifolium asupra creșterii organelor sexuale accesorii la șobolani. J Etnofarmacol. 1997;55:179-183.

Lesuisse D, Berjonneau J, Ciot C, et al. Determinarea oenoteinei B ca principiu activ de inhibare a 5-alfa-reductazei al medicinei populare Epilobium parviflorum.

J Nat Prod. 1996;59:490-492.

Moore M. Plante medicinale din Pacific West. Santa Fe, NM: Red Crane Books; 1995:136-138.

Hiermann A, Bucar F. Studii ale extractelor de Epilobium angustifolium asupra creșterii organelor sexuale accesorii la șobolani. J Etnofarmacol. 1997;55:179-183.

Lesuisse D, Berjonneau J, Ciot C, et al. Determinarea oenoteinei B ca principiu activ de inhibare a 5-alfa-reductazei al medicinei populare Epilobium parviflorum.

J Nat Prod. 1996;59:490-492.

Slacanin I, Marston A, Hostettmann K, et al. Izolarea și determinarea glicozidelor de flavonol din speciile Epilobium. J Cromatol. 1991;557:391-398.

Averett JE, Kerr BJ, Raven PH. Flavonoidele onagraceae, tribul Epilobieae: Epilobium sect. Epilobiul. Sunt J Bot. 1978;65:567-570.

Ducrey B, Marston A, Gohring S, et al. Inhibarea 5 alfa-reductazei și aromatazei de către elagitaninele oenoteina A și oenoteina B din speciile Epilobium. Planta Med. 1997;63:111-114.

Tita B, Abdel-Haq H, Vitalone A, et al. Proprietăți analgezice ale Epilobium angustifolium, evaluate prin testul cu placă fierbinte și testul de contorsionare. Farmaco. 2001;56:341-343.

Metabolismul acizilor grași

Richard S. Lord, PhD, și J. Alexander Bralley, PhD

O

Deși un număr tot mai mare de cercetări documentează importanța critică a acizilor grași pentru menținerea sănătății, alegerile alimentare comune în societatea modernă nu conduc la niveluri sau echilibre adecvate ale acestor nutrienți. Ani de asocieri negative ale grăsimilor alimentare cu caloriile, colesterolul și cancerul au dus la o atitudine publicului larg conform căreia alimentele care conțin grăsimi ar trebui pur și simplu evitate. Mulți producători de alimente au profitat de această atitudine modificând conținutul de grăsimi și etichetarea, ori de câte ori este posibil, pentru a promova alimente „sărace în grăsimi". Reclamele pentru astfel de alimente insuflă și mai mult noțiunea că grăsimea alimentară este dăunătoare. Pe fondul zgomotului asupra problemelor în mare parte greșite asociate grăsimilor alimentare, multe probleme au fost create de utilizarea pe scară largă a grăsimilor modificate de către furnizorii de alimente. Indivizii nu simt efectele abuzului de grăsimi alimentare pe termen scurt, din cauza prezenței multor mecanisme de protecție care fac amenințările pentru sănătate din cauza abuzului de grăsimi un proces insidios.

Dietele moderne de fast-food și cine ambalate tind să fie bogate în grăsimi saturate și uleiuri hidrogenate și lipsite de acizi grași esențiali (AGE). Acum știm că cantitatea și tipul de grăsime din dietă joacă un rol major în menținerea sănătății. Unii acizi grași saturați stimulează formarea colesterolului, dar majoritatea nu.

Vechiul concept de trei AGE a fost înlocuit prin recunoașterea rolurilor critice pentru acizii grași polinesaturați multipli (PUFA). Grăsimile alimentare oferă simultan principala sursă de energie celulară, controlează trecerea compușilor în și din celule, determină integritatea țesutului nervos și servesc la formarea de hormoni puternici.

Funcția hormonală esențială este mediată de unii acizi grași speciali care afectează fluxul de energie, diviziunea celulară, răspunsurile imune și multe alte controale ale corpului. Acești acizi grași critici sunt utilizați pentru a produce compuși puternici specifici țesuturilor, numiți eicosanoizi. Figura 90-1 ilustrează diferitele roluri ale acizilor grași. Acest capitol discută mai multe despre aceste funcții după ce sunt explicate unele relații de bază ale acizilor grași.

P STRUCTURA SI METABOLISMUL ACIDILOR GRAS

Aproximativ 30 de izomeri structurali și omologi ai acizilor grași apar în țesuturile umane. Ele sunt denumite în diferite moduri, inclusiv cele cu prefixe latine, cum ar fi penta- și hexa- pentru numărul de atomi de carbon. Acestea sunt denumirile chimice aprobate de Uniunea

Internațională a Chimiștilor Puri și Aplicați. Mulți au și nume comune. Deoarece denumirile comune sunt utilizate pe scară largă în rândul medicilor, ele sunt folosite aici. Tabelul 90-1 oferă un lexicon al termenilor de acizi grași.

Acizii grași care conțin numărul maxim de legături carbon-hidrogen se numesc saturați. Au un randament energetic sau caloric mai mare decât acizii grași nesaturați (UFA) corespunzători. Sunt prezente ca componente majore ale majorității alimentelor și sunt bogate în alimente manufacturate, cum ar fi batoanele de bomboane. Membrii cei mai abundenți în țesuturile umane sunt cei care au 14 (miristic), 16 (palmitic) sau 18 (stearic) atomi de carbon. Procesul de alungire poate fi repetat pentru a produce elemente care au 20, 22 și 24 de atomi de carbon.

Trei familii majore de UFA se găsesc în țesuturile umane: UFA ro-9, ro-6 și ro-3 (sau n-9, n-6 și n-3). PUFA ro-6 și ro-3 sunt definiți de poziția dublei legături cea mai apropiată de gruparea metil terminală a moleculei de acid gras. În familia ro-6, prima legătură dublă are loc între al șaselea și al șaptelea atomi de carbon de la capătul grupării metil al moleculei, în timp ce în familia ro-3, prima dublă legătură are loc între al treilea și al patrulea carbon (Figura 90-2 oferă convenții de denumire).

Seria 2 Eicosanoide (proinflamatorii) COOH

Sânge

Lipoproteinele

Dieta Sinteza Hepatică
Alungire,
Desaturare

Schema mai veche de nume 8 oferă pozițiile tuturor legăturilor duble, numărând de la carbonul carboxil sau numărul 1. Schema w profită de faptul că legăturile duble sunt întotdeauna separate de trei atomi de carbon și oferă pur și simplu lungimea totală și numărul de legături duble separate prin două puncte. Numărul de după simbolul w dă poziția primei duble legături numărând din carbonul w-1.

Acizii grași pot fi sintetizați din acetil coenzima A (CoA) derivată din carbohidrați, proteine și alte surse nonlipidice. Această cale produce acizi grași saturați, predominant acid palmitic (16:0). Acidul palmitic poate fi desaturat, formând acid palmitoleic din clasa W-7 de UFA. Acidul palmitic poate fi, de asemenea, prelungit la acid stearic (18:0) și desaturat pentru a forma acid oleic din clasa W-9. Clasele W-6 și W-3 de UFA sunt derivate din PUFA dietetice. Aceste clase pot fi mai lungi și desaturate. Cu toate acestea, niciuna dintre cele patru clase w

de UFA nu este interconvertibilă. Aceste reacții pot fi repetate în diferite combinații, oferind o gamă de UFA și saturate pentru utilizarea în funcțiile esențiale de întreținere a țesuturilor.

Enzimele desaturaze funcționează pentru a plasa legături duble în poziții de până la nouă atomi de carbon de la capătul carboxil al moleculelor. Când numărați de la celălalt capăt, poziția variază, în funcție de lungimea acidului gras. Astfel, pentru acidul stearic cu 18 atomi de carbon, o desaturază poate forma o legătură dublă nouă atomi de carbon de la capătul carboxil, care este tot nouă atomi de carbon de la capătul metil (18 - 9 = 9). Aceste diferențe devin importante deoarece tipul de hormoni eicosanoizi care se pot forma ulterior depinde de poziția primei duble legături de la capătul metil.

Geometria enzimelor desaturaze nu va permite inserarea mai departe de nouă atomi de carbon (8-9) din grupa carboxil. Astfel, acidul linoleic (LA; 8-9, 12) nu poate fi sintetizat la om. Acizii grași de diferite lungimi de lanț pot acționa ca substraturi de desaturază, precum și cei care posedă deja legături duble în alte poziții.

TABELUL 90-1 Lexiconul termenilor de acizi grași

CoA, coenzima A.

Figura 90-3 prezintă produșii 8-9 desaturazei care acționează asupra a trei acizi grași saturați.

Activitatea enzimelor desaturaze este critică pentru menținerea raportului dintre componentele saturate și nesaturate din membranele celulare. Țesutul tumoral și celulele transformate de virus au un conținut mai mare de UFA, în special acid oleic, care crește în raport cu cantitatea de acid stearic. Astfel de schimbări cresc ratele metabolice ale multor enzime dependente de lipide și sunt asociate cu o capacitate mai mare de diviziune celulară.1 Persoanele cu tumori recurente pot avea deja prea mult acid oleic în comparație cu acidul stearic, iar încurajarea unei diete bogate în ulei de măsline sau alți UFA puternic poate fi contraindicată.

În țesuturile plantelor și animalelor superioare, inserarea de legături duble are ca rezultat întotdeauna geometria cis. Expresia „ulei vegetal parțial hidrogenat” de pe etichetele alimentelor indică faptul că un ulei natural a fost modificat chimic într-un proces care transformă unele

FIGURA 90-2 Convenții de denumire pentru acizii grași nesaturați.

Saturat Mononesaturat

miristoleic (n-5)

Palmitoleic (n-7)

Oleic (n-9)

FIGURA 90-3 Formarea acizilor grași mononesaturați.

a UFA cis la forma trans. Acidul oleic este schimbat în izomerul său trans, acid elaidic, care este cel mai abundent acid gras trans din majoritatea uleiurilor hidrogenate. În metabolismul uman, grăsimile trans nesaturate se comportă similar grăsimilor saturate, ceea ce înseamnă că acumularea lor tinde să crească riscul de boli de inimă. Efectele adverse ale acizilor grași trans asupra lipoproteinelor cu densitate mare sau colesterolului lipoproteinelor cu densitate joasă sunt bine documentate în literatura de cercetare medicală.2-4

Este de asemenea suspectată interferența cu producția de eicosanoid, iar cercetările în domeniul riscurilor pentru sănătate ale acizilor grași trans se accelerează. Nivelurile de acizi grași trans din membranele celulare sunt determinate de aportul alimentar de uleiuri hidrogenate.5 O persoană care mănâncă o gogoașă la micul dejun (3,19 g acizi grași trans), o comandă mică de cartofi prăjiți la prânz (3,43 g), două lingurițe de margarină pe pâine la cină (1,24 g) și două prăjituri pentru o gustare totală (1,24 g) pentru o gustare totală de 1,24 g. acizi grași trans, suficienți pentru a anula efectele de scădere a colesterolului seric ale unei scăderi a grăsimilor saturate cu 10% din aportul total de energie.6

PUFA dietetice sunt compuse în mare parte din familia o.)-6 (de exemplu, acidul linolenic [LA]), care este abundent în uleiurile de semințe vegetale, și din familia m-3 (de exemplu, acidul a-linolenic [ALA]), care este bogat în frunze de legume, semințe de in, nuci, canola și modest în uleiul de soia. Atunci când dieta furnizează LA și ALA adecvate, acestea pot fi utilizate pentru a forma ceilalți membri din clasele lor prin reacții de desaturare și alungire.

Enzima 6-6 desaturază acționează ca o poartă de intrare pentru fluxul de acizi grași prin calea de desaturare și alungire. Deși poate acționa asupra oricărui acid gras cu lanț lung, afinitatea de legare a substratului crește foarte mult odată cu numărul de legături duble deja

TABELUL 90-2 Familii de acizi grași polinesaturați

prezent. Astfel, 18:3 leagă mai puternic decât 18:2, care leagă mai puternic decât 18:1. Rezultatul este că ALA este rapid transformat în acid eicosapentaenoic (EPA), în timp ce acidul oleic este transformat lent în 20:3 o.)9 în prezența unor cantități apreciabile fie de LA, fie de ALA. Când cei doi EFA sunt absenți, totuși, se acumulează 20:3o.)9 deoarece

desaturaza este liberă să acționeze asupra acidului oleic. Elevated 20:3m9 (Mead sau acid eicosatrienoic) este un marker care poate fi utilizat pentru a detecta deficitul de EFA.

Enzima 6-6 desaturază necesită un ion de zinc pentru activitate. Din acest motiv, suplimentarea unui pacient cu surse de LA și ALA nu face nimic bine dacă este prezentă deficiența de zinc. Modificările în creșterea corpului, greutatea organelor și concentrațiile de lipide din plasmă și ficat produse de deficiența de zinc sunt inversate prin adăugarea de ulei de primulă bogat în acid y-linoleic (GLA), dar nu ulei de șofrăn bogat în LA, arătând rolul zincului în enzima 6-6 desaturază. acizi grași, toți care concurează pentru locul de legare a enzimelor și produc produse care au o importanță mai mică pentru celulă.

PUFA influențează sănătatea datorită conversiei lor în compuși, numiți colectiv eicosanoizi, care posedă activități biologice extrem de puternice. Funcțiile lor de reglare a scurgerii vaselor de sânge, acumularea de lipide, inflamația și comportamentul celulelor imune sunt relevante pentru inițierea și progresul bolilor cardiovasculare.9 Acești compuși, la rândul lor, sunt utilizați pentru a amplifica și echilibra semnalele către organe, sistemul de coagulare a sângelui și sistemul imunitar.

Producția de hormoni eicosanoizi este prezentată în Figura 90-4. Compușii de bază sunt dihomogammalinolenic (DGLA), acid arahidonic (AA) și EPA, iar calea utilizează aceeași enzimă ciclooxigenază pentru toate cele trei serii de produse. Concentrațiile relative ale celor trei acizi grași prezenți în fosfolipidele membranelor celulare în care sunt produși hormonii determină ce produs va predomina, datorită competiției de substrat pentru situsul activ, așa cum este prezentat în Figura 90-4. Într-o manieră similară, enzima lipoxigenază inițiază secvența de reacții care conduc la formarea leucotrienelor. Seria 2 care este derivată din AA este de departe cea mai proinflamatoare. Efectele GLA și DGLA asupra artritei reumatoide și a multor alte boli inflamatorii sunt mediate prin acest mecanism. Deoarece aportul alimentar este un determinant primar al acizilor grași care intră în această cale, există o legătură directă între echilibrul grăsimilor specifice din dietă și răspunsurile inflamatorii și alte procese locale de control. Menținerea sănătății pe termen lung depinde în mare măsură de echilibrul adecvat al acizilor grași din dietă.

Nu mai este adecvat să se recomande pur și simplu înlocuirea grăsimilor saturate cu PUFA. Este necesar un aport echilibrat de acizi grași n-3 și n-6, nu doar un raport ridicat PUFA-saturați, pentru

controlul optim al fiecărui țesut din organism.10 Capitolul 14 discută interpretarea testării acizilor grași și a intervențiilor clinice.

eu

-* CONTROLUL APORTĂRII DE ACID GRAS

ȘI DISTRIBUȚIE

Acizii grași sunt prezenți în dietă sub formă de trigliceride în grăsimi solide sau uleiuri lichide și ca fosfatide în membranele celulare ale alimentelor integrale. Ele sunt rareori prezente în natură ca acizi grași liberi. Tabelul 90-3 enumeră sursele alimentare ale acizilor grași mai abundenți. Alimentele conțin întotdeauna amestecuri complexe de acizi grași cu îmbogățirea oricărui acid gras care rareori depășește 70%.

Grăsimile ingerate sunt dispersate și digerate prin acțiunea acizilor biliari și a enzimelor lipază. Ele trec în enterocite împreună cu colesterolul, unde sunt asociate cu proteine, devenind particule numite chilomicroni. Acestea sunt trecute în sistemul limfatic pentru a curge direct prin inimă în circulația sistemică. Enzimele din pereții celulelor capilare determină transferul de acizi grași din chilomicroni, care se reduc mult în dimensiune și revin pentru absorbție de către ficat ca rămășițe de chilomicroni. Prin acest proces, acizii grași din alimente devin direct încorporați în membranele tuturor țesuturilor.

Datorită funcțiilor critice de susținere a vieții în formarea membranelor celulare și furnizarea surselor de energie și a controlului hormonal, mai multe mecanisme asigură că furnizarea de acizi grași va fi continuă, chiar și la intervale scurte între mese. În stare de post, acizii grași sunt fie produși din carbohidrați sau proteine, fie mobilizați din depozitele adipoase. Ficatul se ocupă de rolul de depozit de aprovizionare formând o altă clasă de particule lipidice-proteice numite lipoproteine cu densitate foarte mică. Aceste particule furnizează acizi grași și colesterol către țesuturi prin mecanisme similare cu cele ale chilomicronilor, cu excepția faptului că particulele de lipoproteine cu densitate joasă rămase sunt absorbite în total prin legarea de situsurile receptorilor de pe suprafața celulelor. Asigurând un aport constant de acizi grași, organismul controlează unul dintre cele mai critice materiale pentru îndeplinirea diferitelor funcții de susținere a vieții de creștere și reparare.

Efectul dietelor cu conținut scăzut de grăsimi

O persoană care urmează o dietă săracă în grăsimi și bogată în carbohidrați utilizează în mod extensiv calea de sinteză a acizilor grași. După cum se arată în Figura 90-5, această cale necesită citrat pentru a părăsi mitocondriile pentru a genera malonil CoA. Concentrațiile mari rezultate de malonil CoA inhibă activitatea enzimei care este poarta de intrare către oxidarea acizilor grași. Din acest motiv, dietele foarte sărace în grăsimi nu duc la pierderea în greutate atât de repede pe cât ne-am putea aștepta. Arderea excesului de grăsime este de fapt inhibată de aportul ridicat de carbohidrați. În

TABELUL 90-3 Surse alimentare de acizi grași saturati cu lant mediu și lung cu număr par

Grăsimi sau proteine din
carbohidrați

| Stearic (lungime de 18 atomi de carbon) |

FIGURA 90-5 Conversia carbohidraților în grăsimi; inhibarea oxidării acizilor grași.

persoanele cu grăsime corporală scăzută și masă slabă bună, aportul ridicat de carbohidrați scutește utilizarea acizilor grași. La indivizii mai sedentari, cu rate mai scăzute de oxidare a acizilor grași, acizii grași cu lanț mediu care altfel sunt folosiți atât de repede pentru energie se pot acumula peste nivelurile normale în membrane.

Mulți alți factori influențează rata de oxidare a acizilor grași. Oxidarea acizilor grași crescută dramatic are loc în foamete și diabet zaharat, cu producția de cantități mari de corpi cetonici care se acumulează pentru a da starea cetoacidotică. Deficitul de carnitină are ca rezultat afectarea oxidării acizilor grași și eșecul gluconeogenezei, ducând la hipoglicemie.

P ACIZI GRASI SI BOLI UMANE

Cuantificarea celor aproximativ 30 de acizi grași prezenți în țesuturile umane este acum disponibilă în mod obișnuit. Atât deficiențele, cât și excesele de acizi grași individuali duc la probleme metabolice. O scurtă discuție despre câteva afecțiuni extrem de relevante afectate de aportul de acizi grași este prezentată aici (a se vedea capitolul 14 pentru discuții suplimentare despre dezechilibrele specifice de acizi grași). Tabelul 90-4 enumeră semnele și simptomele tipice ale anomaliilor acizilor grași, iar Tabelul 90-5 prezintă câteva aplicații clinice bine documentate ale acizilor grași suplimentari.

TABELUL 90-4 Semne și simptome asociate cu anomaliile acizilor grași

DGLA, acid dihomogammalinolenic; FA, acizi grași; GLA, acid y-linolenic; Mn, magneziu; PUFA, acid gras polinesaturat; Se, seleniu; Zn, zinc.

TABELUL 90-5 Utilizarea clinică a acidului y-linolenic și acidului a-linolenic

X, răspuns moderat; XX, răspuns clinic puternic.

Tulburări de dezvoltare

Acidul docosahexaenoic (DHA) PUFA cu lanț foarte lung are un rol special în formarea sistemului nervos în curs de dezvoltare.11,12 Copiii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție au concentrații mai scăzute de acizi grași cheie în plasmă și în celulele roșii din sânge.13 Sugarii prematuri lipsiți de EFA în timpul sarcinii târzii sunt susceptibili de a avea o dezvoltare normală, în special dacă nu au probleme vizuale. completat.14

Boli de inima

Asistăm acum la apariția efectelor adverse din încurajarea de zeci de ani a consumului de uleiuri hidrogenate sub formă de margarine și multe alte alimente cu conținut mai scăzut de grăsimi hidrogenate. Până la sfârșitul anilor 1960, grăsimile vegetale procesate au înlocuit grăsimile animale în alimentația majorității oamenilor din țările industrializate, din cauza costurilor mai mici și a presupuselor beneficii pentru sănătate. Nivelurile tisulare crescute ale acizilor grași trans din uleiurile hidrogenate este în mod clar un factor în etiologia bolilor de inimă.15,16 Acizii grași palmitici mai mari și mai mici ro-3 din ser sunt corelați cu o incidență mai mare a bolii coronariene la bărbații de vârstă mijlocie cu risc crescut de boli cardiovasculare. speranta si o scadere cu 70% a bolilor de inima intr-o populatie de studiu.18

Cancer

Datorită rolului esențial în tumorigeneză a factorilor de recunoaștere celulă-celulă și a funcțiilor asociate membranei care controlează acest proces, modificările compoziției de acizi grași a membranelor celulare semnalează activitatea tumorii. Țesutul tumoral și celulele transformate de virus au un conținut mai mare de UFA, în special acid oleic, care crește în raport cu cantitatea de acid stearic. Astfel de schimbări cresc ratele metabolice ale multor enzime dependente de lipide și sunt asociate cu o capacitate mai mare de diviziune celulară.19 Schimbările în aportul alimentar de acizi grași determină modificări ale răspunsului imunitar, inclusiv activitatea antitumorală.20

Tulburări neurologice

Leucodistrofia suprarenală și afecțiunile asociate sunt asociate cu acumularea în membranele tecii nervoase a acizilor grași cu o lungime mai mare de 20 de atomi de carbon.21 Această situație poate fi agravată de lipsa suficiente de PUFA cu lanț lung (C16-C20). Indicatorul pentru această situație este suma acizilor grași cu lungimea pară de 22-26 de atomi de carbon din eritrocite sau plasmă.

Creierul are un conținut ridicat de lipide, iar compoziția acizilor grași este unică prin conținutul ridicat de PUFA cu lanț foarte lung, în special DHA. Dovezi puternice sugerează o relație între nivelurile epuizate de DHA în depresia postpartum și alte forme de depresie.22 Aceste rezultate au condus la accelerarea studiilor privind aplicarea clinică adecvată a terapiilor cu acizi grași esențiali la pacienții cu depresie22-25.

REFERINȚE

Wood CB, Habib NA, Apostolov K, et al. Reducerea raportului de acid stearic la acid oleic în neoplasmele hepatice maligne umane. Eur J Surg Oncol. 1985;11:347-348.

Mensink RP, Zock PL, Katan MB și colab. Efectul acizilor grași cis și trans din dietă asupra nivelurilor serice de lipoproteine[a] la oameni. J Lipid Res. 1992;33:1493-1501.

Longnecker M. Acizii grași trans din margarină și alte alimente cresc riscul de boală coronariană? Epidemiologie. 1993;4:492-495.

Lichenstein A. Acizi grași trans, lipide din sânge și risc cardiovascular. Unde stăm? Nutr Rev. 1993;51:340-343.

Pettersen J, Opstvedt J. Compoziția acizilor grași a lipidelor creierului și a altor organe la purceii care alăptează. Lipidele. 1992;27:761-769.

Litin L, Sacks F. Conținutul de acizi grași trans al alimentelor comune. N Engl J Med. 1993; 329:1969-1970.

Gebauer SK, Psota TL, Harris WS, et al. Recomandări alimentare cu acizi grași N-3 și surse alimentare pentru a obține beneficii esențiale și cardiovasculare. Am J Clin Nutr. 2006 iunie;83(Suppl 6):S1526-S1535.

Huang YS, Cunnane SC, Horrobin DF și colab. Majoritatea efectelor biologice ale deficitului de zinc sunt corectate de acidul gamma-linolenic, (18:3 omega 6), dar nu de acidul linoleic (18:2 omega 6). Ateroscleroza. 1982;41:193-207.

Stamler J. Factori de risc legate de nutriție pentru bolile aterosclerotice—starea actuală. Prog Biochem Pharmacol. 1983;19:245-308.

Horrobin DF, ed. Utilizări clinice ale acizilor grași esențiali. Montreal: Eden Press; 1981.

Green P, Glozman S, Kamensky B, et al. Modificări ale dezvoltării lipidelor și acizilor grași din creierul de șobolan. Acumularea prenatală preferențială a acidului docosahexaenoic. J Lipid Res. 1999;40:960-966.

Farkas K, Noble RC, Speake BK. Modificări de dezvoltare în nivelurile speciilor moleculare de triacilglicerol care conțin acid docosahexaenoic în țesutul adipos al embrionului de pui. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol. 1996;115:1-6.

Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL și colab. Metabolismul acizilor grași esențiali la băieții cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție. Am J Clin Nutr. 1995;62: 761-768.

Innis SM. Necesarul de acizi grași N-3 al nou-născutului. Lipidele. 1992;27:879-887.

Ascherio A, Katan MB, Zock PL și colab. Acizi grași trans și boli coronariene. N Engl J Med. 1999;340: 1994-1998.

Nelson GJ. Grăsimi alimentare, acizi grași trans și risc de boală coronariană. Nutr Rev. 1998;56:250-252.

Simon JA, Fong J, Bernert JT, et al. Acizii grași serici și riscul de accident vascular cerebral. Accident vascular cerebral. 1995;26:778-782.

Renaud S, de Lorgeril M, Delaye J, et al. Dieta cretană mediteraneană pentru prevenirea bolilor coronariene. Am J Clin Nutr. 1995;61:S360-S376.

Wood CB, Habib NA, Apostolov K, et al. Reducerea raportului de acid stearic la acid oleic în neoplasmele hepatice maligne umane. Eur J Surg Oncol. 1985;11:347-348.

Erikson KL, Hubbard NE, Chakrabarti R. Modularea transducției semnalului în macrofage prin acizi grași dietetici. J Nutr. 1995;125:S1683-S1686.

van Geel BM, Assies J, Haverkort EB, et al. Progresia anomaliilor în adrenomieloneuropatie și adrenoleucodistrofia legată de X asimptomatică neurologic, în ciuda tratamentului cu „ulei lui Lorenzo". J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 1999;67:290-299.

Mischoulon D, Fava M. Acid docosahexanoic și acizi grași omega-3 în depresie. Psihiatru Clin North Am. 2000;23: 785-794.

Locke CA, Stoll AL. Acizi grași Omega-3 în depresia majoră. Dieta World Rev Nutr. 2001;89:173-185.

Anonim. Acizi grași Omega-3 în tratamentul depresiei. Harv Ment Health Lett. 2001;18:4-5.

Stoll AL, Damico KE, Daly BP și colab. Considerații metodologice în studiile clinice ale acizilor grași omega 3 în depresia majoră și tulburarea bipolară. Dieta World Rev Nutr. 2001;88:58-67.

w

Uleiuri de pește (acizi grași Omega-3, acid docosahexaenoic, acid eicosapentaenoic, pește dietetic, și uleiuri de pește)

Joseph E. Pizzorno, ND, Cristiana Paul, MS Nutritian și Alexander G. Schauss, PhD, FACN

P INTRODUCERE

Literal, mii de studii epidemiologice, observaționale, experimentale și controlate randomizate au fost publicate cu privire la efectele acizilor grași ro-3 din pește și ulei de pește asupra sănătății umane. Beneficiul acestor acizi grași se extinde la un număr extraordinar de boli cronice și la multe sisteme fiziologice și rezultate de sănătate, probabil din cauza mecanismelor celulare și fiziologice de acțiune. Uleiul de pește este bine stabilit ca antiinflamator, poate unul dintre cele mai critice, deoarece furnizează elementele de bază

pentru faza de rezoluție naturală a inflamației, afectează în mod favorabil expresia genetică a receptorilor nucleari și a factorilor de transcripție nucleari legați de inflamație și transferă producția de prostaglandine și leucotriene către mediatori mai puțin inflamatori. Uleiul de pește, de asemenea, modulează structurile membranei celulare, inclusiv fluiditatea acestora, care afectează funcția proteinelor, permeabilitatea ionilor, activitatea proteinelor asociate membranei și căile de semnalizare cu alte celule și organele intracelulare. În loc să trateze o țintă specifică, uleiul de pește modulează o varietate de căi celulare pentru a îmbunătăți funcția și a reduce inflamația, oferindu-i beneficii multisistem pe bază de amplă. Cercetările recente au ajutat la clarificarea persoanelor care au mai multe șanse de a beneficia de ulei de pește, precum și la o dozare mai optimă.

Dovezile științifice inițiale ale beneficiilor uleiului de pește au apărut pentru prima dată la sfârșitul anilor 1970, când s-a susținut că consumul de ulei de pește în rândul eschimosilor din Groenlanda și al altor populații care mănâncă pește ar putea avea un efect protector pe viață împotriva bolii coronariene (CHD). Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI)-Prevenzione Trial și Lyon Diet Heart Study,6-8 au susținut dovezile observaționale de la aceste populații indigene și au demonstrat că, prin creșterea aportului alimentar de acizi grași ro-3, a avut loc o scădere semnificativă a bolii cardiace ischemice. Mai recent, studiul Japan Eicosapentaenoic Acid (EPA) Lipid Intervention Study (JELIS) a randomizat aproape 20.000 de persoane fie la o statină, fie la o statină plus EPA și a constatat o reducere cu 19% a evenimentelor coronariene majore la pacienții care utilizează suplimentar EPA, precum și o reducere semnificativă a accidentului vascular cerebral29. riscul de mortalitate generală la indivizii cu niveluri sanguine mai mari de EPA și acid docosahexaenoic (DHA).11 Acest ultim studiu este deosebit de important, deoarece a sugerat că avem un biomarker pentru evaluarea riscului, unul care poate evita unele dintre prejudecățile inerente chestionarelor de frecvență alimentară, variabilitatea produselor din ulei de pește etc.

Aceste studii și multe altele au avut un efect profund asupra percepției factorilor de decizie în domeniul sănătății publice cu privire la importanța peștelui și a uleiului de pește pentru sănătatea umană. De exemplu, la 8 februarie 2002, Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) a anunțat că va permite afirmația „consumul de acizi grași omega-3 poate reduce riscul de CHD” să apară pe etichetele suplimentelor de acizi grași ro-3 care conțin un nivel de doză de DHA și EPA de până la 2000 mg/zi. Decizia FDA de a permite o astfel de afirmație este semnificativă și oportună, în sensul că, până în 2000, un milion de americani au fost raportați că aveau atacuri de cord anual. Pe baza acestor studii și a altor câteva studii, se estimează că această schimbare a dietei ar putea salva anual cel puțin 150.000 de oameni de atacuri de cord fatale.

În 2002, Asociația Americană a Inimii (AHA) a lansat un document de poziție care susține consumul de pește gras de două ori pe săptămână în rândul celor fără inimă.

TABELUL 91-1 Concentrația relativă a acizilor grași din uleiurile de pește și mercurul (Hg) în peștele respectiv

Date de la Kinsella JE, Lokesh B, Stone RA. Acizi grași polinesaturați n-3 dietetici și ameliorarea bolilor cardiovasculare: mecanisme posibile. Am J Clin Nutr. 1990 iulie;52(1):1-28.

Agenția pentru Standarde Alimentare. Sfaturi de pește gras: răspuns la întrebările tale. www.food.gov.uk/news/newsarchive/2004/jun/oilyfishfaq. Accesat 7/7/2005.

Mercur de la FDA. http://www.fda.gov/food/foodsafety/product-specificinformation/seafood/foodbornepathogenscontaminants/methylmercury/ucm115644.htm. Accesat 30.8.11. PUFA, acizi grași polinesaturați; nemăsurată.

boala și cel puțin 1 g/zi de EPA/DHA printre cei cu boală coronariană (CAD) stabilită.18 Aceasta marchează prima dată când AHA a recomandat un supliment nutrițional pentru prevenirea CAD.

Deși este cel mai clar stabilit pentru prevenirea și tratamentul bolilor cardiovasculare, beneficiul uleiului de pește alimentar și al suplimentelor cu ulei de pește se extinde mult mai larg la alte afecțiuni, inclusiv afecțiunile autoimune, inflamatorii, neurologice, gastrointestinale și respiratorii. De exemplu, EPA și DHA găsite în uleiul de pește au demonstrat în diferite studii că reduc durerea din artrita reumatoidă (RA), crampele menstruale prin scăderea inflamației, riscul de naștere prematură în timpul sarcinii și greutatea scăzută la naștere. Efecte benefice au fost raportate, de asemenea, în tratamentul sau managementul tulburării bipolare (maniaco-depresive), depresiei ușoare până la moderate, bolii Raynaud, lupus eritematos sistemic (LES), nefropatie cu imunoglobuline A (IgA), sindrom de oboseală cronică, boala intestinului iritabil, piatră psoriazică renală, fibroză și cancer renal. În plus, DHA s-a dovedit a fi important pentru neurogeneza sinapselor neuronale și dezvoltarea sănătoasă a ochilor la fetuși și sugari. Poate cel mai important, uleiul de pește are potențialul de a îmbunătăți funcția fiziologică generală și bunăstarea, nu pentru că vizează o anumită anomalie, ci pentru că reduce inflamația sistemică și susține funcția celulară optimă.

P DESCRIERE

Viața marina este în general bogată în doi acizi grași W-3 (numiți și acizi grași n-3), EPA și DHA, care intră în lanțul trofic prin fitoplancton. Acești acizi grași cu lanț lung și foarte polinesaturați (PUFA) conțin, respectiv, 20 și 22 de atomi de carbon și 5 și 6 legături duble, denumite și PUFA 20:5n-3 și PUFA 22:6n-3. PUFA 20:5n-3 și PUFA 22:6n-3 sunt abundente în crustacee, mamifere marine și pești, de aceea, dieta eschimoșilor din Groenlanda este bogată în EPA și DHA. Prin comparație, nivelurile de EPA și DHA sunt scăzute sau absente la animalele terestre domestice, în parte pentru că mamiferelor le lipsesc enzimele necesare pentru a insera o legătură dublă în poziția n-6 sau n-3. Astfel, acidul linoleic și acidul a-linolenic (ALA), bogate într-un număr de uleiuri vegetale, sunt acizi grași esențiali și, încet,

cu variații genetice semnificative, sunt convertiți enzimatic în EPA și DHA. Uleiul de pește din hering, ficat de cod, somon sălbatic, macrou și sardine este deosebit de bogat în acizi grași W-3 care conțin EPA și DHA. Tabelul 91-119 enumeră concentrația relativă a acizilor grași la diferite specii de pești comune.

Habitatul în care cresc peștii are un impact major asupra compoziției lor de acizi grași.20 În sălbăticie, peștii consumă surse de hrană care conțin niveluri ridicate de ALA (18:3n-3). Peștii crescuți în „ferme de pește" merită menționați. S-a raportat că somonul crescut în fermele piscicole primește o dietă constantă de pigment sintetic pentru a le oferi o nuanță bogată de roz; altfel, ar fi neapetisant, având în vedere aspectul lor destul de morbid, gri pal. În mediul oceanic natural, fitoplanctonul, care este bogat în EPA și DHA, formează baza lanțului trofic al somonului și contribuie la culoarea sa roz. Alimentele comerciale din pește conțin mai puțin DHA și EPA și, prin urmare, concentrații mai mici de acizi grași W-3. Studiile au arătat că peștii sălbatici au concentrații mai mari de acizi grași W-3 decât peștii de mare și/sau de cultură crescuți în fermele piscicole și hrăniți cu furaje comerciale care sunt lipsite de EPA și DHA. li se dă și făină de pește ca sursă de hrană.22,23

Pentru persoanele care nu consumă sau nu pot consuma fructe de mare, alimente precum tofu, uleiul de canola, uleiul de coacăze negre, uleiul de in (cea mai bună sursă non-pește), nucile și boabele de soia sunt surse importante de ALA (18:3n-3). Cu toate acestea, uleiurile și alimentele derivate din soia și majoritatea nucilor conțin cantități mari de acizi grași W-6 care pot reduce unele dintre beneficiile terapeutice ale acizilor grași W-3, așa că se recomandă găsirea unui echilibru prudent între acizii grași W-3 și W-6. În plus, o analiză a indicat că o creștere dramatică de 1000 de ori a consumului de ulei de soia în ultimul secol a crescut aportul de ALA, dar a fost compensată de creșterea acidului linoleic și, prin urmare, probabil să scadă nivelurile tisulare de EPA și DHA. laptele și celulele sanguine.25 Din fericire, DHA și EPA suplimentare derivate din alge sunt acum disponibile pentru cei care doresc să evite consumul de pește.26

Necesarul dietetic

Primul caz suspect de deficiență de acizi grași W-3 la om nu a fost raportat până în 1988, iar aportul optim de acizi grași W-3, atât pe bază de plante, cât și pe bază de marin, nu este încă bine stabilit27. acid arahidonic (AA), deși a stabilit AI pentru ro-3 cu lanț scurt (ALA de 1,1 g pentru femei și 1,6 g pentru bărbați). Există mai mulți factori care complică stabilirea unor cerințe alimentare clare și câteva linii de dovezi care oferă unele îndrumări. Aportul evolutiv de acizi grași ro-3 ALA și EPA+DHA estimat de Kuipers și colab.27a sugerează o valoare probabilă de 9 g/zi (interval 8,7 până la 9,3 g) de ALA și 3,9 g/zi (interval 0,8 până la 9,7 g) de EPA+DHA pe 2000 Kcal/zi.

Unul dintre factorii implicați este aportul proporțional de acizi grași ro-6 cu acizii grași ro-3. Se pare că raportul dintre aceste două tipuri de acizi grași, precum și aportul lor total, este important în determinarea rezultatelor sănătății și o schimbare a ambelor variabile a avut loc în dietele occidentale în ultimii 150 de ani. În prezent, raportul dintre acizii grași n-6:n-3 într-o dietă tipică occidentală este de 15 până la 20:1, în timp ce la animalele sălbatice,

precum și la oameni de-a lungul celei mai mari istorii evoluției, acesta a fost de aproximativ 1:1,28. derivat din AA (vs n-3 acizi) pentru a favoriza o stare fiziologică mai inflamatorie, protrombotică, proagregativă, provasoconstrictivă și proliferativă. Raportul n-6:n-3 s-a dovedit a fi important nu numai pentru patogeneza bolilor cardiovasculare, ci și în cancerul, bolile inflamatorii și autoimune, precum și în funcția creierului.29

Un exemplu care evidențiază importanța raportului dintre uleiuri a fost demonstrat într-un studiu pe peste 400 de bărbați sănătoși și 450 de femei sănătoase. Cercetătorii au descoperit că numai la aporturile mari de n-6 aporturile de DHA și EPA au fost invers asociate cu unii markeri ai inflamației, iar o combinație a ambilor a fost asociată cu cea mai scăzută inflamație. (Shanghai Women's Health Study), în care aportul relativ a fost mai important pentru riscul de cancer de sân decât aportul total.32 Cu alte cuvinte, consecința aportului scăzut de n-3 este deosebit de importantă având în vedere un fundal de aport ridicat de n-6.

Un alt factor care contribuie poate fi variațiile activității enzimelor implicate în sinteza eicosanoidului. De exemplu, există o anumită conversie de la ALA la EPA și DHA, dar această conversie este destul de limitată și are variații interindividuale semnificative.33 Această conversie de la ALA este estimată a fi de aproximativ 5% pentru EPA și mai puțin de 0,5% pentru DHA, deși enzimele desaturaze implicate sunt influențate de fumat, sex, vârstă, grăsimi trans și acizi grași n-6 din acizi. De exemplu, un studiu recent a constatat că, în ciuda diferențelor mari în aportul de acizi grași n-3 între cei care mănâncă pește și cei care nu mănâncă pește, nivelurile plasmatice au fost mult mai apropiate decât se aștepta, probabil din cauza conversiei crescute.34 De asemenea, este importantă variabilitatea individuală a activității enzimelor implicate în medierea efectelor fiziologice ale uleiului de pește. De exemplu, variantele genei 5-lipoxigenazei (ALOX5) par să modifice efectele uleiului de pește asupra riscului cardiovascular, la fel ca și polimorfismele receptorului-a activat cu proliferarea peroxizomilor (PPAR-a)35-37.

În ciuda acestor limitări, majoritatea recomandărilor sugerează un aport total dorit de DHA și EPA de aproximativ 0,5 până la 1 g/zi ca terapie preventivă, cu doze mai mari indicate pentru tratarea unor afecțiuni specifice. Un raport de 2:1 până la 1:2 EPA/DHA este adesea recomandat, în funcție de obiectivele terapeutice. De exemplu, Comitetul Tehnic pentru Lipidele Dietetice al Institutului Internațional de Științe ale Vieții (America de Nord) sugerează un aport între 250 și 500 mg DHA+EPA pe zi pentru prevenirea CAD. În prezent, chiar și o țintă de 500 mg ar necesita cel puțin o triplare a aportului curent în majoritatea țărilor occidentale.38

Deoarece concentrația de EPA și DHA din pește poate varia în funcție de mediul de creștere, suplimentele cu ulei de pește pot oferi o sursă viabilă și sigură de acizi grași ro-3 standardizat în jurul conținutului de EPA și DHA (vezi Tabelul 91-1). Majoritatea capsulelor de ulei de pește conțin între 300 și 500 mg de acizi grași EPA+DHA pe gram, în timp ce unele sunt concentrate pentru a conține până la 700 mg EPA+DHA pe gram. Pacienții care utilizează ulei de pește la nivelurile terapeutice discutate aici pot necesita între 15 și 30 de capsule zilnic pentru a obține beneficiile descrise, în funcție de conținutul lor de DHA+EPA.

La 9 calorii/g ulei, aceasta poate reprezenta o creștere semnificativă a aportului caloric și poate necesita o creștere a cheltuielilor de energie pentru a evita creșterea în greutate. Vă recomandăm să utilizați suplimente de ulei de pește care sunt foarte concentrate pentru a reduce aportul caloric inutil.

Uleiul de pește bogat în EPA și DHA trebuie păstrat în capsule (cum ar fi gelatina moale cu conținut minim de plastifiant39; vezi discuția ulterioară despre „Oxidare") capabile să ofere o barieră de oxigen. În caz contrar, se pot forma peroxizi lipidici toxici (de exemplu, malondialdehidă) și izomeri de anizidină. Sursele lichide încapsulate, în general, nu au această protecție decât dacă conțin antioxidanți. Produsele încapsulate conțin de obicei ulei de pește, nu ulei de ficat de pește. Această distincție este importantă deoarece uleiul de ficat de pește conține vitaminele solubile în grăsimi care, dacă sunt luate în cantități excesive, pot provoca toxicitate pentru vitamina A, deși unele mărci reduc conținutul de vitamina A în timpul procesării.

Explicarea rezultatelor inconsecvente ale studiilor privind suplimentele cu ulei de pește

O serie de articole din literatura despre uleiul de pește au raportat rezultate echivoce sau contradictorii. Multe dintre aceste diferențe de rezultate pot fi explicate prin utilizarea uleiului de măsline ca placebo sau lipsa controlului pentru aportul de acizi grași saturați sau ro-6, precum și o doză insuficientă de acizi grași n-3. De exemplu, în studiul recent Alpha Omega, aproape 5000 de pacienți cu un infarct miocardic anterior au primit doar 400 mg DHA/EPA, o doză mai mică de jumătate utilizată în studiile anterioare.40 Nu este surprinzător că această doză mică nu a îmbunătățit rata evenimentelor cardiovasculare majore. De asemenea, a crescut nivelurile plasmatice într-un grad mult mai mic decât în studiile anterioare care au folosit o doză mai mare.

Uleiul de măsline nu poate fi considerat un placebo inert în studiile care investighează efectele asupra funcției trombocitelor sau asupra riscului de CHD. Mai multe studii au arătat că suplimentarea cu ulei de măsline are efecte inhibitoare similare asupra diferitelor aspecte ale funcției trombocitelor, inclusiv scăderea agregării trombocitelor și eliberarea de tromboxan A2 (TXA2), creșterea conținutului de acid oleic din membrana trombocitară și scăderea conținutului de AA al membranei plachetare.

O considerație suplimentară care este adesea ignorată este aportul de fond al populației de studiu înscrise. De exemplu, o creștere a aportului de n-3 în populațiile occidentale a arătat o reducere a riscului de moarte subită, un beneficiu care nu a fost demonstrat în mod constant în populațiile japoneze, unde aportul de fond este mult mai mare.43

Lipsa unui biomarker relevant, cum ar fi indicele ro-3 (discutat în secțiunea următoare), precum și lipsa luării în considerare a răspunsului genetic al unui individ, sunt, de asemenea, variabile care contribuie cu siguranță la apariția ineficienței. De exemplu, studiile care folosesc chestionare de frecvență alimentară adesea nu măsoară cu exactitate aportul de n-3. În plus, ele nu iau în considerare diferențele în metabolismul acizilor grași care sunt

vitale pentru a determina mai multe măsuri funcționale. De exemplu, o analiză recentă a peste 700 de indivizi a constatat că suplimentele și aportul de alimente bogate în EPA/DHA au explicat mai puțin de jumătate din variabilitatea conținutului de globule roșii, care se poate datora aportului individual de acid linoleic și/sau arahidonic, deoarece toți concurează pentru încorporarea în membranele celulare.44

Un alt posibil factor de complicare este squalena găsită în uleiul de măsline și unii pești de adâncime, dar nu și în alte uleiuri vegetale.45 Alte probleme includ raporturile diferite de acizi grași, poziția acizilor grași pe coloana vertebrală a glicerolului și susceptibilitatea la peroxidare a diferitelor preparate din ulei de pește.46

De asemenea, supraprocesarea suplimentelor cu ulei de pește poate duce la o pierdere a constituenților săi activi și, prin urmare, la o scădere concomitentă a eficacității acestuia. Acest lucru a fost demonstrat în cel puțin două studii care au analizat variabile precum modul în care procesarea afectează nivelurile de trigliceride, colesterol, lipoproteine (a), indice aterogen și fibrinogen după suplimentarea cu ulei de pește.47,48.

FARMACOLOGIE

Efectele acizilor grași nesaturați suplimentari și dietetici par să fie mediate prin modificări ale lipidelor serice, proporții modificate ale prostaglandinelor, scăderea agregării plachetare și modificarea activității membranei celulare.46 În plus, acizii grași n-3 s-au dovedit că modifică expresia genelor și reduc direct inflamația prin legarea de receptorii specifici n-3. Acizii grași omega-3 (EPA, DHA și acidul docosapentaenoic [DPA]) sunt, de asemenea, precursorii metabolici ai rezoluvinelor, lipoxinelor și protetinelor care se dovedesc acum a fi esențiale pentru rezolvarea inflamației.

În 2010, cercetătorii au publicat un studiu revoluționar în revista Cell, care a identificat pentru prima dată un nou receptor cuplat cu proteina g, GPR120, care „funcționează ca un receptor/senzor n-3 FA în macrofagele proinflamatorii și adipocitele mature."49 Prin acest receptor, DHA și receptorii EPA au mediat atât factorul de semnalizare antiinflamator robust, cât și factorul de semnalizare a tumorii. (TNF-a) căi. Această constatare a fost destul de importantă, în parte pentru că rezistența la insulină este modificată de aceste căi și, de asemenea, pentru că aceiași cercetători au reușit să documenteze un efect direct de sensibilizare la insulină de către EPA și DHA mediat prin acest receptor. Aceasta oferă un mecanism direct și specific pentru îmbunătățirea sensibilității la insulină.

În ultimii ani, uleiurile de pește s-au dovedit a fi, de asemenea, precursori pentru modulatorii fazei de rezoluție a inflamației.50 Resolvinele, derivate din EPA și protectinele, derivate din DHA, s-au dovedit a fi cruciale atât pentru rezolvarea inflamației, cât și pentru inițierea reparării țesuturilor în mai multe sisteme ale corpului. Această modulare a inflamației de către uleiul de pește a schimbat, de asemenea, dramatic modul în care este privită inflamația. Acum se înțelege că este un proces activ atent orchestrat, care depinde de aportul adecvat de precursori eicosanoizi, mai degrabă decât un proces pasiv.

Uleiurile de pește par, de asemenea, să reducă trigliceridele și să scadă producția de substanță protrombotică TXA2 prin ocuparea receptorilor TXA2 și creșterea producției de substanță antiagregatoare plachetar prostaciclină. Aceste acțiuni joacă un rol important în inflamație, aterogeneză, tromboză și CHD. Făinile de pește care furnizează o medie de 3,6 g/zi de acizi grași ro-3 reduc agregarea trombocitară și răspunsurile trombocitelor TXB2.51 Scăderi semnificative ale sensibilității trombocitelor la colagen, nivelurile serice de TXB2 și metaboliții urinari de TXB2 au fost observate după tratamentul cu acizi grași ro-3. formarea formei inactive ro-3, TXA3.53,54 Un studiu longitudinal a arătat o acțiune pronunțată a acizilor grași ro-3 dietetici pentru a diminua formarea trombocitelor și depunerea endotelială, ceea ce ar putea duce la tromboză.55

Prin efectele vasodilatatoare ale prostaglandinei I3 (PGI3), uleiurile de pește pot îmbunătăți circulația periferică, ajutând astfel eliminarea colesterolului lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută (VLDL). Acest lucru poate fi realizat prin modificarea fluidității membranei într-un mod specific, afectând astfel activitatea enzimelor legate de membrană și ducând la modificări ale activității receptorului, specificității și transducției semnalului. S-a demonstrat că încorporarea uleiului de pește în membrane are consecințe clinice directe. De exemplu, într-un studiu caz-control pe peste 300 de pacienți, un conținut mai mare de acizi grași ro-3 din membrana celulelor roșii din sânge a fost asociat cu o reducere de 70% a riscului de stop cardiac. Acest lucru duce la niveluri de acizi grași ro-3 care inhibă sinteza tromboxanului.

Cercetătorii au observat că efectele uleiului de pește sunt selective. EPA și DHA nu numai că înlocuiesc AA din bazinele de fosfolipide și inhibă ciclooxigenaza, dar EPA devine și un substrat preferat pentru ciclooxigenază atunci când tonul de peroxid este ridicat. Acest lucru are ca rezultat scăderea producției de prostaciclină vasoactivă și agregatoare (PGI2) și creșterea producției de PGI3, care are efecte antiagregative mai puternice. Potrivit unor cercetători, creșterea timpului de sângerare se datorează fie unui nivel mai mic de TXA2, fie unui nivel mai ridicat de prostaciclină I353, deși alții susțin că conversia EPA la PGI3 este cauza principală.57 Mulți cercetători cred că această schimbare este unul dintre factorii primari care scade riscul de ateroscleroză și tromboză.58-64. timpul de sângerare observat la unii eschimoși și la acei japonezi care au găsit o dietă bogată în pește.65 Analize recente au indicat, de asemenea, că creșterile timpului de sângerare ar fi putut fi exagerate, toate datele actuale indicând un efect minim, dacă nu.

De asemenea, s-a descoperit că uleiurile de pește bogate în EPA și DHA suprimă producția de mediatori inflamatori găsiți la pacienții cu RA și psoriazis. Efectul antiinflamator al acizilor grași ro-3 se datorează probabil producției reduse de leucotriene, interleukină-2 (IL-2) și TNF-a, toți principalii mediatori ai inflamației. Un studiu a constatat că capacitatea uleiului de pește de a scădea producția de TNF-a a fost influențată de o producție inerentă de TNF-a și de polimorfismele genelor TNF-a și limfotoxinei a (cunoscute și ca TNF-Ş).66

În legătură cu CAD, ingestia uleiului de pește și efectul acestuia asupra trombocitelor, eritrocitelor, neutrofilelor, monocitelor și celulelor hepatice sunt considerate a fi

importante în explicarea beneficiilor sale. Concentrațiile crescute de EPA și DHA din ingerarea uleiului de pește s-au dovedit a face următoarele:

Scăderea producției de metaboliți ai prostaglandinei E2 (PGE2).

Scăderea producției de TXA2 (un vasoconstrictor activ și un agregator de trombocite)

Creșterea prostaciclinei PGI3 (un vasodilatator activ și un inhibitor al agregării plachetare)

Creșterea producției de leucotrienă B5 (un inductor slab al inflamației; agent chimiotactic slab)

Scăderea producției de leucotrienă B4 (un inductor slab al inflamației; inductor al aderenței leucocitelor și al chimiotaxiei) Sa demonstrat că uleiul de pește, în special DHA, modifică compoziția membranei mitocondriale, îmbunătățind funcția mitocondrială. DHA a redus vulnerabilitatea la deschiderea porului de tranziție a permeabilității mitocondriale, o caracteristică patologică a insuficienței cardiace.67,68.

P APLICAȚII CLINICE

Boli Cardiovasculare

Nicio altă aplicație clinică pentru uleiul de pește nu a fost la fel de bine studiată precum bolile cardiovasculare, inclusiv hiperlipidemia, ateroscleroza, accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic și fibrilația atrială. Poate pentru că acizii grași n-3 inhibă dezvoltarea și progresia aterosclerozei și reduc inflamația sistemică care stă la baza atât de multă patologie cardiovasculară, uleiul de pește a demonstrat beneficii pentru o gamă largă de aplicații. boli de inima. S-a dovedit a fi invers asociat cu riscul de evenimente cardiace fatale și nefatale, permițând clinicienilor să evalueze riscul individual pentru pacienții lor și ar putea servi ca instrument de monitorizare a eficacității terapeutice.70,71.

De exemplu, într-un studiu pe aproape 800 de pacienți, indicele W-3 a fost asociat cu o reducere de 69% a riscului la cei cu cel mai mare nivel în comparație cu cel mai scăzut nivel pentru sindromul coronarian acut, cu o relație liniară inversă între risc și nivelurile DHA/EPA. Acest lucru înseamnă un risc de trei ori mai mare la cei cu un indice W-3 scăzut decât la cei cu unul ridicat. În acest studiu, nivelurile „scăzute” au fost definite ca mai puțin de 4%, în timp ce nivelurile „înalte” au fost mai mult de 8%, ceea ce sugerează o posibilă țintă terapeutică.72 În Studiul Heart and Soul menționat anterior, cei cu un indice W-3 peste mediană au avut un risc de deces scăzut cu 27% în comparație cu cei cu un nivel inițial de risc W-3, care a fost neafectat de riscul median sau de ajustarea cardiovasculară neafectată de factorii cardiovasculari tradiționali. markeri.11 Acesta a fost un studiu de cohortă prospectiv pe aproape 1000 de pacienți cu CHD stabilă. Interesant este că într-un studiu publicat în Journal of the American Medical Association în 2010, un subgrup de pacienți recrutați din Studiul Heart and Soul s-a dovedit a avea o relație inversă între indicele lor W-3 și rata de scurtare a telomerilor pe o perioadă de 5 ani.73

Cu siguranță, o populație care justifică un aport crescut de DHA și EPA sunt cele cu o variantă genetică neobișnuită (6% din populație) care îi predispune la progresia aterosclerotică rapidă. Indivizii cu două variante ale promotorului ALOX5 au un risc mai mare de ateroscleroză, marcat de o creștere a grosimii carotidei intima-media. Consumul crescut de acizi grași n-6 a exacerbat această afecțiune, în timp ce un aport mai mare de acizi grași n-3 a diminuat acest efect aterogen.36

Mecanisme ale beneficiului cardiovascular

EPA și DHA din uleiul de pește inhibă dezvoltarea aterosclerozei, care poate reduce riscul de permutări multiple ale bolilor cardiovasculare.56 După cum sa discutat în secțiunea „Farmacologie", uleiul de pește acționează prin diverse mecanisme fiziologice, legate de rezoluția și inhibarea căilor inflamatorii, precum și modularea fluidității membranei celulare. De exemplu, EPA și DHA s-au dovedit că măresc fluiditatea membranei celulare, afectând semnalizarea intra și intercelulară și, în cele din urmă, îmbunătățesc funcția celulară.74,75 EPA și DHA s-au dovedit, de asemenea, că stimulează producția endotelială de acid azotic, scad producția de citokine inflamatorii și IL-1 și inhibă migrarea monocitelor în plăcile aterosclerotice. EPA și DHA afectează, de asemenea, expresia genelor, cel puțin parțial prin activarea PPAR-urilor. De exemplu, într-un studiu randomizat și dublu-orb care a înrolat peste 100 de participanți, s-a demonstrat că suplimentarea cu 1800 mg/zi de EPA/DHA modifică expresia a peste 1040 de gene în celulele mononucleare din sângele periferic, inclusiv genele implicate în aterogeneză și inflamație, cum ar fi factorul nuclear-Kp, procyintokin-tinta genetaza nisetrică țintă, 3 și genele implicate în sinteza eicosanoidelor.76

În ultimii ani, un număr de compuși biologic activi derivați din EPA/DHA au fost elucidați prin căi nou descoperite. Aceștia sunt mediatori potenți ai funcției celulare, cu acțiuni antiinflamatorii și acțiuni care promovează rezoluția inflamației și, prin urmare, sunt cunoscuți sub denumirea de „produse de interacțiune în fază rezoluție" sau resolvine, precum și ins. de iepe.77,78 Componenta antiinflamatoare a uleiului de pește poate explica cel puțin parțial capacitatea sa de a încetini progresia aterosclerozei, precum și de a stabiliza placa aterosclerotică. De exemplu, s-a demonstrat că plăcile de ateroscleroză încorporează EPA, iar un conținut mai mare de EPA a fost asociat cu o stabilitate mai mare a plăcii, precum și cu un număr redus de spumă și celule T.81

Uleiul de pește a demonstrat, de asemenea, efecte de scădere a lipidelor, mediate probabil parțial prin inhibarea sintezei VLDL și a trigliceridelor, fără a reduce producția de colesterol HDL. Acest beneficiu nu este observat în cazul uleiurilor vegetale care conțin surse de grăsimi polinesaturate bogate în acid gras a-linolenic (de exemplu, uleiul de in) sau prin reducerea aportului de acizi grași de origine animală. moarte subită și poate accident vascular cerebral.84

După cum sa menționat anterior, AHA a aprobat pentru prima dată un supliment nutrițional pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în 2002, susținând consumul de pește gras de două ori pe săptămână în rândul celor fără boli de inimă și cel puțin 1 g/zi de EPA/DHA în

rândul celor cu CAD stabilit și 2 până la 4 g EPA/DHA pentru persoanele cu hipertrigliceridemie. și indicele W-3 (niveluri sanguine w-3), acesta din urmă fiind invers asociat cu mortalitatea totală în rândul persoanelor cu CAD.11 Aportul optim ar putea fi determinat mai adecvat utilizând indicele W-3 ca punct de referință, dovezile actuale sugerând o țintă de 8% sau mai mare.85

Lipide serice crescute

Cel mai consistent efect al uleiurilor de pește asupra lipidelor serice este reducerea trigliceridelor totale și a colesterolului VLDL, în special la pacienții cu hipertrigliceridemie severă. În general, uleiurile de pește dietetice par să reducă atât grăsimile nedorite care circulă în ser, cât și producția de tromboxani protrombotici. În majoritatea studiilor, suplimentarea cu ulei de pește determină o reducere semnificativă a colesterolului VLDL, a trigliceridelor plasmatice, a colesterolului plasmatic și a colesterolului LDL. La pacienții cu hipertrigliceridemie, suplimentarea cu ulei de pește duce de obicei la o scădere semnificativă a nivelului de colesterol VLDL, deoarece scăderile mari ale nivelurilor de trigliceride duc la o scădere a VLDL.63,86'89.

Studiile recente au arătat, de asemenea, că uleiul de pește a indus modificări favorabile ale dimensiunii LDL. Acum este bine stabilit că nivelurile plasmatice ale colesterolului LDL mic și dens sunt asociate cu concentrațiile plasmatice ale trigliceridelor, sunt mai aterogene și sunt markeri ai riscului de boli cardiovasculare. Nivelurile de colesterol.92 Datele din JELIS, un studiu de intervenție pe scară largă, au constatat că EPA (1800 mg/zi) a fost deosebit de eficient la pacienții cu combinația puternică a factorilor de risc de colesterol HDL scăzut și trigliceride crescute, reducând riscul de CAD în acest grup cu 53%.93.

Unele studii nu au găsit scăderi ale colesterolului total sau ale colesterolului LDL după suplimentarea cu ulei de pește.94-97 Cu toate acestea, aceste studii echivoce au folosit ulei de măsline ca placebo, care, așa cum sa discutat mai devreme, este un factor de confuzie. În plus, modificări benefice ale subfracțiilor și mărimii particulelor cu suplimentarea cu DHA (3 g/zi) au fost citate într-un studiu randomizat, în ciuda niciunui efect semnificativ asupra nivelurilor totale de colesterol LDL.98 În plus, a fost găsită o relație inversă între nivelurile serice de EPA și LDL oxidat. LDL oxidat se conturează ca un biomarker important al riscului cardiovascular și este un pas foarte timpuriu și critic în dezvoltarea aterosclerozei.99,100.

Pentru pacienții cu colesterol seric crescut (>7,75 mmol/L=300mg/dL) sau trigliceride (>5,64 mmol/L=500mg/dL), există suficiente dovezi pentru a lua în considerare suplimentarea cu ulei de pește de 5 până la 10 g/zi dacă dozele mai mici (2 până la 4 g/zi) nu sunt eficiente. (9,2 g) de MaxEPA a dus la reduceri semnificative ale nivelurilor de trigliceride, care au fost menținute pe parcursul a 4 ani.102 S-au observat reduceri continue la persoanele care au rămas în studiu mai mult de 4 ani. Autorii au concluzionat: „Pentru ca trigliceridele să rămână deprimate, părea necesar să se mențină un aport zilnic de 9,2 g MaxEPA (1 g MaxEPA conține 180 mg EPA + 180 mg DHA)."

De asemenea, sa demonstrat că uleiul de pește (4 g/zi) îmbunătățește efectul de scădere a colesterolului non-HDL atunci când este combinat cu medicamente cu statine. S-au observat creșteri ale colesterolului HDL, precum și scăderi ale nivelurilor de colesterol total și trigliceride atunci când sunt combinate cu atorvastatina comparativ cu atorvastatina în monoterapie.103 Rezultate similare au fost, de asemenea, documentate atunci când sunt utilizate cu simvastatină.104

Hipertensiune arterială

O meta-analiză a peste 30 de studii (22 dublu-orb) care investighează efectul uleiurilor de pește în reducerea tensiunii arteriale a constatat că dozele mai mari (doza medie de 3,7 g/zi) au fost asociate cu o reducere a tensiunii arteriale sistolice de 2,1 mm Hg și a tensiunii arteriale diastolice de 1,6 mm Hg, deși dozele mai mici ar putea să nu aibă un efect de 5 g/zi (<0). Efectul de scădere a tensiunii arteriale al uleiului de pește s-a dovedit a fi mai mare în rândul celor cu vârsta peste 45 de ani, precum și în rândul hipertensivilor față de normotensivi.105 O revizuire recentă a citat o serie de mecanisme pentru un efect hipotensiv al uleiului de pește, inclusiv modificări ale eicosanoidelor, vâscozității sângelui, răspunsului celular hormonal, deși răspunsul la secreția de renină a fost, de asemenea, scăzut, la efectul vasopresor și a scăzut. probabil să fie mic la o doză de 2 până la 4 g ulei de pește pe zi.

Dovezile epidemiologice indică un efect hipotensiv al consumului de pește alimentar. Cel mai mare studiu este probabil studiul International Study of Macro- and Micro-nutrients and Blood Pressure (INTERMAP), un studiu epidemiologic internațional transversal pe aproape 5000 de bărbați și femei care trăiesc în China, Japonia, Regatul Unit și Statele Unite. Cercetătorii au descoperit o relație inversă între acizii grași n-3 din dietă totali și tensiunea arterială sistolică și diastolică, atât la hipertensivi, cât și la normotensivi, deși efectul a fost considerat mic.107

Uleiul de pește pare să aibă efecte hipotensive, variind de la limitate (doze de 5 g/zi sau mai puțin) până la doze substanțial mai mari51,64,108-115, deși există unele dovezi contradictorii.101 S-a propus că uleiul de pește deprimă răspunsul vascular la hormonii implicați în hipertensiune arterială. această creștere explică reducerile observate ale tensiunii arteriale.101

Pentru a testa această ipoteză, un studiu a examinat efectul uleiului de pește asupra tensiunii arteriale la bărbații cu hipertensiune esențială ușoară.116 Un grup a primit 10 ml de ulei de pește (3 g de acizi grași ro-3), un al doilea grup a primit 50 ml (9 g de EPA și 6 g de DHA), un al treilea grup a primit 50 ml de ulei de șofran, iar un al treilea grup a primit 50 ml de ulei de șofrăn, (3 g de acizi grași). 50 ml dintr-un amestec de uleiuri de nucă de cocos, măsline și șofran. Cel din urmă grup a reprezentat cantitatea și raportul aproximativ de acizi grași consumați în dieta americană medie (39% grăsimi saturate, 46% grăsimi mononesaturate și 15% grăsimi polinesaturate). Grupul care a primit cea mai mare doză de ulei de pește (50 ml) a avut o reducere medie de 6,5 mm Hg a presiunii sistolice și 4,4 mm Hg a presiunii diastolice. Niciunul dintre celelalte grupuri, inclusiv grupul cu supliment

scăzut de ulei de pește, nu a demonstrat reduceri ale tensiunii arteriale în total. Studiul nu a găsit asocierea așteptată între creșterea producției de PGI1 și PGI3 și reducerea susținută a tensiunii arteriale. Acest lucru sugerează că prostaglandinele vasodilatatoare nu sunt probabil mediatorii primari ai reducerii tensiunii arteriale prin consumul de ulei de pește, deși ele pot juca un rol.

Un alt mecanism propus este că uleiurile de pește pot facilita excreția de sodiu și lichid de către rinichi. Acest lucru a fost susținut de un studiu dublu-orb, încrucișat, raportat, dar nepublicat, în care cercetătorii au plasat bărbați și femei sănătoși, nehipertensivi, pe o dietă suplimentată cu aproximativ 1 g/zi de PUFA timp de 28 de zile.117 Fiecare participant a primit capsule fie cu ulei de pește, fie cu ulei de șofrănel. Doza de ulei de pește a fost similară cu cantitatea consumată într-o singură porție zilnică de ton, păstrăv de lac sau somon. După 2 săptămâni, subiecții au trecut la celălalt supliment. Studiul a constatat o scădere medie de 2 până la 3 mm Hg a tensiunii arteriale diastolice și sistolice la cei care au primit suplimente cu ulei de pește. Cercetătorii au descoperit, de asemenea, că uleiul de pește a crescut producția de urină cu aproximativ 10%, funcționând la fel ca o dietă cu conținut scăzut de sodiu. Acest lucru a dus la o reducere a volumului fluidului. Spre deosebire de diuretice, suplimentarea cu ulei de pește nu a crescut excreția de potasiu.

Accident vascular cerebral

În Studiul de urmărire a profesioniștilor din domeniul sănătății, o cohortă prospectivă cu peste 12 ani de urmărire, a fost documentat un risc relativ multivariat semnificativ mai scăzut (RR=0,57) de accident vascular cerebral ischemic pentru bărbații care au mâncat pește de una până la trei ori pe lună, comparativ cu bărbații care au consumat pește mai puțin de o dată pe lună. Interesant este că nivelurile mai mari de consum nu au redus riscul și nu s-a observat niciun efect asupra accidentului vascular cerebral hemoragic.118 O reducere a riscului de accident vascular cerebral ischemic cu 30% a fost, de asemenea, arătată în Studiul de sănătate cardiovasculară. Acest studiu a avut aproape 5000 de adulți cu vârsta peste 65 de ani și a constatat un risc cu 30% mai mic de accident vascular cerebral ischemic cu un consum de pește de cinci sau mai multe ori pe săptămână și un risc cu 27% mai mic cu un aport de pește de una până la patru ori pe săptămână, ambele în comparație cu un aport de mai puțin de o dată pe lună. În acest studiu, beneficiul a fost limitat la ton sau alt pește la grătar/la cuptor. Consumul de pește prăjit sau sandvișuri cu pește a fost asociat cu un risc crescut de accident vascular cerebral total și ischemic.119

Un studiu foarte recent cu peste 30.000 de participanți din Statele Unite a examinat riscul de accident vascular cerebral în legătură cu consumul de pește. Acest studiu a examinat posibilele explicații pentru riscul crescut de accident vascular cerebral în „Stroke Belt and Catarame” din sud-estul Statelor Unite, o regiune cunoscută pentru că are o incidență cu cel puțin 50% mai mare a accidentului vascular cerebral. Autorii acestui studiu au concluzionat că diferențele regionale și rasiale în consumul de pește ar putea ajuta la explicarea acestei anomalii, adică cei care trăiesc în Stroke Belt sunt mai puțin probabil să consume două sau mai multe porții de pește pe săptămână.120

Un studiu publicat anterior în 1995 a constatat că bărbații care mâncau pește de cinci sau mai multe ori pe săptămână aveau un risc cu 40% mai mic de a suferi un accident vascular cerebral decât bărbații care mâncau pește mai puțin de o dată pe săptămână. Un studiu similar pe femei, realizat de cercetătorii de la Harvard Medical School, a găsit rezultate și mai impresionante pentru femei.121 În acest studiu, 79.839 de asistente cu vârste cuprinse între 34 și 59 de ani au fost urmărite timp de 14 ani, timp în care 574 au suferit un accident vascular cerebral; 303 dintre accidente vasculare cerebrale au fost cauzate de cheaguri de sânge, în timp ce alte 181 au fost cauzate de o arteră ruptă, iar restul de 90 au fost de origine nedeterminată. S-a stabilit că femeile care mâncau pește o dată pe săptămână și-au redus riscul de accident vascular cerebral de orice fel cu 22%. Cu toate acestea, femeile care au consumat pește de cinci sau mai multe ori pe săptămână și-au redus riscul cu 52%. Anchetatorii au concluzionat că femeile al căror aport de uleiuri de pește a fost de 0,5 g/zi sau mai mult au avut un risc cu 30% mai mic de accident vascular cerebral decât femeile al căror aport a fost mai mic de 0,1 g/zi. Un interes deosebit a fost constatarea că, la acele femei care au consumat pește sau ulei de pește, nu a existat nicio dovadă a unui risc crescut de accident vascular cerebral hemoragic. Cercetătorii au ajuns la concluzia că efectul protector al uleiurilor de pește se datorează capacității lor de a inhiba agregarea trombocitelor, de a reduce vâscozitatea sângelui, de a suprima formarea de leucotriene, de a reduce nivelul de fibrinogen, de a reduce tensiunea arterială și de a reduce rezistența la insulină. În mod curios, efectele benefice au fost substanțial mai probabile la femeile care nu au luat aspirină în mod regulat, deși studiile ulterioare nu au arătat o relație cu aportul de aspirină.

Într-o subanaliză a studiului JELIS, a fost demonstrată o reducere cu 20% a riscului de accident vascular cerebral pentru persoanele care au luat EPA și o statină, comparativ cu cei care au luat doar o statină, deși aceste rezultate au fost limitate la participanții care au suferit deja un accident vascular cerebral (adică, prevenirea secundară vs. primară).

Bypass Pacienții

Unele studii au demonstrat că suplimentarea cu ulei de pește ar putea ajuta la prevenirea reînchiderii (restenozei) arterelor după angioplastie. Într-un astfel de studiu, pacienții de bypass au fost suplimentați cu 4 g/zi de ulei de pește.122 Un an mai târziu, acei pacienți care au consumat suplimentele de ulei de pește au avut o rată de ocluzie de 27%, în timp ce pacienții de control au avut o rată de ocluzie de 33% sau o îmbunătățire relativă de 23%. Pe baza unei evaluări postoperatorii la 3 săptămâni după ce pacienții au avut transplant cardiac, s-a constatat că pacienții care au consumat suplimente cu ulei de pește au avut vasodilatație coronariană normală dependentă de endoteliu, care a rămas anormală la pacienții care nu au consumat ulei de pește.

Un studiu recent mult mai amplu și bine realizat, publicat în Annals of Thoracic Surgery, a documentat un efect protector robust al uleiului de pește după grefarea bypassului coronarian (CABG). Din cei 2100 de participanți, 44% au primit 850 până la 882 mg de EPA și DHA sub formă de esteri etilici, în raportul mediu EPA/DHA de 1:2. Pe lângă un risc mai scăzut de mortalitate tardivă (raportul de risc = 0,51 până la 0,55), cei care consumau ulei

de pește aveau aproximativ jumătate din nevoia de revascularizare repetată. Mai mult, aceștia au avut un risc mai mic ajustat pentru un compus de deces, infarct miocardic cu undă Q sau evenimente cerebrovasculare. Cei cu funcție ventriculară stângă slabă au avut o reducere destul de mare de 64% a mortalității atunci când au luat ulei de pește.123 Autorii acestui studiu au susținut utilizarea suplimentelor cu ulei de pește pentru toți pacienții ca parte a terapiei medicale standard după CABG.

Fibrilația atrială

A fost suspectată de multă vreme o legătură între consumul de ulei de pește și fibrilația atrială pe baza dovezilor epidemiologice și experimentale, deși beneficiul nu este clar stabilit. În studiul prospectiv de cohortă (descris anterior în secțiunea „Accident vascular cerebral") care a constatat o reducere a riscului de accident vascular cerebral la peștele la grătar sau la cuptor, un risc mai mic de fibrilație atrială cu aproximativ 30% a fost găsit și pentru cei care consumă în mod regulat pește, deși nu pește prăjit. aritmii ventriculare.125

În plus, uleiul de pește vizează mai multe dintre anomaliile de bază găsite în fibrilația atrială, inclusiv

modularea eterogenităților electrofiziologice și metabolice secundare bolii aterosclerotice,

modularea activității metabolice a miocitelor cardiace și a stresului oxidant cardiovascular,

modularea directă a canalului ionic și a activității transportorului,

modularea indirectă a canalului ionic și a activității transportorului, prin modularea activității sistemului nervos autonom și

modularea căilor inflamatorii care promovează activitatea electrică ectopică și conducerea anormală.126

De asemenea, se știe că fibrilația atrială apare mai frecvent în inimile afectate, ceea ce poate contribui la patologia mitocondrială și la producerea insuficientă de adenozin trifosfat, efect posibil modulat de uleiul de pește.127

Cu toate acestea, nu toate studiile epidemiologice au găsit un efect protector, inclusiv studiul de la Rotterdam și Studiul Danish Diet, Cancer and Health, două studii de cohortă prospective foarte mari.128,129 Cel mai recent, Women's Health Initiative, o cohortă mare de femei sănătoase, nu a raportat nici un beneficiu aparent al consumului crescut de pește.130.

O meta-analiză recentă a studiilor clinice randomizate publicată în revista Heart nu a găsit nici un beneficiu pentru prevenirea fibrilației atriale. Cu toate acestea, acest studiu a avut limitări importante, inclusiv eterogenitate semnificativă și defecte metodologice în studiile incluse și puterea statistică destul de limitată de a detecta un beneficiu. Autorii săi au recunoscut, de asemenea, că majoritatea studiilor au folosit o doză care ar fi putut fi prea mică (3 până la 4 g/zi ulei de pește) pentru a avea un beneficiu clinic.131 Un studiu

randomizat și controlat cu placebo, publicat recent în Jurnalul Asociației Medicale Americane, de asemenea, nu a găsit niciun beneficiu atunci când se administrează 8 g de acizi grași ro-3 prescris (1 g de acizi grași ro-3 și 1 g de acizi grași HA73 și 5 HA7 5-6). mg de EPA), în primele 7 zile și 4 g/zi timp de 24 de săptămâni.132

Doza optimă, precum și compoziția uleiului de pește pentru prevenirea fibrilației atriale nu sunt bine stabilite. Un studiu prospectiv pe peste 2000 de bărbați a constatat că nivelurile sanguine ale acizilor grași n-3 păreau a fi invers asociate cu riscul de fibrilație atrială. Cu toate acestea, au descoperit că acest efect protector era limitat la DHA.

Astfel, este dificil de determinat rolul pe care uleiul de pește îl are asupra incidenței, precum și asupra reapariției fibrilației atriale, având în vedere dovezile contradictorii publicate până acum. Este posibil ca administrarea optimă, dozajul etc. să joace un rol, dar având în vedere complexitatea care stă la baza fibrilației atriale, aceasta poate depinde și de etiologia specifică și de moment. De exemplu, unele date au sugerat că uleiul de pește era mai probabil să fie benefic dacă CAD era prezent și pentru aritmii ventriculare, în timp ce cei fără boli de inimă erau puțin probabil să beneficieze.133.

Nu toate fibrilațiile atriale au aceeași patologie, cu mecanisme fiziopatologice diferite care caracterizează prezentări clinice distincte. Unii autori au sugerat că acizii grași n-3 ar putea avea mai multe șanse să fie benefice pentru prevenirea remodelării structurale care duce la fibrilație atrială rezistentă și/sau permanentă, care este mai probabilă în cazul afecțiunilor cardiace subiacente sau după infarctul miocardic.134

În rezumat, dozele utilizate clinic până acum pot să nu fie suficiente pentru beneficii și nu toate manifestările de fibrilație atrială pot răspunde la tratament. Tratamentul mai devreme cu ulei de pește are mai multe șanse să aibă un efect, înainte de a avea loc o remodelare structurală semnificativă. În plus, având în vedere mecanismele implicate cu uleiul de pește, ar putea fi de așteptat un timp mai lung până la observarea beneficiilor, un efect neconsiderat în multe studii. De exemplu, în studiul randomizat citat anterior de Kowey și colab.132, aproape jumătate din recidive au avut loc în primele 2 săptămâni de urmărire (din 24 în total), sugerând un timp insuficient pentru acumularea nivelurilor tisulare.

Infarctul miocardic și sindromul coronarian acut

Unul dintre cele mai mari studii care a documentat un beneficiu protector pentru indivizii în urma unui infarct miocardic a fost studiul GISSI.135 În acest studiu mare de prevenire secundară, 1 g de acizi grași n-3 (conținând 850 până la 882 mg de esteri etilici EPA/DHA) a redus foarte mult moartea subită cardiacă în decurs de 4 luni de la începerea terapiei, precum și reducerea mortalității cardiovasculare, precum și reducerea mortalității. Reducerea incidenței morții subite cardiace a reprezentat aproximativ 57% din îmbunătățirea totală a ratelor mortalității. La sfârșitul studiului, 2,7% dintre participanții grupului placebo au murit din cauza morții cardiace subite, comparativ cu 2% în grupul cu ulei de pește. În general, decesul cardiovascular (inclusiv accidentul vascular cerebral) la sfârșitul studiului a fost de 6,5% în grupul placebo față de 5,5% în grupul cu ulei de pește.

Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în incidența atacurilor de cord nonfatale între grupurile cu ulei de pește și placebo. Cercetătorii au concluzionat că uleiurile de pește și-au exercitat efectul protector prin prevenirea aritmiilor ventriculare fatale, mai degrabă decât printr-o îmbunătățire a profilului de colesterol. Ei au observat o mică scădere a nivelului de trigliceride de 4,6% în grupul cu ulei de pește, dar nu au găsit diferențe semnificative în colesterolul LDL și HDL între cele două grupuri. Ei au subliniat, de asemenea, că numărul de vieți la 1000 de pacienți care ar putea fi salvate în fiecare an prin administrarea de ulei de pește supraviețuitorilor unui atac de cord a depășit numărul de vieți la 1000 de pacienți despre care se estimează că ar fi salvate prin tratarea pacienților cu boli de inimă cu niveluri ridicate de colesterol cu pravastatina. Acest lucru plasează suplimentele cu ulei de pește în categoria unui medicament pentru inimă nebrevetabil extrem de eficient, deși acum, Lovaza, este disponibilă o formă de ulei de pește doar pe bază de rețetă.

Mai mult, un al doilea studiu cu peste 9000 de participanți din studiul GISSI a constatat că tratamentul a redus semnificativ moartea subită, cu beneficii mai mari la cei cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng (reducere de patru ori mai mare a riscului), ceea ce crește riscul de mortalitate.136

Studiul JELIS, un studiu prospectiv care a combinat 1800 mg EPA cu o statină pentru pacienții cu hipercolesterolemie, a găsit o reducere cu 51% a riscului de infarct miocardic sau deces cardiac pe parcursul a 5 ani. Un risc redus de infarct miocardic a fost găsit pentru cei cu și fără un infarct miocardic anterior, deși efectul a fost mai mare la cei cu primul. Acest studiu a fost deosebit de important deoarece au fost capabili să examineze aderența la terapie și au găsit un efect mai mare la cei cu aderență completă.137,138.

Aceste studii indică faptul că uleiul de pește reduce riscul de infarct miocardic și deces cardiac și că unele populații primesc beneficii destul de semnificative.

Cu toate acestea, studii mai recente nu au găsit beneficii pentru supraviețuitorii infarctului miocardic în ceea ce privește reducerea ratei efectelor cardiovasculare majore. De exemplu, un studiu dublu-orb, randomizat, cu aproape 5000 de participanți, nu a raportat niciun beneficiu cu 400 mg/zi de EPA+DHA. Participanții la acest studiu au fost, de asemenea, tratați agresiv cu alte terapii antihipertensive, antitrombotice și de modificare a lipidelor, care le-au redus foarte mult riscul de evenimente cardiovasculare ulterioare, ceea ce ar fi putut reduce orice beneficiu potențial al terapiei cu ulei de pește. În plus, acest studiu a fost criticat pentru utilizarea unei doze prea mici de ulei de pește pentru un efect semnificativ din punct de vedere clinic.40 În mod similar, studiul german OMEGA (un studiu randomizat, controlat cu placebo pentru a testa efectul acizilor grași W-3 înalt purificați, pe lângă terapia modernă ajustată după infarctul miocardic), care a folosit, de asemenea, doze de ulei de pește agresive și mai puțin agresive (46). EPA, 380 mg DHA) nu a raportat un efect terapeutic.139 Autorii acestui studiu au raportat limitări, inclusiv puterea sa scăzută de a detecta beneficii, având în vedere reducerea riscului asociată cu alte terapii. De asemenea, ei au raportat că ambele grupuri (cei care primesc ulei de pește și cei care nu) au crescut semnificativ consumul de pește alimentar în timpul perioadei de studiu. Având în vedere

doza mică utilizată, nu a fost clar că cei care au primit suplimente au un aport semnificativ mai mare de EPA/DHA decât cei care nu au făcut-o.

Dovezi considerabile bazate pe animale și experimentale au arătat că grăsimile dietetice modulează stabilitatea electrică a miocardului și că acizii grași corespunzători pot reduce vulnerabilitatea la aritmie în timpul ischemiei miocardice. infarctul miocardic a constatat că 465 mg/zi EPA și 375 mg/zi DHA au îmbunătățit indicii ecografici ai funcției endoteliale fără a afecta nivelurile serice asimetrice de dimetilarginină, sugerând un beneficiu preclinic.146

Un studiu timpuriu (DART) a evaluat efectul intervenției dietetice la 2033 de bărbați care se recuperează după infarct miocardic.4 Pacienții au fost alocați aleatoriu pentru a primi unul dintre cele patru tipuri de sfaturi alimentare:

Scăderea aportului de grăsimi alimentare

Consumul a cel puțin două porții de pește gras (200 până la 400 g) pe zi

Suplimentare cu trei capsule (1,5 g) de MaxEPA (1 g Max EPA conține 180 mg EPA + 180 mg DHA) pe zi

Aport crescut de fibre alimentare

La sfârșitul a 2 ani, cei din grupul care consumau pește s-au dovedit că și-au crescut aportul de EPA de patru ori mai mare decât al altor subiecți. Acest grup a înregistrat, de asemenea, o mortalitate semnificativ mai scăzută. Grupurile de sfaturi pentru grăsimi și fibre nu au arătat diferențe în ceea ce privește mortalitatea. Deși rata de recurență a atacului de cord a fost similară în toate grupurile, grupul de pește și ulei de pește a avut o reducere cu 29% a riscului de deces în comparație cu celelalte grupuri. Aceste constatări sunt în conflict direct cu un studiu anterior care nu arată astfel de beneficii.147 Cu toate acestea, poate fi semnificativ faptul că studiul anterior a fost efectuat pe o perioadă scurtă de 6 săptămâni.

Chiar și la pacienții fără dovezi clinice aparente de boală arterială, sa demonstrat că consumul de pește îmbunătățește funcția peretelui arterial. Un studiu a constatat că atât la pacienții cu diabet zaharat sănătos, cât și la cei neindependenți de insulină, cei care au mâncat pește au arătat o complianță semnificativ mai bună a arterei subclaviei stângi și a arterelor femurale.148

Aportul de pește și ulei de pește au fost, de asemenea, asociat cu riscul de angină și sindrom coronarian acut. Într-un studiu caz-control, indivizii cu sindrom coronarian acut au un conținut de EPA/DHA cu 20% mai mic în membranele celulelor roșii din sânge decât martorii. Cei cu cele mai ridicate niveluri au avut un risc cu aproape 70% mai mic de sindrom coronarian acut decât cei cu cele mai scăzute niveluri.72 Un alt studiu epidemiologic recent a sugerat că beneficiul consumului de pește alimentar ar putea fi limitat la peștele gras (adică, nu peștele slab), cu un beneficiu mai aparent la bărbați.149 risc.150

Interesant este că un studiu asupra bărbaților cu sindrom coronarian acut a constatat că simptomele depresiei au crescut pe măsură ce nivelurile sanguine de EPA/DHA au scăzut, susținând o posibilă legătură între depresie și rezultatele cardiovasculare.151 Având în vedere patofiziologia de bază, acest lucru pare destul de plauzibil din perspectiva biologiei sistemelor.

O meta-analiză publicată în Annals of Medicine în 2009 a constatat o reducere generală cu 29% și, respectiv, 23% a riscului de deces cardiac și, respectiv, mortalitate de orice cauză, atunci când se folosește pește sau ulei de pește. La pacienții cu un infarct miocardic anterior, reducerea riscului a fost și mai mare (57%). În mod surprinzător, ei au descoperit un risc crescut de moarte subită cardiacă la pacienții cu angină pectorală cu aport mai mare de pește/ulei de pește.152 Acest risc crescut pentru participanții cu angină a fost neașteptat, deoarece studiile anterioare au arătat că suplimentarea cu ulei de pește a redus numărul de atacuri de angină și a redus mortalitatea la bărbații care se recuperează de la infarct miocardic4,153. Suplimentarea cu ulei de pește cu 2,8 g EPA și 1,8 g DHA.154 Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, suplimentarea cu ulei de pește a dus la o deformabilitate crescută a globulelor roșii, a redus vâscozitatea sângelui integral și a prelungit timpul de sângerare în comparație cu suplimentarea cu ulei de măsline. Frecvența atacurilor de angină a scăzut în ambele grupuri. Cu toate acestea, niciunul dintre tipurile de ulei nu a afectat capacitatea de efort sau răspunsul hemodinamic la efort.

În cele din urmă, după cum sa menționat anterior, o analiză cuprinzătoare a utilizării uleiurilor de pește fie pentru prevenirea primară, fie pentru prevenirea secundară a concluzionat că acestea au redus ratele mortalității de orice cauză, a morții cardiace și subite și, probabil, a accidentului vascular cerebral84. definit ca moarte subită cardiacă, infarct miocardic fatal sau nefatal, angină pectorală instabilă și angioplastie/stenting sau bypass coronarian. Cei cu niveluri plasmatice mai mari de EPA (participanții au fost suplimentați numai cu EPA, nu cu DHA) au avut cea mai mare reducere a riscului.155

Funcția imună

Mai multe dintre mecanismele prin care uleiul de pește modulează funcția imunitară au fost acum clarificate, deși mai rămân multe de determinat, inclusiv dozarea optimă și proporțiile de DHA/EPA necesare pentru un efect clinic. În plus, modul în care modificările in vitro sau ex vivo se traduc în semnificație clinică nu a fost bine stabilit. La subiecții sănătoși, efectul EPA și DHA asupra proliferării limfocitelor ex vivo a fost raportat în cel puțin 14 articole, la 27 de doze diferite, variind de la 0,2 până la 7 g EPA+DHA pe zi, în timp ce influența asupra producției de citokine de către monocite a fost evaluată în 24 de studii în 46 de cohorte de tratament a demonstrat că creșterea conținutului de celule EPA/DHA156. a afectat o serie de funcții imunitare și că DHA și EPA au avut efecte diferite. De exemplu, într-un studiu dublu-orb pe voluntari sănătoși, un marker al activării limfocitelor T a fost inhibat de aproximativ 5 g/zi de DHA, în timp ce EPA și uleiul de măsline nu au avut niciun efect.157 Cu toate acestea, cele mai multe studii nu au arătat niciun efect asupra activării limfocitelor, deși au fost citate diferențe între diferitele grupe de vârstă și sexe. În mod similar, deși unele rapoarte sugerau un efect inhibitor asupra funcției celulelor ucigașe naturale și/sau

modulării producției de citokine de către limfocite, a existat o inconsecvență considerabilă între studii și nu există o relație clară.156

Conform unei recenzii excelente publicate în 2007, cea mai mare modulare a funcției imune de către uleiul de pește a fost mediată prin modificări ale producției de citokine inflamatorii de către monocite, inclusiv IL-1Ş, TNF-a și IL-6.156 Acest lucru se leagă de o conștientizare crescută a legăturilor dintre funcția inflamatorie și cea imună. Chiar și aici, însă, există neconcordanțe. Nu toate studiile au documentat un efect inhibitor (deși niciunul nu a arătat o creștere a producției de citokine inflamatorii), iar relația așteptată dependentă de doză nu a fost întotdeauna observată. O ipoteză foarte plauzibilă pentru aceste inconsecvențe este că polimorfismele genetice extrem de relevante nu sunt adesea luate în considerare, cum ar fi cele care afectează producția de TNF-a.158

Scăderea producției de mediator proinflamator PGE2, precum și încorporarea EPA și DHA în celulele inflamatorii umane par să urmeze o relație dependentă de doză, împreună cu o relație inversă între EPA și TNF-a și IL-1Ş în majoritatea studiilor. Un studiu a sugerat că la niveluri de suplimentare de 1,65 g EPA+DHA pe zi, nu s-a observat niciun efect, iar un prag a existat între 1,65 și 3,3 g EPA+DHA pe zi.159 Datele au sugerat, de asemenea, că persoanele mai în vârstă, precum și cele cu afecțiuni inflamatorii specifice, ar putea experimenta un efect terapeutic mai mare al uleiului de pește sănătos pentru persoanele tinere.

Unele cercetări au sugerat, de asemenea, că un raport mai mare de n-6:n-3 are un efect inhibitor asupra funcției fagocitare, sugerând că un aport mai mare de acizi grași n-3 ar putea îmbunătăți această activitate.160 Acest lucru a fost confirmat într-un studiu de voluntari sănătoși cărora li s-a administrat 3 g/zi ulei de pește (26% EPA și 54% DHA), care a găsit o creștere a activității phagophile și neutice de 145% și 142% monocite, respectiv.161 Date foarte recente au descris site-urile de recunoaștere a rezoluvinei D1 (derivată din DHA) pe fagocite (receptori cuplați cu proteina G), care mediază acțiunile acesteia, ducând la îmbunătățirea funcțiilor fagocitelor și de clearance, precum și la rezoluția inflamației acute. vigilenţă imună.163

Boli autoimune și inflamatorii

Uleiurile de pește pot juca un rol în tratamentul bolilor autoimune (de exemplu, LES, dermatomiozită, nefrită autoimună, scleroză multiplă, boala celiacă)164-167 și tulburărilor inflamatorii (de exemplu, RA,168 psoriazis,169 dermatită atopică1). Acest lucru se poate datora parțial inflamației cronice care joacă adesea un rol în dezvoltarea și perpetuarea acestor afecțiuni. De exemplu, DHA poate inhiba direct eliberarea de AA în celulele epiteliale intestinale atunci când este stimulat de gliadină.170 În plus, uleiurile de pește pot ajuta la îmbunătățirea comorbidităților care însoțesc adesea bolile autoimune, cum ar fi incidența prematură și accelerarea aterosclerozei asociate cu LES. Studiile clinice la oameni au demonstrat un beneficiu nu numai pentru activitatea bolii, ci și pentru îmbunătățirea markerilor funcției cardiovasculare. Într-un studiu, pacienții cu LES care au luat 3 g MaxEPA (1 g Max EPA conține 180 mg EPA + 180 mg DHA) au avut o reducere semnificativă a activității bolii (măsurată prin măsurarea activității lupusului sistemic [SLAM-R]171). Într-

un al doilea studiu randomizat și dublu-orb, controlat cu placebo, participanții cărora li sa administrat Omacor (1,8 g EPA și 1,2 g DHA pe zi) au arătat o îmbunătățire semnificativă a doi markeri ai activității bolii (British Isles Lupus Assessment Group și SLAM-R). În plus, markerii funcției endoteliale și stresul oxidativ s-au îmbunătățit după terapie.172 Important, acest studiu a folosit ulei de măsline ca placebo, care a arătat, de asemenea, beneficii pentru mai mulți factori de risc cardiovascular, totuși uleiul de pește a oferit un beneficiu semnificativ statistic în comparație.

Artrita reumatoidă

Artrita reumatoidă (RA) este în multe privințe o tulburare autoimună inflamatorie cronică reprezentativă și poate servi drept model pentru alte afecțiuni. Enzima COX-2 este supraexprimată în sinoviala pacienților, la fel ca și produșii enzimei 5-LOX. Interesant este că un studiu din Spania a constatat niveluri scăzute de acizi grași ro-3 în sânge și lichide sinoviale la pacienții cu RA de sex masculin și feminin în comparație cu martorii sănătoși.173 Dovezile epidemiologice au sugerat că RA ar putea fi legată de aportul de acizi grași n-3. De exemplu, este rar în rândul eschimosilor, totuși, prin comparație, 2% din populația lumii este afectată. Studiile asupra populației japoneze au confirmat o relație inversă între consumul alimentar ridicat de pește și o incidență scăzută a RA.174 O susținere suplimentară vine de la un studiu bazat pe populație, controlat de cazuri la femei, care a constatat un risc scăzut de PR la cei care au consumat cel mai mult pește.168

O serie de recenzii au concluzionat că suplimentarea cu ulei de pește a fost asociată cu o serie de beneficii; a redus durerea, numărul de articulații sensibile, durata rigidității matinale, precum și utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) la pacienții cu RA și a fost asociată cu o performanță fizică îmbunătățită.175 O meta-analiză a 17 studii randomizate controlate publicată în 2007 în jurnalul Pain, deși autorii au susținut concluziile de câteva luni pentru a susține aceste concluzii. efect.176 Acest efect de construcție lentă ar putea explica, de asemenea, rezultatele unui studiu anterior care a constatat că efectul antiinflamator al uleiurilor de pește a continuat până la 4 săptămâni după încetarea suplimentării.

Reducerea utilizării AINS nu este un beneficiu mic. Îngrijorarea tot mai mare cu privire la efectele adverse și siguranța utilizării pe termen lung a AINS face ca orice terapie care reduce necesitatea acestora să fie destul de atractivă. De exemplu, într-o meta-analiză extrem de mare publicată în 2011, fiecare AINS evaluat, inclusiv ibuprofen și celecoxib, a fost asociat cu un risc crescut de deces cardiovascular.177 Într-un studiu mic, dar bine controlat, uleiul de ficat de cod a reușit să reducă consumul de AINS cu mai mult de 30% la 39% dintre pacienți, comparativ cu doar 107% din pacienți. medicamentele, în special paracetamolul, care oferă beneficii clinice aditive.179 Un beneficiu similar pentru reducerea activității bolii a fost citat și pentru indometacină.180

În mod interesant, într-o revizuire recentă a eficacității uleiului de pește pentru PR, cercetătorii au analizat combinația de beneficii, inclusiv reducerea simptomelor, scăderea utilizării medicamentelor și îmbunătățirea comorbidităților și au concluzionat că un

argument pentru utilizarea uleiului de pește în PR este puternic.181 Cu toate acestea, au ajuns la concluzia că:

Este probabil ca principala barieră în calea acceptării clinicienilor să fie promovarea utilizării farmaceutice ca modalitate de tratament dominantă de către forța de vânzări din industria farmaceutică care se ocupă de „detalierea" medicilor. În absența unui efort de marketing echivalent pentru uleiul de pește, reumatologii nu sunt înclinați să ia în considerare, sau chiar să fie conștienți de uleiul de pește ca o potențială componentă a terapiei de rutină pentru pacienții cu RA, în ciuda eficacității pentru ameliorarea simptomelor, a reducerii AINS și a beneficiilor pentru sănătatea cardiovasculară, care este compromisă la pacienții cu RA din cauza bolii lor.

După cum sa discutat mai devreme, aportul de acizi grași n-3 probabil nu ar trebui luat în considerare izolat, deoarece raportul față de aportul de acizi grași n-6 este destul de semnificativ. Acest lucru este valabil mai ales pentru RA. O dietă săracă în AA, adesea vegană și fără gluten, a fost folosită cu succes considerabil pentru persoanele cu RA, posibil prin furnizarea de cantități reduse de precursori inflamatori. Efectul benefic al uleiului de pește pare a fi amplificat de o dietă săracă în AA.182 Autorii au citat, de asemenea, un efect dependent de timp (cu 2 luni înainte de îmbunătățire) și raportul EPA/AA ca fiind decisiv pentru eficacitatea clinică.

Psoriazis

În ciuda procesului inflamator subiacent, au fost efectuate foarte puține cercetări recente pentru utilizarea uleiului de pește în beneficiul persoanelor cu psoriazis. Psoriazisul este însoțit de concentrații mari de AA în plăci și modificări profunde ale metabolismului eicosanoizilor, ducând la creșterea agenților proinflamatori. Uleiurile de pește probabil îmbunătățesc starea prin scăderea nivelurilor de compuși leucotrieni inflamatori, în special leucotrienă B4, un produs de lipoxigenare al AA. EPA din uleiul de pește înlocuiește AA din fosfolipide, ducând la formarea de leucotrienă B5 mai degrabă decât B4, ceea ce duce la un răspuns inflamator mult mai slab.183 Acest efect a fost demonstrat la neutrofilele izolate din sângele periferic al pacienților cărora li s-a administrat ulei de pește pentru a-și trata psoriazisul. de leucotrienă B5 decât cele care nu se îmbunătățesc.

Într-un studiu observațional controlat recent, participanții au primit 2 capsule de Oravex pe zi (280 mg EPA, 40 mg DHA, 50 mg extract de cimbru, 50 mg extract de frunze de măslin, 20 mg extract de ceai verde, 7,5 mg zinc, 27,5 mcg seleniu per capsulă), pentru un total de . Comparativ cu cei tratați local cu tacalcitol, cei cărora li sa administrat Oravex și tacalcitol au avut o îmbunătățire semnificativ mai mare a mai multor markeri ai severității bolii și a calității vieții.185

Pacienții cu psoriazis (vulgaris) au fost tratați cu succes cu o dietă săracă în grăsimi, suplimentată cu ulei de pește.184 Un impresionant 77% (23% au fost neresponsatori) dintre pacienți au raportat fie îmbunătățiri excelente, moderate sau ușoare. A fost interesant de observat că un număr de pacienți nu au prezentat îmbunătățiri decât după cel

puțin 4 luni de la inițierea suplimentării. Din nou, acest lucru poate indica importanța acordării unui timp adecvat pentru îmbunătățirea clinică după inițierea terapiei cu ulei de pește.

Etretinatul este un medicament puternic utilizat pentru a trata afecțiunile pielii, cum ar fi psoriazisul. Cu toate acestea, poate provoca efecte adverse grave atunci când este utilizat în doza prescrisă în mod regulat de aproximativ 1 mg/kg pe zi. Un studiu a arătat că o combinație de EPA și etretinat la o doză mai mică (0,3 până la 0,5 mg/kg pe zi) a funcționat la fel de bine ca doza pură, mare și a avut semnificativ mai puține efecte secundare.186 Patruzeci și cinci la sută dintre pacienții din grupul de combinație au prezentat o îmbunătățire excelentă (mai mult de 75%), comparativ cu 15% din grupul de etretinat pur. Timpul pentru a obține o îmbunătățire cu 50% a simptomelor a fost, de asemenea, considerabil mai scurt în grupul cu combinație (5,1 săptămâni) decât în grupul cu monoterapie (7,6 săptămâni). Reacții adverse, cum ar fi inflamația buzelor, uscarea gurii și a ochilor și descuamarea au fost observate în ambele grupuri, dar au fost ușoare și tolerabile. Cercetătorii au concluzionat că regimul combinat a fost eficient în tratamentul psoriazisului fără reacții adverse marcate.

Un alt studiu a investigat dacă aplicarea topică a uleiului de pește pe zonele pielii afectate de psoriazis ar atenua simptomele. Studiul clinic a implicat 25 de pacienți cu psoriazis care au fost desemnați aleatoriu să aplice fie ulei de pește, fie parafină lichidă pe plăcile lor psoriazice și să le lase acoperite timp de 6 ore peste noapte sub un pansament ocluziv.187 Tratamentul a fost repetat zilnic timp de 4 săptămâni. Uleiul de pește s-a dovedit extrem de eficient în reducerea descuamării (severitatea detartrajului a trecut de la o evaluare medie de 2,91 la 0,32 pe o scară de la 0 la 4), grosimea plăcii (de la un rating de 2,21 la 0,52) și eritem (de la un rating de 2,71 la 0,90). Mâncărimea nu a fost ameliorată prin tratamentul cu ulei de pește. Tratamentul cu parafină lichidă de 4 săptămâni a fost, de asemenea, eficient în reducerea eritemului, dar a fost semnificativ inferior tratamentului cu ulei de pește în reducerea descuamării și nu a avut un efect semnificativ asupra mâncărimii sau grosimii plăcii. Ambele tratamente au fost bine acceptate de pacienti, iar cercetatorii au ajuns la concluzia ca ambele sunt eficiente din punct de vedere clinic, tratamentul cu ulei de peste fiind superior celui cu parafina.

Astm

Aporturile crescute de acizi grași n-6 combinate cu aporturile scăzute de acizi grași n-3 pot juca un rol cauzal în creșterea incidenței astmului. O revizuire recentă a citat cinci studii epidemiologice care au găsit toate un efect protector al consumului matern de acizi grași n-3 pentru astm și bolile atopice. Aportul în timpul copilăriei și copilăriei nu s-a dovedit în mod constant a fi benefic, dar majoritatea a găsit un beneficiu protector.188 Autorii au sugerat că programarea timpurie a vieții ar putea ajuta la reglarea funcției sistemului imunitar. De exemplu, copiii mamelor care au primit ulei de pește în timpul sarcinii au avut un risc cu aproape 40% mai mic de astm în cei 16 ani de la naștere, comparativ cu mamele care au primit ulei de măsline. ani. Cu toate acestea, doza utilizată în acest studiu a conținut

mai puțin de 200 mg de acizi grași n-3, împreună cu o cantitate aproape identică de acizi grași saturați per capsulă. Conformitatea a fost de asemenea slab monitorizată.190

Eficacitatea uleiului de pește pentru tratarea astmului stabilit este controversată. Într-un studiu recent, unui număr mic de participanți cu astm bronșic indus de efort li s-au administrat 3,2 g EPA și 2,0 g DHA pe zi și s-a dovedit a avea beneficii egale atunci când i s-a administrat inhibitorul 5-LOX, montelukast.191 Cu toate acestea, nu toate studiile au documentat beneficii, deși parametrii unor studii par menționați să evalueze mai bine intervențiile de tip medicament decât cele nutriționale. De exemplu, un studiu controlat recent nu a raportat niciun beneficiu asupra funcției pulmonare sau controlului astmului bronșic comparând placebo cu suplimentarea cu n-3.192 Acest studiu a fost un studiu de doar 2 săptămâni, totuși, având în vedere că întârzierea înainte de beneficiu în alte afecțiuni inflamatorii, cum ar fi RA, poate fi de 2 până la 3 luni, merită să ținem cont de debutul mai lent al acțiunii așteptat de la terapia cu ulei de pește. Multe dintre studiile clinice care nu au găsit beneficii au avut o durată mai mică de 2 luni.193

În cele din urmă, un studiu recent a documentat o severitate crescută a astmului cu un polimorfism al promotorului ALOX5. Având în vedere că indivizii cu variante genetice în acest promotor s-au dovedit a avea o creștere a riscului de boli cardiovasculare care este atenuată de o dietă bogată în n-3, studiile viitoare par justificate pentru a evalua beneficiul potențial la pacienții astmatici cu sau fără această predispoziție genetică.194

O notă de precauție: astmaticii cu intoleranță la aspirină pot avea o agravare a simptomelor, asociată cu inhibarea COX de către EPA.

Cancer

Peștele și uleiul de pește au demonstrat multiple roluri benefice legate de cancer, în special atât în prevenirea acestuia, cât și ca adjuvant în tratamentul cancerului. Acestea au fost asociate cu un risc redus de apariție a mai multor tipuri de cancer și ambele ar putea îmbunătăți eficacitatea altor intervenții, precum și să reducă efectele adverse asociate cu terapia cancerului. În unele studii, sa demonstrat că uleiul de pește crește, de asemenea, timpul de supraviețuire. Deși mecanismele specifice variază de la diferite locuri de cancer, raportul dintre acizii grași n-6 și n-3 ar putea fi, de asemenea, o caracteristică importantă pentru dezvoltarea cancerului. De exemplu, s-a dovedit că AA este crescută într-o varietate de tipuri de celule canceroase, în timp ce DHA și EPA erau ambele deprimate.195-197 Rolul rezoluvinelor și al altor mediatori eicosanoizi ar putea juca un rol în reglarea precursorilor inflamatori ai unor tipuri de cancer, cum ar fi cancerul colorectal.198.

Prevenirea

Majoritatea studiilor epidemiologice au arătat un anumit beneficiu al consumului de n-3 fie asupra incidenței cancerului, fie asupra mortalității cauzate de cancer. O meta-analiză recentă a consumului de pește și a riscului de cancer de prostată a constatat că, deși nu a existat o asociere între riscul de a dezvolta cancer de prostată și consumul de pește, a existat o reducere cu 63% a mortalității specifice cancerului de prostată. cel mai mic

consum de n-3, dar un polimorfism genetic în gena COX (SNP rs4648310) a modificat puternic acest risc. Cei cu polimorfism și un aport scăzut de n-3 au avut un risc de 5,5 ori mai mare de cancer de prostată agresiv, risc care a fost inversat cu un aport ridicat de n-3.201

Un studiu epidemiologic amplu asupra a 23 de factori dietetici din țările cu risc ridicat și scăzut de cancer a găsit o asociere puternică între procentul de calorii din grăsimi și riscul de cancer de sân.202 S-a constatat că consumul de pește are următoarea asociere cea mai semnificativă, o corelație negativă. După cum sa menționat anterior, pentru cancerul de sân, raportul dintre acizii grași n-3:n-6 ar putea fi deosebit de important, așa cum au demonstrat două studii mari, dintre care unul a inclus peste 70.000 de femei. Acest studiu a constatat că cei cu un aport mare de n-6 combinat cu un aport scăzut de acizi grași n-3 au avut un risc de peste două ori mai mare de a dezvolta cancer de sân.31,32.

Un studiu anterior efectuat pe 4052 de femei aflate în postmenopauză a constatat că nu numai tipul de grăsime alimentară a fost asociat cu cancerul de sân, dar acest risc ar putea fi modificat de activitatea enzimei 8-9-desaturazei. Aceste femei au fost urmărite în medie 5,5 ani, iar cele cu concentrații de DHA în cel mai mare tertil au avut mai puțin de jumătate din riscul de cancer de sân decât femeile din cel mai de jos tertil. În general, PUFA au fost, de asemenea, protectori, acizii W-3 fiind oarecum mai protectori decât acizii W-6. Concentrațiile de acizi grași saturati nu au fost semnificativ legate de riscul de cancer de sân. O concentrație mai mare de grăsimi mononesaturate, în special acid oleic, a fost asociată cu un risc semnificativ crescut. Cercetătorii au subliniat că majoritatea acidului oleic din țesutul mamiferelor este derivat din acidul stearic saturat printr-un proces care implică enzima 8-9-desaturaza. Acizii grași saturati, colesterolul, carbohidrații, insulina, testosteronul și estrogenul activează toate această enzimă, în timp ce PUFA din dietă și postul o dezactivează. Cercetătorii au concluzionat că enzima 8-9-desaturază ar putea fi o legătură importantă între riscul de cancer de sân și consumul de grăsimi din dietă.203

O meta-analiză recentă care a examinat 19 studii prospective de cohortă a constatat o scădere cu 12% a riscului relativ de cancer colorectal, comparând consumul mare de pește cu consumul scăzut de pește.204 Cel mai mare studiu (aproape 500.000 de bărbați și femei) care a contribuit la această meta-analiză a fost studiul European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) 1%, care a găsit un risc mai mic de cancer colorectal. comparând cel mai mare consum cu cel mai scăzut consum de pește.205 Un studiu de intervenție folosind 2 g/zi de EPA în comparație cu placebo a demonstrat că reduce numărul și dimensiunea polipilor în polipoza adenomatoasă familială, întărind și mai mult dovezile privind eficacitatea acesteia.206

Acest lucru se bazează, de asemenea, pe un studiu anterior în care au fost urmăriți 34 de bărbați și 26 de femei care tocmai au suferit o intervenție chirurgicală pentru a elimina polipii benigni din colon.207 Pacienții au fost împărțiți în patru grupuri. Grupul 1 a fost suplimentat cu 1,4 g/zi de EPA și 1,1 g/zi de DHA, grupul 2 cu 2,7 g de EPA și 2,4 g de DHA și grupul 3 cu 4,1 g de EPA și 3,6 g de DHA. Grupa 4 a primit

capsule placebo care conțin ulei de măsline. Probele de biopsie din partea inferioară a colonului și probe de sânge au fost prelevate și analizate la începutul studiului și la 30 de zile. În general, pacienții din grupurile cu ulei de pește au înregistrat o scădere semnificativă a numărului de celule anormale din mucoasa colonului, comparativ cu grupul placebo. O analiză ulterioară a arătat că reducerea numărului de celule anormale a fost limitată la pacienții care aveau un număr mare de celule anormale la începutul studiului. Cercetătorii au observat, de asemenea, o creștere semnificativă a nivelurilor de EPA și DHA și o scădere semnificativă a nivelurilor de AA în probele de biopsie de la pacienții suplimentați cu ulei de pește. Un studiu separat de 6 luni care a implicat 15 pacienți care au luat 1,4 g/zi de EPA și 1,1 g/zi de DHA a arătat, de asemenea, o scădere semnificativă a numărului de celule anormale de căptușeală a colonului. Cercetătorii au concluzionat că suplimentarea în doze mici cu uleiuri de pește a inhibat proliferarea acelor celule anormale asociate ca precursori ai polipilor la pacienții cu risc de cancer de colon și că acest efect ar putea fi menținut cu un tratament pe termen lung. Similar cu alte câteva studii referitoare la oxidarea uleiului de pește in vivo, autorii au avertizat că ar putea fi recomandabil să creșteți aportul de vitamina E în timpul administrării uleiului de pește.

O investigație britanică a asocierii dintre un aport ridicat de grăsimi și riscul de a dezvolta cancer de sân și de colon a dezvăluit constatări interesante cu privire la incidența cancerului. Studiul a comparat ratele mortalității prin cancer din 24 de țări europene, Canada și Statele Unite ale Americii cu consumul de pește și aportul de grăsimi animale.208 În țările în care aportul de grăsimi animale a fost mare, cercetătorii au descoperit o corelație inversă clară între raportul dintre grăsimea de pește și grăsimea animală și riscul de a dezvolta cancer de sân la femei și cancer de colon atât la bărbați, cât și la femei. O corelație similară a fost găsită între riscul de cancer și raportul dintre grăsimea de pește și aportul total de grăsimi. Acest lucru i-a determinat pe anchetatori la concluzia că peștele și uleiurile de pește nu protejează doar împotriva cancerului de colon la bărbați, ci și împotriva cancerului de colon și de sân la femei. Acest efect protector, însă, este evident doar în țările în care aportul de grăsimi animale este mare. Cu alte cuvinte, un consum mare de peste sau uleiuri de peste contracareaza efectele negative ale unui consum ridicat de grasimi animale. Cercetătorii au concluzionat în continuare că o scădere cu 15% a aportului de grăsimi animale, combinată cu o creștere de trei ori a aportului de ulei de pește, ar putea reduce riscul de cancer de colon la bărbați cu până la 30% în țările cu un aport ridicat de grăsimi animale. O creștere de trei ori a aportului de ulei de pește ar putea fi obținută prin consumul de pește de trei ori pe săptămână sau prin luarea a două suplimente zilnice standard de ulei de pește care conțin EPA și DHA.

Un studiu prospectiv de cohortă publicat în Journal of the American Medical Association în 2006 a constatat, de asemenea, un efect protector al consumului de pește asupra cancerului renal. Pentru femeile care au raportat în mod constant un consum mare de pește gras (o dată pe săptămână sau mai mult), a fost observată o reducere a riscului de până la 74% în comparație cu femeile care nu au raportat consum de pește. Consumul de pește slab nu a redus riscul a peste 60.000 de femei în acest studiu de 15 ani.209

Cașexia și eficacitatea tratamentului

Unele studii, dar nu toate, au arătat că suplimentarea cu ulei de pește, în special la doze mai mari, ar putea ajuta la stabilizarea greutății participanților cu cancer. De exemplu, un studiu timpuriu a constatat că suplimentarea cu aproximativ 2,2 g de EPA și 1,4 g de DHA a ajutat la stabilizarea greutății la pacienții cu cancer pancreatic inoperabil. Cercetătorii au documentat nu numai o creștere în greutate și o îmbunătățire a apetitului, dar și acești pacienți au supraviețuit în medie 8 luni, în comparație cu timpul de supraviețuire estimat de 4,1 luni, raportat în mod obișnuit pentru pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie.210 Într-un alt studiu, 18 pacienți cu cancer pancreatic inoperabil, inclusiv 9 pacienți cu tumori în stadiul 4, au fost tratați cu o doză de 2 mg și 360 g de ulei de EPA/zi. 240 mg/zi de DHA).211 Doza a fost crescută ulterior cu 2 g/zi în fiecare săptămână până la atingerea toleranţei corporale a pacienţilor, cu un aport mediu final de 12 g/zi. Înainte de a intra în studiu, pierderea medie în greutate în rândul pacienților a fost de 2,9 kg pe lună. După 3 luni de suplimentare cu ulei de pește, s-a observat o creștere medie în greutate de 0,3 kg pe lună. În general, 11 pacienți (61%) s-au îngrășat, 3 s-au stabilizat în greutate și 4 au continuat să slăbească, dar cu o rată semnificativ redusă. Concentrația de EPA în fosfolipidele plasmatice a crescut de la 0% la 5,3% din totalul acizilor grași după 1 lună de suplimentare, în timp ce concentrația de DHA a crescut la 6,6% de la un nivel de bază de 3,5%. Cercetătorii au ajuns la concluzia că suplimentarea cu ulei de pește a oprit pierderea în greutate la pacienții cu cancer cu cașexie.

Un studiu mai recent publicat în jurnalul Cancer a constatat un beneficiu foarte semnificativ atunci când se suplimentează pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) la o doză de 2,2 g/zi de EPA. Acești pacienți au primit, de asemenea, chimioterapie și au fost comparați cu un grup care a primit doar îngrijire standard (adică, chimioterapie fără ulei de pește). În ciuda faptului că au avut o pierdere medie în greutate de 6,3% în ultimele 6 luni înainte de chimioterapie, pacienții care au primit EPA și-au menținut greutatea, masa musculară și țesutul adipos pe parcursul a aproximativ 10 săptămâni de chimioterapie. Cei care au primit îngrijiri standard au pierdut în medie doar 2,3 kg în aceeași perioadă. De asemenea, acest studiu ar fi putut fi primul care a monitorizat nu doar greutatea corporală, ci și compoziția corpului în mod direct, folosind imagistica tomografică computerizată. Ei au descoperit că au fost obținute câștiguri în țesutul muscular și adipos, o distincție importantă față de creșterea accelerată în greutate observată uneori în țesuturile slabe (ficat și splină) în stadiile terminale. În plus, cei cu cele mai mari creșteri ale nivelurilor plasmatice de EPA au avut cele mai mari câștiguri în masă musculară, sugerând din nou că un biomarker ar putea merita încorporat în terapia cu ulei de pește. Deși acesta a fost un studiu foarte mic, aceste câștiguri au fost potențial destul de semnificative, mai ales având în vedere doza destul de mică de ulei de pește folosită.212

Acești cercetători au publicat, de asemenea, un studiu care a înrolat pacienți cu NSCLC avansat și, deși studiul a fost, de asemenea, mic, a sugerat un beneficiu semnificativ al terapiei cu ulei de pește. Pacienții au primit 2,2 g/zi de EPA și 240 până la 500 mg/zi de DHA, împreună cu chimioterapie standard de îngrijire, și au fost comparați cu cei care au

primit chimioterapie în monoterapie. În acest studiu, suplimentarea cu ulei de pește pare să mărească eficacitatea chimioterapiei, fără a crește toxicitatea acesteia. Autorii au raportat o creștere de aproximativ două ori a ratelor de răspuns și a beneficiului clinic în comparație cu tratamentul standard în monoterapie. În plus, o parte mai mare dintre pacienții cărora li s-a administrat ulei de pește erau încă în viață la momentul raportării decât grupul de control, ceea ce sugerează o creștere probabilă a supraviețuirii.213 Alte studii au raportat, de asemenea, beneficii pentru tratarea pacienților cu NSCLC cu ulei de pește.214

Îmbunătățiri similare ale timpului de supraviețuire au fost observate și în studiile anterioare ale pacienților cu alte tipuri de cancer în stadiu terminal cu afecțiuni maligne generalizate. Într-un studiu, 60 de pacienți cu tumori solide generalizate au fost împărțiți în două grupuri: un grup a primit 18 g de ulei de pește care conținea 170 mg de EPA și 115 mg de DHA per capsulă, în timp ce celălalt a primit un placebo. Fiecare grup a inclus 15 pacienți bine hrăniți și 15 pacienți malnutriți. Niciunul dintre pacienții bine hrăniți nu a avut cașexie canceroasă (greutate anormal de scăzută și slăbiciune generală). Cercetătorii au măsurat nivelurile de celule T, celule ucigașe naturale și sinteza IL-1, IL-6 și TNF înainte de începerea suplimentării și în ziua 40 a studiului. Studiul a urmărit toți pacienții până când aceștia au murit. Pacienții subnutriți s-au dovedit a avea o funcție imună afectată considerabil și o producție scăzută de TNF; ambii parametri au fost restabiliți prin suplimentarea cu ulei de pește. Pacienții subnutriți au avut un timp de supraviețuire mult mai scurt decât cei bine hrăniți (media de 213 față de 481 de zile). Atât pacienții subnutriți, cât și cei bine hrăniți care au primit ulei de pește și vitamina E au supraviețuit semnificativ mai mult decât pacienții tratați cu placebo. Cercetătorii au speculat că uleiurile de pește și-au exercitat efectul benefic prin scăderea producției organismului de PGE2, despre care se crede că joacă un rol important în inițierea și progresia cancerului. Ei au concluzionat că suplimentarea cu acizi grași polinesaturați ro-3 dietetici, în special uleiuri de pește cu un antioxidant, cum ar fi vitamina E, ar putea oferi un sprijin paliativ semnificativ pacienților cu cancer cu boală metastatică în stadiu terminal.

Mecanismele potențiale pentru beneficii au fost subliniate în mai multe recenzii recente, inclusiv una publicată în revista Nutrition and Cancer, care a cerut să fie efectuate studii clinice majore folosind ulei de pește ca terapie adjuvantă. Autorii au revizuit cercetările anterioare și au concluzionat că PUFA cu lanț lung nu numai că au avut efecte anticancer citotoxice de la sine, ci au modulat eficacitatea anumitor agenți chimioterapeutici. Alte mecanisme au inclus modularea producției de eicosanoid, modularea expresiei genelor și a activității factorului de transcripție (de exemplu, factorul nuclear-KB) și alterarea transducției semnalului asociat membranei, pentru a numi doar câteva.219 Interesant, un studiu recent chiar a sugerat că uleiul de pește ar putea oferi beneficii atât pentru cancerul de sân, cât și pentru aritmiile cardiace printr-un mecanism similar, deși regularea canalului de sodiu nu s-a dovedit în mod similar5. încă.220 În cele din urmă, o recenzie a citat atât un efect citotoxic al celulelor canceroase, cât și un efect protector asupra celulelor sănătoase de către produsele din aval ai DHA (protectine), permițându-le să funcționeze „atât ca o sabie, cât și ca un scut.”221.

În ciuda dovezilor considerabile pentru un efect benefic al uleiului de pește în prevenirea și tratamentul diferitelor tipuri de cancer, nu toate cercetările au arătat un efect pozitiv. Deși unele studii ar fi putut fi pe termen prea scurt sau au folosit o doză prea mică pentru un efect clinic,222 altele au găsit beneficii doar pentru un subgrup de pacienți, chiar și la doze mai mari.223 Multe studii mai vechi au folosit ulei de pește cu o concentrație foarte scăzută de DHA/EPA, necesitând o cantitate intolerabilă de pastile, o limitare care ar putea remedia progresele recente în produsele disponibile. De asemenea, utilizarea biomarkerilor, cum ar fi indicele ro-3, precum și a polimorfismelor genetice ar putea ajuta la identificarea celor mai susceptibili de a beneficia, precum și a celor care au nevoie de doze mai mari. De exemplu, un studiu de fază II cu DHA (1,8 g/zi) administrat pacienților cu cancer de sân metastatic care au primit chimioterapie a constatat că cei care l-au încorporat cel mai mult (în plasmă și/sau celule roșii din sânge) au întârziat timpul până la progresia tumorii și au avut o supraviețuire globală mai lungă, în comparație cu cei care l-au încorporat cel mai puțin.224

Migrenă

Un rol pentru inflamația în migrenă a fost stabilit pentru cel puțin unii pacienți cu migrenă, dar surprinzător de puține studii au fost efectuate cu uleiul de pește pentru prevenirea acestuia (beneficiu pentru o migrenă acută pare puțin probabil). Au fost efectuate două studii controlate cu placebo, ambele nu au găsit niciun beneficiu în comparație cu placebo, dar s-ar putea găsi defecte metodologice în ambele. În ambele studii, uleiul de măsline a fost folosit ca placebo și a fost observat un efect placebo ridicat.225,226 Nu au fost efectuate studii clinice bine concepute.

Rapoartele anecdotice au indicat că pacienții cu dureri de cap migrenoase cărora li s-a administrat 1 g/zi de MaxEPA (1 g MaxEPA conține 180 mg EPA + 180 mg DHA), în special bărbații, au avut episoade semnificativ mai puțin frecvente sau mai puțin intense, sau ambele. Aceste rezultate s-ar putea datora modificărilor sintezei prostaglandinelor sau reducerii, sau ambelor, a eliberării serotoninei plachetare, cu ca rezultat reducerea vasospasmului cerebral.

Diabet

Relația dintre consumul de pește și incidența și tratamentul diabetului nu este atât de simplă cum se credea anterior. După cum sa menționat anterior, a fost identificat un receptor cuplat cu proteina G care modulează multe dintre efectele fiziologice ale DHA/EPA, inclusiv o creștere a sensibilității la insulină, iar majoritatea dovezilor epidemiologice au sugerat fie niciun efect, fie o incidență redusă a diabetului în rândul populațiilor cu un consum mai mare de pește.227 De exemplu, incidența diabetului este scăzută la eschimosii din Groenlanda.

Cu toate acestea, studii recente au sugerat că un consum mai mare de pește ar putea prezenta un risc pentru diabet. Unul dintre cele mai mari a fost un studiu prospectiv pe peste 35.000 de femei (Women's Health Study), care a constatat o creștere destul de liniară

a riscului de diabet de tip 2 (T2D) cu consumul de pește și un risc deosebit de ridicat pentru cei care consumă cele mai mari porții (două sau mai multe porții de pește pe zi). Această creștere a riscului cu creșterea aportului de acizi grași n-3 din pește nu a fost observată cu acizii grași n-3 din surse vegetale, ceea ce oferă ALA.229 Această creștere a riscului cu aportul de pește a fost observată și în alte trei cohorte prospective de bărbați și femei din Statele Unite (152.700 de femei și 42.504 de femei și 42.504 de bărbați), față de o creștere de 5 ori mai mare decât la cei care consumau pește de 5 ori pe săptămână. cu cei care îl consumă mai puțin de o dată pe lună.230 Într-un studiu prospectiv amplu în China (Studiul de Sănătate Chinez din Singapore), nu a fost observată nicio asociere între aportul de acizi grași n-3 din pește, deși ALA din surse vegetale a redus riscul de diabet.231.

Un studiu foarte recent poate arunca o lumină asupra acestor constatări tulburătoare. În acest studiu prospectiv amplu asupra adulților în vârstă, cercetătorii au măsurat nivelurile de fosfolipide plasmatice ale EPA/DHA, precum și ALA și au examinat riscul de diabet. Ei au speculat că multe dintre studiile anterioare care au descoperit un risc crescut de diabet au fost predispuse la erori, cum ar fi eroarea asociată cu chestionarele privind frecvența alimentelor. Folosind un biomarker mai obiectiv, ei au descoperit că nivelurile fosfolipidelor de EPA+DHA împreună cu ALA nu au fost asociate cu un risc crescut de diabet și, în schimb, acei indivizi cu cele mai mari concentrații de EPA+DHA sau ALA au avut un risc mai scăzut de diabet.

Deși studii suplimentare pot ajuta la clarificarea relației, merită remarcat două puncte suplimentare. Una este că peștii devin contaminați cu compuși precum poluanții organici persistenti (POP), care au fost asociați cu o creștere surprinzător de mare a riscului de diabet. Unele studii au arătat că consumul de pește este un predictor important pentru nivelurile serice ale POP.235-237.

A doua considerație este efectul favorabil al uleiului de pește asupra parametrilor cardiovasculari, o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în rândul diabeticilor. La persoanele cu T2D, sa demonstrat că ingestia de ulei de pește modifică favorabil complianța peretelui arterial fără a afecta negativ nivelul colesterolului, tensiunea arterială sau nivelul zahărului din sânge, contribuind astfel la un risc redus de complicații vasculare observate la diabetul zaharat insulino-dependent și la pacienții cu diabet zaharat nedependenți de insulină.239 concentrațiile de trigliceride și colesterol la pacienții cu T2D care consumă trei capsule de ulei de pește pe zi conținând 320 mg EPA și 530 mg DHA.240 Într-un studiu recent, 2 g de ulei de pește pe zi administrat puilor persoanelor cu diabet zaharat timp de 12 săptămâni a fost asociat cu o inflamație redusă și markeri ai funcției endoteliale. Astfel, la cei cu risc crescut de diabet, uleiul de pește ar putea avea un beneficiu cardiovascular și metabolic important.241 În mod interesant, consumul crescut de ulei de pește ar putea reduce și riscul de diabet de tip 1 la cei cu o susceptibilitate crescută.242

Deși nu s-a dovedit întotdeauna că uleiul de pește îmbunătățește markerii diabetului și controlul glucozei în rândul celor cu T2D, beneficiul său cardiovascular merită luat în considerare pentru utilizarea la toți pacienții diabetici.84,243.

Boala Neurodegenerativa

Mai multe linii de dovezi indică un rol protector pentru EPA și DHA pentru bolile neurodegenerative. DHA este în mod specific acidul gras n-3 predominant în creier și pare să joace un rol cheie în structurile implicate în formarea de noi amintiri. În plus, DHA este precursorul neuroprotectinei 1, un modulator neuronal important al funcției, cu funcții antiinflamatorii și antiapoptice. S-a demonstrat că acizii grași N-3, în special DHA și metaboliții săi din aval, acționează prin mai multe căi asociate cu funcția neurologică, inclusiv244:

Facilitarea interacțiunii a-secretazei cu proteina precursor de amiloid pentru a produce fragmente netoxice și a preveni formarea A j!

Protejați secvența de recunoaștere esențială și locul de clivaj intramembranar pentru y-secretaza

Servește ca un rezervor local pentru radicalii liberi care reduc creșterea enzimatică a activității y-secretazei, care poate fi indusă de deteriorarea radicalilor liberi la complexul proteic, care este important pentru reglarea funcției normale a y-secretazei

Inhibă direct fibrilația și formarea speciilor oligomerice toxice de A j!

Datele observaționale au implicat, de asemenea, un rol protector important al acizilor grași n-3. De exemplu, participanții la studiul Rancho Bernardo au avut niveluri plasmatice de DHA, precum și nivelurile de pește și DHA din alimentație evaluate. Fiecare dintre aceste variabile a fost asociată cu riscul ulterior de a dezvolta fie demență, fie boala Alzheimer. A avea cele mai ridicate niveluri de DHA plasmatic a redus șansele de demență de toate cauzele cu 65% și de boala Alzheimer cu 60%. DHA dietetic a avut beneficii similare și, deși consumul de pește a urmat această tendință, nu a fost o asociere semnificativă statistic.245 Un studiu publicat în 2007, care a înrolat peste 8000 de participanți, a găsit o asociere destul de importantă. În general, fructele și legumele, precum și consumul săptămânal de pește, au fost asociate cu un risc redus de demență. Cu toate acestea, deși efectele protectoare ale consumului de fructe și legume s-au aplicat tuturor participanților, consumul de pește a fost asociat doar cu cei care nu au purtat alela apolipoprotein-E £-4 (alela APGE-Z.4). În mod similar, consumul în exces de n-6 a crescut riscul de demență de peste două ori, dar a fost modificat de doi factori. A crescut riscul numai dacă nu a fost compensat de un aport ridicat de n-3 și numai în rândul non-purtătorilor APGE-z4. Astfel, relația dintre consumul de n-3 nu a fost modificată doar de alți factori dietetici, cum ar fi consumul de n-6, ci și de variabile genetice.246 O asociere similară a fost găsită în Cardiovascular Health Cognition Study, care a constatat că peștele gras, dar nu peștele slab, a fost asociat cu risc redus de demență, dar din nou, numai la purtătorii alelei AP-GE-Z247.

În ceea ce privește tratamentul bolii neurodegenerative, eficacitatea pare a fi, de asemenea, modulată de predispoziția genetică. Într-o analiză a conținutului membranei eritrocitelor de acizi grași n-3 și a variației cognitive într-un studiu de cohortă de naștere a voluntarilor normali din punct de vedere cognitiv, beneficiile cognitive au fost asociate cu un conținut

mai mare de eritrocite n-3, dar din nou, acest lucru a fost semnificativ doar la purtătorii ApoE-z.4.248.

Nu toate studiile au arătat beneficii, poate pentru că doza și compoziția optime nu au fost încă stabilite clar. De exemplu, așa cum sa demonstrat în studiile pentru depresia majoră, deși DHA este acidul gras n-3 predominant în creier, EPA pare să aibă un efect clinic mai mare. Poate acesta este motivul pentru care un studiu controlat publicat în Journal of the American Medical Association în 2010, care a suplimentat participanții cu 2 g/zi de DHA (fără EPA) nu a găsit nicio dovadă de beneficiu. De asemenea, acest studiu nu a raportat statutul APGE.249

Primul studiu pe scară largă, bine conceput, a fost publicat în 2006 și a folosit 1,7 g DHA și 0,6 g EPA pe zi sau placebo în rândul participanților cu boală Alzheimer ușoară până la moderată, toţi care luau, de asemenea, un inhibitor de colinesterază. Deși nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește rezultatul primar, un subgrup cu boală ușoară a demonstrat o reducere semnificativă a declinului comparativ cu placebo. Deși starea APGE a fost raportată, efectele tratamentului pe statutul APGE nu au fost. Important, doar 31% dintre cei din grupul de tratament au fost purtători non-APGE-£4. Acest studiu sugerează că cei mai susceptibili de a beneficia sunt în stadii incipiente ale bolii.250

În general, cea mai mare parte a datelor a sugerat că cei cu boală mai timpurie sunt mai susceptibili de a beneficia, dar acest beneficiu este mediat de statutul APGE (și poate de alte polimorfisme genetice) și poate de aportul de acizi grași n-6. Doza optimă și compoziția DHA/EPA nu sunt cunoscute, dar DHA în sine poate să nu fie eficient. Acizii grași N-3 din pește par să aibă, de asemenea, un efect protector asupra altor boli neurodegenerative, inclusiv boala Parkinson, probabil prin mecanisme similare.251,252.

Depresie

O serie de studii epidemiologice au arătat un risc redus de depresie majoră, depresie perinatală și tulburare bipolară cu diete bogate în acizi grași n-3. Când aceste studii și-au limitat analiza la studiile care au folosit criteriile Manualului de Diagnostic și Statistic al Tulburărilor Mintale pentru diagnosticarea tulburării depresive majore, amploarea diferențelor între EPA/DHA și totalul n-3 a devenit mai mare.255

În ceea ce privește studiile pentru tratamentul depresiei, rezultatele au fost destul de variate, adesea din cauza diferențelor de metodologie și de tipul și doza de ulei de pește folosit. Cu toate acestea, majoritatea au demonstrat un efect benefic. O revizuire recentă a studiilor controlate randomizate publicate a indicat că studiile care au găsit efecte pozitive au inclus, în general, un raport mare de EPA la DHA, iar 1 până la 2 g/zi ar putea fi necesar pentru efect, dar niveluri mai mari nu au fost asociate cu un beneficiu mai mare. fosfolipidele din membranele celulelor neuronale în comparaţie cu EPA, este EPA care are o eficacitate mai aparentă în studiile clinice.258 O a doua meta-analiză a studiilor randomizate pe o perioadă de 40 de ani a găsit, de asemenea, un efect pozitiv al acizilor grași n-3 atât asupra depresiei majore, cât și asupra tulburării bipolare.259

Un studiu mic, dar important, a comparat, de asemenea, o doză destul de mică de EPA (1 g/zi) cu fluoxetină pentru depresia majoră și a constatat că ambele au fost la fel de eficiente. În plus, atunci când sunt utilizate împreună, au fost mai eficiente decât oricare dintre agenții utilizati singuri. Având în vedere diferențele probabile în mecanismele de acțiune, acest lucru nu este surprinzător, iar terapia combinată ar trebui luată în considerare la cei care nu răspund la monoterapie.260

Un studiu caz-control publicat în 2010 a examinat unele dintre legăturile dintre bolile cardiovasculare și depresie, despre care se știe că au o rată ridicată de comorbiditate. Printre indivizii cu tulburare depresivă majoră, o serie de factori de risc cardiovascular au indicat un risc crescut, inclusiv un indice ro-3 scăzut.261 Acest biomarker ar putea oferi un instrument util pentru determinarea eficacității terapiei cu acizi grași n-3 pentru depresie, precum și pentru bolile cardiovasculare.

În cele din urmă, au fost făcute puține încercări de a examina rolul polimorfismelor genetice în ceea ce privește interacțiunea dintre acizii grași n-3 și depresie. Cu toate acestea, aceasta poate fi o zonă promițătoare de investigație. Un studiu publicat recent a constatat că pacienții cu hepatită cronică C aveau mai multe șanse de a prezenta depresie atunci când li s-a administrat interferon-a dacă prezentau polimorfisme ale genei COX-2 sau ale fosfolipazei-A2. Ambele gene sunt implicate în metabolismul eicosanoidului și pot modula influența terapiei cu acizi grași n-3.262

Boala Raynaud

Dovezile preliminare au indicat că simptomele bolii Raynaud s-au îmbunătățit în fenomenul Raynaud primar, dar nu secundar, pe baza unui studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 32 de pacienți. Grupul care a primit suplimente cu ulei de pește a raportat o atenuare semnificativă a simptomelor asociate cu boala Raynaud la sfârșitul studiului, inclusiv 5 pacienți, care au dezvoltat simptome înainte de începerea experimentului, dar nu au putut induce deloc simptome după 6 sau 12 săptămâni de supliment.

În mod surprinzător, nu a fost efectuat un studiu de urmărire, iar într-o revizuire a tratamentelor de medicină complementară și alternativă pentru boala Raynaud, autorii nu au inclus studiul anterior în analiza lor, deoarece au raportat că nu a menționat în mod specific modificări ale „frecvenței, severității, durerii sau duratei simptomelor."264 Astfel, în ciuda unui studiu inițial promițător, această terapie a fost în mare măsură ignorată.

Malarie

Malaria afectează peste 500 de milioane de oameni din întreaga lume, aproximativ 5% dintre victime mor în fiecare an. Studii nepublicate de la Centrul Serviciului de Cercetare Agricolă al Departamentului SUA din Beltsville, Maryland, au găsit dovezi că acizii grași ro-3 din uleiul de pește pot fi benefici în tratamentul malariei.265 În cercetările lor, șoarecii au fost hrăniți cu uleiuri de pește dietetice timp de 4 săptămâni și apoi au fost inoculați cu paraziți, fie Plasmodium yoelii, fie P berberii. Pe măsură ce șoarecii au continuat să mănânce

dieta bogată în ulei de pește, paraziții s-au înmulțit ca de obicei. Cu toate acestea, după 3 până la 4 săptămâni, șoarecii au fost liberi de paraziți. Cercetătorii au bănuit că cauza morții paraziților a fost ruperea membranelor celulare ale paraziților sau a gazdelor de celule roșii din sânge. Cercetătorii au teoretizat că celulele infectate sunt mai susceptibile la ruptură, deoarece paraziții au stimulat o serie de reacții oxidative distructive la care o dietă bogată în uleiuri de pește le face mai vulnerabile. Lipsesc studii ulterioare, deși un studiu pe animale a constatat că uleiul de pește fără vitamina E poate îmbunătăți supraviețuirea și poate reduce reinfecția.266 Lipsesc studiile pe oameni.

Boli renale/Nefropatie cu imunoglobuline A

Suplimentarea cu ulei de pește s-a dovedit a fi eficientă pentru mai multe boli renale, inclusiv nefropatia IgA, sindromul nefrotic și un deficit de acizi grași n-3, ceea ce a fost demonstrat în mai multe studii pentru cei cu boală renală în stadiu terminal. Într-un mic studiu al pacienților cu dializă peritoneală ambulatorie continuă, a fost observată o epuizare a acizilor grași n-3 redusi, precum și un raport ridicat de acizi grași n-6:n-3.267 EPA și DHA mai scăzute în fosfolipidele plasmatice/serice ale celor cu boală renală cronică a fost, de asemenea, documentată, iar terapia intravenoasă a fost, de asemenea, utilizată pentru a restabili normalitatea. niveluri.268.269

Atât hipertrigliceridemia, cât și hipercolesterolemia sunt frecvente la pacienții cu sindrom nefrotic. Această asociere duce la un risc crescut de boli cardiovasculare. S-a descoperit că uleiurile de pește scad trigliceridele serice la pacienții cu sindrom nefrotic și, prin urmare, ar putea avea un beneficiu clinic.270 Din păcate, nici un studiu recent nu a examinat acest beneficiu.

Nefropatia IgA este o boală de rinichi care poate urma unei infecții virale a tractului gastrointestinal sau respirator superior. Aproximativ 20% până la 40% dintre toți pacienții cu nefropatie IgA dezvoltă insuficiență renală la 5 până la 25 de ani după diagnostic. Un studiu de la Clinica Mayo a constatat că suplimentarea cu ulei de pește ar putea fi eficientă în încetinirea progresiei bolii.263 Progresia bolii a fost evaluată prin măsurarea regulată a nivelului de creatinine din serul sanguin în cei 2 ani de studiu. S-a observat o diferență clară. Pacienții din grupul cu ulei de pește care au primit 12 capsule de ulei de pește pe zi, conținând 1,9 g de EPA și 1,4 g de DHA, au avut o creștere medie medie a creatininei serice de numai 0,03 mg/dL, în timp ce pacienții din grupul placebo au prezentat o creștere de 0,14 mg/dL anual, ceea ce indică faptul că boala lor a fost semnificativ mai rapidă. După 4 ani, 40% dintre pacienții din grupul placebo au murit sau au dezvoltat boală renală în stadiu terminal, comparativ cu doar 10% din grupul cu ulei de pește. Nu au fost observate efecte adverse ale suplimentării cu ulei de pește. O re-analiză recentă a acestor date nu a constatat că dimensiunea corpului a fost utilă în prezicerea dozei optime.271

Un studiu mai recent care a utilizat 1,8 g/zi de EPA timp de 1 an a găsit beneficii mici, dar semnificative, inclusiv o îmbunătățire a clearance-ului estimat al creatininei.272

Mușchi și oase

În ultimii ani, acizii grași n-3 au apărut ca având o potențială importanță clinică pentru sănătatea atât a mușchilor, cât și a țesutului osos. Într-un studiu pe peste 1500 de bărbați și femei din Studiul Rancho Bernardo, o cohortă de indivizi care locuiesc în comunitate, un raport mai mare de acizi grași n-6:n-3 (pe baza chestionarelor de frecvență alimentară) a fost asociat cu o densitate minerală osoasă mai mică a șoldului atât la bărbați, cât și la femei. acizii grași, în special DHA, au fost asociați cu densitatea minerală osoasă maximă în întregul corp și coloanei vertebrale și cu acumularea osoasă în coloana vertebrală.274

Datele de intervenție încă lipsesc, totuși. Într-un studiu mic care a înrolat adulți cu depresie, nu a fost observată nicio modificare a telopeptidei de reticulare C-terminală a colagenului de tip 1, un marker de resorbție osoasă, după 1,45 g EPA/DHA timp de 12 săptămâni. Cu toate acestea, acest studiu nu numai că ar putea fi criticat pentru utilizarea unei doze mici într-o perioadă scurtă de timp și evaluarea doar a unui singur marker de resorbție osoasă, mai important, populația de pacienți nu a avut neapărat o resorbție osoasă crescută pentru început. Acesta a fost un eșantion de pacienți de o gamă largă de vârste cu depresie, nu osteoporoză sau alți factori de risc pentru pierderea osoasă. Concluzia autorilor că suplimentarea cu n-3 ar putea să nu fie utilă pentru prevenirea pierderii osoase poate fi adecvată doar pentru populația pe care a studiat-o, nu în general, și poate nu folosind doze sau markeri diferiți ai sănătății osoase.275 Un studiu publicat în 2007 a constatat exact contrariul. Deși cercetătorii au folosit acizi grași n-3 pe bază de plante, care ar putea să nu fie echivalent cu DHA/EPA, au descoperit că suplimentarea cu ALA a avut un efect protector și a inhibat resorbția osoasă. Acest lucru indică faptul că, în principiu, acizii grași n-3 joacă un rol important.276 Impactul suplimentării cu ulei de pește ca intervenție pentru prevenirea și/sau tratarea osteoporozei așteaptă studii clinice bine concepute.

Într-un studiu publicat în 2008, a fost efectuată o analiză retrospectivă a unei cohorte de aproape 3000 de bărbați și femei cu vârsta cuprinsă între 59 și 73 de ani. La examinarea influențelor dietetice multiple asupra forței de prindere, un potențial marker al forței și funcției musculare, consumul de pește gras a apărut ca având cel mai mare efect.277 Deși foarte mic, un al doilea studiu intervențional a comparat efectele fie ale uleiului de porumb, fie ale suplimentării cu acizi grași n-3 asupra sintezei musculare la adulții în vârstă; S-a demonstrat că 1,86 g EPA și 1,50 g DHA cresc sinteza proteinelor musculare. În special, suplimentarea a crescut sinteza musculară indusă de hiperaminoacidemie-hiperinsulinemie, sugerând că poate fi benefică pentru tratamentul și/sau prevenirea sarcopeniei.278

Sarcina și alăptarea

Multe studii au fost publicate acum privind efectele DHA și/sau ulei de pește în timpul sarcinii și alăptării, multe indicând că aportul matern de acizi grași n-3 reduce șansa de naștere prematură, îmbunătățește dezvoltarea neurologică a copiilor și, de asemenea, reduce riscul de depresie maternă.253.279.280 2,7 g/zi acizi grași n-3 cu lanț lung în studiile randomizate. După cum am menționat mai devreme, cu cât suplimentele începe mai devreme în timpul (sau înainte) sarcinii, cu atât sunt mai mari șansele de beneficiu, cel puțin în ceea ce privește depresia maternă.257

Un studiu publicat recent în Journal of the American Medical Association, totuși, nu a găsit o reducere a depresiei materne sau îmbunătățirea cogniției și/sau a limbajului la copiii mamelor cărora li s-au administrat 800 mg DHA și 100 mg EPA în timpul sarcinii și a contestat gândirea existentă cu privire la suplimente.281 O posibilă limitare a acestui studiu a fost eșecul lor de a evalua aportul n-3 din suplimentul de sânge, deși participanții au sugerat un supliment de sânge. un aport scăzut în grupul de control. Vârsta gestațională medie a fost de 19 săptămâni în acest studiu. Poate că suplimentarea mai devreme sau înainte de concepție ar fi avut un efect mai mare. În schimb, o revizuire a studiilor intervenționale și epidemiologice a susținut utilizarea suplimentelor cu DHA și EPA pentru cunoașterea și dezvoltarea copilăriei, precum și pentru prevenirea tulburărilor psihiatrice ale copilăriei.282

Toxicitatea mercurului este, de asemenea, îngrijorătoare și poate însoți un consum crescut de pește. Un studiu publicat în 2008 a constatat că, deși consumul de pește matern a fost asociat cu un beneficiu asupra cogniției copiilor la vârsta de 3 ani, nivelurile de mercur au fost asociate cu scoruri mai slabe la teste. Acest lucru sugerează cu siguranță că obținerea uleiului de pește din suplimente purificate sau pește cu conținut scăzut de mercur este de preferat și poate oferi un beneficiu mai mare decât este adesea citat din cauza consumului de pește (care poate fi contaminat cu mercur).283 Recomandările pentru evitarea peștelui (poate din cauza mercurului) pot fi asociate cu rezultate mai proaste, așa cum sugerează un studiu observațional Lancet28.

În cele din urmă, un articol publicat în 2011 a sugerat că variația genetică ar putea modula semnificativ nivelurile de acizi grași n-3 în sarcină, copii și în compoziția laptelui matern.285 Și aici, utilizarea unui biomarker precum indicele ro-3 ar putea avea valoare clinică.

p TOXICITATE ȘI CONTAMINARE CU TOXINĂ

În ciuda utilizării pe scară largă, toxicitatea cu uleiul de pește este destul de rară, cele mai frecvente efecte secundare fiind dispepsia ușoară, greața și eructațiile („ructurile de pește"). Cu toate acestea, o preocupare din ce în ce mai mare este contaminarea din ce în ce mai mare cu toxine de mediu, cum ar fi mercurul și POP (de exemplu, pesticidele organoclorurate). A fost publicată o analiză excelentă a riscurilor și/sau beneficiilor consumului de pește și a oferit o analiză specifică speciei a conținutului de ro-3, precum și a contaminării cu mercur a fiecărei specii.286 Autorii acestui studiu au sugerat că, teoretic, suplimentarea cu ulei de pește dintr-o sursă de înaltă calitate evită contaminarea peștelui consumator. Studiile anterioare au constatat că uleiul de pește din comerț nu conține mercur, bifenili policlorurați și organoclorați, dar controlul calității este esențial.287 În plus, suplimentele care folosesc ulei de pește derivat din pești grași mici, de apă rece sunt mult mai puțin probabil să fie contaminate.288

De asemenea, trebuie avut grijă să folosiți ulei de pește, nu ulei de ficat de pește, deoarece acesta din urmă poate fi excesiv de bogat în vitaminele A și D și poate duce la toxicitate.

În cele din urmă, dozele mari de suplimente cu ulei de pește pot duce la o creștere semnificativă a aportului caloric total, care poate fi ameliorat printr-o creștere a cheltuielilor energetice.

Timp de sângerare

Au fost exprimate îngrijorări cu privire la timpul prelungit de sângerare în populațiile care au un aport relativ mare de pește. Mai multe studii au arătat că acest efect pare să fie dependent de doză, deși nu s-a dovedit că agregarea trombocitară indusă de colagen este inhibată.289 Multe studii au arătat că suplimentele cu ulei de pește prelungesc timpul de sângerare, inhibă agregarea trombocitelor și scad producția de TXA2.58,108,290"300.

Cu toate acestea, multe dintre aceste studii sunt vechi de câteva decenii. Într-un editorial recent publicat în martie 2007 în Jurnalul American de Cardiologie, autorul a concluzionat că cercetările actuale au fost aproape unanime: „suplimentele de acizi grași omega-3 nu cresc riscul de sângerare semnificativă clinic, chiar și la pacienții tratați și cu medicamente antiplachetare sau antitrombotice. Rapoartele anecdotice ale unei tendințe crescute de vânătăi nu au fost testate într-un cadru controlat.” El a considerat, de asemenea, că acest lucru este la nivelul „A” al dovezilor, adică, bazat pe studii clinice controlate, bine concepute, randomizate. O atenție a fost că interacțiunile cu medicamente antiplachetare mai noi, cum ar fi clopidogrel, nu au fost evaluate.301 O a doua revizuire în aceeași problemă a concluzionat, de asemenea, că studiile clinice au arătat că consumul de ulei de pește în doze mari este sigur, chiar și atunci când este administrat concomitent cu alți agenți care pot crește sângerarea, inclusiv aspirina și warfarina. Această analiză a sugerat, de asemenea, că efectele antiaterotrombotice raportate ale uleiurilor de pește ar putea depăși riscurile de sângerare nedovedite, în special pentru acei pacienți cu risc crescut de tromboză.302

Unele cercetări timpurii au sugerat că efectul suplimentării cu ulei de pește asupra timpului de sângerare a fost determinat în mare măsură de doza, durata și compoziția suplimentului, iar regimurile de tratament tipice sunt sigure. Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, suplimentarea zilnică cu 30 ml dintr-o formulă de ulei de pește scandinav (ESKIMO-3: 35% acizi grași n-3, 18% EPA și 12% DHA) administrată atât pentru durate scurte (4 săptămâni) cât și lungi (6 luni) nu au dus la nicio modificare a timpului utilizat în sângerare. 6 g de uleiuri de pește (SuperEPA) ca supliment timp de 3 luni și nu a găsit niciun efect asupra timpului de sângerare la 45 de voluntari bărbați sănătoși, cu trigliceride normale.303 În studiul mare Enoxaparin MaxEPA Prevention of Angioplasty Restenosis (EMPAR) (din peste 800 de pacienți cărora li s-a administrat ulei de pește și scăderea frecvenței de ulei de pește în grupul cu greutate moleculară mică), a fost observată o scădere a frecvenței la grupul cu ulei de pește. comparativ cu placebo.304

Dovezile cu privire la gradul în care uleiul de pește poate afecta fibrinoliza sunt contradictorii. Inhibitorul activatorului plasminogenului plasmatic (PAI-1) este un inhibitor al fibrinolizei. Creșterea activității PAI-1 a fost legată de dezvoltarea infarctului miocardic și a trombozei de către mai mulți investigatori. În cel puțin un studiu dublu-orb, randomizat, efectuat pe o populație hipertensivă esențială netratată, s-a observat o creștere modestă a

nivelurilor de fibrinogen după consumul de ulei de pește și ulei de porumb cu 4 g de PUFA W-3.305 Cu toate acestea, nu a fost găsită nicio modificare a activității PAI-1 sau a activității activatorului de plasminogen tisular. Un studiu încrucișat recent a constatat că uleiul de pește are același efect asupra activității PAI-1 ca și uleiul de măsline.306

Oxidare

Într-un studiu pe animale s-a raportat că o dietă bogată în ulei de pește luată timp de mai multe luni poate induce o deficiență de vitamina E, ducând la necroză cardiacă.307,308 Din acest motiv, suplimentarea periodică cu vitamina E (amestec de tocoferol sau y-tocoferol) poate fi justificată. Cu toate acestea, nu există dovezi că incidența necrozei cardiace este mai mare la eschimosi.

Acizii grași W-3 găsiți în uleiul de pește sunt susceptibili la descompunerea oxidativă. Din acest motiv, ele trebuie protejate de oxidare prin extracție și depozitare corespunzătoare, încapsulare sau stabilizare cu un antioxidant precum vitamina E. Uleiurile de pește depozitate necorespunzător (adică expunerea la oxigen) pot duce la formarea de peroxizi lipidici toxici în timp.

MĂSURAREA P A PRODUSELOR DE OXIDAREA LIPIDELOR ESTE ESENȚIALĂ ÎN SUPLIMENTELE DE ACIDI GRAȘI

Consumul de suplimente de acizi grași esențiali și de uleiuri vegetale este în creștere, uleiul de pește fiind acum unul dintre cele mai des consumate suplimente nutritive. Cu toate acestea, concentrația mare de acizi grași nesaturați din aceste produse le face mai susceptibile la deteriorare și deteriorare oxidativă. O serie de factori accelerează alterarea acestor uleiuri, inclusiv prezența metalelor reactive, conținutul ridicat de apă sau temperaturile ridicate în timpul procesării și depozitării.

Consumatorii percep daunele oxidative ca râncezire sau arome și mirosuri neplăcute. Implicațiile asupra sănătății pentru această daune sunt importante. Daunele oxidative diminuează valoarea nutritivă a acestor uleiuri prin distrugerea vitaminelor și a altor substanțe nutritive. Produsele oxidative pot interacționa, de asemenea, cu proteinele și carbohidrații. În plus, produsele secundare ale oxidării lipidelor pot prezenta un risc pentru sănătatea consumatorilor.

Unele uleiuri comestibile sunt mai rezistente la daune oxidative. De exemplu, uleiurile vegetale pot conține în mod natural antioxidanți precum tocoferolii sau vitamina E. Antioxidanții previn reactivii oxidativi care pot duce la râncezire. Multe căi de oxidare a lipidelor nu sunt complet înțelese. Două căi care au primit atenție sunt râncezirea oxidativă și hidrolitică.

Reacțiile oxidative tind să fie mai complexe, iar produsele lor secundare sunt greu de măsurat. Inițial, oxigenul se combină cu acizii grași liberi pentru a forma hidroperoxizi și radicali liberi. Aceste reacții sunt influențate de mulți factori: procentul de acizi grași nesaturați prezenți în ulei; temperaturi de prelucrare și depozitare; concentrația de oxigen;

expunerea la lumină; prezența antioxidanților în ulei; conținutul de umiditate al uleiului; și prezența metalelor de tranziție reactive, cum ar fi fierul, nichelul sau cuprul.

Produșii oxidativi primari sunt instabili. Hidroperoxizii sunt degradați rapid în aldehide, cetone, alcooli și hidrocarburi. Aceste produse secundare sunt relativ stabile și sunt responsabile pentru aroma și mirosul caracteristic asociate uleiurilor râncede.

Din punct de vedere istoric, producătorii de uleiuri comestibile s-au bazat pe două teste analitice pentru a determina nivelul de oxidare în ulei: procentul de acizi grași liberi și valoarea peroxidului. Mai recent, două măsuri suplimentare, valoarea anizidinei și valoarea totală de oxidare, au fost în centrul atenției.

Procentul de acizi grași liberi din ulei este un indiciu al prospețimii. Pe măsură ce uleiul îmbătrânește, trigliceridele se unesc la glicerol și la acizii grași liberi prin hidroliză. Acizii grași liberi sunt mai predispuși la oxidare decât trigliceridele, așa că prezența lor în uleiuri crește posibilitatea de râncezire. Un ulei proaspăt, prelucrat cu grijă, are un procent de acizi grași liberi mai mic de 0,05%.

Valoarea peroxidului măsoară nivelul hidroperoxizilor din ulei. Hidroperoxizii sunt principalul produs secundar al oxidării. De exemplu, 4-hidroxi-hexenalul este un produs secundar al peroxidării DHA cunoscut a fi crescut în stările de boală.309 Numai valoarea peroxidului nu este indicativă pentru starea oxidativă reală a uleiului, deoarece hidroperoxizii se descompun rapid în produși secundari secundari, cum ar fi aldehidele. Prin urmare, un ulei poate avea, de asemenea, o valoare scăzută a peroxidului, ca urmare a oxidării extinse, mai degrabă decât datorită nivelurilor scăzute de oxidare. În teorie, un ulei proaspăt ar avea o valoare a peroxidului de zero. În practică, majoritatea uleiurilor vegetale au valori ale peroxidului cuprinse între 0,1 și 1. Pe lângă valoarea peroxidului, trebuie calculată și valoarea anisidinei.

Valoarea anisidinei este o măsură a cantității de aldehide a- și Ș-nesaturate. Anisidina este o amină aromatică. Sinonime pentru anisidină includ aminoanisol, metoxianilină, metoxifenilamină și metoxibenzenamină. Anisidina are două forme izomerice. Ambele au fost raportate că sporesc mutagenitatea în tulpinile bacteriene.310 Izomerul orto-anisidină a fost asociat cu tumorile vezicii urinare. Datele despre carcinogenitate se referă aproape exclusiv la orto-izomer, nu la para-izomer, pe care majoritatea companiilor se concentrează atunci când măsoară valorile anisidinei din uleiurile de pește.

Valoarea oxidativă totală utilizată pentru a exprima gradul de oxidare a unui ulei este suma valorii peroxidului și a valorii anisidinei. Testele pentru valoarea peroxidului trebuie să respecte metoda oficială Cd 8-53 a American Oil Chemists, Society (AOCS) și să nu depășească maximum 5 mEq/kg, în timp ce valoarea para-anisidinei ar trebui să respecte metoda oficială AOCS 18-90 și să nu depășească maximum 20.

Multe uleiuri disponibile comercial conțin niveluri ridicate de hidroperoxizi și produse secundare secundare ale oxidării. În anii 1990, Shukla și Perkins311 au analizat diferite uleiuri pentru stabilitatea oxidativă. Rezultatele lor au arătat că uleiurile de pește sunt mai

predispuse la oxidare decât uleiurile vegetale. Valorile totale de oxidare ale uleiurilor de pește au variat între 20 și 60, comparativ cu 5 până la 20 pentru uleiurile vegetale (Tabelele 91-2 și 91-3).19

Shukla și Perkins au făcut următoarele recomandări pentru a preveni oxidarea în timpul procesului de fabricație39:

Utilizați întotdeauna materii prime de calitate superioară, proaspăt produse, depozitate în instalații cu temperatură și umiditate controlate.

Preveniți expunerea la oxigen utilizând recipiente închise, impermeabile.

TABELUL 91-3 Constante analitice ale aceleiași mărci de capsule de ulei de pește cumpărate în patru țări diferite

Date de la Kinsella JE, Lokesh B, Stone RA. Acizi grași polinesaturați n-3 dietetici și ameliorarea bolilor cardiovasculare: mecanisme posibile. Am J Clin Nutr. 1990 iulie;52(1):1-28.

Evitați expunerea materiilor prime la lumina soarelui.

Utilizați un control strict al calității.

Utilizați echipament din oțel inoxidabil.

Minimizați încălzirea uleiului în timpul procesării.

Utilizați antioxidanți pentru a prelungi durata de valabilitate.

Când utilizați capsule moi de gelatină, alegeți o înveliș cu cea mai mică concentrație de plastifiant posibil.

Până la începutul secolului XXI, mulți producători de suplimente cu acizi grași și uleiuri vegetale au preluat conducerea pentru a proteja consumatorii prin producerea de uleiuri cu cel mai scăzut nivel posibil de subproduse oxidative. Educația consumatorilor și măsurarea precisă a valorilor peroxidului și anisidinei sunt vitale pentru acest efort.

p DOZAJE

O doză zilnică de 1000 mg EPA+DHA poate fi suficientă ca adjuvant general pentru sănătate. Cu toate acestea, pentru mai multe indicații terapeutice, intervalul de dozare bazat pe majoritatea studiilor clinice este între 3 și 4 g/zi de EPA+DHA. Cercetările sugerează, de asemenea, că evaluarea biomarkerilor poate fi utilă pentru determinarea dozei optime pentru o varietate de afecțiuni, în special pentru protecția împotriva bolilor cardiovasculare. Într-un studiu mic, suplimentarea cu 1296 mg EPA + 864 mg DHA pe zi a crescut indicele ro-3 al eritrocitelor, un potențial biomarker pentru cel puțin riscul de boli cardiovasculare,

până la aproape 8%.312 Diferențele interindividuale în metabolismul eicosanoidului, precum și funcția digestivă și/sau absorbtivă, împreună cu polimorfisme genetice, pot necesita o dozare mai individualizată. După cum evidențiază în mod clar studiile clinice, cum ar fi cele privind PR, beneficiul poate să nu fie observat timp de 2 până la 3 luni.

Raportul optim EPA/DHA nu este bine stabilit și poate varia în funcție de indivizi, precum și de condiții. Cercetările în depresie sugerează că, deși DHA este acidul gras mai răspândit în țesutul cerebral, EPA poate fi mai eficient din punct de vedere clinic. Acest lucru ar trebui să fie reținut atunci când luați în considerare alte afecțiuni, cum ar fi suplimentarea cu ulei de pește pentru boli neurodegenerative.

De asemenea, forma de pește și suplimente de ulei de pește este un aspect important. Într-un mic studiu care a comparat suplimentarea cu ulei de ficat de cod cu consumul real de pește, somonul fiert a crescut nivelurile serice într-o măsură mai mare decât uleiul de ficat de cod, în ciuda faptului că la pește, acizii grași sunt triacilgliceroli și fosfolipide, în timp ce în aproape toate studiile rafinate uleiurile de pește au fost utilizate sub formă de esteri etilici sub formă de EPA și DHA. În prezent, suplimentele EPA/DHA sunt disponibile pe scară largă în forme de trigliceride, fosfolipide și ester etilic. În timp ce mai multe studii au arătat o absorbție similară pentru esterii etilici, fosfolipide sau trigliceride, alte studii au arătat că EPA/DHA consumat sub formă de triacilgliceride a crescut indicele ro-3 mai rapid și într-o măsură mai mare decât esterii etilici ai DHA/EPA.

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Persoanele despre care se cunoaște sau se suspectează că au o tulburare de sângerare, precum și nivelurile terapeutice prescrise de aspirină sau warfarină, ar trebui să li se măsoare parametrii timpului de sângerare, deși, așa cum s-a descris anterior (vezi „Timpul de sângerare"), acest risc nu este probabil să existe în realitate. Pacienții pot beneficia de ulei de pește atunci când iau ciclosporină.317 Uleiul de pește poate avea, de asemenea, efecte sinergice sau aditive cu medicamentele care scad colesterolul și trigliceridele, pravastatina și simvastatina și au o valoare terapeutică mai largă.318 Uleiul de pește este probabil să moduleze citotoxicitatea multor agenți chimioterapeutici, fără a crește eficiența chimioterapeutică descrisă anterior, până la creșterea eficacității descrise anterior. De asemenea, poate reduce efectele adverse ale multor regimuri chimioterapeutice, inclusiv pierderea neintenționată a greutății. Poate crește eficacitatea unor antidepresive fără o creștere a toxicității.260 O analiză amănunțită realizată de Stargrove și colab.319 a constatat că aproape fiecare interacțiune medicamentoasă este una benefică.

p CONCLUZIE

Un corp substanțial de dovezi continuă să crească, documentând siguranța și eficacitatea acizilor grași n-3 din pește și ulei de pește pentru o gamă largă de boli, precum și pentru îmbunătățirea funcției celulare și fiziologice optime. Mecanismele prin care EPA și DHA din uleiul de pește modulează funcția celulară și structura membranei continuă să fie elucidate mai detaliat, iar potențialul biomarkerilor, cum ar fi indicele ro-3, precum și variantele

genetice legate de metabolismul uleiului de pește, evidențiază nevoia unei suplimente individualizate și direcționate cu ulei de pește.

Lista afecțiunilor pentru care uleiul de pește este benefic se extinde cu mult dincolo de acest capitol, deoarece utilizarea sa a fost cercetată pentru majoritatea afecțiunilor medicale. Aici am evidențiat multe dintre utilizările comune și cele mai bine stabilite pentru uleiul de pește, cum ar fi pentru bolile cardiovasculare și modularea activității inflamatorii. Contaminarea în creștere a peștilor, precum și scăderea potențială a stocurilor de pește la nivel mondial reprezintă o preocupare considerabilă, mai ales având în vedere beneficiul amplu al acestui nutrient subconsumat. De asemenea, o conștientizare tot mai mare a importanței nu doar a aportului de n-3, ci și a raportului de acizi grași n-6 poate ajuta la creșterea eficacității modulării nutriționale a acestuia. Un articol recent a menționat că, în ciuda unei modificări de 0,005% a genelor noastre în ultimii 10.000 de ani, o schimbare extraordinar de semnificativă a raportului n-6:n-3 a avut loc doar recent și ar putea ajuta la explicarea atât de multe dintre bolile moderne de astăzi.28

REFERINȚE

Kromann N, Green A. Studii epidemiologice în districtul Upernavik. Groenlanda. Acta Med Scand. 1980;208:401-406.

Yamori Y, Nara Y, Iritani N, et al. Comparație a acizilor grași fosfolipidici seric în rândul populațiilor de pescuit și agricultură japoneze și americani din interior. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1985;31:417-422.

Bulliyya G, Reddy KK, Reddy GP și colab. Profilele lipidelor în rândul populațiilor de coastă consumatoare de pește și ale populațiilor din interiorul care nu sunt consumatoare de pește. Eur J Clin Nutr. 1990;44:481-485.

Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Efectele modificărilor aportului de grăsimi, pește și fibre asupra morții și a reinfarctului miocardic: studiu privind dieta și reinfarctul. Lancet. 1989;2:757-761.

Burr ML, Fehily AM, Rogers S, et al. Studiu de dietă și reinfarct (DART): proiectare, recrutare și conformitate. Eur Heart J. 1989;10:558-567.

Grupul Italiano pentru Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardic. Suplimentarea alimentară cu acizi grași polinesaturați n-3 și vitamina E după infarct miocardic: rezultatele studiului GISSI-Prevenzione. Lancet. 1999;354:447-455.

Brown M. Vitamina E și uleiul de pește protejează împotriva bolilor cardiace ischemice? Lancet. 1999;354:441-442.

de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Dieta mediteraneană, factorii de risc tradiționali și rata complicațiilor cardiovasculare după infarctul miocardic: Raportul final al studiului Lyon Diet Heart. Circulaţie. 1999;99: 779-785.

Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M,

et al. Efectele acidului eicosapentaenoic asupra evenimentelor coronariene majore la pacienții cu hipercolesterolemie (JELIS): o analiză randomizată, deschisă, oarbă. Lancet. 2007;369:1090-1098.

Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, et al. Reducerea recurenței accidentului vascular cerebral de către acidul eicosapentaenoic la pacienții hipercolesterolemici: subanaliza studiului JELIS. Accident vascular cerebral. 2008;39:2052-2058.

Pottala JV, Garg S, Cohen BE, et al.

Acizii eicosapentaenoic și docosahexaenoic din sânge prezic mortalitatea de orice cauză la pacienții cu boală coronariană stabilă: studiul Heart and Soul. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010;3:406-412.

Hock CE, Holahan MA, Reibel DK. Efectul uleiului de pește alimentar asupra fosfolipidelor miocardice și a leziunilor ischemice miocardice. Am J Physiol. 1987;252:H554-H560.

Reibel DK, Holahan MA, Hock CE.

Efectele uleiului de pește alimentar asupra răspunsului cardiac la stimularea adrenoceptorilor. Am J Physiol.

1988;254:H494-H499.

Lands WE, Libelt B, Morris A, et al. Menținerea unor proporții mai mici de precursori eicosanoizi n-6 în fosfolipidele din plasmă umană ca răspuns la acizii grași n-3 din dietă adăugați. Biochim Biophys Acta. 1992;1180:147-162.

Aterizează NOI. Aportul de grăsimi pe termen lung și biomarkeri. Am J Clin Nutr. 1995;61:721S-772S.

Nair SS, Leitch JW, Falconer J, și colab. Prevenirea aritmiei cardiace prin acizi grași polinesaturați din dietă (n-3) și mecanismul lor de acțiune. J Nutr. 1997;127:383-393.

Nestel P, Shige H, Pomeroy S, și colab. Acizii grași n-3 acidul eicosapentaenoic și acidul docosahexaenoic cresc complianța arterială sistemică la om. Am J Clin Nutr. 2002;76:326-330.

Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ.

Consumul de pește, ulei de pește, acizi grași omega-3 și boli cardiovasculare.

Circulaţie. 2002;106:2747-2757.

Kinsella JE, Lokesh B, Stone RA. Acizi grași polinesaturați n-3 dietetici și ameliorarea bolilor cardiovasculare: mecanisme posibile. Am J Clin Nutr. 1990;52:1-28.

Erasmus U. Grăsimi și uleiuri. Vancouver, BC: Alive; 1986248-249.

van Vliet T, Katan MB. Raport mai mic de acizi grași n-3 până la n-6 în peștii de cultură decât în peștii sălbatici. Am J Clin Nutr. 1990;51:1-2.

Bustnes JO. Fermele de somon ca sursă de contaminanți organohalogenați în peștii sălbatici. Environ Sci Technol. 2010;44:8736-8743.

Dorea JG. Studiile privind consumul de pește ca sursă de metilmercur ar trebui să ia în considerare peștele de crescătorie hrănit cu făină de pește și alte alimente de origine animală. Mediu Res. 2009;109:131-132.

Blasbalg TL, Hibbeln JR, Ramsden CE, et al. Modificări ale consumului de acizi grași omega-3 și omega-6 în Statele Unite în timpul secolului al XX-lea. Am J Clin Nutr. 2011;93:950-962.

Sanders TA. Statutul DHA al vegetarienilor. Prostaglandine Leukot Essenti acizi grași. 2009;81:137-141.

Doughman SD, Krupanidhi S, Sanjeevi CB. Acizi grași Omega-3 pentru nutriție și medicină: luând în considerare uleiul de microalge ca o sursă vegetariană de EPA și DHA. Curr Diabetes Rev. 2007;3:198-203.

Bjerve KS, Thoresen L, Borsting S. Semințele de in și uleiul de ficat de cod induc creșterea rapidă la o fetiță de 7 ani cu deficit de acizi grași omega-3. J Parenter Enteral Nutr. 1988;12:521-525.

27a. Kuipers RS, Luxwolda MF, Dijck-Brouwer DA, et al. Aportul estimat de macronutrienți și acizi grași dintr-o dietă din Paleoliticul est-african. Br J Nutr. 2010;104(11):1666-1687.

Simopoulos. Raportul de acizi grași omega-6/omega-3, variația genetică și bolile cardiovasculare. Asia Pac J Clin Nutr. 2008;17(S1):131-134.

Russo GL. Acizi grași polinesaturați n-6 și n-3 dietetici: de la biochimie la implicațiile clinice în prevenirea cardiovasculară. Biochem Pharmacol. 2009;77:937-946.

Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS și colab. Aportul alimentar obișnuit de acizi grași n-3 și n-6 în relație cu markerii inflamatori în rândul bărbaților și femeilor din SUA. Circulaţie. 2003;108: 155-160.

Thiebaut AC, Chajes V, Gerber M, et al. Aportul alimentar de acizi grași polinesaturați omega-6 și omega-3 și riscul de cancer de sân. Int J Cancer. 2009;124:924-931.

Murff HJ, Shu XO, Li H și colab. Acizii grași polinesaturați dietetici și riscul de cancer de sân la femeile chineze: un studiu de cohortă prospectiv. Int J Cancer. 2011;128:1434-1441.

Burdge GC, Calder PC, et al. Conversia acidului alfa-linolenic în acizi grași polinesaturați cu lanț mai lung la adulții umani. Reprod Nutr Dev. 2005;45: 581-597.

Welch AA. Aportul alimentar și statutul de acizi grași polinesaturați n-3 într-o populație de consumatori de carne, vegetarieni și vegani, care mănâncă și nu pește, și raportul produs-precursor [corectat] dintre acidul a-linolenic și acizii grași polinesaturați n-3 cu lanț lung: rezultate din cohortul EPIC-Norfolk. Am J Clin Nutr. 2010;92:1040-1051.

Stephensen CB, Armstrong P, Newman JW, et al. Variantele genei ALOX5 afectează producția de eicosanoid și răspunsul la suplimentarea cu ulei de pește. J Lipid Res. 2011;52:991-1003.

Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM și colab. Genotipul promotorului de arahidonat 5-lipoxigenază, acid arahidonic alimentar și ateroscleroză. N Engl J Med. 2004;350:29-37.

Rudkowska I, Caron-Dorval D, Verreault M, et al. Polimorfismul PPARalpha L162V modifică potențialul acizilor grași n-3 de a crește activitatea lipoprotein lipazei. Mol Nutr Food Res. 2010;54:543-550.

Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M, et al. Către stabilirea aporturilor de referință alimentare pentru acizii eicosapentaenoic și docosahexaenoic. J Nutr. 2009;139:804S-819S.

Shukla VK, Perkins EG. Prezența materialelor polimerice oxidative în uleiurile de pește încapsulate. Lipidele. 1991;26:23-26.

Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM,

et al. Acizi grași N-3 și evenimente cardiovasculare după infarct miocardic. N Engl J Med. 2010;363:2015-2026.

Barradas MA, Christofides JA, Jeremy JY, et al. Efectul suplimentării cu ulei de măsline asupra funcției trombocitelor umane, variabilelor legate de colesterolul seric și concentrațiile plasmatice de fibrinogen. Nutr Res. 1990;10:403-411.

Tichelaar HY. Compoziția de acid eicosapentaenoic a diferitelor concentrate de ulei de pește. Lancet. 1990;336:1450.

De Caterina R. N-3 acizi grași în bolile cardiovasculare. N Engl J Med. 2011;364:2439-2450.

Block RC, Harris WS, Pottala JV, et al. Determinanți ai conținutului de acizi grași omega-3 din celulele sanguine. Open Biomarkers J. 2008;1:1-6.

Budiarso IT. Ulei de pește versus ulei de măsline. Lancet. 1990;336:1313-1314.

Allard JP, Kurian R, Aghdassi E, et al. Peroxidarea lipidelor în timpul suplimentării cu acizi grași n-3 și vitamina E la om. Lipidele. 1997;32:535-541.

Haglund O, Luostarinen R, Wallin R,

et al. Efectele uleiului de pește asupra trigliceridelor, colesterolului, lipoproteinei (a), indicelui aterogen și fibrinogenului. Influența gradului de purificare a uleiului. Nutr Res. 1992;12:445-468.

Saldeen AS, Engstrom K, Ronneberg R, et al. Uleiul de pește stabil are un efect mai bun asupra colesterolului și rigidității articulațiilor decât uleiul de pește obișnuit. Igienă. 1996;105:373: [suedez].

Oh DY, Talukdar S, Bae EJ și colab. GPR120 este un receptor de acizi grași omega-3 care mediază efecte antiinflamatorii puternice și de sensibilizare la insulină. Celulă. 2010;142:687-698.

Serhan CN. Faza de rezoluție a inflamației: noi mediatori și căi lipide endogeni antiinflamatorii și prorezolvare. Annu Rev Immunol. 2007;25:101-137.

Mori TA, Beilin LJ, Burke V, et al. Interacțiunile dintre grăsimile alimentare, peștele și uleiurile de pește și efectele acestora asupra funcției trombocitelor la bărbații cu risc de boli cardiovasculare. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1997;17:279-286.

Prisco D, Filippini M, Francalanci I,

et al. Efectul suplimentării de ester etilic al acizilor grași n-3 asupra compoziției de acizi grași a fosfolipidelor unice trombocite și asupra funcțiilor trombocitelor. Metabolism. 1995;44:562-569.

Needleman P, Raz A, Minkes MS, et al. Prostaglandine triene: biosinteza prostaciclinei și tromboxanului și proprietăți biologice unice. Proc Natl Acad Sci USA. 1979;76:944-948.

Knapp HR, Reilly IA, Alessandrini P, et al. Indicii in vivo ai funcției trombocitelor și vasculare în timpul administrării uleiului de pește la pacienții cu ateroscleroză. N Engl J Med. 1986;314:937-942.

Lands WE, Culp BR, Hirai A, et al. Relația dintre generarea de tromboxan și agregarea trombocitelor de la oameni: efectele acidului eicosapentaenoic. Prostaglandine. 1985;30:819-825.

Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al. Aportul alimentar și nivelul membranei celulare de acizi grași polinesaturați n-3 cu lanț lung și riscul de stop cardiac primar. JAMA. 1995;274:1363-1367.

Dyerberg J. Acizi grași polinesaturați derivați din linolenat și prevenirea aterosclerozei. Nutr Rev. 1986;44: 125-134.

Thorngren M, Gustafson A. Efectele creșterilor de 11 săptămâni ale acidului eicosapentaenoic alimentar asupra timpului de sângerare, lipidelor și agregării trombocitelor. Lancet. 1981;2:1190-1193.

Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. Compoziția hranei eschimoșilor din nord-vestul Groenlandei. Am J Clin Nutr. 1980;33:2657-2661.

Sinclair HM. Avantajele și dezavantajele unei diete eschimoși. În: Fumagalli R, Kritchevsky D, Paoletti R, eds. Medicamente care afectează metabolismul lipidelor. Amsterdam: Elsevier; 1980:363-370.

Haglund O, Wallin R, Luostarinen R, et al. Efectele unui nou concentrat fluid de ulei de pește, ESKIMO-3, asupra trigliceridelor, colesterolului, fibrinogenului și tensiunii arteriale. J Intern Med. 1990;227:347-353.

Conner NOI. Impactul acizilor grași omega-3 din dietă asupra sintezei și eliminării lipoproteinelor apo B și a chilomicronilor. Proceedings of Scientific Conference on Omega-3 Fatty Acids in Nutrition. Houston, TX: Biologie vasculară și Medicină; 1994:19-32.

Hwang DH, Chanmugam PS, Ryan DH și colab. Uleiul vegetal atenuează efectele benefice ale uleiului de pește în reducerea factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare? Am J Clin Nutr. 1997;66:89-96.

Kestin M, Clifton P, Belling GB și colab. Acizii grași N-3 de origine marina scad tensiunea arterială sistolică și trigliceridele, dar cresc colesterolul LDL în comparație cu acizii grași n-3 și n-6 din plante. Am J Clin Nutr. 1990;51:1028-1034.

Weisburger JH. Grăsimile alimentare și riscul de boli cronice: perspective mecaniciste din studii experimentale. J Am Dieta Asoc. 1997;97:S16-S23.

Grimble RF, Howell WM, O'Reilly G, și colab. Capacitatea uleiului de pește de a suprima producția de factor de necroză tumorală alfa de către celulele mononucleare din sângele periferic la bărbații sănătoși este asociată cu polimorfisme ale genelor care influențează producția de factor de necroză tumorală alfa. Am J Clin Nutr. 2002;76:454-459.

Khairallah RJ, Sparagna GC, Khanna N, și colab. Suplimentarea alimentară cu acid docosahexaenoic, dar nu cu acid eicosapentaenoic, modifică dramatic compoziția de acid gras fosfolipidic mitocondrial cardiac și previne tranziția permeabilității. Biochim Biophys Acta. 2010;1797:1555-1562.

Khairallah RJ, O'Shea KM, Brown BH și colab. Tratamentul cu acid docosahexaenoic, dar nu acid eicosapentaenoic, întârzie tranziția permeabilității mitocondriilor indusă de Ca2+ în miocardul normal și hipertrofiat. J Pharmacol Exp Ther. 2010;335:155-162.

Wilson PW. Dovezi ale inflamației sistemice și estimarea riscului de boală coronariană: o perspectivă a populației. Am J Med. 2008;121(10 suppl 1):S15-S20.

von Schacky C. Indexul Omega-3 ca factor de risc pentru bolile cardiovasculare. Prostaglandine Alți mediatori lipidici. 2011 noiembrie;96(1-4):94-98.

Harris WS. Indicele omega-3 ca factor de risc pentru boala coronariană. Am J Clin Nutr. 2008;87:1997S-2002S.

Block RC, Harris WS, Reid KJ și colab. EPA și DHA în membranele celulelor sanguine de la pacienții cu sindrom coronarian acut și controale. Ateroscleroza. 2008;197:821-828.

Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, et al. Asocierea nivelurilor de acizi grași omega-3 marini cu îmbătrânirea telomerică la pacienții cu boală coronariană. JAMA. 2010;303:250-257.

Horrocks LA, Farooqui AA. Acidul docosahexaenoic în dietă: importanța sa în menținerea și restabilirea funcției membranei neurale. Prostaglandine Leukot. Acizi grași esenți. 2004;70:361-372.

Yang X, Sheng W, Sun GY și colab. Efectele numerelor de nesaturare a acizilor grași asupra fluidității membranei și procesării proteinei precursoare de amiloid dependentă de a-secretaza. Neurochem Int. 2011;58:321-329.

Bouwens M, van de Rest O, Dellschaft N, et al. Suplimentarea cu ulei de pește induce profiluri de expresie a genelor antiinflamatorii în celulele mononucleare din sângele uman. Am J Clin Nutr. 2009;90:415-424.

Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE, et al. Rezolvarea inflamației: mediatori lipidici duali antiinflamatori și pro-rezoluție. Nat Rev Immunol. 2008;8:349-361.

Norling LV, Serhan CN și colab. Profilarea în rezolvarea exsudatelor inflamatorii identifică noi mediatori antiinflamatori și pro-rezolvare și semnale pentru terminare. J Intern Med. 2010;268:15-24.

Calder PC. Acizi grași și inflamație: marginea dintre alimente și farmaceutice. Eur J Pharmacol. 2011 Sep;668(suppl 1):S50-S58:Epub 2011 Jul 28.

Calder PC, Yaqoob P. Omega-3 (n-3) acizi grași, boli cardiovasculare și stabilitatea plăcilor aterosclerotice. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2010;56: 28-37.

Cawood AL, Ding R, Napper FL și colab. Acidul eicosapentaenoic (EPA) din esterii etilici ai acizilor grași n-3 foarte concentrați este încorporat în plăcile avansate de ateroscleroză, iar EPA mai mare în plăci este asociat cu scăderea inflamației plăcii și o stabilitate crescută. Ateroscleroza. 2010;212:252-259.

Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M și colab. Efectele acizilor grași omega-3 asupra markerilor serici ai riscului de boli cardiovasculare: o revizuire sistematică. Ateroscleroza. 2006;189:19-30.

Fetterman Jr JW, Zdanowicz MM, et al. Potențialul terapeutic al acizilor grași polinesaturați n-3 în boală. Am J Health Syst Pharm. 2009;66:1169-1179.

Wang C, Harris WS, Chung M, et al. Acizii grași N-3 din pește sau suplimente cu ulei de pește, dar nu acidul alfa-linolenic, beneficiază de rezultatele bolilor cardiovasculare în studiile de prevenire primară și secundară: o revizuire sistematică. Am J Clin Nutr. 2006;84:5-17.

Harris WS. Indicele omega-3: utilitate clinică pentru intervenția terapeutică. Curr Cardiol Rep. 2010;12:503-508.

Connor NOI. Acizii grași n-3 din pește previn decesele din cauza bolilor cardiovasculare? Am J Clin Nutr. 1997;66: 188-189.

Phillipson BE, Rothrock DW, Conner WE și colab. Reducerea lipidelor plasmatice, lipoproteinelor și apoproteinelor prin uleiul de pește alimentar la pacienții cu hipertrigliceridemie. N Engl J Med. 1985;312: 1210-1216.

Nestel PJ, Connor WE, Reardon MF,

et al. Suprimarea prin diete bogate în ulei de pește a producției de lipoproteine cu densitate foarte scăzută la om. J Clin Invest. 1984;74:82-89.

Simons LA, Hickie JB, Balasubramaniam S. Despre efectele acizilor grași n-3 din dietă (MaxEPA) asupra lipidelor și lipoproteinelor plasmatice la pacienții cu hiperlipidemie. Ateroscleroza. 1985;54:75-88.

Davidson MH. Măsurătorile apolipoproteinei: este indicată clinic utilizarea mai răspândită? Clin Cardiol. 2009;32: 482-486.

Shin MJ, Krauss RM, et al. Apolipoproteina CIII legată de lipoproteinele care conțin apoB este asociată cu LDL mici, dense, independent de nivelurile de trigliceride plasmatice la bărbații sănătoși. Ateroscleroza. 2010 iulie;211(1):337-341.

Griffin MD, Sanders TA, Davies IG, et al. Efectele modificării raportului dintre acizii grași n-6 și n-3 din dietă asupra sensibilității la insulină, mărimii lipoproteinelor și lipemiei postprandiale la bărbați și femei în postmenopauză cu vârsta cuprinsă între 45 și 70 de ani: Studiul OPTILIP. Am J Clin Nutr. 2006;84:1290-1298.

Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, et al. Efectele EPA asupra bolii coronariene la pacienții hipercolesterolemici cu factori de risc multipli: subanaliză a cazurilor de prevenție primară din Studiul de intervenție lipidic EPA din Japonia (JELIS). Ateroscleroza. 2008;200:135-140.

Dart AM, Riemersma RA, Oliver MF. Efectele MaxEPA asupra lipidelor serice la subiecții hipercolesterolemici. Ateroscleroza. 1989;80:119-124.

Riemersma RA, Sargent CA, Abraham RA, et al. Peștele și inima. Lancet. 1989;2:1450-1452.

Demke DM, Peters GR, Linet OI, et al. Efectele unui concentrat de ulei de pește la pacienții cu hipercolesterolemie. Ateroscleroza. 1988;70:73-80.

Bilo HJ, Gans RO, Donker AJ. Ulei de peste pentru prevenirea restenozei coronariene. Lancet. 1989;2:693-694.

Kelley DS, Siegel D, Vemuri M, et al. Suplimentarea cu acid docosahexaenoic îmbunătățește profilurile lipidice postprandiale și postprandiale la bărbații hipertrigliceridemici. Am J Clin Nutr. 2007;86:324-333.

Garrido-Sanchez L, Garcia-Fuentes E, Rojo-Martinez G, et al. Relație inversă între nivelurile de anticorpi anti-LDL oxidați și acidul eicosapentanoic (EPA). Br J Nutr. 2008;100:585-589.

Matsuura E, Hughes GR, Khamashta MA, et al. Oxidarea LDL și implicația sa clinică. Autoimmun Rev. 2008;7:558-566.

Yetiv JZ. Aplicații clinice ale uleiurilor de pește. JAMA. 1988;260:665-670.

Saynor R, Gillott T. Uleiul de pește revizuit. Lancet. 1989;2:810-812.

Bays HE, McKenney J, Maki KC și colab. Efectele esterilor etilici ai omega-3-acizilor eliberați pe bază de prescripție medicală asupra colesterolului lipoproteinelor de înaltă densitate atunci când sunt administrați concomitent cu doze crescânde de atorvastatină. Mayo Clin Proc. 2010;85:122-128.

Davidson MH, Stein EA, Bays HE și colab. Eficacitatea și tolerabilitatea adăugării acizilor grași omega-3 4 g/zi la simvastatina 40 mg/zi la pacienții cu hipertrigliceride: un studiu de 8 săptămâni, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Ther. 2007;29:1354-1367.

Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE,

et al. Răspunsul tensiunii arteriale la suplimentarea cu ulei de pește: analiza de metaregresie a studiilor randomizate. J Hipertens. 2002;20:1493-1499.

Cicero AF, Ertek S, Borghi C, et al. Acizi grași polinesaturați Omega-3: rolul lor potențial în prevenirea și gestionarea tensiunii arteriale. Curr Vasc Pharmacol. 2009;7:330-337.

Ueshima H, Stamler J, Elliott P, et al. Aportul alimentar de acizi grași omega-3 al indivizilor (total, acid linolenic, cu lanț lung) și tensiunea arterială a acestora: studiu INTERMAP. Hipertensiune arterială. 2007;50:313-319.

Lorenz R, Spengler U, Fisher S, et al. Funcția trombocitelor, formarea tromboxanului și controlul tensiunii arteriale în timpul suplimentării dietei occidentale cu ulei de ficat de cod. Circulație. 1983;67: 504-511.

Singer P, Wirth M, Voigt S, et al. Studii clinice privind efectul de scădere a lipidelor și a tensiunii arteriale al dietei bogate în acid eicosapentaenoic. Biomed Biochim Acta. 1984;43:S421-S425.

Rylance PB, Gordge MP, Saynor R, et al. Uleiul de pește modifică lipidele și reduce agregabilitatea trombocitelor la pacienții cu hemodializă. Nefron. 1986;43:196-202.

Lorenz R, Spengler U, Seiss W, et al. Acizi grași în membrană, agregarea trombocitelor și formarea tromboxanului la suplimentele alimentare cu ulei de ficat de cod. În: Prostaglandins, Fifth International Conference. Florența, Italia: Fondazione Giovanni Lorenzini; 1982:695-699.

Singer P, Jaeger W, Wirth M și colab. Efectul de scădere a lipidelor și a tensiunii arteriale al dietei cu macrou asupra omului. Ateroscleroza. 1983;49:99-108.

van Houwelingen AC, Hornstra G. Efectul unui consum moderat de pește asupra tensiunii arteriale, funcției trombocitelor și aspectele de siguranță. Acțiunile agenților. 1987;22: 371-372.

Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, et al. Suplimente alimentare cu ulei de pește și ulei de măsline la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Artrita Rheum. 1990;33: 810-820.

Margolin G, Huster G, Glueck CJ și colab. Scăderea tensiunii arteriale la subiecții în vârstă: un studiu încrucișat dublu-orb al acizilor grași omega-3 și omega-6. Am J Clin Nutr. 1991;53:562-572.

Knapp HR, Fitzgerald GA. Efectele antihipertensive ale uleiurilor de pește. Un studiu controlat al suplimentelor cu acizi grași polinesaturați în hipertensiunea esențială. N Engl J Med. 1989;320:1037-1043.

Raloff J. Uleiul de pește scade chiar și tensiunea arterială normală. Știri științifice. 1989;136:181.

He K. Consumul de pește și riscul de accident vascular cerebral la bărbați. JAMA. 2002;288:3130-3136.

Mozaffarian D, Longstreth Jr WT, Lemaitre RN, et al. Consumul de pește și riscul de accident vascular cerebral la persoanele în vârstă. Arch Intern Med. 2005;165:200-206.

Nahab F, Le A, Judd S, et al. Diferențele rasiale și geografice în consumul de pește: studiul REGARDS. Neurologie. 2011;76:154-158.

Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ și colab. Aportul de pește și acizi grași omega-3 și riscul de accident vascular cerebral la femei. JAMA. 2001;285:304-312.

Von Schacky C. N-3 acizi grași și prevenirea aterosclerozei coronariene. Am J Clin Nutr. 2000;71:S224-S227.

Benedetto U, Melina G, di Bartolomeo R, et al. Acizi grași polinesaturați N-3 după grefarea bypassului coronarian. Ann Thorac Surg. 2011;91:1169-1175.

Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al. Aportul de pește și riscul de fibrilație atrială incidentă. Circulație. 2004;110:368-373.

Mozaffarian D. Pește și acizi grași n-3 pentru prevenirea bolilor coronariene fatale și a morții cardiace subite. Am J Clin Nutr. 2008;87:1991S-1996S.

Rennison JH, Van Wagoner DR. Impactul acizilor grași dietetici asupra aritmogenezei cardiace. Electrofiziol de aritmie circ. 2009;2:460-469.

Flachs P, Horakova O, Brauner P, et al. Acizii grași polinesaturați de origine marina reglează biogeneza mitocondrială și induc beta-oxidarea în grăsimea albă. Diabetologia. 2005;48:2365-2375.

Brouwer IA, Heeringa J, Geleijnse JM, et al. Aportul de acizi grași n-3 cu lanț foarte lung din pește și incidența fibrilației atriale. Studiul de la Rotterdam. Am Heart J. 2006;151:857-862.

Frost L, Vestergaard P, et al. Acizi grași N-3 consumați din pește și risc de fibrilație atrială sau flutter: studiul danez privind dieta, cancerul și sănătatea. Am J Clin Nutr. 2005;81:50-54.

Berry JD. Aportul alimentar de pește și fibrilația atrială incidentă (de la Women's Health Initiative). Am J Cardiol. 2010;105:844-848.

Liu T, Korantzopoulos P, Shehata M,

et al. Prevenirea fibrilației atriale cu acizi grași omega-3: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. inima. 2011;97:1034-1040.

Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, et al. Eficacitatea și siguranța acizilor grași omega-3 pe bază de prescripție medicală pentru prevenirea fibrilației atriale simptomatice recurente: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2010;304:2363-2372.

Brouwer IA, Raitt MH, Dullemeijer C, et al. Efectul uleiului de pește asupra tahiaritmiei ventriculare în trei studii la pacienți cu defibrilatoare cardioverter implantabile. Eur Heart J. 2009;30:820-826.

Nattel S, Van Wagoner DR, et al. Fibrilația atrială: terapia cu acizi grași omega-3-cazul este închis? Nat Rev Cardiol. 2011;8:126-128.

Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Protecţia timpurie împotriva morții subite prin acizi grași polinesaturați n-3 după infarct miocardic: analiza în timp a rezultatelor Grupului Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulaţie. 2002;105:1897-1903.

Macchia A. Disfuncție sistolică a ventriculului stâng, mortalitate totală și moarte subită la pacienții cu infarct miocardic tratați cu acizi grași polinesaturați n-3. Eur J Insuficiență cardiacă. 2005;7:904-909.

Matsuzaki M, Yokoyama M, Saito Y, et al. Efectele incrementale ale acidului eicosapentaenoic asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții tratați cu statine cu boală coronariană. Circ J. 2009;73:1283-1290.

Origasa H, Yokoyama M, Matsuzaki M, et al. Importanța clinică a aderenței la tratamentul cu acid eicosapentaenoic de către pacienții cu hipercolesterolemie. Circ J. 2010;74:510-517.

Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, un studiu randomizat, controlat cu placebo, pentru a testa efectul acizilor grași omega-3 înalt purificați pe lângă terapia modernă ajustată după infarctul miocardic. Circulaţie. 2010;122:2152-2159.

McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS. Uleiul de pește alimentar previne fibrilația ventriculară după ocluzia și reperfuzia arterei coronare. Am Heart J. 1988;116:709-717.

Riemersma RA, Sargent CA. Ulei de pește alimentar și aritmii ischemice. J Intern Med. 1989;225:111-116.

Lepran I, Nemecz G, Koltai M, et al. Efectul unei diete bogate în acid linoleic asupra fazei acute a ocluziei arterei coronare la șobolanii conștienți: influența indometacinei și a aspirinei. J Cardiovasc Pharmacol. 1981;3:847-853.

De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Dieta mediteraneană bogată în acid alfa-linolenic în prevenirea secundară a bolii coronariene. Lancet. 1994;343:1454-1459.

Myerburg RJ. Epidemiologia tahicardiei ventriculare/fibrilației ventriculare și a morții subite cardiace. Stimularea Clin Electrophysiol. 1986;9:1334-1338.

Buxton AE. Moarte subită cardiacă. Ann Intern Med. 1986;104:716-718.

Haberka M, Mizia-Stec K, Mizia M, et al. Suplimentarea precoce cu acizi grași polinesaturați N-3 îmbunătățește indicii ecografici ai funcției endoteliale, dar nu prin inhibitori de NO la pacienții cu infarct miocardic acut: suplimentarea cu N-3 PUFA în infarctul miocardic acut. Clin Nutr. 2011;30:79-85.

Hardarson T, Kristinsson A, Skuladottir G, et al. Uleiul de ficat de cod nu reduce extrasistolele ventriculare după infarctul miocardic. J Intern Med. 1989;226: 33-37.

Wahlqvist ML, Lo CS, Myers KA. Aportul de pește și caracteristicile peretelui arterial la persoanele sănătoase și la pacienții diabetici. Lancet. 1989;2:944-946.

Bjerregaard LJ, Joensen AM, Dethlefsen C și colab. Consumul de pește și sindromul coronarian acut. Eur Heart J. 2010;31:29-34.

Pounis GD, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, et al. Consumul de pește pe termen lung este asociat cu un risc mai mic de evenimente cardiovasculare de 30 de zile la supraviețuitorii unui sindrom coronarian acut. Int J Cardiol. 2009;136: 344-346.

Amin AA, Menon RA, Reid KJ și colab. Pacienții cu sindrom coronarian acut cu depresie au un nivel scăzut al acizilor grași omega-3 din membrana celulelor sanguine. Psychosom Med. 2008;70:856-862.

Zhao YT, Chen Q, Sun YX și colab. Prevenirea morții subite cardiace cu acizi grași omega-3 la pacienții cu boală coronariană: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Ann Med (Helsinki). 2009;41:301.

Aucamp AK, Schoeman HS,

Coetzee JH. Test pilot pentru a determina eficacitatea unei doze mici de ulei de pește în tratamentul anginei pectorale la pacientul geriatric. Prostaglandine Leukot Essenti acizi grași. 1993;49:687-689.

Solomon SA, Cartwright I, Pockley G,

et al. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al uleiului de pește bogat în acid eicosapentaenoic la pacienții cu angină pectorală stabilă. Curr Med Res Opin. 1990;12:1-11.

Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M,

et al. Relațiile dintre compoziția acizilor grași din plasmă și boala coronariană. J Trombul ateroscler. 2011;18:99-107.

Sijben JW. Imunomodularea diferențială cu PUFA n-3 cu lanț lung în sănătate și boli cronice. Proc Nutr Soc. 2007;66: 237-259.

Kew S, Mesa MD, Tricon S, et al. Efectele uleiurilor bogate în acizi eicosapentaenoic și docosahexaenoic asupra compoziției și funcției celulelor imune la oamenii sănătoși. Am J Clin Nutr. 2004;79: 674-681.

Grimble RF, Howell WM, O'Reilly G, și colab. Capacitatea uleiului de pește de a suprima producția de factor de necroză tumorală alfa de către celulele mononucleare din sângele periferic la bărbații sănătoși este asociată cu polimorfisme ale genelor care influențează producția de factor de necroză tumorală alfa. Am J Clin Nutr. 2002;76:454-459.

Rees D, Miles EA, Banerjee T, et al. Efectele legate de doză ale acidului eicosapentaenoic asupra funcției imune înnăscute la oamenii sănătoși: o comparație între bărbați tineri și bătrâni. Am J Clin Nutr. 2006;83:331-342.

Kew S, Banerjee T, Minihane AM și colab. Relația dintre compoziția de acizi grași a celulelor mononucleare din sângele periferic și măsurile funcției celulelor imune la subiecții sănătoși, cu viață liberă, cu vârsta cuprinsă între 25-72 de ani. Am J Clin Nutr. 2003;77:1278-1286.

Gorjão R, Verlengia R, Lima TM, et al. Efectul suplimentelor cu ulei de pește bogat în acid docosahexaenoic asupra funcției leucocitelor umane. Clin Nutr. 2006;25:923-938.

Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N, et al. Resolvin D1 leagă fagocitele umane cu dovezi pentru receptorii de prorezolvare. Proc Natl Acad Sci US A. 2010;107:1660-1665.

Spite M, Norling LV, Summers L și colab. Resolvin D2 este un regulator puternic al leucocitelor și controlează sepsisul microbian. Natură. 2009;461:1287-1291.

Rudin DO. Boala dominantă a societăților modernizate ca sindromul deficitului de acizi grași esențiali omega-3: substratul beriberi. Ipoteze Med. 1982;8:17-47.

Voorhees JJ. Leucotriene și alte produse lipoxigenaze în patogeneza și terapia psoriazisului și a altor dermatoze. Arch Dermatol. 1983;119:541-547.

Prickett JD, Robinson DR, Steinberg AD. Efectele îmbogățirii dietei cu acid eicosapentaenoic asupra nefritei autoimune la șoarecii femele NZB X NZW/F1. Artrita Rheum. 1983;26:133-139.

Shinto L, Marracci G, Baldauf-Wagner S, et al. Suplimentarea cu acizi grași Omega-3 scade producția de metaloproteinază-9 a matricei în scleroza multiplă recidivantă-remisiva. Prostaglandine Leukot Essenti acizi grași. 2009;80:131-136.

Shapiro JA, Koepsel TD, Voigt LF, et al. Dieta și artrita reumatoidă la femei: un posibil efect protector al consumului de pește. Epidemiologie. 1996;7:256-263.

Isseroff RR. Pește din nou la cină! Rolul peștelui și al altor uleiuri alimentare în terapia bolilor de piele. J Am Acad Dermatol. 1988;19:1073-1080.

Vincentini O, Quaranta MG, Viora M, et al. Acidul docosahexaenoic modulează in vitro inflamația bolii celiace în celulele epiteliale intestinale prin inhibarea cPLA(2). Clin Nutr. 2011;30:541-546.

Duffy EM, Meenagh GK, McMillan SA, et al. Efectul clinic al suplimentelor alimentare cu uleiuri de pește omega-3 și/sau cupru în lupusul eritematos sistemic. J Reumatol. 2004;31:1551-1556.

Wright SA, O'Prey FM, McHenry MT,

et al. Un studiu intervențional randomizat al acizilor grași omega-3-polinesaturați asupra funcției endoteliale și a activității bolii în lupusul eritematos sistemic. Ann Rheum Dis. 2008;67:841-848.

Navarro E, Esteve M, Olive A, et al. Model anormal de acizi grași în artrita reumatoidă. O justificare pentru tratamentul cu lipide marine și botanice. J Reumatol. 2000;27:298-303.

Cleland LG, James MJ, et al. Artrita reumatoidă și echilibrul acizilor grași esențiali N-6 și N-3 din dietă. Br J Rheumatol. 1997;36:513-514.

Ruggiero C, Lattanzio F, Lauretani F, et al. Acizi grași polinesaturați Omega-3 și boli mediate imun: boli inflamatorii intestinale și artrită reumatoidă. Curr Pharm Des. 2009;15:4135-4148.

Goldberg RJ, Katz J, și colab. O metaanaliză a efectelor analgezice ale suplimentelor cu acizi grași polinesaturați omega-3 pentru durerile inflamatorii articulare. Durere. 2007;129:210-223.

Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Siguranța cardiovasculară a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene: metaanaliză de rețea. BMJ. 2011;342:c7086.

Galarraga B, Ho M, Youssef HM, et al. Ulei de ficat de cod (acizi grași n-3) ca agent de economisire a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene în artrita reumatoidă. Reumatologie (Oxford). 2008;47:665-669.

Caughey GE, James MJ, Proudman SM și colab. Suplimentarea cu ulei de pește crește activitatea inhibitoare a ciclooxigenazei a paracetamolului la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Complement Ther Med. 2010;18:171-174.

Das Gupta AB, Hossain AK, Islam MH, et al. Rolul suplimentelor de acizi grași omega-3 cu indometacină în suprimarea activității bolii în artrita reumatoidă. Bangladesh Med Res Conc Bull. 2009;35:63-68.

James M, Proudman S, Cleland L, et al. Uleiul de pește și artrita reumatoidă: trecut, prezent și viitor. Proc Nutr Soc. 2010;69:316-323.

Adam O. Efectele antiinflamatorii ale unei diete sărace în acid arahidonic și ulei de pește la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Rheumatol Int. 2003;23:27-36.

Shils ME, Young VR. Alimentația modernă în sănătate și boală. a 7-a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1988:1473-1474.

Kragballe K, Fogh K. O dietă cu conținut scăzut de grăsimi suplimentată cu ulei de pește dietetic (Max-EPA) are ca rezultat îmbunătățirea psoriazisului și formarea leucotrienei B5. Acta Derm Venereol. 1989;69:23-28.

Balbăs GM, Regana MS, Millet P, et al. Studiu privind utilizarea acizilor grași omega-3 ca supliment terapeutic în tratamentul psoriazisului. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2011;4:73-77.

Danno K, Sugie N. Terapie combinată cu etretinat în doză mică și acid eicosapentaenoic pentru psoriazis vulgar. J Dermatol. 1998;25:703-705.

Escobar SO, Achenbach R, Iannantuono R, et al. Ulei de pește topic în psoriazis: un studiu controlat și orb. Clin Exp Dermatol. 1992;17:159-162.

Calder PC, Kremmyda LS, Vlachava M, et al. Există un rol pentru acizii grași în programarea timpurie a sistemului imunitar? Proc Nutr Soc. 2010;69: 373-380.

Olsen SF, 0sterdal ML, Salvig JD, et al. Consumul de ulei de pește în comparație cu aportul de ulei de măsline la sfârșitul sarcinii și astmul la urmași: 16 ani de urmărire bazată pe registru dintr-un studiu controlat randomizat. Am J Clin Nutr. 2008;88:167-175.

Toelle BG. Rezultatele de opt ani ale studiului de prevenire a astmului în copilărie. J Allergy Clin Immunol. 2010;126: 388-389.

Tecklenburg-Lund S, Mickleborough TD, Turner LA, et al. Studiu controlat randomizat cu ulei de pește și montelukast și combinația lor asupra inflamației căilor respiratorii și bronhoconstricției induse de hiperpnee. PLoS One. 2010;5:e13487.

Moreira A, Moreira P, Delgado L, et al. Studiu pilot al efectelor acizilor grași polinesaturați n-3 asupra oxidului nitric expirat la pacienții cu astm bronșic stabil. J Investig Allergol Clin Immunol. 2007;17:309-313.

Mickleborough TD, Rundell KW, et al. Acizi grași polinesaturați dietetici în bronhoconstricția indusă de astm și efort. Eur J Clin Nutr. 2005;59:1335-1346.

Kalayci O, Birben E, Sackesen C, et al. Genotipul promotorului ALOX5, severitatea astmului și producția de LTC de către eozinofile. Alergie. 2006;61:97-103.

Koki AT, Masferrer JL. Celecoxib: un inhibitor specific de COX-2 cu proprietăți anticanceroase. Controlul cancerului. 2002;9:28-35.

Hammamieh R, Chakraborty N, Miller S, et al. Efecte diferențiate ale acizilor grași omega-3 și omega-6 asupra expresiei genelor în celulele cancerului de sân. Tratament pentru cancerul de sân. 2007;101:7-16.

Berquin IM, Edwards IJ, Chen YQ, et al. Terapia multidirecționată a cancerului cu acizi grași omega-3. Cancer Lett. 2008;269:363-377.

Janakiram NB, Rao CV, et al. Rolul lipoxinelor și rezoluvinelor ca mediatori antiinflamatori și prorezolvatori în cancerul de colon. Curr Mol Med. 2009;9:565-579.

Szymanski KM, Wheeler DC, Mucci LA, et al. Consumul de pește și riscul de cancer de prostată: o revizuire și meta-analiză. Am J Clin Nutr. 2010;92:1223-1233.

Thiebaut AC, Chajes V, Gerber M, et al. Aportul alimentar de acizi grași polinesaturați omega-6 și omega-3 și riscul de cancer de sân. Int J Cancer. 2009;124:924-931.

Fradet V, Cheng I, Casey G și colab. Acizi grași omega-3 din dietă, variație genetică a ciclooxigenazei-2 și risc agresiv de cancer de prostată. Clin Cancer Res. 2009;15:2559-2566.

Kaizer L, Boyd NF, Kriukov V, și colab. Consumul de pește și riscul de cancer de sân: un studiu ecologic. Nutr Cancer. 1989;12:61-68.

Pala V, Krogh V, Muti P, et al. Acizii grași din membrana eritrocitară și cancerul de sân ulterior: un studiu prospectiv italian. J Natl Cancer Inst. 2001;93:1088-1095.

Geelen A, Schouten JM, Kamphuis C,

et al. Consumul de pește, acizi grași n-3 și cancerul colorectal: o meta-analiză a studiilor prospective de cohortă. Am J Epidemiol. 2007;166:1116-1125.

Norat T, Bingham S, Ferrari și colab. Riscul de cancer la carne, pește și colorectal: investigația europeană prospectivă asupra cancerului și nutriției. J Natl Cancer Inst. 2005;97:906-916.

West NJ, Clark SK, Phillips RK și colab. Acidul eicosapentaenoic reduce numărul și dimensiunea polipilor rectali în polipoza adenomatoasă familială. Intestin. 2010;59:918-925.

Anti M, Armelao F, Marra G, et al. Efectele diferitelor doze de ulei de pește asupra proliferării celulelor rectale la pacienții cu adenoame colonice sporadice. Gastroenterologie. 1994;107:1709-1718.

Caygill CP, Charlett A, Hill MJ. Grăsimi, pește, ulei de pește și cancer. Br J Cancer. 1996;74:159-164.

Wolk SC, Larsson JE, Johansson JE,

et al. Consumul de pește gras pe termen lung și incidența carcinomului cu celule renale la femei. JAMA. 2006;296:1371-1376.

Barber MD, Ross JA, Voss AC și colab. Efectul unui supliment nutritiv oral îmbogățit cu ulei de pește asupra pierderii în greutate la pacienții cu cancer pancreatic. Br J Cancer. 1999;81:80-86.

Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS, et al. Efectul acizilor grași polinesaturați asupra progresului cașexiei la pacienții cu cancer pancreatic. Nutriţie. 1996;12:S27-S30.

Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS și colab. Intervenția nutrițională cu ulei de pește oferă un beneficiu față de standardul de îngrijire pentru greutate și masa musculară scheletică la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici care primesc chimioterapie. Cancer. 2011;117:1775-1782.

Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS și colab. Suplimentarea cu ulei de pește crește eficacitatea chimioterapiei de primă linie la pacienții cu cancer pulmonar cu celule non-mici avansate. Cancer. 2011;117: 3774-3780.

van der Meij BS, Langius JA, Smit EF, et al. Suplimentele nutritive orale care conțin (n-3) acizi grași polinesaturați afectează starea nutrițională a pacienților cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiul III în timpul tratamentului multimodal. J Nutr. 2010;140: 1774-1780.

Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, et al. Acizii grași polinesaturați omega-3 din dietă plus vitamina E restabilesc imunodeficiența și prelungesc supraviețuirea pacienților grav bolnavi cu malignitate generalizată. Cancer. 1998;82:395-402.

Shaikh IA, Brown I, Wahle KW, et al. Îmbunătățirea terapiilor citotoxice pentru cancerul de sân și prostată cu acizi grași polinesaturați. Nutr Cancer. 2010;62:284-296.

Menendez JA, Lupu R, Colomer R, et al. Suplimentarea exogenă cu acid gras polinesaturat omega-3 acid docosahexaenoic (DHA; 22:6n-3) îmbunătățește sinergic citotoxicitatea taxanului și reglează în jos expresia oncogenei Her-2/neu (c-erbB-2) în celulele cancerului de sân uman. Eur J Cancer Prev. 2005;14:263-270.

Manna S. Uleiul de pește reglează proliferarea celulară, protejează daunele ADN și scade expresia proteinei HER-2/neu și c-Myc în carcinogeneza mamară la șobolan. Clin Nutr. 2010;29:531-537.

Biondo PD, Brindley DN, Sawyer MB, et al. Potențialul de tratament cu acizi grași n-3 polinesaturați cu lanț lung alimentar în timpul chimioterapiei. J Nutr Biochem. 2008;19:787-796.

Gillet L, Gillet L, Roger S, et al. Efectele benefice ale acizilor grași omega-3 cu lanț lung în cancerul de sân și bolile cardiovasculare: canalele de sodiu dependente de tensiune ca o caracteristică comună? Biochimie. 2011;93:4-6.

Gleissman H, Johnsen JI, Kogner P,

et al. Acizii grași Omega-3 în cancer, protectorii binelui și ucigașii răului? Exp Cell Res. 2010;316:1365-1373.

Bruera E, Strasser F, Palmer JL, et al. Efectul uleiului de pește asupra apetitului și a altor simptome la pacienții cu cancer avansat și anorexie/cașexie: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. J Clin Oncol. 2003;21:129-134.

Burns CP, Halabi S, Clamon G, et al. Studiu de fază II al capsulelor de ulei de pește cu doze mari pentru pacienții cu cașexie legată de cancer. Cancer. 2004;101:370-378.

Bougnoux P, Hajjaji N, Ferrasson MN, et al. Îmbunătățirea rezultatului chimioterapiei cancerului de sân metastatic cu acid docosahexaenoic: un studiu de fază II. Br J Cancer. 2009;101:1978-1985.

Harel Z, Gascon G, Riggs S. Suplimentarea cu acizi grași polinesaturați omega-3 în gestionarea migrenelor recurente la adolescenți. J Sănătate Adolesc. 2002;31:154-161.

Pradalier A, Bakouche P, Baudesson G, et al. Eșecul acizilor grași polinesaturați omega-3 în prevenirea migrenei: un studiu dublu-orb versus placebo. Cefalalgie. 2001;21:818-822.

Feskens EJ, Virtanen SM, Răsănen L, et al. Factori dietetici care determină diabetul și toleranța afectată la glucoză: o urmărire de 20 de ani a cohortelor finlandeze și olandeze ale studiului șapte țări. Îngrijirea diabetului. 1995;18: 1104-1112.

Scott EM, Griffith IV, și colab. Diabetul zaharat la eschimoși. Metabolism. 1957;6:320-325.

Djousse L, Gaziano JM, Buring JE, et al. Acizi grași omega-3 din dietă și consumul de pește și riscul de diabet de tip 2. Am J Clin Nutr. 2011;93:143-450.

Kaushik M, Mozaffarian D, Spiegelman D, et al. Acizi grași omega-3 cu lanț lung, consumul de pește și riscul de diabet zaharat de tip 2. Am J Clin Nutr. 2009;90:613-620.

Brostow DP, Odegaard AO, Koh WP,

et al. Acizi grași omega-3 și diabet zaharat de tip 2 incident: Studiul de sănătate chinezesc din Singapore. Am J Clin Nutr. 2011;94:520-526.

Djousse L, Biggs ML, Lemaitre RN. Acizi grași omega-3 din plasmă și diabet incident la adulții în vârstă. Am J Clin Nutr. 2011;94:527-533.

Wang L, Folsom AR, Zheng ZJ și colab. Compoziția acizilor grași din plasmă și incidența diabetului la adulții de vârstă mijlocie: Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC). Am J Clin Nutr. 2003;78:91-98.

Laaksonen DE, Lakka TA, Lakka HM, et al. Compoziția serică a acizilor grași prezice dezvoltarea glicemiei insuficiente și diabet zaharat la bărbații de vârstă mijlocie. Diabet Med. 2002;19:456-464.

Lee DH. O relație puternică doză-răspuns între concentrațiile serice ale poluanților organici persistenti și diabet: rezultate din Sondajul Național de Sănătate și Examinare 1999-2002. Îngrijirea diabetului. 2006.

Jul;29(7):1638-1644.

Gallo MV, Schell LM, DeCaprio AP și colab. Nivelurile de poluant organic persistent și predictorii acestora în rândul adulților tineri. chimioferă. 2011;83:1374-1382.

Schecter A, Colacino J, Haffner D, et al. Compuși perfluorurați, bifenili policlorurați și contaminare cu pesticide organoclorurate în probe de alimente compozite din Dallas, Texas, SUA. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2010;118:796-802.

McVeigh GE, Brennan GM, Cohn JN, et al. Uleiul de pește îmbunătățește complianța arterială în diabetul zaharat non-insulino-dependent. Trombul arterioscler. 1994;14:1425-1429.

Luo J, Rizkalla SW, Vidal H, et al.

Aportul moderat de acizi grași n-3 timp de 2 luni nu are niciun efect dăunător asupra metabolismului glucozei și ar putea ameliora profilul lipidic la bărbații cu diabet de tip 2. Îngrijirea diabetului. 1998;21:717-724.

Rivellese AA, Maffettone A, Iovine C, et al. Efectele pe termen lung ale uleiului de pește asupra rezistenței la insulină și a lipoproteinelor plasmatice la pacienții cu NIDDM cu hipertrigliceridemie. Îngrijirea diabetului. 1996;19:1207-1213.

Rizza S, Tesauro M, Cardillo C, et al.

Suplimentarea cu ulei de pește îmbunătățește funcția endotelială la descendenții normoglicemici ai pacienților cu diabet zaharat de tip 2. Ateroscleroza. 2009;206:569-574.

Norris JM, Yin X, Lamb MM și colab.

Aportul de acizi grași polinesaturați Omega-3 și autoimunitatea insulelor la copiii cu risc crescut de diabet de tip 1. JAMA. 2007;298:1420-1428.

Kabir M, Skurnik G, Naour N, et al.

Tratamentul timp de 2 luni cu acizi grași polinesaturați n 3 reduce adipozitatea și unii factori aterogeni, dar nu îmbunătățește sensibilitatea la insulină la femeile cu diabet zaharat de tip 2: un studiu controlat randomizat. Am J Clin Nutr. 2007;86: 1670-1679.

Jicha GA, Markesbery WR, et al.

Acizi grași Omega-3: rol potențial în gestionarea bolii Alzheimer precoce. Clin Interv Aging. 2010;5: 45-61.

Lopez LB, Kritz-Silverstein D, Barrett Connor E, et al. Nivelurile ridicate din dietă și din plasmă ale acidului gras omega-3 acid docosahexaenoic sunt asociate cu scăderea riscului de demență: studiul Rancho Bernardo. J Nutr Health Aging. 2011;15:25-31.

Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Modele alimentare și risc de demență: studiul de cohortă Three-City. Neurologie. 2007;69:1921-1930.

Huang TL, Zandi PP, Tucker KL și colab.

Beneficiile peștilor grasi asupra riscului de demență sunt mai puternice pentru cei fără APOE epsilon4. Neurologie. 2005;65: 1409-1414.

Whalley LJ, Deary IJ, Starr JM și colab. Conținutul membranei eritrocitelor de acizi grași N-3, APOE varepsilon4 și variația cognitivă: un studiu observațional de urmărire la vârsta adultă târziu. Am J Clin Nutr. 2008;87:449-454.

Quinn JF, Raman R, Thomas RG și colab. Suplimentarea cu acid docosahexaenoic și declinul cognitiv în boala Alzheimer: un studiu randomizat. JAMA. 2010;304:1903-1911.

Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, et al. Tratamentul cu acizi grași Omega-3 la 174 de pacienți cu boală Alzheimer ușoară până la moderată: studiu Omega-AD: un studiu randomizat dublu-orb. Arch Neurol. 2006;63:1402-1408.

de Lau LM, Bornebroek M, Witteman JC, et al. Acizii grași dietetici și riscul bolii Parkinson: studiul de la Rotterdam. Neurologie. 2005;64:2040-2045.

Ozsoy O, și colab. Influența și mecanismul acidului docosahexaenoic asupra unui model de șoarece al bolii Parkinson. Neurochem Int. 2011 Oct;59(5): 664-670.

Golding J, Steer C, Emmett P, și colab. Niveluri ridicate de simptome depresive în sarcină cu un aport scăzut de acizi grași omega-3 din pește. Epidemiologie. 2009;20:598-603.

Tanskanen JR, Hibbeln JR, Tuomilehto J, și colab. Consumul de pește și simptomele depresive în populația generală din Finlanda. Psihiatru Serv. 2001;52: 529-531.

Lin PY, Huang SY, Su KP și colab. O revizuire meta-analitică a compozițiilor de acizi grași polinesaturați la pacienții cu depresie. Biol Psihiatrie. 2010;68:140-147.

Freeman MP, Rapaport MH și colab. Acizi grași Omega-3 și depresie: de la mecanismele celulare la îngrijirea clinică. J Clin Psihiatrie. 2011;72: 258-259.

Wojcicki JM, Heyman MB. Suplimentarea maternă cu acizi grași omega-3 și riscul de depresie maternă perinatală. J Matern Fetal Neonatal Med.

2011;24:680-686.

Martins JG. EPA, dar nu DHA, pare a fi responsabil pentru eficacitatea suplimentelor cu acizi grași polinesaturați cu lanț lung omega-3 în depresie: dovezi dintr-o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. J Am Coll Nutr. 2009;28:525-542.

Lin PY, Su KP, et al. O revizuire meta-analitică a studiilor dublu-orb, controlate cu placebo, privind eficacitatea antidepresivă a acizilor grași omega-3. J Clin Psihiatrie. 2007;68:1056-1061.

Jazayeri M, Tehrani-Doost M, Keshavarz SA, et al. Comparația efectelor terapeutice ale acidului gras omega-3 acid eicosapentaenoic și fluoxetina, separat și în combinație, în tulburarea depresivă majoră. Aust NZJ Psihiatrie. 2008;42:192-198.

Baghai TC, Varallo-Bedarida G, Born C, et al. Tulburarea depresivă majoră este asociată cu factori de risc cardiovascular și cu indice Omega-3 scăzut. J Clin Psihiatrie. 2011 septembrie;72(9):1242-1247.

Su KP, Huang SY, Peng CY și colab. Genele fosfolipazei A2 și ciclooxigenazei 2 influențează riscul de depresie indusă de interferon-alfa prin reglarea nivelului de acizi grași polinesaturați. Biol Psihiatrie. 2010;67:550-557.

DiGiacomo RA, Kremer JM, Shah DM. Suplimentarea alimentară cu ulei de pește la pacienții cu fenomenul Raynaud: un studiu dublu-orb, controlat, prospectiv. Am J Med. 1989;86:158-164.

Malenfant D, Catton M, Pope JE, et al. Eficacitatea medicinei complementare și alternative în tratamentul fenomenului Raynaud: o revizuire a literaturii și meta-analiză. Reumatologie (Oxford). 2009;48:791-795.

Anonim. Uleiul de pește: o nouă speranță în combaterea malariei. Știri științifice. 1989;135:237.

Fevang P, Sääv H, H0stmark AT, et al. Uleiuri de pește dietetice și protecție pe termen lung împotriva malariei la șoareci. Lipidele. 1995;30:437-441.

Yerlikaya FH. Compoziția acizilor grași din plasmă la pacienții cu dializă peritoneală ambulatorie continuă: un raport omega-6/omega-3 crescut și deficiență de acizi grași esențiali. Ren Fail. 2011;33(8):819-823.

Madsen T, Christensen JH, Svensson M, et al. Acizi grași polinesaturați marini n-3 la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal și la subiecții fără boală renală: un studiu comparativ. J Ren Nutr. 2011;21:169-175.

Madsen T, Christensen JH, Toft E, et al. Efectul perfuziei intravenoase de acizi grași omega-3 și hemodializei asupra compoziției acizilor grași a acizilor grași liberi și fosfolipidelor la pacienții cu boală renală în stadiu terminal. J Parenter Enteral Nutr. 2011;35:97-106.

Bakker D, Haberstroh B, Philbrick D și colab. Scăderea trigliceridelor la pacienții cu sindrom nefrotic care consumă un concentrat de ulei de pește. Nutr Res. 1989;9:27-34.

Donadio JV, Bergstralh EJ, Bibus DM, et al. Este mărimea corpului un biomarker pentru optimizarea dozării acizilor grași polinesaturați omega-3 în tratamentul pacienților cu nefropatie IgA? Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:933-939.

Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y. Efectele suplimentării cu acid eicosapentaenoic asupra nefropatiei imunoglobulinei A. Acolo Apher Dial. 2010;14:303-307.

Weiss LA, Barrett-Connor E, von Muhlen D, et al. Raportul dintre acizii grași n-6 și n-3 și densitatea minerală osoasă la adulții în vârstă: Studiul Rancho Bernardo. Am J Clin Nutr. 2005;81:934-938.

Hogstrom M, Barrett-Connor E, von Muhlen D, et al. Acizii grași N-3 sunt asociați pozitiv cu densitatea minerală osoasă de vârf și acumularea osoasă la bărbații sănătoși: studiul NO2. Am J Clin Nutr. 2007;85:803-807.

Appleton KM, Fraser WD, Rogers P, et al. Suplimentarea cu o doză mică-moderată de PUFA n-3 cu lanț lung nu are efect pe termen scurt asupra resorbției osoase la adulții umani. Br J Nutr.

2011;105:1145-1149.

Griel AE, Kris-Etherton PM, Hilpert KF, et al. O creștere a acizilor grași n-3 din dietă scade un marker al resorbției osoase la om. Nutr J. 2007:6-2. doi:10.1186/1475-2891-6-2.

Robinson SM, Jameson KA, Batelaan SF și colab. , Dieta și relația sa cu puterea de prindere la bărbații și femeile în vârstă care locuiesc în comunitate: Studiul de cohortă din Hertfordshire. J Am Geriatr Soc. 2008;56:84-90.

Smith GI, Atherton P, Reeds DN, et al. Suplimentarea alimentară cu acizi grași omega-3 crește rata de sinteză a proteinelor musculare la adulții în vârstă: un studiu controlat randomizat. Am J Clin Nutr. 2011;93:402-412.

Helland IB, Smith L, Saarem K, et al. Suplimentarea mamei cu acizi grași n-3 cu lanț foarte lung în timpul sarcinii și alăptării crește IQ-ul copiilor la

vârsta de 4 ani. Pediatrie. 2003;111:e39-e44.

Koletzko B, Cetin I, Brenna JT, et al. Aportul alimentar de grăsimi pentru femeile însărcinate și care alăptează. Br J Nutr. 2007;98:873-877.

Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al. Efectul suplimentării cu DHA în timpul sarcinii asupra depresiei materne și a dezvoltării neurologice a copiilor mici: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2010;304:1675-1683.

Ryan AS, Astwood JD, Gautier S, et al. Efectele suplimentării cu acizi grași polinesaturați cu lanț lung asupra dezvoltării neurologice în copilărie: o revizuire a studiilor umane. Prostaglandine Leukot Essenti acizi grași. 2010;82:305-314.

Oken E. Aportul matern de pește în timpul sarcinii, nivelurile de mercur din sânge și cunoașterea copilului la vârsta de 3 ani într-o cohortă din SUA. Am J Epidemiol. 2008;167:1171-1181.

Hibbeln JR, Davis JM, Steer C și colab. Consumul matern de fructe de mare în timpul sarcinii și rezultatele neurodezvoltării în copilărie (studiu ALSPAC): un studiu de cohortă observațional. Lancet. 2007;369:578-585.

Glaser C, Lattka E, Rzehak P, et al. Variația genetică a metabolismului acizilor grași polinesaturați și potențiala relevanță pentru dezvoltarea și sănătatea umană. Mama Copil Nutr.

2011;7(suppl 2):27-40.

Ginsberg, Toal BF și colab. Abordare cantitativă pentru încorporarea riscurilor legate de metilmercur și a beneficiilor acizilor grași omega-3 în elaborarea de sfaturi specifice pentru consumul de pește. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2009;117:267-275.

Melanson SF, Lewandrowski EL, Flood JG, et al. Măsurarea organoclorurilor în preparatele comerciale de ulei de pește fără prescripție medicală: implicații pentru recomandările dietetice și terapeutice pentru acizii grași omega-3 și o revizuire a literaturii. Arch Pathol Lab Med. 2005;129:74-77.

Bourdon JA, Bazinet TM, Arnason TT, et al. Contaminarea cu bifenili policlorurați (PCB) și activitatea agonistă a receptorilor de hidrocarburi arii (AhR) a suplimentelor de acizi grași polinesaturați Omega-3: implicații pentru aportul zilnic de dioxine și PCB. Food Chem Toxicol. 2010;48:3093-3097.

Ahmed AA, Holub BJ. Modificarea și recuperarea timpilor de sângerare, agregarea trombocitelor și compoziția de acizi grași a fosfolipidelor individuale din trombocitele subiecților umani care primesc un supliment de ulei de ficat de cod. Lipidele. 1984;19:617-624.

Noapte bună Jr SH, Harris WS, Connor WE. Efectele acizilor grași omega 3 din dietă asupra compoziției și funcției trombocitelor la om: un studiu prospectiv, controlat. Sânge. 1981;58: 880-885.

Sanders TA, Roshanai F. Influența diferitelor tipuri de acizi grași polinesaturați omega 3 asupra lipidelor din sânge și a funcției trombocitelor la voluntari sănătoși. Clin Sci (Londra). 1983;64:91-99.

Siess W, Roth P, Scherer B și colab. Acizi grași trombocitar-membrană, agregarea trombocitară și formarea de tromboxan în timpul unei diete cu macrou. Lancet. 1980;1:441-444.

Brox JH, Killie JE, Gunnes S, et al. Efectul uleiului de ficat de cod și al uleiului de porumb asupra trombocitelor și a peretelui vaselor la om. Tromb Haemost. 1981;46:604-611.

Hirai A, Terano T, Hamazaki T, et al. Efectele administrării orale a uleiului de pește se concentrează asupra eliberării și metabolismului acidului 14C-arahidonic și acidului 14C-eicosapentaenoic de către trombocitele umane. Tromb Res. 1982;28: 285-298.

Bradlow BA, Chetty N, van der West-huyzen J, și colab. Efectele unei diete mixte de pește asupra funcției trombocitelor, a acizilor grași și a lipidelor serice. Tromb Res. 1983;29:561-568.

Schimke E, Hildebrandt R, Beitz J, et al. Influența dietei cu ulei de ficat de cod la diabeticii de tip I asupra modelelor de acizi grași și agregării trombocitelor. Biomed Biochim Acta. 1984;43:S351-S353.

Von Schacky C, Fischer S, Weber PC. Efectele pe termen lung ale acizilor grași omega-3 marini din dietă asupra lipidelor plasmatice și celulare, funcției trombocitelor și formării eicosanoidelor la om. J Clin Invest. 1985;76:1626-1631.

Srivastava KC. Acidul docosahexaenoic (C22: 6 omega 3) și acidul linoleic sunt anti-agregatori și modifică metabolismul acidului arahidonic în trombocitele umane. Prostaglandine Leukot Med. 1985;17:319-327.

Sanders TA, Hochland MC. O comparație a influenței asupra lipidelor plasmatice și a funcției trombocitelor a suplimentelor de acizi grași polinesaturați omega 3 și omega 6. Br J Nutr. 1983;50:521-529.

Croft KD, Beilin LJ, Vandongen R. Efectul uleiului de pește dietetic asupra metabolismului trombocitar al acidului arahidonic 14C. Tromb Res. 1986;42:99-104.

Harris WS. Opinia expertului: acizi grași omega-3 și sângerare-motiv de îngrijorare? Am J Cardiol. 2007;99(suppl 6A): 44C-46C.

Bays HE. Consideraţii de siguranţă în terapia cu acizi grași omega-3. Am J Cardiol. 2007;99(suppl 6A):35C-43C.

Blonk MC, Bilo HJ, Nauta JJ. Efectele doză-răspuns ale suplimentării cu ulei de pește la voluntari sănătoși. Am J Clin Nutr. 1990;52:120-127.

Cairns JA, Gill J, Morton B, et al. Uleiuri de pește și heparină cu greutate moleculară mică pentru reducerea restenozei după angioplastia coronariană transluminală percutanată. Studiul EMPAR. Circulaţie. 1996;94: 1553-1560.

Toft I, Bonaa KH, Ingebretsen OC, et al. Funcția fibrinolitică după suplimentarea dietei cu acizi grași polinesaturați omega-3. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1997;17:814-819.

Jones PJ, Demonty I, Chan YM și colab. Esterii de ulei de pește ai sterolilor vegetali diferă de esterii de steroli de ulei vegetal în scăderea trigliceridelor, biodisponibilitatea carotenoidelor și impactul asupra concentrațiilor de inhibitor al activatorului de plasminogen-1 (PAI-1) la subiecții hipercolesterolemici. Lipide Sanatate Dis. 2007;6:28.doi:10.1186/1476- 511X-6-28.

Ruiter A, Jongbloed AW, van Gent CM, et al. Influența uleiului alimentar de macrou asupra stării organelor și asupra compoziției lipidelor din sânge la porcul tânăr în creștere. Am J Clin Nutr. 1978;31:2159-2166.

Gudbjarnason S, Hallgrimsson J. Rolul lipidelor membranei miocardice în dezvoltarea necrozei cardiace. Acta Med Scand Suppl. 1976;587:17-27.

Long EK, Picklo Sr MJ și colab. Trans-4-hidroxi-2-hexenal, un produs al peroxidării acizilor grași n-3: faceți puțin loc HNE. Free Radic Biol Med. 2010;49:1-8.

Thompson DC, Josephy PD, Chu JW și colab. Mutagenicitatea sporită a izomerilor de anisidină în tulpinile bacteriene care conțin activitate crescută de N-acetiltransferază. Mutat Res. 1992;279: 83-89.

Shukla VK, Perkins EG. Ranciditatea în uleiurile alimentare sănătoase încapsulate. Informa. 1998;9:955-961.

Cao J, Schwichtenberg KA, Hanson NQ, et al. Încorporarea și eliminarea acizilor grași omega-3 în membranele eritrocitare și fosfolipidele plasmatice. Clin Chem. 2006;52:2265-2272.

Elvevoll EO, Barstad H, Breimo ES, et al. Încorporare îmbunătățită a acizilor grași n-3 din pește în comparație cu uleiurile de pește. Lipidele. 2006;41:1109-1114.

Lawson LD, Hughes BG. Absorbția acidului eicosapentaenoic și a acidului docosahexaenoic din triacilglicerolii de ulei de pește sau esterii etilici ai uleiului de pește co-ingerați cu o masă bogată în grăsimi. Biochem Biophys Res Commun. 1988;156:960-963.

Neubronner J, Schuchardt JP, Kressel G și colab. Creșterea sporită a indicelui omega-3 ca răspuns la suplimentarea pe termen lung cu acizi grași n-3 din triacilgliceride față de esterii etilici. Eur J Clin Nutr. 2011;65:247-254.

Dyerberg J, Madsen P, M0ller JM, et al. Biodisponibilitatea formulărilor marine de acizi grași n-3. Prostaglandine Leukot Essenti acizi grași. 2010;83:137-141.

Andreassen AK, Hartmann A, Offstad J, et al. Profilaxia hipertensiunii arteriale cu acizi grași omega-3 la pacientii cu transplant de inimă. J Am Coll Cardiol. 1997;29:1324-1331.

Nakamura N, Hamazaki T, Ohta M, et al.

Efectele comune ale inhibitorilor de HMG-CoA reductază și acizilor eicosapentaenoic asupra profilului lipidic seric și concentrațiilor plasmatice de acizi grași la pacienții cu hiperlipidemie. Int J Clin Lab Res.

1999;29:22-25.

Stargrove MB, Treasure J, McKee DL. Interacțiuni cu plante, nutrienți și medicamente. St Louis, MO: Mosby Elsevier; 2008.

Flavonoide - quercetina, flavonoide citrice și hidroxietilrutozide

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Flavonoidele, un grup de pigmenți vegetali, sunt în mare măsură responsabili pentru culorile multor fructe și flori. Cercetări recente sugerează că flavonoidele pot fi utile în tratamentul și prevenirea multor afecțiuni de sănătate. Multe dintre acțiunile medicinale ale alimentelor, sucurilor, ierburilor și polenului de albine sunt acum cunoscute ca fiind direct legate de conținutul lor de flavonoide. Peste 4000 de compuși flavonoizi au fost caracterizați și clasificați în funcție de structura lor chimică. Flavonoidele sunt un pic o enigmă pentru oamenii de știință, deoarece sunt compuși destul de reactivi. Ei pot intra în aproape orice tip de reacție cunoscut de chimia organică, cum ar fi reacțiile de oxidare-reducere, reacția carbonil, reacțiile acido-baze, reacția radicalilor liberi, interacțiunile hidrofobe, tautomeria și izomerizările.1 Ca atare, caracterizarea numeroaselor proprietăți fiziologice diverse ale flavonoidelor este o provocare considerabilă pentru biochimiști și cercetători. Acest capitol discută câțiva reprezentanți ai acestei clase de agenți clinici utili (quercetină, bioflavonoide din citrice și hidroxietilrutozide).

Un alt grup benefic de flavonoide din plante sunt proantocianidinele (numite și procianidine). În mod colectiv, amestecurile de dimeri de proantocianidină, trimeri, tetrameri și molecule mai mari sunt denumite oligomeri procianidolici (PCO). Capitolul 117 discută despre PCO.

p PERSPECTIVĂ ISTORICĂ

Flavonoidele, precum și vitamina C, au fost descoperite de Albert Szent-Gyorgyi (1893-1986), unul dintre cei mai respectați și onorați biochimiști ai secolului XX. Szent-Gyorgyi a primit Premiul Nobel în 1937 pentru descoperirea unora dintre proprietățile acestor molecule.

Szent-Gyorgyi a descoperit flavonoidele în timp ce izola vitamina C. Un prieten cu gingii care sângera a oprit sângerarea luând un preparat brut de vitamina C izolat din lămâie. Când problema a reapărut, Szent-Gyorgyi i-a oferit prietenului său o formă mai pură de vitamina C. Se aștepta să observe un rezultat și mai impresionant, dar forma mai pură a vitaminei C nu a funcționat. Szent-Gyorgyi a izolat apoi fracția de flavonoid din preparatul original de vitamina C brută, i-a dat-o prietenului său și a observat vindecarea completă.

Szent-Gyorgyi a numit descoperirea sa „vitamina P" datorită capacității sale de a reduce permeabilitatea vasculară, una dintre caracteristicile distinctive ale scorbutului. El a continuat să arate că simptomele clinice ale scorbutului sunt rezultatul unei deficiențe combinate de vitamina C și flavonoide. Cu toate acestea, deoarece flavonoidele nu puteau îndeplini toate cerințele unei vitamine, denumirea de vitamina P a fost abandonată. Deși flavonoidele sunt adesea denumite nutrienți „semiesențiali", importanța lor în nutriția umană pare a fi la fel de importantă pentru sănătatea bună ca și vitaminele și mineralele esențiale.

Sursele alimentare bune de flavonoide includ citrice, fructe de pădure, ceapă, pătrunjel, leguminoase, ceai verde și vin roșu. Aportul mediu zilnic de flavonoide în Statele Unite este estimat a fi între 150 și 200 mg.

p DESCRIERI CHIMICE

Quercetină

Quercetina (Figura 92-1) este un flavonoid care servește drept aglicon pentru multe alte flavonoide, inclusiv flavonoidele citrice rutin, quercitrin și hesperidin.

FIGURA 92-1 Quercetina.

Acești derivați diferă de quercetină prin faptul că au molecule de zahăr atașate de coloana vertebrală a quercetinei. Quercetina este în mod constant cea mai activă dintre flavonoide din studiile experimentale, iar multe plante medicinale își datorează o mare parte a activității conținutului lor ridicat de quercetină.

Bioflavonoide din citrice

Preparatele bioflavonoide din citrice pot include rutina, hesperidina, quercitrina si naringina. Majoritatea cercetărilor clinice asupra rutinei și complexelor de bioflavonoide brute au avut loc înainte de 1970. De atunci, cea mai mare parte a cercetării clinice a folosit un amestec standardizat de rutinozide cunoscut sub numele de hidroxietilrutozide (HER). Au fost obținute rezultate clinice impresionante în tratamentul permeabilității capilare, a vânătăilor excesive, a hemoroizilor și a venelor varicoase cu HER (discutat în „Collagen Matrix Support"). Bioflavonoidele citrice pot fi considerate ca oferind efecte similare, dar probabil nu la fel de puternice precum HER sau quercetina.

FARMACOLOGIE

Ca o clasă de compuși, flavonoidele au fost denumiți „modificatori ai răspunsului biologic al naturii" datorită capacității lor de a modifica reacția organismului la alți compuși, cum ar fi alergeni, viruși și agenți cancerigeni, așa cum este demonstrat de proprietățile lor antiinflamatorii, antialergice, antivirale și anticancerigene. daune;3 au, de asemenea, capacitatea de a traversa bariera hemato-encefalică, exercitând astfel un efect neuroprotector.4 Flavonoidele sunt cunoscute că formează complexe de liganzi puternici cu ionii de metale grele și se pot dovedi a fi un bun agent de detoxifiere a metalelor grele.1

Aspectul practic al acestei activități antioxidante a fost evidențiat de rezultatele unui studiu pe 805 bărbați menit să determine efectul flavonoidelor dietetice asupra protecției împotriva bolilor de inimă. Studiul a demonstrat o corelație inversă între aportul de flavonoide și moartea în urma unui atac de cord.5 Acest efect a fost probabil rezultatul efectelor antioxidante puternice ale flavonoidelor care împiedică, similar vitaminelor C și E, formarea colesterolului oxidat. Cu toate acestea, activitatea antioxidantă a flavonoidelor este în general mai puternică și mai eficientă împotriva unei game mai largi de oxidanți decât nutrienții antioxidanți tradiționali, cum ar fi vitaminele C și E, seleniul și zincul.6,7

Deoarece flavonoidele diferite tind să ofere beneficii diferite, efectele benefice suplimentare și mai specifice sunt discutate în categoriile cheie de flavonoide selectate. Cu toate acestea, există o suprapunere semnificativă între aceste flavonoide.

Quercetină

Quercetina demonstrează în mod constant cea mai mare activitate dintre flavonoidele studiate în modele experimentale, în special studiile in vitro. Acțiunile primare care sunt analizate pe scurt aici sunt efectele sale antiinflamatorii, inhibarea aldozo-reductazei, activitatea antivirală și proprietățile anticancerigene.

Efecte antiinflamatorii

Quercetina a demonstrat activitate antiinflamatoare semnificativă datorită inhibării directe a mai multor procese inițiale de inflamație prin interacțiunea cu canalele de calciu sau cu calmodulina (proteina intracelulară care leagă calciul) sau ambele. Funcționează și prin alte

mecanisme, cum ar fi inhibarea degranulării mastocitelor și bazofilelor, secreția lizozomală de neutrofile și monocite, formarea de prostaglandine (în special, leucotriene), peroxidarea lipidelor și cascada rezultată de efecte care sunt adesea rezultatul acestor procese. De exemplu, inhibă atât producerea, cât și eliberarea histaminei și a altor mediatori alergici/inflamatori. În plus, exercită activitate antioxidantă puternică și acțiune de economisire a vitaminei C.6-9

Efect asupra eliberării histaminei

Eliberarea histaminei și a altor mediatori inflamatori din mastocite și bazofile este implicată în patogeneza răspunsurilor alergice și inflamatorii acute. Mastocitele sunt distribuite pe scară largă în corpul uman, dar se găsesc în concentrații mai mari în vasele de sânge ale țesutului conjunctiv subepitelial al tractului respirator, conjunctivă, tract gastrointestinal și piele. Degranularea mastocitelor și bazofilelor este un proces activ care necesită aflux de calciu. Quercetina și multe alte flavonoide s-au dovedit a fi inhibitori puternici ai degranulării mastocitelor, neutrofilelor și bazofilelor. O ipoteză general acceptată pentru această acțiune este că quercetina inhibă influxul de calciu mediat de receptori, inhibând astfel semnalul primar pentru degranulare. Cu toate acestea, quercetina este activă și în condițiile în care mecanismul canalului de calciu nu este operațional, ceea ce indică faptul că și alte mecanisme sunt responsabile.6-9

Stabilizarea membranei, activitatea antioxidantă și inhibarea hialuronidazei

Quercetina inhibă multe dintre procesele inflamatorii atribuite neutrofilelor activate. Acest efect se datorează probabil acțiunii sale de stabilizare a membranei, efectului antioxidant puternic (care previne producerea de radicali liberi și leucotriene inflamatorii), inhibării enzimei hialuronidază (prevenind astfel descompunerea matricei de colagen a țesutului conjunctiv și a substanței fundamentale) și în final inhibarea citokinelor proinflamatorii. Efectul de stabilizare a membranei al quercetinei ar putea explica, de asemenea, acțiunea sa în prevenirea degranulării mastocitelor și bazofilelor. Acest efect inhibă, de asemenea, inflamația prin scăderea secreției de enzime lizozomale neutrofile.10 Neutrofilele și monocitele conțin lizozomi care, la secreția conținutului lor, contribuie foarte mult la procesul inflamator.

Efecte asupra metabolismului eicosanoid

Formarea excesivă de leucotriene a fost legată de astm, psoriazis, dermatită atopică, gută, colită ulceroasă și, posibil, cancer. S-a demonstrat că quercetina inhibă mulți pași în metabolismul eicosanoid. Inhibarea fosfolipazei A2 și a enzimelor lipoxigenazei este probabil cea mai semnificativă acțiune (vezi capitolul 149 pentru diagramă). Rezultatul net este o reducere semnificativă a formării de leucotriene. Leucotrienele C4, D4 și E4 (compunând substanțele cu reacție lentă ale anafilaxiei) sunt derivate din acidul arahidonic și sunt de 1000 de ori mai puternice decât histamina în promovarea inflamației. Leucotrienele promovează inflamația provocând vasoconstricție (prin creșterea permeabilității vasculare) și bronhoconstricție (inducând astfel astmul bronșic) și prin

promovarea chemotaxia și agregarea globulelor albe. Reducerea formării de leucotriene de către quercetină are efecte antiinflamatorii semnificative.

Inhibarea aldozei reductazei

Quercetina este un inhibitor puternic al aldozo-reductazei, enzima responsabilă de conversia glucozei din sânge în sorbitol. Acest compus este puternic implicat în dezvoltarea complicațiilor diabetice, cum ar fi cataracta diabetică, neuropatia și retinopatia.11 Mecanismul prin care sorbitolul este implicat în dezvoltarea complicațiilor diabetice este cel mai bine înțeles luând în considerare implicarea sa în formarea cataractei. Deși cristalinul nu are vas de sânge, este un țesut care metabolizează activ, care crește continuu de-a lungul vieții. Nivelurile crescute ale zahărului din sânge au ca rezultat derivarea glucozei către calea sorbitolului.

Deoarece membranele cristalinului sunt practic impermeabile la sorbitol și nu au enzima necesară descompunerii sorbitolului (poliol dehidrogenaza), sorbitolul se acumulează în concentrații mari. Aceste concentrații mari persistă chiar dacă nivelurile de glucoză revin la normal. Această acumulare creează un gradient osmotic care are ca rezultat aspirarea apei în celule pentru a menține echilibrul osmotic. Pe măsură ce apa este atrasă, celula trebuie să elibereze molecule mici precum aminoacizi, inozitol, glutation, niacină, vitamina C, magneziu și potasiu pentru a menține echilibrul osmotic. Deoarece acești din urmă compuși funcționează pentru a proteja lentila de deteriorare, pierderea lor are ca rezultat o susceptibilitate crescută la deteriorare. Ca urmare, fibrele proteice delicate din cristalin devin opace și se formează o cataractă.

Quercitrina, care este hidrolizată de bacteriile intestinale pentru a produce quercetină și o porțiune de zahăr, s-a dovedit că scade semnificativ acumularea de sorbitol în cristalinul animalelor cu diabet zaharat, întârziind efectiv apariția cataractei.12 Pe lângă efectul său asupra aldozo-reductazei, quercetina este, de asemenea, valoroasă în diabet pentru capacitatea sa de a proteja secretia pancreatică de pancreatice și de a proteja celulele de pancreatice. efectele radicalilor liberi și pentru inhibarea acesteia a agregării trombocitelor.6,7

Activitate antivirală

Flavonoidele ca grup posedă activitate antivirală semnificativă, cu quercetina având cea mai mare activitate antivirală împotriva virusului herpes tip I, parainfluenzae 3, virusului poliomielitei tip I și virusului respirator sincițial.13 S-a demonstrat, in vitro, cărcetina inhibă atât replicarea virală, cât și infectia. Studiile in vivo la animale au arătat, de asemenea, că quercetina inhibă infecția virală.14 Acest lucru ar sugera că quercetina ar putea fi de un anumit beneficiu în infecțiile virale, inclusiv răceala comună.

Proprietăți anticancerigene

S-a dovedit, de asemenea, că multe flavonoide inhibă formarea tumorii, dar din nou quercetina a fost în mod constant cea mai eficientă. În modelele experimentale, quercetina a

demonstrat activitate antitumorală semnificativă împotriva unei game largi de tipuri de cancer, inclusiv carcinomul cu celule scuamoase, leucemia și cancerele de sân, ovare, colon, rect și creier. Efectele de prevenire a cancerului ale quercetinei au fost atribuite diferitelor mecanisme, inclusiv activității antioxidante, inhibarea enzimelor care activează agenții cancerigeni, modificarea căilor de transducție a semnalului și interacțiunile cu receptorii și alte proteine, cum ar fi receptorul androgenic implicat în dezvoltarea și progresia cancerului de prostată.15-17.

Din punct de vedere clinic, quercetina este foarte promițătoare în inversarea rezistenței la mai multe medicamente (MDR) în celulele canceroase. Efluxul activ mediat de transportor al agenților citotoxici este unul dintre cele mai bine caracterizate mecanisme prin care celulele canceroase dezvoltă MDR. Quercetina a demonstrat efecte multidirecționate în inversarea MDR.17

Suport pentru matricea de colagen

Pe lângă faptul că posedă activitate antioxidantă și capacitatea de a crește nivelurile intracelulare de vitamina C, rutina, hesperidina și HER exercită multe efecte benefice asupra permeabilității capilare și a fluxului sanguin, în primul rând prin întărirea celulelor endoteliale și susținerea structurilor de colagen. Colagenul, cea mai abundentă proteină din organism, este responsabilă pentru menținerea integrității „substanței fundamentale", precum și a integrității tendoanelor, ligamentelor și cartilajului. Colagenul este, de asemenea, structura de susținere a pielii și a vaselor de sânge. Flavonoidele citrice afectează metabolismul colagenului în mai multe moduri.

Ele întăresc legarea naturală a colagenului care formează așa-numita matrice de colagen a țesutului conjunctiv și protejează împotriva daunelor radicalilor liberi cu acțiunea lor puternică antioxidantă și de captare a radicalilor liberi. Ele inhibă, de asemenea, scindarea enzimatică a colagenului de către enzimele secretate de leucocite în timpul inflamației și microbii în timpul infecției. Ca și quercetina, flavonoidele citrice împiedică, de asemenea, eliberarea și sinteza compușilor care favorizează inflamația și alergiile, cum ar fi histamina, serin proteaze, prostaglandine și leucotriene. Acest metabolit este produs ca produs al bacteriilor intestinale, ceea ce subliniază necesitatea unei flore intestinale echilibrate pentru a obține beneficiile antihistaminice ale bioflavonoidelor din citrice.18

Efecte asupra metabolismului osos

Cercetările histomorfometrice pe șoareci ovariectomizați au arătat că scăderile marcate ale volumului osului trabecular și ale grosimii trabeculare a metafizei distale femurale au fost prevenite semnificativ de hesperidină. În plus, concentrațiile de calciu, fosfor și zinc în femur au fost semnificativ mai mari în grupul hrănit cu hesperidină, în timp ce serul și lipidele hepatice au fost mai scăzute la șoarecii care au consumat diete care conțineau hesperidină.19

Farmacocinetica

Înainte de a discuta despre aplicațiile clinice ale quercetinei, este important să se abordeze absorbția și metabolismul. Studiile farmacocinetice anterioare la animale și la oameni au indicat că puțină quercetină este absorbită intactă, majoritatea dozei orale (53%) fiind excretată în fecale.20,21 Una dintre principalele probleme în studierea absorbției quercetinei și altor flavonoide este degradarea lor de către microorganisme în colon. Pentru a evita această problemă, un studiu a examinat absorbția quercetinei la pacienții sănătoși cu ileostomie cu intestin subțire complet.22 Studiul a examinat absorbția quercetinei din ceapa prăjită (o sursă bogată de glicozide quercetinei), rutina sau 100 mg de quercetină pură. Absorbția a fost definită ca aportul oral minus excreția ileostomiei și corectată pentru degradarea în punga de ileostomie. Rezultatele absorbției au fost următoarele: 52% din ceapă, 17% din quercetină rutinozidă și 24% din quercetină pură. Aceste rezultate indică faptul că oamenii absorb cantități apreciabile de quercetină și că absorbția (dar nu neapărat activitatea farmacologică) poate fi îmbunătățită atunci când quercetina este legată de glucoză. Cu alte cuvinte, preparatele bioflavonoide din citrice sau HER, sau ambele, se pot dovedi a fi mai eficiente din punct de vedere clinic.

Studiile ulterioare aruncă o lumină suplimentară asupra absorbției și metabolismului quercetinei. Într-un studiu pe 35 de voluntari sănătoși, voluntarii au fost repartizați aleatoriu să ia 50, 100 sau 150 mg/zi (grupurile Q50, Q100 și, respectiv, Q150) quercetină timp de 2 săptămâni. Au fost recoltate probe de sânge a jeun la începutul și sfârșitul perioadei de suplimentare. Comparativ cu valoarea inițială, suplimentarea cu quercetină a crescut semnificativ concentrațiile plasmatice ale quercetinei cu 178% (Q50), 359% (Q100) și 570% (Q150). Farmacocinetica quercetinei a fost investigată la un subgrup de 15 voluntari. Zonele sub curbele concentrației plasmatice-timp au variat între 76,1 și 305,8 pmol/min/L(-1) (doze de 50 și, respectiv, 150 mg). Concentrațiile plasmatice maxime mediane de quercetină (431 nmol/L) au fost observate la 360 de minute după administrarea a 150 mg quercetină.23

Într-un studiu mult mai amplu, 1002 subiecți au fost randomizați într-unul din trei grupuri: Q-500 (500 mg/zi), Q-1000 (1000 mg/zi) sau placebo. Suplimentarea cu quercetină de-a lungul a 12 săptămâni a determinat o creștere semnificativă a quercetinei plasmatice a jeun peste noapte, cu o creștere netă de 332 și 516 mcg/L pentru Q-500 și Q-1000, comparativ cu 53,6 mcg/L pentru placebo. Cu toate acestea, creșterea quercetinei plasmatice a fost foarte variabilă în cadrul fiecărui grup de suplimentare cu quercetină.24

Odată absorbită, o mare parte din quercetină absorbită este conjugată la acid glucuronic în ficat de către enzimele de fază II. Se crede că Ş-glucuronidază eliberată de neutrofile la locurile inflamatorii poate fi capabilă să se deconjugă și astfel să activeze glucuronidele de quercetină. Acest efect a fost demonstrat in vitro.25

Având în vedere biodisponibilitatea relativ slabă și variabilitatea ridicată a absorbției în rândul subiecților, se pot obține rezultate clinice îmbunătățite cu forme mai noi de quercetină, cum ar fi izoquercitrina modificată enzimatic (EMIQ) pentru a depăși aceste deficiențe (discutate în „Formele comerciale”).

P APLICAȚII CLINICE

Afecțiuni alergice și inflamatorii

În mare parte, pe baza studiilor in vitro, quercetina pare să fie indicată în aproape toate afecțiunile inflamatorii și alergice, inclusiv astmul, febra fânului, artrita reumatoidă și lupusul, precum și în diabet și cancer. Lipsește însă documentația clinică în aceste domenii. Într-un studiu care a utilizat un EMIQ foarte biodisponibil, s-au obținut rezultate foarte bune. Într-un studiu de grup paralel, dublu-orb controlat cu placebo, 20 de subiecți cu febră fânului din cauza polinozei de cedru japonez au luat zilnic două capsule de 100 mg EMIQ sau un placebo timp de 8 săptămâni în timpul sezonului de polen. Pe parcursul întregului studiu, scorul total ocular și scorul de mâncărime oculară pentru grupul EMIQ au fost semnificativ mai mici decât cele din grupul placebo. Când este limitat la perioadele individuale, scorul total al simptomelor pentru grupul EMIQ a fost semnificativ mai mic decât cel pentru grupul placebo. Nivelurile de citokine serice, cum ar fi interleukină (IL)-4, IL-5, IL-12, IL-13, interferon-y și eotaxină și imunoglobulina-E, nu au fost reduse semnificativ de aportul de EMIQ, dar concentrațiile serice ale lipoproteinelor oxidate de joasă densitate și ale chemoproteinelor2 și ale timusului au fost reduse.

Într-un alt studiu al EMIQ la subiecți cu febră fânului din cauza polinozei de cedru japonez, 24 de subiecți au luat 100 mg EMIQ sau un placebo timp de 8 săptămâni, începând cu 4 săptămâni înainte de debutul eliberării polenului. Pe parcursul întregii perioade de studiu, scorul simptomelor oculare plus medicație pentru grupul EMIQ a fost semnificativ mai mic decât cel al grupului placebo. Când sunt limitate la perioada de eliberare a polenului, scorurile simptomelor oculare și scorurile de congestie oculară pentru grupul EMIQ au fost semnificativ mai mici decât cele pentru grupul placebo, în timp ce alte scoruri pentru grupul EMIQ, cum ar fi scorurile de mâncărime oculare, scorurile de lacrimare și scorurile de congestie oculară, toate au avut tendința de a fi mai mici. Cu toate acestea, nu au fost găsite diferențe semnificative în simptomele nazale între cele două grupuri. Aceste rezultate indică faptul că EMIQ este util în reducerea simptomelor oculare ale febrei fânului, în special a congestiei oculare.27

Aplicarea locală a quercetinei a arătat efecte antiinflamatorii. Într-un studiu pe 40 de pacienți cu stomatită aftoasă împărțiți aleatoriu în două grupe (pacienții din grupul 1 au folosit o apă de gură cu clorhidrat de benzidamină de trei ori pe zi; pacienții din grupul 2 au plasat două până la trei doze de quercetină de trei ori pe zi direct pe ulcer), aplicarea locală a cremei cu quercetină la ulcere bucale minore a atenuat durerea bucală minoră și a atenuat durerea bucală la șapte pacienți. (35%) în 2 până la 4 zile, la 18 pacienți (90%) în 4 până la 7 zile și la 20 de pacienți (100%) în 7 până la 10 zile. Deși ulcerele aftoase se rezolvă de obicei de la sine în 1 până la 2 săptămâni, aplicarea topică zilnică a quercetinei ar putea fi utilă în accelerarea procesului de vindecare a ulcerelor aftoase minore.28

Efecte de performanță, ergogenice și mitocondriale

De departe cea mai populară aplicație, quercetina se află în băuturile concepute pentru performanță sportivă. Succesul comercial al acestei aplicații a condus la o investigație științifică semnificativă a capacității quercetinei de a îmbunătăți performanța fizică. Într-un număr de studii clinice, s-a demonstrat că quercetina îmbunătățește performanța mentală/fizică și reduce riscul de infecție după exerciții fizice intense.29 Într-un studiu mic, 12 voluntari au fost repartizați aleatoriu la unul dintre cele două tratamente: (1) 500 mg de quercetină de două ori pe zi dizolvate în Tang îmbogățit cu vitamine sau (2) un loc nedistins. Au fost stabilite consumul maxim de oxigen de bază (VO2max) și timpii de mers cu bicicleta până la oboseală. Tratamentele au fost administrate timp de 7 zile folosind un design de studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat. După tratament, s-au determinat atât VO2max, cât și timpul de călătorie până la oboseală. Șapte zile de hrănire cu quercetină au fost asociate cu o creștere modestă a VO2max (3,9% față de placebo) împreună cu o creștere substanțială (13,2%) a timpului de călătorie până la oboseală. Aceste date sugerează că doar 7 zile de suplimentare cu quercetină pot crește rezistența fără antrenament fizic la participanții neantrenați. Cu toate acestea, un studiu similar folosind testarea pe banda de alergare nu a reușit să arate același tip de efect.30

Într-un studiu mai detaliat, 26 de bărbați tineri adulți au primit quercetină (1 g/zi) sau placebo timp de 2 săptămâni și apoi au fost încrucișați. Nivelurile plasmatice de quercetină au crescut semnificativ în timpul perioadei de suplimentare cu quercetină de 2 săptămâni. Quercetina a produs o distanță netă crescută cu 2,9% în timpul procesului de 12 minute; Expresia ARN-ului mesager al mușchilor scheletici a avut tendința de a crește (interval, 16% până la 25%) în timpul utilizării quercetinei pentru sirtuina 1, receptorul activat de proliferator de peroxizomi Y coactivator-1a, citocrom c oxidaza și citrat sintetaza. ADN-ul mitocondrial muscular (numărul de copii relativ per genom nuclear diploid) a crescut cu 4,1% cu quercetină, comparativ cu o scădere de 6,0% cu placebo. Acest rezultat pare să indice că quercetina oferă un anumit beneficiu în îmbunătățirea performanței fizice la voluntarii neantrenați.

În ceea ce privește bărbații și femeile cu pregătire moderată, datele nu sunt clare cu privire la indicatorii de performanță, dar quercetina a arătat alte beneficii în acest grup. Într-un studiu, 58 de subiecți au fost repartizați aleatoriu în grupuri cu quercetină (1 g/zi) sau placebo. Șase săptămâni de suplimentare alimentară cu quercetină nu a îmbunătățit VO2max sau alți indicatori de performanță.32 În studiile dublu-orb, totuși, quercetina (1 g/zi) s-a dovedit că reduce infecțiile respiratorii superioare la indivizii moderat antrenați.

în timpul și timp de 2 săptămâni, după o perioadă de 3 zile în care subiecții au pedalat timp de 3 ore/zi la aproximativ 57% volum maxim de muncă, doar 1 din 20 a dezvoltat simptome de infecție a căilor respiratorii superioare în grupul cu quercetină, comparativ cu 9 din 20 în grupul placebo. 1000 mg/zi quercetină timp de 12 săptămâni care s-au evaluat ca fiind apți fizic.34

Efecte cardiovasculare

Diverse studii au indicat cărcetina și bioflavonoidele citrice au afectat în mod benefic factorii de risc cardiovascular. În studiile pe animale, s-au observat creșteri ale lipoproteinelor cu densitate mare și scăderi ale nivelurilor plasmatice ale lipoproteinelor cu densitate joasă, lipidelor totale și trigliceridelor la șobolanii normolipidemici și la șobolanii cu dietă și hiperlipidemie indusă. din studiile pe animale care au evaluat efectele antihipertensive și efectele antiaterogene la șobolani hipertensivi spontani.37,38.

O varietate de studii pe oameni au fundamentat unele dintre aceste efecte și multe altele. Ambele, hesperidina și quercetina au îmbunătățit funcția endotelială.39,40 În special, quercetina la o doză de 200 mg/zi a crescut statusul de oxid nitric și au redus concentrațiile de endotelină-1 pentru a îmbunătăți funcția endotelială. 50 sau 300 mg au avut o inhibare semnificativă a agregării trombocitelor la 30 și 120 de minute după ingestie.41

În cel mai detaliat studiu asupra beneficiilor cardiovasculare ale quercetinei până în prezent, efectul suplimentelor cu quercetină asupra tensiunii arteriale, metabolismului lipidic, markerilor stresului oxidativ, inflamației și compoziției corporale a fost studiat la o populație cu risc de 93 de voluntari supraponderali obezi (cu vârsta cuprinsă între 25 și 65 de ani) cu sindrom metabolic în relație cu trăsăturile apolip Apoin-E. genotip.42,43 Participanții au fost randomizați să primească 150 mg/zi quercetină într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat, cu perioade de tratament de 6 săptămâni separate de o perioadă de eliminare de 5 săptămâni. Participanții au fost clasificați în următoarele 3 fenotipuri Apo-E: Apo-E2 (n = 3), Apo-E3 (n = 60) și Apo-E4 (n = 26). Datele au fost analizate pentru subgrupurile Apo-E3 și Apo-E4. Quercetina a scăzut tensiunea arterială sistolică cu 3,4 mm Hg în grupul Apo-E3, în timp ce nu a fost observat niciun efect semnificativ în grupul Apo-E4. Quercetina a scăzut colesterolul seric al lipoproteinelor cu densitate mare (adică, de la 52 la 47 mg/dL), ducând la o creștere ușor a raportului lipoproteine cu densitate joasă/lipoproteine cu densitate mare în subgrupul Apo-E4, în timp ce subgrupul Apo-E3 nu a avut modificări semnificative ale acestor variabile. Quercetina a scăzut semnificativ lipoproteina de joasă densitate oxidată cu plasmă și factorul de necroză tumorală-a în grupurile Apo-E3 și Apo-E4, în timp ce nu au fost găsite diferențe semnificative între grupuri. Proteina C reactivă seric și starea nutrițională (greutatea corporală, circumferința taliei, masa de grăsime, masa fără grăsimi) nu au fost afectate în comparație cu placebo. În concluzie, quercetina a prezentat efecte de scădere a tensiunii arteriale la purtătorii obezi supraponderali ai genotipului Apo £3/£3, dar nu și la purtătorii alelei £4. Deși gradul de scădere a tensiunii arteriale nu a fost semnificativ din punct de vedere clinic în acest studiu, într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat, 730 mg/zi de quercetină timp de 28 de zile s-a dovedit a duce la reduceri semnificative ale presiunii sistolice (-7 mm Hg), diastolice (-5 mm Hg) și ale presiunii arteriale medii (-5 mm Hg) hipertensive (-5 mm Hg) la pacienții în stadiul de hipertensiune -5 mm Hg.

Insuficiență venoasă cronică, fragilitate capilară, vânătăi excesive și hemoroizi

O deficiență de hesperidină în dietă a fost asociată cu scurgerile capilare anormale, precum și durerea la nivelul extremităților, provocând dureri, slăbiciune și crampe nocturne la

picioare.45 Studiile timpurii au demonstrat că rutina este eficientă în reducerea fragilității capilare, vânătăi ușoare, umflături și vânătăi după leziuni sportive48 și mai multe studii mai extinse. au fost efectuate cu HER. Există studii clinice pozitive dublu-orb în tratamentul insuficienței venoase, incluzând vene varicoase, hemoroizi, boli vasculare diabetice și retinopatie diabetică.49'60

În studiile dublu-orb la pacienții cu insuficiență venoasă cronică, HER a îmbunătățit fluxul sanguin microvascular și simptomele clinice (durere, picioare obosite, crampe nocturne și picioare agitate) la 73% până la 100% dintre pacienți. semne și simptome hemoroidale. Într-un studiu, 90% dintre femeile cărora li sa administrat HER (1000 mg/zi timp de 4 săptămâni) au avut simptome îmbunătățite, comparativ cu doar 12% din grupul placebo.60 Au fost raportate, de asemenea, rezultate similare la hemoroizii care nu sunt asociați cu sarcina.59

Într-un studiu foarte practic, efectele HER în doză de 1 g/zi asupra prevenirii și controlului microangiopatiei de zbor și edemului au fost studiate la subiecții cu vene varicoase și insuficiență venoasă cronică moderată care au zburat mai mult de 11 ore. 3 ore după zboruri. Edemul rezultat după zboruri a fost evaluat cu un scor de edem compus (linie de scară analogică). Un grup de 20 de subiecți a fost tratat cu HER (1 g/zi, începând cu 2 zile înainte de zbor și 1 g la fiecare 12 ore în ziua călătoriei). Un alt grup de 18 subiecți a format grupul de control. Durata zborurilor a fost între 11 și 13 ore; toate locurile erau în clasa autocarului. Au fost înrolați 50 de pacienți, iar 38 de pacienți au fost evaluabili la sfârșitul studiului. Rezultatele au arătat clar că HER a fost utilă pentru reducerea nivelului de microangiopatie și filtrarea capilară crescută și în controlul edemului la pacienții cu boală venoasă în timpul zborurilor lungi. Nivelul mai ridicat de flux și răspuns venoarteriolar și reducerea edemului au indicat un efect pozitiv al HER asupra microcirculației.

Există o serie de agenți terapeutici naturali din care puteți alege în insuficiența venoasă cronică. Într-un studiu dublu-orb, efectele HER au fost comparate cu diosmină micronizată plus hesperidină (D+H). Un prim grup de 90 de pacienți cu hipertensiune venoasă severă a fost randomizat la tratament cu HER sau D+H. Grupul HER a primit HER oral (2 g/zi); grupul D+H a primit 3 (500 mg) comprimate zilnic la fiecare 8 ore timp de 8 săptămâni. Un al doilea grup de 122 de pacienți comparabili a fost inclus într-un registru urmând același format de studiu. Rezultatele au arătat că HER a fost mai eficientă în ameliorarea semnelor și simptomelor insuficienței venoase cronice, precum și în îmbunătățirea calității vieții în acest studiu.57

Diabet

Flavonoidele par a fi importante în îngrijirea pe termen lung a diabetului zaharat din mai multe motive. Una dintre caracteristicile distinctive ale diabetului zaharat este o tulburare semnificativă a fluxului sanguin prin vasele de sânge mici. HER par să îmbunătățească fluxul sanguin la diabetici în mod semnificativ și pot fi utile în tratamentul bolii microvasculare diabetice și al retinopatiei. Flavonoidele pot stimula, de asemenea, un efect al insulinei, altfel slab, în mai multe moduri. De exemplu, ele pot influența proteinele fosfokinaze, care

modulează căile mesagerului secund cunoscute pentru a regla gena care codifică transportatorii de glucoză.1 PCO sau extractele de afine pot fi mai bune decât quercetina, flavonoidele citrice și HER la diabetici.49,61,62.

talasemii

Deși poate fi dificil să se trateze rezultatele pe termen lung ale stărilor de talasemie, este posibil ca quercetina să servească la protejarea limfocitelor anormal de sensibile de substanțele alimentare comune. Un studiu in vitro a evaluat efectul mutagenilor alimentari asupra limfocitelor de la trei tipuri diferite de pacienți cu talasemie: ['-talasemie majoră, Ş-talasemie/Hb E și o trăsătură ['-talasemie cu o deleție de 3,7 kb. Când expunerea la mutagen a fost combinată cu quercetină, s-au observat sensibilități reduse între diferitele genotipuri talasemice într-o manieră dependentă de doză.62a Deși sunt necesare studii pe oameni pentru a confirma acest efect benefic, quercetina ar putea merita încercarea de a atenua efectele mutagene toxice întâlnite în mod obișnuit la acești pacienți susceptibili.

p FORME DISPONIBILE COMERCIAL

Quercetină

Quercetina este disponibilă singură sub formă de pulbere și capsule. Cu toate acestea, dacă quercetina este utilizată pentru proprietățile sale antiinflamatorii, produsele care o combină cu enzima bromelaină din ananas pot oferi beneficii suplimentare. Bromelaina (vezi capitolul 71) exercită o activitate antialergică și antiinflamatoare singură și poate, de asemenea, îmbunătăți absorbția quercetinei. S-a demonstrat că preparatele combinate de enzime care digeră proteinele, cum ar fi bromelaina și flavonoide, își potențează reciproc activitatea antiinflamatoare.54

EMIQ este o nouă formă de quercetină care a demonstrat o absorbție mai mare atât în studiile pe oameni, cât și pe animale. Se prepară prin glicozilare enzimatică și a-oligoglucozilarea ulterioară a quercetin-3-O-rutinozidei (rutina). Nivelul plasmatic al conjugaților de quercetină este crescut instantaneu prin administrarea orală de EMIQ.63,64 Într-un studiu la șobolan, absorbția EMIQ a fost comparată cu quercetină, quercetin-3-O-rutinozidă (rutină), quercetin-3-O-glucozidă (izoquercitrină [IQC]), quercetin-3-O-rutinozidă (QC), (Q3-M) O-gentiobiozidă (Q3G), a-monoglucozil rutina (a-MR) și a-oligoglucosil rutina (a-OR). Biodisponibilitatea (valoarea F) a fost calculată din concentrațiile de quercetină totală din plasmă de la 0 la 12 ore după administrare. Valoarea F a quercetinei a fost de 2,0%, iar cele ale IQC, Q3M și EMIQ au fost de 12%, 30% și, respectiv, 35%. Deși Q3G, a-MR și a-OR au solubilitate ridicată în apă, valorile lor F au fost scăzute (3,0%, 4,1%, respectiv 1,8%). Într-un studiu in vitro, omogenatul epiteliului intestinal de șobolan a hidrolizat rapid EMIQ, IQC și Q3M la quercetină și a-MR și a-OR la rutina. Cu toate acestea, nu a putut hidroliza Q3G sau rutina la quercetină. Aceste rezultate au indicat că enzimele epiteliale intestinale, cum ar fi lactază-frolizin hidrolaza sau maltaza-glucoamilaza mucoasei, ar putea juca un rol important în hidroliza și absorbția glicozidelor flavonolice precum EMIQ.

Bioflavonoide din citrice

Preparatele mixte de bioflavonoide din citrice sunt cele mai utilizate și mai puțin costisitoare surse de flavonoide. Cu toate acestea, flavonoidele citrice mixte sunt cea mai puțin activă și, în general, cea mai puțin cuantificată sursă de flavonoide, deoarece majoritatea surselor disponibile comercial de flavonoide citrice mixte conțin doar 50% flavonoide. Preparatele care conțin rutină și hesperidină pură sau cele care indică clar nivelurile de rutină și hesperidină sunt mai bune decât produsele care nu cuantifică cantitatea de componente flavonoide individuale. HER sunt probabil cea mai bună alegere atunci când optați pentru beneficiile din această clasă de flavonoide.

p DOZAJE

Intervalul de dozare recomandat pentru quercetină este de 200 până la 400 mg cu 20 de minute înainte de mese (de trei ori pe zi). Dacă quercetina este utilizată pentru proprietățile sale antiinflamatorii și este indicată și suplimentarea cu bromelaină, administrarea cu bromelaină poate îmbunătăți absorbția. S-a demonstrat că preparatele combinate de enzime proteolitice și flavonoide au activitate antiinflamatoare semnificativă în studiile experimentale.54 Dacă sunt utilizate cu bromelaină, cantitatea de bromelaină (1800 unități de coagulare a laptelui [mcu]) ar trebui să fie egală cu cantitatea de quercetină.

Dozele utilizate pentru HER în studiile clinice dublu-orb pentru tratamentul insuficienței venoase și hemoroizilor au variat între 1000 și 3000 mg/zi. Aceasta se traduce printr-o doză de bioflavonoide din citrice, rutină și hesperidină de 3000 până la 6000 mg/zi.

P TOXICITATE

Quercetina pare a fi bine tolerată la om. Studiile cancerigene și teratogene la șobolani și iepuri au arătat că quercetina nu are efecte secundare evidente, chiar și atunci când este consumată în cantități mari (2000 mg/kg greutate corporală și 5% până la 10% din dieta totală) pentru perioade lungi de timp (până la 2 ani). efecte teratogene.70 Ponderea dovezilor disponibile susține siguranța quercetinei.72 Așa cum este adevărat pentru orice alt compus, pot apărea reacții alergice. Deși mai puțin frecvente, dacă apar, întrerupeți utilizarea. EMIQ are un statut general recunoscut ca sigur în Statele Unite.

Bioflavonoidele citrice, rutina, hesperidina și HER par a fi extrem de sigure și fără efecte secundare chiar și în timpul sarcinii.

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Rutina, hesperidina și HER nu par să interacționeze cu niciun medicament. S-a demonstrat că quercetina crește concentrațiile plasmatice ale fexofenadinei la subiecții sănătoși, probabil prin efluxul mediat de fosfoglicoproteină (Pgp) la om.72 Pgp îmbunătățește absorbția din intestin a multor medicamente, inclusiv vinblastină, ciclosporină, digoxină, fexofenadina și, de asemenea, crește capacitatea de losartan, bioavilpina și losartan. felodipină, verapamil și terfenadina, precum și inhibă descompunerea diferitelor

medicamente, în special cofeina, cumarina și estrogenii. Spre deosebire de naringina din grapefruit, quercetina nu pare să afecteze activitatea CYP2C8 și are puține posibilități de a interacționa cu medicamentele care sunt metabolizate de această enzimă.73

Preparatele bioflavonoide din citrice, în general, nu reprezintă o problemă. Cu toate acestea, dacă sunt derivate din grapefruit, acestea pot conține naringină și pot interacționa cu multe medicamente. Naringina activează Pgp și suprimă expresia genei citocromului P450 3A4, care poate îmbunătăți descompunerea oxidativă a unor medicamente, inclusiv medicamentele utilizate frecvent în terapia cancerului, virusului imunodeficienței umane, tulburărilor imunitare, hipertensiunii arteriale și a altor afecțiuni grave. sunt probabile.

REFERINȚE

Havsteen BH. Biochimia și semnificația medicală a flavonoidelor. Pharmacol Ther. 2002;96:67-202.

Middleton Jr E, Kandaswami C, Theoharides TC. Efectele flavonoidelor din plante asupra celulelor mamiferelor: implicații pentru inflamație, boli de inimă și cancer. Pharmacol Rev. 2000;52:673-751.

Rice-Evans C. Antioxidanți flavonoizi. Curr Med Chem. 2001;8:797-807.

Youdim KA, Dobbie MS, Kuhnle G, et al. Interacțiunea dintre flavonoide și bariera hemato-encefalică: studii in vitro. J Neurochem. 2003;85:180-192.

Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC și colab. Flavonoidele antioxidante alimentare și riscul de boală coronariană: Studiul Zutphen Elderly. Lancet. 1993;342:1007-1011.

Bischoff SC. Quercetina: potențiale în prevenirea și terapia bolilor. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2008;11:733-740.

Boots AW, Haenen GR, Bast A. Efectele quercetinei asupra sănătății: de la antioxidant la nutraceutic. Eur J Pharmacol. 2008;585:325-337.

Middleton Jr E, Drzewieki G. Flavonoidele care apar în mod natural și eliberarea histaminei de basofile umane. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1985;77:155-157.

Amella M, Bronner C, Briancon F și colab. Inhibarea eliberării histaminei mastocitelor de către flavonoide și bioflavonoide. Planta Med. 1985;51:16-20.

Busse WW, Kopp DE, Middleton Jr E. Modularea flavonoide a funcției neutrofilelor umane. J Allergy Clin Immunol. 1984;73:801-809.

Chaudhry PS, Cabrera J, Juliani HR, et al. Inhibarea aldozo-reductazei lentilelor umane de către flavonoide, sulindac și indometacin. Biochem Pharmacol. 1983;32:1995-1998.

Varma SD, Mizuno A, Kinoshita JH. Cataractă diabetică și flavonoide. Ştiinţă. 1977;195:205-206.

Kaul TN, Middleton Jr E, Ogra PL. Efectele antivirale ale flavonoidelor asupra virusurilor umane. J Med Virol. 1985;15:71-79.

Guttner J, Veckenstedt A, Heinecke H,

et al. Efectul quercetinei asupra cursului infecției cu virusul mengo la șoarecii normali și imunodeficienți. Un studiu histologic. Acta Virol. 1982;26:148-155.

Hirpara KV, Aggarwal P, Mukherjee AJ și colab. Quercetina și derivații săi: sinteza, utilizări farmacologice cu accent deosebit pe proprietățile antitumorale și promedicament cu biodisponibilitate sporită. Agenți anticancer Med Chem. 2009;9:138-161.

Murakami A, Ashida H, Terao J. Multitargeted cancer prevention by quercetin. Cancer Lett. 2008;269:315-325.

Chen C, Zhou J, Ji C. Quercetin: un medicament potențial pentru a inversa rezistența la mai multe medicamente. Life Sci. 2010;87:333-338.

Lee NK, Choi SH, Park SH și colab. Activitatea antialergică a hesperidinei este activată de microflora intestinală. Farmacologie. 2004;71:174-180.

Chiba H, Uehara M, Wu J și colab. Hesperidina, un flavonoid din citrice, inhibă pierderea osoasă și scade lipidele serice și hepatice la șoarecii ovariectomizați. J Nutr. 2003;133:1892-1897.

Petrakis PL, Kallianos AG, Wender SH, et al. Studii metabolice ale quercetinei marcate cu C14. Arch Biochem Biophys. 1959;85:264-271.

Gugler R, Leshik M, Dengler HJ. Eliminarea quercetinei la om după doze unice orale și intravenoase. Eur J Clin Pharmacol. 1975;9:229-234.

Hollman PC, de Vries JH, van Leeuwen SD, et al. Absorbția glicozidelor dietetice de quercetină și a quercetinei la voluntarii de ileostomie de sănătate. Am J Clin Nutr. 1995;62:1276-1282.

Egert S, Wolffram S, Bosy-Westphal A, et al. Suplimentarea zilnică de quercetină în funcție de doză crește concentrațiile plasmatice de quercetină la oamenii sănătoși. J Nutr. 2008;138:1615-1621.

Jin F, Nieman DC, Shanely RA, et al. Răspunsul variabil de quercetină din plasmă la suplimente de quercetină de 12 săptămâni la om. Eur J Clin Nutr.

2010;64:692-697.

Bartholome R, Haenen G, Hollman CH,

et al. Cinetica de deconjugare a metaboliților flavonoizi de fază II glucuronidați de către beta-glucuronidază din neutrofile. Medicamentul Metab Pharmacokinet. 2010;25:379-387.

Kawai M, Hirano T, Arimitsu J, et al.

Efectul izoquercitrinei modificate enzimatic, un flavonoid, asupra simptomelor polinozei de cedru japonez: un studiu randomizat dublu-orb controlat cu placebo. Int Arch Allergy Immunol. 2009;149:359-368.

Hirano T, Kawai M, Arimitsu J, et al. Efectul preventiv al unui flavonoid, izoquercitrinei modificate enzimatic asupra simptomelor oculare ale polinozei cedru japonez. Allergol Int. 2009;58:373-382.

Hamdy AA, Ibrahem MA. Managementul ulcerației aftoase cu quercetină locală: un studiu clinic randomizat. J Contemp Dent Pract. 2010;11:E009-16.

Davis JM, Carlstedt CJ, Chen S, și colab. Quercetina cu flavonoide din dietă crește VO(2max) și capacitatea de anduranță. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2010;20:56-62.

Ganio MS, Armstrong LE, Johnson EC,

et al. Efectul suplimentării cu quercetină asupra absorbției maxime de oxigen la bărbați și femei. J Sports Sci. 2010;28:201-208.

Nieman DC, Williams AS, Shanely RA, et al. Influența quercetinei asupra performanței la efort și a biogenezei mitocondriale musculare. Med Sci Sports Exercice. 2010;42:338-345.

Bigelman KA, Fan EH, Chapman DP și colab. Efectele a șase săptămâni de suplimentare cu quercetină asupra performanței fizice la cadeții ROTC. Mil Med. 2010;175:791-798.

Nieman DC, Henson DA, Gross SJ și colab. Quercetina reduce boala, dar nu și perturbările imune după exerciții intensive. Med Sci Sports Exercice. 2007;39:1561-1569.

Heinz SA, Henson DA, Austin MD, et al. Suplimentarea cu quercetină și infecția tractului respirator superior: un studiu clinic comunitar randomizat. Pharmacol Res. 2010;62:237-242.

Monforte MT, Trovato A, Kirjavainen S, et al. Efectele biologice ale hesperidinei, un flavonoid din citrice. (Nota II): activitate hipolipidemică asupra hipercolesterolemiei experimentale la șobolan. Farmaco. 1995;50:595-599.

Ohtsuki K, Abe A, Mitsuzuwi H, și colab. Efectele administrării pe termen lung de hesperidină și glucosil hesperidină la șobolanii hipertensivi spontan. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2002;48:420-422.

Emura K, Yokomizo A, Toyoshi T, et al. Efectul izoquercitrinei modificate enzimatic la șobolanii hipertensivi spontan. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2007;53:68-74.

Motoyama K, Koyama H, Moriwaki M, et al. Efectele ateroprotectoare și de stabilizare a plăcii ale izoquercitrinei modificate enzimatic la șoarecii cu deficit de apoE aterogeni. Nutriţie. 2009;25:421-427.

Morand C, Dubray C, Milenkovic D, et al. Hesperidina contribuie la efectele protectoare vasculare ale sucului de portocale: un studiu randomizat încrucișat la voluntari sănătoși. Am J Clin Nutr. 2011;93:73-80.

Loke WM, Hodgson JM, Proudfoot JM și colab. Flavonoidele dietetice pure quercetina și (-)-epicatechina măresc produsele de oxid nitric și reduc endotelina-1 în mod acut la bărbații sănătoși. Am J Clin Nutr. 2008;88:1018-1025.

Hubbard GP, Wolffram S, Lovegrove JA, et al. Ingestia de quercetină inhibă agregarea trombocitelor și componentele esențiale ale căii de activare a trombocitelor stimulate de colagen la oameni. J Tromb Haemost. 2004;2:2138-2145.

Egert S, Boesch-Saadatmandi C, Wolffram S, et al. Răspunsurile serice ale lipidelor și ale tensiunii arteriale la quercetină variază la pacienții supraponderali în funcție de genotipul apolipoproteinei E. J Nutr. 2010;140:278-284.

Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, et al. Quercetina reduce tensiunea arterială sistolică și concentrațiile de lipoproteine cu densitate joasă oxidată în plasmă la subiecții supraponderali cu un fenotip cu risc crescut de boală cardiovasculară: un studiu încrucișat dublu-orb, controlat cu placebo. Br J Nutr. 2009;102:1065-1074.

Edwards RL, Lyon T, Litwin SE. Quercetina reduce tensiunea arterială la subiecții hipertensivi. J Nutr. 2007;137:2405-2411.

Garg A, Garg S, Zaneveld LJ, et al. Chimia și farmacologia hesperidinei bioflavonoide din citrice. Phytother Res. 2001;15:655-669.

Lagrue G, Behar A, Maurel A. Sindroame edematoase cauzate de hiperpermeabilitatea capilară. Angioedem difuz. J Mal Vasc. 1989;14:231-235: [franceză].

Horoschak A. Crampe nocturne ale picioarelor, vânătăi ușoare și epistaxis la pacienții la menopauză: tratate cu hesperidină și acid ascorbic. Del Med J. 1959;31:19-22.

Cragin RB. Utilizarea bioflavonoidelor în prevenirea și tratamentul leziunilor atletice. Med Times. 1962;90:529-532.

Wadworth AN, Faulds D. Hidroxietilrutozide. O revizuire a farmacologiei sale și a eficacității terapeutice în insuficiența venoasă și tulburările asociate. Droguri. 1992;44:1013-1032.

Poynard T, Valterio C. Meta-analiză a hidroxietilrutozidelor în tratamentul insuficienței venoase cronice. Vasa. 1994;23:244-250.

Boisseau MR, Taccoen A, Garreau C, et al. Fibrinoliza și hemoreologia în insuficiența venoasă cronică: un studiu dublu-orb al eficienței troxerutinei. J Cardiovasc Surg (Torino). 1995;36:369-374.

Neumann HA, van den Broek MJ. Un studiu clinic comparativ cu ciorapi de compresie gradată și O-(beta-hidroxietil)-rutozide (HR) în tratamentul pacienților cu insuficiență venoasă cronică. Z Limfol. 1995;19:8-11.

Renton S, Leon M, Belcaro G, et al. Efectul hidroxietilrutozidelor asupra filtrării capilare în hipertensiunea venoasă moderată: un studiu dublu-orb. Int Angiol. 1994;13:259-262.

MacLennan WJ, Wilson J, Rattenhuber V, și colab. Hidroxietilrutozide la pacienții vârstnici cu insuficiență venoasă cronică: eficacitatea și tolerabilitatea acesteia. Gerontologie. 1994;40:45-52.

Cesarone MR, Belcaro G, Pellegrini L,

et al. HR, 0-(beta-hidroxietil)-rutozide; (Venoruton): ameliorarea rapidă a semnelor/simptomelor în insuficiența venoasă cronică și microangiopatia: un studiu prospectiv, controlat. Angiologie. 2005;56:165-172.

Cesarone MR, Belcaro G, Ricci A, et al. Prevenirea edemului și a microangiopatiei de zbor cu Venoruton (HR), (0-[beta-hidroxietil]-rutozide) la pacienții cu vene varicoase. Angiologie. 2005;56:289-293.

Cesarone MR, Belcaro G, Pellegrini L, et al. Venoruton vs Daflon: evaluarea efectelor asupra calității vieții în insuficiența venoasă cronică. Angiologie. 2006;57:131-138.

Bergstein NA. Studiu clinic privind eficacitatea O-(beta-hidroxietil)rutozidei (HR) în varicoza sarcinii. J Int Med Res. 1975;3:189-193.

Annoni F, Boccasanta P, Chiurazzi D, et al. Tratamentul simptomelor acute ale bolii hemoroizilor cu doze mari de O-(beta-hidroxietil)-rutozide orale. Minerva Med. 1986;77:1663-1668: [italiană].

Wijayanegara H, Mose JC, Achmad L, et al. Un studiu clinic cu hidroxietilrutozide în tratamentul hemoroizilor de sarcină. J Int Med Res. 1992;20:54-60.

Agolini G, Cavallini GM. Terapia pe termen lung a vasculopatiilor retiniene cu administrarea orală de doze mari de O-(beta-hidroxietil)-rutozidă. Clin Ter. 1987;120:101-110: [italiană].

Ruf AA, Webb J, Anderson D. Modularea de către flavonoide a efectelor unui mutagen alimentar în diferite genotipuri de talasemie în testul Comet. Teratog Carcinog Mutagen. 2003;23(suppl 2):93-102.

62a.Tarayre JP, Lauressergues H. Avantajele unei combinații de enzime proteolitice, flavonoide și acid ascorbic în comparație cu agenții antiinflamatori nesteroidi. Arzneimittelforschung. 1977;27:1144-1149.

Murota K, Matsuda N, Kashino Y, et al. Alfa-oligoglucozilarea unui fragment de zahăr îmbunătățește biodisponibilitatea glucozidelor quercetinei la om. Arch Biochem Biophys. 2010;501:91-97.

Makino T, Shimizu R, Kanemaru M, et al. Izoquercitrina modificată enzimatic, alfa-oligoglucozil quercetin 3-O-glucoside, este absorbită mai ușor decât alte quercetin glicozide sau agliconi după administrarea orală la șobolani. Biol Pharm Bull. 2009;32:2034-2040.

Stoewsand GS, Anderson JL, Boyd JN, et al. Quercetina: un mutagen, nu cancerigen, la șobolanii Fischer. J Toxicol Environ Health. 1984;14:105-114.

Hirono I, Ueno H, Hosaka S și colab. Examinarea carcinogenității quercetinei și rutinei la șobolanii ACI. Cancer Lett. 1981;13:15-21.

Kato K, Mori H, Fujii M și colab. Lipsa efectului de promovare al quercetinei asupra carcinogenezei acetatului de metilazoximetanol la șobolani. J Toxicol Sci. 1984;9:319-325.

Kato K, Mori H, Tanaka T și colab. Absența activității inițiatoare a quercetinei în ficatul de șobolan. Ecotoxicol Environ Saf. 1985;10:63-69.

Hosaka S, Hirono I. Testul de carcinogenitate al quercetinei prin biotestul de adenom pulmonar la șoareci tulpina A. Gann. 1981;72:327-328.

Hirose M, Fukushima S, Sakata T, et al. Efectul quercetinei asupra carcinogenezei în două etape a vezicii urinare de șobolan. Cancer Lett. 1983;21:23-27.

Willhite CC. Potențialul teratogen al quercetinei la șobolan. Food Chem Toxicol. 1982;20:75-79.

Kim KA, Park PW, Park JY. Efectul pe termen scurt al quercetinei asupra farmacocineticii fexofenadinei, un substrat al glicoproteinei P, la voluntari sănătoși. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65:609-614.

Kim KA, Park PW, Kim HK și colab. Efectul quercetinei asupra farmacocineticii rosiglitazonei, un substrat CYP2C8, la subiecții sănătoși. J Clin Pharmacol. 2005;45:941-946.

Fuhr U, Kummert AL. Soarta naringinei la oameni: o cheie pentru interacțiunile suc de grapefruit-medicament? Clin Pharmacol Ther. 1995;58:365-373.

Ginkgo biloba (Arborele de Ginkgo)

Michael T. Murray, ND

Ginkgo biloba (familia: Ginkgoaceae)

Denumiri comune: arbore de ginkgo, arbore de păr de fată

P DESCRIERE GENERALĂ

Ginkgo biloba este un copac de foioase care trăiește până la 1000 de ani și crește până la o înălțime de 100 până la 122 de picioare și un diametru de 3 până la 4 picioare. Ginkgo are ramuri orizontale scurte cu lăstari scurti purtând frunze în formă de evantai care măsoară 2 până la 4 inci. Deoarece frunza seamănă cu o ferigă maidenhair, ginkgo a fost numit „arborele maidenhair". Ginkgo poartă un fruct necomestibil și urât mirositor și o sămânță interioară comestibilă de culoarea fildeșului care este vândută în piețele din Orient. Extractele din frunzele arborelui de ginkgo sunt folosite medicinal.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Componentele active ale frunzelor de ginkgo sunt glicozidele de ginkgo-flavone sau heterozidele de ginkgo (molecule de flavonoide cu zaharuri atașate, care sunt unice pentru ginkgo), câteva molecule de terpene unice pentru ginkgo (ginkgolide și bilobalide) și acizi organici.

Extractul de Ginkgo biloboa (GBE) este adesea standardizat pentru a conține 24% glicozide flavone, deoarece aceste molecule reprezintă un grup de referință analitic convenabil. Deși joacă un rol major în activitatea farmacologică a GBE, și alte componente sunt importante. Cele trei flavonoide majore ale flavonolilor G. biloba sunt quercetina, kaempferol și izorhamnetina (Figura 93-1). Componentele glucozide sunt glucoza și ramnoza, care sunt prezente sub formă de zaharuri simple sau dizaharide.

Alte componente flavonoide semnificative ale extractului includ proantocianidine, compuse în mare parte din dimeri și oligomeri ai delfinoidinei și cianidinei. Principalele molecule terpenice ale GBE, care reprezintă 6% din extract, sunt ginkgolidele și bilobalidele (Figura 93-2). Aceste substanțe sunt unice pentru ginkgo și nu se găsesc în nicio altă plantă. Alți constituenți ai GBE includ o serie de acizi organici. Acești compuși contribuie cu proprietăți valoroase extractului făcând moleculele de flavonoide și terpene de ginkgo, de obicei insolubile în apă, solubile în apă.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

G. biloba este cea mai veche specie de arbori vii din lume. Singura specie supraviețuitoare din familia Ginkgoaceae, arborele de ginkgo poate fi urmărit cu mai mult de 200 de milioane de ani până la fosilele din perioada Permian și, din acest motiv, este adesea numit „fosila vie".

Odinioară comună în America de Nord și Europa, ginkgo a fost aproape distrus în timpul erei glaciare în toate regiunile lumii, cu excepția Chinei, unde a fost cultivat de mult timp ca arbore sacru.

La sfârșitul secolului al XVII-lea, Engelbert Kaempfer, un medic și botanist german, a devenit primul european care a descoperit și catalogat arborele de ginkgo. Flavonoidul kaempferol este numit după Kaempfer. În 1771, Linnaeus a numit copacul G. biloba.

Arborele de ginkgo a fost adus în America în 1784 în grădina lui William Hamilton, lângă Philadelphia. Ginkgo este acum plantat în mare parte din

FIGURA 93-1 Flavonoidele majore ale extractului de ginkgo biloba.

OH

FIGURA 93-2 Bilobalide.

Statele Unite ca arbore ornamental. Ginkgo, care este arborele cel mai rezistent la insecte, boli și poluare, este adesea plantat de-a lungul străzilor din orașe.1 Prima creștere verde care a reapărut în centrul orașului Hiroshima în 1946 a fost vlăstarul unui copac de ginkgo care a devenit un copac de mărime normală.2

Utilizarea medicinală a G. bilobas poate fi urmărită până la cea mai veche materia medica chineză (2800 î.Hr.). Frunzele de ginkgo au fost folosite în medicina tradițională chineză pentru capacitatea lor de a „beneficia creierului", de a ameliora simptomele astmului și de tuse și de a ajuta organismul să elimine filaria.

Extractele din frunze de ginkgo se numără acum printre principalele medicamente eliberate pe bază de rețetă atât în Germania, cât și în Franța, unde reprezintă 1% și, respectiv, 1,5% din vânzările totale pe bază de rețetă. În America, a fost cel mai vândut medicament botanic în 1999, cu vânzări de 148 de milioane de dolari.3

p FARMACOLOGIE

Extractul GBE standardizat pentru a conține 24% glicozide de flavone de ginkgo a demonstrat efecte farmacologice diverse remarcabile. În mod interesant, extractul total este mai activ decât componentele izolate unice.1,4 Acest lucru sugerează sinergia între diferitele componente ale GBE, o explicație care este bine susținută în peste 400 de studii clinice și experimentale care utilizează extractul.1,4'6

Efecte generale

GBE exercită efecte tisulare profunde, pe scară largă, inclusiv efecte de stabilizare a membranei, antioxidante și de eliminare a radicalilor liberi. GBE îmbunătățește, de asemenea, utilizarea oxigenului și a glucozei.1,4,5

Globulele roșii oferă modele excelente pentru evaluarea efectelor substanțelor asupra funcțiilor membranei. Studiile de celule roșii din sânge folosind GBE au demonstrat că, pe lângă stabilizarea directă a structurilor membranei și eliminarea radicalilor liberi, GBE a îmbunătățit și transportul prin membrană al potasiului în celulă și al sodiului prin activarea pompei de sodiu. În esență, GBE duce la o mai bună polarizare a membranei. Acest efect este deosebit de important în țesuturile excitabile, cum ar fi celulele nervoase.1,4 GBE previne tulburările metabolice și neuronale în modelele experimentale de ischemie cerebrală.1,4,7'10 Realizează acest lucru prin îmbunătățirea utilizării oxigenului și creșterea absorbției celulare a glucozei, restabilind astfel producția de energie.

GBE ajută, de asemenea, la restabilirea perfuziei tisulare eficace în timpul hipoxiei. Deosebit de interesantă este capacitatea GBE de a normaliza circulația în zonele cele mai afectate de microembolizare, și anume, hipocampul și striatul. Pe scurt, GBE promovează o rată crescută de transmitere a nervilor, îmbunătățește sinteza și turnover-ul neurotransmițătorilor cerebrali, normalizează receptorii de acetilcolină din hipocamp (zona a creierului cea mai afectată de boala Alzheimer)1,4 și inhibă depunerea de ['-amiloid.11.

Efecte vasculare

Mecanismele efectelor vasculare ale GBE au fost investigate folosind o serie de tehnici in vivo și in vitro (Tabelul 93-1).1,4 Tehnicile vaselor izolate au permis separarea efectelor GBE asupra diferitelor părți ale sistemului vascular (de exemplu, componentele arteriale, arteriolare, microcirculatorii, venulare și venoase), în timp ce studiile in vivo au furnizat informații cu privire la rata circulatoriei totale a perfuziei GBE la diferite fenomene de perfuzie. regiuni).

În general, GBE își exercită efectele vasculare în primul rând prin efectele sale asupra căptușelii vaselor de sânge (endoteliul vascular) și a sistemului care reglează tonusul vaselor de sânge. Acțiunea sa vasodilatatoare se explică prin stimularea directă a eliberării factorului de relaxare derivat din endoteliu și a prostaciclinei (o prostaglandină benefică). În plus, GBE inhibă 3',5'-guanozin monofosfat fosfodiesteraza ciclică, o enzimă care are ca rezultat relaxarea vaselor de sânge.1,4

Pe sistemul venos, GBE stimulează un tonus mai mare, ajutând astfel curățarea dinamică a metaboliților toxici care se acumulează în timpul ischemiei (Figura 93-3).1,4.

GBE normalizează circulația producând efecte tonice. Aceste efecte sunt mult mai evidente într-o zonă vasculară ischemică decât într-o zonă normală perfuzată.12 Cu toate acestea, în ciuda investigațiilor intense, multe dintre efectele tonice ale GBE asupra componentelor vasculare sunt încă în mare măsură neexplicate. GBE poate combate simultan fenomenele rezultate din spasmul vascular și, cu aceeași eficiență, poate restabili circulația în zonele supuse paraliziei vasomotorie.

Importanța acestei acțiuni duale devine din ce în ce mai evidentă în insuficiența cerebrală, deoarece medicamentele cu o singură direcție (adică, vasodilatatoarele) pot adesea agrava

starea prin dilatarea preferențială a zonelor sănătoase, deviând astfel sângele și oxigenul departe de zona ischemică.

O altă aplicație clinică principală a efectelor GBE asupra endoteliului vascular este nefropatia diabetică în stadiu incipient. Într-un studiu clinic de 8 săptămâni, în grupul GBE, dilatarea dependentă de endoteliu arterial brahial a crescut de la 4,91% înainte de tratament la 6,78% după tratament, în timp ce nivelul factorului von Willebrand a scăzut de la 182% la 128,5%, iar protoxidul de azot a crescut de la 50,16 pmol/L.16 la 50,16 pmol/l.

GBE protejează, de asemenea, împotriva daunelor endoteliale cauzate de colesterolul oxidat al lipoproteinelor de joasă densitate, păstrând astfel proprietățile adezive endoteliale și perturbarea homeostaziei ionice.14

Efectele trombocitelor

GBE și ginkgolidele izolate au efecte profunde asupra funcției trombocitelor, inclusiv inhibarea agregării trombocitelor, a aderenței și

TABELUL 93-1 Mecanisme celulare și membranare ale efectelor vasoregulatoare ale extractului de Ginkgo biloba

Potențarea efectelor a-adrenergice*

CO_2, dioxid de carbon; EDRF, factor de relaxare derivat din endoteliu; K, potasiu; PDE, fosfodiesteraza; PGI_2, prostaglandina I_2. *Parțial prin inhibarea catecol-o-metil transferazei.

FIGURA 93-3 Impactul extractului de Ginkgo biloba asupra ischemiei.

degranulare.5 Aceste efecte par să se datoreze efectelor directe de membrană și antioxidante, sintezei crescute a prostaciclinei și unui antagonism al unei substanțe cunoscute sub numele de factor de activare a trombocitelor (PAF).

GBE și ginkgolidele s-au dovedit a fi inhibitori puternici ai PAE5,15'17 PAF este un stimulator puternic al degranulării trombocitelor și este implicat în multe procese inflamatorii și alergice, inclusiv activarea neutrofilelor, creșterea permeabilității vasculare, contracția mușchilor netezi, inclusiv bronhoconstricția și reducerea fluxului sanguin coronarian. GBE și ginkgolidele concurează cu PAF pentru locurile de legare și inhibă diferitele evenimente induse

de PAF.1,4,18,19 Aceste acțiuni pot fi responsabile pentru multe dintre efectele clinice ale GBE. Interesant este că, în ciuda acestor efecte asupra PAF, GBE nu exercită nicio inhibare a agregării trombocitelor la om.

Absorbția și distribuția extractului de Ginkgo biloba

Farmacocinetica (absorbția, distribuția și eliminarea) GBE a fost studiată la șobolani folosind extracte radiomarcate.1,4,5 După administrare orală, cel puțin 60% din extractul radiomarcat a fost absorbit. Deoarece nivelurile sanguine au atins vârful după 1,5 ore, a fost suspectată absorbția tractului gastrointestinal superior.

Flavonoidele par să aibă o afinitate pentru organele bogate în țesuturi conjunctive, cum ar fi aorta, ochii, pielea și plămânii. Nivelurile de radioactivitate în aceste țesuturi sunt de două până la trei ori mai mari decât cele din sânge și scad puțin în timp. Activitatea specifică reținută în inimă este de două ori mai mare decât cea găsită în mușchii scheletici. Dintre glande, suprarenalele păstrează cel mai mare nivel de radioactivitate.

La 72 de ore, hipocampul și corpurile striate prezintă o radioactivitate de cinci ori mai mare decât cea a sângelui. Acest model de depunere, care este paralel cu îmbunătățirea circulației observată după ischemie din cauza coagulării sângelui la șobolani, este atenuat de

extractele GBE. Alte zone ale creierului, cum ar fi cortexul cerebral, trunchiul cerebral și cerebelul, nu prezintă niveluri atât de ridicate de radioactivitate.

Complexarea GBE cu fosfolipide a arătat că biodisponibilitatea quercetinei, kaempferolului și izorhamnetinei a crescut semnificativ, ceea ce indică faptul că aceste preparate ar putea oferi cel mai bun răspuns clinic.20 Pentru efectul sistemului nervos central, complexarea GBE cu fosfatidilserina se poate dovedi superioară fosfatidilcolinei (discutată în „Cerebral Insufficiency" și în „Cerebral Insufficiency"). aceste așa-numite tulburări cerebrale legate de vârstă versus un adevărat proces degenerativ.

Într-o revizuire cuprinzătoare, a fost analizată calitatea cercetării pe mai mult de 40 de studii clinice cu GBE în tratamentul insuficienței cerebrale. Rezultatele au indicat că GBE a fost eficient în reducerea tuturor simptomelor de insuficiență cerebrală, inclusiv a funcției mentale afectate (senilitatea). Calitatea cercetării a fost comparabilă cu Hydergine (dihidroergotamina), un medicament aprobat de Food and Drug Administration, utilizat în tratamentul insuficienței vasculare cerebrale și al bolii Alzheimer. Opt studii s-au remarcat ca fiind extrem de bine concepute și sunt rezumate în Tabelul 93-2.16'19,23'25

Se pare că, prin creșterea fluxului sanguin cerebral și, prin urmare, a utilizării oxigenului și a glucozei, GBE oferă scutire de aceste presupuse „efecte secundare" ale îmbătrânirii și poate oferi o protecție semnificativă împotriva dezvoltării lor. În plus, efectul antiagregator al G. biloba asupra trombocitelor oferă o protecție suplimentară împotriva unui accident vascular cerebral. Acest lucru a fost susținut într-un studiu clinic al pacienților după un accident vascular cerebral, care a demonstrat că GBE a îmbunătățit fluxul sanguin și vâscozitatea sângelui.26 Într-un alt studiu care a utilizat imagistica prin rezonanță magnetică cu susceptibilitate dinamică îmbunătățită cu contrast, subiecții umani vârstnici care au luat o doză modestă de 60 mg de GBE timp de 4 săptămâni au experimentat o creștere semnificativă a fluxului sanguin cerebral global, 15%, 3% în materie albă și substanță albă.

Pe lângă îmbunătățirea alimentării cu sânge a creierului, studiile experimentale și clinice au arătat că GBE a crescut rata cu care informațiile au fost transmise la nivel de celule nervoase.28-30 Un studiu a investigat efectele dozelor acute de GBE standardizate asupra memoriei și a performanței psihomotorii la 31 de voluntari sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 30 și 59 de ani. Studiul a fost randomizat, dublu-orb și controlat cu placebo, cu un design crossover cu cinci căi. Ginkgo a îmbunătățit memoria de lucru la toți voluntarii, în special la cei care aveau între 50 și 59 de ani.31 Cu toate acestea, efectele de îmbunătățire a memoriei GBE nu se limitează la vârstnici. Într-un alt studiu dublu-orb, timpul de reacție la femeile tinere sănătoase care efectuează un test de memorie a fost îmbunătățit semnificativ după administrarea de GBE.30 GBE complexat cu fosfatidilserina ar putea arăta rezultate și mai bune în aceste tipuri de aplicații. Într-un studiu, 28 de tineri participanți sănătoși au primit 120 mg GBE, 120 mg GBE complexat cu fosfatidilserina (Virtiva), 120 mg GBE complexat cu fosfatidilcolină și un placebo potrivit, în zile separate, la 7 zile. Performanța cognitivă a fost evaluată folosind bateria de testare computerizată Cognitive Drug Research și sarcinile de scădere în serie imediat înainte de administrare și la 1, 2,5, 4 și 6 ore după

aceea. În conformitate cu cercetările anterioare care utilizează aceeași metodologie, 120 mg de GBE nu a fost asociat cu o performanță îmbunătățită semnificativ la rezultatele primare. Cu toate acestea, administrarea Virtiva a dus atât la îmbunătățirea performanței memoriei secundare, cât și la creșterea semnificativă a vitezei de performanță a sarcinilor de memorie în toate sesiunile de testare postdoză. Îmbunătățirea după GBE complexat cu fosfatidilcolină a fost limitată la o îmbunătățire modestă a performanței memoriei secundare, care a fost limitată la un punct de timp postdoză.21

Boala Alzheimer

GBE a fost investigat pe larg în cazurile de demență, inclusiv boala Alzheimer (AD). Pe lângă capacitatea GBE de a crește capacitatea funcțională a creierului prin mecanismele descrise mai devreme, sa demonstrat că normalizează receptorul de acetilcolină din hipocampul animalelor în vârstă, crește transmiterea colinergică, inhibă depunerea ['-amiloidului11 și abordează multe dintre celelalte majore.

elemente ale AD.1,4,34 Cu toate acestea, deși studiile preliminare la pacienții cu AD stabiliți au fost destul de promițătoare, în acest moment se pare că, în cel mai bun caz, GBE ajută doar la inversarea sau pur și simplu întârzierea deteriorării mentale în stadiile incipiente ale AD. Cu toate acestea, chiar și această aplicație a fost plină de rezultate contradictorii în studiile dublu-orb, adică în mai multe studii nu s-a observat niciun beneficiu față de placebo în stoparea declinului cognitiv.33,36,37. În cazurile mai avansate de AD, nu s-a părut că GBE să ofere vreun avantaj semnificativ față de placebo.33

Beneficiile GBE în stadiul incipient al AD au fost destul de evidente în mai multe studii dublu-orb și într-o meta-analiză a studiilor cu o durată mai mare de 6 luni.38 Într-un studiu, 216 pacienți cu AD sau cu demență multiinfarct au primit fie 240 mg/zi de GBE, fie placebo timp de 24 de săptămâni. 93-3. Rezultate similare au fost observate într-un alt studiu dublu-orb, în care doza de 240 mg a fost administrată o dată pe zi.36

Un studiu care merită o mențiune specială a fost primul studiu clinic din SUA privind GBE publicat în Journal of the American Medical Association.40 Studiul a fost realizat la șase centre de cercetare. Harvard Medical School și New York Institute for Medical Research au aprobat designul studiului, în care 202 de pacienți cu AD au primit fie o doză modestă de GBE (120 mg/zi), fie un placebo timp de 1 an. GBE nu numai că a stabilizat AD, dar a condus și la îmbunătățiri semnificative ale funcției mentale la 64% dintre pacienți. Nu au existat efecte secundare cu GBE.

TABELUL 93-3 Efectul extractului de Ginkgo biloba asupra măsurilor de performanță cardiovasculară

Distanță de mers pe jos fără durere, m	62,9	172,4
Distanța totală de mers pe jos, m	113,8	384
Debit de repaus, ml/100 ml/min	1,6	2,7

Debit maxim, ml/100 ml/min

Măsurarea Doppler după deformare, mm Hg la pacienții cu AD, utilizând măsuri standardizate de cogniție, inclusiv Scala de evaluare a bolii Alzheimer - subscala cognitivă, sa concluzionat că GBE a produs beneficii comparabile cu inhibitorii standard de colinesterază.42

Pe lângă faptul că poate fi benefică în stadiul incipient al AD, dacă deficitul mental se datorează insuficienței vasculare sau depresiei și nu AD, GBE este de obicei eficient în inversarea deficitului.1,4-6 Important, GBE trebuie luat în mod constant timp de cel puțin 12 săptămâni pentru a determina eficacitatea acestuia. Deși unele persoane cu AD raportează beneficii într-o perioadă de 2 până la 3 săptămâni, majoritatea vor trebui să ia GBE pentru o perioadă mai lungă de timp.

Tinitus

Tinitusul sever și permanent este o afecțiune extrem de dificil de tratat. Studiile anterioare au arătat rezultate contradictorii ale GBE în tratamentul tinitusului. De exemplu, în studiul lui Meyer43, GBE a îmbunătățit starea la toți pacienții, indiferent de factorul de prognostic. Cu toate acestea, în studiul lui Coles44, 21 de pacienți cu tinitus au luat GBE timp de 12 săptămâni: 11 au raportat nicio modificare, 4 au raportat o îmbunătățire ușoară până la foarte ușoară și 5 au raportat că tinitusul lor a fost mai rău. Explicația acestor rezultate diferite este că, în studiul lui Meyer, pacienții au avut tinitus cu debut recent, în timp ce în studiul lui Coles, 18 pacienți au avut tinitus timp de cel puțin 3 ani.

Un studiu din 1994 despre GBE în tinitus a folosit un design din două părți: prima parte a fost o parte deschisă, fără control placebo; a doua parte a fost un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat.45 Cei 80 de pacienți din studiul deschis au fost direcționați către Departamentul de Audiologie, Spitalul Sahlgren, Goteborg, Suedia, din cauza tinitusului sever permanent. Douăzeci de pacienți care au raportat un efect pozitiv cu GBE (14,6 mg de două ori pe zi) după 2 săptămâni au fost recrutați pentru studiul dublu-orb. Pacienților li s-a administrat fie GBE, fie placebo timp de 2 săptămâni și apoi au trecut în celălalt grup. Evaluarea a indicat că șase pacienți au preferat GBE, șapte au preferat placebo și șapte nu au avut nicio preferință.

La suprafață, acest studiu a arătat că GBE a fost ineficient pentru tinitusul sever și permanent. Cu toate acestea, studiul a fost cu adevărat conceput pentru ca GBE să eșueze. În primul rând, doza utilizată (14,6 mg de două ori pe zi sau 29,2 mg/zi) a fost mult mai mică decât doza standard de 40 mg de trei ori pe zi (sau aproximativ de patru ori doza zilnică utilizată în studiu). În al doilea rând, în studiile pe pacienți cu insuficiență vasculară cerebrală, este bine stabilit că GBE durează adesea cel puțin 2 săptămâni înainte ca beneficiile să devină evidente. Cu cât GBE este folosit mai mult timp, cu atât beneficiul este mai evident. Într-o afecțiune precum tinitusul sever și permanent, 2 până la 4 săptămâni pur și simplu nu este suficient timp. Cu toate acestea, având în vedere doza mică,

insuficientă, probabil că nu ar fi contat dacă subiecții ar fi fost studiati pentru o perioadă mai lungă de timp.

Un studiu mai recent pe 1121 de persoane sănătoase între 18 și 70 de ani cu tinitus, care a fost comparativ stabil, nu a arătat niciun beneficiu față de placebo atunci când i s-au administrat 50 mg de ginkgo standardizat de trei ori pe zi. Deși aceste date au fost descurajatoare, trebuie remarcat faptul că măsurile de rezultat au fost obținute prin chestionare și rapoarte telefonice ale pacienților, fără măsurare audiometrică obiectivă.46

Gradul în care GBE este benefic în tinitusul permanent, sever rămâne de stabilit, dar având în vedere profilul de siguranță excelent al GBE, merită cu siguranță încercat.

Surditate cohleară/ototoxicitate

Ischemia este de obicei factorul de bază în surditatea cohleară acută. GBE a îmbunătățit recuperarea în cazurile de surditate cohleară acută din cauza unor factori necunoscuți sau din cauza traumatismelor sonore sau presiunii (barotraumatisme).47 GBE s-a dovedit, de asemenea, a fi un agent protector împotriva ototoxicității în urma tratamentului cu agentul chimioterapeutic cisplatină, fără a scădea eficacitatea antineoplazică.48

Degenerescența maculară senilă și retinopatia diabetică

GBE pare să abordeze destul de eficient patofiziologia multifactorială a degenerescenței maculare senile, cea mai frecventă cauză a orbirii la adulți. În studiile dublu-orb, GBE a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a acuității vizuale la distanță lungă atât în degenerescenta maculară, cât și în retinopatia diabetică.1,4,49.

GBE a demonstrat efecte protectoare impresionante împotriva leziunilor radicalilor liberi la nivelul retinei în studii experimentale. În plus, s-a demonstrat că GBE previne retinopatia diabetică la șobolanii diabetici, sugerând că ar putea avea un efect protector și la diabeticii umani.1,4

Insuficiență arterială periferică

Leziunea primară a bolii arteriale periferice este aceeași placă care conține colesterol care este responsabilă pentru alte afecțiuni asociate cu ateroscleroza (de exemplu, boala coronariană, insuficiența vasculară cerebrală).

Obstrucția sau îngustarea arterială determină o reducere a fluxului sanguin în timpul efortului sau în repaus. Simptomele clinice sunt cauzate de ischemia ulterioară. Cel mai frecvent simptom al bolii arteriale periferice este durerea în timpul efortului ca urmare a claudicației intermitente. Durerea apare de obicei la nivelul gambei și este descrisă ca crampe, constrângere sau oboseală severă. Durerea este de obicei bilaterală. Cauza durerii nu este doar reducerea livrării de oxigen, ci și creșterea producției de metaboliți toxici și radicali liberi celulari. Acești radicali liberi se acumulează și reacționează cu constituenții lipidici ai membranei celulare.

Durerea în repaus indică o reducere gravă a fluxului sanguin în repaus. Este evident un semn de boală severă. Durerea poate fi localizată la unul sau mai multe degete de la picioare sau poate avea o distribuție de tip ciorapi. Caracterul durerii este de obicei descris ca arsură sau roade și este în general mai rău noaptea. Cianoza sau paloarea extremității sunt de obicei aparente. În îngustarea moderată până la severă a arterei, există modificări trofice, inclusiv o epidermă uscată, solzoasă și strălucitoare. Părul poate dispărea, iar unghiile de la picioare pot deveni casante, crestate și deformate.

Abordarea medicală standard a bolii vasculare periferice și claudicația intermitentă include evitarea tutunului (care provoacă vasoconstricție), un program regulat de exerciții fizice constând în mers pe jos și medicamentele pe bază de prescripție pentoxifilină (Trental) sau cilostazol (Pletal). Chirurgia este, de asemenea, o opțiune, deși majoritatea pacienților cu claudicație intermitentă nu trebuie să își asume acest risc.50

Trental a apărut ca „medicamentul de elecție" în tratamentul medical standard al claudicației intermitente.51 Un total de 17 studii controlate placebo au arătat că Trental prelungește distanța totală și fără durere de mers pe jos la pacienții cu claudicație intermitentă. Cu toate acestea, nivelul de îmbunătățire (aproximativ 65% pentru distanța de mers pe jos fără durere) este mai mic decât cel atins cu exerciții fizice sau cu GBE.

În nouă studii clinice dublu-orb, randomizate de GBE versus placebo în două grupuri de pacienți cu insuficiență arterială periferică a piciorului, GBE s-a dovedit a fi destul de activ și superior față de placebo (opt studii) și egal cu pentoxifilină (un studiu). (52,6% până la 119%) au crescut dramatic, dar măsurătorile pletismografice și cu ultrasunete Doppler au demonstrat, de asemenea, un flux sanguin crescut prin membrul afectat. Nivelurile de lactat din sânge au scăzut și ele.8'10,12,15'19,22

Demonstrarea că GBE îmbunătățește fluxul sanguin la nivelul membrelor, precum și toleranța îmbunătățită la mers (în studiile care au urmat o metodologie strictă și cu suficienți pacienți pentru o evaluare fiabilă), indică faptul că GBE este cu mult superioară pentoxifilinei, cilostazolului și terapiei medicale standard în insuficiența arterială periferică. Aceasta include alte tulburări vasculare periferice, cum ar fi boala vasculară periferică diabetică, boala Raynaud, acrocianoza și sindromul postflebită. În tratamentul claudicației intermitente, efectele sunt oarecum modeste, mai ales în comparație cu programele de exerciții fizice.58-60

Cu cât este mai lungă perioada în care este utilizat GBE, cu atât beneficiul este mai mare. Tabelul 93-3 rezumă un studiu de 2 ani de GBE (160 mg/zi) în tratamentul bolii arteriale periferice (stadiul Fontaine Ilb). Distanța de mers fără durere a crescut cu mai mult de 270%.1

Doza zilnică obișnuită de GBE este de 120 mg (40 mg de trei ori pe zi); cu toate acestea, unele dintre studii au folosit o doză de 160 mg/zi, inclusiv studiul rezumat în Tabelul 93-3. Având în vedere profilul de siguranță excelent al GBE, doze similare cu cele utilizate în insuficiența vasculară cerebrală, de exemplu, 240 mg/zi, se pot dovedi a fi mai eficiente.

Disfuncție sexuală

Majoritatea cazurilor de impotență (disfuncție erectilă) se datorează deficienței fluxului sanguin către țesutul erectil. Dovezile au indicat că GBE ar putea fi extrem de benefică în tratamentul disfuncției erectile din cauza lipsei fluxului sanguin.61 Șaizeci de pacienți cu disfuncție erectilă dovedită care nu au reacționat la injecții cu papaverină de până la 50 mg au fost tratați cu 60 mg/zi GBE timp de 12 până la 18 luni. Fluxul sanguin penian a fost reevaluat prin ecografie duplex la fiecare 4 săptămâni.

Primele semne de îmbunătățire a aportului de sânge au fost observate după 6 până la 8 săptămâni. După 6 luni de terapie, 50% dintre pacienți și-au recăpătat potența, iar în 20% un nou studiu de injectare cu papaverină a avut succes; 25% dintre pacienți au prezentat un flux sanguin îmbunătățit, dar papaverină nu a avut succes. Restul de 5% au rămas neschimbate.

Conform rezultatelor studiului preliminar, GBE pare a fi eficient în tratamentul disfuncției erectile din cauza lipsei de flux sanguin. Se presupune că îmbunătățirea fluxului arterial către țesutul erectil se datorează efectului cunoscut al GBE asupra creșterii fluxului sanguin atât prin artere, cât și prin vene, fără nicio modificare a tensiunii arteriale sistemice.

Efectele Ginkgo sunt mai evidente cu terapia de lungă durată și s-ar putea să se fi obținut rezultate mai bune cu o doză de 120 mg/zi pentru a profita din plin de efectul său asupra îmbunătățirii fluxului sanguin.

Odată cu utilizarea epidemică actuală a medicamentelor antidepresive, inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei, inhibitori ai monoaminooxidazei și triciclice pentru diferite afecțiuni, disfuncția sexuală indusă de antidepresive devine un efect secundar predominant. Un studiu pe 33 de femei și 30 de bărbați a arătat o rată generală de eficacitate de 84% la reducerea simptomelor, GBE prezentând un efect pozitiv asupra tuturor celor patru faze ale ciclului de răspuns sexual: dorință, excitare (erecție și lubrifiere), orgasm și rezoluție (aterglow). amantadina și clorhidratul de buspironă au eșuat.63

Într-un studiu efectuat la femei cu tulburare de excitare sexuală, o singură doză de 300 mg GBE a avut un efect mic, dar semnificativ, facilitator asupra excitației sexuale fiziologice, dar nu subiective, în comparație cu placebo la 99 de femei disfuncționale sexual. Administrarea GBE pe termen lung la această doză nu a sporit semnificativ răspunsurile de excitare dincolo de placebo. Autorii au concluzionat că (1) nici administrarea pe termen scurt sau lung de GBE nu a afectat în mod substanțial funcția sexuală la femei, (2) un efect placebo substanțial asupra funcției sexuale a existat la femeile cu preocupări sexuale și (3) învățarea femeilor să se concentreze asupra senzațiilor genitale în timpul sexului a îmbunătățit anumite aspecte ale funcției sexuale a femeilor.64

Sindromul premenstrual și edemul ciclic idiopatic

Sindromul premenstrual (PMS) este adesea caracterizat prin retenție de lichide, congestie vasculară, permeabilitate capilară crescută și sensibilitate a sânilor. Un studiu recent, dublu-orb, controlat cu placebo, a încercat să determine eficacitatea GBE asupra acestor simptome.65 Populația studiată a fost un grup de 165 de femei cu vârste cuprinse între 18 și 45 de ani care au avut simptome congestive timp de cel puțin trei cicluri. Pacienții au fost apoi desemnați să primească fie GBE (80 mg de două ori pe zi) fie placebo din a șaisprezecea zi a perioadei până în ziua 5 a următoarei. Pe baza evaluării ample a simptomelor de către pacienți și medici, s-a ajuns la concluzia că GBE a fost eficientă împotriva simptomelor congestive ale sindromului premenstrual premenstrual, în special durerea sau sensibilitatea sânilor. Pacienții care au luat GBE au remarcat, de asemenea, îmbunătățiri ale evaluărilor neuropsihologice. Aceste rezultate au indicat că GBE ar putea avea o anumită promisiune în tratamentul PMS.

Efecte antidepresive

Capacitatea GBE de a îmbunătăți starea de spirit generală la pacienții cu insuficiență vasculară cerebrală în studiile dublu-orb a determinat cercetătorii să înceapă investigarea efectelor antidepresive ale GBE. Într-un studiu recent dublu-orb, 40 de pacienți vârstnici (cu vârste cuprinse între 51 și 78 de ani) cu depresie care nu au beneficiat pe deplin de medicamentele antidepresive standard au primit fie 80 mg de GBE de trei ori pe zi, fie un placebo. În comparație, grupul placebo a scăzut de la 14 la doar 13. Acest studiu a indicat două lucruri:

GBE poate fi utilizat cu antidepresive standard.

GBE a sporit eficacitatea antidepresivelor standard, în special la pacienții cu vârsta peste 50 de ani.

Important, doza utilizată în studiu (80 mg de trei ori pe zi) a fost mai mare decât doza standard de 40 mg de trei ori pe zi.

Consultați secțiunea anterioară despre „Disfuncția sexuală” referitoare la capacitatea ginkgo de a reduce efectele secundare nedorite ale medicamentelor antidepresive standard.

Alergii/Astm

Amestecuri de ginkgolide, precum și GBE standardizate pentru a conține 24% ginkgoflavonglicozide, au prezentat efecte clinice în condiții alergice datorită inhibării PAF, un mediator chimic cheie în astm, inflamație și alergii.18,19.

Într-un studiu placebo, dublu-orb, a fost investigată capacitatea unui amestec de ginkgolide de a bloca efectele PAF atunci când PAF a fost injectat în piele.18 În mod normal, atunci când PAF este injectat, acesta provoacă formarea imediată a unui stup (reacție clasică de wheal și flare). Cu toate acestea, dacă amestecul de ginkgolidă (120 mg) a fost administrat înainte de injectarea PAF, acesta a contracarat în mod eficient reacția wheal și flare. Mai

exact, ginkgolida a redus zona de erupție (înroșită) cu o medie de 62,4% și volumul de roci (stup) cu o medie de 60%.

Un studiu de la Spitalul de Medicină Tradițională și Occidentală Integrată din Qingdao din Shandong, China, a evaluat eficacitatea unui lichior oral de ginkgo pentru a atenua hiperreactivitatea căilor respiratorii. Sa constatat că tratamentul a redus semnificativ inflamația căilor respiratorii și a îmbunătățit funcția pulmonară și simptomele clinice ale pacienților astmatici.67

Amestecuri de ginkgolide, precum și ginkgolide purificate, sunt investigate în mai multe țări europene. Speranța este că se vor dovedi eficiența clinică în eczeme, alergii și multe alte afecțiuni în care PAF joacă un rol central.18,19

Boala Raynaud

Cel mai frecvent la femeile tinere (60% până la 90% din cazurile raportate), boala Raynaud este o afecțiune a răspunsului vasospastic care face ca anumite zone ale corpului, inclusiv degetele de la mâini, degetele de la picioare și vârfurile nasului și urechilor să se simtă amorțite și răcoroase ca răspuns la temperaturi scăzute sau stres. În timpul unui atac Raynaud, aceste vase de sânge care alimentează pielea se îngustează, limitând circulația sângelui în zonele afectate. Activitatea vasodilatatoare a ginkgo este cel mai probabil responsabilă pentru eficacitatea sa în tratarea acestei probleme.

Având în vedere profilul efectelor secundare ale tratamentelor farmaceutice pentru boala Raynaud, un studiu recent, dublu-orb, controlat cu placebo, a evaluat utilizarea GBE pentru a trata această afecțiune dificilă. Un studiu de 10 săptămâni a arătat o reducere cu 56% a numărului de atacuri săptămânale, în timp ce placebo a redus numărul cu 27%.68 Organizația Mondială a Sănătății a recomandat utilizarea ginkgo în boala Raynaud, acrocianoză și sindromul postflebitic.69

Boală de mare altitudine

Un studiu recent a demonstrat utilitatea ginkgo-ului pentru a preveni simptomele raului acut de munte. Pentru o expediție din Himalaya de altitudine moderată cu expunere treptată, 44 de voluntari au fost împărțiți într-un grup placebo și un grup care a primit 80 mg de ginkgo de două ori pe zi. Niciun subiect din grupul cu ginkgo nu a dezvoltat boală acută de munte, spre deosebire de 40,9% dintre subiecții din grupul placebo. Tulburările vasomotorii ale extremităților au fost prevenite și la lotul cu ginkgo.70

P APLICAȚII VITORIALE ALE EXTRACT DE Ginkgo biloba

Studiile experimentale, precum și unele dovezi clinice preliminare, indică faptul că GBE poate fi benefică în cazurile de angină pectorală, insuficiență cardiacă congestivă și sindrom de detresă respiratorie acută. Acțiunea sa asupra PAF îl poate face util și pentru un număr mare de alte aplicații, în plus față de alergii, inclusiv diferite tipuri de șoc, tromboză, protecția grefei în timpul transplantului de organe, scleroza multiplă și arsuri.1,4.

p DOZAJE

Majoritatea cercetărilor clinice asupra G. biloba au folosit un extract standardizat, care conține 24% glicozide ginkgo flavone, în doză de 40 mg de trei ori pe zi. Cu toate acestea, unele studii au folosit doza mai mare de 80 mg de două până la trei ori pe zi.

Elaborarea unui program de dozare folosind alte forme de ginkgo este dificilă din cauza variației extreme a conținutului de compuși activi din frunzele uscate și extractele brute. Indiferent de formă de ginkgo folosită, pare a fi esențial ca acesta să fie standardizat pentru conținut și activitate. De exemplu, o tinctură standard 1:5 obținută din frunza de ginkgo brută cu cel mai mare conținut posibil de flavonoide ar necesita 1 oz/zi pentru a furniza nivelul de dozare echivalent al extractului standardizat.

Cercetările clinice arată în mod clar că GBE trebuie luat în mod constant timp de cel puțin 12 săptămâni pentru a determina eficacitatea. Deși majoritatea oamenilor raportează beneficii în decurs de 2 până la 3 săptămâni, unii pot dura mai mult până să răspundă.

p TOXICITATE

GBE este extrem de sigur, iar efectele secundare sunt mai puțin frecvente. În 44 de studii dublu-orb care au implicat 9772 de pacienți tratați cu GBE, numărul reacțiilor adverse raportate a fost extrem de mic. Cel mai frecvent efect secundar, disconfortul gastrointestinal, a apărut în doar 21 de cazuri, urmat de dureri de cap (șapte cazuri) și amețeli (șase cazuri).4-6 Datorită inhibării PAF, mulți practicieni sunt îngrijorați de faptul că ginkgo poate crește riscul de sângerare atunci când este utilizat concomitent cu warfarină (Coumadin), aspirina și alte antiplatele. Cu toate acestea, un studiu care evaluează utilizarea de ginkgo și warfarină concomitent nu a evidențiat nicio modificare a raportului internațional normalizat, care este testul de sânge ales pentru a monitoriza riscul posibil de sângerare al pacientului ca răspuns la terapia anticoagulante.

Spre deosebire de toleranța extractului de frunze, contactul sau ingestia pulpei fructului a produs reacții alergice severe.73,74 Contactul cu acizii ginkgolici din pulpa fructului provoacă eritem și edem, cu formarea rapidă de vezicule însoțită de mâncărime severă. Aceasta este similară cu o reacție alergică la grupul de iederă otrăvitoare-stejar-sumac, sugerând o reactivitate încrucișată între fructul G. biloba și această familie. Sa raportat că ingestia a doar două bucăți de pulpă de fructe provoacă iritații gastrointestinale severe de la gură la anus. Deoarece frunza de ginkgo are un nivel scăzut de acizi ginkgolici iritativi, au fost efectuate studii pe animale pentru a examina posibilitatea reacțiilor adverse la utilizarea extractului de frunze de ginkgo. S-a ajuns la concluzia că extractele de G. biloba luate pe cale orală au fost considerate sigure.74

REFERINȚE

DeFeudis FV, ed. Extract de Ginkgo biloba (EGb 761). Activități farmacologice și aplicații clinice. Paris: Elsevier; 1991.

Tesch BJ. Ierburi utilizate în mod obișnuit de femei: o revizuire bazată pe dovezi. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(suppl. 5):S44-S55.

Vânzările Blumenthal M. Herb au scăzut cu 3% în magazinele de vânzare cu amănuntul de pe piața de masă — vânzările în magazinele cu produse naturiste continuă să crească, dar la un ritm mai scăzut. Gram din plante. 2000;49:68.

Funfgeld EW, ed. Rokan (Ginkgo biloba). Rezultate recente în farmacologie și clinică. New York: Springer-Verlag; 1988.

Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba. Lancet. 1992;340:1136-1139.

Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba pentru insuficiență cerebrală. Br J Clin Pharmacol. 1992;34:352-358.

Schaffler VK, Reeh PW. Studiu dublu-orb al efectului de protecție împotriva hipoxiei al unui preparat standardizat de Ginkgo biloba după administrarea repetată la subiecți sănătoși. Arzneimittelforschung. 1985;35:1283-1286: [germană].

Chatterjee SS, Gabard B. Studii privind mecanismul de acțiune al unui extract de Ginkgo biloba, un medicament pentru tratamentul bolilor vasculare ischemice. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1982;320:R52.

Le Poncin Lafitte M, Rapin J, Rapin JR. Efectul Ginkgo biloba asupra modificărilor induse de microembolizarea cerebrală cantitativă la șobolani. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1980;243:236-244.

Karcher L, Zagerman P, Krieglstein J. Efectul unui extract de Ginkgo biloba asupra metabolismului energetic al creierului de șobolan în hipoxie. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1984;327:31-35.

Watanabe CM, Wolffram S, Ader P, et al. Efectele neuromodulatoare in vivo ale medicamentului pe bază de plante ginkgo biloba. Proc Natl Acad Sci US A. 2001;98:6577-6580.

Schmidt U, Rabinovici K, Lande S. Einfluss eines Ginkgo biloba specialextrak- tes auf doe befomdlickeit bei zerebraler onsufficizienz. Munch Med Wochenschr. 1991;133:S15-S18: [germană].

Li XS, Zheng WY, Lou SX și colab. Efectul extractului de frunze de Ginkgo asupra funcției endoteliale vasculare la pacienții cu nefropatie diabetică în stadiu incipient. Chin J Integr Med. 2009;15:26-29.

Pierre SV, Lesnik P, Moreau M, et al. Extractul standardizat de Ginkgo biloba Egb-761 protejează endoteliul vascular expus la lipoproteinele oxidate de joasă densitate. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2008;54(suppl):OL1032- OL1042.

Bruchert E, Heinrich SE, Ruf-Kohler P, et al. 1370 bei alteren patienten mit himleistungsschwache. Multizentrische doppelblindstudie des fachverbandes Deutscher Allegemeinaezte. Munch Med Wochenschr. 1991;133:S9-S14.

Meyer B. Studiu multicentric randomizat dublu-orb versus placebo al tratamentului tinitusului cu extract de Ginkgo biloba. Presse Med. 1986;15:1562-1564: [franceză].

Taillandier J, Ammar A, Rabourdin JP,

et al. Tratamentul tulburărilor de îmbătrânire cerebrală cu extract de Ginkgo biloba. Un studiu longitudinal multicentric dublu-orb față de un studiu placebo. Presse Med. 1986;15:1583-1587: [franceză].

Koltai M, Hosford D, Guinot P, et al. Factorul de activare a trombocitelor (PAF). O revizuire a efectelor sale, a antagoniştilor şi a posibilelor implicaţii clinice viitoare (Partea I). Droguri. 1991;42:9-29.

Koltai M, Hosford D, Guinot P, et al. PAF. O revizuire a efectelor sale, a antagoniştilor şi a posibilelor implicaţii clinice viitoare (Partea a II-a). Droguri. 1991;42:174-204.

Chen ZP, Sun J, Chen HX și colab. Studii comparative de farmacocinetică și biodisponibilitate ale quercetinei, kaempferolului și izorhamnetinei după administrarea orală de extracte de Ginkgo biloba, complexe fosfolipide ale extractului de Ginkgo biloba și dispersii solide de extract de Ginkgo biloba la șobolani. Fitoterapia. 2010;81:1045-1052.

Kennedy DO, Haskell CF, Mauri PL, et al. Efectele cognitive acute ale extractului standardizat de Ginkgo biloba complexat cu fosfatidilserina. Hum Psihofarma- col. 2007;22:199-210.

Haguenauer JP, Cantenot F, Koskas H, et al. Tratamentul tulburărilor de echilibru cu extract de Ginkgo biloba. Un studiu multicentric dublu-orb de droguri vs. placebo. Apăsați Med. 1986;15:1569-1572.

Vorberg G, Schmidt U, Schenk N. Wirksam- keit eines neuen Ginkgo biloba extraktes bei 100 patienten mit zerebraler insuffizienz. Herg Gefasse. 1989;9:936-941: [germană].

Eckmann F. Tratamentul insuficientei cerebrale cu extract de Ginkgo-biloba. Momentul apariției efectului într-un studiu dublu-orb cu 60 de pacienți internați. Fortschr Med. 1990;108:557-560.

Wesnes K, Simmons D, Rook M, et al. Un studiu dublu-orb controlat cu placebo al Tanakan în tratamentul deficienței cognitive idiopatice la vârstnici. Hum Psihofarmacol. 1987;2:159-171.

Anadere I, Chmiel H, Witte S. Constatări hemoreologice la pacienții cu accident vascular cerebral complet și influența extractului de Ginkgo biloba. Clin Hemorheol. 1985;5:411-420.

Mashayekh A, Pham DL, Yousem DM,

et al. Efectele Ginkgo biloba asupra fluxului sanguin cerebral evaluate prin imagistica cantitativă de perfuzie MR: un studiu pilot. Neuroradiologie. 2011 Mar;53(3):185-191.

Gessner B, Voelp A, Klasser M. Studiul acțiunii pe termen lung a unui extract de Ginkgo biloba asupra vigilenței și performanței mentale determinate prin intermediul măsurătorilor farmaco-EEG cantitative și psihometrice. Arzneimittelforschung. 1985;35:1459-1465.

Hofferberth B. Efectul extractului de Ginkgo biloba asupra măsurătorilor neurofiziologice și psihometrice la pacienții cu sindrom cerebral organic. Un studiu dublu-orb împotriva placebo. Arzneimittel- forschung. 1989;39:918-922.

Subhan Z, Hindmarch I. Efectele psihofarmacologice ale extractului de Ginkgo biloba la voluntari sănătoși. Int J Clin Pharmacol Res. 1984;4:89-93.

Rigney U, Kimber S, Hindmarch I. Efectele dozelor acute de extract standardizat de ginkgo biloba asupra memoriei și performanței psihomotorii la voluntari. Phytother Res. 1999;13:408-415.

Hofferberth B. Eficacitatea Egb761 la pacienții cu demență senilă de tip Alzheimer. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la diferite niveluri de investigație. Hum Psihofarmacol. 1994;9:215-222.

Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C,

et al. Efectele Ginkgo biloba în demență: revizuire sistematică și meta-analiză. BMC Geriatr. 2010;10:14-26.

Shi C, Liu J, Wu F și colab. Extract de Ginkgo biloba în boala Alzheimer: de la mecanismele de acțiune la practica medicală. Int J Mol Sci. 2010;11:107-123.

DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL și colab. Ginkgo biloba pentru prevenirea demenței: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2008;300:2253-2262.

Ihl R, Bachinskaya N, Korczyn AD, și colab. Eficacitatea și siguranța unei formulări o dată pe zi a extractului de Ginkgo biloba EGb 761 în demența cu caracteristici neuropsihiatrice: un studiu controlat randomizat. Int J Geriatr Psihiatrie. noiembrie 2011;26(11):1186-1194.

Dodge HH, Zitzelberger T, Oken BS și colab. Un studiu randomizat controlat cu placebo de Ginkgo biloba pentru prevenirea declinului cognitiv. Neurologie. 2008;70:1809-1817.

Wang BS, Wang H, Song YY și colab. Eficacitatea extractului standardizat de ginkgo biloba asupra simptomelor cognitive ale demenței cu un tratament de șase luni: o meta-analiză cu efect aleator bivariat. Farmacopsihiatrie. 2010;43:86-91.

Kanowski S, Hermann WM, Stephan K,

et al. Dovada eficacității extractului special de Ginkgo biloba EGb 761 la pacienții ambulatori care suferă de demență degenerativă primară ușoară până la moderată de tip Alzheimer sau demență multi-infarct. Fitomedicina. 1997;4:3-13.

Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. Un studiu controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat al unui extract de Ginkgo biloba pentru demență. Grupul de studiu EGb din America de Nord. JAMA. 1997;278:1327-1332.

Wettstein A. Inhibitori de colinesterază și extracte de Ginkgo — sunt ei comparabili în tratamentul demenței? Comparație dintre studiile de eficacitate controlate cu placebo publicate, cu o durată de cel puțin șase luni. Fitomedicina. 2000;6:393-401.

Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. Eficacitatea Ginkgo biloba asupra funcției cognitive în boala Alzheimer. Arch Neurol. 1998;55:1409-1415.

Meyer B. Un studiu multicentric randomizat dublu-orb al extractului de Ginkgo biloba versus placebo în tratamentul tinitusului. În: Funfgeld EW, Rokan, eds. (Ginkgo biloba) - rezultate recente în farmacologie și clinică. New York: Springer-Verlag; 1988:245-250.

Coles RRA. Proba unui extract de Ginkgo biloba (EGB) pentru tinitus și pierderea auzului. Clin Otolaryngol. 1988;13:501-504.

Holgers KM, Axelsson A, Pringle I. Extract de Ginkgo biloba pentru tratamentul tinitusului. Audiologie. 1994;33:85-92.

Drew S, Davies E. Eficacitatea Ginkgo biloba în tratarea tinitusului: studiu dublu orb, controlat cu placebo. BMJ. 2001;332:73-75.

Bascher V, Steinert W. Diagnosticul diferențial al surdității subite și terapia cu infuzii în doze mari de extract de Ginkgo biloba. În: Clausen CF, Kirtane MV, Schlitter K, eds. Vertij, greață, tinitus și hipoacuzie în tulburările metabolice. Amsterdam: Elsevier Science; 1988:575-582.

Fukaya H, Kanno H. Studii experimentale ale efectului protector al extractului de ginkgo biloba (GBE) asupra toxicității induse de cisplatină la șobolani. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 1999;102:907-917: [Japoneză].

Lanthony P, Cosson JP. Cursul vederii culorilor în retinopatia diabetică precoce tratată cu extract de Ginkgo biloba. Un studiu preliminar dublu-orb versus placebo. J Fr Ophtalmol. 1988;11:671-674: [franceză].

De Felice M, Gallo P, Masotti G. Terapia curentă a bolii arteriale obstructive periferice. Abordarea nechirurgicală. Angiologie. 1990;41:1-11.

Ernst E. Pentoxifilină pentru claudicația intermitentă. O revizuire critică. Angiologie. 1994;45:339-345.

Schneider B. Extract de Ginkgo biloba în bolile arteriale periferice. Meta-analiză a studiilor clinice controlate. Arzneimit- telforschung. 1992;42:428-436: [germană].

Thomson GJ, Vohra RK, Carr MH și colab. Un studiu clinic cu extract de Ginkgo biloba la pacienții cu claudicație intermitentă. Int Angiol. 1990;9:75-78.

Saudreau F, Serise JM, Pillet J, et al. Eficacitatea extractului de Ginkgo biloba în tratamentul arteriopatiilor cronice obliterante ale membrelor inferioare în stadiul III al clasificării Fontaine. J Mal Vasc. 1989;14:177-182.

Rudofsky VG. Efectul extractului de Ginkgo biloba în boala ocluzivă arterială. Studiu încrucișat randomizat controlat cu placebo. Fortschr Med. 1987;105:397-400: [germană].

Bauer U. Extract de Ginkgo biloba în tratamentul arteriopatiei membrelor inferioare. Un proces de 65 de săptămâni. Presse Med. 1986;15:1546-1549.

Bauer U. Studiu clinic randomizat dublu-orb de 6 luni cu extract de Ginkgo biloba versus placebo în două grupuri paralele la pacienți care suferă de insuficiență arterială periferică. Arzneimittelforschung. 1984;34:716-721.

Pittler MH, Ernst E. Extract de Ginkgo biloba pentru tratamentul claudicației intermitente: o meta-analiză a studiilor randomizate. Am J Med. 2000;108:276-281.

Jacobs BP, Browner WS. Ginkgo biloba: o fosilă vie. Am J Med. 2000;108:341-342.

Nicolai SP, Gerardu VC, Kruidenier LM, et al. Din biblioteca Cochrane: Ginkgo biloba pentru claudicația intermitentă. Vasa. 2010;39:153-158.

Sikora R, Sohn M, Deutz FJ și colab. Extract de Ginkgo biloba în terapia disfuncției erectile. J Urol. 1989;141:188A.

Cohen AJ, Bartlik B. Ginkgo biloba pentru disfuncția sexuală indusă de antidepresive. J Sex Conjugal Ther. 1998;24:139-143.

Cohen AJ, Bartilik BD. Ginkgo biloba pentru disfuncția sexuală indusă de medicamente. San Diego, CA: Prezentat la reuniunea anuală a Asociației Americane de Psihiatrie; 17-22 mai 1997.

Meston CM, Rellini AH, Telch MJ. Efectele pe termen scurt și lung ale extractului de Ginkgo biloba asupra disfuncției sexuale la femei. Comportamentul sexual al arcului. 2008;37:530-547.

Tamborini A, Taurelle R. Valoarea extractului standardizat de Ginkgo biloba (Egb 761) în managementul simptomelor congestive ale sindromului premenstrual. Rev Fr Gynecol Obstet. 1993;88:447-457: [franceză].

Schubert H, Halama P. Episodul depresiv care nu răspunde în primul rând la terapie la pacienții vârstnici. Eficacitatea Ginkgo biloba (Egb 761) în combinație cu antidepresive. Geriatr Forsch. 1993;3:45-53.

Li M, Yang B, Yu H și colab. Observarea clinică a efectului terapeutic al lichiorului oral concentrat din frunze de ginkgo asupra astmului bronșic. Chinese J Integra Med. 1997;3:264-267.

Muir AH, Robb R, McLaren M și colab. Utilizarea Ginkgo biloba în boala Raynaud: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Vasc Med. 2002;7:265-267.

Organizația Mondială a Sănătății. Monografii ale OMS despre plante medicinale selectate. Vol. 1. Geneva: Organizația Mondială a Sănătății; 1999:154-167.

Roncin JP, Schwartz F, D'Arbigny P. EGb 761 în controlul bolii acute de munte și reactivitatea vasculară la expunerea la frig. Aviat Space Environ Med. 1996;67:445-452.

Engelsen J, Nielsen JD, Winther K. Efectul coenzimei Q10 și Ginkgo biloba asupra dozei de warfarină la pacienții stabili, pe termen lung tratați cu warfarină. Un studiu randomizat, dublu orb, cu placebo-încrucișare. Tromb Haemost. 2002;87:1075-1076.

os KM. Interacțiunea potențială a frunzei de Ginkgo biloba cu medicamentele antiplachetare sau anticoagulante: care sunt dovezile? Mol Nutr Food Res. 2008;52:764-771.

Becker LE, Skipworth GB. Dermatită, stomatită și proctită din arborele de ginkgo. JAMA. 1975;231:1162-1163.

Hausen BM. Capacitatea de sensibilizare a acizilor ginkgolici la cobai. Am J Contact Dermat. 1998;9:146-148.

CAPITOLUL 94

Glucozamină

Michael T. Murray, ND

P DESCRIERE GENERALĂ

Glucozamina este o moleculă simplă, fabricată în organism din glucoză și o amină. Unul dintre rolurile fiziologice primare ale glucozaminei este în articulații, unde stimulează producerea de glicozaminoglicani (GAG), componente structurale cheie ale cartilajului. Glucozamina favorizează, de asemenea, încorporarea sulfului în cartilaj. Datorită acestui efect, se consideră că sulfatul de glucozamină (GS) este cea mai bună sursă de glucozamină (Figura 94-1).

Pe măsură ce unii oameni îmbătrânesc, se pare că își pierd capacitatea de a produce niveluri suficiente de glucozamină. Rezultatul este că sinteza GAG-urilor nu ține pasul cu degradarea. Incapacitatea de a produce glucozamină într-o rată adecvată a fost sugerată a fi factorul major care duce la osteoartrita (OA).

Nu există surse alimentare de glucozamină. Sursele disponibile comercial de glucozamină sunt derivate din chitină - exoscheletul crevețilot, homarilor și crabilor.

P FORMULE DISPONIBILE

Glucozamina este disponibilă comercial ca GS, clorhidrat de glucozamină și A-acetilglucozamină (NAG). GS, singura formă de glucozamină care a făcut obiectul a peste 300 de investigații științifice și a peste 20 de studii dublu-orb, este forma preferată. GS a fost, de asemenea, folosit de milioane de oameni din întreaga lume și este înregistrat ca ajutor în OA în 70 de țări.

Când autorii sau producătorii discută despre clorhidrat de glucozamină sau NAG, ei citează adesea referințe ale studiilor clinice care au folosit GS sau combinația de acid clorhidric de glucozamină (HCl) și sulfat de condroitină. Pe baza dovezilor clinice disponibile în prezent, se pare că numai GS oferă eficacitate clinică dovedită atunci când este administrat ca agent

izolat (numeroase studii au arătat că combinația de glucozamină HCl și sulfat de condroitină este eficientă). Nu pare să conteze însă dacă GS este stabilizat fie cu sodiu, fie cu potasiu.1

p SULFAT DE GLUCOSAMINA VERSUS W-ACETILGLUCOSAMINA

NAG diferă de GS prin faptul că, în loc de o moleculă de sulf, NAG are atașată o parte dintr-o moleculă de acid acetic. GS și NAG sunt molecule diferite și par a fi manipulate de organism în mod diferit. Companiile care comercializează NAG susțin că această formă este mai bine absorbită, mai stabilă și mai bine utilizată decât GS. Aceste afirmații sunt fără suport în literatura științifică. Studii umane detaliate privind absorbția, distribuția și eliminarea GS administrate pe cale orală arată o rată de absorbție de până la 98% și că, odată absorbită, este apoi distribuită în primul rând în țesuturile articulare, unde este încorporată în matricea țesutului conjunctiv a cartilajelor, ligamentelor și tendoanelor.2,3 În plus, există studii clinice impresionante pe mii de pacienți. În contrast, singurul studiu clinic cu NAG utilizat a fost ca un polimer care nu este încă disponibil comercial.4 Se crede că polimerizarea este necesară din cauza disponibilității orale slabe a NAG nelegat.

O dovadă suplimentară a superiorității GS față de NAG este oferită de studiile pe animale de laborator. Mai multe studii au demonstrat că absorbția și utilizarea glucozaminei sunt de cel puțin două ori mai mari decât NAG.5-16 Cercetătorii au concluzionat că glucozamina a fost un precursor mai eficient al hexozaminei macromoleculare (GAG) decât NAG. Este posibil ca NAG să nu pătrundă în membranele celulare și, ca urmare, este

indisponibil pentru încorporare în glicoproteine și mucopolizaharide.7 Organismul folosește de preferință GS mai degrabă decât NAG. Această preferință apare în mare parte datorită proceselor active care îmbunătățesc absorbția GS în intestine.17

Absorbția NAG de către oameni este slabă din mai multe motive:

NAG este digerat rapid de bacteriile intestinale.

NAG se leagă de lectinele dietetice din intestin, rezultând o lectin-

complex NAG, care este excretat în fecale.

Un procent mare de NAG este metabolizat de celulele intestinale.

Pe lângă problema absorbției, mai multe studii au arătat că țesutul articular nu poate folosi NAG la fel de bine ca și glucozamina.6,7 Aceste probleme de absorbție și utilizare sugerează că este foarte puțin probabil ca NAG să posede același tip de proprietăți antiartritice și antiinflamatorii pe care s-a demonstrat că le posedă GS.

P SULFAT DE GLUCOSAMINĂ VERSUS CLORURĂ DE HIDROGEN DE GLUCOSAMINĂ

Cercetările au arătat că sulful este o componentă extrem de importantă în efectul terapeutic al GS, iar înlocuirea lui este probabil să scadă eficacitatea glucozaminei suplimentare.18 Sulful este un nutrient esențial pentru țesutul articular, unde funcționează în stabilizarea

matricei țesutului conjunctiv a cartilajelor, tendoanelor și ligamentelor. Chiar și oamenii sănătoși au niveluri scăzute de sulfat seric (0,3 până la 0,4 mM) și de sulf sinovial, dar în OA aceste concentrații sunt și mai mici. Încă din anii 1930, cercetătorii au demonstrat că persoanele cu artrită aveau în mod obișnuit deficit de acest nutrient esențial.19,20 Restabilirea nivelurilor de sulf a adus beneficii semnificative acestor pacienți.19 Pe lângă faptul că sulful joacă un rol critic în fabricarea de GAG cum ar fi sulfatul de condroitină și sulfatul de keratan, s-a demonstrat că sulful inhibă diferitele enzime care inhibă, de ex. colagenază, elastaze și hialuronidază).18,21

Deoarece unul dintre efectele principale ale GS este de a promova fabricarea GAG-urilor, o lipsă a fragmentului de sulf poate însemna mai puțină sinteză de GAG atunci când este utilizată glucozamină HCI. Prin urmare, este puțin probabil ca glucozamină HCI să arate aceleași rezultate clinice excelente obținute cu GS, deoarece îi lipsește acest element critic.

Rezultatele studiilor dublu-orb au indicat că glucozamină HCl ar putea să nu fie mai eficientă decât un placebo în ameliorarea OA. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, de 10 săptămâni, a examinat efectele glucozaminei HCl la pacienții cu OA a genunchiului.22 Pacienții au primit fie 500 mg glucozamină HCl, fie un placebo de trei ori pe zi. Patruzeci și cinci de pacienți au primit glucozamină HCI, în timp ce 53 au primit placebo. Rezultatele au indicat că 49% dintre pacienții care au primit glucozamină HCI au simțit că s-au îmbunătățit, comparativ cu 45% din grupul placebo, care au spus că s-au simțit îmbunătățiți. Cu toate acestea, diferența dintre cele două grupuri nu a fost semnificativă statistic. Ceea ce aceste rezultate pun sub semnul întrebării este viabilitatea glucozaminei HCl ca formă eficientă de glucozamină. Din păcate, mai multe studii mari, bine mediatizate, au folosit această formă. De exemplu, studiul Glucozamină/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT) a implicat 1583 de pacienți cu OA simptomatică a genunchiului.23 Pacienții au fost randomizați să primească 1500 mg de glucozamină pe zi, 1200 mg de sulfat de condroitin pe zi, atât glucozamină, cât și sulfat de condroitină (aceleași doze de celecoxib sau un singur grup de celecoxib20). timp de 24 de săptămâni. Vârsta medie a pacienților a fost de 59 de ani, iar 64% erau femei. În general, glucozamina și sulfatul de condroitină nu au fost semnificativ mai bune decât placebo în reducerea durerii de genunchi cu 20%. Comparativ cu rata de răspuns la placebo (60,1%), rata de răspuns la glucozamină a fost cu 3,9% mai mare, rata de răspuns la sulfatul de condroitină a fost cu 5,3% mai mare, iar rata de răspuns la tratamentul combinat a fost cu 6,5% mai mare. Rata de răspuns în grupul de control cu celecoxib a fost cu 10,0% mai mare decât cea din grupul de control placebo. Pentru pacienții cu durere moderată până la severă la momentul inițial, rata răspunsului a fost semnificativ mai mare cu terapia combinată decât cu placebo (79,2% față de 54,3%).

Într-o analiză a subiecților GAIT cu o confirmare radiografică a OA, șansele de a obține o reducere cu 20% a scorului de durere Western Ontario și McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC), în comparație cu placebo, au fost celecoxib: 1,21, glucozamină: 1,16, combinația de glucozamină/sulfat de condroitin3 și condroitin3 sulfat: 0,69. Aceste rate nu au fost semnificative statistic.24,25

p APLICAȚII CLINICE

Utilizarea principală pentru GS este în tratamentul OA. Această aplicație are un sprijin semnificativ în literatura medicală, deoarece numeroase studii dublu-orb au arătat că GS produce rezultate mult mai bune în comparație cu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), placebo sau acetaminofen în ameliorarea durerii și inflamației OA26'30. funcția articulației sau markeri care arată îmbunătățirea structurii cartilajului. De obicei, avantajele GS față de aceste alte tratamente au fost observate după 2 până la 4 săptămâni de utilizare, dar există unele dovezi că cu cât este utilizat mai mult timp GS, cu atât beneficiul terapeutic este mai mare.

Nu toate studiile au arătat rezultate pozitive clare, deoarece există câteva care nu au arătat un beneficiu mai mare pentru GS față de placebo în îmbunătățirea scorurilor simptomelor.31-36 Cu toate acestea, trebuie reținut că răspunsul placebo în OA este destul de mare și poate confunda adevăratul beneficiu al GS și al altor abordări ale OA. Din fericire, au existat mai multe studii care au arătat îmbunătățiri obiective (discutate în paragrafele imediat următoare).

Cele mai lungi două studii controlate cu placebo au avut o durată de 3 ani. Rezultatele acestor studii au arătat, în mod destul de convingător, că GS a încetinit progresia OA și în multe cazuri a produs regresia bolii, așa cum s-a observat prin îmbunătățirile radiologice, și a redus semnificativ incidența înlocuirii totale a articulațiilor chiar și după 5 ani de la întreruperea GS.36'39.

În primul studiu pe termen lung, 212 pacienți cu OA la genunchi au primit aleatoriu 1500 mg GS oral sau placebo o dată pe zi timp de 3 ani. Radiografiile anteroposterioare cu greutate ale fiecărui genunchi în extensie totală au fost efectuate la înscriere și după 1 și 3 ani. Lățimea medie a spațiului articular a compartimentului medial al articulației tibiofemurale a fost evaluată prin analiză digitală a imaginii, în timp ce lățimea minimă a spațiului articular (adică, în punctul cel mai îngust) a fost măsurată prin inspecție vizuală cu o lentilă de mărire. Simptomele au fost marcate de indicele WOMAC OA. Cei 106 pacienți tratați cu placebo au avut o îngustare progresivă a spațiului articular, cu o pierdere medie a spațiului articular după 3 ani de -0,31 mm. Nu a avut loc o pierdere semnificativă a spațiului articular la cei 106 pacienți cu GS (-0,06 mm). Rezultate similare au fost raportate cu îngustarea minimă a spațiului articular. După cum a fost evaluat prin scorurile WOMAC, simptomele s-au înrăutățit ușor la pacienții cărora li sa administrat placebo, în comparație cu îmbunătățirea clinică observată în grupul care a primit GS.

Pentru a investiga relația dintre severitatea radiografică inițială a OA a genunchiului și importanța îngustării pe termen lung a spațiului articular mai detaliat, a fost efectuată o subanaliză a datelor din studiul de 3 ani.40 Măsurătorile lățimii medii a spațiului articular, evaluate printr-o metodă asistată de computer, au fost efectuate la linia inițială și după 3 ani de radiografie anterioară și anterioară. Cei care au primit GS au demonstrat o tendință de reducere semnificativă a îngustarii spațiului articular la pacienții din cea mai înaltă cuartilă a lățimii medii a spațiului articular (> 6,2 mm). La acești pacienți, o îngustare a spațiului articular de 14,9% a apărut în grupul placebo după 3 ani, în timp ce pacienții din grupul GS au prezentat doar o îngustare de 6%.

Din 414 de participanți randomizati în cele două studii pe termen lung, 319 au fost femei în postmenopauză. Într-o analiză de subgrup, după 3 ani, participanții în postmenopauză din grupul GS nu au prezentat nicio îngustare a spațiului articular, în timp ce participanții din grupul placebo au experimentat o îngustare de -0,33 mm. Modificările procentuale după 3 ani în indicele WOMAC au arătat o îmbunătățire în grupul GS (-14,1%) și o tendință de agravare în grupul placebo (5,4%). Aceste rezultate au indicat că femeile aflate în postmenopauză ar putea răspunde în special la GS.36

O perspectivă suplimentară asupra cine ar putea răspunde cel mai bine la GS a fost oferită într-o altă analiză din acest studiu de 3 ani care a examinat capacitatea GS de a îmbunătăți un marker biochimic al degradării colagenului de tip II (CTX-II).41 La momentul inițial, cei 212 pacienți aveau o concentrație medie de CTX-II urinară de 222,4 ng/mmol creatinine. Aceasta a fost semnificativ peste nivelurile CTX-II măsurate în probele de urină de la 415 martori sănătoși (169,1 ng/mmol). Deși nu a existat o diferență semnificativă în răspunsul CTX-II în grupul placebo și grupul tratat cu glucozamină, cei cu turnover mare a cartilajului au prezentat o scădere semnificativă a CTX-II după un tratament cu glucozamină de 12 luni.

Grupul cu concentrații de CTX-II peste media normală plus 1 abatere standard a scăzut cu 15,5% după terapie de 12 luni. Modificarea CTX-II la acești pacienți s-a corelat cu modificarea lățimii medii a spațiului articular observată după 36 de luni. Nivelurile inițiale crescute ale CTX-II în grupul placebo au fost asociate cu o înrăutățire a indicelui WOMAC. Aceste date au indicat că măsurarea fragmentelor de telopeptidă C de colagen urinar de tip II a permis identificarea pacienților cu turnover mare a cartilajului, care păreau a fi cel mai sensibil la terapia GS.

În al doilea studiu, 202 pacienți cu OA la genunchi au fost randomizați pentru a primi GS oral (1500 mg o dată pe zi) sau placebo. Modificările în lățimea minimă a spațiului articular radiografic tomografic computerizat au fost măsurate în compartimentul medial al articulației tibiofemurale, iar simptomele au fost evaluate folosind Lequesne (un indice de severitate al osteoartritei) și WOMAC. Deși simptomele s-au îmbunătățit mai semnificativ în grupul GS, rezultatul cel mai elocvent a fost faptul că îngustarea progresivă a spațiului articular cu utilizarea placebo a fost de -0,19 mm după 3 ani, în timp ce nu a existat nicio modificare medie cu utilizarea GS (o creștere de 0,04 mm a fost media).38

Un alt studiu a încercat să determine modificări ale nivelurilor proteinei matricei oligomerică a cartilajului seric (COMP) și c-telopeptidei urinare a CTX-II ca markeri pentru turnover-ul cartilajului la pacienții cu OA a genunchiului, ca răspuns la antrenamentul de forță musculară în combinație cu tratamentul cu glucozamină, ibuprofen sau placebo. Toate cele trei grupuri și-au crescut forța musculară după 12 săptămâni de antrenament de forță. Reducerea glucozaminei a COMP seric a fost semnificativă statistic în comparație cu

atât placebo, cât și ibuprofen; reducerea medie cu glucozamină a fost de 13% față de placebo și de 17% față de ibuprofen. Acest lucru a sugerat un efect al glucozaminei asupra răspunsului cartilajului OA la o perioadă de încărcare articulară la oamenii cu OA la genunchi. Nu a fost observat niciun efect asupra CTX-II.42

Mai multe studii directe, dublu-orb, au arătat, de asemenea, că GS a produs rezultate mult mai bune în comparație cu AINS și analgezice în ameliorarea durerii și a inflamației OA, în ciuda faptului că GS a prezentat puțin efect antiinflamator direct și nici un efect analgezic sau analgezic direct43-47. poate promova de fapt procesul bolii, GS pare să abordeze cauza OA. Prin promovarea sintezei cartilajului, tratând astfel rădăcina problemei, GS nu numai că ameliorează simptomele, ci și ajută organismul să repare articulațiile deteriorate. Efectul clinic este impresionant, mai ales când se ia în considerare siguranța glucozaminei și lipsa efectelor secundare.

Într-unul dintre studiile comparative anterioare în care GS (1500 mg/zi) a fost comparat cu ibuprofen (1200 mg/zi), scorurile durerii au scăzut mai rapid în primele 2 săptămâni în grupul cu ibuprofen. Cu toate acestea, până în săptămâna 4, grupul care a primit GS a cunoscut o îmbunătățire semnificativ mai bună decât grupul cu ibuprofen.43 Medicii au evaluat răspunsul general ca fiind bun la 44% dintre pacienții tratați cu GS, comparativ cu doar 15% din grupul cu ibuprofen.

Studii suplimentare concepute pentru a evalua în continuare eficacitatea comparativă a GS față de AINS au furnizat dovezi și mai bune.44'46,48 Un studiu a constat din 200 de subiecți cu OA a genunchiului cărora li sa administrat fie GS (500 mg de trei ori pe zi) fie ibuprofen (400 mg de trei ori pe zi) timp de 4 săptămâni.44 Cu toate acestea, până la sfârșitul celei de-a doua săptămâni, grupul care a luat GS a avut rezultate la fel de bune ca și cei din grupul cu ibuprofen, cu o excepție majoră - deși rata efectelor secundare cu glucozamină a fost ușoară și a afectat doar 6% din grup, ibuprofenul a produs efecte secundare mai semnificative mult mai frecvent, cu 35% din grup care le-a experimentat.

Într-un alt studiu, 329 de pacienți au primit 1500 mg GS, 20 mg piroxicam, ambii compuși, sau un placebo timp de 90 de zile.45 Principala variabilă de eficacitate a fost reprezentată de indicele Lequesne, o metodă standard de evaluare a activității bolii. După cum se poate observa în Figura 94-2, rezultatele studiului au fost izbitor în favoarea numai GS.

Aceste rezultate impresionante cu GS au fost obținute fără efecte secundare. Pacienții tratați cu GS au avut mai puține reacții adverse decât placebo și nicio abandon. (Tabelul 94-1 furnizează efectele secundare și valorile abandonului dintre cele patru grupuri.)

TABELUL 94-1 Efecte secundare și abandonuri de la glucozamină în comparație cu piroxicam și placebo

TABELUL 94-2 Rezultate dintr-un studiu dublu-orb

de sulfat de glucozamină versus ibuprofen

TIME GLUCOSAMINA SULFAT IBUPROFEN

Dureri de genunchi (scor mediu)

Sulfat de glucozamină Ibuprofen

ÎMBUNĂTĂȚIRE CLINICĂ DUPĂ 4 DUPĂ 6 DUPĂ 4 DUPĂ 6

Date de la Qiu GX, Gao SN, Giacovelli G, et al. Eficacitatea și siguranța sulfatului de glucozamină față de ibuprofen la pacienții cu osteoartrită a genunchiului. Arzneimittelforschung 1998;48:469-474.

Într-un alt studiu asupra OA a genunchiului (Tabelul 94-2), GS a arătat o ameliorare simptomatică comparabilă, dar a fost mai bine tolerată și a produs beneficii reziduale după întreruperea tratamentului.46

Un alt studiu a arătat un avantaj evident al GS față de ibuprofen la pacienții diagnosticați cu OA articulației temporomandibulare (ATM). În studiul dublu-orb, 40 de femei și 5 bărbați au primit fie GS (500 mg) fie ibuprofen (400 mg) de trei ori pe zi timp de 90 de zile. Cincisprezece pacienți care au luat GS (71%) și 11 care au luat ibuprofen (61%) s-au îmbunătățit, răspunsul clinic pozitiv fiind considerat o scădere cu 20% a durerii și funcției ATM. Comparația între grupuri a arătat că pacienții care au luat GS au avut o scădere semnificativ mai mare a durerii TMJ cu funcția, efectul durerii și acetaminofenul utilizat între zilele 90 și 120, comparativ cu pacienții care au luat ibuprofen.48

Pe lângă faptul că a arătat beneficii în studiile dublu-orb, GS oral s-a dovedit că oferă beneficii semnificative într-un studiu deschis care a implicat 252 de medici și 1506 pacienți din Portugalia.49 Acest studiu amplu a furnizat informații clinice valoroase despre utilizarea adecvată a GS. Pacienții au primit 500 mg de GS de trei ori pe zi pe o perioadă medie de 50 de zile. Simptomele durerii în repaus, în picioare și în timpul exercițiilor fizice, precum și mișcările active și pasive limitate, toate s-au îmbunătățit constant pe parcursul perioadei de tratament. Eficacitatea terapeutică obiectivă a fost evaluată de medici drept „bună” la 59% dintre pacienți și „suficientă” în alți 36%. Deși nu este un studiu controlat, o rată de răspuns de 95% este impresionantă. Rezultatele cu GS au fost evaluate atât de medici, cât și de pacienți ca fiind semnificativ mai bune decât cele obținute cu tratamentul anterior, inclusiv AINS, terapie cu vitamine și extracte de cartilaj. GS a produs beneficii bune la o parte semnificativă a pacienților care nu au răspuns la niciun alt tratament medical.

În studiu, obezitatea a fost asociată cu o schimbare semnificativă de la bun la corect. Această constatare poate indica faptul că ar putea fi necesare doze mai mari pentru persoanele obeze sau că glucozamina orală nu este suficientă pentru a contracara stresul suplimentar al obezității asupra articulațiilor. Pacienții cu ulcer peptic și persoanele care iau diuretice au fost, de asemenea, asociate cu o schimbare de la bună la suficientă în eficacitate, precum și cu toleranță. Persoanele cu ulcer peptic ar trebui să ia GS cu alimente. Persoanele care iau diuretice ar putea avea nevoie să crească doza pentru a compensa eficacitatea redusă. Îmbunătățirea cu glucozamină a durat 6 până la 12 săptămâni după terminarea tratamentului.

P UTILIZAȚI LA ATLETI ȘI CA MĂSURĂ PREVENTIVĂ

GS poate avea un rol ca măsură preventivă împotriva dezvoltării OA, în special la sportivii supuși la efort articular, precum și un ajutor pentru recuperarea după leziuni articulare acute minore (adică, entorse și tulpini). Un studiu a investigat acțiunea condroprotectoare a GS asupra cartilajului articular la sportivi, nivelurile de biomarkeri pentru CTX-II și sinteza colagenului de tip II (CPII) în comparație între jucătorii de fotbal și controalele non-atleți înainte și după administrarea GS sau placebo. Nivelurile de CTX-II și CPII au fost substanțial crescute la jucătorii de fotbal în comparație cu cei de la martori, ceea ce indică faptul că metabolismul cartilajului (CTX-II și CPII) a fost crescut la jucătorii de fotbal. Administrarea GS (1,5 și 3 g/zi timp de 3 luni) a scăzut semnificativ nivelul CTX-II; cu toate acestea, efectul a dispărut după retragerea administrării. În schimb, administrarea GS nu a afectat în mod esențial nivelul crescut de CPII. În plus, deteriorarea cartilajului a fost evaluată folosind raportul CTX-II/CPII. Raportul la jucătorii de fotbal a fost semnificativ mai mare decât cel la control, ceea ce sugerează că CTX-II a fost relativ îmbunătățit în comparație cu CPII la jucătorii de fotbal decât la studenții de control. De o importanță extraordinară, raportul a fost redus prin administrarea de glucozamină, dar a revenit la nivelul preadministrare după ce s-a încheiat suplimentarea cu GS. Împreună, aceste observații sugerează că glucozamina este de așteptat să exercite o acțiune condroprotectoare la sportivi (jucători de fotbal) prin prevenirea CTX-II, dar menținând CPII, deși efectul este tranzitoriu și dispare după oprirea utilizării.51

Într-un studiu menit să examineze efectele a 4 săptămâni de administrare de glucozamină asupra capacității funcționale și a gradului de intensitate a durerii la sportivii de sex masculin competițional după o leziune acută la genunchi, 106 pacienți cu o leziune acută la genunchi au fost randomizați fie să ia GS (1500 mg/zi) fie un placebo pentru 28 de zile. scorurile de intensitate pentru odihnă și mers și gradul de umflare a genunchiului la evaluarea de 7, 14, 21 și 28 de zile. Nu a existat o diferență semnificativă între flexibilitatea pasivă a genunchiului la evaluarea de 7, 14 și 21 de zile, dar după 28 de zile de tratament, pacienții din grupul cu glucozamină au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a flexiei și extensiei genunchiului în comparație cu grupul placebo. Aceste rezultate au arătat beneficii modeste și sugerează utilizarea, dar cu siguranță ar trebui utilizate măsuri suplimentare pentru a accelera recuperarea.

P DOZARE

Doza standard pentru GS este de 1500 mg/zi. Poate fi administrat ca doză unică sau divizată cu eficiență egală. Persoanele obeze pot avea nevoie de doze mai mari pe baza greutății corporale (de exemplu, 20 mg/kg greutate corporală zilnic). Persoanele care iau diuretice ar putea avea nevoie, de asemenea, să ia doze mai mari. Sportivii sau persoanele care își supun articulațiile la o uzură mai mare ar putea avea nevoie să crească doza la 3000 mg pentru a menține sinteza pozitivă a cartilajului.

P EFECTE SECUNDARE ȘI TOXICITATE

GS are un record de siguranță excelent în studiile pe animale și pe oameni. Pe baza acestor studii, mulți experți au recomandat ca GS „să fie considerat un medicament de elecție pentru tratamentul oral prelungit al afecțiunilor reumatice". Efectele secundare, atunci când apar, sunt în general limitate la simptome gastrointestinale ușoare până la moderate, inclusiv tulburări de stomac, arsuri la stomac, diaree, greață și indigestie. Dacă apar aceste simptome, GS trebuie luat în timpul meselor.

În ceea ce privește persoanele care sunt „sensibile la sulf", trebuie făcută o distincție importantă. Când pacienții raportează că sunt alergici la sulf, ceea ce înseamnă de obicei este că sunt alergici la așa-numitele medicamente sulfatice sau aditivi alimentari care conțin sulfiți. Este imposibil să fii alergic la sulf, deoarece sulful este un mineral esențial. Forma sulfat de sulf este prezentă în sângele uman. Pe scurt, GS este extrem de bine tolerat și nu au fost raportate reacții alergice.

S-a exprimat îngrijorarea că glucozamina poate influența secreția sau acțiunea insulinei, sau ambele, pe baza în primul rând pe studiile in vitro cu concentrații de glucozamină care nu pot fi atinse cu suplimentarea orală sau la dozele recomandate. Studiile detaliate pe oameni au arătat că GS nu a avut niciun impact asupra secreției sau acțiunii insulinei nici la subiecții sănătoși, la cei cu diabet de tip 2 sau la cei cu rezistență la insulină.50,53'55 Studiile pe termen lung cu GS au produs de fapt o scădere nesemnificativă a concentrațiilor de glucoză din sânge la jeun la toate grupurile de subiecți.55

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

GS poate potența efectul warfarinei (Coumadin). Baza de date privind reacțiile adverse la medicamente a Organizației Mondiale a Sănătății a documentat 21 de rapoarte spontane de creștere a raportului internațional normalizat asociat cu consumul de glucozamină, dintre care 17 s-au rezolvat când glucozamina a fost oprită. Există și două rapoarte de caz suplimentare. Având în vedere utilizarea pe scară largă a GS, nu pare a fi o preocupare semnificativă. Cu toate acestea, utilizarea warfarinei și a glucozaminei poate duce la un raport internațional normalizat crescut, iar medicii ar trebui să monitorizeze în consecință.56

REFERINȚE

Wangroongsub Y, Tanavalee A, Wilai- ratana V, et al. Rezultate clinice comparabile între sulfat de glucozamină-clorură de potasiu și sulfat de glucozamină clorură de sodiu la pacienții cu osteoartrită a genunchiului ușoară și moderată: un studiu randomizat, dublu-orb. J Med Asoc Thai. 2010;93:805-811.

Setnikar I, Palumbo R, Canali S, et al. Farmacocinetica glucozaminei la om. Arzneimittelforschung. 1993;43:1109-1113.

Setnikar I, Giacchetti C, Zanolo G. Farmacocinetica glucozaminei la câine și la om. Arzneimittelforschung. 1986;36:729-735.

Rubin BR, Talent JM, Kongtawelert P, și colab. N-acetil-D-glucozamină polimerică orală și osteoartrita. J

Am Osteopat Asoc. 2001;101: 339-344.

Setnikar I. Proprietățile antireactive ale medicamentelor „condroprotectoare”. Int J Tissue React. 1992;14:253-261.

Karzel K, Domenjoz R. Efectul derivaților de hexozamină și al derivaților acidului uronic asupra metabolismului glicozaminoglicanilor în culturile de fibroblaste. Farmacologie. 1971;5:337-345.

Vidal y Plana RR, Bizzarri D, Rovati AL. Farmacologia cartilajului articular. I. Studii in vitro asupra glucozaminei și antiinflamatoarelor nesteroidiene. Pharmacol Res Commun. 1978;10:557-569.

Capps JC, Shertlar MR, Bradford RH. Metabolismul hexozaminei. II. Efectul insulinei și florizinei asupra absorbției și metabolismului, in vivo, a D-glucozaminei și N-acetil-D-glucozaminei la șobolan. Biochim Biophys Acta. 1966;127: 205-212.

Capps JC, Shetlar MR, Bradford RH. Metabolismul hexozaminei. I. Absorbția și metabolismul, in vivo, a D-glucozaminei și N-acetil-D-glucozaminei administrate oral la șobolan. Biochim Biophys Acta. 1966;127:194-204.

Shetlar MR, Capps JC, Hern DL. Încorporarea glucozaminei radioactive în proteinele serice ale șobolanilor și iepurilor intacte. Biochim Biophys Acta. 1964;83:93-101.

Richmond JE. Studii asupra metabolismului glicoproteinelor plasmatice. Biochimie. 1963;128:676-683.

Capps JC, Shetlar MR. Încorporarea in vivo a D-glucozaminei-1-C14 în mucopolizaharide acide ale ficatului de iepure. Proc Soc Exp Biol Med. 1963;114:118-120.

Shetlar MD, Hern DL, Bradford RH, et al. Soarta glucozaminei radioactive administrată parenteral la șobolan. Proc Soc Exptl Biol Med. 1962;109:335-337.

Kohn P, Winzler RJ, Hoffman R. Metabolismul D-glucozaminei și N-acetil-D-glucozaminei la șobolanul intact. J Biol Chem. 1962;237:304-308.

McGarrahan JF, Maley F. Metabolismul hexozaminei. J Biol Chem. 1962;237: 2458-2465.

Shetlar MD, Hern DL, Bradford RH, et al. Încorporarea [1-14C]glucozaminei în proteinele serice. Biochim Biophys Acta. 1961;53:615-616.

Tesoriere G, Dones F, Magistro, et al. Absorbția intestinală a glucozaminei și N-acetilglucozaminei. Experienta. 1972;28:770-771.

Annefeld M. Comunicare personală. Chicago, IL. 28 februarie 1997.

Sullivan MX, WC Hess. Conținutul de cistină al unghiilor degetelor în artrită. J Bone Joint Surg Am. 1935;16:185-188.

Senturia BD. Rezultatele tratamentului artritei cronice și afecțiunilor reumatoide cu sulf coloidal. J Bone Joint Surg Am. 1934;16:119-125.

Vignon E, Mazieres B, Richard M, et al. Evaluarea in vitro a unui condro-protector. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1990 Oct 30;57(9 Pt 2):S15-S18: [franceză].

Houpt JB, McMillan R, Wein C, et al.

Efectul clorhidratului de glucozamină în tratamentul durerii osteoartritei genunchiului. J Reumatol. 1999;26:2423-2430.

Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucozamină, sulfat de condroitină și cele două în combinație pentru osteoartrita dureroasă a genunchiului. N Engl J Med. 2006;354:795-808.

Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. Efectul glucozaminei și/sau al sulfatului de condroitin asupra progresiei osteoartritei genunchiului: un raport din studiul de intervenție pentru artrita cu glucozamină/condroitină. Artrita Rheum. 2008;58:3183-3191.

Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. Eficacitatea clinică și siguranța glucozaminei, sulfatului de condroitin, combinația lor, celecoxib sau placebo luate pentru tratarea osteoartritei genunchiului: rezultate pe 2 ani de la GAIT. Ann Rheum Dis. 2010;69:1459-1464.

Crolle G, D'Este E. Sulfat de glucozamină pentru managementul artrozei: o investigație clinică controlată. Curr Med Res Opin. 1980;7:104-109.

Pujalte JM, Llavore EP, Ylescupidez FR. Evaluarea clinică dublu-orb a sulfatului de glucozamină oral în tratamentul de bază al osteoartrozei. Curr Med Res Opin. 1980;7:110-114.

Drovanti A, Bignamini AA, Rovati AL. Activitatea terapeutică a sulfatului de glucozamină orală în osteoartroză: o investigație dublu-orb controlată cu placebo. Clin Ther. 1980;3:260-272.

D'Ambrosia E, Casa B, Bompani R, et al. Sulfat de glucozamină: o investigație clinică controlată în artroză. Farmaterapie. 1982;2:504-508.

Braham R, Dawson B, Goodman C. Efectul suplimentării cu glucozamină asupra persoanelor care se confruntă cu dureri regulate de genunchi. Br J Sports Med. 2003;37:45-49.

Hughes R, Carr A. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al sulfatului de glucozamină ca analgezic în osteoartrita genunchiului. Reumatologie. 2002;41:279-284.

Rindone JP, Hiller D, Collacott E, et al. Studiu randomizat, controlat cu glucozamină pentru tratarea osteoartritei genunchiului. West J Med. 2000;172:91-94.

Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJ,

et al. Efectul sulfatului de glucozamină asupra osteoartritei de șold: un studiu randomizat. Ann Intern Med. 2008;148:268-277.

Cibere J, Thorne A, Kopec JA, et al. Sulfatul de glucozamină și degradarea colagenului de tip II a cartilajului la pacienții cu osteoartrită a genunchiului: rezultate ale studiului randomizat de întrerupere care utilizează biomarkeri. J Reumatol. 2005;32:896-902.

Wilkens P, Scheel IB, Grundnes O, et al. Efectul glucozaminei asupra dizabilității legate de durere la pacienții cu dureri lombare cronice și osteoartrita lombară degenerativă: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2010;304:45-52.

Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. Sulfatul de glucozamină reduce progresia osteoartritei la femeile în postmenopauză cu osteoartrită a genunchiului: dovezi din două studii de 3 ani. Menopauza. 2004;11:138-143.

Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Efectele pe termen lung ale sulfatului de glucozamină asupra progresiei osteoartritei: un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo. Lancet. 2001;357:251-256.

Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Utilizarea sulfatului de glucozamină și întârzierea progresiei osteoartritei genunchiului: un studiu de 3 ani, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb. Arch Intern Med. 2002;162:2113-2123.

Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. Înlocuirea totală a articulațiilor după tratamentul cu sulfat de glucozamină în osteoartrita genunchiului: rezultatele unei observări medii de 8 ani

a pacienților din două studii anterioare de 3 ani, randomizate, controlate cu placebo. Cartilajul osteoartritei. 2008;16:254-260.

Bruyere O, Honore A, Ethgen O, et al. Corelația dintre severitatea radiografică a osteoartritei genunchiului și progresia viitoare a bolii. Rezultatele unui studiu prospectiv de 3 ani, controlat cu placebo, care evaluează efectul sulfatului de glucozamină. Cartilajul osteoartritei. 2003;1:1-5.

Christgau S, Henrotin Y, Tanko LB, et al. Pacienții cu osteoartroză cu turnover mare a cartilajului prezintă o reacție crescută la efectele de protecție a cartilajului ale sulfatului de glucozamină. Clin Exp Rheumatol. 2004;22:36-42.

Petersen SG, Saxne T, Heinegard D și colab. Glucozamina, dar nu ibuprofenul, modifică turnover-ul cartilajului la pacienții cu osteoartrită, ca răspuns la antrenamentul fizic. Cartilajul osteoartritei. 2010;18:34-40.

Lopes Vaz A. Evaluarea clinică dublu-orb a eficacității relative a ibuprofenului și sulfatului de glucozamină în managementul osteoartrozei genunchiului la pacienții ambulatori. Curr Med Res Opin. 1982;8:145-149.

Muller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, et al. Sulfatul de glucozamină în comparație cu ibuprofenul în osteoartrita genunchiului. Cartilajul osteoartritei. 1994;2:61-69.

Rovati LC, Giacovelli G, Annefeld M, et al. Un studiu amplu, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb al sulfatului de glucozamină vs piroxicam și față de asocierea lor, asupra cineticii efectului simptomatic în osteoartrita genunchiului. Cartilajul osteoartritei. 1994;2(suppl 1):56.

Qiu GX, Gao SN, Giacovelli G, et al. Eficacitatea și siguranța sulfatului de glucozamină față de ibuprofen la pacienții cu osteoartrită a genunchiului. Arzneimittelforschung. 1998;48:469-474.

Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, et al. Sulfat de glucozamină în tratamentul simptomelor osteoartritei genunchiului: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, folosind acetaminofen ca comparator secundar. Artrita Rheum. 2007;56:555-567.

Thie NM, Prasad NG, maiorul PW. Evaluarea sulfatului de glucozamină în comparație cu ibuprofenul pentru tratamentul osteoartritei articulației temporomandibulare: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat de 3 luni. J Reumatol. 2001;28:1347-1355.

Tapadinhas MJ, Rivera IC, Bignamini AA. Sulfatul de glucozamină oral în managementul artrozei: raport asupra unei investigații deschise multicentre în Portugalia. Farmaterapie. 1982;3:157-168.

Monauni T, Zenti MG, Cretti A, et al. Efectele perfuziei de glucozamină asupra secreției de insulină și asupra acțiunii insulinei la om. Diabet. 2000;49:926-935.

Yoshimura M, Sakamoto K, Tsuruta A, et al. Evaluarea efectului administrării de glucozamină asupra biomarkerilor pentru metabolismul cartilajului și osos la jucătorii de fotbal. Int J Mol Med. 2009;24:487-494.

Ostojic SM, Arsic M, Prodanovic S, et al. Administrarea de glucozamină la sportivi: efecte asupra recuperării leziunii acute la genunchi. Res Sports Med. 2007;15:113-124.

Scroggie DA, Albright A, Harris MD. Efectul suplimentării cu glucozamină-condroitină asupra nivelurilor de hemoglobină glicozilată la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Arch Intern Med. 2003;163:1587-1590.

Tannis AJ, Barban J, Conquer JA. Efectul suplimentelor cu glucozamină asupra concentrațiilor plasmatice de glucoză și insulină serice la persoanele sănătoase. Cartilajul osteoartritei. 2004;12:506-511.

Simon RR, Marks V, Leeds AR, et al. O revizuire cuprinzătoare a utilizării glucozaminei pe cale orală și a efectelor asupra metabolismului glucozei la persoanele normale și diabetice. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27:14-22.

Knudsen JF, Sokol GH. Interacțiune potențială glucozamină-warfarină care are ca rezultat creșterea raportului internațional normalizat: raport de caz și revizuire a literaturii și a bazei de date MedWatch. Farmacoterapia. 2008;28:540-548.

CAPITOLUL 95

Glutamina

Peter B. Bongiorno, ND, LAc

P INTRODUCERE

Glutamina (Figura 95-1) este cel mai abundent aminoacid din sânge și țesutul muscular. Acesta cuprinde aproximativ 6% din proteine combinate ale întregului corp și este unic printre aminoacizi prin faptul că este un combustibil preferat al celulelor care se divid rapid, cum ar fi celulele intestinale și imunitare și este importantă în menținerea funcției pancreatice.1-3 Glutamina este implicată în transportul azotului amino circulant și este un intermediar important care permite accelerarea gluconeogenezei gluconeogenezei care sunt eliberate de aminoacizi în timpul stresului muscular. În plus, glutamina este folosită ca precursor pentru sinteza ADN-ului și glutationului.5 Fiind unul dintre principalii combustibili utilizați de celulele mucoasei intestinale, reprezintă 35% din producția de energie a enterocitelor.

Deși este ușor disponibilă în dietă și sintetizată în organism din glutamat și amoniac, se știe că suplimentarea îmbunătățește metabolismul energetic al mucoasei gastrointestinale, stimulând astfel regenerarea.6 Deși glutamina nu este considerată esențială la persoanele sănătoase, există dovezi că nevoia crescută de glutamină în stările de stres cum ar fi arsuri, septicemie, endotoxemie poate duce la insuficiență intestinală critică, afecțiuni intestinale. esențial."3,7,8

Surse alimentare

Sursele alimentare tipice de glutamina includ proteinele animale și vegetale. Alimentele tipice sunt varza, carnea de vită, puiul, peștele, leguminoasele, miso (un produs de fasole sărat, fermentat) și produsele lactate.

Forme

Nomenclatura L-glutaminei și glutaminei sunt folosite în mod interschimbabil. D-glutamina este stereoizomerul L-glutaminei și nu are activitate biologică cunoscută. L-glutamina nu este solubilă în apă, iar soluțiile apoase sunt instabile la temperaturi de 22 ° C până la 24 ° C. Ca urmare, dipeptidele mai solubile și mai stabile, cum ar fi alanil-glutamina, sunt utilizate ca forme de livrare a L-glutaminei în soluțiile de nutriție parenterală totală.9,10.

Efecte fiziologice

Reparație și protecție intestinală

Studiile pe animale și pe oameni sugerează că glutamina stimulează creșterea mucoasei intestinale11 și protejează de atrofia mucoasei. Glutamina previne deteriorarea mucoasei intestinale și s-a demonstrat că scade scurgerile bacteriene în intestine după ce sunt

deteriorate, probabil prin stimularea reparării.12 Se crede că glutamina realizează acest lucru prin întărirea joncțiunilor strânse epiteliale și, de asemenea, prin prevenirea permeabilităților paracelulare printr-un mecanism dependent de receptorul factorului de creștere epidermal.

Într-un experiment de cultură de țesuturi, celulele epiteliului intestinal au fost tratate cu acetaldehidă pentru a compromite funcția de barieră. Aceste celule au fost tratate cu L-glutamină, D-glutamină, L-asparagină, L-arginină, L-lizină sau L-alanină. Doar L-glutamina a demonstrat un beneficiu prin scăderea efectelor aldehidelor asupra rezistenței transepiteliale. Mai mult, celulele tratate cu L-glutamină au scăzut permeabilitatea care a fost dependentă de doză. L-glutamina a redus tulburările induse de acetaldehidă ale structurilor transmembranare, cum ar fi occludina, zonula occludens-1,

O O

Oh

nh2

FIGURA 95-1 L-glutamina.

E-caderina și Ș-catenina din joncțiunile intercelulare. În cele din urmă, L-glutamina a indus o creștere rapidă a fosforilării tirozinei a receptorului factorului de creștere epidermic. Niciun alt aminoacizi nu a demonstrat acest efect.13

Echilibrul acido-bazic

Glutamina joacă un rol important în homeostazia acido-bazică.14 Glutamina este sintetizată din glutamat și amoniac, deșeul alcalin toxic, de către enzima glutamin sintetaza, care necesită magneziu și adenozin trifosfat. Când nivelul de amoniac este crescut, organismul elimină eficient amoniacul din sânge prin sintetizarea glutaminei. În schimb, dacă sângele este prea acid, glutamina poate fi descompusă în glutamat și amoniac, ceea ce crește pH-ul sângelui. Amoniacul poate lega ionii de hidrogen pentru a produce cationi de amoniu, care sunt excretați în urină împreună cu anionii de clorură. Ionii de bicarbonat sunt eliberați simultan în fluxul sanguin. Studiile clinice au arătat că dozele orale relativ mici de glutamina pot crește concentrațiile plasmatice de bicarbonat la adulții sănătoși.

Într-un studiu, 2 g de glutamina au fost dizolvate într-o băutură de cola și ingerate pe o perioadă de 20 de minute la 45 de minute după un mic dejun ușor. Subiecților de control li s-a administrat doar sifon. Probele de sânge au fost prelevate cu 1 săptămână înainte, la momentul inițial și, ulterior, la trei intervale separate de 30 de minute după ingestia băuturii cu glutamină sau placebo. Opt din nouă subiecți au răspuns la încărcătura orală de glutamină cu o creștere semnificativă a glutaminei plasmatice la 30 și 60 de minute înainte de a reveni la valoarea inițială la 90 de minute. La nouăzeci de minute după administrarea glutaminei, sa constatat că concentrația de bicarbonat în plasmă a crescut. Concentrația plasmatică a hormonului de creștere a fost crescută, de asemenea. Concomitent cu secreția

renală crescută de acid, ingestia de glutamină a determinat și o creștere a ratei de filtrare glomerulară.15

Autorii acestui studiu au explicat că rezultatele lor au arătat că este puțin probabil ca L-glutamina să fie un precursor direct al bicarbonatului. În schimb, L-glutamina pare să joace un rol indirect în accelerarea secreției de acid prin modificări mecanice ale rinichilor. Studiile umane au arătat că excreția urinară de amoniu este alterată de modificările aportului de glutamină.16

Acidoza metabolică cronică este o problemă clinică frecvent întâlnită în stările catabolice, cum ar fi sepsis, șoc și diabet, și este un factor major în multe tulburări biologice.17 Deoarece glutamina devine un aminoacid esențial în stările catabolice atunci când cererea crescută depășește capacitatea organismului de a o sintetiza,18 suplimentarea cu glutamină poate fi destul de utilă pentru a menține pacienții cu acidoză la domiciliu în condiții de acidoză la domiciliu.

Repleție de glutation

Glutationul este o tripeptidă formată din glutamat, cisteină și glicină. Ca sursă rezervor de glutamat în organism, disponibilitatea glutaminei pare crucială pentru regenerarea rezervelor de glutation din ficat în timpul leziunilor hepatice; în mușchiul scheletic după traumatisme majore, sepsis sau intervenție chirurgicală; și în mușchiul cardiac lezat prin chimioterapie.19'21 Glutamina poate spori completarea intracelulară a glutationului, un important captator al speciilor reactive de oxigen.22 Studiile la șobolan au demonstrat că în timpul leziunii hepatice mediate de radicali liberi induse de 5-fluorouracil, glutamina a crescut biosinteza glutationului în țesutul glutation și păstrează depozitele în tesutul glutation9. Șaptesprezece pacienți care au fost supuși unei proceduri chirurgicale standardizate au primit prospectiv 0,56 g/kg greutate corporală/zi de glutamina sau un placebo. Folosind biopsii musculare percutanate și probe de sânge, nu au existat scăderi semnificative ale glutationului total sau redus în grupul suplimentat cu glutamină la 24 și 72 de ore după operație. În schimb, grupul placebo a înregistrat pierderi totale de glutation muscular de 47 ± 8% și 37 ± 11%, precum și scăderi reduse de glutation cu 53 ± 10% și 45 ± 16% la 24 și, respectiv, 72 de ore.

Economie de proteine

Glutamina este un regulator al proteolizei musculare23, iar suplimentarea poate atenua pierderea de proteine în mușchi. Experimentele care utilizează modele de cancer animal au demonstrat scăderea pierderii de proteine și protecția simultană a funcției imune și a barierei intestinale în timpul radioterapiei la pacienții cu cancer avansat.5 La copiii cu pierdere musculară severă, s-a demonstrat că 5 ore de glutamină orală au efect de economisire a proteinelor (vezi discuția ulterioară despre „Cașexie”).24

Suport imunitar

Deși este puțin înțeleasă, se pare că glutamina are un efect de modulare imunitar prin creșterea nivelurilor de interleukine (IL)-625 și a funcției limfocitelor.26 IL-6 joacă un rol esențial în diferențierea finală a celulelor Ş în celule secretoare de imunoglobuline, diferențierea celulelor nervoase și reactanții de fază hepato. Se știe că exercițiul în sine induce o creștere de unsprezece ori a IL-6 plasmatică. Suplimentarea cu glutamină îmbunătățește și mai mult nivelurile de IL-6.25 Capacitatea limfocitelor de a prolifera și de a genera activitatea celulelor ucigașe activate de limfokine in vitro s-a dovedit a fi dependentă de glutamină.27 În plus, nutriția parentală îmbogățită cu glutamină a demonstrat o activitate îmbunătățită a limfocitelor la pacienții care au primit doze mari de chimioterapie după transplantul de celule stem maligne hematologice.

p APLICAȚII CLINICE

Condiții legate de permeabilitatea intestinală

O serie de afecțiuni sunt legate de permeabilitățile intestinale, inclusiv urticaria cronică,28 boala inflamatorie a intestinului (boala Crohn),29'31 boala celiacă,32 ciroza hepatică și biliară și cazurile de hipertensiune portală,33,34 scleroza sistemică,35 diabet,36, tulburări reumatismale, fibroză 38,37, fibroză, alcool, 38,37. suprasolicitare,40 astm bronșic la adulți și copii,41 virusul imunodeficienței umane (HIV)/sindromul imunodeficienței dobândite,42 pacienți cu artrită tratați cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene,43 arsuri moderate până la majore,44 consumul de corticosteroizi,45 pacienți cu bypass cardiopulmonar,46,47, evaluează aceste toxicități, toxicități și sucroză,48. un marker pentru permeabilitatea gastroduodenală și raportul urinar lactuloză/manitol pentru permeabilitatea intestinală, după administrarea acestor zaharuri.28 Din perspectivă naturistă, cauza de bază a multora dintre aceste afecțiuni poate proveni din alergiile alimentare care contribuie mai întâi la inflamația cronică a tractului intestinal28 și apoi la endotoxemia sistemică. Anumite afecțiuni, cum ar fi bypass-ul cardiopulmonar, pot provoca ischemie intestinală49, care este apoi insulta primară care provoacă permeabilități la acești pacienți. Utilizarea glutaminei poate ajuta la vindecarea acestor permeabilități, eliminând astfel un mod de patogeneză în aceste condiții variate.

Diareea infectioasa

Modelele animale au arătat utilitatea glutaminei în diaree pentru a crește absorbția de sodiu și apă și pentru a crește glicemia și greutatea corporală. diaree la 128 de copii altfel sănătoși. Dintre acești copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 24 de luni, 63 au primit 0,3 g/kg pe zi de glutamina și 65 de control au primit un placebo timp de 7 zile. Durata medie a diareei în grupul tratat cu glutamina a fost semnificativ mai scurtă decât cea a grupului placebo (3,40 ± 1,96 față de 4,57 ± 2,48 zile, respectiv). Cu toate acestea, nu s-au găsit diferențe între IL-8 seric și imunoglobulina-A secretorie între grupuri la începutul tratamentului sau o săptămână mai târziu.51

În mod clar, glutamina este promițătoare pentru îmbunătățirea reparării leziunilor mucoasei cauzate de o gamă largă de infecții sau agenți toxici și, prin urmare, are un mare potențial ca terapie nutrițională pentru pacienții cu infecție enterică.52

Complicații postchirurgicale ale tractului gastrointestinal

Pacienții care suferă intervenții chirurgicale abdominale, cum ar fi gastrectomii, sigmoidectomii, colecistectomii, colectomii și rezecții rectale sunt expuși riscului de a dezvolta insuficiență intestinală sau sindrom de intestin scurt (SBS). În SBS, poate apărea o malabsorbție gravă a fluidelor, electroliților și altor nutrienți, punând pacientul la un risc mai mare de morbiditate și mortalitate.53 Trauma de la chirurgia abdominală poate, de asemenea, compromite mucoasa intestinală până la punctul în care bacteriile și endotoxinele se pot transfera cu ușurință prin peretele intestinal și invadează țesutul și sângele într-un eveniment numit translocare bacteriană. Prin mecanisme inflamatorii, bacterii și condiții septice endotoxice, bariera mucoasei intestinale poate fi afectată negativ și poate provoca daune suplimentare, formând astfel un cerc vicios. Cazurile severe au ca rezultat sindromul de răspuns inflamator sistemic și sindromul de disfuncție a mai multor organe.54

Într-un regim care include hormoni de creștere și modificări ale dietei, glutamina poate ajuta cazurile dificile să îmbunătățească adaptarea intestinală. Într-un studiu pe 10 pacienți cu SBS care anterior nu au reușit să se adapteze la nutrienții enterali, 8 subiecți au primit hormon de creștere exogen, glutamină suplimentară și o dietă modificată bogată în carbohidrați și fibre. Doi pacienți au fost tratați numai cu dieta modificată. Trei săptămâni de tratament cu hormon de creștere, glutamina și o dietă modificată au crescut semnificativ absorbția calorică totală de la aproximativ 60% la 75%, absorbția proteinelor de la 49% la 63% și absorbția carbohidraților de la 60% la 82%. Absorbția de apă a crescut de la 46% la 65%, iar sodiul de la 49% la 69%. Absorbția grăsimilor nu s-a schimbat. Numai dieta nu a influențat absorbția nutrienților sau producția de scaune. După 28 de zile de terapie, pacienții au fost externați și au fost instruiți să continue dieta și tratamentul cu glutamină.55 Nu se știe dacă numai glutamina și modificările dietei, fără administrarea concomitentă a hormonului de creștere, ar avea același efect pozitiv.

Într-un al doilea studiu, 20 de pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală abdominală au fost randomizați în două grupuri cărora li sa administrat oral 30 g de glutamina sau un placebo în doze divizate timp de 7 zile. Concentrația serică de glutamină a scăzut semnificativ în grupul placebo și a crescut în grupul cu glutamină după 7 zile. Markerii permeabilității intestinale au crescut semnificativ în grupul placebo și au scăzut în grupul cu glutamina. În plus, markerii serici ai concentrațiilor de endotoxină, diaminoxidază și malondialdehidă au fost semnificativ scăzute în grupul cu glutamină, comparativ cu cei din grupul placebo. Temperaturile, ritmul cardiac și numărul de celule albe din sânge au fost, de asemenea, semnificativ mai scăzute în grupul cu glutamina.54

Ischemia reperfuzia intestinală este, de asemenea, un eveniment comun în diferite afecțiuni clinice, cum ar fi traumatisme, arsuri, șoc septic, chirurgie cardiacă sau aortică și transplant

de ficat sau intestin subțire și este asociată cu o rată ridicată a mortalității. Reperfuzia ischemiei intestinale poate provoca edem și perturbarea integrității structurale și a funcției mucoasei intestinale și a țesutului vascular asociat. Poate crea stadiul pentru translocarea endotoxemică a unui număr de bacterii, inclusiv Escherichia coli, Enterococcus, Pseudomonas, Proteus și Staphylococcus. Studiile pe modele animale au demonstrat că glutamina, atunci când este suplimentată ca nutriție parenterală totală, a protejat intestinele de leziunile morfologice și funcționale ale mucoasei după reperfuzia ischemiei intestinale. Mai mult, permeabilitățile intestinale și incidența translocației bacteriene la animalele de reperfuzie cu ischemie intestinală au fost, de asemenea, prevenite într-o manieră dependentă de doză prin suplimentarea cu glutamină.56,57.

Tractul gastrointestinal este susceptibil la SBS, permeabilități intestinale severe, leziuni ale perfuziei ischemiei, răspuns inflamator sistemic în timpul traumei, diferite afecțiuni medicale și perioade postoperatorii abdominale. Glutamina poate scădea permeabilitatea intestinală, poate menține o barieră intestinală și poate atenua răspunsul inflamator sistemic la pacienții postoperatori timpurii.

Chimioterapia și efectele secundare ale radiațiilor

Terapiile standard pentru cancer includ adesea utilizarea chimioterapiei și radiațiilor, care pot afecta celulele intestinale care se divid rapid. S-a demonstrat că în timpul insultelor chimioterapeutice și radioterapice, glutamina a redus degenerarea mucoasei intestinale la șobolani, a prevenit leziunile mucoasei intestinale56, a protejat funcția hepatică prin biosinteza și stocarea glutationului îmbunătățită în țesutul hepatic, a crescut funcția imunitară și a redus permeabilitatea intestinului.19,26.

Într-o investigație, 70 de pacienți cu cancer colorectal au fost repartizați aleatoriu la glutamina orală la 18 g/zi sau placebo înainte de primul regim de 5-fluorouracil și acid folinic administrat intravenos timp de 5 zile. Glutamina a fost administrată cu 5 zile înainte, în timpul și după chimioterapie. Folosind excreția urinară de D-xiloză și evaluarea celobiozei/manitolului, afectarea intestinelor a fost evaluată la momentul inițial, precum și la 4 și 5 zile după sfârșitul primului ciclu de chimioterapie. După un ciclu de chimioterapie, reducerea absorbției D-xilozei și reducerea manitolului a fost semnificativ mai mare în grupul placebo (7,1% față de 3,8% și, respectiv, 9,2% față de 4,5%). Recuperarea urinară a celobiozei nu a fost diferită între brațele de studiu. În consecință, raportul celobioză/manitol a crescut mai mult în grupul de tratament cu placebo. În plus, parametrii diareei, precum și numărul mediu de comprimate de loperamidă opiacee antidiareice necesare, au fost reduse în brațul cu glutamină, susținând astfel efectul clinic pozitiv al acestui supliment cu cost redus.11

Mucozita orofaringiană sau răni bucale și dificultățile de înghițire care însoțesc sunt alte rezultate nefavorabile ale radioterapiei și pot fi o sursă majoră de suferință la pacienții cu cancer de cap și gât. Glutamina în timpul și după chimioterapie pare a fi o modalitate excelentă de a reduce în siguranță incidența rănilor bucale. O investigație a 17 pacienți cu cancer de cap și gât care au primit iradiere orală primară sau adjuvantă timp de 5 zile pe

săptămână au fost randomizați fie la suspensie de glutamină adjuvantă de 16 g în 240 ml ser fiziologic normal, fie la un placebo salin. Pacienții au fost instruiți să treacă soluțiile de testare (30 ml) de patru ori pe zi. Durata mucozitei orale obiective a fost semnificativ mai scurtă în brațul cu glutamină.58 Un al doilea studiu randomizat, dublu-orb, a observat 24 de pacienți cărora li s-a administrat o suspensie de glutamină sau placebo să înghită și să înghită în zilele de administrare a chimioterapiei și timp de cel puțin 14 zile după terapie. S-a observat o îmbunătățire semnificativă la grupul cu glutamina. În plus, durata durerii bucale a fost cu 4,5 zile mai mică în cursurile de chimioterapie cu suplimente concomitente de glutamină. Severitatea durerii orale a fost redusă atât de semnificativ atunci când a fost utilizată glutamina, încât un pacient s-ar putea aventura cu alimentele moi cu 4 zile mai devreme în comparație cu placebo.59

Studiile pe glutamină care validează utilizarea acesteia încep să apară și în alte domenii ale oncologiei. Într-un studiu efectuat pe pacienți cu cancer esofagian, 13 pacienți au fost randomizați în două grupuri, martori și un grup care a primit glutamină orală suplimentată la o doză de 30 g/zi timp de 4 săptămâni. S-a observat că suplimentarea cu glutamină a îmbunătățit funcția mitogenă a limfocitelor și a redus permeabilitatea intestinului în timpul radiochimioterapiei.5 Pacienții care au suferit transplant de măduvă osoasă și chimioterapie mielosupresoare pentru leucemia mieloidă acută au constatat, de asemenea, că terapia parenterală cu glutamină ar putea îmbunătăți recuperarea neutrofilelor, deși nicio modificare a structurii glutaminei nu a fost demonstrată. intestinului, este de înțeles că mai mulți parametri și markeri ai funcției fiziologice sănătoase se vor îmbunătăți odată cu utilizarea sa.

Trebuie remarcat faptul că eficacitatea glutaminei poate depinde de o serie de alți factori, inclusiv de chimioterapeutic specific prescris și de dozaj. Un studiu pe 65 de paciente cu cancer de sân avansat cărora li sa administrat doxifluridină li s-a prescris 30 g/zi de glutamină în trei doze divizate de câte 10 g fiecare sau un placebo timp de 8 zile consecutiv în fiecare interval dintre chimioterapie, care a fost administrat din zilele 1 până la 4. În acest caz, nu a existat nicio diferență statistică în ceea ce privește diarrea, durata și morbiditatea tumorii. 61 Interesant, un studiu efectuat pe pacienții cu transplant de măduvă osoasă a constatat că pacienții cu transplant alogen (cei care au primit măduvă osoasă de la un alt individ) nu au avut aceeași reducere benefică a durerii bucale pe care au experimentat-o pacienții cu transplant autolog (cei care și-au donat propria măduvă) atunci când au primit suport cu glutamina. Cu toate acestea, în lucrările menționate anterior, cantitățile de glutamina au fost mai mici decât cele utilizate în alte studii.

De asemenea, sa teoretizat că utilizarea metotrexatului la pacienții alogeni ar fi putut fi responsabilă pentru scăderea protecției. Cu toate acestea, la pacienții alogeni, supraviețuirea la 28 de zile a fost încă crescută.62 Un al treilea studiu multicentric pe 129 de pacienți nu a găsit nicio protecție împotriva diareei atunci când a fost utilizat în asociere cu radioterapia pelvină. Acești pacienți au primit 4 g de glutamina sau un placebo pe cale orală, care a fost, de asemenea, o doză semnificativ mai mică decât studiile mai de succes utilizate.63

Deși funcția intestinală este foarte compromisă de chimioterapie și radioterapie, funcția cardiacă este de asemenea afectată. Utilizarea terapiei cu doxorubicină pentru cancerul de sân este adesea limitată de modificările cardiace cardiomiopatice care deseori duc la insuficiență cardiacă congestivă. Un studiu pe șobolani a simulat tratamentul cu doxorubicină cu și fără suport de glutamină și a constatat că afectarea oxidativă a inimii a fost diminuată în grupul tratat cu glutamină, probabil ca rezultat al capacității glutaminei de a menține nivelurile de glutation din țesutul cardiac (vezi discuția ulterioară despre „Boala cardiacă").21

Cașexia

Cașexia legată de cancer este cauzată de o combinație diversă de descompunere accelerată a proteinelor și sinteza încetinită a proteinelor.64 A existat un interes considerabil pentru administrarea suplimentară de glutamină pacienților cu cancer, deoarece glutamina este absorbită de tumora în creștere și orice deficiență ulterioară de glutamină în gazdă poate provoca cașexia canceroasă.5

Un studiu pe animale a constatat că nivelurile de glutamină din plasmă și din mușchii scheletici au fost scăzute la șobolanii purtători de tumori, în timp ce producția de glutamină și conversia argininei în glutamină au crescut. La șobolanii suplimentați cu glutamină, nutriția parenterală totală a demonstrat o rată redusă de degradare a proteinelor din întregul corp în timpul chimioterapiei.5 Un studiu clinic al pacienților cu afecțiuni maligne solide în stadiul IV, care au avut o scădere în greutate de cel puțin 5%, au fost repartizați aleatoriu, în mod dublu-orb, fie unui amestec de control de aminoacizi neesențiali, fie unui tratament cu 14 g/zi de metabolit lexi-Șucină al glutaminei. metilbutirat (3 g/zi) și L-arginină (14 g/zi). În decurs de 4 săptămâni, pacienții suplimentați cu amestecul de glutamină au câștigat 0,95 ± 0,66 kg de masă corporală, în timp ce subiecții de control au pierdut 0,26 ± 0,78 kg în aceeași perioadă. Acest efect a continuat pe parcursul celor 24 de săptămâni, fără niciun efect negativ al tratamentului asupra incidenței efectelor adverse sau asupra măsurilor de calitate a vieții.64

Deoarece glutamina derivată din mușchiul scheletic este prinsă de tumoare, există o preocupare teoretică că suplimentarea cu glutamină la pacienții cu cancer ar putea încuraja creșterea tumorii. Cu toate acestea, un grup de cercetare a arătat că suplimentarea cu glutamină nu pare să îmbunătățească conținutul de ADN în celulele tumorale.5,65 În plus, unele studii de cultură de țesuturi au furnizat dovezi că glutamina ar putea chiar inhiba promovarea cancerului.66 Deși cercetările sunt necesare pentru a clarifica acest punct, având în vedere riscul imediat de mortalitate datorat pierderii de proteine la pacienții cu cancer, ar părea prudent să se administreze pacienților cu risc mai mare de deces imediat cu cahexie.

Virusul imunodeficienței umane

Pierderea masei celulare corporale și probleme gastrointestinale asociate medicamentelor apar adesea la pacienții cu infecție HIV. În aceste cazuri, capacitatea de supraviețuire a

pacientului poate fi afectată pe termen lung. Având în vedere rolul pe care îl joacă glutamina în pierderea cahexică a masei corporale (vezi secțiunea anterioară despre „Cașexie"), inversarea malabsorbției67 și protecția intestinului subțire68, deficitul de glutamină este un factor cauzal probabil în pierderea asociată HIV69.

Studiile clinice preliminare au sugerat îmbunătățiri la pacienții HIV pozitivi dozați la 8 g/zi în ceea ce privește permeabilitatea intestinală și absorbția intestinală. Autorii acestui studiu au sugerat corect că cel puțin 20 g/zi ar putea fi necesare pentru îmbunătățiri mai semnificative.70 Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe 26 de pacienți cu o scădere în greutate mai mare de 5% de la debutul bolii, a utilizat un regim de glutamină și antioxidanți, inclusiv 40 g/zi de glutamină în doze divizate sau 40 g de glicină pentru o săptămână placebo. Pe parcursul a 3 luni, grupul de glutamina/antioxidanți a câștigat 2,2 kg în greutate corporală (3,2%), în timp ce grupul de control a câștigat doar 0,3 kg (0,4%).

Grupul de glutamină-antioxidanți a câștigat 1,8 kg în masa celulară, în timp ce grupul de control a câștigat 0,4 kg. De remarcat, apa intracelulară a crescut în grupul glutamina-antioxidanți, dar nu și în grupul de control.71 Glutamina poate ajuta pacienții cu HIV să scadă severitatea diareei iatrogenice. Douăzeci și cinci de pacienți care sufereau de mai mult de o lună de diaree asociată cu nelfinavir au fost randomizați într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat pentru a primi L-glutamina la 30 g/zi sau un placebo timp de 10 zile. În acest studiu, L-glutamina a redus semnificativ severitatea diareei asociate cu nelfinavir și a produs o îmbunătățire a calității vieții în comparație cu placebo.72

Ulcere peptice

Sucul de varză, o sursă cheie de glutamina, a fost bine documentat ca având un succes remarcabil în tratarea ulcerului peptic. Un litru pe zi de suc proaspăt, luat în doze divizate, a dus la vindecarea totală a ulcerului în medie de numai 10 zile. Cercetările ulterioare au arătat că conținutul ridicat de glutamină al sucului este probabil responsabil pentru eficacitatea varzei în tratarea acestor ulcere. Într-un studiu clinic dublu-orb pe 57 de pacienți, 24 folosind 1,6 g/zi de glutamină și restul folosind terapie convențională (antiacide, antispastice, lapte și dietă blândă), glutamina sa dovedit a fi cel mai eficient tratament. Jumătate dintre pacienții cu glutamină au prezentat vindecare completă (conform analizei radiografice) în decurs de 2 săptămâni, iar 22 dintre cei 24 au prezentat o ușurare completă și vindecare în decurs de 4 săptămâni.22 Deși mecanismul acestor rezultate este necunoscut, autorii au postulat că se datorează rolului glutaminei în biosinteza anumitor fragmente mucoproteine hexozamină. Aceste fragmente pot stimula sinteza mucinei, ceea ce ar beneficia de pacienții cu ulcer peptic.

Arsuri severe

S-a demonstrat că nivelurile plasmatice de glutamină au scăzut profund după arsuri severe la adulți. Acest lucru poate explica cel puțin parțial imunitatea celulară afectată care se observă la pacienții cu arsuri. Victimele arsurilor cărora li s-a administrat glutamina au prezentat o reparație intestinală mai bună, o calitate mai bună a vindecării rănilor și o

spitalizare redusă. Într-un studiu, 48 de pacienți cu arsuri severe au fost împărțiți aleatoriu în două grupuri: un grup de control care a luat un placebo și un grup tratat cu glutamină care a primit 0,5 g de glutamină/kg greutate corporală/zi, ambele timp de 14 zile. După administrarea de glutamină timp de 14 zile, concentrația plasmatică de glutamină a fost semnificativ crescută în grupul cu glutamină comparativ cu grupul de control. În plus, la pacienții cu arsuri tratați cu glutamină s-au înregistrat o calitate mai mare a vindecării rănilor, precum și șederi mai scurte în spital.73

Într-un alt studiu, doza de L-glutamină la 0,6 g/kg pe zi nu a dus la un câștig imediat de proteine în întregul corp (un factor important în convalescența unui pacient ars) și a dus la o creștere nesemnificativă a glutaminei plasmatice.4 Cu toate acestea, acest studiu a măsurat doar primele 48 de ore, ceea ce ar fi putut să nu fi fost suficient timp pentru a arăta un beneficiu pe termen lung.

Un alt studiu pe 45 de adulți cu arsuri severe a constatat că cei randomizați pentru a primi glutamină enterală au experimentat o reducere a infecției sanguine cu un factor de trei, iar riscul de mortalitate a fost scăzut.74 O altă investigație a pacienților arși ale căror arsuri totale ale suprafeței corporale au variat între 50% și 80% și arsurile de gradul al treilea au variat de la 20% la 40% la cei care s-au ameliorat respirator. permeabilitate, a scăzut inițial nivelurile de endotoxine plasmatice și a redus spitalizarea.75

Sugari cu greutate mică la naștere

Sugarii cu o greutate la naștere mai mică de 1000 până la 1500 g pot fi deosebit de sensibili la epuizarea glutaminei, deoarece aportul nutrițional de glutamină este limitat în primele săptămâni după naștere. Acest lucru poate crește morbiditatea prin contribuția la problemele cu integritatea intestinală, precum și la suprimarea imunității.3 Un studiu pe 35 de nou-născuți prematuri bolnavi cu mai puțin de 1000 g au fost randomizați pentru a primi fie nutriție parenterală suplimentată cu glutamină, fie nutriție parenterală standard. Deși nu au existat diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește numărul de celule albe, numărul diferenţial de celule albe, azotul ureic din sânge, amoniacul plasmatic, lactat, piruvat, glutamină plasmatică sau glutamat, timpul median până la atingerea nutriţiei enterale complete a fost mai scurt în grupul cu glutamina (13 față de 21 de zile). Glutamina parenterală a fost bine tolerată și considerată sigură pentru acești nou-născuți prematuri.76

Cu toate acestea, alte studii au constatat că formula suplimentată cu glutamină la sugarii prematuri în creștere a fost complet metabolizată în intestin și nu a avut un efect vizibil asupra cineticii proteinelor și a azotului din întregul corp.77 Un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, cu sugari cu o greutate la naștere de 401 până la 1000 g, au fost administrați fie printr-o soluție de control, fie printr-o soluție nutritivă paronitrogenă. 120 de zile, deces sau externare din spital. Din cei 721 de sugari care au fost repartizați la suplimente cu glutamină, 370 (51%) au murit sau au dezvoltat sepsis cu debut tardiv, comparativ cu 343 din cei 712 sugari (48%) alocați controlului. Deși nu au fost observate efecte adverse ca urmare a administrării de glutamina, acest studiu a demonstrat că

glutamina nu a scăzut mortalitatea. Acest studiu și alții nu au găsit nicio reducere a incidenței sepsisului la acești pacienți tineri.78,79

Exerciții și ridicare de greutăți

Se consideră că glutamina are un efect anabolic asupra mușchilor scheletici. Având în vedere beneficiile asupra rezervelor de glutation, catabolismul proteinelor și integritatea intestinală, unii pasionați de glutamină cred că suplimentarea cu glutamină poate fi utilă și pentru exerciții fizice și antrenament de forță. Un mic studiu a sugerat că glutamina orală mărește eliberarea hormonului de creștere.15 Chiar și așa, studiile clinice care studiază glutamina ca amelioărtor a performanței la exerciții nu sunt încurajatoare.

Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat a avut șase bărbați antrenați pentru rezistență să ridice greutăți după ingestia de glutamină sau glicină la 0,3 g/kg greutate corporală sau un placebo. La o oră după ingestie, subiecții au efectuat patru seturi totale de exerciții până la insuficiență musculară momentană, inclusiv două seturi de prese pentru picioare la 200% din greutatea corporală și două seturi de presa pe bancă la 100% din greutatea corporală. În ciuda rolului posibil al glutaminei în exerciții fizice, nu au existat diferențe reale în numărul mediu de repetări maxime efectuate în exercițiile de presa pentru picioare sau pe bancă între aceste trei grupuri.80 Alte studii care utilizează 0,3 până la 0,9 g/kg greutate corporală nu au demonstrat, de asemenea, nicio modificare în performanța la exercițiu, compoziția corporală sau degradarea proteinelor musculare la adulții tineri sănătoși.81,82 boli și cei cu fiziologie compromisă în loc de indivizi normali, sănătoși.

Boli cardiace

Boala cardiacă este un stres recunoscut asupra fiziologiei sistemului gastrointestinal și imunitar. Studiile pe animale au susținut ideea că glutamina poate ajuta la recuperarea din ischemia cardiacă și poate ajuta inima să se recupereze după leziuni de reperfuzie.83,84 După cum sa menționat mai devreme, glutamina poate proteja inima de daune cauzate de regimurile de chimioterapie prin efectul său de reumplere cu glutation (vezi discuția anterioară despre „Chimioterapia și efectele secundare ale radiațiilor") la pacienții care suferă de boli gastrointestinale. Episoadele intestinale ischemice după bypass cardiac au fost de asemenea observate anterior.46,47 Cercetările pe animale au arătat că niveluri mai mari de glutamină plasmatică au prevenit, de asemenea, scăderea raportului dintre adenozin trifosfat și adenozin difosfat în țesutul miocardic.84

Din păcate, au fost făcute puține cercetări pentru a evalua utilizarea clinică a glutaminei în diferite situații cardiace. O investigație a pacienților cu angină cronică stabilă a primit o doză orală unică de 80 mg/kg de glutamină sau un placebo în mod dublu-orb, aleatoriu, cu 40 de minute înainte de un test de efort standard. Această doză unică de glutamină a crescut semnificativ concentrația plasmatică de glutamină de la 419 la 649 pmol/L. Mai mult, glutamina pare să încurajeze modificări pozitive ale depresiei ST pe ecocardiogramă.84 În mod clar, sunt necesare mai multe cercetări, dar având în vedere că boala cardiacă este

principalul motiv al mortalității, tratamentele naturale și sigure precum glutamina ar trebui explorate în continuare.

Alte Conditii

O serie de alte afecțiuni medicale, cum ar fi alcoolismul, pancreatita și leziunile cerebrale, vor afecta în continuare negativ sănătatea unui pacient care are deja nevoi de proteine și energie și este mai susceptibil la infecție. Deși sunt necesare mai multe studii, următoarele includ câteva condiții interesante nemenționate mai devreme.

La alcoolici, s-a dovedit că suplimentarea cu glutamină (1 g/zi) reduce consumul voluntar de alcool în studiile necontrolate pe oameni și studiile experimentale pe animale.85-88 În ciuda faptului că această cercetare are aproximativ 50 de ani, nu a existat niciodată o continuare a acestor studii preliminare. Acest lucru este regretabil, deoarece rezultatele au fost destul de promițătoare, găsind că glutamina este sigură și relativ ieftină. Legat de alcoolismul la mulți pacienți, persoanele cu pancreatită acută au beneficiat și de tratamentul parenteral cu glutamină, cu îmbunătățirea funcției imunitare, scăderea inflamației sistemice și o tendință spre spitalizare mai scurtă.

Într-un studiu interesant pe 20 de pacienți cu leziuni cerebrale, 10 subiecți au fost randomizați pentru a primi fie o dietă enterală timpurie, fie aceeași formulă cu glutamină și probiotice adăugate pentru un interval de 5 până la 14 zile. S-a constatat că rata infecției este de 100% în grupul de control, dar de numai 50% în grupul cu glutamina. Numărul mediu de infecții per pacient a fost semnificativ mai mare în grupul de control comparativ cu grupul de studiu. Cerințele de ședere și ventilație pentru îngrijiri critice au fost mai mult de jumătate în grupul de tratament (10 față de 22 de zile și, respectiv, 14 față de 7 zile). Interesant este că probioticele au fost folosite și în grupul de tratament. Această îmbunătățire sinergică a florei intestinale poate fi utilă pentru a spori beneficiile deja cunoscute ale glutaminei.89

P DOZARE

Doza orală minimă tipică de glutamină este de 100 mg de trei ori pe zi, deși metoda de administrare și doza efectivă efectivă ar trebui să fie specifice stării, ceea ce înseamnă că dozele sunt adesea mult mai mari. Următoarele puncte servesc drept ghid:

Arsuri severe: doza enterală pentru persoanele cu arsuri severe a fost de aproximativ 0,5 g/kg pe zi în majoritatea studiilor.

Prevenirea și tratarea efectelor secundare ale chimioterapiei implică următoarele:

Pacienții tratați cu 5-fluorouracil au primit până la 18 g/zi cu 5 zile înainte, apoi în timpul și 5 zile după tratament.

Chimioterapia în doze mari după transplant de celule stem: nutriție parenterală totală îmbogățită cu glutamina 20 g.26

Mucozită orală: 16 g amestecat cu 240 ml ser fiziologic normal și 30 ml se amestecă de patru ori pe zi.58

Radioterapia cancerului esofagian a fost administrată cu un supliment de glutamină oral adjuvant de succes de 30 g/zi timp de 4 săptămâni.5

Pacienții cu cașexie au fost testați cu doze de 14 g/zi combinate cu alți aminoacizi.64

Pacienți cu oncologie pediatrică: 0,65 g/kg s-a dovedit a fi o doză sigură de glutamină pentru a fi utilizată într-un studiu clinic la pacienții cu oncologie pediatrică.90

Copii cu diaree acută: s-a folosit cu succes 0,3 g/kg pe zi.51

Ulcere peptice: a băut 1 L pe zi în prize divizate sau 1,6 g/zi timp de 1 lună.23

Pacienții cu HIV: 30 până la 40 g/zi de glutamina pentru a preveni diareea asociată medicamentelor și pentru a îmbunătăți permeabilitatea intestinală71,72; administrarea concomitentă de antioxidanți ar putea fi de asemenea utilă.

Intervenții chirurgicale postabdominale: glutamina poate fi dizolvată în apă caldă și administrată oral sau prin sondă gastrică după operație la 30 g/zi timp de 7 zile.54

p TOXICITATE

Glutamina, chiar și în doze mari, nu are efecte secundare aparente și este bine tolerată.4,52 Glutamina este sintetizată din glutamat și amoniac, deșeu alcalin toxic. Dacă sângele este prea acid, glutamina poate fi descompusă în glutamat și amoniac, ceea ce va crește pH-ul sângelui. Nivelurile de glutamat din sânge pot crește ușor cu doze mari de administrare suplimentară de glutamină (aproximativ 15 g într-o singură doză), dar nu și cu doze moderate (de aproximativ 5 g într-o singură doză). Dozele mai mari pot contribui la nivelurile de glutamat și trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu boli neurodegenerative, cum ar fi scleroza laterală amiotrofică și scleroza multiplă.91 La un pacient oncologic pediatric, s-a constatat că o singură doză de 0,75/kg crește nivelul de amoniac din sânge la o limită inacceptabil de mare. În legătură cu aceasta, a fost dificil să se disperseze glutamina în mod adecvat la această doză, rezultând că suspensia a fost găsită neplăcută.

p INTERACȚII MEDICAMENTE

În tratamentul cancerului, glutamina nu pare să modifice eficacitatea medicamentelor pentru cancer, rata de recidivă sau progresia malignității.62 Unele studii pe animale au sugerat că suplimentarea cu glutamină ar putea chiar să crească preferabil retenția tumorală a metotrexat, crescând astfel fereastra terapeutică a acestui medicament. acid, lucrează pentru a bloca activitatea glutamatului din creier. Deoarece glutamina se poate transforma în glutamat, medicii ar trebui să fie precauți atunci când folosesc glutamina la pacienții care utilizează aceste medicamente.

REFERINȚE

van den Berg A, van Elburg RM, Twisk JW, et al. Nutriție enterală îmbogățită cu glutamină la sugarii cu greutate foarte mică la naștere. Proiectarea unui studiu controlat randomizat dublu-orb. BMC Pediatr. 2004;4:17.

Sheridan RL, Prelack K, Yu YM și colab. Glutamina enterală pe termen scurt nu mărește acumularea de proteine la copiii arși: un studiu cu izotopi stabili. Chirurgie. 2004;135:671-678.

Yoshida S, Kaibara A, Ishibashi N, et al. Suplimentarea cu glutamină la pacienții cu cancer. Nutriție. 2001;17:766-768.

Souba WW. Glutamina: un substrat cheie pentru patul splanhnic. Annu Rev Nutr. 1991;11:285-308.

Souba WW, Klimberg VS, Plumley DA,

et al. Rolul glutaminei în menținerea unui intestin sănătos și susținerea răspunsului metabolic la leziuni și infecții. J Surg Res. 1990;48:383-391.

Qin HL, Cui HG, Zhang CH și colab. Efectele glutaminei asupra structurii și funcției intestinului la șobolanii endotoxemici. China Natl J New Gastroenterol. 1996;2:69-72.

Sanatate PDR. L-glutamina. Disponibil online la http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/lgl_0125. shtml. Accesat 23.09.2004.

Carneiro-Filho BA, Bushen OY, Brito GA, et al. Analogii de glutamină ca terapie adjuvantă pentru diareea infecțioasă. Curr Infect Dis Rep. 2003;5:114-119.

Daniele B, Perrone F, Gallo C, et al. Glutamina orală în prevenirea toxicității intestinale induse de fluorouracil: un studiu dublu orb, controlat cu placebo, randomizat. Intestin. 2001;48:28-33.

Klimberg VS, Salloum RM, Kasper M,

et al. Glutamina orală accelerează vindecarea intestinului subțire și îmbunătățește rezultatul după radiația abdominală completă. Arch Surg. 1990;125:1040-1045.

Seth A, Basuroy S, Sheth P, et al. L-Glutamina ameliorează creșterea indusă de acetaldehidă a permeabilității paracelulare în monostratul de celule Caco-2. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2004;287:G510-G517.

Welbourne T, Claville W, Langford M. O încărcătură orală de glutamină îmbunătățește secreția de acid renal și funcția. Am J Clin Nutr. 1998;67:660-663.

Welbourne TC. Creşterea bicarbonatului plasmatic și a hormonului de creştere după o încărcare orală cu glutamină. Am J Clin Nutr. 1995;61:1058-1061.

Welbourne T, Weber M, Bank N. Efectul administrării glutaminei asupra excreției urinare de amoniu la subiecții normali și la pacienții cu boală renală. J Clin Invest. 1972;51:1852-1860.

Pan M, Meng Q, Choudry HA, et al. Stimularea absorbției intestinale a glutaminei în acidoza metabolică cronică. Chirurgie. 2004;136:127-134.

Souba WW. Glutamina: fiziologie, biochimie și nutriție în bolile critice. Austin, TX: Editura RG Landes; 1991.

Yu JC, Jiang ZM, Li DM. Glutamina: un precursor al glutationului și efectul acestuia asupra ficatului. World J Gastroenterol. 1999;5: 143-146.

Flaring UB, Rooyackers OE, Wernerman J, et al. Glutamina atenuează epuizarea post-traumatică a glutationului în mușchii umani. Clin Sci (Londra). 2003;104:275-282.

Cao Y, Kennedy R, Klimberg VS. Glutamina protejează împotriva cardiotoxicității induse de doxorubicină. J Surg Res. 1999;85: 178-182.

Harward TR, Coe D, Souba WW, et al. Glutamina păstrează nivelurile de glutation intestinal în timpul ischemiei/reperfuziei intestinale. J Surg Res. 1994;56:351-355.

May PE, Barber A, D'Olimpio JT, et al. Inversarea risipei cauzate de cancer folosind suplimente orale cu o combinație de beta-hidroxi-beta-metilbutirat, arginină și glutamina. Am J Surg. 2002;183:471-479.

Jensen GL, Miller RH, Talabika DG și colab. Un studiu dublu-orb, prospectiv, randomizat al hrănirii îmbogățite cu glutamină în comparație cu hrănirea standard pe bază de peptide la pacienții în stare critică. Am J Clin Nutr. 1996;64:615-621.

Hiscock N, Petersen EW, Krzywkowski K, și colab. Suplimentarea cu glutamină îmbunătățește și mai mult IL-6 plasmatic indus de efort. J Appl Physiol. 2003;95:145-148.

Piccirillo N, De Matteis S, Laurenti L, et al. Nutriție parenterală îmbogățită cu glutamină după transplantul autolog de celule stem din sângele periferic: efecte asupra reconstituirii imune și mucozitei. hematologică. 2003;88:192-200.

Noyer CM, Simon D, Borczuk A. Un studiu pilot dublu-orb controlat cu placebo al terapiei cu glutamină pentru permeabilitatea intestinală anormală la pacienții cu SIDA. Am J Gastroenterol. 1998;93: 972-975.

Buhner S, Reese I, Kuehl F, et al. Reacțiile pseudoalergice în urticaria cronică sunt asociate cu permeabilitatea gastroduodenală alterată. Alergie. 2004;59:1118-1123.

Danese S, Sans M, Fiocchi C. Boala inflamatorie intestinală: rolul factorilor de mediu. Autoimmun Rev. 2004;3:394-400.

Peeters M, Geypens B, Claus D, et al. Agruparea creșterii permeabilității intestinale subțiri în familiile cu boala Crohn. Gastroenterol. 1997;113: 802-807.

Puspok A, Oberhuber G, Wyatt J, et al. Permeabilitatea gastroduodenală în boala Crohn. Eur J Clin Invest. 1998;28:67-71.

Smecuol E, Bai JC, Vazquez H, et al. Permeabilitatea gastrointestinală în boala celiacă. Gastroenterol. 1997;112: 1129-1136.

Di Leo V, Venturi C, Baragiotta A, et al. Permeabilitatea gastroduodenală și intestinală în ciroza biliară primară. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;15:967-973.

Campillo B, Pernet P, Bories PN, et al. Permeabilitatea intestinală în ciroza hepatică: relație cu complicații septice severe. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999;11:755-759.

Catanoso M, Lo Gullo R, Giofre MR, et al. Permeabilitatea gastro-intestinală este crescută la pacienții cu scleroză sistemică limitată. Scand J Rheumatol. 2001;30:77-81.

Vaarala O. Sistemul imunitar intestinal și diabetul de tip 1. Ann NY Acad Sci. 2002;958:39-46.

Katz JP, Lichtenstein GR. Manifestări reumatologice ale bolilor gastro-intestinale. Gastroenterol Clin North Am. 1998;27:533-562.

Parke AL. Tulburări gastro-intestinale și boli reumatismale. Curr Opin Rheumatol. 1991;3:160-165.

Van Elburg RM, Uil JJ, van Aalderen WM, et al. Permeabilitatea intestinală în insuficiența pancreatică exocrină datorată fibrozei chistice sau pancreatitei cronice. Pediatr Res. 1996;39:985-991.

Keshavarzian A, Holmes EW, Patel M, et al. Intestinul permeabil în ciroza alcoolică: un posibil mecanism pentru afectarea ficatului indusă de alcool. Am J Gastroenterol. 1999;94:200-207.

Hijazi Z, Molla AM, Al-Habashi H, et al. Permeabilitatea intestinală este crescută în astmul bronșic. Arch Dis Copil. 2004;89:227-229.

Uil JJ, van Elburg RM, van Overbeek FM, et al. Implicații clinice ale testului de absorbție a zahărului: test de permeabilitate intestinală pentru evaluarea funcției barierei mucoasei. Scand J Gastroenterol Suppl. 1997;223:70-78.

Weber P, Brune T, Ganser G, et al. Simptome gastrointestinale și permeabilitate la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă. Clin Exp Rheumatol. 2003;21:657-662.

Deitch EA. Permeabilitatea intestinală este crescută la pacienții cu arsuri la scurt timp după leziune. Chirurgie. 1990;107:411-416.

Kiziltas S, Imeryuz N, Gurcan T, et al. Terapia cu corticosteroizi crește permeabilitatea gastroduodenală la zaharoză. Am J Gastroenterol. 1998;93:2420-2425.

Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, et al. Permeabilitatea intestinală, pH-ul intramucosului gastric și endotoxemie sistemică la pacienții supuși bypass-ului cardiopulmonar. JAMA.

1996;275:1007-1012.

Sinclair DG, Haslam PL, Quinlan GJ, et al. Efectul bypass-ului cardiopulmonar asupra permeabilității endoteliale intestinale și pulmonare. Piept. 1995;108:718-724.

Gotteland M, Araya M, Pizarro F și colab. Efectul expunerii acute la cupru asupra permeabilității gastrointestinale la voluntari sănătoși. Dig Dis Sci. 2001;46: 1909-1914.

Videm V, Svennevig JL, Fosse E, et al. Concentrațiile de endotoxine plasmatice în timpul intervenției chirurgicale cardiace pot fi legate de ateroscleroză. Perfuzie. 2000;15:421-426.

Brooks HW, White DG, Wagstaff AJ și colab. Evaluarea unei soluții de rehidratare orală care conține glutamină pentru tratamentul diareei vițelului folosind un model de Escherichia coli. Vet J. 1997;153:163-169.

Yalcin SS, Yurdakok K, Tezcan I, et al. Efectul suplimentelor cu glutamină asupra diareei, interleukinei-8 și imunoglobulinei A secretoare la copiii cu diaree acută. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;38:494-501.

Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, et al. Bacteriile lactice în tratamentul gastroenteritei acute cu rotavirus. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995;20:333-338.

Matarese LE, Seidner DL, Steiger E. Hormon de creștere, glutamină și dietă modificată pentru adaptarea intestinală. J Am Dieta Asoc. 2004;104:1265-1272.

Quan ZF, Yang C, Li N și colab. Efectul glutaminei asupra modificării permeabilității intestinale postoperatorii timpurii și a relației sale cu răspunsul inflamator sistemic. World J Gastroenterol. 2004;10:1992-1994.

Byrne TA, Morrissey TB, Nattakom TV și colab. Hormonul de creștere, glutamina și o dietă modificată îmbunătățesc absorbția nutrienților la pacienții cu sindrom de intestin scurt sever. J Parenter Enteral Nutr. 1995;19:296-302.

Wu GH, Wang H, Zhang YW și colab. Nutriția parenterală suplimentată cu glutamină previne leziunile de ischemie și perfuzie intestinală la șobolani. World J Gastroenterol. 2004;10:2592-2594.

Zhang WX, Zhou LF, Zhang L și colab. Efectele protectoare ale precondiționării glutaminei asupra leziunilor ischemie-reperfuzie la șobolani. Pancreat hepatobiliar Dis Int. 2011;10:78-82.

Huang EY, Leung SW, Wang CJ și colab. Glutamina orală pentru a atenua mucozita orală indusă de radiații: un studiu pilot randomizat. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;46:535-539.

Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Glutamina orală reduce durata și severitatea stomatitei după chimioterapia cancerului citotoxic. Cancer. 1998;83: 1433-1439.

Scheid C, Hermann K, Kremer G, et al. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat al glicil-glutamină-dipeptidei în nutriția parenterală a pacienților cu leucemie acută supuși chimioterapiei intensive. Nutriţie. 2004;20:249-254.

Bozzetti F, Biganzoli L, Gavazzi C, et al. Suplimentarea cu glutamină la pacienții cu cancer care primesc chimioterapie: un studiu randomizat dublu-orb. Nutriţie. 1997;13:748-751.

Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO și colab. Efectul unei doze mici de glutamină orală asupra stomatitei dureroase în timpul transplantului de măduvă osoasă. Transplant de măduvă osoasă. 1998;22:339-344.

Kozelsky TF, Meyers GE, Sloan JA. Grupul de tratare a cancerului din Centrul de Nord. Studiu dublu-orb de fază III al glutaminei versus placebo pentru prevenirea diareei acute la pacienții care primesc radioterapie pelvină. J Clin Oncol. 2003;21:1669-1674.

May PE, Barber A, D'Olimpio JT, et al. Inversarea risipei cauzate de cancer folosind suplimente orale cu o combinație de beta-hidroxi-beta-metilbutirat, arginină și glutamina. Am J Surg. 2002;183:471-479.

Klimberg VS, Souba WW, Salloum RM, et al. Dietele îmbogățite cu glutamină susțin metabolismul muscular al glutaminei fără a stimula creșterea tumorii. J Surg Res. 1990;48:319-323.

Kaufmann Y, Kornbluth J, Feng Z, et al. Efectul glutaminei asupra fazelor de inițiere și promovare a dezvoltării tumorii mamare induse de DMBA. J Parenter Enteral Nutr. 2003;27:411-418.

Dwyer JT. Suport nutrițional al pacienților HIV+. Henry Ford Hosp Med J. 1991;39:60-65.

Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ și colab. Glutamina profilactică protejează mucoasa intestinală de leziunile cauzate de radiații. Cancer. 1990;66:62-68.

Shabert JK, Wilmore DW. Deficitul de glutamină ca cauză a risipei virusului imunodeficienței umane. Ipoteze Med. 1996;46:252-256.

Noyer CM, Simon D, Borczuk A, et al. Un studiu pilot dublu-orb controlat cu placebo al terapiei cu glutamină pentru permeabilitatea intestinală anormală la pacienții cu SIDA. Am J Gastroenterol. 1998;93:972-975.

Shabert JK, Winslow C, Lacey JM și colab. Suplimentarea cu glutamină-antioxidanți crește masa celulelor corporale la pacienții cu SIDA cu pierdere în greutate: un studiu controlat randomizat, dublu-orb. Nutriţie. 1999;15:860-864.

Huffman FG, Walgren ME. Suplimentarea cu L-glutamină îmbunătățește diareea asociată cu nelfinavir la persoanele infectate cu HIV. Testele HIV Clin. 2003;4:324-329.

Peng X, Yan H, You Z și colab. Efectele suplimentării enterale cu granule de glutamină asupra funcției barierei mucoasei intestinale la pacienții cu arsuri severe. Arsuri. 2004;30:135-139.

Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, et al. Scăderea mortalității și a morbidității infecțioase la pacienții adulți cu arsuri cărora li se administrează suplimente enterale de glutamina: un studiu clinic prospectiv, controlat, randomizat. Crit Care Med. 2003;31:2444-2449.

Zhu M, Tang D, Zhao X și colab. Impactul glutaminei asupra permeabilității intestinale și prognosticul clinic asupra pacienților în vârstă supuși unei operații gastric-intestinale. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2000;22:425-427:[chineză].

Thompson SW, McClure BG, Tubman TR. Un studiu randomizat, controlat de glutamină parenterală la nou-născuți bolnavi, cu greutate foarte mică la naștere. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;37:550-553.

Parimi PS, Devapatla S, Gruca LL, et al. Efectul glutaminei enterale sau glicinei asupra cineticii azotului întregului corp la sugarii cu greutate foarte mică la naștere. Am J Clin Nutr. 2004;79:402-409.

Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ și colab. Institutul Naţional pentru Sănătatea Copilului și Dezvoltarea Umană Rețeaua de Cercetare Neonatală. Suplimentarea parenterală cu glutamină nu reduce riscul de mortalitate sau de sepsis cu debut tardiv la sugarii cu greutate extrem de mică la naștere. Pediatrie. 2004;113:1209-1215.

Vaughn P, Thomas P, Clark R și colab. Suplimentarea cu glutamină enterală și morbiditatea la sugarii cu greutate mică la naștere. J Pediatr. 2003;142:662-668.

Antonio J, Sanders MS, Kalman D și colab. Efectele ingestiei cu doze mari de glutamină asupra performanței de haltere. J Forță Cond. Rez. 2002;16:157-160.

Candow DG, Chilibeck PD, Burke DG,

et al. Efectul suplimentării cu glutamină combinat cu antrenamentul de rezistență la adulții tineri. Eur J Appl Physiol. 2001;86:142-149.

Haub MD, Potteiger JA, Nau KL, et al. Ingestia acută de L-glutamină nu îmbunătățește exercițiul de efort maxim. J Sports Med Phys Fitness. 1998;38:240-244.

Khogali SE, Harper AA, Lyall JA, et al. Efectele L-glutaminei asupra funcției cardiace post-ischemice: protecție și salvare. J Mol Cell Cardiol. 1998;30:819-827.

Khogali SE, Pringle SD, Weryk BV, et al. Este glutamina benefică în boala cardiacă ischemică? Nutriție. 2002;18:123-126.

Rogers LL, Pelton RB, Williams RJ. Consumul voluntar de alcool de către șobolani după administrarea de glutamină. J Biol Chem. 1955;214:503-506.

Rogers LL, Pelton RB. Glutamina în tratamentul alcoolismului; un raport preliminar. QJ Stud Alcool. 1957;18: 581-587.

Ravel JM, Felsing B, Lansford EM, et al. Inversarea toxicității alcoolului prin glutamină. J Biol Chem. 1955;214:497-501.

Rogers LL, Pelton RB, Williams RJ. Consumul voluntar de alcool de către șobolani după administrarea de glutamină. J Biol Chem. 1955;214:503-506.

Falcao de Arruda IS, de Aguilar- Nascimento JE. Beneficiile nutriției enterale timpurii cu glutamina și probiotice la pacienții cu leziuni cerebrale. Clin Sci (Londra). 2004;106:287-292.

Ward E, Picton S, Reid U, et al. Glutamina orală la pacienții oncologici pediatrici: un studiu de determinare a dozei. Eur J Clin Nutr. 2003;57:31-36.

Dharmananda S. Suplimente de aminoacizi I: glutamină cu referire la compusul înrudit Glutamat. Director, Institutul de Medicină Tradițională, Portland, Oregon. http://www.itmonline.org/arts/glutamine. htm. Accesat 07.04.2009.

Rubio IT, Cao Y, Hutchins LF, et al. Efectul glutaminei asupra eficacității și toxicității metotrexatului. Ann Surg. 1998;227:772-778.

Glycyrrhiza glabra (lemn dulce)

Michael T. Murray, ND

Glycyrrhiza glabra (familia: Leguminosae)

Denumiri comune: lemn dulce, gliciriză

P DESCRIERE GENERALĂ

Glycyrrhiza glabra este o plantă sau un subarbust peren, din zonă temperată, cu o înălțime de 3 până la 7 picioare, cu un portaltoi lung, cilindric, ramificat, flexibil și vizuit, cu alături. Părțile folosite sunt rădăcinile și rădăcinile uscate, care sunt colectate toamna.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Componenta activă majoră a rădăcinii de lemn dulce este saponin glicirizin triterpenoid (cunoscut și ca acid glicirizic sau acid glicirizinic; Figura 96-1), care se găsește de obicei în concentrații cuprinse între 6% și 10%. Se crede că flora intestinală hidrolizează glicirizina, producând molecula de aglicon (acid gliciretinic) și o porțiune de zahăr, ducând la absorbția ambelor.1

Un extract de lemn dulce procesat, lemn dulce deglicirrizinat (DGL), care este utilizat în tratamentul ulcerelor peptice și aftoase, este obținut prin îndepărtarea moleculei de glicirizină. Componentele active ale DGL sunt flavonoidele. Acești compuși au demonstrat o protecție impresionantă împotriva formării ulcerului indus chimic în studiile pe animale.2

Alți constituenți activi ai lemnului dulce includ izoflavonoide (de exemplu, izoflavonol, kumatakenin, licoricone, glabrol); calconi; cumarine (de exemplu, umbelliferona, herniarina); triterpenoide; și steroli, lignine, aminoacizi, amine, gume și uleiuri volatile.3

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Utilizarea medicinală a lemnului dulce atât în cultura occidentală, cât și în cea orientală datează de câteva mii de ani. A fost folosit în principal ca demulcent, expectorant, antitusiv și laxativ ușor. Lemnul dulce este unul dintre cele mai populare componente ale medicamentelor chinezești. Utilizările sale tradiționale includ tratarea ulcerelor peptice, astmului, faringitei, malariei, durerilor abdominale, insomniei și infecțiilor.3

p FARMACOLOGIE

Se știe că lemnul dulce prezintă multe acțiuni farmacologice, inclusiv următoarele3:

Estrogenic

Acțiune asemănătoare aldosteronului

Antiinflamator (acțiune asemănătoare cortizolului)

Antialergic

Antibacterian, antiviral și antitrichomonas

Antihepatotoxic

Anticonvulsiv

coleretic

Anticancer

Expectorant

Activități antitusive

Majoritatea acestor acțiuni sunt discutate individual ulterior. Deși o mare parte din farmacologie se concentrează pe glicirizină și acid gliciretinic, merită

FIGURA 96-1 Acid glicirizinic.

amintindu-ne că lemnul dulce are multe alte componente, cum ar fi flavonoidele, care pot avea efecte farmacologice semnificative.

Activitate estrogenică

Majoritatea plantelor în plante consideră în general că gliciriza prezintă acțiune alterativă asupra metabolismului estrogenului (adică, când nivelurile de estrogen sunt prea mari, inhibă acțiunea estrogenului, iar când estrogenii sunt prea scăzuti, potențează acțiunea estrogenului atunci când este utilizat în cantități mai mari). Acțiunea glicirizei se datorează conținutului său de izoflavone, deoarece multe structuri de izoflavone (de exemplu, daidzeina și genisteina din soia) sunt cunoscute ca posedă efect estrogenic. Activitatea estrogenică a izoflavonelor pare a fi mai semnificativă decât antagonismul estrogen al acidului gliciretinic.6 Interesant este că aceleași componente inhibă creșterea celulelor canceroase de sân.7

Activitatea pseudoaldosteronului

Ingestia pe termen lung a glicirizei în doze mari duce la un sindrom pseudoaldosteronism bine documentat (adică, hipertensiune arterială, hipokaliemie, retenție de sodiu și apă, activitate scăzută a reninei plasmatice și niveluri suprimate de aldosteron în urină și ser). la aproximativ 10 până la 14 g de plantă brută.9 Deși gliciriza posedă activitate mineralocorticoidă (aproximativ patru ordine de mărime mai mică decât aldosteronul) și se leagă de receptorii de aldosteron, este în mare măsură fără efect la animalele adrenalectomizate sau la pacienții cu insuficiență adrenocorticoidă severă. Prin urmare, se poate concluziona că efectele sale primare sunt în mare parte ca urmare a inhibării acidului gliciretinic în descompunerea aldosteronului în ficat.14 S-a demonstrat că glicirizina și acidul gliciretinic suprimă 5-^-reductaza, principala enzimă la om responsabilă de inactivarea cortizolului, progesteronului și progesteronului. Aceste efecte pot fi folosite în mod adecvat în tratamentul bolii Addison, o boală severă a insuficienței suprarenale.13

Activitate antiinflamatoare și antialergică

Gliciriza are o activitate antiinflamatoare și antialergică semnificativă.15,16 Deși atât glicirizina, cât și acidul gliciretinic se leagă de receptorii glucocorticoizi, iar o mare parte din activitatea antiinflamatoare a glicirizei a fost explicată prin „efectele sale asemănătoare cortizolului", multe dintre efectele glicirizantei contracarazează sau contracarază cortizolismul. la astfel de acțiuni ale cortizolului includ activarea triptofanoxigenazei, acumularea de glicogen hepatic, stimularea sintezei hepatice de colesterol, inhibarea atrofiei timusului și inhibarea sintezei și secreției hormonului adrenocorticotrop. Glicirizina, totuși, întărește inhibarea cortizolului asupra formării de anticorpi, a reacției la stres și a inflamației. Ca și efectul său mineralocorticoid, influența majoră a glicirizei asupra metabolismului glucocorticoizilor este probabil legată de suprimarea activității 5-^-reductazei, crescând astfel timpul de înjumătățire al cortizolului. Acidul gliciretinic poate crește și conversia cortizolului în cortizonul mai puternic.18

Efectul major asemănător cortizolului al glicirizei se referă la capacitatea sa de a inhiba fosfolipaza A2.19 Această enzimă este responsabilă de scindarea lipidelor din biomembrane pentru metabolismul eicosanoid. În plus față de acest efect, s-a dovedit, de asemenea, că glicirizina inhibă adenozin monofosfat fosfodiesteraza ciclică, crescând astfel nivelurile de adenozin monofosfat ciclic și formarea de prostaglandine de către macrofagele peritoneale activate de la șobolani. Fenomenul Shwartzman și anafilaxia Forssman și să fie un antidot împotriva multor toxine, inclusiv difterie, tetanos și tetrodotoxina.21,22

Glicirizina exercită efecte antitrombotice, dar nu potențează activitatea inhibitoare a antitrombinei III sau a cofactorului II de heparină față de trombină.23

Efecte imunostimulatoare și antivirale

S-a demonstrat că glicirizina și acidul gliciretinic induc interferonul.24 Inducerea interferonului duce la o activitate antivirală semnificativă, deoarece interferonii se leagă de suprafețele celulare, unde stimulează sinteza proteinelor intracelulare care blochează transcripția ADN-ului viral. Inducerea interferonului este, de asemenea, urmată de activarea macrofagelor și de creșterea activității celulelor natural killer.

S-a demonstrat că glicirizina inhibă în mod direct creșterea mai multor virusuri ADN și ARN în culturile celulare (vaccinia, Epstein-Barr, Herpes simplex, boala Newcastle, virusurile stomatitei veziculoase, coronavirusul asociat sindromului respirator acut sever [SARS] și HIV) și inactivează virusul herpes simplex 1 (HSV-1) Administrarea ireversibilă a virusului herpes simplex 1 (HSV-1) șoarecii cu encefalită herpetică și-au crescut rata de supraviețuire în medie de aproximativ 2,5 ori, în timp ce a redus replicarea HSV-1 în creier la 45,6% din martori. Alte componente de lemn-dulce au exercitat și efecte imunomodulatoare.30

Efecte anticancerigene

Componentele lemnului dulce exercită o gamă largă de efecte anticancerigene.31 Cele mai active par să fie flavonoidele și cumarinele. De exemplu, s-a demonstrat că izoliquiritigenina suprimă cancerul de colon la șoareci prin scăderea semnificativă atât a prostaglandinei E2, cât și a producției de oxid nitric în celulele macrofagelor de șoarece. carcinomul cu celule

renale și a prevenit leucocitopenia cauzată de administrarea de 5-fluorouracil.34 Un compus cumarinic, identificat ca licocumaronă, s-a dovedit a fi factorul în lemn dulce care induce apoptoza.35

Activitate antibacteriană

Extractele alcoolice de glicyrrhiza au manifestat activitate antimicrobiană in vitro împotriva Helicobacter pylori, Staphylococcus aureus (inclusiv tulpini rezistente la antibiotice), Streptococcus mutans, Mycobacterium smegmatis, Bacillus subtilis, S. pyogenes, Haemophilus influenzae, Moraisella Thessabica 3 și Cantarhal al 3 , Moraisella 3 . majoritatea efectelor antimicrobiene se datorează componentelor izoflavonoide, saponinele având un efect antibacterian mai mic.

Activitate antihepatotoxică

Acidul gliciretinic inhibă afectarea ficatului indusă de tetraclorura de carbon și galactozamină. Mecanismul de acțiune este prevenirea peroxidării lipidelor neenzimatice și inhibarea producției de radicali liberi prin acțiunea enzimatică a nicotina adenin difosfonucleotidei, redusă - citocrom P450 reductază pe CCl4.40

Efect de îmbunătățire a memoriei

Lemnul dulce poate exercita unele efecte de îmbunătățire a memoriei. Într-un studiu pe șoareci, s-a demonstrat că lemnul dulce îmbunătățește învățarea și memoria la șoareci, așa cum este determinat de paradigma de evitare pasivă și de labirint în plus. Mai mult, lemnul dulce a inversat semnificativ amnezia indusă de diazepam și scopolamină. Deși proprietățile antiinflamatorii și antioxidante pot contribui favorabil la efectul de îmbunătățire a memoriei, deoarece amnezia indusă de scopolamină a fost, de asemenea, inversată, este posibil ca efectul benefic asupra învățării și memoriei să se fi datorat facilitării transmiterii colinergice.41

Activitate antinefritică

Glabridin, un izoflavan izolat din G. glabra, a îmbunătățit excreția urinară de proteine, colesterolul total, creatinina serică și nivelurile de azot ureic din sânge după administrarea sa orală la șoareci cu boală glomerulară.42

P APLICAȚII CLINICE

Lemnul dulce este o componentă a mai multor formule tradiționale din plante chinezești și japoneze decât orice altă plantă. Deși extrem de diverse din punct de vedere farmacologic, aplicațiile clinice actuale ale lemnului dulce pot fi împărțite în patru categorii principale:

Utilizarea DGL

Utilizarea preparatelor orale din lemn dulce care conţin glicirizină

Utilizarea uleiului flavonoid de lemn dulce (LFO)

Utilizarea preparatelor topice care conțin acid gliciretinic

Utilizarea cheie a DGL este în afecțiunile ulcerative ale tractului gastrointestinal (de exemplu, ulcere peptice, afte, boli inflamatorii intestinale), în timp ce utilizările cheie ale lemnului dulce oral care conține glicirizin includ infecții virale (de exemplu, răceală comună, HIV și SIDA, hepatită virală); sindrom premenstrual (PMS) și menopauză; porfirie acută intermitentă; boala Addison; inflamație; sindromul X; și ca îndulcitor. Preparatele topice care conțin acid gliciretinic pot fi utilizate în eczeme, psoriazis, herpes și melasmă.

p LEGEMUL DEGLICIRIZINAT

Deși acidul gliciretinic a fost primul medicament dovedit că promovează vindecarea ulcerului gastric și duodenal43, majoritatea medicilor care folosesc lemn dulce în tratamentul ulcerului peptic folosesc acum DGL. DGL s-a dovedit de fapt a fi mai eficient decât acidul gliciretinic, fără efecte secundare.44

Modul de acțiune al DGL este diferit de cel al medicamentelor actuale, cum ar fi antiacidele și antagoniștii receptorilor H2, care se concentrează pe reducerea acidității gastrice. Deși eficiente, aceste tratamente pot fi costisitoare, prezintă un anumit risc de toxicitate, perturbă procesele digestive normale și pot modifica structura și funcția celulelor care căptușesc tractul digestiv. Cel din urmă factor este doar unul dintre motivele pentru care ulcerul peptic se dezvoltă din nou dacă se utilizează antiacide, cimetidină, ranitidină și medicamente similare.

În loc să inhibe eliberarea acidului, DGL stimulează mecanismele normale de apărare care previn formarea ulcerului și stimulează vindecarea membranelor mucoase deteriorate. Mai exact, DGL crește următoarele45,46:

Alimentarea cu sânge a mucoasei deteriorate

Numărul de celule producătoare de mucus care protejează membranele mucoase

Cantitatea de mucus pe care o produc celulele

Durata de viață a celulei intestinale

În plus, mai multe componente flavonoide ale G. glabra au demonstrat activitate semnificativă împotriva H. pylori, inclusiv tulpini rezistente la antibiotice.38

Ulcere gastrice

Numeroase studii clinice de-a lungul anilor au descoperit că DGL este un compus antiulcer eficient. DGL sa dovedit a fi extrem de eficient în tratamentul ulcerului gastric.47-51 Într-un studiu, 33 de pacienți cu ulcer gastric au fost tratați fie cu DGL (760 mg, de trei ori pe zi), fie cu placebo timp de 1 lună.50 A existat o reducere semnificativ mai mare a dimensiunii ulcerului în grupul DGL (78%) decât în grupul placebo (34%). Vindecarea completă a avut loc la 44% dintre cei care au primit DGL, dar numai la 6% din grupul placebo.

În mai multe studii comparative directe, DGL s-a dovedit a fi mai eficient decât cimetidina (Tagamet), ranitidina (Zantac) sau antiacidele atât în tratamentul pe termen scurt, cât și în terapia de întreținere a ulcerului peptic.

Studiile ulterioare au arătat că DGL este la fel de eficient ca Tagamet și Zantac atât pentru tratamentul pe termen scurt, cât și pentru terapia de întreținere a ulcerului gastric.47'49 De exemplu, într-o comparație directă cu Tagamet, 100 de pacienți au primit fie DGL (760 mg, de trei ori pe zi, între mese), fie Tagamet (200 mg, de trei ori pe zi, de trei ori la culcare). ulcerele vindecate după 6 și 12 săptămâni au fost similare în ambele grupuri. Deși Tagamet este asociat cu o anumită toxicitate, DGL este extrem de sigur de utilizat.

Ulcerele gastrice sunt adesea rezultatul consumului de alcool, aspirina sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, cofeina și alți factori care scad integritatea mucoasei gastrice. Deoarece în studiile pe oameni s-a demonstrat că DGL reduce sângerarea gastrică cauzată de aspirină, DGL este puternic indicat pentru prevenirea ulcerului gastric la pacienții care necesită tratament pe termen lung cu medicamente ulcerogene, cum ar fi aspirina, agenți antiinflamatori nesteroidieni și corticosteroizi.51

Ulcere duodenale

DGL este eficient și în ulcerele duodenale. Acest lucru este poate cel mai bine ilustrat de un studiu la pacienții cu ulcer duodenal sever: 40 de pacienți cu ulcer duodenal cronic de 4 până la 12 ani și mai mult de șase recăderi în anul precedent au fost tratați cu DGL53. Jumătate dintre pacienți au primit 3 g/zi de DGL timp de 8 săptămâni; cealaltă jumătate a primit 4,5 g/zi timp de 16 săptămâni. Toți cei 40 de pacienți au prezentat o îmbunătățire substanțială, de obicei în decurs de 5 până la 7 zile, și niciunul nu a necesitat intervenție chirurgicală pe parcursul unui an de urmărire. Deși ambele doze au fost eficiente, doza mai mare a fost semnificativ mai eficientă decât doza mai mică.

Într-un alt studiu mai recent, efectul terapeutic al DGL a fost comparat cu cel al antiacidelor sau al cimetidinei la 874 de pacienți cu ulcer duodenal cronic confirmat.52 Nouăzeci și unu la sută din toate ulcerele s-au vindecat în decurs de 12 săptămâni; nu a existat nicio diferență semnificativă în rata de vindecare în grupuri. Cu toate acestea, au existat mai puține recăderi în grupul DGL (8,2%) decât la cei care au primit cimetidină (12,9%) sau antiacide (16,4%). Aceste rezultate, împreună cu efectele protectoare ale DGL, sugerează că DGL este un tratament superior al ulcerului duodenal.

Ulcere aftoase

Stomatita aftoasă recurentă (afte) este o problemă frecventă. DGL poate fi eficient în promovarea vindecării. Într-un studiu, 20 de pacienți au fost instruiți să utilizeze o soluție de DGL ca apă de gură (200 mg DGL sub formă de pulbere dizolvată în 200 ml apă caldă) de patru ori pe zi. DGL sub formă de tabletă poate produce rezultate și mai bune.

PREPARATE ORALE DE LEGUM LUMEL CARE CONȚIN GLICIRRIZINĂ

Cea mai populară utilizare a preparatelor orale din lemn dulce care conțin glicirizină este în tratamentul bolilor virale, în special al răcelii comune. Lemnul dulce a fost folosit de mult timp în această aplicație. Această utilizare istorică este justificată de efectele sale de îmbunătățire a sistemului imunitar și antivirale. În plus, s-a demonstrat că componentele din lemn dulce exercită acțiune antibacteriană împotriva agenților patogeni comuni 5. pyogenes, Haemophilus influenzae și Moraxella catarrhalis.55

O altă utilizare populară a lemnului dulce este în tratamentul problemelor ginecologice, în primul rând PMS și menopauză. În ceea ce privește PMS, deoarece glicirizina și acidul gliciretinic posedă efecte antiestrogenice și suprimă descompunerea progesteronului, administrarea de lemn dulce cu 2 săptămâni înainte de debutul menstruației (faza luteală mijlocie) poate ajuta la reducerea simptomatologiei PMS. Studiile clinice au arătat că administrarea de combinații de plante conținând lemn dulce a fost utilă în dismenoree.56 Izoflavonele din glicirizăau arătat o capacitate de a inhiba recaptarea serotoninei și, prin urmare, ar putea prezenta și unele efecte antidepresive în sindromul premenstrual.57

Virusul imunodeficienței umane și sindromul imunodeficienței dobândite

Preparatele care conțin glicirizină sunt promițătoare în tratamentul bolilor legate de HIV, inclusiv SIDA. Deși o mare parte din cercetări au vizat administrarea intravenoasă, această cale de administrare ar putea să nu fie necesară, deoarece glicirizina și acidul gliciretinic sunt ușor absorbite pe cale orală și sunt bine tolerate. Acest lucru a fost cel mai evident într-un studiu recent dublu-orb privind eficacitatea clinică a glicirizinei prin administrarea orală pe termen lung la 16 pacienți hemofili cu dovezi de infecție HIV.58 Pacienții au primit doze zilnice de 150 până la 225 mg de glicirizină timp de 3 până la 7 ani.

Au fost monitorizate numărul de limfocite T helper și totale, alți parametri ai sistemului imunitar și nivelurile de glicirizine și acid gliciretinic din sânge. Rezultatele au indicat că glicirizina administrată oral a fost transformată în acid gliciretinic, care a fost detectat în seruri, fără a manifesta efecte secundare. Niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat glicirizină nu a avut progresie a anomaliilor imunologice sau dezvoltare la SIDA. În schimb, grupul care nu a primit acid gliciretinic a prezentat scăderi ale numărului de celule T helper și totale și ale nivelurilor de anticorpi. Doi dintre cei 16 pacienți din grupul de control au dezvoltat SIDA.

Într-un alt studiu, 10 pacienți HIV pozitivi fără SIDA au luat 150 până la 225 mg/zi de glicirizină.59 După 1 până la 2 ani, niciunul nu a dezvoltat simptome asociate cu SIDA sau cu complexul asociat SIDA, în timp ce 1 din 10 pacienți dintr-un grup de control potrivit a dezvoltat complex legat de SIDA, iar 2 au progresat sub formă de SIDA.

Rezultatul glicirizinei la pacienții cu HIV și SIDA este o îmbunătățire aproape imediată a funcției imunitare. Într-un studiu, nouă pacienți HIV pozitivi fără simptome au primit 200 până la 800 mg/zi de glicirizină intravenos. După 8 săptămâni, grupurile au crescut celulele T-helper, au îmbunătățit raporturile helper/supresor și au îmbunătățit funcția hepatică.60

Într-un alt studiu, șase pacienți cu SIDA au primit intravenos 400 până la 1600 mg/zi de glicirizină.61 După 30 de zile, cinci dintre cei șase au prezentat o reducere sau dispariție a antigenului P24, ceea ce indică o boală activă. Rezultatele acestor studii și ale altora la pacienții cu HIV și SIDA sunt încurajatoare.

hepatită

Unele studii ale pacienților cu HIV au folosit un produs care conține glicirizină intravenoasă, Stronger Neo-Minophagen C (SNMC), constând din 0,2% glicirizină, 0,1% cisteină și 2,0% glicină în soluție salină fiziologică. Acest produs este utilizat în Japonia în principal pentru tratamentul hepatitei. Celelalte componente, glicina și cisteina, par să moduleze acțiunile glicirizinei. S-a demonstrat că glicina previne efectele aldosteronului ale glicirizinei, în timp ce cisteina ajută ficatul în reacțiile de detoxifiere.

Pe lângă SIDA, SNMC a demonstrat rezultate benefice în tratarea hepatitei cronice B și C, adesea infecții dificil de curățat pentru organism.22,62'64 Mai exact, s-a demonstrat că SNMC îmbunătățește funcția hepatică și scad nivelurile de enzime hepatice. Terapia cu glicirizină pare deosebit de utilă la pacienții cu hepatită cronică C care nu răspund la interferon și la cei care nu pot fi tratați cu acesta din diverse motive.

Porfirie acută intermitentă

Această tulburare a biosintezei hemului se caracterizează prin atacuri recurente de disfuncție neurologică și psihiatrică. Simptomele includ următoarele:

Plângeri abdominale de greață, vărsături și dureri colici, uneori suficient de severe pentru a se prezenta ca un abdomen acut, fără febră sau leucocitoză

Semne și simptome neurologice variabile (de exemplu, parestezie, hipestezie, durere nevritică, căderea încheieturii mâinii sau a piciorului, pierderea reflexelor tendinoase profunde)

Tulburări mentale și emoționale variabile, de obicei neliniște, dezorientare și halucinații vizuale (observate la o treime dintre pacienți)

Deoarece se știe că estrogenii exacerbează sau induc porfiria acută intermitentă (AIP), este foarte posibil ca unele dintre așa-numitele simptome PMS să fie exacerbări ale AIP din cauza creșterii estrogenului la mijlocul ciclului.

Un deficit parțial (50%) de uroporfirinogen I sintază are ca rezultat creșterea inductibilității acidului aminolevulinic sintaza de către medicamente și substanțe chimice străine și de metaboliții steroizi 5-Ș-reductaze (inductori potenți ai acidului aminolevulinic sintaza). AIP este, de asemenea, asociat cu o deficiență marcată a activității 5-a-reductazei, ceea ce duce la creșterea activității 5-Ș-reductazei.65 S-a demonstrat că acidul gliciretinic și glicirizina reduc semnificativ 5-Ș-reductazei în timp ce cresc 5-a-reductazei.66 (Plombul crește, de asemenea, 5-Ș-reductaza.

activitate, rezultând o imagine de prezentare similară cu AIP.66 Toxicitatea cronică sau acută a plumbului trebuie exclusă la acești pacienți.)

Obezitatea și sindromul metabolic

Preparatele care conțin acid gliciretinic pot fi eficiente în reducerea diferitelor probleme legate de sindromul X sau sindromul metabolic. De exemplu, într-un studiu preliminar, 15 subiecți cu greutate normală (7 bărbați, între 22 și 26 de ani și 8 femei, între 21 și 26 de ani), care au consumat timp de 2 luni 3,5 g/zi dintr-un preparat comercial de lemn dulce care conținea acid gliciretinic, au avut o greutate corporală redusă de 1,2% la femei, iar această pierdere în greutate ar fi putut fi de 1,28% la bărbați și la femei. mediată nu numai prin suprimarea activității reninei și a nivelurilor de aldosteron prin inhibarea 11-Ş-hidroxisteroid dehidrogenazei, ci și prin îmbunătățirea controlului glicemiei - un obiectiv cheie în sindromul X.68-701

Într-un alt studiu, suplimentarea unui extract de rădăcină de lemn dulce la pacienții cu hipercolesterolemie moderată timp de 1 lună a redus susceptibilitatea plasmatică la oxidare (cu 19%). De asemenea, a crescut rezistența lipoproteinelor cu densitate joasă a plasmei împotriva a trei modificări aterogene majore: oxidare (cu 55%), agregare (cu 28%) și retenție (cu 25%). A redus nivelul de colesterol plasmatic (cu 5%), care s-a datorat unei reduceri de 9% a nivelurilor plasmatice de colesterol din lipoproteinele cu densitate joasă, și a redus (cu 14%) nivelurile de trigliceride plasmatice. Suplimentarea cu extract de lemn dulce a redus, de asemenea, tensiunea arterială sistolica cu 10%.71

Boala Addison

După cum este descris în „Activitatea pseudoaldosteronului”, lemnul dulce exercită un efect asemănător aldosteronului, care este util în tratarea bolii Addison.

Inflamaţie

Practic, orice afecțiune inflamatorie sau alergică poate fi redusă de lemn dulce prin mecanismele discutate mai devreme în secțiunea „Farmacologie”. Din punct de vedere istoric, lemnul dulce a fost folosit cu succes pentru tratarea astmului și a altor afecțiuni atopice.3,15

S-a demonstrat că lemnul dulce îmbunătățește acțiunea corticosteroizilor precum prednison și prednisolon, precum și nivelurile propriilor corticosteroizi din organism.72,73 Într-un studiu, șase subiecți au primit o doză intravenoasă de prednisolon cu sau fără 200 mg glicirizină. S-a constatat că glicirizina crește semnificativ concentrația de prednisolon total și liber prin inhibarea defalcării acestuia. În plus, efectele prednisolonului păreau a fi potențate de glicirizină.73

O aplicație interesantă prezentată cu rezultate clinice pozitive într-un studiu dublu-orb a fost reducerea durerii în gât postoperatorie.74 Patruzeci de adulți care au suferit o laminectomie lombară electivă au fost randomizați în două grupuri de câte 20 de pacienți

fiecare. Un grup a primit apă (Grupa C); celălalt a primit 0,5 g lemn dulce în apă (Grupa L). Ambele grupuri au făcut gargara cu 5 minute înainte de anestezie. Incidența și severitatea durerii în gât postoperatorii, precum și tusea postextubare au fost reduse pentru toate momentele în grupul cu lemn dulce, comparativ cu grupul cu apă în repaus și la înghițire. Tusea postextubare a fost redusă în grupul L comparativ cu grupul C (P <0,05). Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește efectele secundare între grupuri (P > 0,05).

Agent de îndulcire

Deoarece glicirizina este de 50 până la 100 de ori mai dulce decât zaharoza, lemnul dulce poate fi folosit ca îndulcitor sau agent de aromatizare pentru a masca gustul amar al altor medicamente.3

TABELUL 96-1 Greutatea și masa corporală în comparație cu valoarea inițială după flavonoid din lemn dulce

Tratament cu ulei

p ULEI FLAVONOID DE DOMĂLĂ

LFO este promițător ca agent antiobezitate și de slăbit. Este standardizat să conțină 30% polifenoli cu glabridină standardizată la 3%. Flavonoidele sunt extrase cu etanol și apoi solubilizate în ulei de trigliceride cu lanț mediu (prin urmare, 70% din LFO sunt trigliceride cu lanț mediu). Flavonoidele din lemn dulce extrase sunt compuși hidrofobi și practic lipsiți de compușii hidrofili glicirizină și acid glicirizinic (există mai puțin de 0,005% acid glicirizic în LFO).

LFO scade activitatea acetil coenzimei A carboxilază și a acizilor grași sintetazei, enzimele limitatoare de viteză din calea de sinteză a acizilor grași, în timp ce crește activitatea enzimatică a acil coenzimei A dehidrogenazei, enzima limitatoare de viteză din calea oxidativă a acizilor grași. Se crede că aceste efecte sunt responsabile pentru reducerea grăsimii abdominale în studiile la animale și la oameni.75-78

Într-un studiu dublu-orb, 56 de bărbați și 28 de femei în postmenopauză, cu vârsta cuprinsă între 40 și 60 de ani, cu indici de masă corporală de 24 până la 30 kg/m2, au fost randomizați în 4 grupuri: grupul placebo a luat trei capsule placebo pe zi, grupul cu doză mică a luat o capsulă LFO și două placebo pe zi (grupul LFO cu două capsule pe zi, două capsule LFO/zi, un grup LFO/zi). zi (600 mg/zi LFO), iar grupul cu doze mari a luat trei capsule LFO pe zi (900 mg/zi LFO). Subiecții din grupul LFO de 900 mg au prezentat scăderi semnificative față de valoarea inițială a greutății corporale și a indicelui de masă corporală în comparație cu grupul placebo (Tabelul 96-1).78

Subiecții din toate cele 3 grupuri LFO, dar nu grupul placebo, au avut mase de grăsime corporală semnificativ mai mici comparativ cu valoarea inițială după 8 săptămâni de tratament. Scanările tomografice computerizate au arătat că masa de grăsime viscerală a

scăzut semnificativ în comparație cu valoarea inițială în grupul LFO de 900 mg (122,37 până la 113,02 cm2).

Un studiu de siguranță a demonstrat că LFO este sigur atunci când este administrat o dată pe zi până la 1200 mg/zi.79 Nu au existat modificări demne de remarcat clinic în parametrii hematologici sau biochimici înrudiți.

p APLICAȚII TIPICE

Eczeme și psoriazis

Acidul gliciretinic exercită un efect asemănător cu cel al hidrocortizonului local în tratamentul eczemelor, dermatitelor de contact și alergice și psoriazisului.80-84 În mai multe studii, acidul gliciretinic s-a dovedit a fi superior cortizonului topic, în special în cazurile cronice. De exemplu, într-un studiu cu pacienți cu eczemă, 93% dintre pacienții care au aplicat acid gliciretinic au demonstrat o îmbunătățire, comparativ cu 83% care au utilizat cortizon.85 Într-un alt studiu, un gel topic care conține acid gliciretinic 2% s-a dovedit a fi eficient pentru tratamentul dermatitei atopice și a fost mai eficient decât preparatele care conțin acid glicir reducând scorul de acid glicir1. eritem, edem și mâncărime pe parcursul a 2 săptămâni.80

Acidul gliciretinic poate fi, de asemenea, utilizat pentru a potența efectele hidrocortizonului aplicat local prin inhibarea

Ș-hidroxisteroid dehidrogenază, care catalizează conversia hidrocortizonului într-o formă inactivă.81,82 De asemenea, crește permeabilitatea steroizilor aplicați local. Într-un studiu, acidul gliciretinic într-o concentrație de 0,1% în gel a crescut de zece ori valoarea fluxului de diclofenac de sodiu în comparație cu un gel de control.83

Herpes Simplex

Studiile clinice au arătat că acidul gliciretinic local și derivații sunt destul de utile în reducerea timpului de vindecare și a durerii asociate cu herpes labial și herpes genital.86,87 După cum sa menționat anterior, glicirizina inactivează HSV-1 ireversibil și stimulează sinteza și eliberarea interferonului.25

Melasma

Două componente, glabrena și izoliquiritigenina, pot inhiba tirozinaza — o enzimă cheie în biosinteza melaninei.88 Tulburările dermatologice precum melasma, petele de vârstă și locurile de leziuni actinice apar din acumularea melasmei. Glabrene și izoliquiritigenina pot servi drept candidați pentru agenți de iluminare a pielii.

P DOZARE

Doza de lemn dulce pentru majoritatea aplicațiilor clinice se bazează pe conținutul de acid gliciretinic. Excepția este în tratamentul ulcerului peptic. În această aplicație, DGL este

preferat, deoarece produce rezultate la fel de eficiente în comparație cu acidul gliciretinic, dar nu are efecte secundare.

Pentru majoritatea scopurilor, scopul este de a atinge un nivel ridicat de acid gliciretinic în sânge fără a produce efecte secundare (discutate în „Toxicologie”). În general, următoarele doze de trei ori pe zi sunt sigure și eficiente în creșterea nivelului de acid gliciretinic:

Rădăcină pudră: 1 până la 2 g

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml

Extract solid (pulbere uscată) (4:1): 250 până la 500 mg

În tratamentul SIDA se recomandă produse sau extracte de acid gliciretinic pur sau standardizate pentru acidul gliciretinic. Toxicitatea poate deveni o problemă pentru pacienții care iau lemn dulce pentru orice perioadă mai mare de 1 lună (vezi „Toxicologie” și „Interacțiuni medicamentoase”).

Instrucțiuni de dozare pentru lemn dulce deglicirrizinat

Pentru a fi eficient în vindecarea ulcerului peptic, se pare că DGL trebuie să se amestece cu saliva. DGL poate promova eliberarea de compuși salivari, care stimulează creșterea și regenerarea celulelor stomacului și intestinale. DGL sub formă de capsule nu sa dovedit a fi eficace.89,90

Doza standard pentru DGL este de două până la patru comprimate masticabile de 380 mg între sau 20 de minute înainte de masă. Luarea DGL după mese este asociată cu rezultate slabe.91 DGL trebuie continuat timp de 8 până la 16 săptămâni, în funcție de răspuns.

Instrucțiuni de dozare pentru uleiul flavonoid de lemn dulce

Doza standard pentru LFO este de 900 mg/zi, de obicei administrată ca 300 mg de trei ori pe zi.

p TOXICOLOGIE

Principalele pericole ale administrării lemnului dulce se datorează efectelor asemănătoare aldosteronului ale acidului gliciretinic. Dacă sunt ingerate în mod regulat, rădăcina de lemn dulce (>3 g/zi timp de mai mult de 6 săptămâni) sau glicirizina (>100 mg/zi) pot provoca retenție de sodiu și apă, hipertensiune arterială și hipokaliemie. acid.18,82,95 Se sugerează monitorizarea tensiunii arteriale și a electroliților și creșterea aportului alimentar de potasiu, deoarece efectele pseudoaldosteronului pot fi destul de semnificative. Efectul maxim asupra tensiunii arteriale în cazul ingestiei pe termen lung se observă după 2 săptămâni de utilizare.96

Există o mare variație individuală în susceptibilitatea la efectele producătoare de simptome ale glicirizinei, în primul rând datorită diferențelor de farmacocinetică și conversiei la acidul gliciretinic mai puternic (de 100 până la 200 de ori mai activ în suprimarea 11-Ș-

hidroxisteroid-dehidrogenazei).97 frecvent la niveluri de peste 400 mg/zi.9 Cu toate acestea, unele persoane pot fi susceptibile la doze pe termen lung la niveluri chiar mai mici, mai ales dacă acidul gliciretinic mai puternic este disponibil sub formă liberă. Un studiu a determinat un nivel fără efect de acid gliciretinic ca 2 mg/kg, din care un aport zilnic acceptabil de 0,2 mg/kg greutate corporală poate fi extrapolat cu un factor de siguranță de 10. Acest lucru se traduce printr-un consum de 12 mg/zi de acid gliciretinic pentru o persoană cu o greutate corporală de 8860 kg9.

Prevenirea efectelor secundare ale glicirizinei poate fi posibilă prin respectarea unei diete bogate în potasiu și sărace în sodiu. Deși nu a fost efectuat niciun studiu oficial, s-a raportat că pacienții care consumă în mod normal alimente bogate în potasiu și restricționează aportul de sodiu, chiar și cei cu hipertensiune arterială și angină pectorală, nu au efecte secundare asemănătoare aldosteronului ale glicirizinei.99

Lemnul dulce probabil nu trebuie utilizat la pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială sau insuficiență renală sau la cei care utilizează în prezent preparate digitalice.

Preparatele din lemn dulce care conțin glicirizină pot reduce nivelul seric și salivar de testosteron la bărbați. Într-un studiu, bărbații care consumau echivalentul a 500 mg de glicirizină au experimentat o scădere cu 26% a nivelului seric de testosteron.100 Cu toate acestea, într-un alt studiu, nu a fost observat niciun efect semnificativ.101

Consumul de lemn dulce în timpul sarcinii este în general considerat sigur, cu excepția cazului în care hipertensiunea arterială devine o problemă. A existat un studiu detaliat privind consumul matern de glicirizină și modul în care acesta a afectat greutatea la naștere.102 Aportul de glicirizină a fost calculat din chestionare detaliate privind consumul de lemn dulce. Expunerea la glicirizină a fost grupată în trei niveluri: scăzută (<250 mg/săptămână), moderată (250 până la 499 mg/săptămână) și grea (>500 mg/săptămână). Greutatea la naștere și vârsta gestațională (din măsurători cu ultrasunete) au fost obținute din fișele spitalului. Bebelușii cu expunere puternică la glicirizină nu au fost semnificativ mai ușori la naștere, dar au fost semnificativ mai probabil să se nască mai devreme - 2,52 zile mai devreme. Nu s-au putut face alte asociații.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Nu au apărut rapoarte semnificative privind interacțiunile medicamentoase, deși din motive teoretice, componentele lemnului dulce au arătat interacțiuni considerabile cu diferite sisteme enzimatice. S-a demonstrat că extractul de rădăcină de lemn dulce și glabridina purificată inhibă P450 3A4, principalul medicament uman care metabolizează enzima P450, în moduri dependente de timp și concentrație, potențând astfel acțiunea multor medicamente.103 Aportul de glicirizină poate fi problematic pentru persoanele care utilizează digitalice, diuretice sau antihipertenice. De asemenea, persoanele care utilizează medicamente hipoglicemiante orale sau insulină trebuie să monitorizeze îndeaproape nivelul zahărului din sânge atunci când folosesc gliciriză.

Acidul gliciretinic poate reduce prevalența efectelor secundare legate de activitatea diuretică a spironolactonei. Într-un studiu efectuat pe 32 de femei cu sindrom ovarian polichistic, femeile care au primit 3,5 g de lemn dulce pe zi cu spironolactonă au eliminat simptomele legate de depleția de volum, iar activarea sistemului renină-aldosteron a fost semnificativ mai scăzută în timpul spironolactonei plus lemn-dulce decât cu spironolactonă în monoterapie. Prevalenţa metroragiei a fost şi ea mai mică cu terapia combinată.104

REFERINȚE

Hattori M, Sakamoto T, Kobashi K, et al. Metabolizarea glicirizinei de către flora intestinală umană. Planta Med. 1983;48:38-42.

Yamamoto K, Kakegawa H, Ueda H și colab. Acțiunile anti-ulcerogenice citoprotectoare gastrice ale hidroxicalconelor la șobolani. Planta Med. 1992;58:389-393.

Chandler RF. Lemn dulce, mai mult decât o aromă. Can Pharm J. 1985;118:421-424.

Kumagai A, Nishino K, Shimomura A, et al. Efectul glicirizinei asupra acțiunii estrogenului. Endocrinol Jpn. 1967;14:34-38.

Kraus S, Kaminskis A. Acțiunea antiestrogenică a acidului beta-gliciretinic. Exp Med Surg. 1969;27:411-420.

Tamir S, Eizenberg M, Somjen D și colab. Activitate asemănătoare estrogenului a glabrenei și a altor constituenți izolați din rădăcina de lemn dulce. J Steroid Biochem Mol Biol. 2001;78:291-298.

Maggiolini M, Statti G, Vivacqua A, et al. Activitățile estrogenice și antiproliferative ale izoliciritigeninei în celulele cancerului de sân MCF7. J Steroid Biochem Mol Biol. 2002;82:315-322.

Farese Jr RV, Biglieri EG, Shackleton CH, et al. Hiperminer indus de lemn dulce-alocorticoidism. N Engl J Med. 1991;325:1223-1227.

Stormer FC, Reistad R, Alexander J. Glycyrrhizic acid in liqource—evaluation of health hazard. Food Chem Toxicol. 1993;31:303-312.

Takeda R, Morimoto S, Uchida K, et al. Pseudoaldosteronism prelungit indus de glicirizină. Endocrinol Jpn. 1979;26:541-547.

Baron J. Efecte secundare ale carbenoxolonei. Acta Gastroenterol Belg. 1983;46: 469-484.

Epstein MT, Espiner EA, Donald RA și colab. Efectul consumului de lemn dulce asupra axei renină-angiotensină aldosteron la subiecții normali. BMJ. 1977;1:488-490.

Armanini D, Karbowiak I, Funder JW. Afinitatea derivaţilor de lemn dulce pentru receptorii mineralocorticoizi și glucocorticoizi. Clin Endocrinol (Oxf). 1983;19:609-612.

Tamura Y, Nishikawa T, Yamada K. Efectele acidului gliciretinic și derivații săi asupra delta 4-5 alfa- și 5 beta-reductază în ficatul de șobolan. Arzneimittel- forschung. 1979;29:647-649.

Kuroyanagi T, Saito M. Efectul prednisolonului și al glicirizinei asupra transferului pasiv al encefalomielitei alergice experimentale. Arerugi. 1966;15:67-74: [Japoneză].

Cyong J, Otsuka Y. Un studiu farmacologic al activității antiinflamatorii a plantelor chinezești. O recenzie. Acupunct Electrother Res. 1982;7:173-202.

Kumagai A, Nanaboshi M, Asanuma Y, et al. Efectele glicirizinei asupra acțiunii timolitice și imunosupresoare a cortizonului. Endocrinol Jpn. 1967;14:39-42.

Van Uum SH, Walker BR, Hermus AR, et al. Efectul acidului gliciretinic asupra activității 11 beta-hidroxisteroid dehidrogenazei la subiecții normotensivi și hipertensivi. Clin Sci (Colch). 2002;102:203-211.

Okimasa E, Moromizato Y, Watanabe S, et al. Inhibarea fosfolipazei A2 de către glicirizină, un medicament antiinflamator. Acta Med Okayama. 1983;37:385-391.

Amer MS, Mckinney GR, Akcasu A. Efectul acidului gliciretinic asupra sistemului nucleotidic ciclic al stomacului de șobolan. Biochem Pharmacol. 1974;23:3085-3092.

Ohuchi K, Kamada Y, Levine L, et al. Glicirizina inhibă producția de prostaglandine E2 de către macrofagele peritoneale activate de la șobolani. Prostaglandine Med. 1981;7:457-463.

Suzuki H, Ohta Y, Takino T și colab. Efectele glicirizinei asupra testelor biochimice la pacienții cu hepatită cronică - studiu dublu orb. Asian Med J. 1984;26: 423-438.

Mendes-Silva W, Assafim M, Ruta B,

et al. Efectul antitrombotic al glicirizinei, un inhibitor de trombină derivat din plante. Tromb Res. 2003;112:93-98.

Abe N, Ebina T, Ishida N. Inducerea interferonului de către glicirizină și acid gliciretinic la șoareci. Microbiol Immunol. 1982;26:535-539.

Pompei R, Pani A, Flore O, et al. Activitatea antivirală a acidului glicirizic. Experienta. 1980;36:304.

Lin JC. Mecanismul de acțiune al acidului glicirizic în inhibarea replicării virusului Epstein-Barr in vitro. Antiviral Res. 2003;59:41-47.

Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, et al. Glicirizină, o componentă activă a rădăcinilor de lemn dulce și replicarea coronavirusului asociat SARS. Lancet. 2003;361:2045-2046.

Sasaki H, Takei M, Kobayashi M și colab. Efectul glicirizinei, o componentă activă a rădăcinilor de lemn dulce, asupra replicării HIV în culturi de celule mononucleare din sângele periferic de la pacienți seropozitivi HIV. Patobiologie. 2003;70:229-236.

Sekizawa T, Yanagi K, Itoyama Y. Glycyrrhizin crește supraviețuirea șoarecilor cu encefalită herpes simplex. Acta Virol. 2001;45:51-54.

Barfod L, Kemp K, Hansen M, et al. Calconii din lemn dulce chinezesc inhibă proliferarea celulelor T și producerea de citokine. Int Imunofarmacol. 2002;2:545-555.

Wang ZY, Nixon DW. Lemn dulce și cancer. Nutr Cancer. 2001;39:1-11.

Takahashi T, Takasuka N, Iigo M, et al. Izoliciritigenina, un flavonoid din lemn dulce, reduce prostaglandina E2 și oxidul nitric, provoacă apoptoza și suprimă dezvoltarea focarelor aberante de criptă. Cancer Sci. 2004;95:448-453.

Kanazawa M, Satomi Y, Mizutani Y, et al. Izoliciritigenina inhibă creșterea cancerului de prostată. Eur Urol. 2003;43: 580-586.

Yamazaki S, Morita T, Endo H, et al. Izoliciritigenina suprimă metastazele pulmonare ale carcinomului cu celule renale de șoarece. Cancer Lett. 2002;183:23-30.

Watanabe M, Hayakawa S, Isemura M, et al. Identificarea licocumaronei ca o componentă care induce apoptoza în lemn dulce. Biol Pharm Bull. 2002;25: 1388-1390.

Mitscher L, Park Y, Clark D. Agenți antimicrobieni din plante superioare. Izoflavonoide antimicrobiene și substanțe înrudite din Glycyrrhiza glabra L. var. tipic. Produse J Nat. 1980;43: 259-269.

Fukai T, Marumo A, Kaitou K, et al. Activitatea antimicrobiană a flavonoidelor din lemn dulce împotriva Staphylococcus aureus rezistent la meticilină. Fitoterapia. 2002;73:536-539.

Fukai T, Marumo A, Kaitou K, et al. Flavonoide anti-Helicobacter pylori din extract de lemn dulce. Life Sci. 2002;71: 1449-1463.

Tsukiyama R, Katsura H, Tokuriki N și colab. Activitatea antibacteriană a licocalconei A împotriva bacteriilor care formează spori. Agenți antimicrobieni Chemother. 2002;46:1226-1230.

Kiso Y, Tohkin M, Hikino H, et al. Mecanismul activității antihepatotoxice a glicirizinei, I: Efect asupra generării de radicali liberi și a peroxidării lipidelor. Planta Medica. 1984;50:298-302.

Dhingra D, Parle M, Kulkarni SK. Activitatea de îmbunătățire a memoriei a Glycyrrhiza glabra la șoareci. J Etnofarmacol. 2004;91:361-365.

Fukai T, Satoh K, Nomura T, et al. Evaluarea preliminară a antinefritei și a activităților de captare radicală a glabridinei din Glycyrrhiza glabra. Fitoterapia. 2003;74:624-629.

Doll R, Hill I, Hutton C și colab. Studiu clinic al unui compus triterpenoid din lemn dulce în ulcerul gastric și duodenal. Lancet. 1962;2:793-796.

Wilson JA. O comparație între carbenoxolonă sodică și lemn dulce deglicirizată în tratamentul ulcerului gastric la pacientul ambulant. Br J Clin Pract. 1972;26:563-566.

Van Marle J, Aarsen PN, Lind A, et al. Lemn dulce glicirizinizat (DGL) și reînnoirea epiteliului stomacal de șobolan. Eur J Pharmacol. 1981;72:219-225.

Goso Y, Ogata Y, Ishihara K, et al. Efectele medicinei tradiționale pe bază de plante asupra mucinei gastrice împotriva leziunilor gastrice induse de etanol la șobolani. Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol. 1996;113:17-21.

Morgan AG, Pacsoo C, McAdam WA. Terapie de întreținere. O comparație de doi ani între tratamentul cu Caved-S și cimetidină în prevenirea ulcerului gastric simptomatic. Intestin. 1985;26:599-602.

Morgan AG, McAdam WA, Pacsoo C și colab. Comparație între cimetidină și Caved-S în tratamentul ulcerației gastrice și terapia de întreținere ulterioară. Intestin. 1982;23:545-551.

Glick L. Lemn dulce glicirrizinat pentru ulcer peptic. Lancet. 1982;2:817.

Turpie AG, Runcie J, Thomson TJ. Studiu clinic al lemnului dulce glicirizinizat în ulcerul gastric. Intestin. 1969;10:299-303.

Rees WD, Rhodes J, Wright JE, et al. Efectul lemnului dulce deglicirrizinat asupra leziunilor mucoasei gastrice de către aspirina. Scand J Gastroent. 1979;14:605-607.

Kassir ZA. Studiu controlat endoscopic a patru regimuri de medicamente în tratamentul ulcerației duodenale cronice. Ir Med J. 1985;78:153-156.

Tewari SN, Wilson AK. Lemn dulce glicirizat în ulcer duodenal. Practicant. 1973;210:820-823.

Das SK, Das V, Gulati AK, et al. Lemn dulce glicirizat în ulcere aftoase. J Assoc Physicians India. 1989;37:647.

Tanaka Y, Kikuzaki H, Fukuda S, et al. Compuși antibacterieni ai lemnului dulce împotriva agenților patogeni ai căilor respiratorii superioare. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2001;47:270-273.

Tanaka TA. Terapie nouă anti-dismenoree cu administrarea ciclică a două medicamente din plante japoneze. Clin Exp Obstet Gynecol. 2003;30:95-98.

Ofir R, Tamir S, Khatib S, et al. Inhibarea recaptarii serotoninei de catre constituentii lemnului dulce. J Mol Neurosci. 2003;20:135-140.

Ikegami N, Akatani K, Yamazaki S, et al. Efectul profilactic al administrării orale pe termen lung a glicirizinei asupra dezvoltării SIDA la pacienții asimptomatici. Int Conf SIDA. 1993;9:234 (rezumat).

Ikegami N, Akatani K, Yamazaki S, et al. Evaluarea clinică a glicirizinei la pacienții hemofili asimptomatici infectați cu HIV din Japonia. A cincea Conferință Internațională privind SIDA. Rezumat WBP

iunie 1989:298.

Mori K, Sakai H, Suzuki S, et al. Starea actuală în profilaxia și tratamentul pacienților infectați cu HIV cu hemofilie în Japonia. Rinsho Byhori. 1989;37:1200-1208: [Japoneză].

Hattori T, Ikematsu S, Koito A, et al. Dovezi preliminare pentru efectul inhibitor al glicirizinei asupra replicării HIV la pacienții cu SIDA. Antiviral Res. 1989;11:255-261.

Eisenburg J. Tratamentul hepatitei cronice B. Partea 2. Efectul acidului glicirizinic asupra evoluției bolii. Fortschr Med. 1992;110:395-398: [germană].

Acharya SK, Dasarathy S, Tandon A, și colab. Un studiu preliminar deschis asupra stimulatorului de interferon (SNMC) derivat din Glycyrrhiza glabra în tratamentul insuficienței hepatice subacute. Indian J Med Res. 1993;98:69-74.

Kumada H. Tratamentul pe termen lung al hepatitei cronice C cu glicirizin [neo-minofagen C mai puternic (SNMC)] pentru prevenirea cirozei hepatice și a carcinomului hepatocelular. Oncologie. 2002;62:94-100.

Anderson K, Bradlow H, Sassa S și colab. Studii în porfirie VII. Relația dintre metabolismul 5 alfa-reductor al hormonilor steroizi cu expresia clinică a defectului genetic în porfiria acută intermitentă. Am J Med. 1979;66:644-650.

Tomita T, Sato T, Saito K, et al. Efectele plumbului și arsenicului asupra formării de 5 steroizi beta-H. Toxicol Lett. 1979;3:291-297.

Armanini D, De Palo CB, Mattarello MJ, et al. Efectul lemnului dulce asupra reducerii masei de grăsime corporală la subiecții sănătoși. J Endocrinol Invest. 2003;26:646-650.

Kuroda M, Mimaki Y, Sashida Y, et al. Fenolici cu activitate de legare a ligandului PPAR-gamma obținuți din lemn dulce (rădăcini de Glycyrrhiza uralensis) și efecte de ameliorare ale glicirinei asupra șoarecilor KK-A(y) diabetici genetic. Bioorg Med Chem Lett. 2003;13:4267-4272.

Mae T, Kishida H, Nishiyama T, et al. Un extract etanolic de lemn dulce cu activitate de legare a receptorului-ligand gamma activat de proliferatorul peroxizomului afectează diabetul la șoarecii KK-Ay, obezitatea abdominală la șoarecii obezi C57BL induși de dietă și hipertensiunea la șobolanii hipertensivi spontan. J Nutr. 2003;133:3369-3377.

Armanini D, Fiore C, Mattarello MJ, et al. Istoricul efectelor endocrine ale lemnului dulce. Exp Clin Endocrinol Diabet. 2002;110:257-261.

Fuhrman B, Volkova N, Kaplan M, et al.

Efectele antiaterosclerotice ale suplimentării cu extract de lemn dulce la pacienții cu hipercolesterolemie: creșterea rezistenței LDL la modificările aterogene, scăderea nivelului lipidelor plasmatice și scăderea tensiunii arteriale sistolice. Nutriţie. 2002;18:268-273.

MacKenzie MA, Hoefnagels WH, Jansen RW, et al. Influența acidului gliciretinic asupra cortizolului și cortizonului plasmatic la tinerii voluntari sănătoși. J Clin Endocrinol Metab. 1990;70:1637-1643.

Chen MF, Shimada F, Kato H, et al.

Efectul glicirizinei asupra farmacocineticii prednisolonului după doze mici de hemisuccinat de prednisolon. Endocrinol Jpn. 1990;37:331-341.

Agarwal A, Gupta D, Yadav G, et al. O evaluare a eficacității gargarării cu lemn dulce pentru atenuarea durerii în gât postoperatorie:

un studiu prospectiv, randomizat, single-orb. Anesth Analg. 2009;109:77-81.

Honda K, Kamisoyama H, Tominaga Y, et al. Mecanismul molecular care stă la baza reducerii acumulării de grăsime abdominală de către uleiul de flavonoid de lemn dulce la șobolanii obezi induși de dieta bogată în grăsimi. Anim Sci J. 2009;80:562-569.

Kamisoyama H, Honda K, Tominaga Y, et al. Investigarea acțiunii anti-obezitate a uleiului flavonoid de lemn dulce la șobolanii obezi induși de dietă. Biosci Biotech- nol Biochim. 2008;72:3225-3231.

Aoki F, Honda S, Kishida H, et al. Suprimarea de către flavonoidele din lemn dulce a acumulării de grăsime abdominală și a creșterii în greutate corporală la șoarecii obezi C57BL/6J induși de dieta bogată în grăsimi. Biosci Biotechnol Biochim. 2007;71:206-214.

Tominaga Y, Nakagawa K, Mae T, et al. Uleiul flavonoid de lemn dulce reduce grăsimea corporală totală și grăsimea viscerală la subiecții supraponderali: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Obes Res Clin Prac. 2009;3:159-178.

Aoki F, Nakagawa K, Kitano M, et al. Siguranța clinică a uleiului flavonoid de lemn dulce (LFO) și farmacocinetica glabridinei la oamenii sănătoși. J Am Coll Nutr. 2007;26:209-218.

Saeedi M, Morteza-Semnani K, Ghoreishi MR. Tratamentul dermatitei atopice cu gel de lemn dulce. J Dermatolog Treat. 2003;14:153-157.

Teelucksingh S, Mackie AD, Burt D, et al. Potențarea activității hidrocortizonului în piele de către acidul gliciretinic. Lancet. 1990;335:1060-1063.

Sigurjonsdottir HA, Manhem K, Axelson M, et al. Subiecții cu hipertensiune arterială esențială sunt mai sensibili la inhibarea 11 beta-HSD de către lemn dulce. J Hum Hipertens. 2003;17:125-131.

Nokhodchi A, Nazemiyeh H, Ghafourian T și colab. Efectul glicirizinei asupra ratei de eliberare și a penetrării pielii a diclofenacului de sodiu din formulările topice. Farmaco. 2002;57:883-888.

Saeedi M, Morteza-Semnani K, Ghoreishi MR. Tratamentul dermatitei atopice cu gel de lemn dulce. J Dermatolog Treat. 2003;14:153-157.

Evans FQ. Utilizarea rațională a acidului gliciretinic în dermatologie. Br J Clin Pract. 1958;12:269-274.

Partridge M, Poswillo D. Carbenoxolonă sodică topică în managementul infecției cu herpes simplex. Br J Oral Maxillofac Surg. 1984;22:138-145.

Csonka GW, Tyrrell DA. Tratamentul herpesului genital cu creme de carbenoxolonă și cicloxolonă. Un studiu dublu orb, controlat cu placebo. Fr. J Vener Dis. 1984;60:178-181.

Nerya O, Vaya J, Musa R, et al. Glabrena și izoliquiritigenina ca inhibitori ai tirozinazei din rădăcinile de lemn dulce. J Agric Food Chim. 2003;51:1201-1207.

Bardhan KD, Cumberland DC, Dixon RA, et al. Studiu clinic al lemnului dulce glicirizinizat în ulcerul gastric. Intestin. 1978;19:779-782.

Proces multicentric. Tratamentul ulcerului duodenal cu lemn dulce redus cu acid glicirinină. BMJ. 1973;3:501-503.

Feldman H, Gilat T. A trial of deglycyr-rhizinated lemn dulce în tratamentul ulcerului duodenal. Intestin. 1971;12: 499-555.

Belhadj-Tahar H, Nassar B, Coulais Y, et al. Sindromul pseudo-aldosteronismului acut indus de lemn dulce. Terapie. 2003;58:375-378.

Lin SH, Yang SS, Chau T și colab. O cauză neobișnuită a paraliziei hipokaliemice: ingestia cronică de lemn dulce. Am J Med Sci. 2003;325:153-156.

Al-Qarawi AA, Abdel-Rahman HA, Ali BH, et al. Lemn dulce (Glycyrrhiza glabra) și axa suprarenal-rinichi-hipofizar la șobolani. Food Chem Toxicol. 2002;40:1525-1527.

Tanahashi T, Mune T, Morita H, et al. Acidul glicirizic suprimă expresia beta-hidroxisteroid dehidrogenazei de tip 2 11 in vivo. J Steroid Biochem Mol Biol. 2002;80:441-447.

Sigurjonsdottir HA, Franzson L, Manhem K, et al. Creşterea tensiunii arteriale indusă de lemn dulce: o relație liniară doză-răspuns. J Hum Hipertens. 2001;15:549-552.

Ploeger B, Mensinga T, Sips A, et al. Farmacocinetica acidului glicirizic evaluată prin modelare farmacocinetică bazată pe fiziologic. Drug Metab Rev. 2001;33:125-147.

Van Gelderen CE, Bijlsma JA, van Dokkum W, et al. Acid glicirizic: evaluarea nivelului fără efect. Hum Exp Toxicol. 2000;19:434-439.

Baron J, Nabarro J, Slater J, et al. Studii metabolice, rata de secreție de aldosteron și renina plasmatică după carbenoxolonă sodică ca biogastronă. BMJ. 1969;2:793-795.

Armanini D, Bonanni G, Mattarello MJ și colab. Consumul de lemn dulce și testosteronul seric la omul sănătos. Exp Clin Endocrinol Diabet. 2003;111:341-343.

Josephs RA, Guinn JS, Harper ML, et al. Consumul de lemn dulce și concentrațiile salivare de testosteron. Lancet. 2001;358:1613-1614.

Strandberg TE, Jarvenpaa AL, Vanhanen H, et al. Rezultatul nașterii în raport cu consumul de lemn dulce în timpul sarcinii. Am J Epidemiol. 2001;153:1085-1088.

Kent UM, Aviram M, Rosenblat M, et al. Glabridina izoflavană derivată din rădăcina de lemn dulce inhibă activitățile citocromului uman P450S 3A4, 2B6 și 2C9. Drug Metab Dispos. 2002;30:709-715.

Armanini D, Castello R, Scaroni C, et al. Tratamentul sindromului ovarului polichistic cu spironolactonă plus lemn dulce. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007;131:61-67.

Hydrastis canadensis (Goldenseal) și alte plante botanice care conţin berberină

Michael T. Murray, ND

Hydrastis canadensis (familia: Ranunculaceae)

Denumiri comune: sigiliu de aur, rădăcină galbenă, turmeric indian, rădăcină de ochi, rădăcină de icter Berberis vulgaris (familia: Berberidaceae)

Nume comun: arpaca

Berberis aquifolium (familia: Berberidaceae)

Denumiri comune: struguri din Oregon, mahona trasă

Coptis chinensis (familia: Ranunculaceae)

Nume comun: fir de aur

P INTRODUCERE

Plantele sigiliu de aur (Hydrastis canadensis), arpaș (Berberis vulgaris), struguri din Oregon (Berberis aquifolium) și fire de aur (Coptis chinensis) au indicații și efecte similare datorită conținutului lor ridicat de alcaloizi berberis. Alcaloidul principal de berberis, berberina, a fost studiat pe larg atât în medii experimentale, cât și clinice. Efectele sale farmacologice sunt revizuite mai târziu. Descrierea generală, istoricul și utilizarea populară, compoziția chimică și indicațiile clinice specifice pentru fiecare plantă sunt prezentate aici. Farmacologia acestor plante este discutată în primul rând în ceea ce privește activitatea berberinei.

p DESCRIERE GENERALĂ

Hydrastis canadensis

Goldenseal este originar din estul Americii de Nord și este cultivat în Oregon și Washington. Este o plantă perenă cu un rizom galben noduri din care iese o singură frunză și o tulpină păroasă erectă. La începutul primăverii, are două frunze rotunjite, cu cinci până la nouă lobi, aproape de vârf, care se termină cu o singură floare alb-verzuie. Părțile folosite sunt rizomul uscat și rădăcinile.1,2

Berberis vulgaris

Arpașul comun este un arbust spinos de foioase care poate atinge 16 ft în înălțime. Originar din Europa, a fost naturalizat în estul Americii de Nord. Părțile folosite sunt scoarțele tulpinii și rădăcinii.1,2

Berberis aquifolium

Strugurii din Oregon sunt un arbust ornamental veșnic verde, fără spin, cu înălțimea de 3 până la 7 ft. Este originară din Munții Stâncoși din Columbia Britanică până în California. Părțile folosite sunt rizomul și rădăcinile.1,2

Coptis chinensis

Goldthread este o plantă perenă originară din China. Părțile folosite sunt rizomii și rădăcina.3

p COMPOZIȚIA CHIMĂ

Structura chimică a berberinei este prezentată în Figura 97-1.

Hydrastis canadensis

Alcaloizii izolați din hydrastis includ următorii:

Hidrastină (1,5% până la 4%)

Berberină (0,5% până la 6%)

Berberastină (2% până la 3%)

Canadine

Candaline

Hidrastinina

Alți alcaloizi înrudiți

Alți constituenți includ meconina, acidul clorogenic, fitosterinele și rășinile.1,2

Berberis vulgaris

Arpacul conține mai mulți alcaloizi în rădăcini:

Jatrorizine

Berberina

berberubină

Berbamină

Bervulcine

Palmatină

Columbamină

Oxiacantină

De asemenea, conține acizi chelidonic, citric, malic și tartric.1,2

Berberis aquifolium

Strugurii din Oregon conțin alcaloizii berbamină, berberină, canadină, corypalmină, hidrastină, izocoridină, mahonină și oxiacantină. De asemenea, au fost raportate rășini și taninuri.1,2

Coptis chinensis

Rădăcina Goldthread conține berberină (5% până la 8%) și alți alcaloizi similari cu cei găsiți în sigiliu de aur.3

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Hydrastis canadensis

Originar din America de Nord, hydrastis a fost folosit pe scară largă de indienii americani ca medicament pe bază de plante și vopsea pentru îmbrăcăminte. Utilizarea sa medicinală s-a centrat pe capacitatea sa de a calma membranele mucoase ale tractului respirator, digestiv și genito-urinar în condiții inflamatorii induse de alergie sau infecție. Cherokee și alte triburi indiene foloseau hydrastis în afecțiuni ale ochiului și ale pielii.1,2

Berberis vulgaris

Această plantă este originară din cea mai mare parte a Europei. Specii similare se găsesc în Africa de Nord şi Asia. Utilizarea istorică a Barberry este ca agent antidiareic, tonic amar, antipiretic și antihemoragic.1,2

Berberis aquifolium

Utilizarea istorică și populară a strugurilor din Oregon este similară cu cea a hydrastis. În plus, strugurii din Oregon au fost folosiți în tratamentul afecțiunilor cronice ale pielii, cum ar fi acneea, psoriazisul și eczemele.1,2

Coptis chinensis

În China, firul de aur a fost folosit în sistemul medicinei tradiționale pentru a „scura focul”. A fost folosit în principal în condiții infecțioase, similar utilizării istorice a sigiliului de aur. Utilizările specifice au inclus febră, dizenterie, infecții gastrointestinale, furunculi, furunculi și infecții oculare.3

p FARMACOLOGIE

Se crede că valoarea medicinală a hydrastis, arpaş, rădăcină de struguri din Oregon și fir de aur se datorează conținutului lor ridicat de alcaloizi de izochinolină, dintre care berberina a fost cea mai studiată. Berberina demonstrează activitate antibiotică, imunostimulatoare, anticonvulsivă, sedativă, hipotensivă, uterotonă, coleretică și carminativă. Activitățile farmacologice ale berberinei susțin utilizarea istorică a ierburilor care conțin berberină.

Activitate antimicrobiană

Poate că cel mai celebru dintre efectele berberinei a fost activitatea sa antibiotică. Deși nu este la fel de puternică ca multe antibiotice prescrise, berberina prezintă un spectru larg de activitate antibiotică. Berberina a demonstrat activitate antimicrobiană împotriva bacteriilor, protozoarelor și ciupercilor, inclusiv următoarele 1-13:

Staphylococcus spp.

Streptococcus spp.

Chlamydia spp.

Corynebacterium diphtheriae

Escherichia coli

Salmonella typhi

Vibrio cholerae

Diplococcus pneumoniae

Pseudomonas spp.

Shigella dysenteriae

Entamoeba histolytica

Trichomonas vaginalis

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Treponema pallidum

Giardia lamblia

Leishmania donovani

Candida albicans

Acțiunea sa împotriva unora dintre acești agenți patogeni este de fapt mai puternică decât cea a antibioticelor prescrise în mod obișnuit pentru acești agenți patogeni. Acțiunea Berberinei în inhibarea Candidai, precum și a altor bacterii patogene, previne creșterea excesivă a drojdiei, care este un efect secundar comun al utilizării antibioticelor. Tabelul 97-1 enumeră sensibilitatea in vitro a diferitelor organisme la sulfatul de berberină.

Activitatea antimicrobiană a berberinei crește odată cu pH-ul în toate organismele studiate.5 La un pH de 8, activitatea sa antimicrobiană in vitro este de obicei de două până la patru ori mai mare decât este la pH 7, care la rândul său este de una până la patru ori mai mare decât la pH 6. Acest lucru sugerează că alcalinizarea își va îmbunătăți eficacitatea clinică, în special în tratamentul infecțiilor tractului urinar.

TABELUL 97-1 Sensibilitatea in vitro a microorganismelor la sulfatul de berberină

*Concentrație minimă care inhibă total creșterea într-un mediu lichid la pH 8. Concentrația maximă testată a fost de 100 mg/mL, dacă nu este menționat altfel.

^ Testat într-un mediu solid, care necesită de obicei o concentrație de 4 până la 10 ori mai mare pentru același nivel de inhibiție.

Date de la referințele 5, 6 și 9.

Activitate antiinfecțioasă

Cercetătorii au investigat capacitatea berberinei de a inhiba aderarea streptococilor de grup A la celulele gazdă pe baza faptului că efectul terapeutic al berberinei părea a fi mai mare decât efectele sale antibiotice directe.14 Studii recente au arătat că anumiți agenți antimicrobieni pot bloca aderența microorganismelor la celulele gazdă în doze mult mai mici decât cele necesare pentru a inhiba creșterea celulelor sau pentru a inhiba celulele.

Capacitatea berberinei de a inhiba aderența streptococilor la celulele gazdă are mai multe moduri de acțiune. În primul rând, berberina face ca streptococii să piardă acidul lipoteicoic. Acidul lipoteicoic este principala substanţă responsabilă de aderența bacteriilor la țesuturile gazdă. O altă acțiune importantă a berberinei este prevenirea aderenței fibronectinei la streptococi, precum și eluarea fibronectinei deja legate.

Rezultatele acestui studiu sunt destul de profunde. Rezultatele ridică multe întrebări și obligă cercetătorii și practicienii să privească tratamentul infecțiilor bacteriene într-o lumină nouă. Este mai bine să folosiți o substanță cu acțiune bactericidă sau bacteriostatică față de o substanță care împiedică aderarea bacteriilor la celulele gazdă? Este adevărata valoare a produselor botanice cu acțiuni „antiinfecțioase" un efect multifactorial asupra tuturor aspectelor infecțiilor, de la stimularea imună până la acțiunile antimicrobiene și antiaderență?

Rezultatele studiului indică faptul că berberina interferează cu infecțiile cauzate de streptococii de grup A nu numai prin inhibarea creșterii streptococilor, ci și prin blocarea acestor organisme la celulele gazdă. Studiul sugerează că plantele care conțin berberină pot fi ideale în tratamentul „faringitelor streptococi", o afecțiune tratată istoric cu sigiliu de aur de către medicii naturisti americani. Acțiunea Berberinei în inhibarea C. albicans previne creșterea excesivă a drojdiei, care este un efect secundar comun al utilizării antibioticelor.

Activitate imunostimulatoare

S-a demonstrat că berberina mărește aportul de sânge către splină.15 Această îmbunătățire a aportului de sânge poate promova activitatea optimă a splinei prin creșterea eliberării de compuși, cum ar fi tuftsin, care potențează funcția imună. De asemenea, sa demonstrat că berberina activează macrofagele, atât prin amorsare îmbunătățită, cât și prin declanșare

Efecte anticancerigene

Berberina prezintă o activitate anticanceroasă puternică atât direct prin uciderea celulelor tumorale, cât și indirect prin stimularea celulelor albe din sânge.16- 20 Cel mai

impresionant efect a fost observat într-un studiu care demonstrează activitatea antitumorală împotriva tumorilor cerebrale maligne la om și șobolan.18 În studiu au fost utilizate mai multe abordări experimentale. Studiile in vitro au fost efectuate pe o serie de șase linii de celule tumorale cerebrale maligne umane și celule tumorale cerebrale 9L de șobolan. Berberina utilizată singură la o doză de 150 mg/mL a arătat o ucidere medie a celulelor canceroase de 91%. Această rată a uciderii a fost de peste două ori mai mare decât a 1,3-bis(2-clor-etil)-1-nitrozureea (BCNU), agentul chimioterapeutic standard pentru tumorile cerebrale, care a avut o rată a uciderii celulelor de 43%. Studiile la șobolani care adăpostesc tumori cerebrale solide de 9L au arătat, de asemenea, că berberina are efecte antitumorale. Șobolanii tratați cu berberină, 10 mg/kg, au avut o ucidere a celulelor de 81%. Cu toate acestea, tratamentul combinat de berberină și BCNU a prezentat efecte aditive asupra uciderii celulelor canceroase. Aceste rezultate indică faptul că berberina se poate dovedi a fi mai eficientă decât BCNU sau, cel puțin, un adaos terapeutic valoros în tratamentul cancerelor cerebrale dificile.

Berberina a prezentat, de asemenea, efecte antioxidante și anti-mutagene unice.21,22

Activitate antipiretică

Din punct de vedere istoric, plantele care conțin berberină au fost folosite ca febrifuge. Berberina produce un efect antipiretic de trei ori mai puternic decât aspirina într-un model piretic la șobolani.23 Cu toate acestea, deși aspirina suprimă febra prin acțiunea sa asupra prostaglandinelor, berberina pare să scadă febra prin creșterea manipulării de către sistemul imunitar a compușilor care produc febră din microorganisme.

Acțiuni antidiabetice

S-a dovedit că berberina posedă o gamă largă de efecte antidiabetice, inclusiv capacitatea de a crește expresia receptorului de insulină și de a îmbunătăți utilitatea glucozei atât in vitro, cât și pe modele animale, reduce rezistența la insulină prin reglarea crescută dependentă de protein kinaza C a exprimării receptorului de insulină, stimulează secreția de insulină, blochează absorbția glucozei prin inhibarea transportului de a-glucozidază și a nivelului de liglucozidă în epitelizidază și seuri. modele animale de toleranță alterată la glucoză.24-26

P APLICAȚII CLINICE

Efectele antimicrobiene ample ale berberinei, combinate cu acțiunile sale antiinfecțioase și de stimulare a imunității, susțin utilizarea istorică a plantelor care conțin berberină în infecțiile membranelor mucoase. Plantele care conțin berberină pot fi, de asemenea, utile ca adjuvant la terapia standard a cancerului. În sfârșit, cercetările clinice privind utilizarea berberinei în tratamentul diabetului de tip 2 și sindromului metabolic sunt extrem de promițătoare.27

Diareea infectioasa

Berberina a arătat un succes semnificativ în tratamentul diareei acute în mai multe studii clinice. S-a dovedit a fi eficient împotriva diareei cauzate de E. coli (diareea călătorului), Shigella dysenteriae (shigelloză), Salmonella paratyphi (intoxicații alimentare), speciile Klebsiella, G. lamblia (giardioza) și V. cholerae (holera).28-38 Entamoeba histolytica, organismul cauzator al amibiazei.7,8

Se pare că berberina este eficientă în tratarea majorității infecțiilor gastrointestinale comune. Studiile clinice au produs rezultate cu berberina comparabile cu antibioticele standard în majoritatea cazurilor. În mai multe studii, rezultatele au fost mai bune.

De exemplu, într-un studiu pe 65 de copii sub 5 ani cu diaree acută cauzată de E. coli, Shigella, Salmonella, Klebsiella sau Faecalis aerogenes, cei cărora li sa administrat tanat de berberină (25 mg/6 h) au răspuns mai bine decât cei tratați cu antibioticoterapie standard.33

Într-un alt studiu, 40 de copii, care aveau între 1 și 10 ani și infectați cu parazitul Giardia, au primit fie berberină (5 mg/kg greutate corporală în fiecare zi), medicamentul metronidazol (10 mg/kg greutate corporală în fiecare zi), fie un placebo de sirop de vitamina B în trei doze împărțite34. gratuit. În grupul cu metronidazol (Flagyl), 33% dintre pacienți au fost fără simptome și, la analiza scaunului, toți au fost fără giardie. În comparație, 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au fost asimptomatici și, în urma analizei scaunului, 25% au fost lipsiți de giardia. Aceste rezultate au indicat că berberina a fost de fapt mai eficientă decât metronidazolul în ameliorarea simptomelor la jumătate din doză, dar mai puțin eficientă decât medicamentul în curățarea organismului din intestine.

În cele din urmă, într-un studiu pe 200 de pacienți adulți cu diaree acută, subiecților li s-a administrat tratament antibiotic standard cu sau fără clorhidrat de berberină (150 mg/zi). Pacienții cărora li sa administrat berberină s-au recuperat mai repede.35 Alte 30 de cazuri de diaree acută au fost tratate numai cu berberină. Berberina a oprit diareea în toate aceste cazuri, fără mortalitate sau toxicitate.

În ciuda acestor rezultate, din cauza consecințelor grave ale unei diarei infecțioase tratate ineficient din cauza organismelor foarte patogene, cea mai bună abordare poate fi utilizarea plantelor care conțin berberină ca adjuvant la terapia antibiotică standard.

O mare parte din eficacitatea berberinei se datorează, fără îndoială, unei combinații dintre activitatea sa antimicrobiană directă, inhibarea atașării microbiene la mucoase și blocarea acțiunii toxinelor produse de mai multe bacterii patogene. diaree, respectiv.36-39

Deși holera este o afecțiune gravă care necesită terapie standard cu antibiotice, diareea călătorului este de obicei autolimitată. S-au obtinut rezultate bune cu berberina in tratamentul diareei calatorului. Într-un studiu, pacienții cu diaree de călătorie au primit aleatoriu 400 mg de sulfat de berberină într-o singură doză sau au servit drept martori.36 La pacienții tratați, volumele medii ale scaunului au fost semnificativ mai mici decât cele ale martorilor în trei perioade consecutive de 8 ore după tratament. La 24 de ore după

tratament, semnificativ mai mulți pacienți tratați au încetat să aibă diaree în comparație cu martorii (42% față de 20%).

Pentru persoanele care intenționează să călătorească într-o țară subdezvoltată sau într-o zonă cu o calitate slabă a apei sau salubritate, utilizarea profilactică a ierburilor care conțin berberină cu 1 săptămână înainte, în timpul și 1 săptămână după vizită poate fi utilă.

Trahomul

Extractele apoase din plante care conțin berberină au fost folosite pentru a trata diverse plângeri oculare, inclusiv procese infecțioase de către culturi din întreaga lume. Recent, berberina a arătat un efect remarcabil în tratamentul trahomului.42,43 Trahomul, o boală infecțioasă a ochiului cauzată de organismul Chlamydia trachomatis, este o cauză majoră a orbirii și a tulburărilor de vedere în țările subdezvoltate. Afectează aproximativ 500 de milioane de oameni din întreaga lume și duce la orbire la 2 milioane.

Medicamentul sulfacetamida este în prezent cel mai utilizat medicament antitrahom. În studiile clinice care au comparat berberina (0,2%) și sulfacetamidă (soluție 20%), sulfacetamida a prezentat cea mai bună îmbunătățire (scăderea secreției conjunctivale, edem și reacții papilare), dar răzuirea conjunctivală la toți pacienții cărora li s-a administrat sulfacetamidă au fost încă pozitive pentru C. trachomatis. Acești pacienți au avut o rată ridicată de recurență a simptomelor. În schimb, pacienții tratați cu soluție de berberină au prezentat simptome oculare ușoare, care au dispărut mai treptat, dar răzuirile lor conjunctivale au fost întotdeauna negative pentru C. trachomatis. Acești pacienți nu au avut recidive nici la 1 an după tratament, ceea ce sugerează că berberina este probabil curativă pentru trahom.42,43

Se crede că eficacitatea berberinei se datorează stimulării unui mecanism de apărare al gazdei, mai degrabă decât pur și simplu unei acțiuni directe asupra organismului. Deoarece concentrația de berberină utilizată în aceste studii a fost de 100 de ori mai mică decât concentrația de sulfacetamidă, iar berberina este mult mai ieftină, poate fi mai rentabilă decât alte tratamente pentru trahom. Berberina (soluție 0,2%) este o terapie adecvată pentru multe tipuri de conjunctivită.

Colecistita și ciroza hepatică

În mai multe studii clinice, s-a demonstrat că berberina stimulează secreția bilei (efect coleretic) și bilirubinei.44-46 Într-un studiu pe 225 de pacienți cu colecistită cronică, dozele orale de berberină de 5 până la 20 mg de trei ori pe zi, înainte de mese, au determinat, pe o perioadă de 24 până la 48 de ore, o scădere a simptomelor clinice, o scădere a bilirubinei, o scădere a nivelului de bilirubină. volumul biliar al vezicii biliare.

S-a demonstrat că berberina corectează hipertiraminemia la pacienții cu ciroză hepatică. A prevenit creșterea tiraminei serice după încărcarea orală cu tirozină prin inhibarea enzimei tirozin decarboxilază găsită în bacteriile din intestinul gros.46 Berberina inhibă activitățile tirozin decarboxilazei și triptofanazei Streptococcus faecalis și E. coli, dar nu și pe cele ale

enzimelor animale. Se crede că tiramina este responsabilă pentru unele dintre complicațiile cardiovasculare și neurologice ale bolilor hepatice, cum ar fi encefalopatia hepatică. Acumularea de tiramină și derivații săi poate determina scăderea rezistenței periferice, rezultând un debit cardiac ridicat, reducerea funcției renale și disfuncție cerebrală. Berberina, prin scăderea nivelului plasmatic de tiramină, ajută la prevenirea complicațiilor cirozei. Acest efect de scădere a tiraminei al berberinei poate avea semnificație și în alte condiții.

Cancer

S-a demonstrat că berberina și un alt alcaloid găsit în plantele care conțin berberină, berbamina, exercită efecte benefice ca adjuvanti în terapia cancerului. Berbamina a fost folosită în China din 1972 în tratamentul numărului de celule albe deprimate din sânge (WBC) din cauza chimioterapiei și radiațiilor.

Într-un studiu, 405 pacienți cu un număr de leucocite mai mic de 4000 au primit 150 mg/zi de berbamină (50 mg oral de trei ori pe zi) timp de 1 până la 4 săptămâni. Berbamina a fost considerată „semnificativ eficientă" dacă numărul leucocitelor a crescut la mai mult de 4000 după 1 săptămână sau a crescut la mai mult de 1000 după 2 săptămâni; „eficient" dacă numărul leucocitelor a crescut la mai mult de 4000 după 2 săptămâni sau a crescut mai mult de 1000 după 4 săptămâni; și „ineficient" dacă nu a existat nicio modificare a numărului de leucocite după 4 săptămâni de tratament. Rezultatele generale pentru cei 405 pacienți au fost următoarele:

Eficient semnificativ în 163 de cazuri (40,2%)

Eficient în 125 de cazuri (38,8%)

Ineficient în 117 cazuri (29%)

Rata efectivă totală a fost de 71%. Cu toate acestea, numărul leucocitelor înainte de terapie a fost legat de eficacitatea generală. Rata efectivă a fost de numai 54,8% în 31 de cazuri în care numărul leucocitelor a fost mai mic de 1000 și 82,7% în cazurile în care numărul leucocitelor a fost între 3100 și 3800.47

Insuficiență cardiacă congestivă

Plantele care conțin berberină pot exercita efecte benefice în insuficiența cardiacă congestivă cronică (CHF). Într-un studiu dublu-orb, 156 de pacienți cu ICC și mai mult de 90 de complexe ventriculare premature (VPC) sau tahicardie ventriculară nesusținută, sau ambele, la monitorizarea Holter de 24 de ore au fost împărțiți aleatoriu în două grupuri. Toți pacienții au primit terapie convențională pentru ICC, constând din inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, digoxină, diuretice și nitrați. Pacienților li s-a administrat berberină 1,2 până la 2 g/zi sau un placebo. Simptomele, un test de mers de 6 minute, fracția de ejecție a ventriculului stâng (LVEF), frecvența și complexitatea VPC și calitatea

vieții au fost evaluate după 8 săptămâni de tratament și pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 24 de luni.

După tratamentul cu berberină, a existat o creștere semnificativ mai mare a FEVS, a capacității de efort, ameliorarea indicelui de dispneefatigue și o scădere a frecvenței și complexității VPC în comparație cu grupul de control. A existat, de asemenea, o scădere semnificativă a mortalității la pacienții tratați cu berberină în timpul urmăririi pe termen lung (7 pacienți care au primit tratament au murit față de 13 cărora li sa administrat placebo). Nu au existat efecte secundare aparente în grupul cu berberină. Cercetătorii au ajuns la concluzia că berberina a îmbunătățit calitatea vieții și a scăzut VPC și mortalitatea la pacienții cu CHF.48

Diabet de tip 2

Studiile clinice umane au validat efectele antidiabetice observate în modelele in vitro și in vivo, deoarece au arătat că berberina (500 mg de trei ori pe zi) a scăzut semnificativ glicemia, hemoglobina A1C (HbA1c), trigliceridele și nivelurile de insulină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.49'51 similare cu cele ale metforminei și rosiglitazonei. De exemplu, într-un studiu, berberina a redus HbA1c de la 9,5% la 7,5%, glicemia a jeun de la 10,6 la 6,95 mmol/L, glicemia postprandială de la 19,8 la 11,1 ± 0,9 mmol/L, iar trigliceridele plasmatice de la 1,894 mmol/L într-un alt studiu, la 1,894 mmol/L. o doză de 1,0 g/zi timp de 3 luni a scăzut glicemia a jeun de la 7,0 la 5,6 mmol/L, HbA1c de la 7,5% la 6,6%, trigliceridele de la 2,51 la 1,61 mg/dL, colesterolul total de la 5,31 la 4,35 mg/dL și deproteinitate scăzută (lipoproteină) 3,23 până la 2,55 mg/dL.51

În concordanță cu modelele in vitro și in vivo, pacienții tratați cu berberină au prezentat o creștere semnificativă statistic a procentelor de limfocite din sângele periferic care exprimă expresia receptorului de insulină.49 La pacienții cu hepatită virală cronică (B și C), funcția hepatică a fost îmbunătățită mult prin reducerea enzimelor hepatice. Mecanismele suplimentare de valoare pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 includ capacitatea de a inhiba aldoza reductazei, scăderea nivelului lipidelor din sânge (inclusiv capacitatea de a reduce nivelul de acizi grași liberi) și de a proteja și îmbunătăți funcția endotelială. 35%, iar colesterolul LDL cu 25%.53 Berberina scade LDL prin suprareglarea expresiei hepatice a receptorilor LDL printr-un mecanism de stabilizare a ARNm.54

P DOZARE

Deoarece nu există studii clinice detaliate care au diferențiat ce plantă care conține berberină să fie utilizată pentru afecțiuni specifice, următoarele sunt oferite doar ca ghid bazat pe studii experimentale și utilizarea istorică. În general, plantele pot fi privite ca interschimbabile.

H. canadensis:

Stări infecțioase, congestive și inflamatorii ale membranelor mucoase

Tulburări digestive

Gastrită

Ulcere peptice

Colita

anorexie

Menstruație dureroasă

Berberis vulgaris: Tratamentul bolii vezicii biliare, inclusiv calculilor biliari, și ca formă mai puțin costisitoare de berberină în tratamentul afecțiunilor enumerate mai devreme pentru hidrastis.

Berberis aquifolium: Cel mai bine utilizat în tratamentul bolilor cronice de piele și în afecțiunile enumerate mai devreme pentru hydrastis.

Coptis chinensis: Poate fi utilizat în tratamentul stărilor infecțioase, congestive și inflamatorii ale mucoaselor, febrei și afecțiunilor infecțioase ale pielii.

Doza trebuie să se bazeze pe conținutul de berberină. Deoarece există o gamă largă de calitate în preparatele de sigiliu de aur, se recomandă extractele standardizate. Într-un studiu pe 20 de produse achiziționate de la farmacii locale sau magazine naturiste, 17 au fost etichetate ca conținând rădăcină de goldenseal și 3 conțineau plantă de goldenseal ca singurul ingredient activ din plante.55 Concentrația de berberină a variat de la 0,82% la 5,86%, în timp ce concentrația de hidrastină a variat de la 0% la 2,93%. Doar 10 din 17 produse au îndeplinit standardele propuse din Farmacopeea SUA pentru conținutul de hidrastină și berberină al rădăcinii de sigiliu de aur. Cinci produse au conținut puțin sau deloc hidrastină, proporții neobișnuite de berberină-hidrastină și vârfuri suplimentare neobservate cu alte produse.

Dozele de trei ori pe zi sunt următoarele:

Rădăcină uscată sau infuzie (ceai): 2 până la 4 g

Tinctură (1:5): 6 până la 12 ml (1,5 până la 3 lingurițe)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1 sau 8% până la 12% conținut de alcaloizi): 250 până la 500 mg

Sulfat de berberină: vezi nivelurile de dozare utilizate în studiile clinice menționate mai sus (de exemplu, în diabetul de tip 2: 500 mg de două până la trei ori pe zi)

P TOXICITATE

Berberina și plantele care conțin berberină sunt, în general, netoxice la dozele recomandate. Cu toate acestea, plantele care conțin berberină nu sunt recomandate pentru utilizare în timpul sarcinii, iar dozele mai mari pot interfera cu metabolismul vitaminei B. Berberina este excretată prin mecanisme hepatobiliare.56

Doza letală mediană orală la șobolani pentru berberină este mai mare de 1000 mg/kg greutate corporală, ceea ce indică faptul că toxicitatea este extrem de scăzută.57

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Plantele care conțin berberină pot interfera cu absorbția tetraciclinei și a antibioticelor înrudite. Într-un studiu dublu-orb, administrarea subiecților de 100 mg de berberină în același timp cu 500 mg de tetraciclină de patru ori pe zi a condus la o reducere a eficacității tetraciclinei la subiecții cu holeră.34 Cu toate acestea, un alt studiu dublu-orb nu a arătat nicio interacțiune.36 Cu toate acestea, utilizarea simultană nu este recomandată până când această problemă nu este clarificată.

Berberina produce o inhibare semnificativă a enzimelor CYP3A la om.54,58 Deoarece majoritatea medicamentelor sunt metabolizate de aceste enzime, berberina poate scădea clearance-ul multor medicamente. CYP3A este implicat în metabolismul a aproximativ jumătate din medicamentele utilizate astăzi, inclusiv acetaminofen, codeină, ciclosporină, diazepam și eritromicină. Uneori, acest efect inhibitor al berberinei asupra CYP3A poate fi util pentru îmbunătățirea beneficiului terapeutic. De exemplu, utilizarea combinată a ciclosporinei cu berberină a crescut semnificativ concentrația sanguină a ciclosporinei la pacientii cu transplant de inimă, a redus doza de ciclosporină necesară și nu a arătat nicio reacție adversă evidentă.59 Berberina crește, de asemenea, eficacitatea medicamentelor cu statine pentru a scădea colesterolul; într-un studiu, efectul unei combinații de simvastatină și berberină a fost cu 30% mai mare decât simvastatină în monoterapie.60

Plantele care conțin berberină pot spori efectele medicamentelor hipoglicemiante orale prin multitudinea de efecte antidiabetice. Pacienții care iau medicamente hipoglicemiante orale trebuie să monitorizeze nivelul glucozei din sânge dacă iau plante care conțin berberină. Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentului.

REFERINȚE

Ducele JA. Manual de ierburi medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1985:78, 238-289.

Leung AY. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente și produse cosmetice. New York: John Wiley; 1980:52-53, 189-190.

Chang HM, dar PPH. Farmacologia și aplicațiile materiei medicale chinezești. Vol. 2. Teaneck, NJ: World Scientific; 1987:1029-1040.

Hahn FE, Ciak J. Berberine. Antibiotice. 1976;3:577-588.

Amin AH, Subbaiah TV, Abbasi KM. Sulfat de berberină. Activitatea antimicrobiană, biotestul și modul de acțiune. Can J Microbiol. 1969;15:1067-1076.

Johnson CC, Johnson G, Poe CF. Toxicitatea alcaloizilor pentru anumite bacterii. II.

Berberină, fizostigmină și sanguinarină. Acta Pharmacol Toxicol. 1952;8: 71-78.

Kaneda Y, Torii M, Tanaka T. Efectele in vitro ale sulfatului de berberină asupra creșterii și structurii Entamoeba histolytica, Giardia lamblia și Tricomonas vaginalis. Ann Trop Med Parasitol. 1991;85:417-425.

Subbaiah TV, Amin AH. Efectul sulfatului de berberină asupra Entamoeba histolytica. Natură. 1967;215:527-528.

Ghosh AK, Rakshit MM, Ghosh DK. Efectul clorurii de berberină asupra Leishmania donovani. Indian J Med Res. 1983;78:407-416.

Majahan VM, Sharma A, Rattan A. Activitatea antimicotică a sulfatului de berberină: un alcaloid dintr-o plantă medicinală indiană. Sabouraudia. 1982;20:79-81.

Kim SH, Shin DS, Oh MN și colab. Inhibarea proteinei de suprafață bacteriene de ancorare a transpeptidaza sortază de către alcaloizii izochinolin. Biosci Biotechnol Biochim. 2004;68:421-424.

Freile ML, Giannini F, Pucci G, et al. Activitatea antimicrobiană a extractelor apoase și a berberinei izolate din Berberis heterophylla. Fitoterapia. 2003;74: 702-705.

Hwang BY, Roberts SK, Chadwick LR, et al. Constituenți antimicrobieni din sigiliu de aur (Rizomii de Hydrastis canadensis) împotriva agenților patogeni orali selectați. Planta Med. 2003;69:623-627.

Sun D, Courtney HS, Beachey EH. Sulfatul de berberină blochează aderența Streptococcus pyogenes la celulele epiteliale, fibronectină și hexadecan. Agenți antimicrobieni Chemother. 1988;32:1370-1374.

Sabir M, Bhide NK. Studiul unor acțiuni farmacologice ale berberinei. Indian J Physiol Pharmacol. 1971;15:111-132.

Kumazawa Y, Itagaki A, Fukumoto M,

et al. Activarea macrofagelor peritoneale de către alcaloizi de tip berberină în ceea ce privește inducerea activității citostatice. Int J Imunofarmacol. 1984;6:587-592.

Sabir M, Akhter MH, Bhide NK. Studii suplimentare privind farmacologia berberinei. Indian J Physiol Pharmacol. 1978;22:9-23.

Zhang RX, Dougherty DV, Rosenblum ML. Studii de laborator ale berberinei utilizate singure și în combinație cu 1,3-bis(2-cloretil)-1-nitrozuree pentru tratarea tumorilor cerebrale maligne. Chin Med J. 1990;103:658-665.

Cordero CP, Gomez-Gonzalez S, Leon- Acosta CJ, et al. Activitatea citotoxică a cinci compuși izolați din plante columbiene. Fitoterapia. 2004;75:225-227.

Jantova S, Cipak L, Cernakova M, et al. Efectul berberinei asupra proliferării, ciclului celular și apoptozei în celulele HeLa și L1210. J Pharm Pharmacol.

2003;55:1143-1149.

Yokozawa T, Ishida A, Kashiwada Y, et al. Coptidis Rhizoma: efecte protectoare împotriva daunelor oxidative induse de peroxinitrit și elucidarea componentelor sale active. J Pharm Pharmacol. 2004;56:547-556.

Cernakova M, Kost'alova D, Kettmann V, et al. Activitate antimutagenă potențială a berberinei, un constituent al Mahonia aquifolium. Complement BMC Altern Med. 2002;19:2-6.

Nishino H, Kitagawa K, Fujiki H și colab. Sulfatul de berberină inhibă activitatea de promovare a tumorii a teleocidinei în carcinogeneza în două etape pe pielea șoarecilor. Oncologie. 1986;43:131-134.

Leng SH, Lu FE, Xu LJ. Efectele terapeutice ale berberinei la șobolani cu toleranță redusă la glucoză și influența acesteia asupra secreției de insulină. Acta Pharmacol Sin. 2004;25:496-502.

Pan GY, Huang ZJ, Wang GJ și colab. Activitatea antihiperglicemică a berberinei rezultă din scăderea absorbției glucozei. Planta Med. 2003;69:632-636.

Kong WJ, Zhang H, Song DQ și colab. Berberina reduce rezistența la insulină prin reglarea exprimării receptorului de insulină dependentă de protein kinaza C. Metabolism. 2009;58:109-119.

Gu Y, Zhang Y, Shi X și colab. Efectul berberinei din medicina tradițională chineză asupra diabetului de tip 2, bazat pe metabonomica cuprinzătoare. Talanta. 2010;81:766-772.

Gupte S. Utilizarea berberinei în tratamentul giardiozei. Am J Dis Copil. 1975;129:866.

Bhakat MP, Nandi N, Pal HK și colab. Studiu terapeutic al sulfatului de berberină în gastroenterita nespecifică. Indian Med J. 1974;68:19-23.

Kamat SA. Studiu clinic cu clorhidrat de berberină pentru controlul diareei în gastroenterita acută. J Assoc Physicians India. 1967;15:525-529.

Desai AB, Shah KM, Shah DM. Berberina în tratamentul diareei. Ind Pediatr. 1971;8:462-465.

Sharma R, Joshi CK, Goyal RK. Tanatul de berberină în diareea acută. Ind Pediatr. 1970;7:496-501.

Sack RB, Froehlich JL. Berberina inhibă răspunsul secretor intestinal al toxinelor Vibrio cholerae și enterotoxinelor Escherichia coli. Infectează Imun. 1982;35:471-475.

Choudry VP, Sabir M, Bhide VN. Berberină în giardioză. Indian Pediatr. 1972;9:143-146.

Kamat SA. Studiu clinic cu clorhidrat de berberină pentru controlul diareei în gastroenterita acută. J Assoc Physicians India. 1967;15:525-529.

Khin-Maung-U, Myo-Khin, Nyunt-Nyunt-Wai și colab. Studiu clinic al berberinei în diareea acută apoasă. BMJ. 1985;291:1601-1605.

Gupte S. Utilizarea berberinei în tratamentul giardiozei. Am J Dis Copil.

1975;129:866.

Rabbani GH, Butler T, Knight J, et al. Studiu controlat randomizat al terapiei cu sulfat de berberină pentru diareea cauzată de Escherichia coli enterotoxigenă și Vibrio cholerae. J Infect Dis. 1987;155:979-984.

Akhter MH, Sabir M, Bhide NK. Posibil mecanism al efectului antidiareic al berberinei. Indian J Med Res. 1979;70:233-241.

Tai YH, Feser JF, Mernane WG și colab. Efectele antisecretorii ale berberinei în ileonul șobolanului. Am J Physiol. 1981;241:G253-G258.

Swabb EA, Tai YH, Jordan L. Inversarea secreției induse de toxina holeră în ileonul șobolanului de către berberina luminală. Am J Physiol. 1981;241:G248-G252.

Babbar OP, Chhatwal VK, Ray IB și colab. Efectul picăturilor oftalmice cu clorură de berberină asupra pacienților cu trahom pozitiv clinic. Indian J Med Res. 1982;76:83-88.

Mohan M, Pant CR, Angra SK, et al. Berberină în trahom. Indian J Oftalmol. 1982;30:69-75.

Preininger V. Farmacologia și toxicologia alcaloizilor papaveraceae. Alcaloizi. 1975;15:207-251.

Chan MEU. Efectul berberinei asupra excreției bilirubinei la șobolan. Comp Med East West. 1977;5:161-168.

Watanabe A, Obata T, Nagashima H. Terapia berberină a hipertiraminemiei la pacienţii cu ciroză hepatică. Acta Med Okayama. 1982;36:277-281.

Liu CX, Xiao PG, Liu GS. Studii asupra resurselor vegetale, farmacologie și tratament clinic cu berbamină. Phytother Res. 1991;5:228-230.

Zeng XH, Zeng XJ, Li YY. Eficacitatea și siguranța berberinei pentru insuficiența cardiacă congestivă secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau idiopatice. Am J Cardiol. 2003;92:173-176.

Zhang H, Wei J, Xue R. Berberine scade glicemia la pacientii cu diabet zaharat de tip 2 prin cresterea expresiei receptorilor de insulina. Metabolism. 2010;59:285-292.

Yin J, Xing H, Ye J. Eficacitatea berberinei la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. Metabolism. 2008;57:712-717.

Zhang Y, Li X, Zou D și colab. Tratamentul diabetului zaharat de tip 2 și al dislipidemiei cu alcaloidul vegetal natural berberină. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:2559-2565.

Wang JM, Yang Z, Xu MG și colab. Scăderea microparticulelor circulante CD31+/CD42- indusă de berberină este asociată cu îmbunătățirea funcției endoteliale la om. Eur J Pharmacol. 2009;614:77-83.

Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberina este un nou medicament de scădere a colesterolului care funcționează printr-un mecanism unic distinct de statine. Nat Med. 2004;10:1344-1351.

Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, et al. Suplimentarea cu goldenseal (Hydrastis canadensis), dar nu kava kava (Piper methysticum), inhibă activitatea CYP3A umană in vivo. Clin Pharmacol Ther. 2008;83:61-69.

Edwards DJ, Draper EJ. Variații ale conținutului de alcaloizi al produselor pe bază de plante care conţin sigiliu de aur. J Am Pharm Assoc (Spălă). 2003;43:419-423.

Tsai PL, Tsai TH. Excreția hepatobiliară a berberinei. Drug Metab Dispos. 2004;32:405-412.

Kowalewski Z, Mrizikiewicz A, Bobkiewicz T, et al. Toxicitatea sulfatului de berberină. Acta Pol Pharm. 1975;32:113-120.

Xin HW, Wu XC, Li Q și colab. Efectele berberinei asupra farmacocineticii ciclosporinei A la voluntari sănătoși. Metode Găsiți Exp Clin Pharmacol. 2006;28:25-29.

Zhong Xi Zhongguo. Efectul clorhidratului de berberină asupra concentrației sanguine a ciclosporinei A la primitorii transplantaţi cardiac. Yi Jie He Za Zhi. 2008;28:702-724.

Kong WJ, Wei J, Zuo ZY. Combinația de simvastatină cu berberină îmbunătățește eficacitatea de scădere a lipidelor. Metabolism. 2008;57:1029-1037.

CAPITOLUL 98

5-hidroxitriptofan

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

5-Hidroxitriptofanul (5-HTP) (Figura 98-1) este intermediarul între triptofan și serotonină.1 Deși utilizarea 5-HTP poate fi relativ nouă pentru majoritatea clinicienilor, acesta a fost disponibil prin farmacii de câțiva ani și a fost intens cercetat în ultimele trei decenii. A fost utilizat clinic din anii 1970.

p METABOLISMUL TRIPTOFANULUI ȘI 5-HIDROXITRIPTOPANUL

Odată ce triptofanul este absorbit din intestine, acesta este transportat de sânge la ficat, împreună cu alți aminoacizi consumați în timpul mesei. Triptofanul ingerat poate trece în circulația generală, se poate metaboliza în proteine din sânge sau se poate transforma în chinurenină (care apoi formează acid nicotinic, picolinat și alți metaboliți importanți) în ficat. După transformarea în chinurenină, aceasta nu poate fi transformată în serotonină.

Același lucru este probabil adevărat dacă triptofanul este încorporat în proteinele din sânge. Triptofanul nemodificat poate fi convertit în 5-HTP și apoi în serotonină. Cu toate acestea, dacă această conversie are loc în afara creierului, chimia creierului nu va fi influențată. Chiar și în cel mai bun scenariu, doar 3% dintr-o doză de L-triptofan în formă suplimentară sau alimentară este probabil transformată în serotonină în creier.2

Fabricarea serotoninei din triptofan în creier este foarte dependentă de nivelul de triptofan sau 5-HTP care traversează bariera hematoencefalică. Deși 5-HTP traversează cu ușurință bariera hemato-encefalică, livrarea triptofanului în creier depinde de mai mulți factori. Primul factor important este nivelul de triptofan liber din sânge. Într-un număr de situații, conversia hepatică a triptofanului în chinurenină are loc într-o rată crescută (adică stres, niveluri crescute de cortizol, stare scăzută de vitamina B și doze mari de L-triptofan [mai mare de 2000 mg]). Toate aceste situații conduc la creșterea activității triptofan oxidazei și a chinurenin formamidazei, care transformă triptofanul în chinurenină. Nivelurile crescute de chinurenină blochează intrarea triptofanului în creier și nivelurile de serotonine mai scăzute din creier. Creșterea aportului de triptofan înrăutățește situația atunci când activitatea triptofan oxidazei este crescută.

Spre deosebire de 5-HTP, care intră cu ușurință în creier, transportul triptofanului prin bariera hemato-encefalică implică legarea triptofanului de o moleculă de transport. Deoarece triptofanul împărtășește acest vehicul de transport cu câțiva alți aminoacizi, atunci când raportul dintre triptofan și acești alți aminoacizi este scăzut, puțin triptofan este transportat în creier. Proteina din aproape toate alimentele conține cantități relativ mici de triptofan și proporții mai mari de alți aminoacizi. Acest lucru duce, în general, la niveluri scăzute de serotonină cu un aport ridicat de proteine. Opusul se întâmplă cu o masă bogată în carbohidrați.

FARMACOLOGIE

Mai multe studii farmacocinetice au arătat că aproximativ 70% dintr-o doză de 5-HTP administrată pe cale orală este eliberată în fluxul sanguin.3,4 Restul de 30% este metabolizat de celulele intestinale.

Dovezi ample din aceste studii farmacocinetice, precum și din studiile clinice, indică faptul că, odată absorbit, 5-HTP este livrat la creier, ducând la creșterea formării nu numai a serotoninei, ci și a altor substanțe chimice ale creierului (de exemplu, monoaminele).

FIGURA 98-1 5-hidroxitriptofan.

melatonină, endorfine, dopamină și norepinefrină). Prin creșterea nivelului serotoninei din creier, precum și prin alte efecte, 5-HTP a arătat efecte pozitive în diferitele condiții asociate cu nivelurile scăzute de serotonine.

Pe lângă creșterea nivelurilor de serotonină și melatonină, s-a demonstrat că 5-HTP crește nivelul de Ș-endorfină. Multe beneficii de ameliorare a durerii și de creștere a stării de spirit ale 5-HTP ar putea fi legate mai mult de capacitatea sa de a crește nivelul de endorfine decât de capacitatea sa de a crește nivelul de serotonină. Această acțiune de creștere a endorfinelor este utilă atât pentru migrenă, cât și pentru durerile de cap tensionale, fibromialgie și alte situații dureroase. În plus, creșterea nivelului de endorfine produce efecte semnificative asupra dispoziției și comportamentului.

Prin creșterea nivelurilor de serotonină, melatonină și Ș-endorfină, 5-HTP are un impact semnificativ în a ajuta la reglarea și îmbunătățirea chimiei creierului. De asemenea, sa demonstrat că 5-HTP ridică nivelurile altor neurotransmițători importanți, cum ar fi dopamina și norepinefrina.5 Capacitatea 5-HTP de a crește atât serotonina (și alte indolamine) cât și catecolaminele este destul de semnificativă și unică pentru 5-HTP. Este un efect pe care 5-HTP nu îl împarte cu L-triptofanul. Tratamentul eficient al depresiei necesită mai mult decât simpla creștere a nivelului serotoninei; nivelurile de catecolamine trebuie de asemenea crescute. 5-HTP oferă creierului ambele seturi de instrumente.

Hidroxitriptofan versus L-triptofan

Medicii orientați spre nutriție au folosit mult timp terapia precursor pentru a afecta chimia creierului. Din păcate, L-triptofanul a produs rezultate inconsistente. Aceste rezultate inconsistente s-au datorat probabil creșterii inconsistente a nivelurilor de serotonine din creier.

Într-un studiu comparativ între 5-HTP și L-triptofan în tratamentul depresiei, 5-HTP s-a dovedit superior.6 Motivul propus este faptul că 5-HTP traversează cu ușurință bariera hemato-encefalică și nu este afectat de aminoacizii concurenți. 5-HTP afectează chimia creierului într-un mod mai larg și mai pozitiv. L-triptofanul este adesea eficient în cazurile de serotonină scăzută, în special insomnie, dar 5-HTP este mai eficient în general.

Există multe avantaje ale 5-HTP față de L-triptofan. Principalul dintre ele este că 5-HTP traversează cu ușurință bariera hemato-encefalică și este cu un pas mai departe pe calea sintezei serotoninei. Conversia triptofanului în 5-HTP de către triptofan hidrolază este cel mai important pas în fabricarea serotoninei. Această enzimă este inhibată de o serie de factori, inclusiv următorii:

Stres

Insuficiență de vitamina B6

Niveluri scăzute de magneziu

Insensibilitate la insulină

Diversi hormoni

Factori genetici

În plus, după cum s-a menționat mai devreme, acești factori și alții sunt cunoscuți că cresc activitatea triptofan oxigenazei, crescând conversia L-triptofanului în chinurenină.

Poate cel mai mare avantaj al 5-HTP față de L-triptofan este că este mai sigur.7 Deși L-triptofanul este sigur dacă este pregătit corespunzător și nu conține contaminanții legați de mialgia eozinofiliei

CASETA 98-1 Condiții asociate cu niveluri scăzute de serotonine

Depresie

Anxietate

Tulburare obsesiv-compulsivă

Obezitatea

Pofta de carbohidrați

Bulimie

Insomnie

Narcolepsie

Apneea în somn

Dureri de cap migrenoase

Dureri de cap tensionale

Dureri de cap cronice zilnice

Sindromul premenstrual

Fibromialgie

Epilepsie

Mioclonie

Tulburări de durere cronică

(EMS), 5-HTP este în mod inerent mai sigur. Motivele sunt că administrarea de L-triptofan pentru a produce efecte pozitive în tratamentul depresiei, insomniei și a altor afecțiuni cu serotonină scăzută necesită o doză relativ mare (de exemplu, un minim de 2000 mg în insomnie și 6000 mg în depresie). La doze mari ca acestea, L-triptofanul este potențial problematic, deoarece mai mult L-triptofan va fi deviat către calea chinureninei, iar L-triptofanul promovează deteriorarea oxidativă. Nivelurile excesive de triptofan alimentar sau dozele mari de L-triptofan au ca rezultat ca triptofanul să acționeze ca un radical liber.8

În schimb, 5-HTP este un antioxidant.9 Această diferență antioxidantă se datorează moleculei suplimentare de oxigen și hidrogen din 5-HTP. Această schimbare simplă a structurii moleculare permite structurii inelului fenolic să accepte sau să stingă în mod eficient electronul nepereche al unui radical liber.

p APLICAȚII CLINICE

O cantitate masivă de dovezi sugerează că nivelurile scăzute de serotonină sunt o consecință comună a vieții moderne. Stilul de viață și practicile alimentare ale multor oameni care trăiesc în această eră plină de stres au ca rezultat scăderea nivelului de serotonină din creier. Drept urmare, mulți oameni sunt supraponderali, au poftă de zahăr și de alți carbohidrați, au crize de depresie, au dureri de cap frecvente și au dureri musculare vagi. Toate aceste boli sunt corectabile prin creșterea nivelului de serotonină din creier. Aplicațiile terapeutice primare pentru 5-HTP sunt stările scăzute de serotonină, așa cum sunt enumerate în Caseta 98-1.

Depresie

Unele dintre primele studii clinice privind 5-HTP pentru tratamentul depresiei au început la începutul anilor 1970 în Japonia. Primul studiu a implicat 107 pacienți fie cu depresie unipolară, fie cu depresie maniaco-bipolară.10 Acești pacienți au primit 5-HTP la doze cuprinse între 50 și 300 mg/zi. Cercetătorii au observat un răspuns rapid (în decurs de 2 săptămâni) la mai mult de jumătate dintre pacienți. Șaptezeci și patru dintre pacienți fie au experimentat o ușurare completă, fie s-au îmbunătățit semnificativ și niciunul nu a prezentat efecte secundare semnificative. Aceste rezultate promițătoare au fost repetate în mai multe alte studii japoneze. Un aspect interesant în două dintre aceste studii a fost faptul că 5-HTP sa dovedit a fi eficient la unii pacienți (50% într-un studiu, 35% în altul) care nu au răspuns pozitiv la niciun alt agent antidepresiv.11,12.

Cel mai detaliat dintre studiile japoneze a fost realizat în 1978.13 Studiul a înrolat 59 de pacienți cu depresie (30 de bărbați și 29 de femei). Grupurile au fost mixte, prin aceea că au fost incluse atât depresiile unipolare, cât și cele bipolare, împreună cu o serie de alte subcategorii de depresie. Severitatea depresiei în majoritatea cazurilor a fost moderată până la severă. Pacienții au primit 5-HTP în doze de 50 sau 100 mg de trei ori pe zi timp de cel puțin 3 săptămâni.

Activitatea antidepresivă și eficacitatea clinică a 5-HTP au fost determinate folosind o scală de evaluare dezvoltată de Grupul de Cercetare în Psihofarmacologie Clinică din Japonia. Îmbunătățirile dintre diferiții pacienți sunt detaliate în Tabelul 98-1. Aceste rezultate au indicat că 5-HTP a fost util la 14 din 17 pacienți cu depresie unipolară și 12 din 21 de pacienți cu depresie bipolară. Gradul de îmbunătățire în majoritatea cazurilor a variat de la excelent la foarte bun.

Rezultatele obținute în acest studiu deschis au fost destul de bune, având în vedere cât de rapid au fost atinse. Treizeci și doi dintre cei 40 de pacienți care au răspuns la 5-HTP au făcut acest lucru în primele 2 săptămâni de terapie. De obicei, în majoritatea studiilor cu

medicamente antidepresive, beneficiile nu sunt evidente decât după 2 săptămâni până la 1 lună de utilizare. Din acest motiv, durata studiului atunci când se evaluează medicamentele antidepresive ar trebui să fie de cel puțin 6 săptămâni, deoarece poate dura atât de mult pentru a afecta semnificativ chimia creierului într-un mod pozitiv. În schimb, multe dintre studiile cu 5-HTP au fost mai scurte de 6 săptămâni, deoarece au fost obținute rezultate semnificative statistic atât de curând (Tabelul 98-2). Cu toate acestea, cu cât se folosește mai mult 5-HTP, cu atât rezultatele sunt mai bune. Unele persoane ar putea avea nevoie să fie pe 5-HTP timp de cel puțin 2 luni înainte de a experimenta beneficii.

Singurul efect secundar major observat în acest studiu a fost greața ușoară. Apariția de greață din cauza 5-HTP este de fapt mai puțin frecventă decât cea experimentată cu alte medicamente antidepresive (aproximativ 10% dintre subiecții care iau 5-HTP la o doză zilnică de peste 300 mg prezintă greață, comparativ cu aproximativ 23% care iau Prozac) și aproximativ aceeași cu cea care apare cu un placebo. În studiile dublu-orb, aproximativ 10% dintre persoanele care iau placebo se plâng de obicei de greață. Cu toate acestea, greața ușoară poate fi o consecință naturală a nivelurilor crescute de serotonina cu 5-HTP. Aproximativ 30% din 5-HTP administrat oral este transformat în serotonină în tractul intestinal. Acest lucru poate duce la un caz ușor de greață. Din fericire, acest efect dispare după câteva săptămâni de utilizare.

O doză de 5-HTP de 150 până la 300 mg/zi este suficientă în majoritatea cazurilor. De exemplu, într-un studiu, s-a arătat că 13 din 18 subiecți cu depresie cărora li sa administrat 5-HTP la un nivel de 150 sau 300 mg/zi au avut rezultate bune până la excelente. În unele cazuri, poate fi necesară o doză mai mare.

Măsurătorile din Tabelul 98-3 sugerează că nivelurile de serotonine la indivizii depresivi sunt considerabil mai mici decât cele găsite la subiecții normali și că indivizii care răspund la 5-HTP arată o creștere a serotoninei la niveluri în concordanță cu subiecții normali. Nivelul de serotonină la cei care nu răspund la 5-HTP rămâne destul de scăzut. Aceste rezultate implică faptul că persoanele care nu răspund pot necesita doze mai mari pentru a crește nivelul serotoninei sau că poate fi necesar un sprijin suplimentar. Când se prescriu doze mai mari, este important ca 5-HTP să fie luat în doze divizate nu numai pentru a reduce problema cu greața, ci și pentru că rata de absorbție a celulelor creierului de 5-HTP este limitată.

Primele studii ale 5-HTP au fost studii deschise.15 Efectele antidepresive ale 5-HTP au fost, de asemenea, comparate cu L-triptofanul la începutul anilor 1970.6 Într-un studiu, 45 de subiecți cu

TABELUL 98-1 Îmbunătățirea diferitelor subtipuri de depresie

Îmbunătăţire*

1 + 2 +

îmbunătățire: 1, îmbunătățire marcată; 2, moderat îmbunătățit; 3, ușor îmbunătățit;

4, neschimbat; 5, 6, 7, s-au simțit mai rău; 8, a abandonat.

Numărul de subiecți care s-au îmbunătățit (scoruri de îmbunătățire 1, 2 sau 3) în comparație cu numărul total de subiecți din acel subtip.

TABELUL 98-2 Ziua în care au fost observate pentru prima dată îmbunătățirile

TABELUL 98-3 Nivelul serotoninei din sânge (nanograme pe mililitru): martori, respondenți și nonrespondenți

5-HTP, 5-hidroxitriptofan.

depresiei au primit L-triptofan (5 g/zi), 5-HTP (200 mg/zi) sau un placebo. Pacienții au fost comparați în funcție de caracteristicile clinice (de exemplu, vârsta, sexul) și severitatea depresiei. Principala măsură a rezultatului a fost o scală de evaluare numită Hamilton Depression Scale (HDS), cel mai utilizat instrument de evaluare în cercetarea clinică a depresiei.

TABELUL 98-4 Scala de depresie Hamilton dintr-un studiu comparativ al 5-hidroxitriptofanului (5-HTP), L-triptofanului și placebo

Scorul HDS este determinat prin solicitarea subiectului de testare să completeze o serie de întrebări în care el sau ea evaluează severitatea simptomelor pe o bază numerică, după cum urmează:

0—nu este prezent

1—prezent dar blând

2 — moderată

3—severă

4—foarte sever

Simptomele evaluate de HDS includ depresie, sentimente de vinovăție, insomnie, simptome gastrointestinale și alte simptome corporale de depresie (de exemplu, dureri de cap, dureri musculare, palpitații ale inimii) și anxietate. HDS este popular în cercetare, deoarece oferă o evaluare bună a simptomelor generale ale depresiei. Tabelul 98-4 prezintă rezultatele studiului.

O revizuire a studiilor comparative cap la cap a arătat că 5-HTP, la o doză de 200 mg/zi, a produs un succes terapeutic la egalitate cu medicamentele antidepresive triciclice. combinat cu un inhibitor de monoaminooxidază a demonstrat avantaje semnificative în comparație cu inhibitorul de monoaminoxidază singur (Tabelul 98-5).21

Această linie de cercetare sugerează că 5-HTP ar putea fi utilizat și împreună cu extractul de sunătoare și extractul de Ginkgo biloba, două medicamente din plante cu activitate antidepresivă dovedită.

Deoarece 5-HTP era scump în 1972, cercetătorii au dezvoltat un test pentru a determina cine era cel mai probabil să răspundă la acesta, astfel încât să nu fie irosit pe oameni care erau puțin probabil să răspundă.15,23 Testul a implicat pacienții să aibă mai întâi o pungă vertebrală pentru a măsura nivelul acidului 5-hidroxiindoleacetic (5-HIAA, produsul de degradare al serotoninei). Medicamentul probenecid, care împiedică transportul 5-HIAA din LCR în fluxul sanguin, a fost administrat în următoarele 3 zile. Ca rezultat al acestei acțiuni de blocare, cantitatea de serotonină produsă într-o perioadă de 4 zile a putut fi calculată printr-o repetare a coloanei vertebrale în ziua 4. Deoarece 5-HIAA nu a putut părăsi LCR, s-a acumulat și a furnizat o măsură a producției de serotonine.

Cercetătorii au descoperit că nivelul mediu de 5-HIAA după 3 zile de probenecid a fost semnificativ mai scăzut la indivizii depresivi decât la martorii potrivite pentru vârstă, sex și greutate. Acest nivel scăzut de serotonină a reflectat o rată scăzută de producție în creier. 5-HTP a fost cel mai eficient la pacienții cu un răspuns scăzut de 5-HIAA la 3 zile de probenecid.23'25 Cu alte cuvinte, 5-HTP este cel mai eficient ca antidepresiv atunci când cantitatea de serotonină fabricată în creier este redusă.

După cum sa menționat mai devreme, 5-HTP produce adesea rezultate bune la pacienții care nu răspund la medicamentele antidepresive. Unul dintre cele mai impresionante studii a implicat 99 de pacienți descriși ca având depresie „rezistentă la terapie".26 Acești pacienți nu au răspuns la nicio terapie anterioară, inclusiv toate medicamentele antidepresive disponibile și terapia electroconvulsivă. Acești pacienți rezistenți la terapie au primit 5-HTP la doze în medie de 200 mg/zi, dar variind de la 50 la 600 mg/zi. Recuperarea completă a fost observată în 43 dintre

TABELUL 98-5 Modificarea Scalei de Evaluare Hamilton pentru Depresie

5-HTP, 5-hidroxitriptofan; MAO, monoaminoxidază.

Modificat din Alino JJ, Gutierrez JL, Iglesias ML. 5-Hidroxitriptofan (5-HTP) și un IMAO (nialamidă) în tratamentul depresiilor. Un studiu controlat dublu-orb. Int Pharmacopsychiatry 1976;11:8-15.

99 de pacienți și a fost observată o îmbunătățire semnificativă la încă 8. O astfel de îmbunătățire semnificativă la pacienții cu depresie de lungă durată, care nu răspunde este destul de impresionantă, determinând autorul unui alt studiu să afirme următoarele27:

L-5-HTP merită un loc în primele rânduri ale antidepresivelor în loc să fie folosit ca ultimă soluție. Nu am folosit niciodată în 20 de ani un agent care (1) a fost eficient atât de repede; (2) a readus pacienții atât de complet la persoanele pe care le-au fost și partenerii lor pe care le-au cunoscut; și (3) a fost atât de complet fără efecte secundare.

Un articol de revizuire din 1987 despre 5-HTP în depresie a evidențiat necesitatea unor studii bine concepute, dublu-orb, cap la cap ale 5-HTP față de medicamentele antidepresive standard28. inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) precum Prozac, Paxil și Zoloft. În 1991, un studiu dublu-orb care a comparat 5-HTP cu un SSRI a fost efectuat în Elveția.29 5-HTP a fost comparat în studiu cu SSRI fluvoxamină (Luvox). Fluvoxamina este folosită în principal în Statele Unite ca tratament pentru tulburarea obsesiv-compulsivă, o tulburare de anxietate caracterizată prin obsesii și compulsii care afectează aproximativ 5 milioane de americani. Fluvoxamina exercită o activitate antidepresivă comparabilă (dacă nu mai bună decât) altor ISRS precum Prozac, Zoloft și Paxil.

În studiu, subiecții au primit fie 5-HTP (100 mg) fie fluvoxamină (50 mg) de trei ori pe zi timp de 6 săptămâni. Metodele de evaluare utilizate pentru a evalua eficacitatea au inclus HDS, scala de autoevaluare a depresiei (SADS) și evaluarea medicului (Impresie clinică globală). După cum este indicat în Tabelul 98-6, scăderea procentuală a depresiei a fost puțin mai bună în grupul cu 5-HTP (60,7% față de 56,1%). 5-HTP a acționat mai rapid decât fluvoxamina și un procent mai mare de pacienți au răspuns la 5-HTP decât la fluvoxamină.

Avantajele 5-HTP față de fluvoxamină sunt evidente atunci când ne uităm la subcategoriile HDS: stare de spirit depresivă, anxietate, simptome fizice și insomnie. Pentru starea de spirit depresivă, 5-HTP a produs o reducere cu 65,7% a severității, comparativ cu 61,8% pentru fluvoxamină; pentru anxietate, 5-HTP a produs o reducere cu 58,2% a severității, comparativ cu 48,3% pentru fluvoxamină; pentru simptomele fizice, 5-HTP a produs o scădere a severității cu 47,6%, comparativ cu 37,8% pentru fluvoxamină; iar pentru insomnie, 5-HTP a produs o scădere cu 61,7% a severității, comparativ cu o scădere cu 55,9% pentru fluvoxamină. Cu toate acestea, poate mai important decât pur și simplu ameliorarea insomniei a fost capacitatea 5-HTP de a îmbunătăți calitatea somnului. În schimb, medicamentele antidepresive perturbă foarte mult procesele de somn. Pe SADS, 5-HTP a produs o scădere de 53,3% a valorilor SADS, comparativ cu o scădere de 47,6% pentru grupul fluvoxamină. O scădere mai mare de 50% este un rezultat excelent. O scădere de 50% este cel mai bun SSRI pe care îl produc în general.

5-HTP este egal sau mai bun decât medicamentele antidepresive standard, iar efectele secundare sunt mult mai puțin severe (Tabelul 98-7). În studiu

TABELUL 98-6 5-Hidroxitriptofan (5-HTP) versus fluvoxamină în modificări procentuale ale Scalei de depresie Hamilton (HDS)

TABELUL 98-7 5-Hidroxitriptofan (5-HTP) versus medicamente antidepresive: comparație dintre efectele secundare

ISRS, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei.

comparând 5-HTP cu fluvoxamină, astfel medicii au descris diferențele dintre cele două grupuri: în timp ce cele două grupuri de tratament nu au diferit semnificativ în ceea ce privește numărul de pacienți care au suferit evenimente adverse, interacțiunea dintre gradul de severitate și tipul de medicament a fost foarte semnificativă: fluvoxamina a produs predominant reacții adverse moderate până la severe; oxitriptanul (5-HTP) a produs în principal forme ușoare de efecte adverse.

Paisprezece (38,9%) dintre pacienții cărora li sa administrat 5-HTP au raportat reacții adverse, comparativ cu 18 pacienți (54,5%) din grupul fluvoxamină. Cele mai frecvente efecte secundare ale 5-HTP au fost greață, arsuri la stomac și probleme gastrointestinale (flatulență, senzație de plenitudine și senzații de zgomot). Aceste reacții adverse au fost evaluate ca fiind foarte ușoare până la ușoare. În schimb, cele mai multe dintre efectele secundare experimentate în grupul fluvoxamină au fost de intensitate moderată până la severă. Singurul subiect care a renunțat la grupul 5-HTP a făcut acest lucru după 35 de zile (5 săptămâni), în timp ce patru subiecți din grupul fluvoxamină au renunțat după doar 2 săptămâni. Pe baza studiilor privind pierderea în greutate, cu cât se utilizează mai mult timp 5-HTP (de exemplu, după 4 până la 6 săptămâni de utilizare), cu atât mai puțină este problema cu greața ușoară.

S-a demonstrat că 5-HTP are „echipotență" cu ISRS și antidepresivele triciclice în ceea ce privește eficacitatea, dar oferă câteva avantaje prin faptul că este mai bine tolerat și asociat cu efecte secundare mai puține și mult mai ușoare. În plus, mulți oameni preferă să folosească o substanță naturală precum 5-HTP în detrimentul drogurilor sintetice.

L-tirozină: un adjuvant la 5-hidroxitriptofan

La începutul anilor 1970, cercetătorii au descoperit că, la aproximativ 20% dintre pacienții care au răspuns bine la 5-HTP, rezultatele au avut tendința de a scădea după 1 lună de tratament. Efectele antidepresive ale 5-HTP la acești subiecți au început să dispară treptat după prima lună, în ciuda faptului că nivelul 5-HTP din sânge și, probabil, nivelul serotoninei din creier, a rămas la același nivel ca atunci când aceștia experimentau beneficii.8

Cercetătorii au descoperit că, deși nivelurile de serotonină păreau să rămână la aceleași niveluri după 1 lună de tratament, nivelurile celorlalți neurotransmițători importanți de monoamine, dopamină și norepinefrină, au scăzut.28 După cum sa discutat mai devreme, atunci când pacienții depresivi sunt tratați cu 5-HTP, ei experimentează o creștere nu numai a serotoninei și a norefinei, precum și a catecholaminei. La aproximativ 20% dintre subiecți, efectele de creștere a catecolaminei ale 5-HTP au avut tendința de a scădea. Furnizarea acestor pacienți cu L-tirozină, aminoacidul precursor al catecolaminelor, a contribuit la restabilirea eficacității 5-HTP8,30. Doza a fost de 200 mg/zi pentru 5-HTP și 100 mg/kg

greutate corporală pentru L-tirozină. Această doză pentru L-tirozină este destul de mare și necesită o supraveghere clinică substanțială.

Anxietate și tulburare de panică

5-HTP a arătat o capacitate de a ameliora anxietatea în studiile la indivizi depresivi. Scăderea disponibilității serotoninei la creier prin epuizarea triptofanului a crescut vulnerabilitatea pacienților cu tulburare de panică pentru o provocare experimentală de panică cu dioxid de carbon, iar creșterea disponibilității serotoninei a inhibat răspunsul la o astfel de provocare. Când 5-HTP sau placebo a fost administrat la 24 de pacienți cu tulburare de panică și 24 de voluntari sănătoși înainte de provocarea de panică, 5-HTP a redus semnificativ reacția la provocarea de panică la pacienții cu tulburare de panică în ceea ce privește anxietatea subiectivă, scorul simptomelor de panică și numărul de atacuri de panică, spre deosebire de placebo.

Pierderea în greutate

Un număr considerabil de dovezi științifice documentează rolul major pe care îl joacă serotonina din creier în influențarea comportamentului alimentar. O descoperire cheie este că atunci când animalele și oamenii sunt hrăniți cu diete fără triptofan, apetitul crește semnificativ, ceea ce duce la consumul excesiv de alimente — carbohidrații ar fi de preferat, dar animalele consumă orice este disponibil.2,3 O dietă săracă în triptofan duce la niveluri scăzute de serotonine în creier; ca urmare, creierul simte ca moare de foame si stimuleaza centrii de control al apetitului intr-un mod puternic. Această stimulare are ca rezultat o preferință pentru carbohidrați.

Cercetătorii au descoperit că atunci când animalele sau oamenii sunt hrăniți cu o masă de carbohidrați, mai mult triptofan este livrat în creier, rezultând mai multă serotonină. Acest scenariu a condus la ideea că nivelurile scăzute de serotonine duc la „pofta de carbohidrați" și joacă un rol major în dezvoltarea obezității, precum și a bulimiei.32

Pofta de carbohidrați poate fi ușoară sau destul de severă. Acestea pot varia ca severitate, de la dorința de a ronțăi o bucată de pâine sau prăjitură până la agățarea incontrolabilă. La capătul superior al spectrului de dependență de carbohidrați se află bulimia, o tulburare alimentară potențial gravă caracterizată prin alimentație excesivă și purjare a alimentelor prin vărsături forțate sau prin utilizarea laxativelor. Teoria serotoninei a bulimiei este că nivelurile scăzute de serotonine declanșează alimentația excesivă, ceea ce duce la producerea și eliberarea de serotonine în creier.33,34 Acest efect crescut al serotoninei produce o scurtă reducere a sentimentelor de stres și tensiune. Această „remediere" a serotoninei este de scurtă durată și este urmată de sentimente de vinovăție și stima de sine scăzută. Tratamentul medical actual pentru bulimie este utilizarea de medicamente care sporesc efectele serotoninei. Deși nu există rapoarte în literatura medicală despre utilizarea 5-HTP în tratamentul bulimiei, având în vedere efectele sale asupra nivelului serotoninei, merită luată în considerare.

5-HTP poate ajuta la prevenirea scăderii nivelurilor de serotonine asociată cu un aport caloric redus. Concentrațiile de triptofan în sânge și nivelurile ulterioare de serotonine din creier scad odată cu dieta.35 Ca răspuns la scăderile severe ale nivelului de serotonină, creierul transmite un mesaj puternic pentru a mânca. Această situație creează scenariul pentru a explica de ce majoritatea dietelor nu funcționează.

Încă din 1975, cercetătorii au demonstrat că administrarea de 5-HTP la șobolani care au fost crescuți genetic pentru a mânca în exces și a fi obezi a dus la o reducere semnificativă a aportului de alimente.36 Se dovedește că acești șobolani crescuți pentru a fi grăsimi aveau o activitate scăzută a enzimei care transformă triptofanul în 5-HTP și, ulterior, în serotonină.

Există dovezi circumstanțiale că mulți oameni sunt predispuși genetic la obezitate. Această predispoziție poate implica același mecanism ca și șobolanii predispuși genetic la obezitate. Prin furnizarea de 5-HTP preformat, acest defect genetic este ocolit și se produce mai multă serotonină.

Primele studii pe animale cu 5-HTP ca ajutor pentru pierderea în greutate au fost urmate de o serie de trei studii clinice umane. Primul studiu a implicat 19 subiecți de sex feminin semnificativ supraponderali, cu un indice de masă corporală cuprins între 30 și 40 kg/m2.37 Analiza aportului alimentar înainte de tratament a concluzionat că aceste femei aveau tendința de a consuma exces de carbohidrați. Aportul alimentar și comportamentul alimentar au fost evaluate folosind un jurnal de dietă de 3 zile la începutul și sfârșitul celor două perioade de tratament. Toate alimentele au fost cântărite cu atenție înainte de masă și cântărite din nou dacă au rămas resturi. Participanții au completat, de asemenea, o autoevaluare a apetitului și a sațietății de două ori pe săptămână, iar starea de spirit a fost evaluată folosind teste psihologice standard.

Doza zilnică de 5-HTP utilizată în studiu a fost de 8 mg/kg greutate corporală. Pacienților li s-a administrat fie 5-HTP, fie placebo cu 20 de minute înainte de masă timp de 5 săptămâni, iar după un interval de 1 săptămână au fost trecuți pentru a primi celălalt tratament. Nu au fost prescrise restricții alimentare, deoarece cercetătorii au vrut să răspundă la întrebarea „5-HTP reduce pofta de mâncare și promovează pierderea în greutate fără niciun efort conștient?” Pentru a se asigura că femeile au luat efectiv 5-HTP, cercetătorii au măsurat nivelul produsului de descompunere a serotoninei, 5-HIAA, în urină. Tabelul 98-8 prezintă rezultatele studiului.

Aceste rezultate cu 5-HTP au fost obținute fără ca femeile să depună niciun efort conștient pentru a reduce consumul de alimente. Cantitatea medie de pierdere în greutate în timpul perioadei de 5 săptămâni de 5-HTP

TABELUL 98-8 Efectul 5-hidroxitriptofanului (5-HTP) asupra aportului de alimente

TABELUL 98-9 Impactul 5-hidroxitriptofanului (5-HTP) asupra pierderii în greutate

Suplimentarea a fost puțin mai mare de 3 lb, comparativ cu mai puțin de 1 lb de pierdere totală în greutate în timpul perioadei placebo.

În mod interesant, evaluarea diferitelor autotestări a indicat că apetitul sau gradul de foame inițială nu diferă între cele două grupuri. Ceea ce diferă a fost sațietatea. Cu alte cuvinte, 5-HTP-ul nu a redus pofta de mâncare înainte de masă, dar după ce au consumat o cantitate adecvată de alimente, centrii de sațietate din creier au fost stimulați, iar femeile nu au simțit foame. Ca urmare, aportul lor caloric a fost redus dramatic.

Nivelul de 5-HIAA, produsul de degradare al serotoninei, în grupul care a primit 5-HTP a crescut de peste cincizeci de ori față de grupul de control. Această creștere a oferit două lucruri: (1) a asigurat cercetătorilor că subiecții au luat de fapt 5-HTP și (2) a indicat în mod clar că 5-HTP a crescut producția de serotonină.

Următorul studiu a căutat să determine dacă 5-HTP a ajutat persoanele supraponderale să adere la recomandările dietetice.38 Paisprezece subiecți de sex feminin supraponderali cu un indice de masă corporală între 30 și 40 kg/m2 au fost înrolați în studiul dublu-orb.10 Din nou, analiza aportului alimentar pretratament a concluzionat că aceste femei aveau tendința de a mânca în exces. Femeile au fost repartizate aleatoriu pentru a primi fie 5-HTP (300 mg) fie placebo cu 30 de minute înainte de mese. Studiul de 12 săptămâni a fost împărțit în două perioade de 6 săptămâni. În primele 6 săptămâni, nu au existat recomandări alimentare, iar pentru a doua 6 săptămâni femeile au fost puse pe o dietă de 1200 de calorii.

Femeile au fost văzute la fiecare 2 săptămâni pentru a evalua greutatea corporală, jurnalele de dietă, autoevaluările apetitului și sațietatea. De asemenea, femeile au fost întrebate dacă au experimentat prezența aversiunii pentru carne; modificări ale gustului sau mirosului; sațietate precoce; și greață sau vărsături, sau ambele. Pentru a verifica conformitatea pacientului, a fost determinată din nou măsurarea urinară a 5-HIAA. După cum se arată în Tabelul 98-9, femeile care au luat placebo au pierdut 2,28 lb, în timp ce femeile care au luat 5-HTP au pierdut 10,34 lb.

Ca și studiul anterior, 5-HTP pare să promoveze pierderea în greutate prin promovarea sațietății. Deși unele femei au raportat o oarecare aversiune față de carne sau gust și miros modificat, fiecare femeie (100%) a raportat sațietate timpurie (Tabelul 98-10). Majoritatea femeilor primesc

TABELUL 98-10 Impactul 5-hidroxitriptofanului (5-HTP) asupra apetitului și a sațietății

5-HTP a prezentat, de asemenea, greață ușoară în primele 6 săptămâni ale studiului, dar în ultimele 6 săptămâni niciunul nu s-a plâns de greață. Faptul că pierderea în greutate a fost accelerată în a doua perioadă de 6 săptămâni face foarte puțin probabil ca 5-HTP să promoveze pierderea în greutate ca urmare a producerii de greață.

Un studiu cu 5-HTP a înrolat femei supraponderale cu un indice de masă corporală cuprins între 30 și 40 kg/m2 și un apetit hiperactiv.39 Cei 28 de subiecți ai studiului au primit fie 5-HTP (300 mg de trei ori pe zi înainte de mese) fie un placebo. În primele 6 săptămâni, nu au existat restricții alimentare, iar pentru a doua 6 săptămâni, femeile au fost puse la o dietă de 1200 de calorii/zi. Carbohidrații au contribuit cu 53% din calorii, grăsimile au reprezentat 29%, iar proteinele au furnizat 18%. Nu au fost permise alimente bogate în carbohidrați între mese. Subiecții au fost examinați la fiecare 2 săptămâni pentru a evalua aportul alimentar și greutatea corporală. De asemenea, au fost efectuate măsurători de sânge de rutină la început, la 6 săptămâni și la sfârșitul studiului. Pentru a verifica conformitatea pacientului, a fost determinată măsurarea urinară a 5-HIAA.

Rezultatele acestui studiu au fost chiar mai impresionante decât studiile anterioare din mai multe motive. Grupul care primește

HTP a pierdut o medie de 4,39 lb după primele 6 săptămâni și o medie de 11,63 lb după 12 săptămâni. În comparație, grupul placebo a pierdut în medie doar 0,62 lb după primele 6 săptămâni și 1,87 lb după 12 săptămâni. Lipsa pierderii în greutate în timpul celui de-al doilea

Perioada de săptămână în grupul placebo a reflectat în mod evident faptul că femeile au avut dificultăți în a adera la dietă.

Sațietatea precoce a fost raportată de 100% dintre subiecți în primele 6 săptămâni. În timpul celei de-a doua perioade de 6 săptămâni, chiar și cu restricție calorică severă, 90% dintre femeile care au luat 5-HTP au raportat sațietate timpurie. Încă o dată, multe dintre femeile care au primit 5-HTP au raportat greață ușoară în primele 6 săptămâni de terapie. Cu toate acestea, simptomul nu a fost niciodată suficient de sever pentru ca vreuna dintre femei să renunțe la studiu. Nu au fost raportate alte efecte secundare.

Pe baza măsurătorilor urinare de 5-HIAA, femeile și-au luat 300 mg de 5-HTP la mese și, ca urmare, au obținut pierderea în greutate. Cantitatea de pierdere în greutate a fost amplificată de o capacitate mai bună de a adera la o dietă de 1200 de calorii. Structura modificărilor dietetice a reflectat în primul rând o reducere a pastelor, pâinii și a altor alimente bogate în carbohidrați (studiul a fost realizat la Roma).

În cel mai recent studiu, 25 de pacienți diabetici supraponderali non-dependenți de insulină au fost înrolați într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo și randomizati pentru a primi fie 5-HTP (750 mg/zi) fie placebo timp de 2 săptămâni consecutive, timp în care nu au fost prescrise restricții alimentare. aportul de grăsimi și le-au redus greutatea corporală.

Insomnie

Mai multe studii clinice au arătat că 5-HTP a produs rezultate bune în promovarea și menținerea somnului la subiecții normali, precum și la cei care se confruntă cu insomnie.39'46 Unul dintre beneficiile cheie ale 5-HTP în tratamentul insomniei este capacitatea sa de a crește calitatea somnului. Acest efect este evident prin capacitatea sa de

a crește somnul cu mișcarea rapidă a ochilor (REM) (de obicei cu aproximativ 25%), în timp ce crește simultan etapele 3 și 4 de somn profund, fără a crește timpul total de somn. Într-unul dintre studii, subiecții care au primit 200 mg de 5-HTP și-au crescut cantitatea de somn REM cu 15,5 minute în timpul studiului de cinci nopți.39 Subiecții care au primit 600 mg de 5-HTP au crescut timpul de somn REM cu o medie de 20 de minute pentru studiul de cinci nopți. Aceste rezultate au indicat că 5-HTP a crescut timpul de vis cu aproximativ 3 până la 4 minute pe noapte.

Deși a existat un efect clar legat de doză, doza mai mică este suficientă în majoritatea cazurilor. În plus, administrarea prea multă 5-HTP poate crește somnul REM la un nivel anormal, ceea ce duce la un risc crescut de coșmaruri. Acestea fiind spuse, 5-HTP s-ar putea dovedi eficient în terorile de somn la copii. Pentru a testa această ipoteză, un studiu deschis pe un grup de copii cu terori de somn a fost comparat cu un grup de copii cu aceeași tulburare, dar fără tratament cu 5-HTP.47 5-HTP a fost administrat (2 mg/kg pe zi) la culcare la 31 de pacienți selectați aleatoriu timp de 20 de zile consecutive. După 1 lună de tratament, 29 din 31 (93,5%) pacienți au prezentat un răspuns pozitiv. În lotul de comparație fără terapie medicamentoasă, după 1 lună, episoadele au dispărut doar la patru copii (28,6%), în timp ce zece copii (71,4%) au prezentat persistența episoadelor cu aceeași frecvență ca înainte. După 6 luni, 26 din 31 (83,9%) copii tratați cu 5-HTP au fost lipsiți de teroare în somn, în timp ce la cinci copii (16,1%) episoadele de teroare în somn au persistat. Dintre copiii din grupul de comparație, 10 (71,4%) au continuat să prezinte terori de somn la 6 luni de urmărire. Aceste rezultate reprezintă dovezi preliminare că tratamentul cu 5-HTP este capabil să moduleze nivelul de excitare la copii și să induce o îmbunătățire pe termen lung a terorilor de somn.

Migrenă și cefalee tensională

Relația dintre serotonina și durerile de cap este descrisă pe deplin în capitolul 190. Deoarece pacienții cu migrenă au niveluri scăzute de serotonină în țesuturile lor, unii cercetători se referă la migrenă drept „sindrom serotoninergic scăzut".46 Deși beneficiul principal al 5-HTP în prevenirea atât a migrenei, cât și a durerilor de cap tensionale este legat de capacitatea sa de a normaliza sistemul, influențând și dezechilibrele în sistemul serotonin. sistem într-un mod pozitiv.

Mai multe studii clinice privind utilizarea 5-HTP pentru durerile de cap, atât vasculare, cât și nevasculare, au arătat rezultate excelente. În special, utilizarea 5-HTP în prevenirea migrenei oferă avantaje considerabile față de terapia medicamentoasă. Deși un număr de medicamente s-a dovedit a fi utile în prevenirea migrenei, toate au efecte secundare semnificative.

Problema terapiei medicamentoase în prevenirea durerilor de cap migrenoase este poate cel mai bine exemplificată de unul dintre cele mai frecvent utilizate medicamente, metisergida (Sansert). Terapia cu metisergidă pentru prevenirea atacurilor de migrenă este eficientă în aproximativ 60% până la 80% din cazuri. Cu toate acestea, această eficacitate nu este lipsită de un preț ridicat, deoarece efectele secundare sunt destul de frecvente și pot fi

severe. Fibroza retroperitoneală, fibroza pleuropulmonară și îngroșarea fibrotică a valvelor cardiace pot apărea la pacienții cărora li se administrează pe termen lung.

TABELUL 98-11 5-hidroxitriptofan (5-HTP) versus metisergidă: efectele clinice ale tratamentului la 124 de pacienți

terapia cu maleat de metisergidă. Prin urmare, acest preparat trebuie rezervat profilaxiei la pacienții ale căror cefalee vasculare sunt frecvente sau severe și incontrolabile, precum și pentru cei aflați sub supraveghere medicală atentă.

Mai multe studii au comparat 5-HTP cu metisergidă în prevenirea migrenei. Într-unul dintre cele mai mari studii dublu-orb, 124 de pacienți au primit fie 5-HTP (600 mg/zi) fie metisergidă (3 mg/zi) în pastile identice timp de 6 luni.48 Tratamentul a fost determinat cu succes dacă a existat o reducere mai mare de 50% a frecvenței atacurilor sau a numărului de atacuri severe. Deși 75% (30 din restul de 40 de pacienți) care au luat metisergidă au demonstrat o îmbunătățire semnificativă, comparativ cu 71% (32 din cei 45 de pacienți), această diferență nu a fost considerată semnificativă statistic (Tabelul 98-11). Avantajul 5-HTP față de metisergidă a fost demonstrat atunci când cercetătorii au analizat efectele secundare. Efectele secundare au fost mai frecvente în grupul care a primit metisergidă decât în grupul cu 5-HTP. Cinci pacienți din grupul cu metisergidă s-au retras în timpul studiului din cauza efectelor secundare.

Alte două studii care au comparat 5-HTP cu medicamentele utilizate în prevenirea migrenelor (pizotifen și propranolol) au demonstrat că 5-HTP s-a comparat destul de favorabil în ceea ce privește eficacitatea.49,50 Deși aceste medicamente au efecte secundare semnificative, 5-HTP este extrem de bine tolerat chiar și la doze de până la 600 mg/zi. Una dintre celelalte diferențe cheie observate în aceste studii între 5-HTP și medicamente a fost capacitatea 5-HTP de a îmbunătăți starea de spirit și de a ameliora sentimentele de depresie.

Într-un studiu dublu-orb al 5-HTP în cefaleea tensională cronică, 78 de pacienți cu cefalee tensională cronică au fost tratați cu 5-HTP (300 mg/zi) sau placebo timp de 8 săptămâni.48 În comparație cu grupul tratat cu placebo, nu au existat modificări semnificative statistic în numărul de zile cu cefalee sau în grupul tratat cu 5-TP cu intensitate; s-a observat totuşi o scădere semnificativă a consumului de analgezice.51 Pe parcursul celor 2 săptămâni după tratament s-a înregistrat şi o scădere semnificativă a numărului de zile cu cefalee. Opinia subiectivă în această ultimă perioadă a fost, de asemenea, favorabilă 5-HTP.

Cefalee juvenilă

Una dintre cele mai bune utilizări ale 5-HTP este în durerile de cap cronice la copii. Aceste dureri de cap sunt o mare problemă din cauza riscului imens de efecte secundare ale medicamentelor actuale utilizate pentru a le trata, precum și pentru a le preveni. Mai multe studii ale 5-HTP în tratamentul durerilor de cap cronice la copii și adolescenți au arătat

rezultate excelente.52-54 Având în vedere riscurile medicamentelor curente utilizate în durerile de cap cronice din copilărie, o încercare a 5-HTP timp de 2 luni pare cu siguranță rezonabilă. Dacă durerile de cap sunt însoțite și de tulburări de somn, 5-HTP pare a fi deosebit de potrivit.

Într-un studiu, 48 de elevi din ciclul primar și gimnazial cu dureri de cap recurente (cel puțin o durere de cap la 2 săptămâni) și tulburări de somn, inclusiv dificultăți de a adormi, treziri frecvente, mersul în somn, coșmaruri și enurezis, au fost împărțiți în două grupuri. A fost necesar să se împartă grupul A într-un subgrup de nouă pacienți, Grupul C. Acești nouă pacienți s-au descurcat atât de bine cu 5-HTP, încât nu au vrut să treacă la celălalt medicament, deși habar nu aveau dacă, de fapt, iau 5-HTP sau erau la un placebo. Doza de 5-HTP sa bazat pe greutatea copilului (4,5 mg/kg pe zi).

Indicele durerilor de cap a fost redus cu aproximativ 70% atunci când copiii luau 5-HTP, comparativ cu o scădere de 11,5% când luau placebo. La cei nouă pacienți din grupul C, a existat o scădere cu 81,8% a indicelui cefaleei după a doua lună. Interesant este că acești pacienți au prezentat doar o reducere de 18,2% după prima lună. Aceste rezultate au indicat că evaluarea beneficiilor 5-HTP în tratamentul durerilor de cap a necesitat un proces de cel puțin 2 luni. Eșecul de a arăta beneficii cu 5-HTP în unele studii privind durerile de cap s-ar putea datora faptului că acestea au durat mai puțin de 2 luni. Cei 25 de pacienți au experimentat o reducere modestă a trezirilor frecvente, a coșmarurilor, a mersului în somn și a vorbirii în timp ce dormeau, și nicio modificare a dificultății de a adormi sau în enurezis.

În general, acest studiu a demonstrat efecte foarte bune la acești copii. Poate cel mai impresionant aspect de luat în considerare, însă, a fost faptul că aceste beneficii au fost obținute fără efecte secundare. Niciun copil nu a raportat un efect secundar în timpul tratamentului cu 5-HTP. Interesant este că, din anumite motive, copiii au rareori greață chiar ușoară de la 5-HTP.

Posibilele beneficii ale utilizării 5-HTP la copiii cu dureri de cap recurente sau tulburări de somn, sau ambele, sunt de amploare. Evaluarea celor 48 de copii din studiu a demonstrat progrese școlare inadecvate în comparație cu colegii lor de clasă. Copiii s-au dovedit a fi de capacitate intelectuală normală, dar au demonstrat neatenție similară cu cea observată în depresie. Mulți dintre copii ar fi avut depresie. Nedorința celor nouă subiecți din grupul C de a trece la un alt medicament necunoscut (care a fost placebo) este un indicator puternic că acești copii și părinții lor au observat unele îmbunătățiri destul de dramatice dincolo de simpla reducere a durerilor de cap sau îmbunătățirea somnului.

Modul în care 5-HTP poate fi benefic în cefaleea migrenoasă nu poate fi pur și simplu depășirea unui defect în sinteza serotoninei. După cum sa menționat anterior, o parte a beneficiului clinic al 5-HTP poate fi prin capacitatea de a crește nivelurile de P-endorfină. O scădere a nivelului de P-endorfine la pacienții cu migrenă, precum și la cefaleea tensională, a fost demonstrată de mai mulți investigatori.55,56.

Un studiu clinic a măsurat efectele 5-HTP asupra nivelurilor serotoninei și P-endorfinei la 20 de pacienți tineri cu migrenă sau cefalee tensională.57 Pacienții au fost monitorizați și evaluați pentru frecvența și intensitatea atacurilor de cefalee timp de 3 luni înainte de tratamentul cu 5-HTP și 3 luni de terapie. Cercetătorii au raportat o reducere semnificativă statistic a scorului cefaleei cu tratamentul cu 5-HTP atât la pacienții cu migrenă, cât și la pacienții de tip tensiune. Aceste îmbunătățiri s-au datorat probabil nivelurilor crescute de P-endorfină, așa cum este menționat în Tabelul 98-12. Cu toate acestea, nivelul de P-endorfine atins cu 5-HTP, în special măsurat în celulele albe din sânge, a fost încă mult mai mic decât cel observat la pacienții de control fără dureri de cap recurente. Aceste rezultate sugerează că pot fi necesare perioade mai lungi de suplimentare cu 5-HTP înainte de a exista o normalizare a nivelurilor de P-endorfină la copiii predispuși la dureri de cap.

TABELUL 98-12 Nivelurile de serotonină și p-endorfină la pacienții minori cu dureri de cap înainte și după administrarea de 5-hidroxitriptofan (5-HTP)

TABELUL 98-13 Opiniile pacienților și ale medicilor cu privire la eficacitatea 5-hidroxitriptofanului (5-HTP) versus placebo în fibromialgie

Tip de tensiune (7 subiecte)

Aceste rezultate pot indica faptul că 5-HTP singur nu este capabil să crească nivelurile de Ș-endorfină suficient pentru a reduce sau elimina durerile de cap, sugerând că alte terapii concepute pentru a crește nivelurile de Ș-endorfină ar trebui utilizate împreună cu 5-HTP. Exemple de alte terapii care s-au dovedit a crește nivelul de Ș-endorfină sunt exercițiile fizice, acupunctura și biofeedback-ul.

Fibromialgie

Istoria dezvoltării 5-HTP ca tratament eficient pentru fibromialgie a început cu studiile asupra medicamentului fenclonina.58 Acest medicament blochează enzima care inhibă conversia triptofanului în 5-HTP și, ca urmare, blochează producția de serotonină. La sfârșitul anilor 1960 și începutul anilor 1970, s-a crezut că creșterea formării serotoninei ar putea promova durerile de cap migrenoase (opusul a ceea ce s-a dovedit mai târziu, adică creșterea nivelului de serotonine a redus apariția migrenei). Cercetătorii au descoperit că furnizarea de fenclonină a pacienților cu cefalee a dus la dureri musculare severe. Acest efect a fost exact opusul a ceea ce era de așteptat, dar a condus la unele progrese importante în înțelegerea fibromialgiei - o modalitate de a induce simptomele sale severe ale (precum și simptomele aproape identice cu) EMS, afecțiunea cauzată de L-triptofan contaminat. Cercetătorii au descoperit, de asemenea, că pacienții cu migrenă au avut o reacție mai mare la medicament decât subiecții fără dureri de cap. La majoritatea subiecților normali, fenclonina nu a produs fibromialgie. Aceste apariții au evidențiat cât de sensibili sunt pacienții cu migrenă la nivelurile scăzute de serotonină.

Durerile de cap migrenoase și fibromialgia au o trăsătură comună: ambele sunt sindroame cu serotonină scăzută.59 După mai bine de 25 de ani de cercetare, unul dintre cercetătorii principali a declarat: „Din experiența noastră, precum și în cea a altor specialiști în durere, 5-HTP poate îmbunătăți în mare măsură imaginea dureroasă a fibromialgiei primare."60

Un studiu dublu-orb pe 50 de pacienți cu fibromialgie a constatat că 100 mg de 5-HTP de trei ori pe zi le-au îmbunătățit semnificativ simptomele.61 După cum se arată în Tabelul 98-13, 5-HTP a fost evaluat substanțial mai bine decât placebo de către subiecți și de către medicii evaluatori. S-au observat îmbunătățiri în toate categoriile de simptome: numărul de zone dureroase, rigiditate matinală, tipare de somn, anxietate și oboseală. Într-un alt studiu, 100 mg de 5-HTP luate de trei ori pe zi au demonstrat rezultate maxime până în ziua 30 a studiului de 90 de zile.62

Unul dintre beneficiile principale ale 5-HTP în fibromialgie poate fi capacitatea sa de a îmbunătăți calitatea somnului. O constatare cheie la pacienții cu fibromialgie este un somn REM redus și o creștere a somnului nonREM.63 În plus, nivelurile mai profunde (stadiile III și IV) nu sunt atinse pentru perioade suficient de lungi. Drept urmare, persoanele cu fibromialgie se trezesc cu senzație de oboseală și durere. Severitatea durerii fibromialgiei se corelează cu evaluarea calității somnului. De exemplu, un studiu pe 50 de femei cu sindrom de fibromialgie a înregistrat calitatea somnului, intensitatea durerii și atenția față de durere timp de 30 de zile, folosind computere palmare programate ca intervievatori electronici.64 Ei au descris calitatea somnului din noaptea anterioară în 30 de minute de la trezire în fiecare zi și la ore alese aleatoriu dimineața, după-amiaza și seara și-au evaluat durerea prezentă. Cercetătorii au descoperit că o noapte de somn slab a fost urmată de o zi semnificativ mai dureroasă, iar o zi mai dureroasă a fost urmată de o noapte de somn și mai slab. 5-HTP ar putea ajuta la întreruperea ciclului prin abordarea nivelului scăzut de serotonină, precum și prin promovarea unui somn odihnitor.

Boala Parkinson

Utilizarea 5-HTP în boala Parkinson oferă un oarecare beneficiu, dar numai dacă este utilizat în combinație cu medicamentul Sinemet (combinația de L-dopa cu inhibitorul decarboxilazei carbidopa). Deși nivelurile creierului de serotonine sunt scăzute în boala Parkinson, reducerea receptorilor de dopamină este mai severă. Creșterea nivelului serotoninei cu 5-HTP la pacienții care nu iau Sinemet este asociată cu agravarea simptomelor, în special a rigidității.65

Unul dintre beneficiile cheie ale administrarii de 5-HTP în boala Parkinson este că poate ajuta la contracararea efectelor negative pe care L-dopa din Sinemet le are asupra somnului și stării de spirit.66"68 În plus, s-a demonstrat că 5-HTP îmbunătățește simptomele fizice ale bolii Parkinson.

Aproximativ 9 din 10 persoane cu boala Parkinson au depresie. Gradul de depresie din boala Parkinson este o reflectare a nivelului lor de serotonina. Cu cât nivelul serotoninei este mai scăzut, cu atât depresia lor este mai gravă. Un studiu a examinat efectul 5-HTP la

șapte pacienți cu boala Parkinson, toți fiind tratați cu Sinemet.65 Doza inițială de 5-HTP a fost de 75 mg, care a fost crescută cu 25 mg la fiecare 3 zile până când pacienții au raportat o ameliorare a depresiei, sau până la un maxim de 500 mg/zi timp de 4 luni. Rezultatele impresionante obținute la acești pacienți sunt prezentate în Tabelul 98-14.

Șase din șapte pacienți au răspuns la 5-HTP. Trebuie remarcat faptul că dozele de 5-HTP la cinci dintre cei șase pacienți care au răspuns au variat între doar 75 și 125 mg. Singurul pacient care nu a răspuns a luat 500 mg de 5-HTP.

TABELUL 98-14 Efectul 5-hidroxitriptofanului (5-HTP) asupra depresiei în boala Parkinson

HDS, Scala de depresie Hamilton.

Tulburări convulsive

Majoritatea cercetărilor recente privind 5-HTP s-au concentrat pe utilizarea sa în tratamentul mai multor tulburări convulsive.69-73 5-HTP a arătat rezultate bune în majoritatea (dar nu în toate) studiile la pacienții cu boli caracterizate prin mioclonie, cu excepția epilepsiei, care nu este ajutată de 5-HTP.

Cel mai bun răspuns la 5-HTP pentru mioclonie apare la persoanele care au mioclonie intenționată, care este cel mai adesea produsă ca urmare a unei leziuni ischemice a creierului.35 Mioclonia intenționată poate fi o problemă după un accident vascular cerebral sau atac de cord, supradozaj cu un medicament cum ar fi heroina, un atac de astm bronșic sever sau o reacție adversă la o altă substanță chimică. Au fost demonstrate îmbunătățiri cu 5-HTP la pacienții cu mioclon intenționat. 5-HTP a produs, de asemenea, rezultate bune la pacienții cu epilepsie mioclonică progresivă, mioclon esențial, mioclon palatin și ataxie Friedreich.74

Într-un articol din 1983, un cercetător al 5-HTP a declarat: „Unii pacienți neputincioși imobilizați la pat s-au îmbunătățit dramatic în măsura în care au putut să meargă din nou și să reia viața independentă.”75 Datorită rezultatelor fenomenale, 5-HTP a fost primul compus care a fost evaluat ca medicament orfan de către Comisia de medicamente pentru medicamentele Rare a Asociațiilor de Producție Farmaceutică.

P DOZARE

Preparatele cu acoperire enterică sunt necesare pentru a evita greața. Doza trebuie începută cu 50 mg de trei ori pe zi. Dacă răspunsul este inadecvat după 2 săptămâni, creșteți doza la 100 mg de trei ori pe zi. Această recomandare va reduce foarte mult simptomele ușoare de greață adesea experimentate în primele câteva săptămâni de terapie cu 5-HTP. Deoarece 5-HTP nu se bazează pe același vehicul de transport ca L-triptofanul, poate fi luat și cu alimente. Deoarece timpul de înjumătățire al 5-HTP este relativ scurt (3 până la 4 ore, cu niveluri serice maxime atinse la 1 până la 2 ore), dozele mai frecvente pot fi mai eficiente decât dozele unice mai mari.

Pentru insomnie, recomandarea generală este de 100 până la 300 mg, cu 30 până la 45 de minute înainte de pensionare. Începeți cu doza mai mică timp de cel puțin 3 zile înainte de a crește doza.

P TOXICOLOGIE

Preocuparea majoră cu 5-HTP este o posibilă legătură cu L-triptofan și EMS. Cu toate acestea, trebuie făcută o distincție importantă în procesul de fabricație. Deși L-triptofanul este produs prin fermentare și filtrare bacteriană, 5-HTP este disponibil comercial printr-un proces de extracție din sămânța de Griffonia simplicifolia, o plantă africană. 5-HTP extras din această sursă naturală evită problema de contaminare asociată cu fabricarea anterioară a L-triptofanului.

Analizele detaliate ale tuturor dovezilor de către Centers for Disease Control and Prevention și alți experți au condus la concluzia că cauza epidemiei de EMS ar putea fi urmărită la un singur producător japonez, Showa Denko.76,77 Dintre cele șase companii japoneze care au furnizat L-triptofan în Statele Unite, Showa Denko a fost cea mai mare (50% până la 60% din totalul L-triptofan). L-triptofanul a fost folosit nu numai ca supliment nutrițional, ci și în formulele pentru sugari și amestecurile de nutrienți pentru hrănirea intravenoasă.

Un singur raport de caz a legat 5-HTP de o afecțiune similară cu EMS în 1980.78 Cu toate acestea, acest caz a implicat utilizarea de doze mari de 5-HTP (1400 mg) pe o perioadă de 20 de luni. O examinare ulterioară a pacientului a indicat un defect în metabolismul triptofanului care a dus la creșteri ale chinureninei. Astfel de defecte în metabolismul triptofanului sunt frecvente la pacienții cu sclerodermie, care împărtășește multe caracteristici comune cu EMS. Se pare că fie 5-HTP ar fi putut conține un contaminant la care acest bărbat era sensibil, fie că administrarea unor doze atât de mari de 5-HTP pe o perioadă prelungită de timp a agravat manipularea lui anormală a L-triptofanului.

De asemenea, a existat un raport despre o femeie de 28 de ani, soțul ei și cei doi fii ai săi, de 33 și 13 luni, care au dezvoltat o boală asemănătoare EMS ca răspuns la 5-HTP contaminat.76 Băieții tineri au moștenit incapacitatea de a converti triptofanul în 5-HTP. Ca rezultat, au necesitat administrarea zilnică de 5-HTP (5 până la 7 mg/kg). Ambii băieți au primit 5-HTP aproape de la naștere.

Mama nu lua 5-HTP, dar l-a pregătit pentru băieți, deschizând capsulele, amestecând pulberea în suc sau apă și dându-le pe cale orală cu o seringă. Nu a luat niciodată 5-HTP; l-a atins doar cu mâinile în timp ce golea capsulele.

Când al doilea băiat avea aproximativ 9 luni, mama a început să aibă simptome de EMS. După ce a consultat un medic în iulie 1991, sa observat că numărul ei de eozinofile era cu mult peste 30%. Ea a continuat să se înrăutățească și a fost spitalizată în august 1991 cu un diagnostic provizoriu de EMS. În acest moment, ea a fost trimisă la National Institutes of Health pentru o evaluare ulterioară.

Din cauza posibilei legături dintre simptomele mamei și 5-HTP, băieții și tatăl au fost, de asemenea, evaluați. Băiatul mai mare a avut un număr de eozinofile de 9% (normal este de 1% până la 4%), iar băiatul mai mic a avut un număr de 6%. Tatăl nu a avut anomalii.

5-HTP-ul pe care l-au folosit băieții a fost analizat prin cromatografie lichidă de înaltă presiune și s-a constatat că conține o impuritate care nu se găsește în 5-HTP-ul pe care National Institutes of Health l-au folosit în studiile sale pentru ataxie și mioclon. Trecerea băieților la 5-HTP fără contaminanți a dus la normalizarea numărului de eozinofile. Cazul mamei a fost interesant pentru că ea a fost cea mai grav afectată și a intrat în contact cu 5-HTP-ul contaminat doar prin piele.

În 1998, cercetătorii de la Clinica Mayo au identificat urme ale unui compus numit „vârf X" ca contaminant cheie, utilizând o tehnică sensibilă de laborator.79 Ca rezultat, producătorii de 5-HTP verifică acum prezența acestui compus pentru a se asigura că toate 5-HTP-urile de pe piață sunt lipsite de vârful X, așa cum este subliniat în metodologia actuală Food and Drug Administration. Un vârf cromatografic minor (vârful X) raportat în unele probe de 5-HTP nu are credibilitate din cauza artefactelor cromatografice și a concentrațiilor infinitezimale și a ridicat speculații nejustificate cu privire la chimia și toxicitatea sa. Ar putea fi, de asemenea, un punct discutabil, deoarece analizele extinse ale mai multor surse de 5-HTP nu au arătat contaminanți toxici similari cu cei asociați cu L-triptofan și nici prezența oricăror alte impurități semnificative.80

Nu au existat rapoarte despre o singură persoană care să dezvolte EMS de la 5-HTP, în ciuda popularității sale în ultimii 20 de ani. Cu toate acestea, pentru a fi în siguranță, unii experți recomandă ca utilizarea continuă pe termen lung a 5-HTP să fie monitorizată prin determinarea regulată (la fiecare 6 luni) de eozinofile.

Dovezile că 5-HTP necontaminat nu provoacă EMS sunt furnizate și de cercetătorii care folosesc 5-HTP de mai mult de 25 de ani. Ei afirmă că: „EMS nu a apărut niciodată la pacienții de-ai noștri care au primit doar L-triptofan sau 5-hidroxtriptofan (5-HTP) necontaminat."81 Mai mult, cercetătorii de la National Institutes of Health care studiază efectele 5-HTP necontaminat asupra diferitelor afecțiuni metabolice nu au observat niciun caz de EMS și nici un caz de eozinofil-HTP nu a fost atribuit crescut la 5-HTP. studii.82 Pe scurt, nu a existat niciodată un raport de 5-HTP necontaminat care să provoace EMS.

Deși nu a existat niciodată o singură persoană care a dezvoltat EMS din produse 5-HTP dovedite a fi lipsite de contaminanți, utilizarea continuă pe termen lung a 5-HTP ar trebui monitorizată prin determinarea regulată (la fiecare 6 luni) de eozinofile. Pentru orice persoană cu sclerodermie din cauza problemei cu metabolismul triptofanului observată la acești pacienți, este indicată o determinare a eozinofilelor după prima lună de utilizare a 5-HTP, mai ales dacă dozele sunt mai mari de 500 mg/zi. În plus, este următorul sfat:

Nu utilizați 5-HTP în timpul sarcinii sau alăptării.

Nu utilizați 5-HTP în boala Parkinson decât dacă pacientul este pe Sinemet.

Nu utilizați 5-HTP la pacienții cu sclerodermie.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Deoarece 5-HTP este precursorul direct al serotoninei, nu ar trebui să fie utilizat de persoanele care iau medicamente antidepresive fără supraveghere medicală atentă. Deși 5-HTP a fost utilizat în condiții de siguranță în combinație cu medicamente antidepresive pe bază de prescripție medicală în studiile clinice, administrarea acestei combinații ar putea duce la o cantitate prea mare de serotonină în organism. Rezultatul este o afecțiune cunoscută sub numele de „sindrom serotoninergic", caracterizată prin confuzie, febră, frisoane, transpirații, diaree și spasme musculare.

5-HTP poate antagoniza efectele medicamentelor utilizate în durerile de cap migrenoase, cum ar fi metisergida și ciproheptadina, care blochează efectele serotoninei.

Medicamentul carbidopa mărește mult timpul de înjumătățire și produce un clearance aparent de cel puțin 14 ori mai mic, precum și o zonă sub curbă de 15,4 ori mai mare, comparativ cu 5-HTP 100 mg administrat fără carbidopa.83 Prin combinarea 5-HTP cu carbidopa, biodisponibilitatea crescută pentru penetrarea creierului și scăderea efectelor secundare periferice ar fi de așteptat ca urmare a reducerii efectelor secundare periferice. decarboxilarea 5-HTP la serotonină. Cu toate acestea, într-un studiu dublu-orb pe voluntari de sex masculin sănătoși, greața și vărsăturile au apărut în funcție de doză ca efecte secundare cele mai frecvente, ducând la abandonul legat de doză de 6,6% la 100 mg și 45,5% la 300 mg 5-HTP.80

REFERINȚE

Turner EH, Loftis JM, Blackwell AD. Serotonina a la carte: suplimentarea cu precursorul serotoninei 5-hidroxitriptofan. Pharmacol Ther. 2006;109:325-338.

Filippini GA, Costa CVL, Bertazzo A, eds. Progrese recente în cercetarea triptofanului, căile triptofanului și serotoninei. New York, NY: Plenum Publ Corp; Exp Biol Med 1996;398:1-762.

Magnussen IE, Nielsen-Kudsk F. Biodisponibilitatea și farmacocinetica asociată la om a L-5-hidroxitriptofanului administrat oral în stare de echilibru. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1980;46:257-262.

Magnussen I, Jensen TS, Rand JH și colab. Acumularea plasmatică a metabolismului de L-5-hidroxitriptofan administrat oral în doză unică la om. Acta Pharmacol Toxicol. 1981;49:184-189.

Van Praag HM, Lemus C. Precursori de monoamine în tratamentul tulburărilor psihiatrice. În: Wurtman RJ, Wurtman JJ, eds. Nutriția și creierul. Vol. 7. New York: Raven Press; 1986:89-139.

Van Praag HM. Studii privind mecanismul de acțiune al precursorilor serotoninei în depresie. Psihofarmacol Bull. 1984;20:599-602.

Das YT, Bagchi M, Bagchi D, et al. Siguranța 5-hidroxi-L-triptofanului. Toxicol Lett. 2004;150:111-122.

Aviram M, Cogan U, Mokady S. Triptofanul alimentar excesiv crește peroxidarea lipidelor plasmatice la șobolani. Ateroscleroza. 1991;88:29-43.

Simic MG, al-Sheikhly M, Jovanovic SV. Inhibarea proceselor de radicali liberi de către antioxidanți-triptofan și 5-hidroxi-triptofan. Bibl Nutr Dieta. 1989;43:288-289.

Sano I. Terapia cu L-5-hidroxitriptofan-(L-5-HTP). Folia Psychiatr Neurol Japan. 1972;26:7-17: [Japoneză].

Takahashi S, Kondo H, Kato N. Efectul L-5-hidroxitriptofanului asupra metabolismului monoaminei cerebrale și evaluarea efectului său clinic la pacienții depresivi. J Psihiatru Res. 1975;12: 177-187.

Fujiwara J, Otsuki S. Subtip de psihoză afectivă clasificată în funcție de răspuns la precursorii aminei și metabolismul monoaminei. J Oral Pathol. 1973;2:93-100.

Nakajima T, Kudo Y, Kaneko Z. Evaluarea clinică a 5-hidroxi-L-triptofanului

ca medicament antidepresiv. Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1978;32: 223-230.

Kaneko M, Kumashiro H, Takahashi Y, et al. Tratamentul cu L-5-HTP și nivelul seric de 5-HTP după încărcarea cu L-5-HTP la pacienții depresivi. Neuropsihobiologie. 1979;5:232-240.

van Praag HM, Korf J, Dols LC, et al. Un studiu pilot al valorii predictive a testului probenecid în aplicarea 5-hidroxitriptofanului ca antidepresiv. Psihofarmacologia. 1972;25:14-21.

van Praag HM. Managementul depresiei cu precursori de serotonina. Biol Psihiatrie. 1981;16:291-310.

Robie TR, Flora A. Chimioterapie antidepresivă, 1965. Răspuns rapid la precursorul serotoninei potențat de Ritalin. Psihosomatica. 1965;6:351-354.

Nardini M, De Stefano R, Iannuccelli M, et al. Tratamentul depresiei cu L-5-hidroxitriptofan combinat cu clorimipramină, un studiu dublu-orb. Int J Clin Pharmacol Res. 1983;3:239-250.

Rousseau JJ. Efectele unei combinații de levo-5-hidroxitriptofan-dihidroergocristină asupra depresiei și performanței neuropsihice. Un studiu clinic dublu-orb controlat cu placebo la pacienți vârstnici. Clin Ther. 1987;9:267-272.

Mendlewicz J, Youdim MB. Potențarea antidepresivă a 5-hidroxitriptofanului de către L-deprenil în bolile afective. J Afect Disord. 1980;2:137-146.

Alino JJ, Gutierrez JL, Iglesias ML. 5-Hidroxitriptofan (5-HTP) și un IMAO (nialamidă) în tratamentul depresiilor. Un studiu controlat dublu-orb. Int Farmacopsihiatrie. 1976;11:8-15.

Angst J, Woggon B, Schoepf J. Tratamentul depresiei cu L-5-hidroxitriptofan versus imipramină. Rezultatele a două studii deschise și unul dublu-orb. Arch Psihiatru Nervenkr. 1977;224:175-186.

Van Praag HM, Korf J. 5-Hidroxitritofan ca antidepresiv. Valoarea predictivă a testului probenecid. J Nerv Ment Dis. 1974;158:331-337.

Van Praag HM, Korf J. Metabolismul serotoninei în depresie: aplicarea clinică a testului probenecid. Int Farmacopsihiatrie. 1974;9:35-51.

Van Praag HM. Metabolismul central al monoaminelor în depresii. I. Serotonina și compușii înrudiți. Compr Psihiatrie. 1980;21:30-43.

Van Hiele JJ. L-5-hidroxitriptofan în depresie. Prima terapie de substituție în psihiatrie? Neuropsihobiologie. 1980;6:230-240.

Kielholz P. Tratament pentru depresia rezistentă la terapie. Psihopatologie. 1986;19:194-200.

Byerley WF, Judd LL, Reimherr FW și colab. 5-hidroxitriptofan. O revizuire a eficacității sale antidepresive și a efectelor adverse. J Clin Psychopharmacol. 1987;7:127-137.

Poldinger W, Calanchini B, Schwarz W. O abordare funcțional-dimensională a depresiei: deficiența de serotonină ca sindrom țintă într-o comparație a 5-hidroxitriptofanului și fluvoxaminei. Psihopatologie. 1991;24:53-81.

Van Praag HMC. În căutarea modului de acțiune al antidepresivelor: amestecuri 5-HTP/tirozină în depresie. Adv Biochem Psychopharmacol. 1984;39:301-314.

Schruers K, van Diest R, Overbeek T, et al. Administrarea acută de L-5-hidroxitriptofan inhibă panica indusă de dioxid de carbon la pacienții cu tulburare de panică. Psihiatrie Res. 2002;113:237-243.

Wurtman RJ, Wurtman JJ. Serotonina cerebrală, pofta de carbohidrați, obezitatea și depresia. Adv Exp Med Biol. 1996;398:35-41.

Weltzin TE, Fernstrom MH, Kaye WH. Serotonina și bulimia nervoasă. Nutr Rev. 1994;52:399-408.

Weltzin TE, Fernstrom MH, Fernstrom JD, et al. Depleția acută a triptofanului și creșterea aportului de alimente și iritabilitate în bulimia nervoasă. Am J Psihiatrie. 1995;152:1668-1671.

Goodwin GM, Cowen PJ, Fairburn CG,

et al. Concentrațiile plasmatice de triptofan și dieta. BMJ. 1990;300:1499-1500.

Blundel JE, Leshem MB. Efectul 5-HTP asupra aportului alimentar și asupra acțiunii anorexice a amfetaminei și fenfluraminei. J Pharm Pharmacol. 1975;27:31-37.

Ceci F, Cangiano C, Cairella M, et al. Efectele administrării orale de 5-hidroxitriptofan asupra comportamentului alimentar la subiecții de sex feminin adulți obezi. J Transm. Neural. 1989;76:109-117.

Cangiano C, Ceci F, Cairella M, et al. Efectele 5-hidroxitriptofanului asupra comportamentului alimentar și aderării la prescripțiile alimentare la subiecții adulți obezi. Adv Exp Med Biol. 1991;294:591-593.

Cangiano C, Ceci F, Cascino A, et al. Comportamentul alimentar și respectarea prescripțiilor alimentare la subiecții adulți obezi tratați cu 5-hidroxitriptofan. Am J Clin Nutr. 1992;56:863-867.

Cangiano C, Laviano A, Del Ben M, et al. Efectele 5-hidroxi-triptofanului pe cale orală asupra aportului de energie și selecției macronutrienților la pacienții diabetici nedependenți de insulină. Int J Obes Relat Metab Disord. 1998;22:648-654.

Guilleminault C, Cathala HP, Castaigne P. Efectele 5-HTP asupra somnului unui pacient cu leziune a trunchiului cerebral. Electroencefalog Clin Neurophysiol. 1973;34:177-184.

Wyatt RJ, Zarcone J, Engelman K. Efectele 5-hidroxitriptofanului asupra somnului subiecților umani normali. Electroencefalogr Clin Neurophysiol. 1971;30:505-509.

Autret A, Minz M, Bussel B, et al. Somnul uman și 5-HTP. Efectele dozelor mari repetate și ale asocierii cu benserazidă. Electroencefalogr Clin Neurophysiol. 1976;41:408-413.

Zarcone Jr VP, Hoddes E. Efectele 5-hidroxitriptofanului asupra fragmentării somnului REM la alcoolici. Am J Psihiatrie. 1975;132:74-76.

Soulairac A, Lambinet H. Efectul 5-hidroxitriptofanului, un precursor al serotoninei, asupra tulburărilor de somn. Ann Med Psychol (Paris). 1977;1:792-798: [franceză].

Sicuteri F. Ipoteza: migrenă, o disnocicepție biochimică centrală. Durere de cap. 1976;16:145-149.

Bruni O, Ferri R, Miano S, et al. Tratamentul cu L-5-Hidroxitriptofan al terorilor de somn la copii. Eur J Pediatr. 2004;163:402-407.

Titus F, Davalos A, Alom J, et al. 5-Hidroxitriptofan versus metisergidă în profilaxia migrenei. Studiu clinic randomizat. Eur Neurol.

1986;25:327-329.

Bono G, Criscuoli M, Martignoni E, et al. Precursori ai serotoninei în profilaxia migrenei. Adv Neurol. 1982;33:357-363.

Maissen CP, Ludin HP. Comparația efectului 5-hidroxitriptofanului și propranololului în tratamentul interval al migrenei. Schweiz Med Wochenschr. 1991;121:1585-1590: [germană].

Ribeiro CA. L-5-Hidroxitriptofan în profilaxia cefaleei cronice de tip tensiune: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Pentru Societatea Capului Portughez. Durere de cap. 2000;40:451-456.

De Giorgis G, Miletto R, Iannuccelli M, et al. Cefalee în asociere cu tulburări de somn la copii. O evaluare psihodiagnostic și clinic controlat

studiu - L-5-HTP versus placebo. Drugs Exp Clin Res. 1987;13:425-433.

Santucci M, Cortelli P, Rossi PG, et al. L-5-hidroxitriptofan versus placebo în profilaxia migrenei în copilărie: un studiu încrucișat dublu-orb. Cefalalgie. 1986;6:155-157.

Longo G, Rudoi I, Iannuccelli M. Tratamentul durerilor de cap esențiale la vârsta de dezvoltare cu L-5-HTP (studiu încrucișat dublu-orb versus placebo). Pediatr Med Chir. 1984;6:241-245: [italiană].

Fettes, Gawel M, Kuzniak S. Nivelurile de endorfine în sindroamele cefaleei. Durere de cap. 1985;25:37-39.

Leone M, Sacerdote P, D'Amico, et al. Nivelurile de beta-endorfine sunt reduse în celulele mononucleare periferice ale pacienților cu cefalee în cluster. Cefalalgie. 1993;13:413-416.

Battistella PA, Bordin A, Cernetti R, et al. Beta-endorfina în plasmă și monocite în cefaleea juvenilă. Durere de cap. 1996;36:91-94.

Sicuteri F. Ingestia precursorilor serotoninei (L-5-hidroxitriptofan si L-triptofan) amelioreaza migrena. Durere de cap. 1973;13:19-22.

Nicolodi M, Sicuteri F. Fibromialgia și migrena, două fețe ale aceluiași mecanism. Serotonina ca indiciu comun pentru patogeneză și terapie. Adv Exp Med Biol. 1996;398:373-379.

Nicolodi M, Sicuteri F. Eozinophilia myalgia syndrome. Rolul contaminanților, rolul metabolismului serotoninergic pus. Adv Exp Med Biol. 1996;398:351-357.

Caruso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M, et al. Studiu dublu-orb al 5-hidroxitriptofanului versus placebo în tratamentul sindromului de fibromialgie primară. J Int Med Res. 1990;18:201-209.

Puttini PS, Caruso I. Sindromul de fibromialgie primară și 5-hidroxi-L-triptofan: studiu deschis de 90 de zile. J Int Med Res. 1992;20:182-189.

White KP, Harth M. O revizuire analitică a 24 de studii clinice controlate pentru sindromul fibromialgiei (FMS). Durere. 1996;64:211-219.

Affleck G, Urrows S, Tennen H, et al. Relații zilnice secvențiale de somn, intensitatea durerii și atenția la durere în rândul femeilor cu fibromialgie. Durere. 1996;68:363-368.

Chase TN, Ng LK, Watanabe AM. boala Parkinson. Modificare de către 5-hydroxytryptophan. Neurologie. 1972;22:479-484.

Mayeux R, Stern Y, Sano M, et al. Relația serotoninei cu depresia în boala Parkinson. Mov Disorder. 1988;3:237-244.

Bastard J, Truelle JL, Emile J. Eficacitatea hidroxitriptofanului 5 în boala Parkinson. Nouv Presse Med. 1976;5:1836-1837: [franceză].

Sano I, Taniguchi K. Terapia L-5-hidroxitriptofan (L-5-HTP) a bolii Parkinson. Munch Med Wochenschr. 1972;114:1717-1719: [germană].

Pranzatelli MR, Tate E, Galvan I, et al. Un studiu controlat cu 5-hidroxi-L-triptofan pentru ataxie în epilepsia mioclonică progresivă. Clin Neurol Neurosurg. 1996;98:161-164.

Trouillas P, Serratrice G, Laplane D, et al. Forma levogitoare a 5-hidroxitriptofanului în ataxia lui Friedreich. Rezultatele unui studiu dublu-orb de cooperare medicament-placebo. Arch Neurol. 1995;52:456-460.

Wessel K, Hermsdorfer J, Deger K și colab. Studiu încrucișat dublu-orb cu forma levogitoare a hidroxitriptofanului la pacienții cu boli degenerative cerebeloase. Arch Neurol. 1995;52:451-455.

Pranzatelli MR, Tate E, Huang Y, et al. Neurofarmacologia epilepsiei mioclonale progresive. Răspuns la 5-hidroxi-L-triptofan. Epilepsie. 1995;36:783-791.

Trouillas P, Brudon F, Adeleine P. Îmbunătățirea ataxiei cerebeloase cu forma levogitoare a 5-hidroxitriptofanului. Arch Neurol. 1988;45:1217-1222.

Van Woert MH, Jutkowitz R, Rosenbaum D, et al. Serotonina și mioclonia. Monogr Neural Sci. 1976;3:71-80.

Van Woert MH. Mioclonie și L-5-hidroxitriptofan (L-5-HTP). Prog Clin Biol Res. 1983;127:43-52.

Kilbourne EM. Sindromul eozinofilie-mialgie: abordarea unei noi boli. Epidemiologic Rev. 1992;14:16-36.

Kilbourne EM, Philen RM, Kamb ML. Triptofan produs de Showa Denko şi sindromul epidemic de eozinofilie-mialgie.

J Rheumatol Suppl. 1996;46:81-88.

Sternberg EM, Van Woert MH, Young SN și colab. Dezvoltarea unei boli asemănătoare sclerodermiei în timpul terapiei cu L-5-hidroxitriptofan și carbidopa. N Engl J Med. 1980;303:782-787.

Klarskov K, Johnson KL, Benson LM și colab. Sindromul eozinofiliei-mialgiei contaminanți asociati cu cazurile în 5-hidroxitriptofanul disponibil comercial. Adv Exp Med Biol. 1999;467:461-468.

Smarius LJ, Jacobs GE, Hoeberechts- Lefrandt DH, et al. Farmacologia creşterii dozelor orale de 5-hidroxitriptofan cu carbidopa. J Psihofarmacol. 2008;22:426-433.

Nicolodi M, Sicuteri F. Eozinophilia myalgia syndrome. Rolul contaminanților, rolul metabolismului serotoninergic pus. Adv Exp Med Biol. 1996;398:351-357.

Michelson D, Page SW, Casey R, et al. O tulburare legată de sindromul eozinofiliei-mialgie asociată cu expunerea la L-5-hidroxitriptofan. J Reumatol. 1994;21:2261-2265.

Gijsman HJ, van Gerven JM, de Kam ML, et al. Comparație controlată cu placebo a trei regimuri de doză de test de provocare cu 5-hidroxitriptofan la voluntari sănătoși. J Clin Psychopharmacol. 2002;22:183-189.

Hypericum perforatum (sunătoare)

Peter B. Bongiorno, ND, LAc, și Michael T. Murray, ND

Hypericum perforatum (familia: Hypericaceae)

Denumiri comune: sunătoare, buruiană Klamath, hypericum

P DESCRIERE GENERALĂ

Probabil cea mai bine studiată botanică din toate timpurile, sunătoarea (Hypericum perforatum) este o plantă perenă cu arbusti, cu numeroase flori galbene strălucitoare. Se găsește de obicei în soluri uscate, pietrișoase, câmpuri și locuri însorite. Sunătoarea este originară din multe părți ale lumii, inclusiv din Europa, Asia și Statele Unite. Se dezvoltă mai ales bine în nordul Californiei și în sudul Oregonului.1

Planta este glabră peste tot, verde sau uneori glaucescentă; tulpinile sunt erecte, ramificate în vârf și lungi de 30 până la 100 cm. Frunzele sunt (1) ovale sau eliptice; (2) alungit-ovat sau mai degrabă îngust, alungit-liniar, subobtuz și plat; sau (3) mai mult sau mai puțin revoluți – marginalizați cu numeroase puncte pelucide și câteva puncte granulare negre. Florile galbene sunt numeroase, formând o inflorescență lată, paniculată, aproape corimboză, de 7 până la 11 cm lungime și 5 până la 11 cm lățime. Bractele lanceolate au 0,5 cm lungime și sunt acute. Caliciul este adânc despărțit, are 5 mm lungime și de aproximativ două până la trei ori mai scurt decât corola. Sepalele sunt lanceolate sau lanceolate înguste, de 4 până la 5 mm lungime, 1 mm lățime, cât o lungime de ovar, acute sau acuminate, puțin mobilate cu puncte ovale negre, cu marginea netedă sau puțin dințată. Petalele sunt alungite până la alungite-eliptice, de 1,2 până la 1,5 cm lungime și 0,5 până la 0,6 cm lățime, cu sau fără numeroase puncte și linii granulare negre pe margine în partea superioară, în timp ce suprafața este plină de puncte glandulare galbene, linii subțiri și dungi. Staminele cu trei fascicule sunt numeroase; ovarul este ovoid, lung de 3 până la 5 mm. Sămânța are 1 mm lungime, cilindric, maro și minut sâmburiat longitudinal.1

Întreaga plantă este folosită medicinal. Perioada de recoltare este, în general, din iulie până în august. Planta trebuie uscată imediat pentru a preveni degradarea principiilor active.1

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Compușii majori de interes sunt hipericina (Figura 99-1) și pseudohipericina. Acești compuși se găsesc de obicei în concentrații scăzute, variind de la 0,0095% la 0,466% în frunze și până la 0,24% în flori.1

Mai recent, cercetătorii au fost interesați de ceilalți constituenți chimici (în special diferitele flavonoide și xantone). Interesul pentru aceste alte componente provine în mare măsură din studiile farmacologice cu extracte disponibile comercial care demonstrează efecte și beneficii dincolo de hipericina și pseudohipericina. De exemplu, s-a dovedit că amentoflavona se leagă de receptorii benzodiazepinei și că acționează ca un modulator al acidului y-aminobutiric, care poate fi un mecanism anxiolitic major.2 Componentele active includ1,3:

Flavonoide (flori 16%, frunze 12% și plantă întreagă 9%)

Xantone

Acizi carboxilici fenolici (acizi cafeic, clorogenic, ferulic și gentizic)

Uleiuri esențiale (conținut de plante întregi 0,13%)

Carotenoide

Alcani

Derivați de floroglucinol

Fitosteroli

Alcooli de acizi grași cu catenă medie

Peste 27 de studii randomizate dublu-orb, care au implicat peste 2200 de pacienți cu depresie ușoară până la moderat severă, au arătat că extractele de sunătoare standardizate pentru hipericină au avut rezultate excelente în tratamentul depresiei, cu mult mai puține efecte secundare decât medicamentele antidepresive standard. decât antidepresivele triciclice.5 Nu întâmplător, extractele de sunătoare au devenit printre cele mai utilizate antidepresive în Germania, cu o cotă de piață de peste 25% în 19976,7.

FARMACOLOGIE

Extractele de sunătoare (în primul rând din vârfurile înflorite) au arătat o mare varietate de efecte în studii experimentale și clinice. Unele dintre activitățile demonstrate includ următoarele1,3:

Efecte antidepresive

Efecte antivirale

Efecte antibiotice

Creșterea vindecării rănilor și arsurilor

Activitatea antidepresivă

Dintre diferitele ipoteze biologice pentru depresie, ipoteza aminei biogene este cea mai larg acceptată. Această ipoteză sugerează că depresia este rezultatul unei deficiențe în funcție a aminelor biogene (de exemplu, serotonina, catecolaminele, dopamina). Acești neurotransmițători sunt stocați în granule în interiorul neuronilor. După stimularea neuronilor, acești neurotransmițători sunt eliberați în fanta sinaptică prin exocitoză. După legarea de receptorii postsinaptici, neurotransmițătorii fie sunt preluați din nou și restaurați în vezicule, fie sunt catabolizați de enzimele MAO sau catecol-O-metiltransferaza (COMT). Majoritatea medicamentelor antidepresive cresc disponibilitatea acestor amine, în special serotonina, fie prin inhibarea recaptării, fie prin blocarea MAO.

După cum sa menționat mai devreme, studiile inițiale au indicat că acțiunea antidepresivă a extractului de sunătoare se bazează pe capacitatea preparatelor brute de hipericină de a inhiba ambele tipuri de MAO A și B.8,9 Ca urmare a acestei inhibiții, există o creștere a nivelului de neurotransmițători din creier care mențin starea de spirit normală și stabilitatea emoțională, inclusiv serotonina și catechotonina. Aceste rezultate preliminare au identificat hipericina drept constituentul activ presupus. Cu toate acestea, analiza chimică ulterioară a acestor preparate brute de hipericină a identificat conținutul activ ca fiind de până la 20% din ceilalți constituenți ai sunătoarei, flavonoidele fiind cele mai

importante. Cu alte cuvinte, nu se știe în ce măsură hipericina sau flavonoidele contribuie individual la orice inhibiție a MAO.

A fost efectuat un studiu pentru a înțelege mai bine influența hipericinei, extractului total de hypericum și fracțiilor de hipericum asupra activității MAO și COMT.10 A fost demonstrată o inhibare a MAO utilizând următoarele concentrații:

Hipericină la 10-3 mol/L

Extract total de Hypericum la 10-4 mol/L

O fracție de extract până la 10-5 mol/L

O inhibare COMT nu a putut fi demonstrată pentru hipericină, cu extract de hypericum la 10-4 mol/L și cu două fracții de extract, de asemenea, până la 10-4 mol/L. Fracția inhibitoare a MAO conținea hipericine, precum și flavonoli, fracția de inhibare a COMT fiind în principal flavonoli și xantone. Rezultatul cheie din acest studiu, precum și într-un alt studiu in vitro/ex vivo, a fost demonstrația că concentrațiile de inhibiție arătate, în special în ceea ce privește inhibarea activității MAO, au fost probabil insuficiente pentru a explica efectul antidepresiv dovedit clinic al extractului de sunătoare.10,11 Prin urmare, mecanismele suplimentare sunt probabil responsabile pentru aceste beneficii clinice.

Au fost propuse cel puțin alte trei mecanisme: modularea activității interleukinei-6 (IL-6), inhibarea recaptării serotoninei și acțiunea agonistă a receptorilor O. Efectul modulator al extractului de sunătoare asupra IL-6 este cel mai interesant, deoarece propune un mecanism prin care sunătoarea interacționează cu legătura dintre sistemul imunitar și starea de spirit. Sistemul imunitar și sistemul nervos au multe caracteristici biochimice comune și interacțiuni de reglementare. Citokina, IL-6, este puternic implicată în comunicarea dintre celulele din interiorul și din afara sistemului imunitar. În ceea ce privește sistemul nervos, se știe că IL-6 modulează axele organelor de la capătul hipotalamo-hipofizar, în special axa hipotalamo-hipofizar-suprarenală. Ipoteza este că o creștere a IL-6 are ca rezultat activarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale, ceea ce duce la creșterea hormonului de eliberare a corticotropinei și a altor hormoni de reglare suprarenale - caracteristici distinctive în depresie. Extractul de sunătoare a arătat capacitatea de a reduce nivelul IL-6; prin urmare, această acțiune poate explica eficacitatea clinică a extractului de sunătoare.12

Studiile pe animale care au comparat efectele hipericului la șoareci care produc niveluri normale de IL-6 față de șoarecii knockout IL-6 (cei fără expresie IL-6), au găsit niveluri mai mari de serotonină produsă în primul grup.13 Un studiu in vitro care demonstrează reducerea nivelului de IL-6 a implicat prelevarea de probe de sânge de la cinci voluntari sănătoși și patru pacienți cu eliberare IL-162, IL-162, necroză IL-162. factorul-a a fost măsurat cantitativ după un timp de incubare de 24 de ore pe plăci de microtitrare. O suprimare masivă a eliberării IL-6 a fost găsită pentru extractul de sunătoare stimulat cu fitohemaglutinină. Dacă aceste efecte pot fi duplicate in vivo, ar oferi un mecanism prin care

extractul de sunătoare modulează eliberarea hormonului de eliberare a corticotropinei și, ulterior, starea de spirit.

De asemenea, sa demonstrat că extractul de sunătoare inhibă recaptarea serotoninei într-un mod similar cu medicamente precum fluoxetina (Prozac), paroxetina (Paxil) și sertralina (Zoloft). Studiul care a demonstrat o inhibare de 50% a recaptării serotoninei a folosit extractul standardizat cu conținut de hipericină de 0,3% la o concentrație de 6,2 mg/ml și nu a încercat să identifice inhibitorii activi.14 Autorii studiului au concluzionat că „activitatea antidepresivă a extractului de hipericum se datorează inhibării absorbției serotoninei de către receptorii post-napți". Cu toate acestea, rezultatele au fost contradictorii în ceea ce privește efectul dozelor acute de extracte de sunătoare asupra sistemului serotoninergic la rozătoare.15 O creștere marcată atât a serotoninei, cât și a metabolitului său acid 5-hidroxiindoleacetic (5-HIAA) a fost raportată în cortexul creierului de șobolan. Alți cercetători au raportat niveluri ridicate de 5-HIAA și serotonină în hipotalamusul și hipocampul șoarecelui, dar nu și în cortexul cerebral, unde doar 5-HIAA a crescut. Cu toate acestea, alte cercetări nu au găsit modificări semnificative nici ale serotoninei, nici ale 5-HIAA după un program de tratament în timpul testului de înot forțat. Un studiu al locusului coeruleus de șobolan a arătat că hiperforina sistemică a indus o creștere durabilă și marcată (100% până la 200%) a concentrațiilor extracelulare de serotonină, dar nu și 5-HIAA.16

Se adună informații că sunătoarea poate afecta funcționarea prin intermediul receptorilor O. S-a demonstrat că receptorii Sigma1 joacă un rol important în efectele antidepresive, deoarece agoniştii selectivi ai receptorilor O1, precum şi antidepresivele tipice, au redus timpul de imobilitate în testele de înot forţat şi suspensie de coadă. Activitatea de tip antidepresiv a trimetoxibenzoatului de hiperforină a fost complet antagonizată prin pretratarea șobolanilor cu BD 1047, un antagonist selectiv O1. Aceste rezultate, împreună cu observația anterioară conform căreia agoniștii receptorilor O1 sunt activi în modelele antidepresive la șobolani, sugerează că efectele antidepresive ale sunătoarei ar putea fi mediate parțial de o acțiune indirectă asupra receptorilor O.15

Un studiu fascinant a evaluat efectul atât al sunătoarei cât și al imipraminei asupra transcripției genelor în hipotalamusul de șobolan. Această cercetare a găsit o corelație semnificativă a șase gene modulate direct de ambii acești compuși de testare. Probabilitatea ca acest lucru să se întâmple întâmplător a fost de 1,14 x 10-23. Funcțiile acestor gene specifice includ sinteza și degradarea proteinelor, schelele celulare și transportul intracelular, metabolismul energetic mitocondrial și glicolitic și semnalizarea celulară prin modularea proteinelor care leagă calciul. Deși implicația acestei cercetări nu este complet clară, autorii au postulat că aceste funcții ale genelor modulate ar putea fi legate de reglarea imună și inflamatorie în jos cu protecție neuronală împotriva leziunilor celulare.

Amentoflavona, unul dintre multele conținuturi de flavone din sunătoarea, s-a dovedit că traversează bariera hemato-encefalică prin difuzie pasivă.18 Acest lucru ar putea explica capacitatea acestei plante botanice de a călători în creier și de a afecta transcripția genei SNC. Cu toate acestea, ar trebui subliniat un punct referitor la efectele sinergice probabile

ale constituenților sunătoarei: având în vedere multitudinea de componente active din acest medicament botanic, este probabil ca locurile de acțiune sinergice din afara SNC, în conformitate cu efectele SNC, să explice acțiunile globale complete și eficiente ale sunătoarei.

Extractele de sunătoare au fost testate pe diverse modele animale concepute pentru a studia efectele sale antidepresive. În aceste studii, sa constatat că extractul de sunătoare îmbunătățește activitatea de explorare a șoarecilor într-un mediu străin, extinde timpul de somn narcotic într-o manieră dependentă de doză, antagonizează efectele rezerpinei și scade comportamentul agresiv la șoarecii masculi izolați social.

Activitate antivirală

Studiile in vitro au arătat că hipericina și pseudohipericina prezintă o activitate antivirală puternică împotriva virusului herpes simplex I și II, precum și a gripei de tip A și B și a virusului stomatitei veziculoase.20 Acești compuși au demonstrat, de asemenea, o activitate antivirală remarcabilă împotriva virusului Epstein-Barr.21

Cercetătorii de la Centrul Medical al Universității din New York și de la Institutul de Știință Weizmann din Israel au generat o cantitate enormă de entuziasm când au demonstrat activitatea antiretrovială a hipericinei și pseudohipericinei.22 Acest studiu preliminar a examinat efectul acestor compuși asupra a două retrovirusuri animale, virusul leucemiei Friend și virusul leucemiei prin radiații, atât in vitro, cât și in vivo (la șoareci). Cercetătorii au descoperit că doza eficientă de hipericină la șoareci este de 1,5 până la 2 mg/mL. Cercetătorii au concluzionat următoarele:

Hipericina și pseudohipericina prezintă o activitate antivirală extrem de eficientă atunci când sunt administrate la șoareci după infecția retrovirală. Activitatea antivirală este remarcabilă atât prin mecanismul său de acțiune, cât și prin potența unei administrări a unei doze relativ mici de compuși. Disponibilitatea și procedura relativ convenabilă și ieftină pentru extracția și purificarea hipericinei și pseudohipericinei sporesc și mai mult potențialul acestor compuși.

Mai târziu, au fost descrise două mecanisme posibile pentru a explica activitatea antivirală atât a hipericinei, cât și a pseudohipericinei.23 În primul rând, a fost inhibarea asamblarii sau procesării virionilor intacți din celulele infectate – virionii eliberați nu conțin activitate detectabilă a transcriptazei inverse. În al doilea rând, acești compuși inactivează direct retrovirusurile mature și asamblate corespunzător.

Activitatea antivirală a hipericinei împotriva virusului imunodeficienței umane (HIV) pare să necesite interacțiunea cu lumina pentru a activa hipericina.24,25 O altă cerință este concentrațiile suficiente, deoarece intrarea hipericinei în celulele infectate depinde de concentrația de hipericină în sânge. La concentrații suficiente, hipericina incubată cu sânge integral infectat cu HIV scade HIV cultivabil, indicând o activitate antivirală semnificativă.26

Activitate antibacteriană

Extractele de sunătoare au activitate antimicrobiană cu spectru larg împotriva bacteriilor gram-negative și gram-pozitive.27 Organismele studiate au inclus Staphylococcus aureus, Streptococcus mutans, Proteus vulgaris, Escherichia coli și Pseudomonas aeruginosa.

Studii farmacocinetice

Studiile farmacocinetice indică faptul că hiperforina, precum și hipericina și pseudohipericina, au fost absorbite pentru a produce niveluri serice care corespund nivelurilor care arată beneficii în studiile in vitro.28 Cu toate acestea, hiperforina este singurul ingredient al H. perforatum care ar putea fi determinat în creierul rozătoarelor după administrarea orală a extractelor alcoolice. Acest rezultat și altele par să indice că acesta poate fi principalul constituent responsabil pentru efectele antidepresive ale H. perforatum.

P APLICAȚII CLINICE

Utilizarea principală a sunătoarei este în tratamentul depresiei. De asemenea, poate fi benefic în tratamentul infecțiilor virale cronice și, local, în diferite produse pentru piele.

Depresie

Extractele de sunătoare standardizate pentru conținutul de hipericină (majoritatea studiilor au folosit extractul cu conținut de hipericină de 0,3%) au un sprijin semnificativ în tratamentul depresiei ușoare până la moderate. must.

În studiile inițiale,1,29,30,32 extractul de sunătoare a îmbunătățit multe simptome psihologice, inclusiv următoarele:

Depresie

Anxietate

Apatie

Tulburări de somn

Insomnie

anorexie

Sentimente de inutilitate

Și mai impresionant este că extractul de sunătoare a reușit să obțină aceste beneficii fără a produce efecte secundare semnificative.

Istoria meta-analizei studiilor hypericum a fost plină de tumult și contradicție. O meta-analiză din 1996 din 23 de studii randomizate a inclus 1757 de pacienți ambulatori cu simptome depresive în principal ușoare sau moderat severe. A arătat că extractele de hypericum au fost semnificativ superioare placebo și la fel de eficiente ca antidepresivele

standard. Această analiză a evidențiat 0,8% abandon pentru efectele secundare cu hipericum și 3,0% cu medicamentele antidepresive standard. În această cercetare, efectele secundare au apărut la 19,8% pacienţi trataţi cu hipericum şi la 52,8% pacienţi trataţi cu antidepresive standard.33

Cu toate acestea, au existat două studii clinice bine mediatizate care susțin că hipericum a fost ineficient în tratarea depresiei.34 Un studiu de 8 săptămâni a folosit doze suboptime de hipericum, utilizând 900 mg/zi pentru pacienții cu depresie severă. Dacă nu a existat niciun răspuns, dozele au fost crescute la doar 1200 mg/zi. Într-un studiu anterior privind depresia severă, pacienții s-au îmbunătățit semnificativ la hipericum, în comparație cu placebo și medicamentul antidepresiv imipramină, la o doză de 1800 mg/zi.35,36 Având în vedere că studiul a fost finanțat de o companie care produce medicamente antidepresive și având în vedere un istoric puternic de studii pozitive cu hipericum, este îndoielnic o acuratețe a acestei clinici. botanică bine studiată.

Un al doilea studiu de 8 săptămâni din 2002 a făcut o eroare similară de dozare suboptimă și, ulterior, a considerat hipericum ineficient. O notă valoroasă în acest studiu a fost că medicamentul de comparație, sertralina (cu un profil de efecte secundare mult mai puternic decât hipericum), nu a fost mai eficient decât hipericum sau placebo.37

O a treia meta-analiză din 2008 a inclus doar studii din 1995 până în 2006 care au fost randomizate și dublu-orb, care au implicat pacienți cu depresie majoră. Extractele de hypericum au fost comparate cu placebo sau antidepresive standard, inclusiv fluoxetină, sertralină, imipramină, citalopram, paroxetină și amitriptilină. În total, au fost analizate 29 de studii care au implicat 5489 de pacienți. Extractele de Hypericum testate în studii au fost superioare placebo și la fel de eficiente ca antidepresivele standard. Pacienții cărora li sa administrat extracte de hypericum au renunțat la studii mai puțin frecvent din cauza efectelor adverse decât cei cărora li sa administrat antidepresive standard. S-a ajuns la concluzia că rezultatele „implică faptul că o încercare de tratare a depresiei majore ușoare până la moderate cu unul dintre preparatele cu hipericum testate pozitiv în studiile clinice este în mod clar justificată”, dar a adăugat că dovezile sunt „încă insuficiente pentru a trage concluzii despre eficacitatea hipericului în tratarea depresiei majore severe”. Autorii au menţionat că efectele secundare fizice uşoare asociate cu hipericum ar putea îmbunătăţi efectul placebo. O a doua îngrijorare a fost că hipericumul a fost popular în Germania, astfel încât efectele mai puternice din studiile din țările vorbitoare de limbă germană ar putea fi atribuite unui efect de „legență”. O a treia preocupare a fost că, deși pozitive, studiile la scară mai mare utilizate în analiză au produs efecte generale mai mici.38

Hypericum a fost comparat cu principalele medicamente antidepresive.38-40 Într-un studiu randomizat, controlat, dublu-orb, 70 de pacienţi cu depresie uşoară până la moderată au primit câte un comprimat fie din extract de hipericum, fie din fluoxetină de două ori pe zi timp de 6 săptămâni. După cum a fost evaluat de Scala de evaluare Hamilton pentru depresie (HAMD), cu 17 articole, scala de depresie von Zerssen (DS) și răspunsul pacienților, au existat scăderi semnificative (P <0,001) ale simptomelor în grupul cu sunătoare (50%) și în grupul fluoxetină (58%) a scorurilor HAMD. Extractul de hypericum a

atins 83% din eficacitatea fluoxetinei pe HAMD și 78% pe DS. Evaluările efectuate de medici și pacienți au indicat îmbunătățiri considerabile, fără diferențe între tratamente.39 Autorii au concluzionat că hipericul testat în acest studiu a fost echivalent terapeutic cu fluoxetina și că a fost o alternativă rezonabilă la antidepresivele sintetice.

Extractul de hipericum a fost testat în mod similar și s-a dovedit cel puțin la fel de eficient ca sertralina în tratamentul depresiei ușoare până la moderate la un grup mic de pacienți ambulatori.40 Eficacitatea și tolerabilitatea extractului de hipericum au fost, de asemenea, comparate cu imipramina și s-au găsit echivalente cu medicamentul în tratarea depresiei ușoare până la moderate. În plus, așa cum era de așteptat, pacienții au tolerat mai bine hipericul.41

Deși preliminar, sunătoarea poate fi o recomandare sigură în timpul sarcinii și depresiei postpartum (vezi „Sarcina" și „Alăptarea" pentru mai multe informații). Sunătoarea a fost studiată și la copii. Trei studii deschise pe copii depresivi au descoperit beneficii cu efecte secundare minime. Primul studiu pe 101 copii, cu vârsta sub 12 ani, li s-a administrat 300 până la 1800 mg/zi la o doză standardizată de 900 mcg hipericină.42 Un al doilea studiu deschis, de 8 săptămâni, pe 33 de tineri cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, a utilizat o doză de 90% și s-a bucurat de un răspuns de 90 mg/zi. rata.43 Un al treilea studiu cu 26 de adolescenți cărora li sa administrat 300 mg de trei ori pe zi a avut o rată de răspuns de 82% la cei 11 pacienți care au finalizat studiul. Cu toate acestea, în acest studiu, 15 pacienți s-au retras fie din cauza nerespectării, fie din cauza agravării simptomologiei.44,45.

Tulburare afectivă sezonieră

Tulburarea afectivă sezonieră (TAS) reprezintă un subgrup de depresie majoră cu o apariție regulată a simptomelor toamna/iarna și remisie completă primăvara/vara. Terapia cu lumină a devenit tratamentul standard pentru acest tip de depresie. În afară de aceasta, farmacoterapia cu antidepresive pare să ofere și o îmbunătățire a simptomelor SAD. Scopul unui studiu controlat, single-orb a fost de a evalua dacă sunătoarea ar putea fi benefică în tratarea pacienților cu SAD și dacă combinația cu terapia cu lumină ar fi suplimentar avantajoasă.46 Pacienții care au îndeplinit Manualul de diagnostic și statistică al tulburărilor mintale, ediția a 3-a Criteriile revizuite pentru depresia majoră cu un model sezonier au fost randomizați într-un studiu de tratament de 90 mg/zi. extract de must (0,3% conținut de hipericină) combinat cu lumină puternică (3000 lux; n = 10) sau slabă (terapie cu mai puțin de 300 lux). Reducerea semnificativă a Scalei de depresie Hamilton în ambele grupuri (72% și, respectiv, 60%) a indicat că extractul de sunătoare ar putea beneficia de pacienții cu SAD ca agent terapeutic unic, precum și în combinație cu terapia cu lumină.

Insomnie

S-a demonstrat că sunătoarea îmbunătățește calitatea somnului și bunăstarea la subiecții vârstnici sănătoși.47 Cu medicamentele antidepresive, în special antidepresivele triciclice și inhibitorii MAO, somnul cu mișcarea rapidă a ochilor este redus. Sunătoarea nu a interferat

cu somnul cu mișcarea rapidă a ochilor ca și alte antidepresive și s-a dovedit că crește intensitatea somnului profund în timpul perioadei totale de somn, așa cum au demonstrat studiile undelor cerebrale. Deși sunătoarea a îmbunătățit calitatea somnului, nu a acționat ca un sedativ (adică, nu a redus debutul somnului) și nici nu a schimbat durata totală a somnului.

Funcția mentală

Unul dintre cele mai interesante studii comparative a fost un studiu dublu-orb în care extractul de sunătoare (0,3% conținut de hipericină) a fost comparat cu maprotilina la 24 de voluntari sănătoși prin măsurarea traselor undelor cerebrale de repaus (electroencefalografie) și a activității mentale (potențialele evocate vizuale și acustice).48 funcția mentală, sunătoarea de fapt a îmbunătățit memoria și alte activități mentale. Administrarea pe termen lung de sunătoare la șobolani a îmbunătățit învățarea și memoria spațială cu modificări semnificative ale conținutului de monoamine în mai multe regiuni ale creierului.49

Sindromul imunodeficienței dobândite și alte infecții virale

Cercetările sugerează că sunătoarea poate fi un tratament adjuvant util pentru herpes simplex, mononucleoză și gripă, deși sunt necesare studii suplimentare pe oameni pentru a stabili doza optimă a extractului standardizat. Combinată cu activitatea sa antidepresivă, sunătoarea pare a fi, de asemenea, un tratament promițător pentru sindromul de oboseală cronică.

Cea mai mare promisiune a sunatoarei poate fi insa in tratamentul sindromului imunodeficientei dobandite (SIDA). Ca răspuns la studiile in vitro și pe animale, mulți pacienți cu SIDA au început să se auto-administreze sunătoare. Deși majoritatea pacienților au raportat că se simt mai bine cu o perspectivă mai pozitivă, mai multă energie și mai puțină oboseală, nu se știa în ce măsură acest lucru s-a datorat unui efect placebo.50,51 Studiile in vitro au raportat capacitatea sunătoarei de a inhiba activarea indusă de lumină a expresiei genei HIV.52

Pentru a determina mai bine beneficiile, o serie de studii au evaluat eficacitatea extractelor standardizate de sunatoare in tratamentul persoanelor infectate cu HIV.

Într-un studiu, extractele de sunătoare, care furnizează aproximativ 1 mg/zi de hipericină, au fost studiate la 31 de pacienți.53 Au fost efectuate măsurători inițiale și la 4 luni, inclusiv examen fizic, subseturi de celule T și alți parametri de laborator. Utilizarea concomitentă a azidotimidinei (AZT) și a altor tratamente a fost permisă. Rezultatele studiului au fost încurajatoare. În subgrupul de 10 pacienți care nu au luat AZT nici înainte, nici în timpul studiului („AZT virgin"; niciunul nu a avut SIDA), numărul mediu de celule T helper a crescut cu 13% față de valoarea inițială după 1 lună de sunătoare; această creștere a fost menținută timp de 4 luni. Deși aceste creșteri nu au fost semnificative din punct de vedere statistic, în schimb, numărul de celule T-helper la cei 10 pacienți care au utilizat AZT pe parcursul studiului a scăzut semnificativ după o creștere ușoară inițială. Efectele secundare

au fost limitate la creșteri reversibile ale enzimelor hepatice la cinci pacienți, toate nivelurile revenind la valoarea inițială după 1 lună fără extract de sunătoare.

Într-un alt studiu pilot deschis, 18 pacienți cu HIV (3 cu clasificarea Centers for Disease Control CDC II, 8 cu CDC III, 4 cu CDC IV B și 3 cu clasificare CDC IV C1) au fost tratați numai cu extract standardizat de sunătoare (injecție intravenoasă săptămânală și aport oral zilnic), oferind un aport zilnic de hipericină de 16 mg 14 pacienți. a arătat un număr stabil sau chiar în creștere de celule T-helper absolute pe parcursul celor 40 de luni de observație. De asemenea, raportul celulelor T helper/supresor a arătat o îmbunătățire la majoritatea acestor pacienți. Din punct de vedere clinic, a fost de remarcat faptul că doar 2 dintre acești 16 pacienți au întâlnit o infecție oportunistă pe parcursul celor 40 de luni de observație. Ceilalți 14 din 16 pacienți au rămas stabili din punct de vedere clinic și activi în muncă și în viață. Această situație de echilibru a infecției cu HIV s-a corelat și cu valori stabile ale hemoglobinei, leucocitelor și trombocitelor. Mai mult, nici una dintre complicațiile virale cunoscute altfel datorate citomegalovirusului, herpesului sau virusului Epstein-Barr nu au fost întâlnite la acești 16 pacienți.

În ciuda acestor rezultate preliminare bune, studiile s-au dovedit dezamăgitoare, deoarece nivelurile sanguine semnificative de hipericină nu au fost atinse folosind extractul nici pe cale orală, nici intravenoasă. Utilizarea extractului standardizat pentru tratamentul infecției cu HIV a fost înlocuită de atunci cu utilizarea hipericinei sintetice administrată intravenos. Studiile preliminare produc din nou rezultate încurajatoare cu o bună siguranță, deși poate apărea fotosensibilitate (vezi discuția ulterioară despre „Toxicitate”) și este necesară o evaluare controlată pe termen lung (pentru discuții suplimentare, vezi capitolul 173).55,56.

Aplicație topică

Sunătoarea are o utilizare istorică ca ajutor în vindecarea rănilor. Cercetările au demonstrat activitate antibacteriană și de vindecare a rănilor.3 Preparatele de sunătoare au fost folosite și în arsuri, ca protecție solară și în tratamentul durerilor musculare.3 Preparatele pe bază de ulei sunt preferate pentru aplicații topice.

p DOZAJE

Dozele preparatelor de sunătoare se bazează pe conținutul lor de hipericină. Majoritatea covârșitoare a studiilor în depresie au folosit extract de sunătoare standardizat pentru a conține 0,3% hipericină și 3% până la 5% hiperforină. Acest extract este produs printr-o extracție cu 80% metanol (care este ulterior îndepărtat). Deși hipericina și hiperforina sunt componente cheie, acest extract este compus dintr-o gamă largă de compuși care constituie restul de 95% din extract. Producătorii acestor extracte standardizate folosesc tehnici de cromatografie lichidă de înaltă performanță pentru a identifica nu numai hipericina, pseudohipericina și hiperforina, ci și compușii înrudiți, componentele flavonoide, xantonele, acidul cinamic și alte câteva componente cheie. Ideea este că, deși doza se bazează pe nivelurile de hipericină, asigurarea nivelurilor adecvate ale acestor alți constituenți este, de asemenea, de o importanță vitală.

Pentru a obține beneficiile observate în studiile clinice, este dificil să se recomande orice alte forme în afara extractelor standardizate. Cu toate acestea, iată recomandări de dozare pentru diferite forme de sunătoare:

Flori uscate: 2 până la 4 g de trei ori pe zi

Tinctură (1:5): 3 până la 6 ml de trei ori pe zi

Extract fluid (1:1): 1 până la 2 ml de trei ori pe zi

Extract solid standardizat (pulbere uscată) (0,3% hipericină și 3% până la 5% hiperforină): 900 până la 1800 mg pe zi

p TOXICITATE

Profilul efectelor secundare ale extractului de hipericum este minor, mai ales în comparație cu efectele secundare bine-cunoscute ale medicamentelor antidepresive.57 Simptomele care corespund nivelurilor excesive de serotonină trebuie de asemenea monitorizate atunci când se utilizează hipericum cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, triptofan sau 5-hidroxitriptofan. Potrivit Administrației SUA pentru Alimente și Medicamente, simptomele „sindromului serotoninergic" pot include modificări ale stării mentale (de exemplu, agitație, halucinații și comă), instabilitate autonomă (de exemplu, tahicardie, tensiune arterială labilă și hipertermie), aberații neuromusculare (de exemplu, hiperreflexie și necoordonare) și/sau simptome ale tractului gastro-intestinal, vărsături și vărsături (de exemplu). Cazurile severe pot semăna cu sindromul neuroleptic malign, care include hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate autonomă cu posibilă fluctuație rapidă a semnelor vitale și modificări ale stării mentale. Un exemplu în acest sens a fost raportat într-un studiu pe patru pacienți vârstnici care au dezvoltat aparent sindrom serotoninergic ca urmare a interacțiunii dintre tramadol și mirtazapină.58 Deși polifarmacia antidepresivelor a cauzat acest sindrom, nu au fost raportate până în prezent nicio raportare privind substanțele naturale care cauzează acest sindrom. Deoarece actiunea sa asupra serotoninei este minora, este putin probabil ca hipericum sa provoace acest sindrom, dar monitorizarea este prudenta.

Fotosensibilitate

Deși s-a demonstrat că hipericum induce fotosensibilitate la unii pacienți (mai puțin de 1% dintre persoanele care iau 900 mg o dată pe zi sau mai mult), acest lucru nu este probabil cu dozele standard. Cazurile de fotosensibilitate au apărut în principal la pacienții cu HIV, utilizând cantități mai mari decât cele normale pentru un efect antiviral.59 S-a sugerat că tinctura sau extractul pot fi înlocuite cu capsule dacă apare fotosensibilitate.60 Datorită posibilității de fotosensibilitate, evitarea expunerii la lumina puternică a soarelui și la alte surse de lumină ultravioletă atunci când se utilizează sunătoare este adesea recomandată celor cu pielea de sunătoare. Cu toate acestea, deși această recomandare poate fi adecvată, trebuie subliniat că doza terapeutică de 2,7 mg/zi de hipericină este de aproximativ 30 până la 50 de ori sub nivelul necesar pentru a produce fototoxicitate.61

Sarcina

În ciuda cercetărilor ample privind sunătoarea, cercetările relativ puține s-au concentrat asupra siguranței în timpul sarcinii și alăptării. Studiile de toxicologie a sarcinii la animale nu au arătat nicio modificare a creșterii în greutate a mamei sau a duratei gestaționale62 și nicio modificare a ratelor de anomalii ale descendenților.63,64 Aceste studii negative pe animale pot fi liniștitoare deoarece sugerează o lipsă de deficite structurale sau funcționale atribuibile expunerii la hipericum în timpul gestației.

Studiile umane sunt puține. În 1998, au existat rapoarte despre două femei care au luat hipericum în timpul sarcinii pentru a evita utilizarea medicamentelor sintetice convenționale. Ambele cazuri păreau să nu dezvăluie nicio îngrijorare. Unul dintre aceste cazuri a fost al unei femei de 38 de ani care a început hipericum la 24 de săptămâni de sarcină. Sarcina a fost neremarcabilă, cu excepția debutului tardiv al trombocitopeniei (pe care autorul nu a atribuit-o hipericului). Puiul s-a născut sănătos, a avut o greutate normală la naștere, scoruri APGAR normale, iar examenul fizic și rezultatele de laborator au fost normale. Evaluarea comportamentală a sugarului la 4 și 23 de zile a fost normală.66

O revizuire din 2006 efectuată de medici naturisti a analizat dovezile privind utilizarea, siguranța și farmacologia hipericumului. Această revizuire a căutat în șapte baze de date, inclusiv bazele Cochrane, MedLine, baza de date naturală și standardul natural. Au fost incluse și unele cercetări și bibliografii nepublicate. Datele au fost compilate în funcție de gradul de evidență. Cercetătorii au găsit diferite niveluri de dovezi științifice. Ei au ajuns la concluzia că au existat dovezi in vitro din studiile pe animale că hipericum în timpul sarcinii nu afectează dezvoltarea cognitivă și nici nu cauzează defecte comportamentale pe termen lung, dar au găsit unele dovezi ale unei greutăți mai mici la naștere a puilor. Este important să ne amintim că rozătoarele au abilități de detoxifiere foarte diferite, iar extrapolarea la oameni poate să nu fie prudentă. Această revizuire a evidențiat, de asemenea, dovezi științifice slabe că hipericum a indus enzimele CYP450, care pot scădea nivelurile serice de medicație sub intervalul terapeutic, ceea ce ar fi îngrijorător atunci când se administrează medicamente în timpul sarcinii. Autorii au concluzionat că se recomandă prudență la utilizarea hypericum în timpul sarcinii până când se efectuează cercetări umane de înaltă calitate pentru a determina siguranța acestuia.67

Primul studiu al hypericum, care a avut ca scop să determine dacă expunerea ar putea fi asociată cu malformații majore, a urmărit prospectiv 54 de subiecți care au utilizat hipericum și i-a comparat cu un grup de 108 gravide care iau alt tratament farmacologic pentru depresie, precum și cu un al treilea grup de femei sănătoase, care nu au fost expuse la niciun teratogen cunoscut. Studiul a arătat că ratele de malformații au fost similare în cele trei grupuri, cu 5%, 4% și 0% la hipericum, subiecții farmaceutici și, respectiv, grupurile sănătoase (P = 0,26). Acest lucru nu a fost diferit de riscul de 3% până la 5% așteptat în populația generală. De asemenea, ratele de naștere vii și de prematuritate nu au fost diferite între cele trei grupuri. Autorii au sugerat că acest prim studiu asupra efectelor hipericumului în sarcina umană a furnizat unele dovezi ale siguranței fetale.68

Alăptarea

Deși la început, studiile care utilizează hypericum în timpul alăptării încep să susțină utilizarea și siguranța acestuia pentru starea de spirit depresivă la mame în timpul alăptării. Studiile la animale care au utilizat doze de până la 25 de ori doza echivalentă recomandată la om pe parcursul alăptării nu au putut evidenția efecte neurocomportamentale sau de dezvoltare asupra descendenților.69 Un studiu de evaluare a siguranței sunătoarei în timpul alăptării a studiat 33 de femei care alăptează pe o perioadă de 2 ani. În comparație cu 101 martori potriviți în funcție de boală și 33 de martori potriviți în funcție de vârstă, nu au existat diferențe semnificative statistic găsite în demografia mamei sau a sugarului sau evenimentele adverse materne. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă în frecvența raportului matern de scădere a producției de lapte între grupuri și nici o diferență în greutatea sugarilor în primul an de viață.70 O revizuire a mai multor baze de date a sugerat, de asemenea, că consumul de hipericum în timpul alăptării nu a afectat producția de lapte matern sau greutatea sugarului, dar ar putea provoca colici, somnolență sau letargie. Autorii acestei revizuiri au concluzionat că utilizarea hipericumului în timpul alăptării pare să prezinte un risc minim, dar ar putea provoca unele efecte secundare.71 Sunătoarea poate fi o alegere dacă alte recomandări naturale nu sunt suficiente pentru femela care alăptează, deși mai multe date ar fi binevenite pentru a confirma siguranța.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Din punct de vedere istoric, cei care iau sunătoare au fost sfătuiți să evite alimentele și medicamentele despre care se știe că interacționează negativ cu medicamentele care inhibă MAO, cum ar fi alimentele care conțin tiramină (de exemplu, brânzeturi, bere, vin, hering murat, drojdie). Medicamentele precum L-dopa și serotonina trebuie evitate. Cu toate acestea, având în vedere cercetările recente care demonstrează lipsa inhibării MAO in vivo, această recomandare nu mai este justificată.

Dovezi puternice justifică precauție atunci când combinați sunătoarea cu terapiile farmaceutice. S-a constatat că sunătoarea scade concentrațiile plasmatice de alprazolam, amitriptilină, digoxină, ciclosporină, indinavir, irinotecan, metadonă, nevirapină, simvastatină, tacrolimus, teofilină, warfarină, fenprocumon și contraceptive orale. În cazul ciclosporinei, interacțiunea a dus la unele respingeri ale grefei de transplant. De asemenea, sa demonstrat că hipericumul scade biodisponibilitatea formelor R și S ale verapamilului.72,73

Atunci când este combinat cu inhibitori ai recaptării serotoninei, antidepresive (de exemplu, sertralină, paroxetină, nefazodonă) sau buspirona, hipericumul poate contribui teoretic la „sindromul serotoninergic”73, un sindrom cauzat de excesul de serotonine. Acest sindrom a fost indus iatrogen de administrarea concomitentă de medicamente psihotrope și nepsihotrope și poate include simptome precum agitație, confuzie, frison sever, diaforeză, mioclonie, hiperreflexie, midriază, tahicardie și febră.74

Femeile care utilizează contracepție orală ar trebui, de asemenea, să fie informate cu privire la posibila scădere a eficacității contracepției cu hipericum. Sunătoarea provoacă o inducere a metabolismului etinilestradiolului și norethindronei în concordanță cu creșterea activității CYP3A și poate contribui la sângerare intraciclică.75 Un studiu a evaluat utilizarea sunătoarei și a contracepției orale. Sunătoarea a părut să contribuie la sângerarea interioară la 7 din 12 femei (față de 2 din 12 femei din grupul de contracepție orală). Când iau pilulele contraceptive orale cu sunătoare, femeile pot prezenta sângerări interioare și ar trebui să ia în considerare adăugarea unei metode contracepționale de barieră.76

Hypericum începe, de asemenea, să fie studiat pentru efectele sale pozitive asupra rezultatelor medicamentelor. Un studiu care a utilizat inhibitorul plachetar clopidogrel a constatat că 2 din 10 pacienți care au utilizat clopidogrel au răspuns slab, dar 300 mg de hipericum timp de 2 săptămâni la acești pacienți au dus la o creștere a inhibării trombocitelor cu 20%. Un studiu anterior folosind 300 mg de trei ori pe zi a demonstrat o creștere de 36%. Mai mult, nu s-au observat modificări negative la pacienții tratați cu statine.77 Hypericum poate fi o alegere bună la respondenții slabi sau pentru a ajuta la scăderea dozei necesare la respondenții normali care au reacții adverse.

REFERINȚE

Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Sunătoare (Hypericum perforatum L.): o revizuire a chimiei, farmacologiei și proprietăților clinice. J Pharm Pharmacol. 2001;53:583-600.

Hanrahan JR, Chebib M, Davucheron NL, et al. Prepararea semisintetică a amentoflavonei: un modulator negativ la receptorii GABA(A). Bioorg Med Chem Lett. 2003;13:2281-2284.

Hobbs C. Sunătoare, Hypericum perforatum L. HerbalGram. 1989;18/19:24-33.

Linde K, Mulrow CD. Sunătoare pentru depresie. Cochrane Database Syst Rev. 2000;2:CD000448.

Czekalla J, Gastpar M, Hubner WD și colab. Efectul extractului de hypericum asupra conducerii cardiace, așa cum se observă în electrocardiogramă, comparativ cu cel al imipraminei. Farmacopsihiatrie. 1997;30(suppl 2):86-88.

Wong ML, O'Kirwan F, Hannestad JP, et al. Profilurile de expresie genetică induse de sunătoare și imipramină identifică funcțiile celulare relevante pentru acțiunea antidepresivă și noi candidați farmacogenetici pentru fenotipul răspunsului la tratamentul antidepresiv. Mol Psihiatrie. 2004;9:237-251.

De Smet PA, Nolen WA. Sunătoarea ca antidepresiv. BMJ. 1996;313:241-242.

Suzuki O, Katsumata Y, Oya M, et al. Inhibarea monoaminoxidazei de către hipericină. Planta Medica. 1984;50:272-274.

Holzl J, Demisch L, Gollnik B. Investigații despre efectele antidepresive și de schimbare a stării de spirit ale Hypericum perforatum. Planta Med. 1989;55:643.

Thiede HM, Walper A. Inhibarea MAO și COMT prin extracte de hipericum și hipericină. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7:S54-S56.

Bladt S, Wagner H. Inhibarea MAO de către fracții și constituenți ai extractului de hypericum. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7:S57-S59.

Thiele B, Brink I, Ploch M. Modulation of cytokine expression by hypericum extract. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7:S60-S62.

Calapai G, Crupi A, Firenzuoli F, et al. Implicarea interleukinei-6 în acțiunea antidepresivă a Hypericum perforatum. Farmacopsihiatrie. 2001;34(suppl 1):S8-10.

Perovic S, Muller WE. Profilul farmacologic al extractului de hypericum. Efectul captării serotoninei de către receptorii postsinaptici. Arzneimittelforschung. 1995;45:1145-1148.

Mennini T, Gobbi M. Mecanismul antidepresiv al Hypericum perforatum. Life Sci. 2004;75:1021-1027.

Kaehler ST, Sinner C, Chatterjee SS, et al. Hiperforina crește concentrațiile extracelulare de catecolamine, serotonine și glutamat în locus coeruleus de șobolan. Neurosci Lett. 1999;262:199-202.

Noda Y, Kamei H, Nabeshima T. Liganzii receptorilor sigma și acțiunile antistres. Nippon Yakurigaku Zasshi. 1999;114:43-49: [Japoneză].

Gutmann H, Bruggisser R, Schaffner W, și colab. Transportul amentoflavonei prin bariera hemato-encefalică in vitro. Planta Med. 2002;68:804-807.

Okpanyi SN, Weischer ML. Experimente pe animale privind acțiunea psihotropă a unui extract de Hypericum. Arzneim Forsch. 1987;37:10-13: [germană].

Muldner H, Zoller M. Efectul antidepresiv al unui extract de Hypericum standardizat la un complex activ de hipericină. Studii biochimice și clinice. Arzneimittelforschung. 1984;34:918-920.

Lavie D. Compoziţii farmaceutice antivirale care conţin hipericină sau pseudohipericină. Cerere de brevet european, nr. 87111467.4, depusă 8/8/87, Oficiul European de Brevete. Publ Nr 0 256 A2. 175-177. 1987.

Someya H. Efectul unui constituent al Hypericum erectum asupra infecției și înmulțirii virusului Epstein-Barr. J Tokyo Med Coll. 1985;43:815-826.

Meruelo D, Lavie G, Lavie D. Agenți terapeutici cu activitate antiretrovială dramatică și toxicitate redusă la doze eficiente. Dione policiclice aromatice hipericina si pseudohipericina. Proc Natl Acad Sci US A. 1988;85:5230-5234.

Lavie G, Valentin F, Levin B, et al. Studii ale mecanismului de acțiune al agenților antiretrovirali hipericinei și pseudohipericinei. Proc Natl Acad Sci

US A. 1989;86:5963-5967.

Degar S, Prince AM, Pascual D, et al. Inactivarea virusului imunodeficienței umane de către hipericină. Dovezi pentru modificări fotochimice ale p24 și un bloc în decoating. AIDS Res Human Retroviruses. 1992;8:1929-1936.

Valentine FT, Lavie G, Levin B și colab. Hipericina sintetică pătrunde în limfocitele și monocitele din sânge in vitro și scade HIV cultivabil în sângele obținut de la indivizi infectați. Int Conf SIDA. 1991;7:97:(rezumat).

Barbagallo C, Chisari G. Activitatea antimicrobiană a trei specii de Hypericum. Fitoterapia. 1987;58:175-177.

Wurglics M, Schubert-Zsilavecz M. Hypericum perforatum: un antidepresiv „modern" pe bază de plante: farmacocinetica ingredientelor active. Clin Pharmacokinet. 2006;45(5):449-468.

Ernst E. Sunătoare, un antidepresiv? O revizuire sistematică, bazată pe criterii. Fitomedicina. 1995;2:67-71.

Muldner VH, Zoller M. Efectul antidepresiv al unui extract de Hypericum standardizat la un complex activ de hipericină. Studii biochimice și clinice. Arzneimittelforschung. 1984;34:918-920: [germană].

Harrer G, Schulz V. Investigarea clinică a eficacității antidepresive a hypericum. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7(supliment 1):S6-S8.

Linde K, Ramirez G, Mulrow CD și colab. Sunătoare pentru depresie - o prezentare generală și meta-analiză a studiilor clinice randomizate. BMJ. 1996;313:253-258.

Linde K, Ramirez G, Mulrow CD și colab. Sunătoare pentru depresie - O prezentare generală și meta-analiză a studiilor clinice randomizate. BMJ. 1996;313:253-258.

Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, et al. Eficacitatea sunătoarei în depresia majoră: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2001;285:1978-1986.

Vorbach EU, Arnoldt KH, Hubner WD. Eficacitatea și tolerabilitatea extractului de sunătoare LI 160 față de imipramină la pacienții cu episoade depresive severe conform ICD-10. Farmacopsihiatrie. 1997;30:S81-S85.

Miller AL. Vitamina C provoacă cancer! Sunătoarea inutilă pentru depresie! Altern Med Rev. 2001;6:353-354.

Grupul de studiu privind depresia hipericumului. Efectul Hypericum perforatum (sânătoarea) în tulburarea depresivă majoră: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2002;287:1807-1814.

Linde K, Berner MM, Kriston L. Sunătoare pentru depresie majoră. Cochrane Database Syst Rev. 2008(4):448.

Behnke K, Jensen GS, Graubaum HJ și colab. Hypericum perforatum versus fluoxetină în tratamentul depresiei ușoare până la moderate. Adv Ther. 2002;19:43-52.

Brenner R, Azbel V, Madhusoodanan S, și colab. Comparația unui extract de hypericum (LI 160) și sertralină în tratamentul depresiei: un studiu pilot dublu-orb, randomizat. Clin Ther. 2000;22:411-419.

Woelk H. Comparație dintre sunătoare și imipramină pentru tratarea depresiei: studiu controlat randomizat. BMJ. 2000;321:536-539.

Hubner WD, Kirste T. Experiență cu sunătoare (Hypericum perforatum) la copii sub 12 ani cu simptome de depresie și tulburări psihovegetative. Phytother Res. 2001;15:367-370.

Findling RL, McNamara NK, O'Riordan MA, et al. Un studiu pilot deschis al sunătoarei în depresia juvenilă. J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 2003;42:908-914.

Simeon J, Nixon MK, Milin R, et al. Studiu pilot deschis de sunătoare în depresia adolescenților. J Copil Adolescent Psihofarmacol. 2005;15:293-301.

Potter M, Moses A, Wozniak J. Tratamente alternative în tulburarea bipolară pediatrică la copil și adolescent. Psihiatrie Clin North Am. 2009;18:483-514.

Martinez B, Kasper S, Ruhrmann S, et al. Hipericum în tratamentul tulburărilor afective sezoniere. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7(supliment 1):S29-S33.

Schulz H, Jobert M. Efectele extractului de hypericum asupra EEG-ului somnului la voluntari mai în vârstă. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7(supliment 1):S39-S43.

Johnson D, Ksciuk H, Woelk H și colab. Efectele extractului de hypericum LI 160 în comparație cu maprotilina asupra EEG de repaus și potențialele evocate la 24 de voluntari. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7(supliment 1):S44-S46.

Widy-Tyszkiewicz E, Piechal A, Joniec I, et al. Administrarea pe termen lung a Hypericum perforatum îmbunătățește învățarea spațială și memoria în labirintul de apă. Biol Pharm Bull. 2002;25:1289-1294.

James JS. Raport. Hypericin/Sf. Sunătoare: experiență de până acum. Stiri despre tratarea SIDA. 1989:74.

James JS. Raport. Hypericin/Sf. Sunătoare: experiență de până acum. Stiri despre tratarea SIDA. 1989:91.

Taher MM, Lammering GM, Hershey CM, et al. Sunătoarea antidepresivă care îmbunătățește starea de spirit inhibă activarea expresiei genei virusului imunodeficienței umane prin lumina ultravioletă. Viața IUBMB. 2002;54:357-364.

Cooper WC, James J. Un studiu observațional al siguranței și eficacității hipericinei la subiecții HIV+. Int Conf SIDA. 1990;6:369:(rezumat).

Steinbeck-Klose A, Wernet P. Tratament de succes de lungă durată peste 40 de luni a pacienților HIV cu hipericină intravenoasă. Int Conf SIDA. 1993;9:470:(rezumat).

Furner V, Bek M, Gold J. Un studiu de fază I/II, fără oarbă, cu privire la intervalul de doze al hipericinei la subiecții HIV-pozitivi. Int Conf SIDA. 1991;7:199:(rezumat).

Gulick R, Lui H, Anderson R, et al. Hiperism uman: o reacție de fotosensibilitate la hipericină (sânătoarea). Int Conf SIDA. 1992;8:B90:(rezumat).

Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Mortalitate relativă prin supradozaj cu antidepresive. BMJ. 1995;310:221-224.

Gnanadesigan N, Espinoza RT, Smith R, et al. Interacțiunea dintre antidepresivele serotoninergice și analgezicele opioide:

Sindromul serotoninergic trece nedetectat? J Am Med Dir Conf. univ. 2005;6:265-269.

Gulick R, Lui H, Anderson R, et al. Hipericismul uman: O reacție de fotosensibilitate la hipericină (sânătoarea). Int Conf SIDA. 1992;8:B90:(rezumat).

Low Dog T. După cum este citat în: Barendsen K (autor) Yoga Journal Issue: November/ December 1996. http://www.natural-connection.com/resource/yoga_journal/self_care.html. Accesat 19.05.2009.

Siegers CP, Biel S, Wilhelm KP. Zur frage der phototoxizitat von hypericum. Nervenheilkunde. 1993;12:320-322.

Cada AM, Hansen DK, LaBorde JB, et al. Efecte minime ale expunerii asupra dezvoltării la sunătoare (Hypericum perforatum) la șobolani Sprague-Dawley. Nutr Neurosci. 2001;4:135-141.

Rayburn WF, Gonzalez CL, Christensen HD și colab. Impactul hipericumului (sunătoarea) administrat prenatal asupra cogniției puilor de șoareci. Neurotoxicol Teratol. 2001;23:629-637.

Rayburn WF, Christensen HD, Gonzalez CL. Efectul expunerii prenatale la sunătoare (Hypericum) asupra comportamentului neurologic al șoarecilor în curs de dezvoltare. Am J Obstet Gynecol. 2000;183:1225-1231.

Rayburn WF, Gonzalez CL, Christensen HD și colab. Efectul hipericumului (sunătoarea) administrat prenatal asupra creșterii și maturizării fizice a puilor de șoarece. Am J Obstet Gynecol. 2001;184:191-195.

Grush LR, Nierenberg A, Keefe K, et al. sunătoare în timpul sarcinii. JAMA. 1998;280:1566.

Dugoua JJ, Mills E, Perri D și colab. Siguranța și eficacitatea sunătoarei (hipericum) în timpul sarcinii și alăptării. Can J Clin Pharmacol. 2006;13:e268-e276.

Moretti ME, Maxson A, Hanna F, et al. Evaluarea siguranței sunătoarei în sarcina umană. Reprod Toxicol. 2009;28:96-99.

Cada AM, Hansen DK, LaBorde JB, et al. Efecte minime ale expunerii asupra dezvoltării la sunătoare (Hypericum perforatum) la șobolani Sprague-Dawley. Nutr Neurosci. 2001;4:135-141.

Lee A, Minhas R, Matsuda N, et al. Siguranța sunătoarei (Hypericum perforatum) în timpul alăptării. J Clin Psihiatrie. 2003;64:966-968.

Dugoua JJ, Mills E, Perri D și colab. Siguranța și eficacitatea sunătoarei (hipericum) în timpul sarcinii și alăptării. Can J Clin Pharmacol. 2006;13:e268-e276.

Tannergren C, Engman H, Knutson L și colab. Sunătoarea scade biodisponibilitatea R- și S-verapamil prin inducerea metabolismului de primă trecere. Clin Pharmacol Ther. 2004;75:298-309.

Izzo AA. Interacțiuni medicamentoase cu sunătoare (Hypericum perforatum): o revizuire a dovezilor clinice. Int J Clin Pharmacol Ther. 2004;42:139-148.

Houlihan DJ. Sindromul serotoninergic rezultat din administrarea concomitentă de tramadol, venlafaxină și mirtazapină. Ann Pharmacother. 2004;38:411-413.

Pfrunder A, Schiesser M, Gerber S, et al. Interacțiunea sunătoarei cu terapia contraceptivă orală cu doze mici: un studiu controlat randomizat. Br J Clin Pharmacol. 2003;56:683-690.

Hall SD, Wang Z, Huang SM și colab. Interacțiunea dintre sunătoare și un contraceptiv oral. Clin Pharmacol Ther. 2003;74:525-535.

Lau WC, Gurbel PA. Sesiunea științifică anuală a Colegiului American de Cardiologie. Mai 2010. Știri medicale globale Elsevier. http://www.clinicalpsychia-

trynews.com/news/psychosomatic-medicine/ single-article/st-john-s-wort-enhances-clopidogrel-response/9cc182cfdd.html. Accesat pe 7/7/2010.

CAPITOLUL 100

Lobelia inflata (tutun indian)

Michael T. Murray, ND

CUPRINS CAPITOLUL

Lobelia inflata (familia: Campanulaceae)

Denumiri comune: tutun indian, pukeweed, buruiană pentru astm bronșic, gagroot, vomitwort

P DESCRIERE GENERALĂ

Lobelia este o plantă anuală sau bienală indigenă din America de Nord, cu o tulpină erectă, colțoasă, păroasă, care conține o seva lăptoasă și crește de la 6 inci la 3 ft în înălțime. Numeroase flori mici, albastre, cu două buze, cresc în raceme în formă de vârfuri din iulie până în noiembrie.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Lobelia conține aproximativ 0,48% alcaloizi piridină (piperidină) compuși în principal din lobelină (Figura 100-1), cu cantități mai mici de lobelanină, lobelanidină și alcaloizi.1 Alți constituenți includ rășină, gumă, lipide și acid chelidonic.2

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Lobelia a fost numită după Matthias de Lobel (1570 - 1616), un botanist francez celebru și medic la curtea regelui James I. După ce au mestecat planta, primii coloniști au remarcat că gustul era similar cu cel al tutunului și producea efecte precum cel al nicotinei, principalul alcaloid din tutunul domestic, tutunul Nicotiana. Nativii americani au afumat și frunzele uscate pentru a obține efectele asupra sistemului nervos central ale alcaloizilor din plantă. Astfel, lobelia a fost denumită în mod obișnuit „tutun indian”.

Lobelia a devenit una dintre cele mai utilizate plante medicinale de către Thomsonieni, care o foloseau ca emetic, diaforetic, expectorant, sedativ, antispastic și antiastmatic. A fost utilizat în următoarele condiții:

Astm

Tuse convulsivă

Vânătăi

Entorse

Pecingine

Înțepături de insecte

Simptome de iedera otrăvitoare

Thomson a declarat: „Nu există legumă pe care pământul să o producă mai inofensivă în efectul său asupra sistemului uman și nici una mai puternică în eliminarea bolilor și promovarea sănătății decât lobelia.”3

FARMACOLOGIE

Lobelina posedă multe dintre aceleași acțiuni farmacologice ca nicotina, doar că mai puțin puternică. Cu toate acestea, acțiunile sale complexe nu pot fi explicate pur și simplu ca fiind o versiune mai slabă a nicotinei. Investigații farmacologice detaliate care compară efectele lobelinei cu cele ale nicotinei indică faptul că lobelina posedă efecte noi asupra receptorilor nicotinici.4,5

Efecte respiratorii

Una dintre cele mai vechi utilizări cunoscute ale lobelinei a fost ca un stimulent respirator sigur, cu acțiune scurtă. S-a dovedit că această stimulare respiratorie se datorează stimulării directe a chemoreceptorilor corpului carotidian. Acțiunea puternică de stimulare respiratorie a

FIGURA 100-1 Lobelină.

lobelina a fost folosită pentru stimularea respirației în cazuri de febră, cazuri de paralizie a centrilor respiratori din cauza intoxicației cu narcotice, alcool, soporifici, morfină, narcoză sau rahianestezie. Lobeline a fost, de asemenea, folosită pentru a trata victimele accidentelor care au fost îngropate, aproape înecate, lovite de fulgere sau electrocutate și otrăvite de gaze asfixiante.

Efecte gastrointestinale

Acțiunea emetică a lobelinei este mediată de stimularea acesteia a zonei de declanșare a chemoreceptorilor emetici în zona postrema a medulei oblongate (în afara barierei hematoencefalice) și de activarea nervilor vagali și spinali aferenti care formează intrarea senzorială a căilor reflexe implicate în vărsături.6

Efecte asupra sistemului nervos central

Una dintre cele mai promițătoare linii de cercetare cu lobelina este că pare să perturbe mecanismele fundamentale de stocare și eliberare a dopaminei. Această acțiune poate ajuta la antagonizarea efectelor neurochimice și comportamentale ale psihostimulanților

amfetaminei și metamfetaminei. S-a descoperit că lobelina inhibă eliberarea de dopamină indusă de amfetamine in vitro și hiperactivitatea indusă de amfetamine, discriminarea drogurilor și autoadministrarea în experimente pe animale.7,8 Deoarece lobelina nu dă dependență în sine, poate reduce responsabilitatea abuzului acestor psihostimulante.

P APLICAȚII CLINICE

Lobelia este folosită în principal ca expectorant în afecțiuni precum pneumonia, astmul și bronșita. Se pare că unele dintre acțiunile sale pot fi mediate de cortexul suprarenal.9 Edemul pulmonar indus experimental la șobolani a fost sensibil la lobelină în multe modele care nu au răspuns la niciun alt medicament. În plus, deși lobelina provoacă bronhoconstricție la câini și șobolani, la cobai și (probabil) la oameni, apare opusul - bronhodilatația.10

Deși eficient atunci când este utilizat singur în tratamentul astmului bronșic, a fost utilizat în mod tradițional în combinație cu alți agenți botanici, inclusiv Capsicum frutescens și Symphlocarpus factida.

Lobelia a fost, de asemenea, folosită ca ajutor în renunțarea la fumat, cu rezultate echivoce din studiile clinice.11

p DOZAJE

Planta uscată: 0,2 până la 0,6 g de trei ori pe zi

Tinctură: 15 până la 30 de picături de trei ori pe zi

Extract fluid: 8 până la 10 picături de trei ori pe zi

p TOXICOLOGIE

Deși lobelia are reputația de a fi toxică, o revizuire amănunțită a literaturii medicale nu a putut găsi niciun caz bine documentat de probleme grave sau deces din cauza lobeliei.12 Motivul principal poate fi că lobelia provoacă greață și vărsături atunci când cantitatea utilizată este prea mare, evitând astfel absorbția cantităților toxice. În general, o doză de mai mult de 1 ml de tinctură o dată este suficientă pentru a produce greață semnificativă și posibil vărsături. Lobelia nu trebuie utilizat pentru mai mult de

luna consecutiv si trebuie evitat in timpul sarcinii si alaptarii.

La fel ca otrăvirea cu nicotină, simptomele toxice ale lobeliei includ următoarele:

Greaţă

Salivaţie

Diaree

Auz și vedere tulburări

Confuzie mentală

Slăbiciune marcată

Urmează leșin și prosternare; scade tensiunea arterială; pulsul devine slab, rapid și neregulat; respirația este dificilă; iar colapsul are loc, urmat de convulsii. Moartea poate rezulta din insuficiență respiratorie. Antidotul in intoxicatiile acute este

mg de atropină, care se administrează subcutanat.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Nu sunt cunoscute interacțiuni medicamentoase cu lobelia.

REFERINȚE

Karawya MS, Abdel-Wahab SM, Zaki AY. Metoda colorimetrică pentru estimarea alcaloizilor din lobelia și preparatele farmaceutice ale acesteia. J Assoc Off Anal Chem. 1971;54:1423-1425.

Leung A. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente și produse cosmetice. New York: Wiley; 1980: 220-223.

Christopher J. Şcoala de vindecare naturală. Provo, UT: BiWorld Publishers; 1976: 358-367.

Damaj MI, Patrick GS, Creasy KR, et al. Farmacologia lobelinei, un ligand al receptorului nicotinic. J Pharmacol Exp Ther. 1997;282:410-419.

Miller DK, Harrod SB, Green TA și colab. Lobelina atenuează stimularea locomotorie indusă de administrarea repetată de nicotină la șobolani. Pharmacol Biochem Behav. 2003;74:279-286.

Laffan RJ, Borison HL. Acțiunea emetică a nicotinei și lobelinei. J Pharmacol Exp Ther. 1957;121:468-476.

Dwoskin LP, Crooks PA. Un nou mecanism de acțiune și utilizare potențială pentru lobelină ca tratament pentru abuzul de psihostimulanți. Biochem Pharmacol. 2002;63:89-98.

Harrod SB, Dwoskin LP, Crooks PA, et al. Lobelina atenuează autoadministrarea d-metanfetaminei la șobolani. J Pharmacol Exp Ther. 2001;298:172-179.

Halmagyi DF, Kovacs A, Neumann P. Calea adrenocorticală de protecție lobelină în unele forme de edem pulmonar experimental al șobolanului. Dis Piept. 1958;33:285-296.

Cambar PJ, Shore SR, Aviado DM. Efectele bronhopulmonare și gastrointestinale ale lobelinei. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1969;177:1-27.

Stead LF, Hughes JR. Lobeline pentru renuntarea la fumat. Cochrane Database Syst Rev. 2000:(2):CD000124.

Bergner P. Este lobelia toxică? Med Herbal. 1998;10(1):15-32.

CAPITOLUL 101

Ciuperci medicinale

Terry Willard, CIH, PhD

P INTRODUCERE

Ciupercile medicinale au o istorie foarte lungă de utilizare în Asia, Europa și Rusia, dar au devenit doar o categorie importantă de medicină naturală în America de Nord în ultimul deceniu sau cam așa ceva. La nivel mondial, ciupercile sunt una dintre categoriile de suplimente medicinale cu cea mai rapidă creștere, cu 1,2 milioane de tone de ciuperci

medicinale produse în 1981, 7 milioane de tone în 1999 și 9,9 milioane de tone în 2004. Cu toate acestea, piața americană este doar o mică parte din acest volum.

P DESCRIERE GENERALĂ

Ciuperca nu este o categorie taxonomică, ci un nume folosit în mod obișnuit. Definiția ciupercii este: „o macrociupercă cu un corp fructifer distinctiv, care poate fi fie hipogee (sub pământ) fie epigee (asupra pământului), suficient de mare pentru a fi văzută cu ochiul liber și pentru a fi culesă cu mâna.”2 Taxonomic, ciupercile sunt în principal bazidiomicete cu mai multe specii de ascomicete. Ciupercile nu sunt nici plante, nici animale, ci se află într-un regn separat al ciupercilor. Există între 14.000 și 22.000 de specii de ciuperci cunoscute, cu aproximativ 140.000 de specii în întreaga lume. Acest lucru arată că acestea sunt potențial o resursă foarte mare neexploatată, cu aproximativ 7000 de specii care au adus beneficii omenirii.3 Chiar și printre speciile cunoscute, există un număr foarte mic de ciuperci investigate temeinic. Faptul că există o cantitate mare de utilizări etnomedicale documentate și o bioactivitate puternică a speciilor cercetate ne dă impresia că ar trebui să ne așteptăm la mult mai multe substanțe medicinale naturale de la ciuperci în viitor.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Există mai mulți constituenți de interes în ciupercile medicinale, cu aproximativ 400 de substanțe izolate numai din Ganoderma (Reishi). Cei mai studiați constituenți sunt polizaharidele, triterpenoidele, nucleozidele, ergosterolul, acizii grași, proteinele/peptidele și oligoelemente. Dintre acestea, cele mai studiate sunt diverse polizaharide ramificate și triterpenoide. Cel mai probabil, din cauza gamei mari de activități găsite dintr-o varietate de constituenți, mulți practicieni din domeniul sănătății consideră ciupercile medicinale ca fiind multiple suplimente medicinale, asemănătoare cu multiple vitamine și minerale.

Polizaharide

Polizaharidele (în special Ș-D-glucanii) și complexele proteice polizaharide au efecte imunomodulatoare asupra organismului. Nu sunt noi în tărâmurile vindecării naturale, polizaharidele s-au dovedit că stimulează funcția nespecifică a sistemului imunitar și exercită activitate antitumorală prin stimularea mecanismului de apărare al gazdei.4-6 Acești ['-glucani au fost numiți „modificatori ai răspunsului biologic”, datorită gamei mari de funcții care le sunt atribuite. Deși mecanismele din spatele diferitelor polizaharide au fost doar parțial elaborate, există multe teorii fără un consens complet.

Atât studiile clinice, cât și cele pe animale au arătat că ['-glucanii pot activa anumite aspecte ale sistemului imunitar. [-glucanii găsiți în ciupercile medicinale

au capacitatea de a stimula macrofagele,7 celulele natural killer,8 celulele T9 și producția de citokine ale sistemului imunitar. Polizaharidele ciupercilor pot fi, de asemenea, capabile să mărească funcția celulelor dendritice.10 Există dovezi că Ș-glucanii funcționează prin legarea de receptorul de complement membranar de tip 3 (CR3, integrină a-MȘ2 sau CD11b/CD18) pe celulele efectoare imune. Evenimentele intercelulare care apar după

legarea receptorului glucan nu au fost pe deplin rezolvate. Forma, dimensiunea, gradul de ramificare și asocierea cu grupele de proteine sau peptide afectează în mod semnificativ activitatea biologică observată.

O mare parte din cercetarea teoretică se face in vitro, fără o înțelegere clară a modului în care aceste molecule extrem de mari sunt absorbite în fluxul sanguin și ajung la locurile receptorilor. Conceptul de pinocitoză sau „băutură celulară" a fost sugerat ca un mecanism de absorbție care lasă intacte moleculele întregi sau parțiale.

Unii subscriu la o teorie alternativă a semnalelor generate de diferitele polizaharide și complexe de proteine din localizarea lor în tractul intestinal. Se crede că aceste semnale sunt cele care activează cu adevărat locurile receptorilor din sistemul imunitar.

Triterpenoizi

Triterpenoizii conțin un schelet de lanostan adesea cu forme asemănătoare steroizilor. Greutățile moleculare mai mici au demonstrat activitate biologică, cum ar fi efecte antitumorale, imunomodulatoare, hepatoprotectoare, antivirale și antioxidante.11 Există multe varietăți de triterpenoide, Reishi având numai peste 120.12,13.

Vitamina D2

Ciupercile sunt singura sursă neanimală de vitamina D. Atunci când sunt expuse la lumină ultravioletă, ciupercile s-a dovedit că transformă ergosterolul în vitamina D2. Cantitatea de vitamina D găsită în aceste ciuperci este suficient de mare pentru a sprijini veganii în lunile de iarnă. Ciupercile bogate în vitamina D2 sunt acum disponibile în Statele Unite, dar sunt încă necesare studii de valabilitate și mai multe cercetări în acest domeniu.14-16

Farmacologie

Mai jos este listată doar o mică parte a cercetării, deoarece domeniul este foarte mare și activități similare pot fi observate în mai multe ciuperci.

Activitate antioxidantă

Multe dintre ciupercile medicinale conțin antioxidanți precum acid ascorbic, carotenoide, ergotioneină, compus fenolic, superoxid dismutaze și tocoferoli. Shiitake.26,27

Activitate antibacteriană și antifungică

Datorită mediului natural al majorității ciupercilor, nu este surprinzător faptul că acestea au o activitate puternică împotriva bacteriilor și ciupercilor. Este interesant că doar compușii din ciuperci microscopice au fost comercializați ca antibiotice, când există o gamă largă de compuși din majoritatea ciupercilor medicinale. Mai mulți constituenți au prezentat activitate cu spectru larg. Unele, inclusiv hidrochinone sesquiterpenoide de la Ganoderma sp. au demonstrat activitate împotriva tulpinilor bacteriene multirezistente, cum ar fi Staphylococcus aureus rezistent la meticilină.28'30 Acidul oxalic, așa cum se găsește în

Shiitake, precum și extractul micelial etanolic, au demonstrat acțiune antimicrobiană.31,32 Un rezumat al Aphyllophorales este furnizat de Zjawiony.33

Activitate antivirală

Spre deosebire de infecțiile bacteriene și fungice, medicina alopată are puține pentru infecțiile virale. Există o mare promisiune atât din extractele întregi de ciuperci, cât și din compuși izolați. Acest lucru poate fi observat la contactul direct cu virusurile și efectul antiviral indirect rezultat din activitatea imunologică a polizaharidelor și a altor compuși.34 Mai multe triterpene de Reishi și extractul apos de Chaga au activitate împotriva HIV-1.35,36 Extractul de Chaga prezintă, de asemenea, acțiune antivirală împotriva gripei A și B.37 Ergosterolul, găsit și în mai multe ciuperci, are acțiune antivirală. inclusiv extract de apă miceliu Shiitake și polizaharide legate de proteine (polizaharidă-K [PSK] și polizaharidă-peptidă [PSP]) din Coriolus și fracțiunea D din Maitake, prezintă funcții antivirale multiple.39-44

Activitate antitumorală

Unele ciuperci au folclor îndelungat asociat cu utilizarea lor împotriva cancerului, inclusiv Chaga, care a fost folosit în secolele al XVI-lea și al XVII-lea în Europa de Est pentru a trata cancerul45 și Reishi (Ling Zhi), care a fost folosit în China cu peste 2000 de ani în urmă. Mai multe extracte de ciuperci întregi, precum și compuși izolați, inclusiv triterpene, ergosterol și polizaharide, au demonstrat acțiune antitumorală bine documentată. Majoritatea ciupercilor medicinale analizate aici au prezentat diverse acțiuni în acest domeniu.

Activitate imunosupresoare și antialergică

Deși câteva dintre ciuperci pot stimula sistemul imunitar, unele pot suprima funcția imunitară. Interesant este că uneori atât funcțiile stimulatoare, cât și cele inhibitorii pot fi găsite în aceeași ciupercă. S-a demonstrat că Reishi inhibă eliberarea de histamină.46,47 Izolatele de Chaga, inclusiv ergosterol, hispolon și hispidin, s-au găsit în multe ciuperci ca având acțiune antialergică.48,49,49a.

Activitate antiaterogenă

Mai multe ciuperci au acțiune puternică de reglare a colesterolului. S-a demonstrat că Reishi50,51 și Agaricus blazei52,53 scad nivelul colesterolului. Ciuperca Shiitake conține un compus anticolesterol numit eritadenină.54 Ciuperca de stridii are o statină naturală cunoscută sub numele de lovastatin (nume de marcă: Mevacor, Altoprev).55 Multe studii au arătat că consumul mai multor dintre aceste ciuperci poate controla colesterolul.30,56.

Activitate hipoglicemică

Odată cu creșterea diabetului de tip 1 și de tip 2 în întreaga lume, sunt necesare tratamente mai eficiente. Mai multe ciuperci medicinale pot reduce nivelul de zahăr din sânge. Polizaharida din Maitake,57-59 Ganoderan A și B din Reishi,59-62 complexul glucan-proteic din Coriolus63, precum și extractul întreg și constituenții din Chaga,64 A. blazei,65'67 și

Cordyceps68-70 au toate efecte de reglare a zahărului din sânge. Mecanismul nu a fost elaborat pentru majoritatea ciupercilor, dar acțiunea Maitake s-a dovedit a fi un inhibitor al a-glucozidazei.71

Activitate antiinflamatoare

S-a demonstrat că mai mulți acizi ganoderic din Reishi au o acțiune antiinflamatoare mai puternică decât acidul acetilsalicilic.72 S-a demonstrat că ergosterolul găsit în multe ciuperci inhibă activitatea ciclooxigenazei 1 și 2.23

Activitate hepatoprotectoare

Acizii ganoderic, unii glucani și alți compuși din Reishi au arătat protecție hepatică atât in vitro, cât și vivo.73-75 S-a demonstrat că Reishi are, de asemenea, activitate împotriva hepatitei B.76 Alte ciuperci, în special Coriolus, au arătat o acțiune puternică de protecție pentru ficat.

Activitatea sistemului neurologic

Coama leului a arătat o posibilă activitate antidemență, demonstrând în același timp capacitatea de a stimula creșterea celulelor nervoase.77,78,79 Coama leului a arătat, de asemenea, capacitatea de a stimula mielinizarea.80 Mai multe ciuperci au fost studiate ca un analgezic funcțional cu acțiune asemănătoare opioidelor.81-84.

P CIUCPERCI MEDICINALE INDIVIDUALE

Doar câteva dintre cele mai proeminente ciuperci medicinale sunt enumerate aici datorită spațiului. După cum sa sugerat, multe dintre modelele care se potrivesc unei ciuperci sunt similare cu modelele altor ciuperci.

Reishi (Ganoderma lucidum și G. applanatum,

tsugae, Lingzhi ^S, o*l)

Folosit ca medicament în China de peste două mii de ani, Reishi este descris în Shen Nong's Classic și Pen T'sao Kang Mu. Reishi a fost atât de important pentru clasa superioară a Chinei, încât a fost un simbol major al sănătății și longevității pentru împăratul din Orașul Interzis. Având sute de Ș-glucani și triterpene, Reishi are o gamă largă de utilizări. Cercetările au arătat că poate fi utilizat terapeutic pentru cancer,85,86 probleme ale sistemului imunitar,87,88 probleme ale sistemului cardiovascular și respirator, precum și simptome ale tractului urinar. Este antibacterian89, antiviral,90,91 antifungic,92 un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei93, inhibă agregarea trombocitelor din sânge, este protector pentru ficat94,95 și protejează organismul de radiații.96 Reishi scade colesterolul din sânge și alte lipide din sânge,51 reduce problemele autoimune, alergiile și în același timp. Este antioxidant, hipoglicemiant, antifibrotic si creste vitalitatea organismului. Reishi calmează mintea, reduce argumentele circulare și ajută la insomnie.

Cordyceps (Cordyceps sinensis, dong chong xia cao ^^MM)

Cordyceps este o ciupercă parazită care crește din insecte. Are o lungă istorie de utilizare în China și Tibet, dar a fost folosit și de popoarele indigene din întreaga lume.97 Cordyceps este specific tractului respirator, funcționând ca dilatator bronșic. Folosit intens de sportivi, Cordyceps ajută atât la introducerea mai multor oxigen în celule, cât și la creșterea rezistenței.98 Cordyceps este folosit mai ales pentru ameliorarea inflamației bronșice și ca expectorant. Este bine cunoscut că ameliorează epuizarea, transpirațiile nocturne, impotența sexuală și acționează ca un sedativ. Beneficiază rinichii, plămânii și funcția gonadală. Este specific fibromului uterin. Cordyceps va stimula funcția imunitară (datorită CS-1) prin activarea celulelor T și a celulelor B, în timp ce crește interleukina-1 (dar nu 2) și interferonul y. De asemenea, sa demonstrat că crește celulele progenitoare eritroide și unitățile formatoare de colonii eritroide din măduva osoasă. Activitatea sedativă și chiar hipnotică poate fi atribuită conținutului de aminoacizi. S-a observat reducerea colesterolului și a trigliceridelor plasmatice, precum și creșterea spermatogenezei. Au fost observate îmbunătățiri ale aritmiei, problemelor cronice ale rinichilor, funcției hepatice după hepatita B și un succes bun în tratarea tinitusului. HIV,108,108a pentru a crește atât fertilitatea masculină, cât și feminină și ca afrodisiac.109

Coriolus versicolor (Trametes versicolor; coada de curcan, Kawaratake, Yun-Zhi, Ă2)

Această ciupercă și izolatele sale sunt unele dintre cele mai studiate dintre toate ciupercile medicinale. În special, complexul glucan-protein al PSK (Kresin, PSP) este utilizat în terapia cancerului pentru a contracara acțiunea de deprimare imună a chimioterapiei comune. Aprobat în 1980 de către echivalentul japonez al US Food and Drug Administration pentru utilizare concomitentă cu chimioterapie, este acoperit de toate planurile de îngrijire a sănătății din Japonia.110 S-a demonstrat că atât izolatul, cât și ciuperca măresc timpul de supraviețuire al pacienților cu cancer.111 În studii mari, s-a dovedit, de asemenea, că este util în cancerul de stomac, cancerul colorectal și carcinomul pulmonar cu celule mici11211. carcinom.113 S-a demonstrat că PSK îmbunătățește activitatea medicamentelor chimioterapeutice doxorubicină și etoposidă.114,115 Medicii americani de cancer au recunoscut că atât PSK, cât și extractul de ciuperci întregi sunt promițătoare pentru chimioprevenție datorită efectelor multiple asupra procesului malign și reducerii efectelor secundare ale dozei orale. semnificativ.117-119 Vânzările pentru acești compuși unici complet naturali au atins câteva sute de milioane de dolari pe an în Japonia și China, făcându-le cele mai utilizate produse în acele țări de către persoanele care se confruntă cu provocări imunitare grave.120

A existat un mare interes în capacitatea lui Coriolus de a lucra ca antiviral în tratarea HIV, virusului papiloma uman, hepatitei și a multor alte viruși.43,121.

Ciuperca Chaga (Inonotus obliquus, Kabanoanatake)

Această ciupercă a fost folosită de cel puțin câteva sute de ani în Rusia și Europa de Est și este bine cunoscută și folosită pe scară largă de indigenii din nordul Canadei, Europa și

Siberia. În Rusia, un extract de Chaga este cunoscut sub numele de befungin și este un medicament aprobat.122 Cunoscut pentru proprietățile sale anticancerigene și calitățile imunomodulatoare, a fost intens cercetat.123,124 Se știe că crește ratele de supraviețuire a animalelor de testare.125 Crește mai ales pe mesteacăn, conține betulină și inotodiol.126 începe să capete o reputație destul de mare ca antioxidant.128,129 Chaga poate fi folosit ca antiinflamator, reducând senzația de durere.130 Proprietăți de reglare a zahărului din sânge au fost, de asemenea, observate la această ciupercă.64

Maitake (Grifola frondosa; Găina din lemn)

Această ciupercă comestibilă a fost cercetată pe larg ca adaptogen și pentru efectul său împotriva cancerului.131,132 Polizaharidul primar, Ș-D-glucanul, este bine absorbit atunci când este administrat pe cale orală și este în prezent în curs de revizuire pentru prevenirea și tratarea cancerului și ca instrument de sprijin pentru infecția cu HIV. S-a demonstrat că stimulează sistemul imunitar. Studiile pe animale au sugerat că Maitake ar putea scădea nivelul grăsimilor din sânge și scădea tensiunea arterială.133-137 Sa demonstrat că Maitake inhibă angiogeneza.138 Efectul de scădere a zahărului din sânge al lui Maitake este bine cercetat; are un inhibitor natural al a-glucozidazei.59,71,139,140 Efectul antioxidant al lui Maitake se poate datora inhibării parțial a ciclooxigenazei.23

Agaricus blazei (Agaricus subrufescens; Kawarihiratake, Himematsutake,

Această ciupercă foarte populară este folosită pe scară largă în Orient, deși inițial a fost descoperită în America de Sud. Agaricus este folosit pentru a stimula sistemul imunitar și împotriva unei game largi de tipuri de cancer.141 Cu peste 500.000 de oameni care folosesc această ciupercă, este considerată unul dintre cele mai populare remedii alternative din Orient.142 S-a demonstrat că inhibă angiogeneza,143 precum și are un efect larg împotriva virusurilor și altor factori patogeni asupra cercetării asupra44. colesterol52 și nivelurile de zahăr din sânge.65,66

Ciupercă de stridii (Pleurotus ostreatus, Hiratake, pfng gu, YS)

S-a dovedit că ciupercile stridii scad colesterolul, din cauza unui medicament cu statine care apare în mod natural, lovastatina, conținut în ea. Atât studiile in vivo, cât și in vitro au arătat efecte împotriva cancerelor de sân și de colon datorate ['-glucanilor.147-149.

Shiitake (Lentinula edodes; >S, iTh)

O ciupercă comestibilă, Shiitake a fost folosit pe scară largă ca remediu popular în Orient. S-a demonstrat că stimulează sistemul imunitar150 și posedă proprietăți antibacteriene151-153 și antivirale.154-156 S-a demonstrat că Shiitake reduce agregarea trombocitară157 și scade colesterolul.54 Ciuperca și, mai important, extractul de miceliu lentinan au arătat activitate împotriva multor tulpini de cancer, în special cancerul gastric1625.

Coama leului (Hericium erinaceus; Yamabushitake,

UhttW, ^S)

Coama leului lucrează mai ales asupra sistemului nervos; a fost folosit pentru a combate demența și pentru a stimula creșterea celulară nervoasă,77,78 stimulând în același timp mielinizarea80 și îmbunătățind capacitatea cognitivă.163

Enokitake (Flammulina velutipes; ®0|H-|^)

Enokitake este o ciupercă comestibilă, care, prin studii epidemiologice, s-a demonstrat că are activitate antitumorală.164 Sa demonstrat că unul dintre compușii izolați (proflamină) produce o rată de supraviețuire cu 85% mai mare la șoarecii bolnavi de cancer.165 Enokitake are, de asemenea, un efect antioxidant.166

p TOXICOLOGIE

Multe dintre aceste ciuperci medicinale sunt consumate și ca alimente în diferite părți ale lumii și sunt considerate sigure chiar și atunci când sunt consumate în cantități mari în mod regulat. Totuși, trebuie să știți că, deoarece unele dintre aceste ciuperci pot chela metalele grele din substratul lor, condițiile de creștere trebuie întotdeauna luate în considerare. Se sugerează cu tărie ca ciupercile medicinale să fie obținute din surse ecologice de încredere și certificate.

Deși în literatură au fost raportate efecte secundare ușoare, ca și în cazul majorității produselor naturale de sănătate, un medic se va confrunta rar cu aceste probleme.

Au fost raportate două cazuri de toxicitate hepatică legate de utilizarea pe termen lung a Reishi.167,168 A existat și un caz de toxicitate cronică.

REFERINȚE

diaree la un bărbat de 49 de ani cu limfom non-Hodgkin după consumul prelungit de extract de Reishi.169

Consumul prelungit de Shiitake a fost legat de câteva cazuri de dermatită și fotosensibilitate.170,171 Au fost observate eozinofilie și tulburări gastrointestinale la utilizarea Shiitake.172.

p DOZAJE

Intervalul de dozare variază considerabil în funcție de ciupercă, de aplicare și de concentrația produsului. Deoarece unele dintre ciuperci, cum ar fi ciuperca stridii, sunt, de asemenea, folosite ca hrană, intervalul terapeutic este de aproximativ 20 g/zi sau mai mult.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

O scurtă listă de interacțiuni medicamentoase cu ciupercile medicinale a fost găsită la revizuirea literaturii de specialitate, dar cele mai multe dintre acestea au fost teoretice și nu au fost dovedite. Practicantul obișnuit nu va întâlni probabil niciodată aceste interacțiuni.

Cea mai comună categorie a acestor interacțiuni medicamentoase este una de „acumulare teoretică”. Multe dintre aceste ciuperci lucrează asupra problemelor de zahăr din sânge, tensiune arterială și lipide din sânge - tipul de preocupări pentru care pacienților li se prescriu adesea medicamente deja prescrise. Frecvent, după ce a consumat preparate de ciuperci împreună cu medicamentele timp de aproximativ o lună, pacientul va avea nevoie de mai puține sau deloc medicamente pentru aceste afecțiuni, în continuare. Acest efect devine mai puțin legat de interacțiunile medicament-ciuperci și mai mult despre preparatul de ciuperci care își exercită efectele. Utilizarea preparatului de ciuperci la pacienții diabetici sau hipertensivi necesită o monitorizare atentă în primele câteva luni de tratament, deoarece doza farmaceutică poate necesita ajustare.

Ciuperca care a fost pusă în evidență cel mai mult în această zonă este Reishi, datorită gamei sale mari de utilizări terapeutice și a numărului mare de persoane care o consumă. Deși în literatura de specialitate pot fi găsite preocupări privind interacțiunea anticoagulante, antiplachetare, imunosupresoare și citocrom p450, este dificil de găsit cercetări cu privire la cazurile reale ale acestor probleme. Din nou, preocupările par să se situeze mai mult în domeniul teoriei și al precauției decât în cazurile reale.

p REZUMAT

După cum se vede, s-au făcut multe cercetări în domeniul ciupercilor medicinale, dar suprafața abia a fost zgâriată. Putem găsi multe ciuperci cu utilizări terapeutice puternice. Bioactivitatea poate fi găsită adesea în polizaharide și triterpene, dar pot fi găsite și multe alte mecanisme. Unele dintre diferitele ciuperci au activitate în multe domenii și, prin urmare, au fost utilizate de către practicienii din domeniul sănătății ca substanțe multimedicinale. Trebuie să existe mult mai multă cercetare în acest domeniu, cu stimulente puternice pentru prospectarea farmaceutică.

Adams C. Dezvăluirea misterelor ciupercilor medicinale. http://www. nutraceuticalsworld.com/contents/ view/13993. Accesat la 10.1.2008.

Chang ST, Miles PG. Biologia ciupercilor - o nouă disciplină. Micolog. 1992;6:64-65.

Hawksworth DL. Ciuperci: amploarea potențialului neexplorat. Int J Med Ciuperci. 2001;3:333-337.

Chihara G, Maeda Y, Sasaki T, et al. Inhibarea sarcomului de șoarece 180 de către polizaharide din Lentinus edodes (Berk.). Natură. 1969;222:687-688.

Mizuno T. Extracția și dezvoltarea polizaharidelor active antitumorale din ciupercile medicinale în Japonia (recenzie). Int J Med Ciuperci. 1999;1:9-30.

Reshetnikov SV, Wasser SP, Tan KK. Bazidiomicete superioare ca sursă de polizaharide antitumorale și imunostimulatoare (recenzie). Int J Med Ciuperci. 2001;3:361-394.

Hetland G, Sandven P. Beta-1,3-glucanul reduce creșterea Mycobacterium tuberculosis în culturile de macrofage. FEMS Immunol Med Microbiol. 2002;33:41-45.

Amino M, Noguchi R, Yata J. Studii privind efectul lentinanului asupra sistemului imunitar uman. II. Efectul in vivo asupra activității NK, activitatea ucigașă indusă de MLR și răspunsul blastic indus de PHA al limfocitelor la pacienții cu cancer. Gan către Kagaku Ryoho. 1983;10:2000-2006: [Japoneză].

Chan Y, Chang T, Chan CH. Efectele imunomodulatoare ale Agaricus blazei Murill la șoarecii Balb/cByJ. J Microbiol Immunol Infect. 2007;40:201-208.

Borchers AT, Krishnamurthy A, Keen CL, et al. Imunobiologia ciupercilor. Exp Biol Med. 2008;233:259-276.

Kim HW, Kim BK. Triterpenoizi biologici de Ganoderma lucidum (Curt.:Fr) P. Kardt (Aphyllophoromycetidea). Int J Med Ciuperci. 1999;1:121-138.

Zhou S, Gao Y. Efectele imunomodulatoare ale Ganoderma lucidum (Curt.:Fr.) P.Karst (LingZhi, Reishi Mushroom) (Aphylloromycetidae). Int J Med Ciuperci. 2002;4:1-11.

Kim HW, Kim BK. Triterpenoide biomedicinale de Ganoderma lucidum (Curt.: Fr.) P.Karst (Aphyllophoromyceti- dae). Int J Med Ciuperci. 1999;1: 121-138.

Wasser SP, Weis AL. Efectele terapeutice ale substanțelor care apar în ciupercile superioare Basidiomycetes: o perspectivă modernă. Crit Rev Immunol. 1999; 19:65-96.

Bowerman S. Dacă ciupercile văd lumina. Los Angeles Times. 31 martie 2008.

Lee GS, Byun HS, Yoon KH și colab. Suplimentarea dietetică de calciu și vitamina D2 cu Lentinula edodes îmbunătățită îmbunătățește simptomele asemănătoare osteoporozei și induce expresia genei de transport de calciu activ duodenal și renal la șoareci. Eur J Nutr. 2009;48:75-83.

Ferreira IC, Barros L, Abreu RM. Antioxidanți în ciupercile sălbatice. Curr Med Chem. 2009;16:1543-1560.

Ker YB, Chen KC, Chyau CC. Capacitatea antioxidantă a polizaharidelor fracționate din micelia Agaricus blazei cultivată prin scufundare. J Agricul Food Chim. 2005;53: 7052-7058.

Cui Y, Kim DS, Park KC. Efectul antioxidant al Inonotus obliquus. J Etnofarma- macol. 2005;96:79-85.

Park YK, Lee HB, Jeon EJ și colab. Extractul de ciupercă Chaga inhibă deteriorarea oxidativă a ADN-ului în limfocitele umane, așa cum a fost evaluat prin testul cometei. BioFactors. 2004;21:109-112.

Babitskaia VG, Shcherba VV, Ikonnikova NV. Complexul de melanină al ciupercii Inonotus obliquus. Prikladnaia Biokhi- miia I Mikrobiologiia. 2000;36: 439-444: [rusă].

Bao HN, Ushio H, Ohshima T. Activitatea antioxidantă și eficacitatea antidecolorare a ergotioninei din extractul de ciuperci (Flammulina velutipes) adăugat la carnea de vită și de pește. J Agricul Food Chim. 2008;56:10032-10040.

Zhang Y, Mills GL, Nair MG. Compuși inhibitori ai ciclooxigenazei și antioxidanți din miceliul ciupercii comestibile Grifola frondosa. J Agricul Food Chim. 2002;50:7581-7585.

Kim MY, Seguin P, Ahn JK. Concentrația de compuși fenolici și activitățile antioxidante ale ciupercilor comestibile și medicinale din Coreea. J Agricul Food Chim. 2008;56:7265-7270.

Wu Y, Wang D. O nouă clasă de glicopeptide naturale cu activități antioxidante dependente de fragmentele de zahăr derivate din corpurile fructifere Ganoderma lucidum.

J Proteome Res. 2009;8:436-442.

Ye SF, Wakame K, Ichimura K și colab. Ameliorarea prin compusul activ corelat cu hexoză a tulburărilor endocrine induse de stresul oxidativ la șobolan. Endocr Regulat. 2004;38:7-13.

Ye SF, Ichimura K, Wakame K și colab. Efectele supresoare ale compusului activ corelat cu hexoză asupra activității crescute a ornitin decarboxilazei hepatice și renale induse de stresul oxidativ. Life Sci. 2003;74:593-602.

Lindequist U, Truscher E, Narbe G. Neue Wirkstoffe aus Basidiomyceten.

Z. Phytother. 1990;11:139-149: [germană].

Mothana RAA, Jansen R, Julich WD,

et al. Ganomycin A și B noi farnesil hidrochinone antimicrobiene din basidiomicetul Ganoderma pfeifferi.

J Nat Prod. 2000;63:416-418.

Lindequist U, Niedermeyer THJ, Julich WD. Potențialul farmacologic al ciupercilor. Complement bazat pe dovezi Alter Med. 2005;2:285-289.

Bender S, Dumitrache CN, Backhaus J, et al. Un caz de precauție în evaluarea activității antibiotice a extractelor de ciupercă Shiitake culinar-medicinal [Lentinus edodes (Berk.) Singer] (Agaricomycetidae). Int J Med Ciuperci. 2003;5:31-35.

Badalyan SM. Activitatea antiprotozoală și efectul mitogen al miceliului ciupercii shiitake culinar-medicinale Lentinus edodes (Berk.) Singer (Agaricomycetidae). Int J Med Ciuperci. 2004;6:131-138.

Zjawiony J. Compuși biologic activi din fungi Aphyllophorales (Polypore). J Nat Prod. 2004;67:300-310.

Brandt CR, Piraino F. Antivirale pentru ciuperci. Recent Res Dev Antimicrob Agents Chemother. 2000;4:11-26.

Mothana RAA, Awadh NAA, Jansen R, și colab. Triterpenele lanostanoide antivirale din ciuperca Ganoderma pfeiffer BRES. Fitoterapia. 2003;74:177-180.

Ichimura T, Watanabe O, Maruyama S. Inhibarea proteazei HIV-1 de către substanța hidrosolubilă asemănătoare ligninei dintr-o ciupercă comestibilă, Fuscoporia obliqua. Biosci Biotechnol Biochim. 1998;62: 575-577.

Awadh AAN, Mothana RAA, Lesnau A, et al. Activitatea antivirală a extractelor și compușilor din Inonotus hispidus. Fitoterapie. 2003;74:483-485.

Lindequist U, Lesnau A, Teuscher E, et al. Untersuchungen zur antiviralen. Wirksamkeit von Ergosterolperoxid Pharmazie. 1989;44:579-580: [germană].

Tochikura TS, Nakashima H, Ohashi Y, et al. Inhibarea (in vitro) a replicării și a efectului citopatic al virusului imunodeficienței umane printr-un extract din mediul de cultură de Lentinus edodes mycelia. Med Microbiol Immunol. 1988; 177:235-244.

Suzuki H, Okubo A, Yamazaki S, et al. Inhibarea infectivității și a efectului citopatic al virusului imunodeficienței umane de către lignina solubilă în apă într-un extract din mediul de cultură de Lentinus edodes mycelia (LEM). Biochem Biophys Res Commun. 1989; 160:367-373.

Yoshida O, Nakashima H, Yoshida T,

et al. Sulfarea polizaharidei imunomodulatoare lentinan: o nouă strategie pentru antivirale împotriva virusului imunodeficienței umane (HIV). Biochem Pharmacol. 1988;37:2887-2891.

Tochikura TS, Nakashima H, Hirose K și colab. Un modificator de răspuns biologic, PSK, inhibă infecția cu virusul imunodeficienței umane in vitro. Biochem Biophys Res Commun. 1987;148:726-733.

Collins RA, Ng TB. Polizaharopeptida din Coriolus versicolor are potențialul de utilizare împotriva infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1. Life Sci. 1997;60: PL383-PL387.

Nanba H, Kodama N, Schar D și colab. Efectele glucanului maitake (Grifola frondosa) la pacienții infectați cu HIV. Micoștiința. 2000;41:293-295.

Molitoris HP. Ciupercile în medicină. Folia Microbiol. 1994;39:91-98.

Tasaka K, Mio M, Izushi K, et al. Constituenți antialergici în mediul de cultură de Ganoderma lucidum. (II). Efectul inhibitor al ciclooctasulfurului asupra eliberării histaminei. Acțiunile agenților. 1988;23:157-160.

Kohda H, Tokumoto W, Sakamoto K,

et al. Constituenții biologic activi ai Ganoderma lucidum (Fr.) Karst. Triterpene care inhibă eliberarea histaminei. Chem Pharm Bull. 1985;33:1367-1373.

Kreisel H, Lindequist U, Horak M. Distribuție, ecologie și proprietăți imunosupresoare ale Tricholoma populinum (Basidiomycetes). Zentralbl Mikrobiol. 1990;145:393-396.

Ali NAA, Pilgrim H, Ludke J, et al. Inhibarea răspunsului de chemiluminiscență a celulelor mononucleare umane și suprimarea proliferării induse de mitogen a limfocitelor splinei la șoareci de către hispolon și hispidină. Pharmazie. 1996;51:

667-670.

49a. Mizuno T. Substanțe bioactive în Hericium erinaceus (Bull.:Fr.) Pers. (Yamabushitake) și utilizarea sa medicinală. Int J Med Ciuperci. 1999; 1:105-119.

Komoda Y, Shimizu M, Sonoda Y, et al. Acidul ganoderic și derivații săi ca inhibitori ai sintezei colesterolului. Chem Pharma Bull. 1989;37:531-533.

Hajjaj H, Mace C, Roberts M, et al. Efectul 26-oxigenosterolilor din Ganoderma lucidum și activitatea lor ca inhibitori ai sintezei colesterolului. Appl Environ Microbiol. 2005;71:3653-3658.

Liu Y, Fukuwatari Y, Okumura K, et al. Activitatea imunomodulantă a agaricus brasiliensis KA21 la șoareci și la voluntari umani. Complement bazat pe dovezi Alter Med. 2008;5:205-219.

Kim YW, Kim KH, Choi HJ și colab. Activitatea antidiabetică a beta-glucanilor și oligozaharidelor lor hidrolizate enzimatic din Agaricus blazei. Biotechnol Lett. 2005;27:483-487.

Enman J, Rova U, Berglund KA. Cuantificarea compusului bioactiv eritadenină în tulpini selectate de ciuperci shiitake (Lentinus edodes). J Agricul Food Chim. 2007;55:1177-1180.

Gunde-Cimerman N, Cimerman A. Corpurile fructifere Pleurotus conțin inhibitorul 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimei A reductazei-lovastatinei. Exp Mycol. 1995;19:1-6.

Ciuperci medicale. http://en.wikipedia.
org/wiki/Medicinal_mushrooms#Efect_on_colesterol.

Konno S, Aynehchi S, Dolin DJ, et al. Efectele anticancerigene și hipoglicemiante ale polizaharidelor în ciuperca Maitake comestibilă și medicinală [Grifola frondosa (Dicks.:Fr.) SFGray]. Int J Med Ciuperci. 2002;4:185-195.

Konno S, Tortorelis DG, Fullerton SA,

et al. Un posibil efect hipoglicemiant al ciupercii maitake asupra pacienților cu diabet zaharat de tip 2. Med. diabetic. 2001;18:1010.

Manohar V, Talpur NA, Echard BW, et al. Efectele unui extract solubil în apă de ciupercă maitake asupra concentrațiilor circulante de glucoză/insulină la șoarecii KK. Diabet Obes Metab. 2002;4:43-48.

Hikino H, Konno C, Mirin Y și colab. Izolarea și activitățile hipoglicemiante ale ganoderanilor A și B, glucanilor din corpurile fructifere Ganoderma lucidum. Planta Med. 1985;51:339-340.

Zhang HN, Lin ZB. Efectul hipoglicemiant al polizaharidelor Ganoderma lucidum. Acta Pharmacol Sinica. 2004;25:191-195.

Ang BK, Jung YS, Song CH. Efectele hipoglicemiante ale Ganoderma applanatum și exo-polimerii Collybia confluens la șobolanii diabetici induși de streptozotocină. Phytother Res. 2007;21:1066-1069.

Ikuzawa M, Oguchi Y, Matsunaga K, et al. Preparat farmaceutic care conține o glicoproteină. Brevet german DE. 1985;3:429-551.

Mizuno T. Activitățile antitumorale și hipoglicemiante ale polizaharidelor din scleroții și micelii Inonotus obliquus. Int J Med Ciuperci. 1999;1: 301-316.

Kim YW, Kim KH, Choi HJ, Lee DS. Activitatea antidiabetică a beta-glucanilor și oligozaharidelor lor hidrolizate enzimatic din Agaricus blazei. Biotechnol Lett. 2005;27:483-487.

Hsu CH, Liao YL, Lin SC și colab. Ciuperca Agaricus Blazei Murill în combinație cu metformină și gliclazidă îmbunătățește rezistența la insulină în diabetul de tip 2: un studiu clinic randomizat, dublu-orb și controlat cu placebo. J Alter Complement Med. 2007;13:97-102.

Fortes RC, Novaes MR, Recova VL, et al. Efectele imunologice, hematologice și glicemie ale suplimentelor alimentare cu Agaricus sylvaticus asupra cancerului colorectal al pacienților. Exp Biol Med. 2009; 234:53-62.

Kiho T, Hui J, Yamane A, et al. Polizaharide în ciuperci. XXXII. Activitatea hipoglicemiantă și proprietăți chimice ale unei polizaharide din miceliul cultural al Cordyceps sinensis. Biol Pharma Bull. 1993;16:1291-1293.

Zhao CS, Yin WT, Wang JY. CordyMax Cs-4 îmbunătățește metabolismul glucozei și crește sensibilitatea la insulină la șobolanii normali. J Alter Complement Med. 2002;8:309-314.

Li SP, Zhang GH, Zeng Q. Activitate hipoglicemică a polizaharidei, cu antioxidare, izolat din miceliul Cordyceps cultivat. Fitomedicina. 2006;13: 428-433.

Matsuur H, Asakawa C, Kurimoto M, et al. Inhibitor de alfa-glucozidază din semințele de pere balsam (Momordica charantia) și corpurile fructifere de Grifola frondosa. Biosci Biotechnol Biochim. 2002;66:1576-1578.

Koyama K, Imaizumi T, Akiba M, et al. Componentele antinociceptive ale Ganoderma lucidum. Planta Med. 1997;63:224-227.

Hirotani M, Ino C, Furuya T, et al. Acizi ganoderic T, S și R, noi triterpenoizi din miceliul cultivat de Ganoderma lucidum. Chem Pharm Bull. 1986;34:2282-2285.

Chen RY, Yu DQ. Studii asupra constituenților triterpenoizi ai sporilor din Ganoderma lucidum Karst. J Chin Pharm Sci. 1993;2:91-96.

Wang MY, Liu Q, Che QM și colab. Efectele extractului total de triterpenoide din Ganoderma lucidum (Curt.:Fr.) P.Karst. (Ciuperca Reishi) pe modele experimentale de leziuni hepatice induse de tetraclorura de carbon sau D-galactozamină la șoareci. Int J Med Ciuperci. 2002;4:337-342.

Gao Y, Zhou S, Chen G, et al. Un studiu de fază I/ II al unui Ganoderma lucidum (Curt.:Fr.) P.Karst. (Ling Zhi, ciuperca Reishi) extract la pacientii cu hepatita cronica B. Int J Med Mushrooms. 2002;4:2321-2327.

Park YS, Lee HS, Won MH și colab. Efectul unei exo-polizaharide din bulionul de cultură de Hericium erinaceus asupra îmbunătățirii creșterii și diferențierii celulelor nervoase suprarenale de șobolan. Citotehnologie. 2002;39:155-162.

Mori K, Obara Y, Hirota M. Activitatea de inducere a factorului de creștere nervoasă a Hericium erinaceus în celulele de astrocitom uman 1321N1. Biol Pharma Bull. 2008;31: 1727-1732.

Mizuno T. Substanțe bioactive în Hericium erinaceus (Bull.:Fr.) Pers. (Yamabushitake) și utilizarea sa medicinală. Int J Med Ciuperci. 1999;1: 105-119.

Kolotushkina EV, Moldavan MG, Voronin KY, et al. Influența extractului de Hericium erinaceus asupra procesului de mielinizare in vitro. Fiziolohichnyi Zhurnal. 2003; 49:38-45.

Saito T, Aoki F, Hirai H, et al. Erinacina E ca agonist al receptorilor opioizi kappa și noii săi analogi dintr-un bazidiomicet, Hericium ramosum. J Antibiot. 1998;51:983-990.

Melzig MF, Pieper S, Siems WE, et al. Screeningul bazidiomicetelor selectate pentru activitatea inhibitoare asupra endopeptidazei neutre (NEP) și a enzimei de conversie a angiotensinei (ACE). Pharmazie. 1996;51:501-503.

Szallasi A, Biro T, Szabo T, et al. Un triprenil fenol neînțepător de origine fungică, scutigeral, stimulează neuronii ganglionilor rădăcinii dorsale de șobolan prin interacțiunea la receptorii vaniloizi. Br J Pharmacol. 1999;126:1351-1358.

Liu J. Substanțe biologic active din ciuperci din Yunnan, China. Heterocicluri. 2002;57:157-167.

Yuen JW, Gohel MD. Efectele anticanceroase ale Ganoderma lucidum: o revizuire a dovezilor științifice. Nutr Cancer. 2005;53:11-17.

Sliva D. Ganoderma lucidum (Reishi) în tratamentul cancerului. Integr Cancer Ther. 2003;2:358-364.

Lin ZB, Zhang HN. Activitățile antitumorale și imunoreglatoare ale Ganoderma lucidum și posibilele sale mecanisme. Acta Pharmacol Sinica. 2004;25:1387-1395.

Kuo MC, Weng CY, Ha CL, et al. Ganoderma lucidum mycelia sporește imunitatea înnăscută prin activarea NF-kappaB. J Etnofarmacol. 2006;103:217-222.

Moradali MF, Mostafavi H, Hejaroude GA, et al. Investigarea potențialelor proprietăți antibacteriene ale extractelor de metanol din ciuperca Ganoderma applanatum. Chimioterapia. 2006;52: 241-244.

Li Y, Yang Y, Fang L și colab. Activități anti-hepatită în bulionul de Ganoderma lucidum suplimentat cu un medicament din plante chinezești. Am J Chinese Med. 2006;34:341-349.

Wang HX, Ng TB. O lacază de la ciuperca medicinală Ganoderma lucidum. Appl Microbiol Biotechnol. 2006;72:508-513.

Wang H, Ng TB. Ganodermin, o proteină antifungică din corpurile fructifere ale ciupercii medicinale Ganoderma lucidum. Peptide. 2006;27:27-30.

Origiwa A, Kitabatake K, Fujimoto Y, et al. Triterpenele inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei din Ganoderma lucidum. Chem Pharma Bull. 1986;34: 3025-3028.

Wang X, Zhao X, Li D și colab. Efectele polizaharidei Ganoderma lucidum asupra activităților CYP2E1, CYP1A2 și CYP3A în leziunile hepatice imune BCG la șobolani. Bio Pharma Bull. 2007;30:1702-1706.

Bună Y, Sun J, He H și colab. Efectele hepatoprotectoare ale peptidelor Ganoderma lucidum împotriva leziunilor hepatice induse de D-galactozamină la șoareci. J Etnofarmacol. 2008;117:415-419.

Pillai T, Nair C, Janardhanan K. Polizaharidele izolate din Ganoderma lucidum care apar în părțile de sud ale Indiei, protejează daunele induse de radiații atât in vitro, cât și in vivo. Environ Toxicol Pharmacol. 2008;26:80-85.

Halpern GM, Miller A. Ciuperci medicinale: remedii antice pentru boli moderne. New York: M. Evans and Co.; 2002;64-65.

Wang GD. Cordyceps, ecologia, cultivarea și aplicațiile sale. Presă de literatură de știință și tehnologie; 1995.

Hobbs C, ed. Ciuperci medicinale. a 2-a ed. Santa Cruz, CA: Botanica Press; 1995:81.

Plageman, Erabe, 1971.

Hubbell HR, Pequignot EC, Willis DH,

et al. Acțiuni antiproliferative diferențiate ale miezului trimerului 2'S oligo A și analogului său de cordicepină asupra celulelor tumorale umane. Int J Cancer. 1985;36:389-394.

Nishizawa K, Torii K, Kawasaki A. Efectul asemănător antidepresiv al Cordyceps sinensis în testul suspensiei de coadă a șoarecelui. Biolog Pharma Bull. 2007;30: 1758-1762.

Liu WC, Wang SC, Tsai ML. Protecţie împotriva leziunilor măduvei osoase şi intestinale induse de radiaţii de către Cordyceps sinensis, un medicament din plante chinezeşti. Radiaţie Res. 2006;166:900-907.

Ko WS, Hsu SL, Chyau CC și colab. Compusul Cordyceps TCM-700C prezintă o capacitate hepatoprotectoare puternică la modelul animal. Fitoterapia. 2009;81:1-7.

Yang și colab. Tratamentul hipofuncției sexuale cu Cordyceps sinensis. Jiangxi Zhongyiyao. 1985;5:46-47. În: Rezumate ale medicinei chineze. 1:401.

Gong M, Zhu Q, Wang T și colab. Shengwu Huaxue Zazhi. 1990;6:486-492.

Kiho T, Hui J, Yamane A, et al. Activitatea hipoglicemiantă și proprietăți chimice ale unei polizaharide din miceliul cultural al Cordyceps sinensis. Biol Pharm Bull. 1993;16:1291-1293.

Montefiori DC, Sobol Jr RW, Li SW, et al. Fosforotioat și analogi de cordicepină ai 2’,5’-oligoadenilatului: inhibarea transcriptazei inverse a virusului imunodeficienței umane de tip 1 și infecția in vitro. Proc Natl Acad Sci

US A. 1989 Sept;86(18):7191-7194.

108a. Muller WE, Weiler BE, Charubala R, et al. Analogii de cordycepin ai 2',5'-oligoadenilatului inhibă infecţia cu virusul imunodeficienţei umane prin inhibarea transcriptazei inverse. Biochimie. 26 februarie 1991;30(8):2027- 2033:1991.

Yang WZ, Deng XA, Hu W. Tratamentul hipofuncţiei sexuale cu Cordyceps sinensis. Jiangxi Zhongyiyao. 1985;5:46-47.

Jimenez-Medina E, Berruguilla E, Romero I, et al. Imunomodulatorul PSK induce activitate citotoxică in vitro în liniile celulare tumorale prin oprirea ciclului celular și inducerea apoptozei. Societatea Americană de Cancer. BMC Cancer. 24 martie 2008;8:78.

Kobayashi H, Matsunaga K, Oguchi Y. Efectele antimetastatice ale PSK (Krestin), o polizaharidă legată de proteine obținută din bazidiomicete: o prezentare generală. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 1995;4:275-281.

Oba K, Teramukai S, Kobayashi M, et al. Eficacitatea imunochimioterapiei adjuvante cu polizaharidă K pentru pacienții cu rezecții curative ale cancerului gastric. Cancer Immunol Immunother. 2007;56:905-911.

Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y. Efectul Krestin ca tratament adjuvant după radioterapia radicală la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici. Cancer Detect Prev. 1997;2:71-77.

Wan JM, Sit WH, Louie JC. Polizaharopeptida îmbunătățește activitatea anticanceroasă a doxorubicinei și a etoposidei asupra celulelor canceroase de sân umane ZR-75-30. Int J Oncol. 2008;32:689-699.

Hui KP, Sit WH, Wan JM. Inducerea opririi celulelor în faza S și a activării caspazei de către peptida polizaharidă izolată din Coriolus versicolor a îmbunătățit activitatea dependentă de ciclul celular și moartea celulară apoptotică a doxorubicei și etoposidei, dar nu și citarabinei în celulele HL-60. Oncol Rep. 2005;14:145-155.

Cassileth BR, Vickers AJ. Coriolus versicolor. Terapii complementare și alternative pentru bolnavii de cancer. Universitatea din California. http://www.
jcojournal.org/content/23/12/2590.full

Nakazato H, Koike A, Saji S, et al. Eficacitatea imunochimioterapiei ca tratament adjuvant după rezecția curativă a cancerului gastric. Lancet. 1994;343:1122-1126.

Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y,

et al. Efectul Krestin (PSK) ca tratament adjuvant asupra prognosticului după radioterapia radicală la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici. Anticancer Res. 1993; 13:1815-1820.

Iino Y, Yokoe T, Maemura M, et al. Imunochimioterapii vs. chimioterapia ca tratament adjuvant după rezecția curativă a cancerului de sân operabil. Anticancer Res. 1995;15:2907-2912.

Stamets P, Wu Yao C. Mycomedicinals. Olympia, WA: MycoMedia Publications; 1998.

Couto JS. Evaluarea suplimentării cu Coriolus versicolor la pacienții cu LSIL HPV. Townsend Lett Doctors Pacienți. 2006:77-81:NUMB 280.

Kukulianskaia TA, Kurchenko NV, Kurchenko VP, et al. Proprietățile fizico-chimice ale melaninelor produse de Inonotus obliquus („chagi”) în natură și ciuperca cultivată. Prikl. Biokhim. Mikrobiol. 2002;38:

68-72: [rusă].

Taji S, Yamada T, Wada S, et al. Triterpenoide de tip lanostan din scleroții Inonotus obliquus care posedă activitate de promovare antitumorală. Eur J Med Chem. 2008;43:2373-2379.

Nakata T, Yamada T, Taji S, et al. Determinarea structurii inonotsuoxizilor A și B și a activității in vivo de promovare antitumorală a inotodiolului din scleroții Inonotus obliquus. Bioorg Med Chim. 2007;15:257-264.

Kim YO, Park HW, Kim JH și colab. Efectul anticancerigen și caracterizarea structurală a endo-polizaharidei din miceliul cultivat de Inonotus obliquus. Life Sci. 2006;79:72-80.

Nomura M, Takahashi T, Uesugi A, et al. Inotodiolul, un triterpenoid lanostan, din Inonotus obliquus inhibă proliferarea celulară prin apoptoză dependentă de caspază-3. Anticancer Res. 2008;28: 2691-2696.

Mullauer FB, Kessler JH, Medema JP. Betulin este un agent anti-tumoral puternic care este îmbunătățit de colesterol. PLoS ONE. 2009;4:e1.

Ajith TA, Janardhanan KK. Ciuperca medicinală indiană ca sursă de agenți antioxidanti și antitumorali. J Clin Biochen Nutr. 2007;40:157.

Extractul de ciupercă Najafzadeh M. Chaga inhibă deteriorarea oxidativă a ADN-ului în limfocitele pacientului. Biofactor. 2007;31:191-200.

Park YM, Won JH, Kim YH și colab. Efectele antiinflamatorii și antinociceptive in vivo și in vitro ale extractului metanolic de Inonotus obliquus. J Med Food. 2007:1080-1090.

Deng G, Lin H, Seidman A, și colab. Un studiu de fază I/II a unui extract polizaharidic din Grifola frondosa (ciuperca Maitake) la pacienții cu cancer de sân: efecte imunologice. J Cancer Res Clin Oncol. 2009;135:1215-1221.

Kodama N, Komuta K, Nanba H. Efectul fracțiunii D Maitake (Grifola frondosa) asupra activării celulelor NK la pacienții cu cancer. J Med Food. 2003;6:371-377.

Nanba H, Hamaguchi AM, Kuroda H.

Structura chimică a unei polizaharide antitumorale în corpurile fructifere de Grifola frondosa (maitake). Chem Pharm Bull. 1987;35:1162-1168.

Kubo K, Nanba H. Efectul anti-hiperlipoză al corpului fructului maitake (Grifola frondosa). I. Biol Pharm Bull. 1997;20: 781-785.

Yamada Y, Nanba H, Kuroda H. Efectul antitumoral al extractelor administrate oral din corpul fructifer de Grifola frondosa (maitake). Chimioterapia. 1990;38:790-796.

Adachi K, Nanba H, Otsuka M și colab. Activitate de scădere a tensiunii arteriale prezentă în corpul fructifer al Grifola frondosa (maitake). Chem Pharm Bull. 1988;36: 1000-1006.

Kodama N, Murata Y, Nanba H. Administrarea unei polizaharide din Grifola frondosa stimulează funcția imună a șoarecilor normali. J Med Food. 2004;7: 141-145.

Lee JS, Park BC, Ko YJ. Extractul apos de Grifola frondosa (ciuperca maitake) inhibă angiogeneza indusă de factorul de creștere a endoteliului vascular prin inhibarea speciilor reactive de oxigen și a fosforilării kinazei reglate de semnal extracelular. J Med Food. 2008;11:643-651.

Hong L, Xun M, Wutong W. Efectul anti-diabetic al unui alfa-glucan din corpul de fructe de maitake (Grifola frondosa) pe șoarecii KK-Ay. J Pharm Sci. 2007;59:575-582.

Lo HC, Hsu TH, Chen CY. Miceliul de cultură scufundată și bulionul de Grifola frondosa îmbunătățesc răspunsurile glicemice la șobolanii diabetici. Am J Chin Med. 2008;36: 265-285.

Hetland G, Johnson E, Lyberg T, et al. Efectele ciupercii medicinale Agaricus blazei Murill asupra imunității, infecției și cancerului. Scand J Immunol. 2008;68:363-370.

Hyodo I, Amano N, Eguchi K. Sondaj la nivel național privind medicina complementară și alternativă la pacienții cu cancer din Japonia. J Clin Oncol. 2005;23:2645-2654.

Niu YC, Liu JC, Zhao XM și colab. O polizaharidă cu greutate moleculară mică izolată din Agaricus blazei suprimă creșterea tumorii și angiogeneza in vivo. Oncol Rep. 2009;21:145-152.

Chen L, Shao HJ, Su YB. Coimunizarea extractului de Agaricus blazei Murill cu proteina de bază a virusului hepatitei B prin vaccinul ADN îmbunătățește răspunsurile imune celulare și umorale. Int Immuno- pharmacol. 2004;4:403-409.

Chen L, Shao H. Extractul din Agaricus blazei Murill poate spori răspunsurile imune provocate de vaccinul ADN împotriva febrei aftoase. Imunol veterinar Imunopatol. 2006;109:177-182.

Ryggestad AMA, Espevik T, Forland DT și colab. Ciuperca medicală Agaricus blazei Murill activează NF-kB prin TLR2. Al 13-lea Congres Internațional de Imunologie. Rio de Janeiro: Medimond; 2-25 august 2007;2-23.

Jedinak A, Sliva D. Pleurotus ostreatus inhibă proliferarea celulelor cancerului de sân și de colon uman prin calea dependentă de p53, precum și independentă de p53. Int J Oncol. 2008;33: 1307-1313.

Zusman I, Reifen R, Livni O. Rolul apoptozei, proliferarea antigenului nuclear celular și proteinei p53 în cancerul de colon indus chimic la șobolanii hrăniți cu fibre de cob de porumb tratați cu ciuperca Pleurotus ostreatus. Anticancer Res 2997;17: 2105-2113.

Bobek P, Galbavy S. Efectul pleuranului (beta-glucan din Pleurotus ostreatus) asupra statutului antioxidant al organismului și asupra leziunilor precanceroase induse de dimetilhidrazină în colonul de șobolan. Br J Biomed Sci. 2001;58:164-168.

Yamamoto Y, Shirono H, Kono K și colab. Activitatea imunopotențiatoare a fracției bogate în lignină solubilă în apă preparată din LEM-extractul mediului de cultură solid de Lentinus edodes mycelia. Biosci Biotechnol Biochim. 1997;61:1909-1912.

Hirasawa M, Shouji N, Neta T, et al. Trei feluri de substanțe antibacteriene din Lentinus edodes (Berk.) Sing. (Shiitake, o ciupercă comestibilă). Int J Agenți antimicrobi. 1999;11:151-157.

Tsujinaka T, Yokota M, Kambayashi J,

et al. Modificarea proceselor septice prin administrare de beta-glucan. Eur Surg Res. 1990;22:340-346.

Hatvani N. Efectul antibacterian al fluidului de cultură al miceliului Lentinus edodes crescut în cultură lichidă scufundată. Int J Agenți antimicrobi. 2001;17:71-74.

Yamamoto Y, Shirono H, Kono K și colab. Activitatea imunopotențiatoare a fracției bogate în lignină solubilă în apă preparată din LEM-extractul mediului de cultură solid de Lentinus edodes mycelia. Biosci Biotechnol Biochim. 1997;61:1909-1912.

Gordon M, Bihari B, Goosby E, et al. Un studiu controlat cu placebo al modulatorului imun, lentinan, la pacienții HIV pozitivi: un studiu de fază I/II. J Med. 1998;29: 305-330.

Sarkar S, Koga J, Whitley RJ, et al. Efectul antiviral al extractului de mediu de cultură de Lentinus edodes mycelia asupra replicării virusului herpes simplex tip 1. Antiviral Res. 1993;20: 293-303.

Shimada S, Komamura K, Kumagai H, et al. Activitatea inhibitoare a aromei shiitake împotriva agregării trombocitelor. Biofactori. 2004;22:177-179.

Ang P, Liang M, Zhang Y și colab. Aplicarea clinică a unei terapii combinate de lentinan, RFA multi-electrozi și TACE în HCC. Adv Ther. 2008;25:787-794.

Nimura H, Mitsumori N, Takahashi N. S-1 combinat cu lentinan la pacienții cu cancer gastric nerezecabil sau recurent. Gan către Kagaku Ryoho. 2006;33:106-109: [Japoneză].

Oba K, Kobayashi M, Matsui T, et al. Meta-analiză individuală a lentinanului bazată pe pacient pentru cancerul gastric nerezecabil/recurent. Anticancer Res. 2009;29:2739-2745.

Hazama S, Watanabe S, Ohashi M, et al. Eficacitatea lentinanului dispersat superfin ({beta}-1,3-glucan) administrat oral pentru tratamentul cancerului colorectal avansat. Anticancer Res. 2009;29: 2611-2617.

Shimizu K, Watanabe S, Watanabe S, et al. Eficacitatea lentinanului dispersat superfin administrat oral pentru cancerul pancreatic avansat. Hepatogas-troenterologie. 2009;56:240-244.

Mori K, Inatomi S, Ouchi K, et al. Îmbunătățirea efectelor ciupercii Yamabushitake (Hericium erinaceus) asupra deficiențelor cognitive ușoare: un studiu clinic dublu-orb controlat cu placebo. Phytother Res. 2009;23:367-372.

Monro JA. Tratamentul cancerului cu produse din ciuperci. Sănătate Arch Envir. 2003;58:533-537.

Ikekawa T, Maruyama H, Miyano T. Proflamin, un nou agent antitumoral: preparat, proprietăți fizico-chimice și activitate antitumorală. Jpn J Cancer Res. 1985;76:142-148.

Bao HN, Ushio H, Ohshima T. Activități antioxidante ale extractului de ciuperci (Flammulina velutipes) adăugat la carnea de ton obez: eficacitate dependentă de doză și comparație cu alți antioxidanți biologici. J Food Sci. 2009;74:C162-C169.

Yuen MF, Ip P, Ng WK și colab. Hepatotoxicitate datorată unei formulări de Ganoderma lucidum (lingzhi). J Hepatol. 2004;41: 686-687.

Wanmuang H, Leopairut J, Kositchaiwat C, și colab. Hepatită fulminantă fatală asociată cu pulbere de ciuperci Ganoderma lucidum (Lingzhi). J Med Asoc Thai. 2007;90:179-181.

Wanachiwanawin D, Piankijagum A, Chaiprasert A, et al. Ganoderma lucidum: o cauză a pseudoparazitozei. Sănătatea publică din Asia de Sud-Est J Trop Med. 2006;37:1099-1102.

Hanada K, Hashimoto I. Dermatită și fotosensibilitate cu ciuperci flagelate (Shiitake). Dermatologie. 1998;197: 255-257.

Garg S, Cockayne SE. Dermatita Shiitake diagnosticata dupa 16 ani! Arch Dermatol. 2008;144:1241-1242.

Levy AM, Kita H, Phillips SF și colab. Eozinofilie și simptome gastrointestinale după ingestia de ciuperci shiitake. J Allergy Clin Immunol. 1998;101:613-620.

Melaleuca alternifolia (Arbore de ceai)

Michael T. Murray, ND

Melaleuca alternifolia (familia: Myrtaceae)

Nume comun: arbore de ceai

p DESCRIERE GENERALĂ

Arborele de ceai (Melaleuca alternifolia) este un arbore mic originar dintr-o singură zonă a lumii: regiunea de coastă de nord-est a New South Wales, Australia. Frunzele, porțiunea de plantă care se folosește medicinal, sunt sursa unui ulei terapeutic valoros. Deși există peste 50 de membri ai familiei Melaleuca, uleiul din frunza de M. alternifolia a primit cea mai mare atenție în cercetare.

p COMPOZIȚIA CHIMĂ

Frunzele de arbore de ceai conțin aproximativ 1,8% din uleiul obținut prin distilare cu abur.1 Acest ulei conține mai mult de 48 de compuși, dar este compus în principal din următoarele2:

1-terpinen-4-ol

1,8-cineol

Gamma-terpinen (vezi Figura 102-1)

p-cimen

Alte terpene

Standardul australian (AS 2782-1985) pentru „Uleiul de Melaleuca (tip Terpinen-4-ol)" stabilește un conținut minim de terpinen-4-ol la 30% și un conținut maxim de 1,8-cineol de 15%.1

P ISTORIE ȘI UTILIZARE POPULARĂ

Proprietățile medicinale ale frunzelor de arbore de ceai zdrobite erau cunoscute de aborigenii Bundjalung din nordul New South Wales, Australia. Apele unei lagune în care frunzele de arbore de ceai căzuseră și s-au putrezit timp de sute de ani erau privite ca având proprietăți vindecătoare extraordinare.1

Numele popular de arbore de ceai a fost raportat pentru prima dată în 1777, în relatarea căpitanului Cook despre cea de-a doua călătorie, intitulată A Voyage to the South Pole. Frunzele de M. alternifolia au fost folosite și de primii coloniști din Australia pentru a face ceai; de aici, utilizarea în continuare a numelui popular „arborele de ceai".1

Primul raport despre utilizarea medicinală a arborelui de ceai a apărut în Medical Journal of Australia în 1930.3 Un chirurg din Sydney a raportat rezultate impresionante folosind o soluție de ulei de arbore de ceai pentru a curăța rănile chirurgicale. Conform acestui raport3:

Rezultatele obținute într-o varietate de condiții atunci când a fost încercat pentru prima dată (ulei de arbore de ceai) au fost cele mai încurajatoare, o caracteristică izbitoare fiind că a dizolvat puroiul și a lăsat curată suprafața rănilor infectate, astfel încât acțiunea sa germicidă a devenit mai eficientă fără nicio afectare aparentă a țesuturilor. Acesta a fost ceva nou, deoarece cele mai eficiente germicide distrug țesuturile, precum și bacteriile.

În timpul celui de-al Doilea Război Mondial, uleiul de arbore de ceai a fost eliberat soldaților pentru a fi folosit ca dezinfectant. Armata australiană a mers atât de departe încât a preluat proviziile de ulei și a scutit tăietorii de frunze de la serviciul național pentru a menține producția. Producția de ulei de arbore de ceai în timpul celui de-al Doilea Război Mondial a fost privită ca o industrie „esențială".1

După cel de-al Doilea Război Mondial, industria uleiului de arbore de ceai a stagnat timp de mai bine de 30 de ani. Au existat o serie de motive pentru aceasta, inclusiv tendința generală de îndepărtare de la medicamentele naturale și către medicamentele medicale sintetice. Cu toate acestea, la sfârșitul anilor 1970 și începutul anilor 1980, industria australiană a uleiului de arbore de ceai a renaștet pe măsură ce au fost înființate plantații de succes în creșterea M. alternifolia.1

h3c ch3

FIGURA 102-1 Gamma-terpinen.

Uleiul de arbore de ceai a fost utilizat în tratamentul următoarelor afecțiuni1:

Acnee

Stomatita aftoasa

Furuncule

Arsuri

Carbuncule

Bataturi

Gingivita

Herpes

Impetigo

Infecții ale patului unghial

Înțepături de insecte

Păduchii

Ulcere bucale

Faringită

Psoriazis

Pecingine

Tratament de canal

Infecții ale sinusurilor

Infecții cutanate și vaginale

Sturz

Tinea pedis (picior de atlet)

Amigdalită

Pe piață există o varietate de produse cosmetice pe bază de ulei de arbore de ceai, inclusiv paste de dinți, șampoane și balsamuri, creme, loțiuni de mâini și de corp, săpunuri, geluri, linimente și produse de îndepărtare a lacului de unghii.

FARMACOLOGIE

Uleiul de arbore de ceai are proprietăți antiseptice semnificative și este considerat de mulți drept dezinfectantul ideal pentru piele. Această afirmație este susținută de eficacitatea sa împotriva unei game largi de organisme, de penetrarea sa bună și de lipsa iritației pielii.1 Utilizările terapeutice ale uleiului de arbore de ceai se bazează în mare parte pe proprietățile sale antiseptice și antifungice. Bacteriile și organismele fungice inhibate de uleiul de arbore de ceai sunt enumerate în tabelele 102-1 și 102-2.1,4'6

P APLICAȚII CLINICE

Utilizările istorice ale uleiului de arbore de ceai demonstrează gama sa largă de aplicații ca antiseptic. Trei dintre cele mai populare și mai documentate utilizări sunt în tratamentul infecțiilor cutanate, infecțiilor vaginale și a plângerilor comune ale picioarelor.

Infecții ale pielii

Uleiul de arbore de ceai este util într-o gamă largă de infecții dermice, nu numai datorită proprietăților sale antiseptice cu spectru larg, ci și datorită capacității sale de a se amesteca cu secrețiile sebacee și de a pătrunde în epidermă.

Un studiu clinic la pacienți cu furunculi a demonstrat că uleiul de arbore de ceai a încurajat o vindecare mai rapidă fără cicatrici decât a fost observată la subiecții de control potriviți.7 Probabil că efectele clinice pozitive s-au datorat activității germicide a uleiului împotriva Staphylococcus aureus. Uleiul de arbore de ceai ucide eficient S. aureus în faza de creștere staționară și în cadrul biofilmelor, făcându-l un instrument promițător pentru eradicarea S. aureus.8 În studiul clinic, metoda de aplicare a constat în curățarea locului urmată de vopsirea liberă a suprafeței furunculului cu ulei de arbore de ceai de două sau trei ori pe zi.

Pentru cele mai multe infecții ale pielii, cel mai eficient tratament pare a fi aplicarea directă a uleiului complet nediluat la locul infecției. Dacă apare iritație, pot fi încercate preparate diluate.

Infestări cu păduchi

Tratamentul Pediculosis capitis (infestarea cu păduchii capului) implică de obicei aplicarea de insecticide topice, cum ar fi piretrină sau permetrin. Un studiu in vitro a arătat că uleiul de arbore de ceai a exercitat cel mai mare efect al uleiurilor esențiale testate împotriva

păduchilor de cap.9 Un studiu clinic a comparat eficacitatea și siguranța a trei pediculicide topice. Un pediculicid care conține arbore de ceai și ulei de lavandă a fost comparat cu un produs care conține piretrine și butoxid de piperonil; procentul subiecților care au fost fără păduchi la o zi după ultimul tratament cu ulei de arbore de ceai și produs de lavandă a fost de 97,6% (41 din 42 de pacienți) comparativ cu 25% (10 din 40 de pacienți) dintre cei care au folosit produsul care conține piretrine și piperonil butoxid. produse pe bază de piretrină.

Infecții bucale

Sa demonstrat că uleiul de arbore de ceai exercită o activitate semnificativă împotriva agenților patogeni orali, atât bacterieni cât și fungici, și s-a sugerat a fi o alternativă potrivită la clorhexidină.11 Din punct de vedere clinic, aceste efecte pot fi utilizate cel mai bine în tratamentul candidozei bucale (afte). Într-un studiu deschis, 27 de pacienți cu sindrom de imunodeficiență dobândită (SIDA) și candidoză orală care a fost clinic refractar la fluconazol au fost repartizați aleatoriu să primească o soluție orală de melaleuca pe bază de alcool sau fără alcool de patru ori pe zi timp de 2 până la 4 săptămâni. În general, 60% dintre pacienți au demonstrat un răspuns clinic la soluția orală de melaleuca (şapte cazuri au fost vindecate și opt cazuri s-au îmbunătățit clinic) la o evaluare de 4 săptămâni.12

Uleiul de arbore de ceai pare a fi destul de util în candidoza orală la pacienții cu cancer. Adesea, aceste drojdii sunt rezistente la medicamentele antifungice azolice. Într-un studiu, 301 drojdii izolate din gura a 199 de pacienți cu cancer avansat s-au dovedit a fi sensibile la uleiul de arbore de ceai, inclusiv 41 de drojdii despre care se știe că sunt rezistente atât la fluconazol, cât și la itraconazol.13

Mătreaţă

Există dovezi că mătreața pare să fie legată de drojdia Pityrosporum ovale. Deoarece uleiul de arbore de ceai are activitate antifungică împotriva P. ovale, a fost conceput un studiu de 4 săptămâni pentru a investiga eficacitatea și tolerabilitatea șamponului cu ulei de arbore de ceai 5% față de un placebo la 126 de pacienți de sex masculin și feminin, cu vârsta de 14 ani și peste, cu mătreață moderată. Grupul de șampon cu ulei de arbore de ceai cu 5% a arătat o îmbunătățire cu 41% a scorului de severitate a zonei cadranului, comparativ cu o îmbunătățire de 11% în grupul placebo. De asemenea, s-au observat îmbunătățiri semnificative statistic în ceea ce privește scorul total al zonei de implicare, scorul total de severitate și mâncărimea.

TABELUL 102-1 Bacteriile inhibate de uleiul de Melaleuca alternifolia

MBC, concentrație bactericidă minimă; CMI, concentrație inhibitorie minimă.

Date de la Carson CF, Hammer KA, Riley TV. Ulei de Melaleuca alternifolia (arbore de ceai): o revizuire a proprietăților antimicrobiene și a altor proprietăți medicinale. Clin Microbiol Rev. 2006;19:50-62.

și componentele grase ale autoevaluărilor pacienților. Componenta de scalare a autoevaluării pacientului sa îmbunătățit, dar nu a fost semnificativă statistic. Nu au existat efecte adverse.14

Acnee

Aplicarea locală a uleiului de arbore de ceai este o alternativă potrivită la preparatele cu peroxid de benzoil. Într-un studiu, 124 de pacienți cu acnee ușoară până la moderată au primit aleatoriu fie un gel de 5% ulei de arbore de ceai, fie o loțiune de peroxid de benzoil 5% pentru a fi aplicat local în fiecare zi. După 3 luni, ambele tratamente au produs o îmbunătățire semnificativă a numărului mediu atât de leziuni neinflamate, cât și de inflamate, deși în cazul leziunilor neinflamate, peroxidul de benzoil s-a dovedit a fi mai eficient. O constatare importantă a fost că au existat mai puține rapoarte de efecte secundare (uscăciune, prurit, usturime, arsură și înroșire a pielii) cu uleiul de arbore de ceai (44% față de 79%).15

Probleme comune la picioare

Uleiul de arbore de ceai, sub formă emolientă (8% ulei de arbore de ceai) sau în soluție (40%), poate fi masat zilnic în picioare pentru tratamentul tineei pedis, iritației picioarelor și bromhidrozei (picioare foarte urât mirositoare).

MBC, concentrație bactericidă minimă; CMI, concentrație inhibitorie minimă.

Date de la Carson CF, Hammer KA, Riley TV. Ulei de Melaleuca alternifolia (arbore de ceai): o revizuire a proprietăților antimicrobiene și a altor proprietăți medicinale. Clin Microbiol Rev. 2006;19:50-62.

Un cercetător a concluzionat, după 6 ani de utilizare a diferitelor concentrații și preparate, că uleiul de arbore de ceai a eradicat sau a îmbunătățit simptomele tinea pedis atunci când este utilizat zilnic de către pacienți acasă. S-a descoperit că uleiul de arbore de ceai diluat în soluție reduce iritația piciorului și promovează vindecarea rănilor prin incizie chirurgicală în cazurile de bataturi, calusuri, bunions și degete în ciocan și a fost extrem de eficient în diminuarea bromhidrozei.

În tinea pedis, un studiu dublu-orb a constatat că 10% cremă de ulei de arbore de ceai se compară destul de favorabil cu tolnaftat antifungic în ameliorarea simptomelor, dar a fost mai puțin eficient în eliminarea ciupercilor din culturi. inflamație, mâncărime și arsuri, dar numai 30% dintre subiecții care au aplicat cremă cu ulei de arbore de ceai au fost testați negativ în cultură, comparativ cu 85% în grupul cu tolnaftat.

Într-un alt studiu dublu-orb, 158 de pacienți cu tinea pedis au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie placebo, fie soluție de ulei de arbore de ceai 25% sau 50%.16 Pacienții au aplicat soluția de două ori pe zi pe zonele afectate timp de 4 săptămâni și au fost evaluați după 2 și 4 săptămâni de tratament. Un răspuns clinic marcat a fost observat la 68% din

grupul cu 50% ulei de arbore de ceai și la 72% din grupul cu 25% ulei de arbore de ceai, comparativ cu 39% în grupul placebo. Cura micologică a fost evaluată de

cultura de răzuire a pielii luate la momentul inițial și după 4 săptămâni de tratament. Rata de vindecare micologică a fost de 64% în grupul cu 50% ulei de arbore de ceai, comparativ cu 31% în grupul placebo. Patru (3,8%) pacienți care au aplicat ulei de arbore de ceai au prezentat dermatită moderată până la severă, care s-a îmbunătățit rapid după încetarea tratamentului cu medicamentul de studiu.

Infecție fungică a unghiilor

Infecțiile fungice ale unghiilor (onicomicoza) sunt cea mai frecventă cauză a bolii unghiilor, afectând aproximativ 2% până la 13% din populație. Tratamentele medicale standard includ debridare, antifungice topice și antifungice sistemice. Toate terapiile actuale au rate ridicate de recurență. Terapia orală are dezavantajele suplimentare de cost ridicat și efecte adverse potențial grave.

Un studiu a comparat eficacitatea și tolerabilitatea aplicării topice a soluției de clotrimazol (CL) 1% cu cea a uleiului de arbore de ceai 100% pentru tratamentul onicomicozei unghiilor de la picioare.17 Cei 117 pacienți au primit de două ori pe zi fie o soluție 1% CL sau ulei de arbore de ceai 100% timp de 6 luni. Debridarea și evaluarea clinică au fost efectuate la 0, 1, 3 și 6 luni. Specimenele de cultură au fost obținute la 0 și 6 luni. Evaluarea subiectivă a fiecărui pacient a fost, de asemenea, obținută la 3 luni după încheierea terapiei. După 6 luni de terapie, cele două grupuri de tratament au fost comparabile pe baza culturii cură (CL = 11%, arbore de ceai = 18%) și evaluarea clinică care documentează rezoluția parțială sau totală (CL = 61%, arbore de ceai = 60%). Trei luni mai târziu, aproximativ jumătate din fiecare grup a raportat o îmbunătățire continuă sau rezoluție (CL = 55%, arbore de ceai = 56%). Aceste rezultate indică faptul că terapia topică cu ulei de arbore de ceai, împreună cu debridarea, asigură o îmbunătățire excelentă a aspectului și simptomatologiei unghiilor.

Infecții vaginale

Uleiul de arbore de ceai demonstrează activitate germicidă împotriva unui număr de agenți patogeni vaginali comuni și organisme oportuniste, inclusiv Trichomonas vaginalis și Candida albicans.18

O soluție de 40% de ulei de arbore de ceai emulsionat cu alcool izopropilic și apă s-a dovedit într-un studiu clinic a fi foarte eficientă pentru tratamentul cervicitei, endocervicitei cronice, vaginitei tricomonale și candidozei vaginale18. pHisoHex a fost utilizat în studiu). După uscare, zonele afectate au fost spălate cu o soluție de ulei de arbore de ceai 1%. Aceasta a fost urmată de inserarea unui tampon (trei bureți de 4 x 4 inci) saturat cu soluția de ulei de arbore de ceai 40%. Pacienții au fost instruiți să îndepărteze tamponul după 24 de ore.

Pentru procesele infecțioase - trichomonas și candidoză - au fost prescrise dușuri vaginale zilnice care conțineau 1 litru de apă cu o concentrație de ulei de 0,4%. Nu s-au raportat sau observate iritații, arsuri sau alte efecte secundare nici cu aplicațiile de birou, nici cu dușurile.

p DOZAJE

O serie de produse comerciale conțin ulei de arbore de ceai. Uleiul de arbore de ceai poate fi folosit ca antiseptic topic pentru reducerea numărului de microbi în răni, incizii chirurgicale și infecții cutanate și vaginale. În plus, frunzele de arbore de ceai pot fi folosite pentru a face ceaiuri care pot fi benefice în cazurile de durere în gât, amigdalita, infecții ale sinusurilor și colită.

p TOXICITATE

Uleiul de arbore de ceai pare a fi extrem de sigur pentru utilizare ca antiseptic topic.19 Cu toate acestea, poate provoca dermatită alergică de contact la unele persoane. Pe parcursul unei perioade de 3 ani, șapte pacienți au fost consultați într-o clinică de dermatologie ambulatorie din Kona, Hawaii, pentru dermatită de contact din cauza utilizării unui produs disponibil comercial care conține 100% ulei de arbore de ceai. Toți pacienții s-au prezentat cu o dermatită eczematoasă. Testele cu plasture au indicat că toți pacienții au fost sensibili la o soluție de 1% de ulei de arbore de ceai. Se recomandă ca persoanele să aplice uleiul pe o zonă mică de piele înainte de a utiliza uleiul de arbore de ceai pentru prima dată, pentru a evita deranjamentul de a suferi dermatită de contact pe o suprafață mai mare.

Ingestia orală a uleiului de arbore de ceai nu poate fi recomandată deoarece ar putea duce la o reacție toxică. Cu toate acestea, utilizarea populară sugerează că ingestia orală a ceaiului din frunze este relativ sigură.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Uleiul de arbore de ceai poate produce un efect sinergic cu alte antimicrobiene topice. Într-un studiu in vitro, uleiul de arbore de ceai și tobramicină în combinație au produs concentrații minime inhibitorii semnificativ mai scăzute împotriva Escherichia coli și Staphylococcus aureus.21 Un sinergism similar a fost demonstrat între uleiul de arbore de ceai și compusul antifungic amfotericina în inhibarea speciilor de Candida.22

REFERINȚE

Carson CF, Hammer KA, Riley TV. Ulei de Melaleuca alternifolia (Arbore de ceai): o revizuire a proprietăților antimicrobiene și a altor proprietăți medicinale. Clin Microbiol Rev. 2006;19:50-62.

Swords G, Hunter GLK. Compoziție de ulei de arbore de ceai australian (Melaleuca alternifolia). J Agric Food Chim. 1978;26:734-737.

Humphery EM. Un nou germicid australian. Med J Australia. 1930;1:417-418.

Walker M. Investigație clinică a uleiului australian de Melaleuca alternifolia pentru o varietate de probleme comune ale picioarelor. Podiatrie curentă. 1972;18:30-35.

Tong MM, Altman PM, Barnetson RS. Ulei de arbore de ceai în tratamentul tineei

pedis. Australas J Dermatol. 1992;33:145-149.

Carson CF, Riley TV. Activitatea antimicrobiană a uleiului de arbore de ceai. Med J Aust. 1994;160:236.

Feinblatt HM. Ulei de tip Cajeput pentru tratamentul furunculozei. J Nat Med Conf. univ. 1960;52:32-34.

Kwiecinski J, Eick S, Wojcik K. Efectele uleiului de arbore de ceai (Melaleuca alternifolia) asupra Staphylococcus aureus în

biofilme și faza de creștere staționară. Int J Agenți antimicrobi. 2009;33:343-347.

Williamson EM, Priestley CM, Burgess IF. O investigație și o comparație a bioactivității uleiurilor esențiale selectate asupra păduchilor umani și acarienilor de praf de casă. Fitoterapia. 2007;78:521-525.

Barker SC, Altman PM. Un studiu de eficacitate randomizat, orb, evaluator, grup paralel, comparativ cu trei produse pentru tratamentul păduchilor de cap la copii - ulei de melaleuca și ulei de lavandă, piretrine și butoxid de piperonil și un produs de „sufocare”. BMC

Dermatol. 2010;10:6:doi: 10.1186/14715945-10-6.

Groppo FC, Ramacciato JC, Simoes RP, et al. Activitatea antimicrobiană a usturoiului, uleiului de arbore de ceai și clorhexidinei împotriva microorganismelor orale. Int Dent J. 2002;52:433-437.

Vazquez JA, Zawawi AA. Eficacitatea soluției orale de melaleuca pe bază de alcool și fără alcool pentru tratamentul candidozei orofaringiene refractare la fluconazol la pacienții cu SIDA. Testele HIV Clin. 2002;3:379-385.

Bagg J, Jackson MS, Petrina Sweeney M, et al. Susceptibilitate la uleiul de Melaleuca alternifolia (arbore de ceai) al drojdiilor izolate din gura pacienților cu cancer avansat. Oncol oral. 2006;42:487-492.

Satchell AC, Sauragen A, Bell C și colab. Tratamentul matretii cu sampon 5% ulei de arbore de ceai. J Am Acad Dermatol. 2002;47:852-855.

Bassett IB, Pannowitz DL, Barnetson RS. Un studiu comparativ al uleiului de arbore de ceai versus peroxid de benzoil în tratamentul acneei. Med J Aust. 1990;153:455-458.

Satchell AC, Sauragen A, Bell C și colab. Tratamentul tinea pedis interdigitală cu soluție de ulei de arbore de ceai 25% și 50%: un studiu randomizat, controlat cu placebo, orb. Australas J Dermatol. 2002;43:175-178.

Buck DS, Nidorf DM, Addino JG. Comparația a două preparate topice pentru tratamentul onicomicozei. Ulei de Melaleuca alternifolia (arbore de ceai) și clotrimazol. J Fam Pract. 1994;38:601-605.

Pena EF. Uleiul de Melaleuca alternifolia: se folosește pentru vaginita tricomonală și alte infecții vaginale. Obstet Gynecol. 1962;19:793-795.

Hammer KA, Carson CF, Riley TV și colab. O revizuire a toxicității uleiului de Melaleuca alternifolia (arbore de ceai). Food Chem Toxicol. 2006;44:616-625.

Knight TE, Hausen BM. Dermatită cu ulei de melaleuca (ulei de arbore de ceai). J Am Acad Dermatol. 1994;30:423-427.

D'Arrigo M, Ginestra G, Mandalari G, et al. Sinergismul și efectul postantibiotic al uleiului de tobramicină și Melaleuca alternifolia (arbore de ceai) împotriva Staphylococcus aureus și Escherichia coli. Fitomedicina. 2010;17:317-322.

Rosato A, Vitali C, Gallo D, et al. Inhibarea speciilor de Candida prin uleiuri esențiale selectate și sinergia lor cu amfotericina B. Fitomedicină. 2008;15:635-638.

CAPITOLUL 103

Melatonina

Ronald G. Reichert, BA, ND

P INTRODUCERE

Melatonina (A-acetil-5-metoxitriptamina) este un neurohormon sintetizat ca răspuns la semnalele neuronale care sosesc de la nucleul suprachiasmatic (SCN) al hipotalamusului anterior.1,2 Acțiunea sa în promovarea somnului și a ciclului asociat somn/veghe este în primul rând rezultatul a doi receptori cuplati cu proteina G din cadrul receptorilor MT1 și MT2 din modulul neuronal SCN3. SCN și influențează activarea ritmului circadian.4 Biochimic, melatonina este sintetizată astfel: L-triptofan la 5-hidroxitriptofan la serotonină. Amină serotonina biogene este apoi convertită în A-acetilserotonină și în cele din urmă în melatonină, cu etapele limitatoare ale vitezei de producere a melatoninei catalizate de două enzime, arilalchilamină A-acetil transferaza și hidroxiindol-O-metiltransferaza. Această din urmă acțiune a fost descrisă în mod elegant drept „deschiderea porții de somn."6

P FARMACOCINETICĂ

Concentrațiile plasmatice maxime ale melatoninei endogene la adulți ating un nivel maxim de 60 până la 70 pg/ml și apar de obicei între 2:00 și 4:00 am.5 Melatonina exogenă suplimentară, conform rezultatului unui studiu uman, are o biodisponibilitate absolută de 15% la dozele orale de 2 și 4 mg. Într-un alt studiu care a utilizat 250 mcg de melatonină în timpul zilei la voluntari sănătoși, sa observat că melatonina a avut o absorbție rapidă, cu un timp mediu pentru a atinge concentrația maximă (Tmax) de 23 de minute. Timpul mediu de înjumătățire terminal al melatoninei a fost de 36 ± 6 minute și 45 ± 14 minute, la bărbați și, respectiv, la femei. Melatonina cu eliberare susținută (2 mg), în schimb, are un Tmax de 3 ore, care este întârziat în prezența alimentelor (Tmax 0,75 ore). Timpul de înjumătățire terminal este de 3,5 până la 4 ore.

Somn acut

Se estimează că 50 până la 70 de milioane de adulți americani au dificultăți de somn.13 Această problemă a calității proaste a somnului poate avea consecințe profunde pentru individ și societate în general, inclusiv un risc crescut de accidente și schimbări de dispoziție

și comportament, precum și o reducere a productivității muncii. tratarea problemelor de insomnie cronică.

Utilizarea acută a melatoninei la adulții sănătoși, fără insomnie, în doze de 0,3 până la 1 mg la 8:00 sau 21:00 reduce semnificativ latența de apariție a somnului și latența somnului în stadiul 2 în comparație cu placebo (P <0,001). Mai mult decât atât, melatonina nu produce niciun simptom de „mahmureală în somn" (conform Profile of Mood States și Four Choice Reaction Time Test) asociat în mod obișnuit cu consumul de droguri de tip benzodiazepină.15

Insomnia la vârstnici

Majoritatea persoanelor în vârstă raportează că dorm în medie 7 ore pe noapte. Deși durata totală a timpului de somn nu se modifică odată cu înaintarea în vârstă, modificările arhitecturii somnului sunt frecvente.16 Aceasta include o scădere atât a somnului profund (stadiile 3 și 4 a somnului cu unde lente), cât și a somnului cu mișcări rapide ale ochilor (REM), precum și o creștere a somnului în stadiul 1 (ușor). perturbă ciclul normal de veghe/somn.18

Într-un studiu clinic controlat, 30 de bărbați și femei de peste 50 de ani cu atât insomnie cronică, cât și modele normale de somn au fost randomizați pentru a primi capsule fie cu 0,1, 0,3 sau 3 mg de melatonină sau placebo cu 30 de minute înainte de culcare timp de 7 zile. Tratamentele au fost separate printr-o perioadă de spălare de 1 săptămână. Folosind polisomnografia, cercetătorii au concluzionat că, deși melatonina nu a îmbunătățit eficiența somnului la subiecții normali, cei cu insomnie cronică au avut îmbunătățiri semnificative ale eficienței somnului la toate cele trei doze de melatonină utilizate, doza de 0,3 mg declanșând cel mai puternic efect (P <0,0001). Doza fiziologică a acționat în primul rând în partea de mijloc a nopții și a crescut nivelul de melatonina plasmatică la normal. Autorii au observat că 3 mg de melatonină au crescut semnificativ nivelurile plasmatice pe parcursul unei porțiuni a zilei și au declanșat scăderi ale temperaturii centrale ale corpului după ingestia hormonului.6

Melatonina cu eliberare prelungită la vârstnici

După o perioadă de timp de 2 săptămâni, 354 de bărbați și femei în vârstă (cu vârsta cuprinsă între 55 și 80 de ani) cu insomnie primară au fost randomizați pentru a primi 2 mg de melatonină cu eliberare prelungită (PR) sau placebo cu 2 ore înainte de culcare, timp de 3 săptămâni. Subiecții înscriși în studiu au fost rugați să completeze un jurnal de somn care măsoară calitatea zilei și a nopții, plus o serie de chestionare de somn, inclusiv Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI), Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ), precum și calitatea vieții (World Health Organization-5 [WHO-5] Well Being Index) și clinician Clinical Clinical Impression Global (CGI). La încheierea studiului, cei care au luat melatonină au îmbunătățit (26%) calitatea somnului și vigilența dimineții, așa cum a fost înregistrat de LSEQ, spre deosebire de placebo (15%) (P = 0,014). Latența somnului, așa cum s-a observat de rezultatele PSQI, s-a îmbunătățit la subiecții care au folosit melatonina PR cu 24,3

minute, comparativ cu 12,9 minute pentru grupul placebo (P = 0,028). Calitatea vieții înregistrată de indicele OMS-5 a fost, de asemenea, îmbunătățită în grupul activ (P = 0,034).19 Un studiu similar a susținut ultima concluzie cu un efect pozitiv constatat asupra valorii reparatoare a somnului la pacienții vârstnici care utilizează 2 mg de melatonină PR. Mai mult, utilizatorii de melatonină nu au prezentat nicio insomnie de rebound sau simptome de sevraj la încheierea studiului controlat. Autorii au observat că cortizolul plasmatic a crescut la adulții de vârstă mijlocie, iar acest fenomen ar putea afecta somnul. Administrarea melatoninei PR la adulții în vârstă cu insomnie primară poate întârzia producția de cortizol pe timp de noapte, cu îmbunătățiri ulterioare atât în ceea ce privește calitatea somnului, cât și vigilența dimineții.20

Magneziul, melatonina și zincul asupra insomniei primare și a persoanelor în vârstă

Magneziul, împreună cu zincul, este crucial pentru sinteza endogenă a melatoninei, conform rezultatelor unui studiu. Bărbații și femeile în vârstă (n = 43; vârsta medie 78,3 ani) care locuiesc într-o unitate de îngrijire pe termen lung au fost invitați să participe la un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu o durată de 60 de zile, asupra melatoninei, zincului și magneziului în insomnia primară. Fiecare voluntar a fost randomizat pentru a primi un supliment alimentar cu pulpă de pere de 100 g cu 5 mg melatonină, 225 mg magneziu și 11,25 mg zinc sau placebo cu 1 oră înainte de culcare timp de 2 luni. La încheierea studiului, cei care au folosit suplimentul activ au înregistrat o îmbunătățire a scorurilor lor generale PSQI în comparație cu placebo (P < 0,001). Mai mult, rezultatele LSEQ au confirmat că cei care au folosit amestecul alimentar nu numai că au avut o calitate mai bună a somnului, dar au avut mai multă ușurință în a adormi (P <0,001). Calitatea vieții a fost măsurată prin scala Medical Outcomes Study Short-Form 36, care a remarcat că grupul activ a avut o funcționare fizică și mentală mai bună după 8 săptămâni de tratament (P = 0,006). Efectele adverse au fost minime, doar doi participanți din grupul de tratament plângându-se de dureri de cap, în timp ce un voluntar din grupul placebo s-a plâns de durere epigastrică.21

Insomnia la femeile în perimenopauză

Într-o serie de cazuri de raportări, 11 femei în perimenopauză (45 până la 52 de ani) cu insomnie au fost tratate cu 7,5 până la 15 mg de mirtazapină timp de 2 până la 4 săptămâni. Două miligrame de melatonină au fost apoi adăugate la regimul de tratament, împreună cu o reducere și întreruperea concomitentă a mirtazapinei timp de 30 până la 90 de zile. Scorurile globale PSQI au scăzut de la 17,45 la momentul inițial la 8,55 la a doua vizită (mirtazapină și melatonină PR) la 6 la a treia vizită (melatonină PR) (P <0,01). Aceste din urmă modificări au fost paralele cu o scădere similară a scorurilor de latență a somnului PSQI, cu 52,73, 21,36 și 18,64 minute la momentul inițial, vizita 2 și, respectiv, vizita 3 (P <0,01). Voluntarii au remarcat, de asemenea, că calitatea vieții lor, măsurată prin scorul OMS-5, sa îmbunătățit semnificativ cu 89% față de valoarea inițială (P <0,01).22

Insomnie cronică cu debut în somn la copii

Se estimează că insomnia pediatrică afectează 1% până la 6% dintre copii, dar poate fi crescută semnificativ la 50% până la 75% dacă există alte probleme psihiatrice sau neurodezvoltare asociate, cum ar fi tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD), tulburările spectrului autist (ASD) și epilepsia.23

Un grup de copii (49 de băieți, 13 fete; cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani) cu insomnie cronică de somn cu o durată mai mare de 12 luni au fost randomizați pentru a primi 5 mg melatonină sau placebo la ora 19:00 timp de 30 de zile. Folosind mai multe chestionare care măsoară starea generală de sănătate (RAND General Health Rating Index și Functional Status II), copiii care au utilizat melatonină au avut rezultate mai bune în ceea ce privește mâncarea, somnul, răspunsul la atenție, oboseala, boală și sănătatea generală decât cei care au primit placebo (P <0,05). În plus, utilizatorii de melatonină au avut o avansare în debutul somnului cu 57 de minute (P = 0,003), o reducere a latenței somnului cu 17 minute (P = 0,048) și o scădere a debutului cu melatonină în lumină slabă (DLMO) cu 82 de minute (P <0,001).24

Fibromialgie

Fibromialgia (FM) este o afecțiune provocatoare, cu simptome caracteristice care includ durere cronică larg răspândită și variabilă, precum și oboseală, rigiditate, tulburări cognitive, depresie și insomnie.25 Deși la pacienții cu FM s-au observat modificări ale secreției de melatonină, indiferent dacă acest ultim fenomen contribuie sau nu la studiile mai controversate ale acestei patologii26. a sugerat, totuși, că melatonina este de valoare în tratarea acestei afecțiuni musculo-scheletice cronice.

Douăzeci și unu de femei (vârsta medie 51 de ani) care au îndeplinit criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR) pentru FM primară timp de cel puțin 6 luni înainte de a participa la un studiu pilot necontrolat au fost invitate să ajute la evaluarea efectelor unei capsule de 3 mg de melatonină cu 30 de minute înainte de culcare timp de 1 lună. Din cei 21 de pacienți care au finalizat studiul, 19 s-au dovedit a avea o reducere semnificativă față de valoarea inițială a numărului de puncte sensibile musculo-scheletice (-28,6%), severitatea durerii (-33,4%) și tulburări de somn (-67,2%), măsurate prin VAS (P <0,05). Deși oboseala, depresia și anxietatea nu au arătat îmbunătățiri statistice ale VAS, scorurile globale de evaluare a tratamentului global VAS ale medicului și ale pacientului pentru starea bolii FM (cu 10 reprezentând cel mai slab scor) s-au îmbunătățit de la 7,6 la 5,7 și, respectiv, de la 7 la 4,7. Patru pacienți au prezentat reacții adverse ușoare și tranzitorii în timpul studiului, inclusiv tremor, arsuri la stomac, anxietate și somnolență.27

Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, 101 pacienți (6 bărbați, 95 femei; 18 până la 65 de ani) cu FM primară confirmată ACR au fost randomizați la unul din cele patru grupuri de tratament: (A) 20 mg/zi fluoxetină și placebo; (B) 5 mg/zi melatonină și placebo; (C) 20 mg/zi fluoxetină cu 3 mg/zi melatonină; și (D) 20 mg/zi fluoxetină și 5 mg/zi melatonină timp de 2 luni. Folosind Chestionarul de impact asupra fibromialgiei (FIQ) pentru a evalua rezultatele clinice, cercetătorii au stabilit că, în comparație cu valoarea inițială, atât fluoxetina, cât și melatonina ca terapii unice au redus semnificativ

scorurile simptomelor din cadrul grupului cu 21,5% și, respectiv, 18,9% (P <0,05). Cu toate acestea, acei voluntari care au combinat fluoxetină și melatonină în doze de 3 și 5 mg au experimentat reduceri aproape comparabile (28,8% față de 28,9%) și foarte semnificative ale scorurilor lor FIQ (P <0,001). Deși toate tratamentele au redus scorurile de durere FIQ, a fost interesant de observat că reducerea scorurilor de oboseală în grupurile B, C și D cu 23,7%, 20,3% și, respectiv, 34,7%, comparativ cu doar 9,9% în grupul de tratament numai cu fluoxetină. Fluoxetina ca agent unic nu a modificat scorul de odihnă/somn în comparație cu îmbunătățirile semnificative observate în grupurile B, C și D.28

Sindromul de oboseală cronică

La fel ca FM, sindromul de oboseală cronică (SFC) este asociat cu o serie de simptome, inclusiv oboseală intensă și invalidantă care nu se ameliorează odată cu odihna.29 Unul dintre factorii care contribuie la oboseală și tulburări de somn în SFC este perturbarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale. sugerând că hormonul nu are nici un rol de jucat în această tulburare.30 Cercetările privind DLMO au concluzionat că un anumit subgrup de pacienți cu SFC poate răspunde la utilizarea terapeutică a melatoninei. DLMO este un eveniment natural care poate explica sindromul fazei de somn întârziat la 10% dintre persoanele cu insomnie cronică.31

Douăzeci și nouă de pacienți (24 de femei, 5 bărbați; vârsta medie 33,2 ani) cu CFS au fost rugați să ia 5 mg de melatonină la culcare timp de 3 luni. Folosind chestionarul cu lista de verificare a puterii individuale (CIS) pentru a măsura mai multe variabile, autorii au determinat că scorul total (P = 0,006), precum și subscorurile de oboseală (P = 0,017), concentrație (P = 0,031), motivație (P = 0,010) și activitate (P = 0,008, 0,010) și activitate (P = 0,008, 0,008) s-au îmbunătățit semnificativ după 90 de zile de utilizare. Mai mult, acei pacienți cu DLMO întârziat (>21,30 ore) global CIS și subscorurile sale au fost mai bune decât la acei pacienți cu CFS cu DLMO precoce.32

Copii cu epilepsie

Copii epileptici fără convulsii (n = 31; cu vârsta cuprinsă între 3 și 12 ani) cu antecedente de convulsii parțiale sau generalizate și care utilizează 10 mg/kg pe zi de valproat de sodiu au participat la un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu o durată de 8 săptămâni. Copiii au fost randomizați pentru a primi fie comprimate de melatonină (6 mg pentru cei cu vârsta mai mică de 9 ani și mai puțin de 30 kg greutate corporală sau 9 mg pentru cei peste 9 ani și peste 30 kg greutate corporală, care urmează să fie luate seara) sau placebo comparabil cu 1 oră înainte de culcare. Obiectivul principal al studiului a fost evaluat folosind chestionarul parental privind comportamentul în somn. Până la încheierea studiului controlat, acei copii care au utilizat melatonină suplimentară au avut o reducere procentuală medie semnificativ mai mare a scorurilor totale de somn (24,4%) comparativ cu placebo (14,4%) (P <0,05). Mai mult, reducerea mediană a scorurilor parasomniei i-a favorizat semnificativ pe cei care au luat melatonină (60%) față de placebo (36,4%) (P <0,05). Nu au fost observate efecte adverse în timpul studiului.33

Autism/Sindromul X Fragil

Într-o revizuire recentă și o meta-analiză, autorii au remarcat că copiii cu TSA nu numai că au o incidență mai mare a problemelor asociate somnului, dar că utilizarea melatoninei a condus la îmbunătățiri semnificative ale duratei somnului și ale latenței la debutul somnului în comparație cu placebo (P <0,01). Acest model slab de somn poate duce la rândul său la o agravare a simptomelor generale de comportament autist.23

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat, 18 subiecți (16 băieți, 2 fete; vârsta medie 6 ani) cu TSA sau sindrom X fragil, sau ambele, și insomnie au fost randomizați pentru a primi 3 mg melatonină sau placebo cu 30 de minute înainte de culcare timp de 14 zile. După 2 săptămâni, subiecții au fost încrucișați, astfel încât grupul activ a primit placebo și invers. Copiii au fost evaluați folosind actigrafie și jurnale de somn înregistrate de părinți. După 4 săptămâni și la 12 din 18 copii care au avut seturi complete de date, autorii au observat că cei care au utilizat melatonină au avut o îmbunătățire a duratei totale a somnului a nopții (+21 de minute mai lungă decât placebo; P = 0,02), o reducere a timpului de latență a somnului (28 de minute față de placebo; P = 0,0001) și o reducere a timpului de somn cu 42 minute față de grupul placebo. (P = 0,02).24a

Copii cu insomnie și atenție

Tulburare cu deficit de hiperactivitate

Douăzeci și șapte de copii (cu vârste între 6 și 14 ani) diagnosticați cu ADHD și insomnie și care foloseau medicamente stimulatoare (de exemplu, metilfenidat, dextroamfetamina), au participat la un studiu controlat. Acei subiecți care nu au răspuns la un regim de igienă de somn de 10 zile au fost randomizați să primească 5 mg de melatonină sau placebo cu 20 de minute înainte de culcare timp de 1 lună. Comparativ cu placebo, copiii care au luat melatonină au avut o reducere semnificativă a latenței de somn, măsurată prin sonlog (46,4 minute față de 62,1 minute placebo) și actigrafie (P <0,01) la încheierea studiului. Evenimentele adverse au fost considerate ușoare de către anchetatori. Tratamentul cu melatonină și îmbunătățirea ulterioară a somnului nu au îmbunătățit, totuși, simptomele ADHD, așa cum s-a observat de către Conner's Attention Deficit Scale, scorurile versiunii parentale.34

O sută cinci copii fără medicamente (cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani) cu ADHD au fost randomizați pentru a primi 3 mg de melatonină sau 6 mg de melatonină dacă greutatea corporală era mai mică de 30 kg sau, respectiv, mai mare de 30 kg, sau placebo la 19:00 timp de 30 de zile. Acei subiecți care au utilizat melatonină au avut progrese în declanșarea somnului, măsurată prin actigrafie, (26,9 ± 47,8 minute) în comparație cu o întârziere (10,5 ± 37,4 minute) în grupul placebo (P <0,0001). În plus, a existat o creștere semnificativă a timpului total de somn (19,8 ± 61,9 minute) față de o reducere (13,6 ± 50,6) observată în grupul placebo (P = 0,01). Copiii tratați cu compusul activ au prezentat un avans în DLMO de 44,4 ± 67,9 minute în comparație cu o întârziere la copiii cărora li s-a administrat placebo (P <0,001). Nu au fost observate modificări în comportament și cogniție.

Evenimentele adverse nu au fost diferite între grupurile active și placebo.35 O urmărire pe termen lung de 3,7 ani folosind același grup de copii (rată de răspuns de 93%) a verificat că utilizarea melatoninei nu a fost asociată cu niciun efect secundar grav, dar nici nu a oferit un tratament permanent pentru insomnie la copiii cu ADHD.36.

Copii cu migrenă/dureri de cap de tip tensional

Durerile de cap și migrenele sunt două dintre cele mai probabile motive care îi vor face pe copii să se plângă de durere. Prevalența anuală a migrenei și a durerilor de cap de tip tensional poate varia cu o apariție între 3% până la 11% și, respectiv, 10% până la 24%37.

Într-un studiu pilot necontrolat, 22 de copii (10 băieți și 12 fete; intervalul de vârstă 6 până la 16 ani) cu diverse tipuri de disconfort de lungă durată (medie 40,05 ± 30,2 luni) de tip cefalee (13 migrene recurente/fără aură; 8 cefalee de tip tensiunii cronice) au participat la un studiu cu efect de 12 săptămâni a migrenelor pe cale orală. melatonina. După o perioadă de eliminare de o lună în care a fost întreruptă toată terapia preventivă, copiii au fost rugați să ia 3 mg de melatonină la culcare timp de 90 de zile. La încheierea studiului și conform rezultatelor unui jurnal de cefalee zilnic structurat, frecvența (adică numărul de atacuri pe lună) și durata atacurilor (ore) au scăzut de la 12,3 la 5,7 și, respectiv, de la 13,5 la 9,7 (P <0,001). În mod pragmatic, și după cum au remarcat autorii, 14 dintre cei 21 de subiecți (un copil a oprit melatonina din cauza somnolenței excesive) au avut o reducere mai mare de 50% a atacurilor de cefalee. În special, patru dintre copii au avut o rezolvare completă a durerilor de cap.38

Dispepsia funcțională

Plenitudinea postprandială și sațierea precoce, împreună cu durerea epigastrică și arsurile fără dovezi ale patologiei structurale gastrointestinale superioare la endoscopie sunt semnul distinctiv al criteriilor de diagnosticare Roma III pentru dispepsia funcțională.39 Un grup de cercetători a sugerat că utilizarea melatoninei stimulează enterocitele să producă bicarbonat, care la rândul său poate ajuta la neutralizarea simptomelor gastrice și, prin urmare, prin studiul clorului de hidrogen40. Șaizeci de pacienți (18 bărbați, 42 femei; cu vârsta cuprinsă între 19 și 39 de ani) cu un istoric de 3 până la 12 ani de simptome dispeptice non-ulceroase (adică durere epigastrică cronică sau recurentă) au fost randomizați pentru a primi 5 mg de melatonină sau placebo seara timp de 3 luni. După 12 săptămâni de tratament și folosind o scală de 10 puncte (0 = fără simptome; 10 = simptome maxime) pentru evaluarea terapeutică, 17 din 30 (56,6%) pacienți care au utilizat melatonină s-au rezolvat complet, astfel încât nu au necesitat tratament suplimentar, în timp ce alți 9 din 30 (30%) pacienți au prezentat o reducere parțială a simptomelor (ameliorarea dureroasă) (ameliorarea parțială a durerii). <0,01). Deși patru pacienți din grupul de tratament activ nu au observat nicio modificare a simptomelor, un procent mai mare de subiecți (93,3%) care au utilizat placebo nu au observat nicio modificare a stării lor. Autorii au observat că cei care au avut o infecție anterioară cu Helicobacter pylori au avut mai puține șanse de a răspunde la tratamentul cu melatonină.40

Sindromul intestinului iritabil

Se estimează că 7% până la 15% din populația SUA are sindromul colonului iritabil (IBS), o afecțiune abdominală dureroasă, care este asociată în principal cu diaree și/sau constipație, împreună cu o serie de alte simptome, inclusiv gaze și balonare.41 Cercetări recente au arătat că excreția metabolitului urinar al melatoninei a fost semnificativ mai mică decât subiectul de control 6-sulfatoximelatoninei. (P = 0,0004), sugerând că melatonina este implicată în patogeneza IBS prin acțiunea asupra celulelor enterocromafine din tractul gastrointestinal.42

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, 18 pacienți (12 bărbați, 6 femei; cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani) cu IBS au fost randomizați pentru a primi 3 mg de melatonină la culcare sau un placebo potrivit timp de 2 luni. Până la încheierea studiului, acei subiecți care au luat melatonină au avut o îmbunătățire cu 45% a scorurilor generale ale simptomelor IBS (adică severitatea și frecvența durerii, balonare) comparativ cu 16,7% la cei care au primit placebo (P <0,05). Mai mult, scorurile simptomelor extracolonice, inclusiv dureri de cap, dureri de spate, dureri de corp, dureri de coapsă și letargie, au fost semnificativ mai mici în grupul cu melatonină în comparație cu valorile pretratament (P <0,001) și grupul placebo (P <0,05). În general, acei subiecți care au luat melatonină au înregistrat un scor îmbunătățit al calității vieții (43,63%), spre deosebire de cei care au primit placebo (14,64%) (P <0,05). Trei subiecți au prezentat efecte secundare, inclusiv scăderea libidoului și somnolență.43

Boala de reflux gastroesofagian

În 2004, s-a estimat că 20% din populația americană are boala de reflux gastroesofagian (GERD), care este responsabilă pentru

milioane de rețete anual.44 Conform mai multor studii, melatonina are valoare terapeutică cu sau fără omeprazol.

În acest studiu, 36 de persoane cu BRGE au fost selectate și plasate în mod egal în patru grupuri: control; 3 mg melatonină la culcare; 20 mg omeprazol de două ori pe zi; și 3 mg de melatonină și 20 mg de omeprazol de două ori pe zi timp de 2 luni. După 8 săptămâni, cei care au folosit singur melatonină au avut o reducere semnificativă a simptomelor GERD, creșterea presiunii sfincterului esofagian inferior (LES) (ton mai bun LES), creșterea gastrinei serice, o reducere a producției de acid bazal gastric și o creștere a melatoninei serice.

niveluri (P <0,05). În schimb, deși omeprazolul a fost, de asemenea, eficient în reducerea simptomelor GERD (P <0,05), nu a modificat tonul LES într-un mod semnificativ. Combinația de melatonină și omeprazol a avut rezultate similare în grupul cu melatonină unică, dar a avut o reducere mai bună a producției de acid bazal și o creștere a gastrinei serice (P <0,05).45

Persoanele (141 bărbați, 210 femei; vârsta medie de 44 de ani) cu cel puțin un episod de arsuri la stomac moderate până la severe în săptămâna anterioară înainte de începerea tratamentului în cadrul unui studiu clinic au fost randomizați să primească 6 mg melatonină plus vitamina B6 (25 mg), vitamina B]2 (50 mcg), acid folic (10 mg), tryptomină (10 mg), triptomină betaină (100 mg) sau 1 capsulă (20 mg) omeprazol pe zi, seara, timp de 40 de zile. După 40 de zile, persoanele care au utilizat combinația de produse naturale au avut o reducere de 100% a simptomelor, măsurată printr-o scală de severitate de cinci puncte, în comparație cu reducerea simptomelor observată (65,7%) în grupul cu omeprazol (P <0,05). Ca o observație, acei 34,3% dintre subiecții care au experimentat o persistență a simptomelor lor de BRGE cu utilizarea omeprazolului au avut o rezoluție completă a simptomelor după 40 de zile cu combinația naturală de vitamine, melatonină și aminoacizi.46

Autorii au sugerat că eficacitatea medicamentelor lor combinate se datorează mai multor factori. Melatonina poate bloca producția de oxid nitric sintetază, care poate ajuta la scăderea gradului de relaxare a LES. Melatonina stimulează, de asemenea, producția de bicarbonat, care protejează împotriva acțiunii producției de acid gastric. Mai mult, combinația de vitamina B6, triptofan și vitamina B]2 poate reduce durerea gastrointestinală acută datorită inhibării serotoninei a sistemului nociceptiv. Metionina și betaina pot induce producția de S-adenosil metionină, care are atât proprietăți antiinflamatorii, cât și analgezice.46,47

Cancer

Conform rezultatelor unei revizuiri sistemice, melatonina a scăzut riscul de deces din cauza tumorilor solide la un an.48 Acest lucru a fost susținut de mai multe articole publicate independent, în primul rând de către unul dintre cercetătorii de prim rang în utilizarea melatoninei și cancer, profesorul Paolo Lissoni.

Cancer pulmonar metastatic fără celule mici

O sută de pacienți (59 de bărbați, 41 de femei; vârsta medie de 39 până la 81 de ani) cu cancer pulmonar cu celule non-mici metastatic au fost randomizați pentru a primi chimioterapie (cisplatină și etoposidă) la fiecare 21 de zile timp de patru cicluri sau chimioterapie plus 20 mg de melatonină seara. Pacienții din grupul cu melatonină au continuat să utilizeze melatonină după întreruperea chimioterapiei. Analizând răspunsul clinic după 60 până la 72 de luni de urmărire, autorii au stabilit că cei care au utilizat combinația de melatonină și chimioterapie au avut un răspuns complet și parțial semnificativ mai bun (35%; 17 din 49 de pacienți) la tratament față de grupul cu chimioterapie (18%; 9 din 51 de pacienți) (P <0,05). Mai mult, o stare de boală progresivă a fost observată la 20 din 51 de pacienți din grupul de chimioterapie, în contrast cu 6 din 49 de pacienți din grupul de chimioterapie/melatonină (P <0,01). Efectele secundare ale chimioterapiei, inclusiv neurotoxicitatea, trombocitopenia, pierderea în greutate de peste 10% și astenia au fost reduse considerabil în grupul cu melatonină. Rata generală de supraviețuire la 5 ani a fost semnificativ mai mare la cei tratați concomitent cu melatonină

(P <0,001). Trei dintre cei 49 de pacienți erau încă în viață la 5 ani de la data începerii terapiei în grupul de asociere, comparativ cu niciun pacient din secțiunea de chimioterapie în monoterapie.49

Tumori metastatice solide: cancer pulmonar gastric, colorectal și fără celule mici

Trei sute șaptezeci de pacienți cu cancer pulmonar non-mici cu celule metastatice, cancer colorectal sau cancer gastric au fost randomizați și tratați numai cu chimioterapie adecvată sau chimioterapie plus melatonină 20 mg/zi seara. După 24 de luni, rata de răspuns globală (remisie completă și parțială) a fost mai mare în grupul cu melatonină și chimioterapie (68 din 167 de pacienți; 36%) față de chimioterapie în monoterapie (37 din 183 de pacienți; 20%) (P <0,001). În plus, rata de supraviețuire la 2 ani la cei care au utilizat melatonină adjuvant a fost mai bună (47 din 187 de pacienți; 25%) față de cei care au folosit chimioterapia ca unic tratament (24 din 183 de pacienți; 13%) (P <0,05).50

Cancerul mamar metastatic

Melatonina poate spori efectele medicamentului tamoxifen conform rezultatelor unui studiu preliminar. Paisprezece femei (cu vârsta cuprinsă între 42 și 80 de ani) cu cancer de sân metastatic, al căror cancer de sân nu a răspuns la terapia cu tamoxifen (n = 3) sau care au progresat după ce tulburarea lor s-a stabilizat (n = 11) pe tamoxifen, au participat la acest studiu de fază II. După o lună de eliminare a tamoxifenului, pacienților li sa administrat 20 mg melatonină seara, cu 1 săptămână înainte de începerea tratamentului cu tamoxifen și 20 mg la prânz timp de cel puțin 12 luni. Deși nu a fost observat niciun răspuns complet la terapia combinată la niciunul dintre pacienți, 28,5% (4 din 14 pacienți) au obținut un răspuns parțial. Mai mult, 10 din 14 pacienți erau încă în viață după 1 an. Nivelurile serice ale factorului de creștere asemănător insulinei (IGF-1) au fost reduse ca răspuns la tratament atât la 1 (P <0,05) cât și la 3 luni (P <0,01). Nivelurile de prolactină au fost, de asemenea, reduse de la 25 ± 3 ng/mL1 la 13 ± 2 ng/mL-1 după 12 săptămâni (P <0,05). Nu s-a observat nicio toxicitate.51

Cancerul de prostată metastatic

Paisprezece bărbați (vârsta medie de 71,5 ani) cu cancer de prostată metastatic (grade tumorale G2 [n = 9] și G3 [n = 5], ale căror scoruri pentru antigenul prostatic specific [PSA] s-au înrăutățit utilizând o combinație de triptorelină [3,75 mg intramuscular la 28 de zile] și flutamidă au participat la această clinică numai pe gură deschisă [750 mg/zi] pe lună [75] proces. După o perioadă de eliminare de 30 de zile în care nu a fost administrată triptorelină, pacienților li s-a cerut să înceapă 20 mg melatonină noaptea cu 7 zile înainte de a începe injecțiile lunare cu medicamentul analog al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH). După 90 de zile, 8 din 14 pacienți au avut o reducere mai mare de 50% a scorurilor lor PSA în comparație cu valorile pretratament. În plus, concentrațiile plasmatice medii de PSA au fost reduse de la o valoare pretratament de 421 ± 118 ng/mL la 108 ng/mL (P <0,05) după 3 luni de melatonină și triptorelină. Valorile serice de IGF-1 și

prolactină au fost semnificativ reduse la pacienții care au utilizat combinația celor două medicamente (P <0,05).52

Neuropatie legată de taxan

Deși cele două tipuri de taxani (paclitaxel și docetaxel) sunt utilizate pe scară largă în oncologie, ei au mai multe efecte secundare, inclusiv neuropatie.53 Un studiu recent a sugerat că melatonina ar putea ajuta în această problemă. În acest studiu pilot deschis de fază II, 22 de femei cu cancer de sân (cu vârsta de 33 până la 68 de ani) care au fost supuse chimioterapiei cu taxani au fost instruite să ia 21 mg de melatonină la culcare timp de până la 6 luni. Folosind scala Institutului Național de Cancer-Centrul de Tratament al Cancerului pentru neuropatie, autorii au remarcat că, „în studiul nostru, pacienții care au primit melatonină în timpul chimioterapiei cu taxani au avut o incidență redusă a neuropatiei de toate gradele (46%), comparativ cu martorii istorici (aproximativ 60%)". Cincizeci și cinci la sută dintre pacienți (n = 11) nu au raportat nicio neuropatie (gradul zero). Evenimentele adverse au inclus greață, vărsături și oboseală. Niciunul dintre pacienţi nu a raportat vreo incidenţă a sedării în timpul zilei.54

Cașexia

Pierderea progresivă în greutate, anorexia și reducerea masei celulare a corpului sunt semne distinctive ale cașexiei legate de cancer.55 Factorul de necroză tumorală citokină-alfa (TNF-a) joacă un rol în cașexia cancerului conform concluziilor unui studiu. Pacienții (56 de bărbați, 30 de femei; 39 până la 76 de ani) cu tumori solide netratabile (de exemplu, cancer de sân, colorectal, gastric, pulmonar fără celule mici, etc.) și metastaze în diferite locuri au fost stratificați în funcție de tipul tumorii și randomizați fie la îngrijire standard (antiinflamatoare nesteroidiene și opioide pentru durere) fie la îngrijire standard (20 mg la cel puțin 30 mg pentru durere). Autorii au observat că la sfârșitul celor 16 săptămâni, scăderea în greutate mai mare de 10% a avut loc la 32% dintre pacienții tratați cu îngrijire convențională față de doar 4% dintre pacienții tratați cu melatonină și îngrijire convențională (P <0,01). Concomitent cu reducerea mai scăzută a pierderii în greutate, valorile serice ale TNF-a au fost, de asemenea, semnificativ mai mici la pacienții care au utilizat îngrijirea standard și melatonină, comparativ cu grupul de îngrijire standard în monoterapie (P <0,01).56

Fertilitate

Se estimează că aproximativ 6,1 milioane de femei din Statele Unite cu vârste cuprinse între 15 și 44 de ani au dificultăți fie să rămână însărcinate, fie să rămână însărcinate. Deoarece rata de succes cu fertilizările in vitro (FIV) și sarcinile ulterioare poate varia57, cercetătorii au luat în considerare alte opțiuni, inclusiv melatonina. O sută cincisprezece femei (24 până la 45 de ani) care nu au rămas însărcinate folosind fertilizarea in vitro au fost împărțite în două grupuri și au primit 3 mg de melatonină la ora 22:00 din a cincea zi a ciclului menstrual anterior până în ziua preluării ovocitelor. Cei care au utilizat melatonina în combinație cu a doua FIV au avut o rată de fertilizare mai mare (50,0 ± 38,0%; P <0,01)

comparativ cu primul studiu FIV (20,2 ± 19,0%), fiind raportat un număr mai mare de sarcini (19,6%; 11 din 56 de pacienți). În schimb, utilizatorii non-melatonină nu au avut nicio îmbunătățire a ratelor de fertilizare (20,9 ± 16,5% prima FIV față de 22,8 ± 19,0% a doua FIV), rezultând un număr mai mic de sarcini de succes (10,2%; 6 din 59 de pacienți) în timpul celui de-al doilea studiu FIV-ET. Diferența dintre ratele de sarcină ale celor două grupuri nu a fost semnificativă statistic. Într-o analiză suplimentară a 54 de femei infertile, s-a determinat de către autori că 3 mg de melatonină la ora 22:00 sau 200 mg de vitamina E (administrate din a cincea zi a ciclului menstrual anterior până la recuperarea ovocitelor) de trei ori pe zi au scăzut semnificativ stresul oxidativ intrafolicular prin scăderea concentrației G în primul ciclu IV-OH. <0,05).58

Patruzeci și șase de femei infertile (cu vârsta de 38 până la 42 de ani) care nu concepuseră anterior utilizând FIV au fost recrutate pentru a primi 2 g de mioinozitol plus 200 mg de acid folic dimineața și ultima combinație seara plus 3 mg de melatonină zilnic timp de 90 de zile. După 3 luni de utilizare a tratamentului, a fost instituit un al doilea ciclu de FIV, rezultând o îmbunătățire semnificativă a numărului de embrioni (0,48 ± 0,51 vs 0,80 ± 0,69; P = 0,01) și a calității embrionilor transferați (0,13 ± 0,48 vs = 0,35; ± P = 0,35). Rata de implantare în timpul celui de-al doilea ciclu de FIV a fost de 22,8% comparativ cu 0% în ciclul inițial de FIV, rezultând 13 sarcini. Patru dintre cele treisprezece sarcini nu au avut succes și au fost avortate spontan.59

Depresie

Deși 6 mg de melatonină timp de 4 săptămâni nu au arătat o îmbunătățire semnificativă a simptomelor tulburării depresive majore, unele persoane pot beneficia de utilizarea melatoninei, cum ar fi cele cu depresie și sindromul fazei de somn întârziat și femeile în perioada perimenopauzei sau menopauzei.60

Depresie și Sindromul Fazei de Somn Întârziat

Într-un studiu încrucișat dublu-orb, controlat cu placebo, 13 bărbați (vârsta

± 14 ani) și 7 femei (în vârstă de 30,8 ± 12,4 ani) cu sindromul fazei de somn întârziat stabilit au fost împărțite în grupuri: cele cu (grupul I; n = 8; trei bărbați și cinci femei) sau fără depresie (grupul II; n = 12; patru femei și opt bărbați) pe baza unei evaluări clinice și a rezultatelor Studiilor Scamiologice ale Centrului pentru Depresie și Depresie Hamilton (CES-D) Scară (HDRS). Pacienții au fost repartizați aleatoriu fie la 5 mg de melatonină, fie la placebo și li s-a cerut să consume medicamentul între orele 19:00 și 21:00 timp de 4 săptămâni, urmate de o curățare de 1 săptămână înainte de trecerea tratamentului timp de încă 4 săptămâni. Cei din grupul I au avut o reducere semnificativă a scorurilor lor HDRS și CES-D în comparație cu placebo (P <0,05). În plus, conform rezultatelor polisomnografice, latența la apariția somnului a fost redusă în ambele grupuri I și II în comparație cu măsurile placebo și inițiale (P = 0,03).61

Depresia în menopauză/perimenopauză

Femeile cu perimenopauză (n = 36), premenopauză (n = 25) și postmenopauză (n = 18), cu vârsta cuprinsă între 42 și 62 de ani, au fost împărțite în două grupe de vârstă (42 până la 49 de ani și 50 până la 62 de ani) și au primit fie 3 mg de melatonină sintetică, fie placebo, la ora 13:00: 10:00: 6 luni. Subiecții au fost evaluați pentru melatonina salivară și nivelurile serice ale mai multor hormoni, inclusiv hormonul de stimulare a tiroidei (TSH), T3, T4, hormonul luteinizant (LH), hormonul foliculostimulant (FSH), prolactină, estronă, estradiol și progesteron la timpul 0, 3 și 6 luni. După 6 luni de tratament, utilizarea melatoninei a crescut semnificativ T3 și T4 (P <0,0001) comparativ cu timpul 0. Grupul placebo a avut, de asemenea, creșteri ale T3 după 3 luni (P <0,05), dar nu la 6 luni. TSH nu a fost afectat de niciun grup de tratament. Utilizarea melatoninei a redus, de asemenea, nivelurile plasmatice de LH la grupul mai tânăr de femei (28,6%), dar nu și la grupul în vârstă (P <0,05). Nivelurile de FSH au fost, de asemenea, semnificativ reduse, în special la femeile cu niveluri bazale scăzute de melatonină (P <0,05). Spre deosebire de placebo, femeile care au luat melatonină au avut o îmbunătățire a stării lor de dispoziție, doar 6,7% din grupul activ raportând depresie de dimineață, comparativ cu 21% dintre utilizatorii placebo (P <0,05).62

Boala Alzheimer

Demența Alzheimer (AD) este o preocupare tot mai mare atât în Statele Unite, cât și în întreaga comunitate globală. Se estimează că în 2001 existau 24,3 milioane de oameni cu demență în întreaga lume și că această cifră va crește la 81,1 milioane până în anul 2040.63 În mod similar, în America, se așteaptă ca AD să crească până la aproximativ 13 milioane până în anul 20 5 0,64 În plus față de deteriorarea funcției memoriei și a funcției de memorie și a sindromului nocturn, sindromul de zi sau apus obișnuit găsită la 2,4% până la 25% dintre cei diagnosticați cu AD.65 Apusul soarelui poate apărea de obicei între orele 15:00 și 19:00 și este asociat cu un grad crescut de agitație, iritație și confuzie.66 Deoarece această problemă poate provoca o suferință mare atât pentru îngrijitori, cât și pentru profesioniștii din domeniul sănătății, câțiva cercetători au remarcat că apusul soarelui este asociat bine cu tulburările de apus și deficiența ritmului circadian. la melatonină.67

Fenomenul apusului în boala Alzheimer

Într-un studiu retrospectiv, 14 pacienți (8 femei, 6 bărbați; vârsta medie 72 de ani) diagnosticați cu AD au primit 9 mg melatonină zilnic la culcare, timp de 22 până la 35 de luni. Cercetătorii au ajuns la concluzia că, deși utilizarea melatoninei le-a îmbunătățit semnificativ calitatea somnului (P = 0,001), niciunul dintre ceilalți parametri ai testului neuropsihiatric (adică Functional Assessment Staging [FAST] sau Scala de evaluare a bolii Alzheimer [ADAS]) nu a arătat vreo diferență între evaluarea inițială și cea finală. Cu toate acestea, starea apusului nu a mai fost detectabilă clinic la 12 din 14 pacienți. Mai mult, utilizatorii de melatonină nu au prezentat deteriorarea tipică cognitivă și comportamentală observată în mod normal la acești pacienți pe o perioadă de la 1 la

evoluția anului a demenței. Nu au fost observate efecte secundare.68

Mai mult, într-un studiu pilot preliminar, 11 participanţi la azilul de bătrâni (8 femei, 3 bărbaţi; 79 până la 82 de ani) cu demenţă au primit un comprimat de 3 mg de melatonină seara, timp de 3 săptămâni. Folosind chestionarul Nurses Ratings of Sleep Patterns ca instrument de evaluare, somnolenţa în timpul zilei (cât timp şi cât de des au dormit rezidenţii) a fost semnificativ redusă (P = 0,0245 şi P = 0,0105), dar nu s-au observat modificări în orele de seară sau de noapte. Frecvenţa agitaţiei, aşa cum este înregistrată de Cohen-Mansfield Agitation Inventory, a fost redusă semnificativ la cinci subiecţi (P = 0,05), în special în timpul serii, când apusul soarelui este cel mai răspândit.69

Dementa Alzheimer

În acest studiu controlat randomizat, 20 de pacienţi cu AD confirmată (3 bărbaţi, 17 femei; 67 până la 90 de ani) au fost randomizaţi să primească fie 3 mg de melatonină, fie placebo la 20:30 zilnic, timp de 1 lună. La cei care utilizează melatonină, datele actigrafice au demonstrat că utilizatorii de melatonină au avut o creştere a timpului mediu de somn de seară (33,2 ± 37,6%), comparativ cu o reducere a utilizatorilor placebo (0,2 ± 13,7%) (P = 0,017). În mod similar, a existat o reducere a numărului de activităţi pe timp de noapte în grupul activ (-44,9 ± 21,9%) în comparaţie cu creşterea (29,8 ± 77%) observată cu utilizarea placebo (P = 0,014). Nu a existat nicio schimbare în somnul sau activitatea în timpul zilei între cele două grupuri. Cei care utilizează melatonină au avut, de asemenea, un scor ADAS de cogniţie şi non-cogniţie îmbunătăţit semnificativ (-4,3 ± 3,6 şi -4,1 ± 2,2) faţă de placebo (-0,3 ± 3,7 şi respectiv -0,8 ± 1,0), respectiv (P = 0,017 şi P = 70).

Durere de cap

Migrenă

Persoanele cu migrene cronice au niveluri scăzute ale 6-sulfatoximelatoninei urinare, susţinând rolul melatoninei în patofiziologia migrenei. Într-un studiu deschis, 34 de pacienţi (29 bărbaţi, 5 femei) cu migrene episodice au primit 3 mg de melatonină cu 30 de minute înainte de culcare timp de 3 luni. În comparaţie cu valoarea iniţială şi după 12 săptămâni de terapie, utilizarea melatoninei a scăzut frecvenţa, intensitatea şi durata durerilor de cap (P <0,001). Rezolvarea completă a migrenei a fost observată la 25% dintre pacienţi. Utilizarea medicamentelor (adică, analgezice şi triptan) pentru tratamentul migrenei a fost, de asemenea, redusă (P <0,001).71

Cefalee în cluster

Douăzeci de pacienţi cu dureri de cap în grup (2 cronice; 18 episodice) (15 bărbaţi, 5 femei; 30 până la 40 de ani) care au îndeplinit criteriile Societăţii Internaţionale de Cefalee (IHS) au fost invitaţi să participe la acest studiu. După o perioadă de eliminare de 1 săptămână în care tratamentul profilactic a fost oprit, pacienţii au fost randomizaţi să primească 10 mg de melatonină seara sau placebo timp de 14 zile. Cei care au folosit melatonina au avut o reducere semnificativă a atacurilor zilnice, de la 3,31 la 1,51, până la sfârşitul săptămânii 2 (P <0,03). S-a observat, de asemenea, o scădere a utilizării zilnice de analgezice de către grupul cu melatonină, dar aceasta nu a fost semnificativă statistic (P <0,06). În plus, şi spre

deosebire de placebo, frecvența durerilor de cap a fost redusă atât în prima (P <0,03) cât și în a doua săptămână de tratament cu melatonină (P = 0,01). Cu toate acestea, cei doi pacienți cu cefalee cronică în grup nu au răspuns la utilizarea melatoninei. Autorii au speculat că melatonina ar putea acționa prin modularea receptorilor 5HT2, să inhibe sinteza prostaglandinei E2 sau să crească nivelul pragului de activare al căilor durerii acidului aminobutiric.72

Tinitus

Percepția unui țiuit sau un vuiet sau un zumzăit în urechi fără nicio stimulare acustică este cunoscută sub numele de tinitus.73 Cercetătorii au speculat că melatonina ar putea ajuta la reducerea simptomelor tinitusului prin reducerea presiunii labirintului.74 Pe baza rapoartelor de caz în care melatonina utilizează pacienți medicali ameliorați simptomatic pe un grup de pacienți care au îmbarcat tinnitu. Studiu încrucișat dublu-orb, controlat cu placebo, la 30 de pacienți (15 bărbați, 8 femei; vârsta medie 64,4 ani) cu această afecțiune. Pacienții au fost randomizați fie la 3 mg de melatonină cu 1 până la 2 ore înainte de culcare sau placebo timp de 30 de zile. După o

spălarea zilei, pacienții au fost încrucișați pentru încă 30 de zile. Dintre cei 23 de pacienți care au finalizat studiul, nu a existat nicio diferență statistică între grupurile active și placebo în ceea ce privește scorurile Inventarului de Handicap Tinitus (THI). Cu toate acestea, acei utilizatori de melatonină (n = 9) cu un scor THI inițial pretratament de

și care au raportat o îmbunătățire generală a simptomelor lor au avut scoruri semnificativ mai mari decât media pretratament (25,1) în comparație cu utilizatorii de melatonină (n = 14) care nu au răspuns la terapie (P = 0,02). Acest lucru sugerează că pacienții cu scoruri THI inițiale mai mari au șanse mai mari de a răspunde la utilizarea melatoninei. În plus, 7 din 15 pacienți care au raportat dificultăți de a adormi ca urmare a simptomelor de tinitus au putut adormi mai ușor, spre deosebire de doar 3 din 15 pacienți din grupul placebo (P = 0,04). Visele urâte au fost observate ca efect secundar la 17% atât din utilizatorii activi, cât și din cei placebo.75

Un studiu controlat mai recent care a implicat 102 subiecți cu tinitus a determinat că numai combinația de 3 mg melatonină seara cu un sulodexid (250 mg de două ori pe zi timp de 40 de zile; apoi 250 mg/zi timp de încă 40 de zile) le-a îmbunătățit semnificativ simptomele, măsurate prin scorurile THI și evaluarea acufenonometrică în comparație cu metrica76.

Sevraj de nicotină

În ciuda faptului că fumatul este puternic asociat cu un risc crescut de boli cardiovasculare, mulți indivizi continuă să fumeze.77 Unul dintre factorii care contribuie la angajarea în renunțarea la fumat este simptomele asociate cu sevrajul acut de nicotină. Într-un studiu, 12 subiecți (19 până la 53 de ani) care au fumat în medie timp de 3 până la 27 de ani au primit 0,3 mg de melatonină sau placebo la ora 23:30 în a doua noapte a experimentului, la 3,5 ore după retragerea nicotinei. Cei care au folosit melatonină au avut reduceri semnificative ale

scorurilor de autoevaluare VAS pentru anxietate (P <0,01), iritabilitate (P = 0,001), furie (P <0,05) și pofta de țigări (P <0,005) în comparație cu placebo.78

P DOZARE

Melatonina a fost utilizată într-o varietate de doze diferite, așa cum este descris în secțiunea Aplicații clinice. Pentru utilizarea sa cea mai populară pentru a îmbunătăți calitatea somnului, doza tipică este de 3 mg treizeci până la patruzeci și cinci de minute înainte de culcare. Intervalele de dozare pentru aplicațiile clinice sunt prezentate în Tabelul 103-1. În general, utilizați același nivel de dozare utilizat în studiile clinice pozitive pentru aplicația specifică.

Efecte secundare și contraindicații

Efectele secundare frecvente ale consumului de melatonine în doze mari includ dureri de cap, amețeli, greață și somnolență.79 Un autor observă că „... în ciuda rolului bine-cunoscut al melatoninei în reglarea reproducerii la speciile fotoperiodice, pare puțin probabil ca ingestia cronică de melatonină moderată să aibă un impact profund în dozele umane, fără a avea o funcție reproductivă profundă, fără a avea efecte clinice80. de siguranță, melatonina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii și alăptării. Un studiu efectuat la femei a observat că dozele mari de melatonină (300 mg/zi timp de 4 luni) ar putea reduce semnificativ nivelurile medii de LH, spre deosebire de martorii nemedicați (P <0,001) (vezi Tabelul 103-1).81

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Deși melatonina în general are un record de siguranță excelent, medicii ar trebui să cunoască mai multe interacțiuni medicamentoase, în special zolpidem și melatonina.

Zolpidem

Într-un studiu controlat, 16 subiecți sănătoși (12 bărbați, 4 femei; vârsta medie 59,4 ani) au fost randomizați pentru a primi placebo, 2 mg melatonină cu eliberare prelungită, 10 mg zolpidem sau ambele medicamente active timp de 2 zile seara (20:00) cu o perioadă de spălare de 2 până la 10 zile între tratamente. Funcțiile psihomotorii (adică timpul de reacție, vigilență), memoria, dexteritatea, sedarea și conducerea simulată a mașinii au fost evaluate la 1 până la 4 ore, a doua zi dimineață după administrarea medicamentului. Rezultatele au demonstrat că, în comparație cu placebo, melatonina PR în sine nu a afectat niciuna dintre variabilele testate. Cu toate acestea, utilizarea zolpidemului și a zolpidemului cu melatonină PR a afectat semnificativ memoria și performanța psihomotorie la 1 până la 4 ore după administrare. Într-o sarcină de conducere simulată, numărul de coliziuni a crescut semnificativ la intervalul de la 1 până la 4 ore cu 1,4 și 2,8 în grupurile cu zolpidem (P <0,05) și, respectiv, zolpidem-PR melatonină (P <0,001), comparativ cu placebo. Anchetatorii nu au observat modificări în dimineața următoare, cu excepția faptului că scăderea memoriei a fost încă evidentă cu zolpidem.82

S-au utilizat 50 mg de fluvoxamină împreună cu 5 mg de melatonină, în medie, a existat o creștere de șaptesprezece ori (P <0,05) a zonei sub curba concentrație-timp (ASC) și o concentrație maximă seric (Cmax) de 12 ori mai mare (P <0,01) a melatoninei. Timpul de înjumătățire prin eliminare nu a fost afectat semnificativ.83

Fluoxetină

Melatonina a fost utilizată împreună cu fluoxetina pentru a reduce incidența dischineziei. Într-un raport de caz, un bărbat de 23 de ani cu tulburare obsesiv-compulsivă și depresie majoră a dezvoltat dischinezie la umăr și gât după ce a luat 60 mg fluoxetină timp de 4 luni. Pentru că pacientul și medicii nu au vrut să oprească medicația, care se dovedise utilă din punct de vedere clinic, au adăugat 6 mg de melatonină de două ori pe zi. În 2 săptămâni, dischinezia s-a rezolvat. Secundar de a experimenta somnolență în timpul zilei, pacientul a întrerupt melatonina cu reapariția și agravarea discineziei. Reluarea melatoninei 6 mg noaptea a rezolvat din nou problema în 2 săptămâni de la debut. Autorii au remarcat că efectele antioxidante ale melatoninei ar putea ajuta la eliminarea radicalilor liberi toxici care pot declanșa diskinezia.84

Cofeină

Aportul de cofeină poate afecta biodisponibilitatea melatoninei, care se datorează probabil inhibării activității CYP1A2. La 12 voluntari sănătoși, când s-au administrat concomitent 600 mg de cofeină cu 6 mg de melatonină, Cmax și ASC ale melatoninei au crescut în medie cu 142% (P = 0,001) și, respectiv, 120% (P <0,001). Efectul inhibitor al cofeinei a fost mai pronunțat la nefumători și la persoanele cu genotipul *1F/*1F.85

CYP1A

Deoarece melatonina este metabolizată de CYP1A in vitro, pot apărea o serie de interacțiuni medicamentoase potențiale, inclusiv administrarea concomitentă de acetaminofen, omeprazol, teofilină, warfarină și estradiol. Medicii trebuie să fie precauți atunci când administrează melatonina și medicamentele pe bază de prescripție medicală metabolizate de CYP1A.86

Progesteron

La femei, 300 mg melatonină și 75 mg melatonină combinate cu 0,3 mg de progesteron sintetic noretisteron au determinat o scădere semnificativă a nivelurilor de LH, estradiol și progesteron în comparație cu un grup de control nemedicamentat în prima și a patra luni de investigație (P <0,05). Acest lucru sugerează cu tărie că melatonina și progesteronul au un efect aditiv și nu ar trebui să fie utilizate de femeile care iau progesteron.87

Fluvoxamină

Biodisponibilitatea melatoninei este crescută prin administrarea concomitentă a inhibitorului selectiv al recaptării serotoninei fluvoxamină. Când

TABELUL 103-1 Domenii de doză

ADHD, tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție; TSA, tulburare din spectrul autist; CFS, sindromul de oboseală cronică; GERD, boala de reflux gastroesofagian; IBS, sindromul colonului iritabil; FIV, fertilizare in vitro; TID, de trei ori pe zi.

REFERINȚE

Rios ERV, Venancio ET, Rocha NFM și colab. Melatonina: aspecte farmacologice și tendințe clinice. Int J Neurosci. 2010;120:583-590.

Srinivasan V, Trahkt SR, Spence DW și colab. Melatonina și medicamentele melatonergice asupra somnului: posibile mecanisme de acțiune. Int

J Neurosci. 2009;119:821-846.

Dubocovich ML, Markowska M. Receptorii funcționali MT1 și MT2 la mamifere. Endocrin. 2005;27:101-110.

Dubocovich ML. Receptorii melatoninei: rol în reglarea somnului și a ritmului circadian. Sleep Med. 2007;8(suppl 3):34-42.

Doyen C, Mighiu D, Kaye K, et al. Melatonina la copiii cu tulburări de spectru autist: date recente și practice. Eur Copil Adolescent Psihiatrie. 2011;20:231-239.

Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, et al. Tratament cu melatonina pentru insomnia legata de varsta. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4727-4730.

DeMuro RL, Nafziger AN, Blask DE, et al. Biodisponibilitatea absolută a melatoninei orale. J Clin Pharmacol.

2000;40:781-784.

Fourtillan JB, Brisson AM, Gobin P, și colab. Biodisponibilitatea melatoninei la om după administrarea în timpul zilei a melatoninei D(7). Biopharm Drug Dispos. 2000;21:15-22.

Agenția Europeană pentru Medicamente, „Circadin”, http://www.ema.europa.eu/ema/index. jsp?curl=pages/medicines/human/ medicines/000695/human_med_000701. jsp&murl=meniuri/medicamente/medicamente. jsp. Accesat 29.08.2011.

Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonină pentru prevenirea și tratamentul jet lag-ului. Cochrane Database Sys Rev. 2002; 2: CD001520.

Petrie K, Conaglen JV, Thompson L și colab. Efectul melatoninei asupra jet lag-ului după zboruri pe distanțe lungi. BMJ. 1989;298:705-707.

Sac RL. Diferența de fus orar. N Engl J Med. 2010;362:440-447.

Somnul insuficient este o epidemie de sănătate publică. http://www.cdc.gov/Features/dsSleep. Accesat 16 februarie 2011.

Pandi-Perumal SR, Verster JC, Kayumov L, et al. Tulburări de somn, somnolență și siguranță în trafic: o amenințare pentru sănătatea publică. Braz J Med Biol Res. 2006;39: 863-871.

Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ și colab. Efecte de inducere a somnului ale dozelor mici de melatonină ingerate seara. Clin Pharmacol Therap. 1995;57:552-558.

Neikrug AB, Ancoli-Israel S. Tulburări de somn la adultul în vârstă-o mini-recenzie. Gerontologie. 2010;56:181-189.

Fetveit A. Insomnia tardivă: o revizuire. Geriatr Gerontol Int. 2009;9: 220-234.

Pandi-Perumal SR, Zisapel N, Srinivasan V, et al. Melatonina și somnul la populația în vârstă. Exp Gerontol. 2005;40: 911-925.

Wade A, Ford I, Crawford G, et al. Eficacitatea melatoninei cu eliberare prelungită la pacienții cu insomnie cu vârsta cuprinsă între 55 și 80 de ani: calitatea somnului și rezultatele vigilenței în ziua următoare. Curr Med Res Opinie. 2007;23:2597-2605.

Lemoine P, Nir T, Laudon M, et al. Melatonina cu eliberare prelungită îmbunătățește calitatea somnului și vigilența dimineții la pacienții cu insomnie cu vârsta de 55 de ani și peste și nu are efecte de sevraj. J Sleep Res. 2007;16:372-380.

Rondanelli M, Opizzi A, Montefarrario F, et al. Efectul melatoninei, magneziului și zincului asupra insomniei primare la rezidenții unei unități de îngrijire pe termen lung din Italia: un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo. J Am Geriatr Soc. 2011;59:82-90.

Dolev Z. Seria de cazuri de femei în perimenopauză cu insomnie tratate cu mirtazapină urmată de monoterapie suplimentară cu melatonină cu eliberare prelungită. Sănătatea mentală a femeilor Arch. 2011; 14:269-273.

Rossingol DA, Frye RE. Melatonina în tulburările din spectrul autist: o revizuire sistematică și meta-analiză. Dev Med Child Neurol. 2011;53:782-792.

Smits MG, Van Stel HF, van der Heijden K și colab. Melatonina îmbunătățește starea de sănătate și somnul la copiii cu insomnie cronică idiopatică cu debut de somn: un studiu randomizat controlat cu placebo. J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 2003 noiembrie;42(11): 1286-93.

24a. Wirojanan J, Jacquement S, Diaz R, et al. Eficacitatea melatoninei pentru problemele de somn la copiii cu autism, sindrom X fragil sau autism și sindrom X fragil. J Clin Sleep Med. 2009;5:145-150.

McCarberg BH. Prezentare clinică a fibromialgiei. Am J Therap. 2011.

Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ, et al. Efectele analgezice ale melatoninei: o revizuire a dovezilor actuale din studii experimentale și clinice.

J Pineal Res. 2011;51(3):270-277.

Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, et al. Efectul melatoninei la pacienții cu fibromialgie: un studiu pilot. Clin Rheumatol. 2000;19:9-13.

Hussain SAR, Al-Khalifa II, Jasim NA, et al. Utilizarea adjuvantă a melatoninei pentru tratamentul fibromialgiei. J Pineal Res. 2011;50:267-271.

Avellaneda FA, Perez Martin A, Izquierdo MM, et al. Sindromul de oboseală cronică: etiologie, diagnostic și tratament. BMC Psihiatrie. 2009;9(suppl 1):S1.

Cleare AJ. Neuroendocrinologia sindromului de oboseală cronică. Endocr Rev. 2003;24:236-252.

Rahman SA, Kayumov L, Tchmoutina EA, et al. Eficacitatea clinică a testării declanșării melatoninei în lumină slabă în diagnosticarea sindromului întârziat al fazei de somn. Sleep Med. 2009;10:549-555.

Van Heukelom RO, Prins JB, Smits MG, et al. Influența melatoninei asupra severității oboselii la pacienții cu sindrom de oboseală cronică și secreție tardivă de melatonină. Eur J Neurol. 2006;13:55-60.

Gupta M, Aneja S, Kohli K. Add-on melatonina îmbunătățește comportamentul de somn la copiii cu epilepsie: studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Child Neurol. 2005;20:112-115.

Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, et al. Igiena somnului și tratament cu melatonină pentru copiii și adolescenții cu ADHD și insomnie inițială. J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 2006;45:512-519.

Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJW și colab. Efectul melatoninei asupra somnului, comportamentului și cogniției în ADHD și insomnia cronică de somn. J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 2007;46:233-241.

Hoebert M, Van der Heijden KB, Van Geijiswijk KB, et al. Urmărirea pe termen lung a tratamentului cu melatonină la copiii cu ADHD și insomnie cronică de somn. J Pineal Res. 2009;47:1-7.

Kernick D, Reinhold D, Campbell JL. Impactul durerilor de cap asupra tinerilor dintr-o populație școlară. Br J Gen Pract. 2009;59:678-681.

Milano S, Parisi P, Pellicia A, et al. Melatonina pentru prevenirea migrenei sau a durerilor de cap de tip tensional la copii. Neurol Sci. 2008;29:285-287.

Loyd RA, McClellan DA. Actualizare privind evaluarea și managementul dispepsiei funcționale. Sunt un medic de familie. 2011;83:547-552.

Klupinska G, Poplawski T, Drzewoski J, et al. Efectul terapeutic al melatoninei la pacienții cu dispepsie funcțională. J Clin Gastroenterol. 2007;41:270-274.

Khan S, Chang L. Diagnosticul și managementul IBS. Nature Rev: Gastroenterol Hepatol. 2010;7:565-581.

Radwan P, Skrzydlo-Radomanska B, Radwan-Kwiatek K, și colab. Este melatonina implicată în sindromul colonului iritabil? J Physiol Pharmacol. 2009;60(suppl 3):67-70.

Saha L, Malhotra S, Rana S, et al. Un studiu preliminar al melatoninei în sindromul colonului iritabil. J Clin Gastroenterol. 2007;41:29-32.

Statistici privind bolile digestive pentru Statele Unite http://digestive.niddk.nih. gov/statistics/statistics.htm. Accesat 2/2/12.

Kandil TS, Mousa AA, El-Gendy AA,

et al. Efectul terapeutic potențial al melatoninei în boala de reflux gastro-esofagian. BMC Gastroenterol. 2010;10: 7-16.

De Souza Pereira R. Regresia simptomelor bolii de reflux gastroesofagian folosind suplimente alimentare cu melatonină, vitamine și aminoacizi: comparație cu omeprazol.

J Pineal Res. 2006;41:195-200.

De Oliveira Torres JDF, de Souza Pereira R. Care este cea mai bună alegere pentru tulburările gastroesofagiene: melatonină sau inhibitori ai pompei de protoni? World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2010;1: 102-106.

Mills E, Wu P, Seely D și colab. Melatonina în tratamentul cancerului: o revizuire sistematică a studiilor controlate randomizate și a meta-analizei. J Pineal Res. 2005; 39:360-366.

Lissoni P, Chilelli M, Villa S, et al. Cinci ani la pacienții cu cancer pulmonar cu celule non-mici metastatice tratați numai cu chimioterapie sau chimioterapie și melatonină: un studiu randomizat. J Pineal Res. 2003;35:12-15.

Lissoni P. Biochimioterapia cu chimioterapii standard plus melatonina hormonului pineal în tratamentul neoplasmelor solide avansate. Calea Biologie. 2007;55:201-204.

Lissoni P, Barni S, Meregalli S, et al. Modularea terapiei endocrine a cancerului de către melatonină: un studiu de fază II cu tamoxifen plus melatonină la pacienții cu cancer de sân metastatic care progresează numai cu tamoxifen. Br J Cancer. 1995;71:854-856.

Lissoni P, Cazzaniga M, Tancini G, et al. Inversarea rezistenței clinice la analogul LHRH în cancerul de prostată metastatic de către hormonul pineal melatonina: eficacitatea analogului LHRH plus melatonina la pacienții care progresează numai cu analogul LHRH. Eur Urol. 1997;31:178-181.

Hagiwara H, Sunada Y. Mecanism of taxane neurotoxicity. Cancer mamar. 2004;11:82-85.

Nahleh Z, Pruemer J, Lafollette J, și colab. Melatonina, un rol promițător în neuropatia legată de taxani. Clin Med Perspective: Oncol. 2010;4:35-41.

Kern KA, Norton JA. Cașexia cancerului. J Parenter Enteral Nutr. 1988;12: 286-298.

Lissoni P, Paolorossi F, Tancrini G, et al. Există un rol pentru melatonina în tratamentul cașexiei neoplazice? Eur J Cancer. 1996;32A:1340-1343.

Fișă informativă despre infertilitate. http://www.womens health.gov/faq/infertility.cfm. Accesat 2/2/12.

Tamura H, Takasaki A, Miwa I, et al. Stresul oxidativ afectează calitatea ovocitelor, iar melatonina protejează de deteriorarea radicalilor liberi și îmbunătățește rata de fertilizare.

J Pineal Res. 2008;44:280-287.

Unfer V, Raffone E, Rizzo P, et al. Efectul unei suplimente cu mio-inozitol plus melatonină asupra calității ovocitelor la femeile care nu au reușit să conceapă în ciclurile anterioare de fertilizare in vitro pentru o calitate slabă a ovocitelor: un studiu prospectiv, longitudinal, de cohortă. Ginecol Endocrin. 2011;27(11):857-861.

Serfaty MA, Osborne D, Buszewicz MJ, et al. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de tratament ca de obicei plus melatonină exogenă cu eliberare lentă (6 mg) sau placebo pentru tulburările de somn și starea depresivă. Int Clin Psychopharmacol. 2010;25: 132-142.

Rahman SA, Kayumov L, Shapiro CM. Acțiunea antidepresivă a melatoninei în tratamentul sindromului fazei de somn întârziat. Sleep Med. 2010;11:131-136.

Bellipanni G, Bianchi P, Pierpaoli W, et al. Efectele melatoninei la femeile în perimenopauză și menopauză: un studiu randomizat și controlat cu placebo. Exp Gerontol. 2001;36:297-310.

Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA. Boala Alzheimer. Boala-o-lună. 2010;56:484-546.

Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. boala Alzheimer. Lancet. 2011; 19(377):1019-1031.

Sharer J. Abordarea apusului la un pacient cu boala Alzheimer. MedSurg Nursing. 2008;17:27-29.

Burney-Puckett M. Sindromul Sundown: etiologie și management. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 1996;34:40-43.

De Jonghe A, Korevaar JC, van Munster BC, et al. Eficacitatea tratamentului cu melatonină asupra tulburărilor de ritm circadian în demență. Există implicații pentru delir? O revizuire sistematică. Int J Geriatr Psihiatrie. 2010;25:1201-1208.

Brusco LI, Marquez M, Cardinali DP. Tratamentul cu melatonina stabilizeaza simptomele cronobiologice si cognitive in boala Alzheimer. Neuroendocrinol Lett. 2000;21:39-42.

Cohen-Mansfield J, Garfinkel D, Lipson

S. Melatonina pentru tratamentul apusului soarelui la persoanele în vârstă cu demență - un studiu preliminar. Arch Gerontol Geriatr. 2000;31:65-76.

Asayama K, Yamadera H, Ito T și colab. Studiu dublu-orb al efectelor melatoninei asupra ritmului somn-veghe, funcțiilor cognitive și noncognitive în demența de tip Alzheimer. J Nippon Med Sch. 2003;70:334-341.

Peres MFP, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, et al. Melatonina, 3 mg, este eficientă pentru prevenirea migrenei. Neurologie. 2004;63:757-758.

Leone M, D'Amico D, Moschiano F, et al. Melatonina versus placebo în profilaxia cefaleei cluster: un studiu dublu-orb cu grupuri paralele. Cefalalgie. 1996;16:494-496.

Megwalu UC, Finnell JE, Piccirillo JF. Efectele melatoninei asupra tinitusului și somnului. Otorinolaringol Cap Gât Chirurgie. 2006;134:210-213.

Rudin DO. Glaucom, glaucom auditiv, glaucom articular și al treilea ochi. Ipoteze Med. 1980;6:427-430.

Rosenberg SI, Silverstein H, Rowan PT și colab. Efectul melatoninei asupra tinitusului. Laringoscop. 1998;108:305-310.

Neri G, DeStefano A, Baffa C, et al. Tratamentul tinnitei centrale și senzorineurale cu melatonină și sulodexid administrate oral: experiență personală dintr-un studiu controlat randomizat. Acta Otorinolaringol Ital. 2009;29:86-91.

Lakier JB. Fumatul și bolile cardiovasculare. Am J Med. 1992;3(suppl 1):S8-S12.

Jdanova IV, Piotrovskaya VR. Tratamentul cu melatonina atenuează simptomele sevrajului acut de nicotină la om. Pharmacol Biochem Behav. 2000;67:131-135.

Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. Eficacitatea și siguranța melatoninei exogene pentru tulburările secundare de somn și tulburările de somn care însoțesc restricția de somn: meta-analiză. BMJ. 2006;18:385-393.

Weaver DR. Siguranța reproductivă a melatoninei: un „medicament minune" de care să ne întrebăm. J Biol Ritmuri. 1997;12:682-689.

Voordouw BC, Euser R, Verdonk RE,

et al. Melatonina și combinațiile de melatonină-progestin modifică funcția hipofizo-ovariană la femei și pot inhiba ovulația. J Clin Endocrinol Metab. 1992;74:108-117.

Otmani S, Demazieres AS, Tanner C, et al. Efectele unei melatonine cu eliberare prelungită, zolpidem și combinația lor asupra funcțiilor psihomotorii, reamintirii memoriei și abilităților de conducere la voluntari sănătoși de vârstă mijlocie și în vârstă. Human Psychopharmacol Clin Exp. 2008;23:693-705.

Hartter S, Grozinger M, Weigmann H, et al. Biodisponibilitate crescută a melatoninei orale după administrarea concomitentă de fluvoxamină. Clin Pharmacol Ther. 2000;67:1-6.

Savita GB, Andrade C. Tratamentul cu melatonina al dischineziei de umar si gat, posibil legat de tratamentul cu fluoxetina. World J Biol Psych. 2009;10:1047-1048.

Hartter S, Nordmark A, Rose DM, et al. Efectele consumului de cofeină asupra farmacocineticii melatoninei, un medicament probă pentru activitatea CYP1A2. Br J Clin Pharmacol. 2003;56:679-682.

Yeleswaram K, Vachharajani N, Santone K. Implicarea izoenzimelor citocromului P-450 în metabolismul melatoninei și implicații clinice. J Pineal Res. 1999;26:190-191.

Voordouw BC, Euser R, Verdonk RE,

et al. Melatonina și combinațiile de melatonină-progestin modifică funcția hipofizo-ovariană la femei și pot inhiba ovulația. J Clin Endocrinol Metab. 1992;74:108-117.

Melissa officinalis (balsam de lămâie)

Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG) și Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG)

Melissa officinalis (familia: Lamiaceae)

Denumiri comune: balsam de lamaie, balsam, melissa, balsam de menta

P DESCRIERE GENERALĂ

Melissa officinalis, o mentă, are tulpini pătrate și frunze opuse. Frunzele sunt folosite medicinal și emană un miros de lămâie atunci când sunt periate sau zdrobite. Melisa este

originară din sudul Eurasiei. Cuvântul balsam este derivat din termenul „balsam", referindu-se la mirosul încântător al plantei. Numele genului Melissa este derivat dintr-un cuvânt grecesc pentru albine, care sunt puternic atrase de această plantă.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Frunzele de melisa conțin ulei volatil, dând plantei parfumul de lămâie. Două clase majore de terpenoide se găsesc în acest ulei—terpene de hidrocarburi, în special citrali a și b, și sesquiterpene, în special Ș-cariofilena.1 Melisa este, de asemenea, o sursă bogată de glicozide flavonoide.2,3 Mai mult de 3% din greutatea uscată a melisei este compusă din derivat de acid rosmarinic-propanoid4041.

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Melisa de lămâie a fost folosită de milenii în Europa, în primul rând pentru dispepsie și nervozitate.5 Grecii antici îl foloseau și pentru vindecarea rănilor și înțepăturile de insecte.6 Herboristul din secolul al XVII-lea Nicholas Culpeper a lăudat beneficiile balsamului de lămâie în îmbunătățirea digestiei, ameliorarea melancoliei și „deschiderea creierului".

Poporul basc folosea melisa ca digestiv pentru stomacurile nervoase și ca sedativ pentru insomnie, isterie și depresie, precum și pentru palpitațiile inimii cauzate de nervi. De asemenea, l-au folosit pentru nevralgii și pentru reglarea menstruației și l-au combinat cu cuișoare ca topic pentru durerile de dinți.8

Medicii eclectici din America de Nord au folosit melisa ca un stimulent moderat, diaforetic și antispastic.9 Infuzia standard a fost adesea combinată cu suc de lămâie pentru a trata febra și menstruația dureroasă. Cherokee a folosit planta în mod similar, iar tribul Costanoan a folosit decoctul pentru colicile și durerile de stomac ale sugarilor.10

p FARMACOLOGIE

Farmacodinamica melisei este complexă din cauza numărului mare de constituenți activi și secundari prezenți în plantă. Fracția de ulei volatil pare să aibă activitate antimicrobiană, antivirală și antiparazitară și contribuie la efectele anxiolitice și relaxante ale balsamului de lămâie. Flavonoidele și acidul rosmarinic sunt antioxidante, anxiolitice, sedative și antivirale și inhibă atât sinteza complementului, cât și a proteinelor. Diverse extracte ale acestor constituenți prezintă proprietăți similare, precum și efecte antitiroidiene.

Efecte sedative

Studiile pe animale au confirmat că balsamul de lămâie are un efect calmant. De exemplu, o tinctură de melisa a fost sedativă, analgezică și hipnotică la șoareci și a potențat fenobarbital.11 Studiile in vitro asupra neuronilor umani cu extracte etanolice de melisa au arătat că are activitate colinergică.12

Efecte antivirale

Melisa a arătat în mod constant efecte antivirale și antiretrovirale in vitro, în special împotriva virusului herpes simplex, dar și împotriva HIV-1.13-16 Uleiul volatil de melisa a fost activ împotriva Trypanosoma brucei, dar a avut activitate minimă împotriva Leishmania major.17

Efecte tiroidiene

Melisa de lămâie are efecte diverse asupra glandei tiroide și hormonilor tiroidieni. Inhibă iodotironina deiodinaza de șobolan și împiedică hormonul de stimulare a tiroidei bovine (TSH) să stimuleze membranele tiroidiene umane in vitro.18,19 Ultimul efect s-a datorat formării de aduct între polifenoli și TSH, prevenind astfel legarea receptorului TSH. De asemenea, s-au format aducti cu anticorpi de imunoglobulina-G formati la pacientii cu boala Graves, care imita TSH, blocand legarea acestora de receptorul TSH in vitro.20

Alte efecte

Investigațiile preliminare sugerează o mulțime de alte efecte diverse: acidul rosmarinic a inhibat convertazele C3 și C5, sugerând un efect antiinflamator.21,22 Flavonoidele din melisa prezintă o activitate antiperoxidantă puternică.23 Melisa a fost antiulcerogenă la șobolani într-un singur studiu, atât singur cât și în combinație cu diferite alte plante medicinale.

P APLICAȚII CLINICE

Virusul Herpes Simplex

Două studii clinice au investigat efectul balsamului de lămâie asupra leziunilor herpesului labial. Într-un studiu dublu-orb, 116 pacienți cu un focar acut de herpes au fost desemnați aleatoriu pentru a primi tratament cu o cremă care conține un extract 70:1 de melisa sau placebo.25 Roșeața a fost redusă mai mult în grupul cu melisa, dar alte simptome nu au fost semnificativ diferite de grupul placebo. Nu au apărut efecte adverse majore în niciunul dintre grupuri.

Într-un al doilea studiu dublu-orb, 66 de pacienți au fost desemnați aleatoriu să aplice fie o cremă de melisa, fie placebo.26 Ameliorarea simptomatică medie zilnică a fost semnificativ mai bună la cei cărora li sa administrat melisa. Alte măsuri ale eficacității nu au fost semnificativ diferite între grupuri, deși a existat o tendință consistentă în favoarea melisei.

Anxietate, Agitație, Insomnie

Melisa a fost studiată la persoanele cu anxietate ușoară și ca un relaxant la persoanele sănătoase. Într-un studiu dublu-orb, 102 indivizi cu anxietate ușoară au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie un produs combinat de melisa, fie placebo timp de 8 săptămâni. Într-un studiu efectuat pe 24 de indivizi sănătoși, un amestec de balsam de lămâie și Valeriana officinalis (valeriană) a avut un efect anxiolitic dependent de doză.28

Un alt studiu randomizat, dublu-orb, a administrat doze variate de extract de melisa la 20 de indivizi sănătoși.29 La doze mai mici, melisa a avut un efect calmant, iar la doze moderate, a crescut vigilența, efect pierdut la cea mai mare doză testată. Investigațiile in vitro au sugerat că aceste rezultate ar fi putut fi mediate de efectele colinergice ale constituenților de melisa de lămâie.

Acest mecanism de acțiune i-a determinat pe cercetători să investigheze efectele uleiului volatil de melisa aplicat sub formă de loțiune într-un studiu dublu-orb cu pacienți cu boala Alzheimer.30

Melisa a fost studiată și la pacienții cu insomnie. Un studiu dublu-orb pe 98 de indivizi cu insomnie ușoară a comparat o combinație de rădăcină de valeriană și balsam de lămâie cu placebo timp de 1 lună.31 Extractul a fost semnificativ mai eficient decât placebo în îmbunătățirea calității somnului evaluat subiectiv, deși înregistrările calității somnului pe o scară vizuală analogică nu au arătat nicio diferență între cele două grupuri. Un produs similar combinat a avut o acțiune pozitivă într-un studiu pe 918 copii cu neliniște și disomnie.32 Melisa a fost aprobată de Comisia E germană pentru tratamentul tulburărilor nervoase de somn.33

Dispepsia și sindromul intestinului iritabil

Frunza de melisa a fost aprobată de Comisia E germană pentru tratamentul dispepsiei și, eventual, a sindromului de colon iritabil (IBS). Toate studiile au inclus balsa de lămâie doar ca componentă a produselor din plante. O revizuire sistematică a formulei Iberogast I (Iberogast, pe lângă melisa, conține Iberis amara [bomboană amară], Matricaria recutita [mușețel], Menthaxpiperita [mentă], Carum carvi [chimen], Glycyrhiza glabra [lem dulce], Angelica an archangelicater [garden], [garden] celandine] și Silybum marianum [ciulinul de lapte]) au găsit formula eficientă în dispepsie.34 Un alt studiu preliminar pe 32 de pacienți cu IBS a constatat că un amestec de melisa, Mentha spicata (mentă) și Coriandrum sativum (coriandru) a redus durerile abdominale și balonarea.35. Foeniculum vulgare (fenicul) a redus simptomele colicilor.36 Deși aceste studii nu au abordat eficacitatea balsamului de lămâie în mod izolat, ele susțin utilizarea istorică a melisei la pacienții cu dispepsie sau IBS.

Protecție împotriva radiațiilor

Într-un singur studiu deschis, lucrătorii dintr-un departament de radiologie medicală au folosit ceai de melisa (1,5 g în 100 ml apă de două ori pe zi) timp de 30 de zile. Studiile controlate sunt garantate la persoanele expuse la radiații ionizante cronice cu doze mici.

p DOZAJE

Balsamul de lămâie este folosit în mod tradițional ca ceai sau tinctură. Frunza uscată ar trebui să miros puternic a lămâie și să fie verde închis; daca nu, este de calitate inferioara. Pentru un ceai, 2 până la 3 lingurițe de plantă sunt înmuiate în 1 cană de apă fierbinte timp de 10 până la 15 minute; trei căni din acesta se beau zilnic.37 Doza unei tincturi, făcută de

preferință din material proaspăt și cât mai concentrată posibil (raport greutate/volum 1:2 până la 1:3), se ia de 2 până la 6 ml de trei ori pe zi.37

Nu există o standardizare larg acceptată pentru a asigura extracte de melisa de lămâie de calitate, deși Comisia Germană recomandă un conținut de ulei volatil de minim 0,05% E.33 Uleiul volatil pur de melisa poate fi utilizat și în doză de 1 până la 3 picături administrate intern de trei ori pe zi la adulți sau prin aplicare locală pe piele într-o bază de cremă, loțiune sau ulei fix. Din cauza cheltuielilor de extragere a uleiului din această plantă, totuși, există multe produse alterate pe piață care conțin parfum de lămâie, iarbă de lămâie sau alte ierburi cu parfum de lămâie și nu melisa.

P TOXICOLOGIE

Melisa nu are efecte toxice cunoscute. În ciuda preocupării teoretice că ar putea suprima funcția tiroidiană la pacienții eutiroidieni sau hipotiroidieni, nu există rapoarte publicate cu privire la această apariție. Studiile controlate la oameni au demonstrat că melisa, combinată cu extracte de rădăcină de V. officinalis (valeriană), nu interferează cu capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje grele.38

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Nu există interacțiuni medicamentoase documentate pentru balsa de lămâie. Nu interacționează cu alcoolul.38 Având în vedere efectele sale asupra funcției tiroidiene in vitro, există o preocupare teoretică că planta poate avea efecte aditive sau sinergice cu medicamentele tirosupresoare și poate interacționa în moduri imprevizibile cu agenții de înlocuire a hormonilor tiroidieni. Melisa de lămâie trebuie combinată cu aceste clase de medicamente numai sub supraveghere atentă de către un profesionist cu experiență în domeniul sănătății.

REFERINȚE

Mrlianova M, Tekel'ova D, Felklova M, et al. Influența înălțimii de tăiere a recoltei asupra calității medicamentelor pe bază de plante Melissae folium și Melissae herba. Planta Med. 2002;68:178-180.

Heitz A, Carnat A, Fraisse D, et al. 3'-glucuronida de luteolină, principalul flavonoid din Melissa officinalis subsp. officinalis. Fitoterapia. 2000;71:201-202.

Patora J, Klimek B. Flavonoide din melisa (Melissa officinalis L, Lamiaceae). Acta Pol Pharm. 2002;59:139-143.

Lamaison JL, Petitjean-Freytet C, Carnat A. Acid rosmarinic, derivați hidroxicinamici totali și activitate antioxidantă a Apiaceae. Medicamente Boraginaceae și Lamiaceae. Ann Pharm pr. 1990;48: 103-108: [franceză].

Weiss RF. Medicina pe bază de plante. Göteborg, Suedia: Ab Arcanum și Beaconsfield; 1988.

Îndurerați MA. O plantă modernă. New York: Dover Publications; 1971:76-77.

Culpeper N. Culpeper's Complete Plant. Hertfordshire, Marea Britanie: Wordsworth Reference; 1995:21.

Molina GV. Plante medicinale din Țara Bascilor. San Sebastian, Spania: Editorial Txertoa; 1999:161-162: [spaniolă].

Felter HW, Lloyd JU. Dispensatorul american al regelui. Vol. 2. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications; 1983:1252-1253.

Moerman DE. Etnobotanica nativilor americani. Portland, OR: Timber Press; 1998:338.

Soulimani R, Fleurentin J, Mortier F, et al. Acțiunea neurotropă a extractului hidroalcoolic de Melissa officinalis la șoarece. Planta Med. 1991;57:105-109.

Wake G, Court J, Pickering A, et al. Activitatea receptorilor de acetilcolină SNC în plantele medicinale europene utilizate în mod tradițional pentru a îmbunătăți memoria defectuoasă. J Etnofarma- col. 2000;69:105-114.

Kucera LS, Cohen RA, Herrmann Jr EC. Activități antivirale ale extractelor de melisa de lămâie. Ann NY Acad Sci. 1965;130:474-482.

Dimitrova Z, Dimov B, Manolova N, et al. Efectul antiherpetic al Melissa officinalis

L. extracte. Acta Microbiol Bulg. 1993;29:65-72.

Yamasaki K, Nakano M, Kawahata T, et al. Activitatea anti-HIV-1 a plantelor din Labiatae. Biol Pharm Bull. 1998;21:829-833.

Nolkemper S, Reichling J, Stintzing FC, et al. Efectul antiviral al extractelor apoase din speciile din familia Lamiaceae împotriva virusului Herpes simplex tip 1 și tip 2 in vitro. Planta Med. 2006;72: 1378-1382.

Mikus J, Harkenthal M, Steverding D și colab. Efectul in vitro al uleiurilor esențiale și al mono- și sesquiterpenelor izolate asupra Leishmania major și Trypanosoma brucei. Planta Med. 2000;66:366-368.

Auf'mkolk M, Kohrle J, Gumbinger H, şi colab. Efecte antihormonale ale extractelor de plante: iodotironina deiodinaza ficatului de șobolan este inhibată de extractele și metaboliții secundari ai plantelor. Horm Metab Res. 1984;16:188-192.

Auf'mkolk M, Ingbar JC, Amir SM, et al. Inhibarea de către anumite extracte de plante a efectului de legare și stimulare a adenilat-ciclazei al tirotropinei bovine în membranele tiroidiene umane. Endocrinologie. 1984;115:527-534.

Auf'mkolk M, Ingbar JC, Kubota K, et al. Extractele și constituenții auto-oxidați ai anumitor plante inhibă legarea receptorilor și activitatea biologică a imunoglobulinelor lui Graves. Endocrinologie. 1985;116:1687-1693.

Englberger W, Hadding U, Etschenberg E, et al. Acid rosmarinic: un nou inhibitor al complementului C3-convertazei cu activitate antiinflamatoare. Int J Imunofarma- macol. 1988;10:729-737.

Peake PW, Pussell BA, Martyn P, et al. Efectul inhibitor al acidului rosmarinic asupra complementului implică convertaza C5. Int J Imunofarmacol. 1991;13:853-857.

Hohmann J, Zupko I, Redei D, et al. Efectele protectoare ale părților aeriene ale Salvia officinalis, Melissa officinalis și Lavandula angustifolia și ale constituenților acestora împotriva peroxidării lipidelor dependente de enzime și independente de enzime. Planta Med. 1999;65:576-578.

Khayyal MT, el-Ghazaly MA, Kenawy SA, et al. Efectul antiulcerogen al unor extracte de plante cu acțiune gastrointestinală și combinația lor. Arzneimittelforschung. 2001;51:545-553.

Wolbling RH, Leonhardt K. Terapia locală a herpesului simplex cu extract uscat de Melissa officinalis. Fitomedicina. 1994;1:25-31.

Koytchev R, Alken RG, Dundarov S. Balm extract de mentă (Lo-701) pentru tratamentul topic al herpesului labial recurent. Fitomedicina. 1999;6:225-230.

Buchner KH, Hellings H, Huber M și colab. Studiu dublu-orb ca dovadă a efectului terapeutic al Melissengeist asupra sindroamelor psiho-vegetative. Med Klin. 1974;69:1032-1036: [germană].

Kennedy DO, Little W, Haskell CF, et al. Efectele anxiolitice ale unei combinații de Melissa officinalis și Valeriana officinalis în timpul stresului indus de laborator. Phytother Res. 2006;13:383-387.

Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NT, et al. Modularea stării de spirit și a performanței cognitive în urma administrării acute de Melissa officinalis (melisă de lămâie). Pharmacol Biochem Behav. 2002;72:953-964.

Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, et al. Aromaterapia ca tratament sigur și eficient pentru gestionarea agitației în demența severă: rezultatele unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu Melissa.

J Clin Psihiatrie. 2002;63:553-558.

Cerny A, Schmid K. Tolerabilitatea și eficacitatea valerianei/balsamului de lămâie la voluntari sănătoși (un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric). Fitoterapia. 1999;70:221-228.

Muller SF, Klement S. O combinație de valeriană și balsam de lămâie este eficientă în tratamentul neliniștii și disomniei la copii. Fitomed. 2006;13:383-387.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, et al, eds. Monografiile complete ale Comisiei germane E: Ghid terapeutic pentru medicamente pe bază de plante. Austin, TX: Consiliul botanic american; 1998:160161.

Melzer J, Iten F, Reichling J, et al. și Iberogast-rezultatele unei revizuiri sistematice privind dispepsia funcțională. J Herbal Pharmacol. 2004;4:51-59.

Vejdani R, Shalmani HRM, Mir-Fattahi M, et al. Eficacitatea unui medicament pe bază de plante, Carmint, pentru ameliorarea durerii abdominale și a balonării la pacienții cu sindrom de colon iritabil: un studiu pilot. Dig Dis Sci. 2006;51:1501-1508.

Savino F, Cresi F, Castagno E, et al. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a unui extract standardizat de Matricariae recutita, Foeniculum vulgare și Milissa officinalis (ColiMil) în tratamentul sugarilor cu colici alăptați. Phytother Res. 2005;19:335-340.

36a.Zeraatpishe A, Oryan S, Bagheri MH, et al. Efectele Melissa officinalis L. asupra stării oxidative și a leziunilor ADN la subiecții expuși la radiații ionizante cu doze mici pe termen lung. Toxicol Ind Sănătate. 2011;27(3):205-212.

Hoffmann D. The New Holistic Herbal. New York: Barnes & Noble Books; 1990:177.

Albrecht M, Berger W, Laux P, et al. Psihofarmaceutice și siguranță în trafic. Z Allemmeinmed. 1995;71: 1215-1221: [germană].

Mentha piperita (Menta)

Michael T. Murray, ND

Mentha piperita (familia: Labitae) Denumire comună: mentă

P DESCRIERE GENERALĂ

Menta este un hibrid natural de mentă de grădină (Mentha spicata) și mentă de apă (Mentha aquatica). Descrisă pentru prima dată în Anglia în 1696, menta crește acum în

toată lumea.1 Cele mai populare două soiuri sunt menta albă (Menthapiperita var. officinalis) și menta neagră (M. piperita var. vulgaris). Ambele sunt membri tipici ai familiei mentei, adică ierburi cu tulpini pătrate, rizomi orizontali și frunze lanceolate cu margine zimțată. Menta neagră are tulpini de un roșu intens cu frunze de verde închis, în timp ce menta albă are tulpini verzi cu frunze de un verde mai deschis. Ambele soiuri produc flori violet în timpul lunilor de vară. Pentru efecte medicinale, porțiunea aeriană a plantei este cea mai utilizată.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Componenta medicinală majoră a mentei este uleiul său volatil, care poate fi găsit în concentrații de până la 1,5% în plantă, dar este prezent de obicei în intervalul de la 0,3% la 0,4%. Componentele principale ale uleiului sunt mentolul (28% până la 29%) (Figura 105-1), mentona (20% până la 31%) și acetatul de mentil (3% până la 10%), deși analiza gazcromatografică a uleiului de mentă arată de obicei mai mult de 40 de vârfuri diferite. Majoritatea componentelor uleiurilor volatile sunt terpenoide.1

Compoziția mentolului și a altor componente volatile ale uleiului este sensibilă la climă și latitudine, precum și la maturitatea plantei. Uleiul de mentă de calitate farmaceutică este produs prin distilarea părților aeriene proaspete ale plantei recoltate chiar la începutul ciclului de înflorire. Uleiul este standardizat pentru a conține nu mai puțin de 44% mentol liber și un minim de 5% esteri calculati ca acetat de mentil. Componenta cetonă (calculată ca mentonă) variază de obicei între 15% și 30%, restul uleiului fiind compus din diferiți terpenoizi.1 Mentolul este de asemenea sintetizat prin hidrogenarea timolului.

Alte componente ale plantei de mentă care pot contribui la efectele sale medicinale sunt polifenolii polimerizați (19% din greutatea uscată), flavonoidele (12%), tocoferolii, carotenii, betaina și colina.

P ISTORIE ȘI UTILIZARE POPULARĂ

Deși menta nu a fost recunoscută oficial până în secolul al XVII-lea, menta a fost folosită pentru efectele lor medicinale de mii de ani. Înregistrările din epocile antice egipteană, greacă și romană arată că au fost folosiți alți membri ai familiei mentei, în special menta (M. spicata).1

Cele mai populare utilizări ale mentei în scopuri medicinale au fost în tratamentul indigestiei și colicilor intestinale, răcelii, febrei și durerilor de cap.

FARMACOLOGIE

Farmacologia mentei este atribuită aproape în întregime componentelor sale mentolate. Principalele categorii de acțiuni pentru menta și mentol sunt următoarele:

Carminativ

Antispasmodic

H3C ch3

FIGURA 105-1 Mentol.

coleretic

Analgezic extern Decongestionant nazal

Efecte carminative

Carminativele favorizează eliminarea gazelor intestinale. Menta și uleiul de mentă sunt carminative bine acceptate. Deși mecanismul exact de acțiune nu a fost determinat, un mecanism propus este relaxarea sfincterului esofagian, care duce la eliberarea presiunii gazoase în stomac.3

Efecte antispastice

A fost determinat mecanismul din spatele efectelor antispastice ale uleiului de mentă. Cercetătorii au concluzionat că uleiul de mentă inhibă contracțiile mușchilor netezi izolați prin blocarea afluxului de calciu în celulele musculare.4,5 Cercetătorii au emis ipoteza că eficacitatea clinică a uleiului de mentă în tratamentul sindromului de colon iritabil (IBS) este rezultatul inhibării hipercontractilității mușchilor netezi intestinali, readucerea astfel mușchiului la tonusul corespunzător.

Efecte coleretice

Colereticele stimulează fluxul bilei. S-a demonstrat că mentolul și terpenele înrudite exercită un efect coleretic și îmbunătățesc solubilitatea bilei.6-10

Efecte analgezice externe

Efectele analgezice externe și contrairitante ale mentolului sunt bine acceptate. Atunci când este aplicat pe piele, uleiul de mentă sau mentolul stimulează nervii care percep frigul și simultan îi deprimă pe cei pentru durere. Efectul inițial de răcire este urmat de o perioadă de căldură.

P APLICAȚII CLINICE

Uleiul de mentă este cel mai utilizat pe scară largă dintre toate uleiurile volatile. Preparatele farmaceutice folosesc adesea ulei de mentă sau mentol pentru proprietățile sale terapeutice și aromatizante. De exemplu, este utilizat pe scară largă în produse antiacide și laxative iritante atât pentru aroma sa, cât și pentru efectele sale terapeutice. Același lucru este valabil și pentru includerea sa în preparatele pentru apă de gură și în mentele de după cină.

Efectele farmacologice ale mentei și uleiului de mentă sunt utile într-o serie de situații clinice. Cele mai notabile sunt următoarele:

IBS

Colica intestinală

Calculii biliari

Dureri musculo-scheletice

Răceala comună

Sindromul intestinului iritabil

Uleiul de mentă acoperit enteric (ECPO) s-a dovedit a fi destul de util în îmbunătățirea funcției gastrointestinale (GI) la persoanele cu IBS, o tulburare funcțională comună a intestinului gros caracterizată printr-o combinație de: (1) dureri abdominale; (2) alterarea funcției intestinale, constipație sau diaree; (3) hipersecreția de mucus colonic; (4) simptome dispeptice (flatulență, greață, anorexie); și (5) diferite grade de anxietate sau depresie.

Mai multe studii dublu-orb au arătat că ECPO este eficientă în ameliorarea tuturor simptomelor IBS în aproximativ 70% până la 85% din cazuri în decurs de 2 până la 4 săptămâni.11-15 Într-un studiu, 42 de copii cu vârsta cuprinsă între 8 și 10 ani cu IBS au primit ECPO sau placebo timp de 2 săptămâni. Doza a fost de o capsulă de trei ori pe zi pentru copiii cu o greutate de 30 până la 45 kg și de două capsule de trei ori pe zi pentru copiii cu o greutate mai mare de 45 kg. După 2 săptămâni, 76% din grupul ECPO au raportat îmbunătățiri semnificative, comparativ cu doar 19% din grupul placebo.15

Într-un studiu dublu-orb, 57 de pacienți cu IBS, cu teste respiratorii normale pentru lactoză și lactuloză și screening negativ al anticorpilor pentru boala celiacă, au fost tratați cu ulei de mentă (două capsule acoperite enteric de două ori pe zi sau placebo) timp de 4 săptămâni într-un studiu dublu-orb. Rezultatele au arătat că 75% dintre pacienții din grupul ECPO au prezentat o reducere cu peste 50% a scorului bazal total al simptomelor IBS, comparativ cu 38% în grupul placebo.16

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 8 săptămâni, pe 90 de pacienți ambulatori cu IBS, numărul de subiecți care nu suferă de dureri sau disconfort abdominal s-a modificat de la 0 la săptămâna 0 la 14 la săptămâna 8 în grupul ECPO și de la 0 la 6 la control. Severitatea durerii abdominale a fost de asemenea redusă semnificativ în grupul ECPO comparativ cu martorii.17

Una dintre descoperirile centrale ale IBS este o hipercontractilitate (contracție excesivă) a mușchiului neted intestinal. Uleiul de mentă, în special atunci când este combinat cu ulei de chimen, inhibă hipercontractilitatea mușchiului neted intestinal, făcându-l util în IBS, precum și în spasmele esofagiene și colici intestinale.18 Poate afecta, de asemenea, funcția vezicii biliare și a intestinului subțire. Un studiu farmacodinamic cu 90 mg ulei de mentă și 50 mg ulei de chimion a demonstrat că inhibarea completă a golirii vezicii biliare a fost cauzată de ambele uleiuri, iar timpul de tranzit în intestinul subțire, precum și timpul de tranzit orocecal a fost prelungit semnificativ de uleiul de mentă.19

Deși eficient în sine, ECPO este cel mai bine utilizat într-un protocol cuprinzător de tratament pentru IBS (vezi capitolul 183).

Dispepsie nonulceroasă

Pe lângă efectele sale asupra IBS, ECPO are beneficii în dispepsia nonulceroasă (NUD), tulburarea de reflux gastroesofagian (GERD) și creșterea excesivă intestinală a Candida albicans (o drojdie comună implicată în multe cazuri de IBS) și Helicobacter pylori.

NUD și GERD sunt, practic, termeni generali care reflectă un fel de diagnostic de coș de gunoi pe care medicii îl folosesc atunci când nu găsesc niciun motiv real pentru disfuncția GI superioară a pacientului, la fel cum IBS este folosit ca diagnostic de coș de gunoi pentru disfuncția GI inferioară. Simptomele NUD și GERD includ arsuri la stomac, precum și dificultăți la înghițire, senzații de presiune sau greutate după masă, senzații de balonare după masă, dureri și crampe de stomac sau abdominale și simptomele IBS. Aproximativ 3 din 10 pacienți cu NUD și GERD îndeplinesc, de asemenea, criteriile pentru IBS.

Mai multe dintre studiile clinice la pacienții cu IBS au prezentat combinația de ulei de mentă și ulei de chimen într-o capsulă acoperită enteric (ECPCO). Rezultatele acestor studii au indicat că această combinație a produs rezultate mai bune decât uleiul de mentă singur pentru simptomele IBS. Studiile ulterioare au indicat, de asemenea, că combinația de uleiuri de mentă și chimen a fost destul de utilă în îmbunătățirea NUD.20,21 Într-un studiu dublu-orb, la 120 de pacienți cu NUD li sa administrat fie combinația ECPCO, fie cisapridă (Propulsid) timp de 4 săptămâni.21 Reducerea medie a scorului durerii a fost comparabilă în cele două grupuri.64; Alte simptome ale NUD s-au îmbunătățit, de asemenea, într-un mod similar. Rezultate pozitive au fost găsite și la H. pylori - indivizi pozitivi.

Deși combinația ECPCO este extrem de sigură la nivelurile recomandate, cisaprida a cauzat probleme fatale ale ritmului cardiac. Potrivit Administrației pentru Alimente și Medicamente din SUA, cel puțin 111 persoane au murit ca urmare a utilizării cisapridei și aproape 400 au prezentat anomalii cardiace. Cisaprida (Propulsid) a fost ulterior scoasă de pe piață.

colelitiaza

Mai multe studii au arătat că o formulă care conține mentol și terpene înrudite (mentonă, pinen, borneol, cineol și camfenă) a demonstrat eficacitatea în dizolvarea calculilor biliari.6-10 Această abordare pentru îndepărtarea calculilor biliari oferă o alternativă eficientă la intervenție chirurgicală și sa dovedit a fi sigură chiar și atunci când formula a fost consumată pentru perioade prelungite (până la 4 ani). Terpenele, precum mentolul, ajută la dizolvarea calculilor biliari prin reducerea nivelului de colesterol biliar în timp ce crește nivelul de acid biliar și lecitină din vezica biliară. Deoarece mentolul a fost componenta majoră a acestei formule, uleiul de mentă, mai ales dacă este acoperit enteric, poate oferi beneficii similare.

Analgezic extern

Mentolul și substanțele înrudite pot fi utilizate ca contra-iritante în tratamentul artritei, fibromiozitei, tendinitei și a altor afecțiuni inflamatorii care implică sistemul musculo-scheletic.

Răceala comună

Uleiurile de mentol și mentă sunt adesea folosite în tratamentul răcelii comune ca componente ale decongestionantelor nazale topice, pastile pentru tuse și gât, unguente, unguente și inhalante. Dacă utilizarea acestor produse este benefică, nu a fost dovedit în studiile clinice. Cu toate acestea, popularitatea lor pare să reprezinte capacitatea lor de a ajuta la ușurarea respirației în timpul răcelii comune. Cea mai bună metodă de utilizare a uleiului de mentol sau de mentă este aplicarea preparatelor din comerț pe partea superioară a pieptului în timpul perioadelor de repaus, astfel încât vaporii să poată fi inhalați continuu.

Ceaiul de mentă poate fi, de asemenea, benefic în timpul răcelii comune. Menta, precum și alți membri ai familiei mentei au demonstrat o activitate antivirală semnificativă, precum și un efect diaforetic ușor.22 Cele mai active componente antivirale, polifenolii, sunt concentrate în ceai. Uleiul de mentă a arătat, de asemenea, activitate antivirală împotriva bolii Newcastle, herpes simplex și vaccinia.

Durere de cap

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat încrucișat, aplicarea topică a uleiului de mentă pe frunte și tâmple a dus la o scădere semnificativă statistic a tensiunii musculare, așa cum este raportată subiectiv și măsurată obiectiv prin activitatea electromiografică a mușchiului temporal. În plus, aplicarea uleiului a scăzut sensibilitatea la durere.23

P DOZARE

Menta este cea mai utilizată ca ceai (infuzie), singură sau în combinație cu alte plante botanice. Infuzia se prepară de obicei cu 1 până la 2 lingurițe de frunze uscate la 8 oz de apă.

Doza de ulei de mentă administrată într-o capsulă acoperită enteric pentru tratamentul IBS este de una până la două capsule (0,2 ml per capsulă) de trei ori pe zi între mese. Această doză este potrivită și pentru tratamentul calculilor biliari.

Doza de mentol ca analgezic extern este de 1,26% până la 16% aplicată pe zona afectată de cel mult trei sau patru ori pe zi.

P TOXICOLOGIE

Planta de mentă este în general considerată sigură atunci când este folosită ca ceai; cu toate acestea, au fost raportate reacții de hipersensibilitate. Reacțiile adverse la capsulele ECPO sunt rare, dar includ reacții de hipersensibilitate (erupție cutanată), arsuri la stomac, bradicardie și tremor muscular.

Când se aplică local, uleiul de mentă sau mentolul pot induce dermatită de contact și reacții de hipersensibilitate. Probabilitatea dezvoltării unei astfel de reacții este sporită atunci când plăcuțele de încălzire sunt utilizate în combinație cu preparate aplicate local care conțin mentol.24

La șobolani, doza letală pentru 50% dintre subiecți de mentol este de 3280 mg/kg. Doza orală fatală la om este calculată la 1 g/kg. Într-un studiu, hrănirea repetată a șobolanilor cu doze mari timp de 28 de zile cu ulei de mentă a produs semne de leziuni cerebrale legate de doză, dar doza (40 mg/kg) administrată șobolanilor a depășit cu mult cea utilizată la om1,25,26.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Uleiul de mentă poate îmbunătăți biodisponibilitatea orală a anumitor medicamente. Cel mai remarcabil, într-un studiu la șobolani, uleiul de mentă (100 mg/kg) a triplat concentrația maximă medie de ciclosporină și a crescut aria de sub curba concentrație față de timp.27 Această doză nu reflectă doza utilizată în studiile clinice; cu toate acestea, medicii ar trebui să fie conștienți de faptul că uleiul de mentă poate crește nivelurile serice ale anumitor medicamente atunci când agenții sunt administrați concomitent.

REFERINȚE

Giachetti D, Taddei E, Taddei I. Activitatea farmacologică a uleiurilor esențiale pe sfincterul Oddi. Planta Med. 1988;54:389-392.

Hills JM, Aaronson PI. Mecanismul de acțiune al uleiului de mentă în mușchii netezi gastrointestinali: o analiză folosind electrofiziologia clampului și farmacologia țesuturilor izolate la iepure și cobai. Gastroenterol. 1991;101:55-65.

Hawthorne M, Ferrante J, Luchowski E, et al. Acțiunile uleiului de mentă și mentolului asupra proceselor dependente de canalele de calciu din preparatele intestinale, neuronale și cardiace. Aliment Pharmacol Ther. 1988;2:101-118.

Hordinsky BZ. Terpenele în tratamentul calculilor biliari. Minn Med. 1971;54:649-652.

Bell GD, Doran J. Dizolvarea calculilor biliari la om folosind un preparat de ulei esențial. BMJ. 1979;1:24.

Doran J, Keighley RB, Bell GD. Rowachol - un posibil tratament pentru calculii biliari de colesterol. Intestin. 1979;20:312-317.

Ellis WR, Bell GD. Tratamentul calculilor din canalele biliare cu un preparat terpenic. BMJ. 1981;282:611.

Somerville KW, Ellis WR, Whitten BH și colab. Pietre în căile biliare comune: experiență cu terapia medicală de dizolvare. Postgrad Med J. 1985;61:313-316.

Mascher H, Kikuta C, Schiel H. Farmacocinetica mentolului și carvonei după administrarea unei formulări acoperite enteric care conține ulei de mentă și ulei de chimen. Arzneimittelforschung. 2001;51:465-469.

Somerville K, Richmond C, Bell G. Capsule de ulei de mentă cu eliberare întârziată (Colpermin) pentru sindromul colonului spastic: un studiu farmacocinetic. Br J Clin Pharmacol. 1984;18:638-640.

Rees W, Evans B, Rhodes J. Tratarea sindromului de colon iritabil cu ulei de mentă. BMJ. 1979;2:835-836.

Lech Y, Olesen KM, Hey H, și colab. [Tratamentul sindromului de colon iritabil cu ulei de mentă: un studiu dublu-orb cu un placebo.] Ugeskr Laeger. 1988;150:2388-2389: [daneză].

Kline RM, Kline JJ, Di Palma J, et al. Capsule de ulei de mentă cu acoperire enterică, dependente de pH, pentru tratamentul sindromului de colon iritabil la copii. J Pediatr. 2001;138:125-128.

Cappello G, Spezzaferro M, Grossi L, et al. Ulei de mentă (Mintoil) în tratamentul sindromului de colon iritabil: un studiu prospectiv, dublu orb, controlat cu placebo. Dig Liver Dis. 2007;39:530-536.

Merat S, Khalili S, Mostajabi P, et al. Efectul uleiului de mentă cu acoperire enterică, cu eliberare întârziată, asupra sindromului de colon iritabil. Dig Dis Sci. 2010;55:1385-1390.

Micklefield GH, Greving I, May B. Efectele uleiului de mentă și ale uleiului de chimen asupra motilității gastroduodenale. Phytother Res. 2000;14:20-23.

Goerg KJ, Spilker T. Efectul uleiului de mentă și al uleiului de chimen asupra motilității gastrointestinale la voluntari sănătoși: un studiu farmacodinamic folosind determinarea simultană a golirii gastrice și a vezicii biliare și a timpului de tranzit orocecal. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:445-451.

May B, Kuntz HD, Kieser M, et al. Eficacitatea unei combinații fixe de ulei de mentă/ulei de chimen în dispepsia non-ulceroasă. Arzneimittelforschung. 1996;46: 1149-1153.

May B, Kohler S, Schneider B. Eficacitatea și tolerabilitatea unei combinații fixe de ulei de mentă și ulei de chimen la pacienții care suferă de dispepsie funcțională. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:1671-1677.

Herrmann EC, Kucera L. Substanțe antivirale în plantele din familia mentei (Labiatae). 3. Menta (Mentha piperita) si alte plante de menta. Proc Soc Exp Biol Med. 1967;124:874-878.

Gobel H, Schmidt G, Dworshak M și colab. Uleiuri esențiale de plante și mecanisme de durere de cap. Fitomedicina. 1995;2:93-102.

Heng MC. Necroză locală și nefrită interstițială datorită salicilatului de metil local și mentolului. Cutis. 1987;39:442-444.

Olsen P, Thorup I. Neurotoxicitate la șobolani dozați cu ulei de mentă și pulegon. Arch Toxicol. 1984 (Suppl 7):408-409.

Thorup I, Wurtzen G, Carstensen J, et al. Studiu de toxicitate pe termen scurt la șobolani dozați cu ulei de mentă. Toxicol Lett. 1983;19:211-215.

Wacher VJ, Wong S, Wong HT. Uleiul de mentă îmbunătățește biodisponibilitatea orală a ciclosporinei la șobolani: comparație cu succinatul de o-alfa-tocoferil poli(etilen glicol 1000) (TPGS) și ketoconazolul.

J Pharm Sci. 2002;91:77-90.

Terapia cu enzime microbiene: aplicații clinice ale enzimelor fungice

Corey Resnick, ND

P INTRODUCERE

Enzime derivate din specii fungice precum Aspergillus oryzae, A. niger și Rhizopus spp. s-au dovedit a fi sigure și eficiente în tratamentul unei varietăți de tulburări clinice. În unele cazuri, enzimele fungice pot fi mai eficiente decât enzimele de origine animală sau alte terapii disponibile. Unele preparate de enzime fungice sunt deosebit de potrivite pentru aplicarea clinică datorită capacității lor inerente de a rezista la degradarea de către acidul din stomac și a capacității lor de a hidroliza substraturi importante din punct de vedere fiziologic sau patologic pe o gamă largă de pH.

Din punct de vedere clinic, preparatele cu enzime fungice sunt cel mai adesea administrate pe cale orală în timpul mesei pentru a ajuta digestia prin hidroliza substraturilor dietetice, cum ar fi grăsimile, carbohidrații și proteinele. Ele au fost, de asemenea, utilizate intravenos pentru tratamentul obstrucției vasculare, tulburărilor trombotice și bolii ischemice. Studiile controlate la oameni și animale au demonstrat eficacitatea diferitelor preparate enzimatice fungice administrate oral sau parenteral într-o gamă largă de condiții, inclusiv următoarele:

Maldigestie și malabsorbție

Insuficiență pancreatică

Steatoree

Intoleranță la lactoză

Obstrucție arterială

Boala ischemică

Boala trombotică

Acest capitol analizează dovezile eficacității preparatelor cu enzime fungice într-un număr dintre condițiile de mai sus. De asemenea, prezintă dovezi indirecte că o parte din enzimele fungice administrate oral pot fi absorbite intacte într-o formă activă enzimatic. În măsura în care o astfel de absorbție are loc, suplimentele de enzime fungice administrate oral între mese pot fi de un posibil beneficiu ca adjuvant în tratamentul afecțiunilor sistemice, cum ar fi următoarele:

Condiții inflamatorii

Alergii alimentare

p DEFICIENTE DE ENZIME DIGESTIV

Digestia adecvată este o condiție prealabilă pentru funcția gastrointestinală normală și sănătatea generală. Deficiențele enzimelor digestive și dezechilibrele pH-ului gastrointestinal pot duce la digestie afectată, care poate provoca sau agrava o serie de afecțiuni, inclusiv următoarele1-6:

Insuficiență pancreatică

Maldigestie și malabsorbție

Defecte de permeabilitate intestinală

Intoleranță alimentară

Disconfort gastro-intestinal

Alergie alimentară

Condiții autoimune

Creșterea excesivă bacteriană

Administrarea orală de enzime digestive suplimentare poate ajuta la tratarea deficiențelor enzimatice și la îmbunătățirea stărilor care sunt legate de digestie afectată, cum ar fi acestea.

P ENZIME FUNGICE STABILE LA ACID

Suplimentarea orală cu enzime fungice stabile la acid, cunoscute și sub numele de enzime vegetale sau enzime microbiene, s-a dovedit a fi sigură și eficientă în tratamentul unui număr de tulburări la oameni și animale. La persoanele cu dezechilibre ale pH-ului

gastrointestinal, aceste enzime pot oferi avantaje față de pancreatina convențională și preparatele cu enzime pancreatice acoperite enteric.2,7'10.

Enzimele pancreatice au activitate optimă în condiții neutre până la alcaline în jurul pH-ului 7 și peste. Sunt instabile în condiții acide. Ca urmare, expunerea la acid gastric poate distruge până la 90% din lipaza pancreatică administrată oral și 65% din tripsina pancreatică conform unor studii.10 Preparatele cu acoperire enterică sunt concepute pentru a proteja enzimele pancreatice de aciditatea gastrică; cu toate acestea, acestea nu funcționează fiabil în toate cazurile.2,10,11 Acest lucru se datorează faptului că majoritatea pacienților cu insuficiență pancreatică nu sunt capabili să concentreze bicarbonatul suficient pentru a alcaliniza intestinul subțire superior. Ca rezultat, tabletele sau capsulele acoperite enteric nu reușesc adesea să se dizolve și să-și elibereze enzimele în duoden sau jejun, așa cum este prevăzut. Hiperaciditatea jejunală rezultată poate, de asemenea, inhiba activitatea enzimelor pancreatice, chiar dacă învelișurile enterice se dizolvă așa cum este intenționat.2,7,10,12 Hiperaciditatea gastrică poate duce, de asemenea, la afectarea digestiei grăsimilor prin cauzarea pH-ului jejunal acid.12 Deși antagoniștii receptorilor H2, cum ar fi cimetidina, sunt adesea utilizați împreună cu inactivarea pancreatică, această abordare intrapancreatică este adesea utilizată pentru inactivarea pancreatică. nu reușește să îmbunătățească digestia lipidelor la mulți pacienți și prezintă riscul posibil de reacții adverse.13

Studiile arată că anumite preparate de enzime fungice stabile la acid sunt stabile în mod natural și active enzimatic atât în condiții de pH acid, cât și alcalin. De exemplu, preparatele de lipază derivate atât din A. oryzae, cât și din R. arrhizus s-au dovedit a fi active și stabile în intervalul larg de pH 2 până la pH 10,7,8 Ca rezultat, astfel de preparate nu necesită acoperiri enterice sau administrarea concomitentă de medicamente care modifică pH-ul. Sunt eficiente chiar și la pacienții cu dezechilibre ale pH-ului gastrointestinal, cum ar fi insuficiența pancreatică, hiperaciditatea jejunală și hiperaciditatea gastrică, care pot limita eficacitatea enzimelor pancreatice.

Datorită domeniului lor larg de activitate al pH-ului, enzimele fungice stabile în acid încep să digere alimentele în mediul acid al stomacului și continuă să lucreze în pH-ul alcalin al intestinului subțire.2,10,14 După cum sa discutat în acest capitol, s-a demonstrat că următoarele enzime fungice ajută digestia la om atunci când sunt administrate oral în momentul consumului de alimente:

lipaza

Proteaza

Amilază

Lactază

Fitaza

Celulaza

P TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI PANCREATICE ȘI AL ALTOR TULBURĂRI DIGESTIVE

Studiile au comparat eficacitatea enzimelor pancreatice și a lipazei fungice stabile în acid în tratamentul insuficienței pancreatice exocrine la oameni și animale. Unele studii au arătat că lipaza fungică stabilă în acid este eficientă la o doză substanțial mai mică de activitate enzimatică decât cea necesară pancreatinei pentru a reduce nivelurile de grăsime fecale crescute patologic, greutatea scaunului și diareea.7,8.

Un studiu clinic controlat, cu design încrucișat, pe 17 pacienți cu insuficiență pancreatică severă, a comparat efectele unui preparat de enzime fungice stabile în acid cu enzimele pancreatice convenționale și pancreatina acoperită enteric. Un grup de nouă pacienți cu duodenopancreatectomie și rezecție intestinală (procedura Whipple) s-a dovedit a avea niveluri de enzime pancreatice mai mici de 10% din normal la secreția stimulată înainte de studiu. Un al doilea grup de opt pacienți neoperatori au stimulat nivelurile enzimelor pancreatice mai mici de 29% din normal. Ambele grupuri au fost plasate pe o dietă care conținea 100 g/zi de grăsime. Scaunele au fost colectate timp de 72 de ore înainte de începerea tratamentului cu 5 zile după întreruperea tuturor medicamentelor și a enzimelor suplimentare. Ulterior, toți pacienții au fost plasați pe perioade consecutive de tratament de 2 săptămâni, începând cu pancreatina acoperită enteric (100.000 de unități de lipază [FIP] al Federației Internaționale de Farmacie [FIP]), urmată de pancreatină convențională (360.000 FIP LU) și, în final, lipază fungică stabilă în acid (FIP5LU,0000). Preparatul de enzime fungice și ambele preparate de enzime pancreatice au conținut, de asemenea, activitate de protează și amilază. Scaunele au fost colectate în ultimele 72 de ore ale fiecărei perioade de tratament și analizate pentru conținutul de grăsime fecale și greutatea scaunului. Toate cele trei protocoale de tratament cu enzime au condus la o reducere semnificativă a excreției de grăsime fecală în ambele grupuri (P <0,05), iar toți pacienții au devenit practic lipsiți de simptome în ceea ce privește diaree și disconfort abdominal. De notat, doza de pancreatină acoperită enteric a fost cu o treime mai mare, iar doza convențională de pancreatină a fost de aproape cinci ori mai mare decât cea necesară pentru lipaza fungică pentru a produce o îmbunătățire clinică comparabilă.8

Un studiu similar randomizat, control placebo, cu design încrucișat la câini a comparat eficacitatea a 4000 LU de lipază fungică stabilă în acid derivată din A. oryzae cu 60 000 LU de lipază din pancreatină în tratamentul insuficienței pancreatice induse chirurgical și al steatoreei. Câinii din grupul placebo au avut o scădere în greutate semnificativă din cauza malabsorbției, precum și a conținutului de grăsime fecale și a greutății fecalelor crescute patologic. În comparație cu placebo, câinii din ambele grupuri de tratament cu enzime au prezentat reduceri semnificative ale grăsimii fecale și ale scaunului, fără o pierdere semnificativă în greutate. În acest studiu, doza de enzimă a pancreatinei a fost de 15 ori mai mare decât cea necesară pentru ca lipaza fungică stabilă la acid să producă rezultate clinice comparabile.7

Un studiu clinic controlat a arătat că o lipază fungică stabilă în acid derivată din R. arrhizus a fost eficientă în reducerea steatoreei cu 56,5% și a greutății scaunelor cu 45,2%, comparativ cu placebo la 7 pacienți cu insuficiență pancreatică. Studiul a demonstrat, de asemenea, că lipaza fungică a reținut mai mult de 80% din activitatea sa enzimatică în condiții de aciditate gastrică simulată la pH 3 timp de 1 oră.15

Un alt studiu pe 100 de pacienți ambulatori a evaluat eficacitatea unui preparat de enzime fungice care conține lipază derivată din R. arrhizus și protează și amilază din A. oryzae într-o serie de plângeri gastrointestinale, inclusiv durere și presiune epigastrică, flatulență, arsuri la stomac, eructații și greață. Anchetatorii au raportat că 96% dintre pacienți au experimentat o oarecare ameliorare a simptomelor și au evaluat rezultatele tratamentului ca fiind bune până la foarte bune la 65% dintre pacienți.16

Unele studii clinice au raportat eficacitatea preparatelor enzimatice care conțin protează, amilază, celulază și hemicelulază derivate din A. oryzae în combinație cu enzime pancreatice în tratamentul unei game de tulburări digestive. Pacienții spitalizați de geriatrie (cu vârste cuprinse între 70 și 90 de ani) au descoperit că această combinație de enzime a fost semnificativ eficientă în îmbunătățirea globală a diverselor simptome gastrointestinale (P <0,05) care includ durere, greață, arsuri la stomac, balonare, flatulență, constipație și diaree.17

P TRATAMENTUL INTOLERANȚEI LA LACTOZĂ

Secreția deficitară de lactază intestinală (j'-galactozidază) poate produce semne și simptome de intoleranță la lactoză alimentară, inclusiv dureri abdominale, diaree, balonare, flatulență și o creștere a excreției de hidrogen în respirație. Studiile indică faptul că deficitul de lactază apare la mai mult de jumătate din populația umană adultă.19 Un anumit grad de maldigestia lactozei este, de asemenea, o problemă comună la copii, care apare la 76% dintre copiii aparent sănătoși într-un studiu și 56% într-un alt studiu controlat. Producția deficitară de lactază poate produce sau nu simptome clinice de intoleranță la lactoză.3 Un studiu pe 232 de copii cu biopsii intestinale a constatat că activitatea lactază a scăzut semnificativ odată cu vârsta și este corelată cu gradul de leziune intestinală. Alte studii au arătat, de asemenea, că secreția intestinală de lactază, zaharază și maltază a fost scăzută în condițiile cu leziuni ale mucoasei intestinale și modificări morfologice, inclusiv cele observate în boala celiacă și diareea cronică.21-24.

Un număr de studii controlate la om au arătat că lactaza fungică administrată pe cale orală în momentul consumului de lapte sau adăugată în lapte în timpul mesei a fost fiecare eficientă în prevenirea sau tratarea semnelor și simptomelor intoleranței la persoanele cu intoleranță la lactoză3,20,25. reducerea excreției de hidrogen în respirație și tratarea simptomelor clinice la 18 copii cu intoleranță la lactoză (cu vârste cuprinse între 8 și 14 ani). Subiecților de testat li s-au administrat tablete care conțineau j'-galactosidasc derivat din A. oryzae co-ingerată cu o soluție de lactoză (3000 de unități de lactază Food Chemicals Codex [FCC] [ALU]/5 g lactoză) după un post minim de 8 ore. Hidrogenul din respirație a fost măsurat la fiecare 30 de minute și simptomele clinice au fost monitorizate pentru

perioada de testare de 120 de minute. Tratamentul cu lactază a redus cu succes hidrogenul din respirație sub nivelul pragului de malabsorbție a lactozei la 89% dintre pacienți (P <0,001). În grupul placebo, 89% au avut dureri abdominale, 83% balonare, 61% diaree și 44% au avut flatulență. În grupul cu lactază, doar 6% au prezentat dureri abdominale, 6% au avut diaree și niciunul dintre subiecții de testare nu a prezentat balonare sau flatulență.3

P Îmbunătățirea absorbției de nutrienți

Biodisponibilitatea mineralelor poate fi redusă considerabil prin fitat alimentar. Oamenii și animalele monogastrice produc puțină sau deloc fitază endogenă în tractul gastrointestinal.26 Un studiu clinic controlat la oameni a arătat că suplimentarea dietei cu o fitază fungică stabilă la acid de la A. niger a crescut absorbția fierului din dietă. Studiul a arătat, de asemenea, că fitaza fungică a fost stabilă și activă într-un interval larg de la pH 1,0 până la 7,5 și că a inițiat digestia fitatului alimentar începând cu stomacul.14 Studiile pe animale au arătat că suplimentarea cu fitază fungică a ajutat la îmbunătățirea biodisponibilității zincului, calciului și fosforului și crește rezistența osoasă într-o doză dependentă de doză.

Studiile au arătat că suplimentarea cu celulază fungică a ajutat la creșterea valorii nutriționale a cerealelor alimentare la animale. Celulaza a îmbunătățit semnificativ digestibilitatea componentelor peretelui celular din dietă și a crescut solubilitatea calciului, fosforului, fierului, zincului și cuprului asociat cu pereții celulari.29 Studiile care utilizează combinații de multienzime, inclusiv amilază fungică, protează, invertază, fitază și celulază, au arătat o digestibilitate crescută a nutrienților și o creștere îmbunătățită la porci130.

P TRATAMENTUL BOLILOR VASCULARE

Un număr de studii clinice controlate cu placebo au confirmat eficacitatea unei enzime fungice proteolitice în tratamentul obstrucției arteriale cronice la om.32-35 Un studiu încrucișat, controlat cu placebo, unic-orb, a evaluat eficacitatea proteazei din A. oryzae față de placebo la 18 pacienți (cu vârste cuprinse între 63 și 75 de ani), împărțiți în clauză experimentală. grup și un grup placebo de nouă subiecți fiecare, iar toți pacienții au fost evaluați înainte de testare. Aortograma translombară, ecografia Doppler și tensiunea arterială sistolica periferică au fost utilizate pentru a evalua permeabilitatea a opt segmente arteriale diferite la fiecare pacient (un total de 72 de segmente arteriale în fiecare grup). Terapia anticoagulantă cu warfarină a fost introdusă după evaluare și a continuat pe o perioadă de observație de 3 luni și o perioadă de probă ulterioară de 2 săptămâni. Pacienții au fost reevaluați după perioada de observație de 3 luni. Ulterior, o serie de șase perfuzii intravenoase de protează fungică sau placebo salin normal au fost administrate grupurilor experimentale și, respectiv, de control, pe parcursul

perioadă de probă de o săptămână. Evaluarea circulației periferice a fost repetată la sfârșitul perioadei de probă. Nu a fost administrată nicio altă formă de terapie, cu excepția warfarinei pentru anticoagulare. Înainte de tratament, pacienții din grupul experimental s-au dovedit a avea 27 de segmente obstrucționate (complet obstrucționate), 34 de segmente

stenozate (obstrucționate parțial) și doar 11 segmente arteriale patentate. Pacienții din grupul placebo au avut 25 de segmente arteriale obstrucționate, 26 stenozate și 21 de segmente arteriale patentate înainte de tratament.

La sfârșitul perioadei de observare de 3 luni, nu s-au găsit modificări ale rezultatelor ecografiei Doppler sau ale tensiunii arteriale periferice în niciunul dintre grupuri. La sfârșitul perioadei de probă de 2 săptămâni, trei dintre segmentele arteriale stenozate din grupul placebo au progresat până la obstrucție completă și niciunul dintre segmentele obstrucționate nu devenise patent (adică, cu 4% mai rău). În grupul cu protează, 16 dintre cele 17 segmente arteriale care au fost complet obstrucționate au devenit patente și 1 s-a îmbunătățit până la starea de stenoză în timpul perioadei de tratament de 2 săptămâni. În general, tratamentul cu perfuzie de protează fungică a îmbunătățit permeabilitatea a 33 din 72 de segmente arteriale, o îmbunătățire cu 46% (P <0,001).

O analiză ulterioară a rezultatelor acestui studiu a sugerat că o creștere a numărului și/sau a dozei de perfuzii cu protează ar fi putut duce la o îmbunătățire și mai mare a segmentelor arteriale obstrucționate și stenozate. Alte studii au arătat că administrarea intravenoasă a proteazei fungice este eficientă în tratamentul obstrucției arteriale la pacienții cu afecțiuni mai avansate, cum ar fi gangrena și alte boli ischemice severe.33,35.

FARMACOLOGIA PROTEAZEI FUNGICE

Proteazele fungice au fost folosite de mulți ani în producția de alimente și aplicații medicale. Cele mai frecvente proteaze fungice utilizate în aplicațiile de suplimente medicale și alimentare sunt derivate din A. oryzae și A. niger. A. oryzae — preparatele derivate din protează sunt utilizate pe cale orală pentru prevenirea și tratamentul tulburărilor digestive și sunt tratate ca medicamente în acest scop în unele țări. în literatură ca proteaza I de A. oryzae, a fost utilizată pentru tratamentul bolilor vasculare în studiile clinice citate anterior.32,33 Studiile au arătat că efectele trombolitice pe care le-a prezentat se datorau activității sale fibrinolitice.38,39 Are și activitate enzimatică hidrolitică împotriva fibrinogenului. Nu afectează sistemul plasminogen-plasmină și nici nu interferează cu coagularea normală a sângelui în doze terapeutice.40

Proteaza I de A. oryzae are o greutate moleculară de aproximativ 35 kDa.39 Este transportată în sânge legată de proteinele inhibitoare de protează „2- macroglobulină și a1-antitripsină.32,39 Acestea sunt aceleași proteine plasmatice care acționează ca purtători pentru tripsină, chimotripsină și bromelaină.41-43. sângele menținând în același timp proteazele pe care le poartă într-o formă activă enzimatic.

După cum sa menționat anterior, proteaza fungică stabilă în acid a fost utilizată și studiată clinic pentru a ajuta digestia proteinelor dietetice în tractul gastrointestinal la administrarea orală în timpul mesei. Un posibil mecanism de acțiune pentru aceste aplicații este susținut de dovezi indirecte că o parte din enzimele fungice administrate oral este probabil absorbită intactă și păstrează activitatea enzimatică în sânge.

Absorbția enzimelor administrate oral

Spre deosebire de teoriile susținute de multă vreme, potrivit cărora mucoasa intestinală sănătoasă este o barieră impermeabilă pentru proteinele intacte, inclusiv pentru enzime, există dovezi convingătoare că astfel de macromolecule pot trece intacte din intestinul uman în fluxul sanguin atât în condiții normale, cât și în condiții patologice.1,44-47.

Numeroase proteine întregi, inclusiv enzime de origine animală și vegetală, s-au dovedit în studiile pe oameni și animale a fi absorbite intacte în fluxul sanguin după administrare orală. Mai multe studii pe oameni au arătat că tripsina pancreatică exogenă (greutate moleculară de aproximativ 23 kDa) și chimotripsina (25 kDa) au fost absorbite intacte, într-o formă activă enzimatic, după administrarea orală. circulația, sunt reabsorbite de pancreas și resecretate înapoi în intestin în amestec cu enzime nou sintetizate.51,52.

Alte exemple de enzime și alte proteine care sunt absorbite intacte la administrarea enterală includ amilaza (54 kDa), elastaza, chimotripsinogenul, albumina umană și lactalbumina, albumina bovină, ovalbumina, lactoglobulina și alte molecule mari, cum ar fi feritina (500 kDa) și toxina botulismului (Da). 47,50,53-55 Studiile au demonstrat, de asemenea, absorbția intactă a enzimelor vegetale administrate oral, cum ar fi bromelaina (24 kDa), papaina (39 kDa) și peroxidaza din hrean (40 kDa).41,50,56.

Unele studii au examinat semnificația cantitativă a absorbției enzimelor administrate oral. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a măsurat absorbția de bromelaină administrată oral la 19 bărbați sănătoși (cu vârste cuprinse între 18 și 45 de ani). Bromelaina acoperită enteric a fost administrată grupului de testat în șase doze zilnice, cu o medie de 660 mg fiecare pe o perioadă de 2 zile. S-a constatat că bromelaina este absorbită intactă într-o formă activă enzimatic și în concentrații dependente de timp în sângele tuturor subiecților din grupul de testare. Indivizii din grupul placebo nu au avut niveluri detectabile de bromelaină. Bromelaina totală măsurată în sângele subiecților de testat pe o perioadă de monitorizare de 4 zile a fost echivalentă cu aproximativ 0,7% din doza administrată oral.41

Studiile la animale au analizat procentul din dozele totale de enzime pancreatice și papaină care au fost absorbite intacte după administrarea enterală. Un studiu la șobolani a constatat că aproximativ 27% din doza totală de tripsină administrată, 14% de chimotripsină, 8% de amilază și 6% din doza de papaină administrată au fost absorbite în fluxul sanguin sub formă de macromolecule intacte, într-o formă activă enzimatic, după administrarea enterală.50

Pe baza dovezilor indirecte la oameni și animale, cum ar fi aceasta, se pare că o parte din protează derivată din A. oryzae și alte enzime fungice sunt absorbite intacte după administrarea orală între mese. În măsura în care o astfel de absorbție are loc, proteazele fungice administrate oral pot prezenta proprietăți terapeutice în circulația sistemică și țesuturi. Aceste proprietăți includ activitatea fibrinolitică care poate fi un beneficiu potențial în tratamentul stărilor inflamatorii din diferite țesuturi din organism. Acestea includ, de asemenea, capacitatea de a hidroliza proteinele alimentare și polipeptidele care pot fi de beneficiu potențial în tratamentul alergiilor alimentare.

P ALERGII ALIMENTARE

În condiții sănătoase, digestia adecvată a proteinelor, permeabilitatea intestinală normală și funcția imună sănătoasă sunt mecanisme fiziologice importante care acționează împreună pentru a limita cantitatea de proteine și polipeptide alimentare nedegradate care este absorbită în circulația generală. În condiții patologice, aceste macromolecule derivate din alimente pot acționa ca antigene și pot contribui la alergii alimentare.1,47,57 Proteaza fungică administrată oral în timpul mesei ajută la hidroliza proteinelor dietetice în intestin17,18,36 și, prin urmare, poate ajuta la reducerea aportului de macromolecule străine disponibile pentru a se scurge în sânge. În plus, este posibil ca proteaza fungică administrată pe cale orală între mese să fie parțial absorbită într-o formă activă enzimatic și să ajute într-o oarecare măsură la „digerarea" antigenelor derivate din proteine alimentare din sânge. Acest lucru ar putea reduce cantitatea de antigene circulante și ar putea fi benefic în tratamentul alergiilor alimentare sau poate chiar al tulburărilor autoimune legate de alimente. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a evalua aceste mecanisme de acțiune propuse și pentru a confirma dacă suplimentarea cu enzime fungice poate fi un adjuvant util în tratamentul alergiilor alimentare.

P REZUMAT

Cercetările au arătat că anumite enzime derivate din specii fungice precum A. oryzae, A. niger și Rhizopus spp. sunt sigure și eficiente în creșterea digestiei și tratarea anumitor tulburări digestive atunci când sunt administrate pe cale orală în timpul mesei. Aceste enzime sunt în mod inerent stabile la expunerea la acidul din stomac și prezintă activitate enzimatică digestivă pe o mare varietate de substraturi alimentare pe un interval larg de pH. Datorită acestor proprietăți, enzimele fungice pot oferi avantaje clinice față de enzimele pancreatice și medicamentele care modifică pH-ul în unele afecțiuni, cum ar fi insuficiența pancreatică.

Dovezile indirecte sugerează că enzimele fungice pot fi parțial absorbite într-o formă intactă și activă enzimatic atunci când sunt administrate oral între mese. În măsura în care o astfel de absorbție are loc, este posibil ca proteaza A. oryzae administrată oral să aibă un potențial beneficiu ca agent antiinflamator datorită activității sale fibrinolitice cunoscute; cu toate acestea, orice eficacitate în această aplicație rămâne nedovedită. De asemenea, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a confirma un posibil beneficiu pentru utilizarea enzimelor fungice în tratamentul alergiilor alimentare.

REFERINȚE

Husby S, Jensenius JC, Svehag SE. Trecerea antigenului alimentar nedegradat în sângele adulților sănătoși: caracterizarea în continuare a cineticii absorbției și distribuția mărimii antigenului. Scand J Immunol. 1986;24:447-455.

Roberts IM. Terapia enzimatică pentru malabsorbție în insuficiența pancreatică exocrină. Pancreas. 1989;4:496-503.

Medow MS, Thek KD, Newman LJ și colab. Comprimate de beta-galactozidază în tratamentul intoleranței la lactoză la copii. Am J Dis Copil. 1990;144:1261-1264.

Hvatum M, Kanerud L, Hallgren R, et al. Axa intestinului-articulație: anticorpi alimentari reactivi încrucișați în artrita reumatoidă. Intestin. 2006;55:1240-1247.

Mack DR, Flick JA, Durie PR, et al. Corelarea permeabilității lactulozei intestinale cu disfuncția pancreatică exocrină. J Pediatr. 1992;120: 696-701.

Mancilla A, Madrid S, Hurtado H, et al. Creșterea bacteriană a intestinului subțire la pacienții cu pancreatită cronică. Rev Med Chil. 2008;136:976-980: [spaniolă].

Griffin SM, Alderson D, Farndon JR. Lipaza rezistentă la acid ca terapie de substituție în insuficiența exocrină pancreatică cronică: un studiu la câini. Intestin. 1989;30:1012-1015.

Schneider MU, Knoll-Ruzicka ML, Domschke S, et al. Terapia de substituție a enzimelor pancreatice: efectele comparative ale pancreatinei microsferice convenționale și acoperite enteric și ale preparatelor cu enzime fungice stabile la acid asupra steatoreei în pancreatita cronică. Hepatogastroenterol. 1985;32:97-102.

Nakamura T, Takeuchi T, Tando Y. Disfuncție pancreatică și opțiuni de tratament. Pancreas. 1998;16:329-336.

Lebenthal E, Rolston DD, Holsclaw DS. Terapia enzimatică pentru insuficiența pancreatică: starea prezentă și nevoile viitoare. Pancreas. 1994;9:1-12.

Zentler-Munro PL, Fitzpatrick WJ, Batten JC, et al. Efectul acidității intrajejunale și al concentrațiilor apoase de acid biliar și lipide în steatoreea pancreatică din cauza fibrozei chistice. Intestin. 1984;25:500-507.

Go VL, Poley JR, Hofmann AF și colab. Tulburări în digestia grăsimilor induse de pH-ul jejunal acid din cauza hipersecreției gastrice la om. Gastroenterol. 1970;58:638-646.

Staub JL, Sarles H, Soule JC și colab. Nu există efecte ale cimetidinei asupra răspunsului terapeutic la enzimele orale în insuficiența pancreatică severă. N Engl J Med. 1981;304:1364-1365.

Sandberg AS, Hulthen LR, Turk M. Dietary Aspergillus niger fitaza crește absorbția fierului la om. J Nutr. 1996;126:476-480.

Pointner H, Flegel U. Tratamentul insuficienței pancreatice exocrine cu lipază fungică. Arzneimittelforschung. 1975;25:1833-1835: [germană].

Zorn J. Experiențe cu terapia de substituție folosind o nouă enzimă pancreatică de origine vegetală. Fortschr Med. 1978;96:1941-1943: [germană].

Karani S, Kataria MS, Barber AE. Un studiu clinic dublu-orb cu un produs enzimatic digestiv. Br J Clin Pract. 1971;25:375-377.

Kataria MS, Bhaskarrao D. Un studiu clinic dublu-orb cu un produs enzimatic digestiv cu spectru larg (Combizym) în practica geriatrică. Br J Clin Pract. 1969;23:15-17.

Jarvela I, Torniainen S, Kolho KL. Genetica moleculară a deficiențelor umane de lactază. Ann Med. 2009;41: 568-575.

Barillas C, Solomons NW. Reducerea eficientă a maldigestiei lactozei la copiii preșcolari prin adăugarea directă de beta-galactozidaze în lapte în timpul mesei. Pediatrie. 1987;79:766-772.

O'Grady JG, Stevens FM, Keane R. Lactază intestinală, zaharază și fosfatază alcalină la 373 de pacienți cu boală celiacă. J Clin Pathol. 1984;37:298-301.

Simadibrata M, Wanders RJ, Jan G, et al. Examinarea enzimelor intestinului subțire în diareea cronică. J Gastroenterol Hepatol. 2003;18:53-56.

Langman JM, Rowland R. Activitatea dizaharidazelor duodenale în raport cu morfologia mucoasei normale și anormale. J Clin Pathol. 1990;43:537-540.

Gupta SK, Chong SK, Fitzgerald JF. Activitățile dizaharidazei la copii: valori normale și comparație bazată pe simptome și modificări histologice. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28: 246-251.

Corazza GR, Benati G, Sorge M, et al. Beta-galactozidaza din Aspergillus niger în malabsorbția lactozei la adulți: un studiu încrucișat dublu-orb. Aliment Pharmacol Ther. 1992;6:61-66.

Pallauf J, Rimbach G. Semnificația nutrițională a acidului fitic și a fitazei. Arch Tierernahr. 1997;50:301-319.

Lei X, Ku PK, Miller ER, et al. Fitaza microbiană suplimentară îmbunătățește biodisponibilitatea zincului alimentar la porcii înțărcați. J Nutr. 1993;123:1117-1123.

Venum TL, Ellersieck MR. Efectul dozelor mici de fitază de Aspergillus niger asupra performanței de creștere, rezistenței oaselor și absorbției și excreției de nutrienți prin creșterea și terminarea dietelor cu făină de porumb hrăniți cu porumb și deficit de fosfor și calciu disponibile. J Anim Sci. 2008;86:858-870.

Friesen OD, Guenter W, Rotter BA, et al. Efectele suplimentării enzimatice asupra valorii nutritive a boabelor de secară (Secale cereale) pentru puiul de carne tânăr. Poult Sci. 1991;70:2501-2508.

Omogbenigun FO, Nyachoti CM, Slominski BA. Suplimentarea alimentară cu preparate multienzimatice îmbunătățește utilizarea nutrienților și performanța de creștere la porcii înțărcați. J Anim Sci. 2004;82:1053-1061.

Cowieson AJ, Acamovic T, Bedford MR. Suplimentarea dietelor care conțin făină de mazăre cu enzime exogene: efecte asupra creșterii în greutate, conversiei hranei, digestibilității nutrienților și morfologiei brute a tractului gastrointestinal al puiilor de carne în creștere. Br Poult Sci. 2003;44:427-437.

Fitzgerald DE, Frisch EP, Milliken JC. Ameliorarea obstrucției arteriale cronice folosind saramură intravenoasă: un studiu de control. Scand J Thorac Cardiovasc Surg. 1979;13:327-332.

Verhaeghe R, Verstraete M, Schetz J, et al. Studiu clinic cu saramură și anticoagulante ca metodă de tratament pentru ischemia avansată a membrelor. Eur J Clin Pharmacol. 1979;16:165-170.

Frisch EP, Fitzgerald DE. Ameliorarea obstrucției cronice a arterelor periferice prin saramură intravenoasă. J Ir Med Conf. univ.

1973;66:313-318.

Lund F, Ekestrom S, Frisch EP, et al. Tratamentul trombolitic cu saramură iv a bolii arteriale obliterative avansate ale membrelor. Angiologie. 1975;26:534-556.

Haussner K, Hilgendorf P, Hofbauer C, et al. Nouă metodă internațională FIP pentru determinarea activității proteazelor Aspergillus oryzae. Pharmazie. 1996;51:946-950.

Bergkvist R. Enzimele proteolitice ale Aspergillus oryzae: II. Proprietățile enzimelor proteolitice. Acta Chem Scand. 1963;17:1541-1551.

Kiessling H, Svensson R. Influența unei enzime din Aspergillus oryzae, proteaza I, asupra unor componente ale sistemului fibrinolitic. Acta Chem Scand. 1970;24:569-579.

Larsson LJ, Frisch EP, Torneke K, et al. Proprietățile complexului dintre alfa-2-macroglobulină și saramură, o proteinază din Aspergillus oryzae cu efect trombolitic. Tromb Res. 1988;49:55-68.

Vanhove P, Donati MB, Claeys H, et al. Acțiunea brinazei asupra fibrinogenului și plasminogenului uman. Tromb Haemost. 1979;42:571-581.

Castell JV. Absorbția intestinală a bromelainei nedegradate la om. În: Gardner MLG, Steffens KJ, eds. Absorbția enzimelor administrate oral. Berlin: Springer-Verlag; 1995:46-60.

Cohen AB. Interacțiunea alfa-1-antitripsinei cu chimotripsina, tripsina și elastaza. Biochem Biophys Acta. 1975;391:193-200.

Protsenko AV. Activitatea antiproteinază a alfa 2-macroglobulinei. Ukr Biokhim Zh. 1984;56:546-549: [rusă].

Gardner ML. Absorbția gastrointestinală a proteinelor intacte. Ann Rev Nutr. 1988;8:329-350.

Gardner ML. Asimilarea intestinală a peptidelor și proteinelor intacte din dietă – un domeniu neglijat? Biol Rev Camb Philos Soc. 1984;59:289-331.

Warshaw AL, Walker WA, Isselbacher KJ. Absorbția de proteine de către intestin: dovezi pentru absorbția macromoleculelor intacte. Gastroenterol. 1974;66:987-992.

Husby S, Foged N, Host A, și colab. Trecerea antigenelor dietetice în sângele copiilor cu boală celiacă: cuantificarea și distribuția mărimii antigenelor absorbite. Intestin. 1987;28:1062-1072.

Ambrus JL, Lassman HB, DeMarchi JJ. Absorbția enzimelor proteolitice exogene și endogene. Clin Pharmacol Ther. 1967;8:362-368.

Kabacoff BL, Wohlman A, Umhey M, et al. Absorbția chimotripsinei din tractul intestinal. Natură. 1963;199:815.

Seifert J, Siebrecht D, Lange JP, et al. Absorbția cantitativă a proteinelor administrate oral și evidența histologică a enzimelor din rană. În: Gardner MLG, Steffens KJ, eds. Absorbția enzimelor administrate oral. Berlin: Springer-Verlag; 1995:29-38.

Leibow C, Rothman SS. Circulația enteropancreatică a enzimelor digestive. Ştiinţă. 1975;189:472-474.

Rothman S, Liebow C, Isenman L. Conservarea enzimelor digestive. Physiol Rev. 2002;82:1-8.

Jakobsson I, Lindberg T, Lothe L, et al. Alfa-lactalbumina umană ca marker al absorbției macromoleculare. Intestin. 1986;27:1029-1034.

Andre C, Lambert R, Bazin H, et al. Interferența imunizării orale cu absorbția intestinală a albuminei heterologe. Eur J Immunol. 1974;4: 701-704.

Dannaeus A, Inganas M, Johansson SG, et al. Absorbția intestinală a ovalbuminei în malabsorbție și alergie alimentară în raport cu anticorpul IgG seric și cromoglicatul de sodiu administrat oral. Clin Alergy. 1979;9:263-270.

McLean E, Ash R. Cursul de timp al apariției și acumularea netă a peroxidazei de hrean (HRP) prezentată pe cale orală la tineretul de crap, Cyprinus carpio. Comp Biochem Physiol A Comp Physiol. 1986;84:687-690.

Hemmings WA. Absorbția produselor mari de degradare a proteinelor dietetice în țesuturile corpului, inclusiv în creier. În: Hemmings G, Hemmings WA, eds. Bazele biologice ale schizofreniei. Lancaster, PA: MTP Press; 1978: 239-257.

Controlul calității produselor naturale

Rick Liva, RPh, ND

P FUNDAL

Suplimentele alimentare (DS) sunt în mod evident benefice pentru a promova sănătatea, a restabili echilibrul și a trata bolile. Oamenii le iau pentru perioade lungi de timp, adesea ani și ani. O strategie sensibilă pentru limitarea contaminanților din DS, asigurându-vă că aceștia sunt autentici și potența pe care pretind că sunt, este de a solicita furnizorilor să demonstreze că efectuează în mod obișnuit teste amănunțite pentru a verifica și asigura acești parametri de calitate. Medicii și consumatorii DS trebuie să solicite dovada legitimă a calității de la fiecare producător.

Înainte de a se lansa în detaliile și provocările controlului calității produselor, autorul și editorii doresc să recunoască și să laude acele companii producătoare de suplimente nutritive care efectuează majoritatea sau toate procesele necesare pentru verificarea calității. Din păcate, prea mulți din industrie — comerțul cu amănuntul, comandă prin corespondență, profesionale și online — nu reușesc să furnizeze DS-uri de calitate verificată în mod legitim.

Abrevieri și definiții

COA: Certificat de analiză.

DS: Supliment(e) alimentar(e).

DS CGMP-uri: Suplimente alimentare curente bune practici de fabricație. „Actualul” este inclus deoarece acestea sunt supuse actualizărilor și modificărilor, iar producătorii DS sunt responsabili pentru a fi la curent cu actualizările din reglementări.

Producător DS: o companie care obține materii prime de la furnizori interni sau străini și care utilizează aceste materiale pentru a produce, eticheta și vinde capsule, tablete, pulberi, lichide etc.

EMA: Adulterare motivată economic.

FDA: Food and Drug Administration.

FP: Produs finit.

HPLC: Cromatografie lichidă de înaltă performanță. Un instrument utilizat pentru a analiza și a verifica nivelul de potență al materiilor prime botanice și nebotanice și al FP.

HPTLC: Cromatografie în strat subțire de înaltă performanță. Un instrument folosit pentru a analiza și a verifica genul și speciile (identitatea) corecte de materii prime botanice.

OOS: În afara specificațiilor (studii).

RM: Materia primă, cunoscută și ca componentă sau ingredient DS folosit pentru a face DS final.

Metodă validă din punct de vedere științific: Aceasta este din secțiunea de preambul a regulii finale CGMP FDA pentru operațiunile de fabricație, ambalare, etichetare sau deținere a suplimentelor alimentare: „În conformitate cu punctul de vedere pe care l-am exprimat în Propunerea CGMP din 2003, credem că o metodă validă științific este una care este exactă, precisă și specifică scopului său. Cu alte cuvinte, un test valid din punct de vedere științific este unul care face în mod constant ceea ce este intenționat să facă."

POS: proceduri standard de operare.

Furnizor: o companie națională sau străină care vinde materii prime DS, ca distribuitor, broker, agent sau poate fi producătorul direct original.

Verificați: Pentru a dovedi adevărul, ca prin probe; confirma; fundamentare; pentru a constata adevărul sau corectitudinea, ca prin examinare; a acționa ca dovadă sau dovadă finală a; servesc la confirmare.

P STAREA INDUSTRIEI

Există aproximativ 1500 de companii producătoare de DS în Statele Unite. În plus, există o serie de companii de marketing care își fac DS-urile de către un producător cu etichetă privată și își vând marca la nivel național sau mondial. Multe dintre aceste companii de producție au efectuat, în mod istoric, puține sau deloc teste asupra materiilor lor prime (RM) sau a DS-urilor lor finite. Acceptă un certificat de analiză (COA) de la furnizorul lor. COA este doar o bucată de hârtie care spune că materialul este ceea ce ar trebui să fie. Când un producător DS acceptă orbește un COA ca „singura" dovadă a autenticității, potenței și purității, renunță la rolul de verificare. De ce fac asta? Pentru că este rapid, ușor, ieftin și economisește bani, bătăi de cap, întârzieri și personal. Pe scurt, ei iau calea ușoară. Este posibil ca această practică să continue până când practicienii și consumatorii cer cu cunoștință de cauză calitate sau Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) reprimă și îi scoate din activitate pe producătorii care nu se conformează sau îi face să se conformeze sub amenințarea unui control constant, a amenzilor abrupte sau a închiderii afacerii lor. Lanțul de evenimente necesar pentru a produce DS-uri de înaltă calitate este prea lung și complicat de „a avea încredere", se va întâmpla cu integritate consecventă fără testarea completă a materiilor prime și a produselor finite (FP).

Medicamentele farmaceutice sunt prea des vândute ca DS. Producătorii de DS fără scrupule sau companiile de marketing vor vinde produse pentru pierderea în greutate, disfuncția erectilă, oboseala, performanța atletică etc. Aceste produse sunt promovate ca DS, dar ingredientul activ este un medicament farmaceutic. În plus, mențiunile privind medicamentele și bolile sunt adesea folosite în comercializarea DS. Aceste două practici dau industriei DS un nume prost, pătând producătorii legitimi și conducând FDA la neîncredere în companiile care produc DS.

p ADMINISTRAȚIA ALIMENTELOR ȘI MEDICAMENTELOR

FDA a avut supraveghere de reglementare a industriei DS timp de 15 ani sau mai mult. În 2007, au pus în aplicare reglementările actuale privind bunele practici de fabricație (CGMP). Reglementările sunt practic reguli de urmat atunci când se produc DS, la fel ca o rețetă strictă care trebuie urmată pentru a obține rezultatul dorit. Ele sunt „legea" și fiecare producător trebuie să le respecte. A fost destul de recent (de la sfârșitul anului 2007) că FDA a efectuat inspecții ale companiilor DS pentru a vedea dacă acestea respectă noile reglementări. Pe stradă se spune că mulți producători nu se conformează. Poate că o vor face la un moment dat în viitor, dar cum veți ști dacă o anumită companie respectă sau nu DS CGMP-urile?

Puncte referitoare la FDA:

Misiunea FDA este de a promova și proteja sănătatea publică, ajutând produsele sigure și eficiente să ajungă pe piață în timp util și monitorizarea produselor pentru o siguranță continuă după ce sunt utilizate.

FDA este probabil subfinanțată și suprasolicitată. În prezent, probabil că nu au capacitatea de a supraveghea cu strictețe industria DS și de a impune conformitatea largă într-o perioadă scurtă de timp.

Reglementările DS CGMP au fost scrise vag pentru a fi flexibile. Aceasta este o problemă serioasă, deoarece permite fiecărui producător să aplice „propria" interpretare a ceea ce va fi necesar pentru a se conforma reglementărilor, ceea ce poate duce la DS-uri de proastă calitate pe piață.

Deoarece reglementările au fost scrise pentru a fi flexibile, FDA oferă producătorilor de DS puține sau deloc îndrumări cu privire la detaliile specifice ale „Cele mai bune practici așteptate". Lipsa parametrilor de orientare specifici FDA îi face pe toată lumea să ghicească dacă modul în care „ei" interpretează reglementările va fi sau nu acceptabil pentru FDA.

FDA va aplica strict CGMP-urile DS. Așa cum o fac, este probabil să aducă schimbări pozitive semnificative în industria DS, care în cele din urmă vor aduce beneficii consumatorului.

Dacă un producător de DS spune că respectă CGMP-urile FDA, nu înseamnă că a făcut suficient pentru a-și testa și verifica în mod adecvat materiile prime și FP-urile și pentru a se asigura că produsul final este autentic, puternic și nu are maximum de contaminare. În plus, este important de știut că FDA a impus prin lege că, dacă un produs are o dată de expirare sau este cel mai bine utilizat data de pe etichetă, producătorul DS trebuie să aibă date care să susțină perioada de timp pentru data expirării.

Ce date trebuie să arate un producător DS? FDA tace asupra acestui punct. CGMP-urile FDA nu oferă industriei nicio îndrumare cu privire la ceea ce este acceptabil pentru a îndeplini această cerință. Acesta este un exemplu perfect al FDA care nu oferă nicio îndrumare cu

privire la o parte importantă a CGMP-urilor DS și lăsă producătorului DS să ghicească și să interpreteze ceea ce poate fi adecvat.

Bazele Administrației pentru Alimente și Medicamente bune practici actuale de fabricație

Companiile care furnizează ingrediente DS (interne sau străine) producătorilor de DS nu trebuie să respecte CGMP-urile FDA DS. Potrivit FDA, aceasta înseamnă că responsabilitatea pentru calitatea ingredientelor materiilor prime revine producătorului FP DS și nu furnizorului materialelor. Acest lucru este regretabil și o deficiență majoră în CGMP-urile DS. De ce? Pentru că companiile care furnizează ingrediente producătorilor DS pot produce și vinde ingrediente de proastă calitate sau contaminate și nu sunt trase la răspundere. Dacă furnizorul ingredientelor și producătorul care folosește ingredientele ar trebui să respecte aceleași reglementări, ar exista o sinergie pentru a aduce ingrediente de calitate pe piață.

Următoarele informații provin de pe site-ul web al FDA (www.fda.gov) și oferă suficiente detalii pentru a vedea ce trebuie să facă producătorii de DS pentru a se conforma acestor reglementări impuse legal. CGMP-urile FDA DS nu sunt voluntare, dar trebuie respectate pentru că sunt lege. Toți producătorii de DS sunt obligați să respecte aceste reguli începând cu iunie 2010.

Regula finală CGMP:

Regula finală actuală privind bunele practici de fabricație (CGMP) va necesita stabilirea unor controale adecvate pentru suplimentele alimentare, astfel încât acestea să fie procesate într-o manieră consecventă și să îndeplinească standardele de calitate.

CGMP-urile se aplică tuturor companiilor interne și străine care produc, ambalează, etichetează sau dețin suplimente alimentare, inclusiv celor implicate în activitățile de testare, control al calității, ambalare și etichetare și care le distribuie în SUA.

Regula stabilește CGMP-uri pentru utilizare la nivelul întregii industrie, care sunt necesare pentru a solicita ca suplimentele alimentare să fie fabricate în mod constant în ceea ce privește identitatea, puritatea, puterea și compoziția.

Cerințele includ prevederi legate de:

proiectarea și construcția de instalații fizice care facilitează întreținerea,

curatenie,

operațiuni de fabricație adecvate,

proceduri de control al calității,

testarea produsului final sau a materialelor primite și în curs de procesare,

gestionarea reclamațiilor consumatorilor și

păstrarea înregistrărilor.

Beneficii pentru consumator:

Consumatorii ar trebui să aibă acces la suplimente alimentare care îndeplinesc standardele de calitate și care nu sunt contaminate și sunt etichetate corect.

Regula va oferi consumatorilor mai multă încredere că suplimentul alimentar pe care îl folosesc a fost fabricat pentru a-i asigura identitatea, puritatea, puterea și compoziția.

Regula se referă la calitatea proceselor de fabricație a suplimentelor alimentare și la lista exactă a ingredientelor suplimentelor. Nu limitează accesul consumatorilor la suplimente alimentare și nu abordează siguranța ingredientelor lor sau efectele acestora asupra sănătății atunci când sunt utilizate tehnici de fabricație adecvate. Producători:

În conformitate cu Legea privind sănătatea și educația suplimentelor alimentare (DSHEA), producătorii au responsabilitatea esențială de a dovedi siguranța produselor lor și de a determina că orice declarații sau afirmații făcute cu privire la produsele lor sunt susținute de dovezi adecvate care să arate că nu sunt false sau înșelătoare.

CGMP-urile vor ajuta să se asigure că producătorii produc suplimente alimentare nealterate și etichetate corespunzător.

Conform regulii CGMP, producătorii sunt obligați să:

Angajați angajați și supraveghetori calificați;

Proiectați și construiți instalația fizică într-un mod care să protejeze ingredientele alimentare și suplimentele alimentare împotriva falsificării în timpul producției, ambalării, etichetării și deținerii;

Folosiți echipamente și ustensile care au un design, construcție și execuție adecvate pentru utilizarea prevăzută;

Stabiliți și utilizați înregistrările principale de producție și producție în loturi;

Stabilirea procedurilor pentru operațiunile de control al calității;

Deține și distribuie suplimente alimentare și materiale utilizate pentru fabricarea suplimentelor alimentare în condiții adecvate de temperatură, umiditate, lumină și salubritate, astfel încât calitatea suplimentului alimentar să nu fie afectată;

Păstrați o evidență scrisă a fiecărei plângeri de produs legate de CGMP; și

Păstrați înregistrările timp de 1 an după data de valabilitate, dacă se utilizează datarea de valabilitate, sau 2 ani după data de distribuție a ultimului lot de suplimente alimentare asociate cu acele înregistrări.

Exemple de probleme de calitate a produselor pe care regula le va ajuta să le prevină sunt:

suplimente alimentare care conțin ingrediente în cantități mai mari decât cele enumerate pe etichetă,

suplimente alimentare care conțin ingrediente în cantități mai mici decât cele enumerate pe etichetă,

ingredient greșit,

alți contaminanți (de exemplu, bacterii, pesticide, sticlă, plumb),

material străin într-un recipient pentru suplimente alimentare,

ambalare necorespunzătoare și

etichetarea greșită

Reglementările impun ca fiecare producător de DS să stabilească, să documenteze și să îndeplinească specificațiile de calitate pentru ingredientele materiilor prime și FP. Fiecare producător poate să-și stabilească propriile specificații pe baza a ceea ce simte și/sau consideră că este important și respectă regulamentul pentru a asigura cele patru cuvinte de interes: identitate, puritate, putere și compoziție. Aici constă o problemă majoră cu CGMP-urile. FDA oferă puține îndrumări, sau deloc, cu privire la stabilirea specificațiilor.

Puritatea este unul dintre cuvintele la modă; un aspect al purității este contaminarea. Partea 111.70 a regulamentului prevede: „Trebuie să stabiliți limite pentru acele tipuri de contaminare care pot altera sau pot duce la alterarea lotului finit de supliment alimentar pentru a asigura calitatea suplimentului alimentar”. Nu sunt oferite îndrumări cu privire la tipurile de contaminare de luat în considerare. În seminariile CGMP desfășurate în toată țara în ultimii câțiva ani, FDA a menționat câteva exemple de contaminare și, în cele din urmă, a declarat că producătorul DS ar trebui să știe la nivel global ce contaminanți să ia în considerare.

Iată un exemplu pentru a ilustra:

Producătorul DS „A” stabilește o specificație pentru testarea unui panou larg de reziduuri de solvenți chimici în fiecare lot de RM primite, examinează acele rezultate pentru limite acceptabile și aprobă sau respinge materiale pe baza acestor limite.

Producătorul DS „B” stabilește o specificație pentru testarea reziduurilor de solvenți chimici numai dacă acestea sunt listate în COA ale furnizorilor, examinează acele rezultate pentru limite acceptabile și aprobă sau respinge materiale pe baza acestor limite.

Producătorul DS „C” stabilește o specificație care nu include testarea reziduurilor de solvenți chimici.

Fiecare producător de DS a stabilit o specificație conform CGMP-urilor, dar fiecare a fost diferit. Sunt toate acceptabile de FDA? Nu știm. Ce produse de la producător ați prefera să prescrieți?

p IMPORTANȚA CONTROLULUI CALITĂȚII

Primul motiv pentru care controlul calității este foarte important este eficacitatea clinică. Cu alte cuvinte, va avea efectul fiziologic dorit asupra organismului? Calitatea mare nu asigură întotdeauna un răspuns clinic semnificativ, dar cei mai mulți ar fi de acord că un produs cu potență scăzută sau unul care nici măcar nu a fost ceea ce pretindea a fi nu ar putea ajuta pacienții.

Al doilea motiv pentru care controlul calității este foarte important este că poate fi prezentă un fel de contaminare în produs. Utilizarea pe termen lung a DS contaminate poate provoca daune. În funcție de natura botanică sau nebotanica, contaminanții prezenți pot fi plumb, mercur, cadmiu, arsen, o serie de solvenți chimici, aflatoxine (toxine hepatice de la creșterea mucegaiului), erbicide și pesticide, bacterii dăunătoare și substanțe chimice industriale.

Din păcate, având în vedere că RM-urile vin din toată lumea, contaminarea este un risc care este inevitabil.

Food and Drug Administration Definiția calității

Regulamentul FDA DS CGMP are definiții specifice pentru calitate și controlul calității.

Calitate înseamnă că suplimentul alimentar îndeplinește în mod constant specificațiile stabilite pentru identitate, puritate, putere, compoziție și limitele de contaminanți și a fost fabricat, ambalat, etichetat și păstrat în condiții pentru a preveni falsificarea conform secțiunii 402(a)(1), (a)(2), (a)(3) și (a)(4) din act.

Controlul calității înseamnă o operațiune sau o procedură planificată și sistematică pentru asigurarea calității unui supliment alimentar.

Singurul test impus în mod special de FDA care trebuie efectuat este testarea identității. Necesitatea unor teste suplimentare este deschisă interpretării de către producătorul DS.

O definiție mai specifică și mai solidă a calității

Un DS este un produs de calitate sau nu, bazat pe trei parametri.

Este real?

Cu alte cuvinte, este RM autentic, adică a fost identificat în mod corespunzător printr-o metodă de testare care este larg acceptată ca validă din punct de vedere științific? Dacă nu a fost efectuată nicio testare pentru a verifica sau identifica RM și a fost folosit oricum într-un FP, includerea sa în produs ar fi putut duce nu numai la o scădere a răspunsului, ci ar fi putut provoca un rău în mod activ.

Identificarea și autentificarea produselor botanice poate fi o provocare, mai ales dacă acestea sunt extracte sub formă de pulbere față de părți de plante sau părți de plante sub formă de pulbere care nu au fost extrase. Părțile plantelor (frunze, rădăcini, tulpini) atunci când sunt întregi sau în bucăți pot fi identificate mai ușor prin examinări macroscopice și

microscopice pentru a asigura conformitatea cu criteriile publicate care sunt specifice plantei. Majoritatea extractelor botanice sub formă de pulbere trebuie să fie supuse unui fel de teste chimice sau tehnice pentru a verifica genul și speciile corecte.

Vitaminele, aminoacizii și multe alte materiale nebotanice sunt oarecum mai ușor de identificat chimic decât botanicele, iar botanicele sunt mult mai predispuse la falsificare.

Formele minerale pot prezenta, de asemenea, o provocare serioasă pentru a se autentifica cu adevărat. De exemplu, se crede că glicinatul de magneziu are un avantaj de absorbție față de oxidul de magneziu și alte forme de magneziu. Se presupune că glicinatul de magneziu este legat chimic de magneziu într-un mod special de glicină. Acesta este un adevărat chelat, adică o moleculă. Unii furnizori de minerale RM omit partea de lipire fie parțial, fie complet și amestecă doar carbonat de magneziu sau oxid de magneziu cu glicină și îl numesc glicinat de magneziu. În esență, este un amestec uscat de doi compuși cu doar parțial sau fără legături.

Este puterea ce pretinde a fi?

În cele mai multe cazuri (există câteva excepții pentru testarea cu salt lot dacă un furnizor RM este calificat corespunzător; mai multe în „Certificarea furnizorului și testarea skip lot") testarea fiecărui lot de material primit pentru potență ajută la asigurarea unui FP constant puternic. Dacă cele mai multe loturi sunt identificate exclusiv ca fiind autentice și nu sunt testate pentru potență, acest lucru nu documentează potența FP.

O mare parte din problema potenței are de-a face și cu afirmațiile de pe etichetă. Câteva exemple:

Scenariul 1: Dacă un produs cu extract de lemn dulce are o etichetă care indică extract de lemn dulce 12% 200 mg (adică extractul de lemn dulce conține 12% glicirizină), ar trebui să se verifice potența (prin testare) a RM care intră în FP și ar trebui, de asemenea, să verifice prin testare că a existat 12% gliciriză în glicir.

Dacă o etichetă are o mențiune de potență, producătorul DS trebuie să dovedească că afirmația a fost îndeplinită și că FP conținea 100% din mențiunea de potență etichetată. Respectarea întotdeauna a 100% a unei mențiuni de potență este stipulată de legea actuală de etichetare DS.

Scenariul 2: O altă opțiune ar putea fi un extract de lemn dulce 200 mg fără mențiune de glicirizină. Pe etichetă scrie doar extract de lemn dulce 200 mg. Cantitatea de glicirizină nu trebuie să fie verificată în stadiul RM sau FP. Singurul lucru care trebuie verificat este că 200 mg sunt în fiecare capsulă și că este într-adevăr lemn dulce. În acest scenariu, potența produsului nu a fost verificată, poate fi mare, scăzută sau foarte scăzută.

Scenariul 3: Aceeași etichetă de produs cu extract de lemn dulce 200 mg ca și în scenariul 2. Pe etichetă scrie doar extract de lemn dulce 200 mg. Cantitatea de glicirizină nu trebuie să fie verificată ca RM sau în stadiul FP, dar producătorul conștiincios a testat oricum pentru a

asigura potența materialului în stadiul RM, adică cât de multă glicirizină este în RM. Pentru a rămâne consecvenți, să spunem că potența a fost de 12% glicirizină, deoarece acesta este nivelul cunoscut ca fiind eficient din punct de vedere clinic. Nu este nevoie să testați în stadiul FP, deoarece nu se face nicio afirmație pe etichetă pentru o anumită potență. Singura nevoie este să verificați dacă 200 mg sunt în fiecare capsulă. În final, potența a fost verificată prin testarea RM.

Diferența dintre scenariile 2 și 3 este producătorul de DS în cazul în care 3 a avut cunoștințe complete și a verificat potența extractului de lemn dulce RM, în timp ce în scenariul 2, producătorul de DS poate să nu fi avut nicio idee despre cât de puternic este extractul de lemn dulce FP (mare sau scăzut), deoarece nu a fost efectuată nicio testare pe RM sau FP.

În mod clar, indiferent de obligația de testare a potenței pe etichetă, este întotdeauna cel mai bine să cunoașteți puterea unei plante botanice într-un FP. Acest lucru poate fi realizat doar prin testarea potenței lotului RM. Trebuie făcută o precizare. Multe produse botanice RM nu au compuși markeri de testat sau nu există o metodă validă științific pentru a efectua testarea potenței. În acest caz, nicio testare de potență/rezistență nu este singura opțiune.

În mod ideal, ar trebui să întrebați și să știți dacă un producător de DS efectuează în mod obișnuit teste de potență/rezistență pe RM și/sau FP.

Produsul conține contaminanți?

Un alt mod de a spune acest lucru este: are libertate maximă de contaminare? De obicei, contaminanții pot fi găsiți numai prin testarea RM. În general, nu este posibil să se detecteze un nivel scăzut de contaminare bazându-se pe inspecție fizică și fără testare. O inspecție fizică poate găsi plastic, metal, sticlă, părți de bug-uri și alte murdărie.

După cum sa menționat anterior, reglementările FDA CGMP lasă la latitudinea producătorului DS să determine dacă se va face testarea contaminanților și, dacă da, să stabilească specificațiile acceptabile pentru astfel de teste. Unii producători de DS efectuează teste cuprinzătoare ale contaminanților, unii efectuează teste parțiale, iar alții nu efectuează niciuna. În calitate de prescriptor de DS, care profil de testare a contaminanților vă face să vă simțiți cel mai confortabil și în siguranță?

p TESTARE A CONTAMINANTELOR

Materii prime nebotanice

Metale grele Unde este indicat

Un exemplu de contaminare cu metale grele este conținutul de plumb din calciu și magneziu sau din produsele fabricate din scoici de crustacee.

Rezidu de solvent

Multe vitamine, minerale, aminoacizi, enzime și produse glandulare sunt fabricate folosind una sau mai multe substanțe chimice sau solvenți chimici. În prezent, industria produselor naturale nu are limite privind reziduurile chimice sau solvenți permise în produsele naturale. S-ar putea folosi și respecta limitele admisibile de substanțe chimice și solvenți pentru industria farmaceutică. Testarea unui panou de solvenți multipli este recomandată atunci când încercați să găsiți nivelurile de solvenți reziduali în substanțe botanice sau nebotanice. De ce un panou? Majoritatea furnizorilor de DS nu oferă informații adecvate, exacte sau, adesea, despre nivelurile de solvenți reziduali de pe COA pentru un RM aflat în considerare pentru achiziție. Adesea, producătorii de DS din industrie nu vor efectua teste pentru niciun solvenți dacă nu există solvenți enumerați în COA. Aceasta este o greșeală, deoarece atunci când o plasă largă este turnată în căutarea reziduurilor de solvenți, se găsesc frecvent unul sau mai mulți solvenți.

Bacterian, drojdie, mucegai

Toate loturile de RM și FP ar trebui testate pentru acești parametri microbiologici.

Elemente diverse de luat în considerare acolo unde este cazul

De exemplu, testați nivelul de melamină din pulberile de proteine sau alimente.

Botanice

Metale grele

Fiecare lot de RM ar trebui testat pentru plumb, mercur, cadmiu și arsenic.

Rezidu de solvent

Se recomandă un panou de solvenți multipli atunci când încercați să găsiți nivelurile de solvenți reziduali în botanice, așa cum sa explicat anterior.

Bacterian, drojdie, mucegai

Toate loturile de RM și FP ar trebui testate pentru acești parametri microbiologici. Unele forme de materiale botanice sunt mai predispuse la niveluri mai mari ale acestor articole în comparație cu materialele nebotanice.

Reziduuri de erbicid, pesticide și fungicide

În mod ideal, fiecare lot de produse botanice achiziționate ar trebui testat pentru cantitățile reziduale dintr-o varietate de erbicide, pesticide și fungicide. Produsele botanice ecologice certificate pot fi exceptate. Există o serie de profiluri de testare din care puteți alege: FDA, Farmacopeea Statelor Unite (USP), Farmacopeea Europeană sau Departamentul pentru Alimentație și Agricultură din California. Testarea pe scară largă pentru organoclorați, organofosfați, organoazotați și carbamați este ideală și acoperă un spectru larg. Fiecare lot ar trebui testat pentru că medicamentele din plante provin din toată lumea, iar diverse țări au reguli stricte sau laxe cu privire la ceea ce este permis sau nu se aplică pe culturi. În ciuda

regulilor și reglementărilor din unele țări din lumea a treia, ar putea exista o lipsă de aplicare, ceea ce creează o gaură mare mare pentru ignorarea regulilor și chiar mai mult un motiv pentru a testa în mod cuprinzător fiecare lot primit. De exemplu, testarea unei probe de extract de kava din Indonezia ar putea dezvălui reziduuri de diclorodifeniltricloretan (DDT), care este interzis în Statele Unite și este de ani de zile. FDA are o limită de toleranță zero pentru DDT și metaboliții săi.

Rezidu de aflatoxină

Aflatoxinele sunt metaboliți toxici produși de anumite ciuperci care se află în sau pe alimente și materiale vegetale. Au fost identificate patru aflatoxine diferite, B1, B2, G1 și G2, B1 fiind cea mai toxică, cancerigenă și răspândită. Aflatoxinele sunt probabil cele mai cunoscute și mai intens cercetate toxine fungice din lume. Aflatoxinele au fost asociate cu diferite boli, cum ar fi aflatotoxicoza la animale, animale domestice și oameni din întreaga lume. Aflatoxinele au primit o atenție mai mare decât orice alte toxine fungice din cauza efectului lor cancerigen puternic demonstrat la animalele de laborator susceptibile și a efectelor lor toxicologice acute la oameni. Multe țări au încercat să limiteze expunerea la aflatoxine prin impunerea unor limite de reglementare pentru produsele alimentare și furajele pentru animale. FDA a stabilit o limită de mai puțin de 20 ppb pentru aflatoxinele totale din alimente și furaje. Uniunea Europeană are o toleranță generală mult mai mică (10 ppb) și este mai specifică pentru limitele de aflatoxine individuale, în special B1 la 2 ppb sau 5 ppb, în funcție de aliment.

Testarea contaminanților pentru ulei de pește și produse din ulei vegetal Metale grele

Fiecare lot de RM ar trebui testat pentru plumb, mercur, cadmiu și arsenic.

Bacterian, drojdie, mucegai

Toate loturile de RM și FP ar trebui testate pentru acești parametri microbiologici.

Dioxine și compuși asemănători dioxinei

Testarea fiecărui lot primit este ideală deoarece nivelurile acestor substanțe chimice sunt prezente de la lot la lot. Același lucru se poate spune și pentru bifenilii policlorurați (PCB), așa cum se explică în cele ce urmează. Procesarea uleiului de pește poate elimina multe dintre aceste reziduuri dacă materialul brut este curățat. O parte din uleiul de pește brut vândut în întreaga lume și folosit pentru a face capsule sau ulei de pește lichid nu este curățat și poate conține niveluri mai mari de aceste substanțe chimice.

Dioxină este un termen generic folosit pentru a descrie o familie de 210 compuși. Cei mai periculoși din această familie sunt 17 membri ai acestui grup caracterizat prin prezența atomilor de clor în pozițiile 2, 3, 7 și 8. Fiecăruia dintre acești 2, 3, 7, 8 congeneri substituiți i s-a atribuit un factor de echivalent toxic, care este utilizat pentru calcularea coeficientului de echivalență toxică. Această scară este utilizată în studiile de evaluare a riscurilor pentru a

calcula probabilitatea de a provoca cancer și alte boli care pun viața în pericol la oameni. Uniunea Europeană a stabilit o limită de toleranță pentru uleiul de pește pentru consumul uman pentru dioxine.

Bifenili policlorurați

PCB-urile sunt un amestec de substanțe chimice individuale care nu mai sunt produse în Statele Unite, dar încă se găsesc în mediu. Efectele asupra sănătății care sunt asociate cu expunerea la PCB includ afecțiuni ale pielii asemănătoare acneei la adulți și modificări neurocomportamentale și imunologice la copii. Se știe că PCB-urile provoacă cancer la animale. Departamentul de Sănătate și Servicii Umane a concluzionat că PCB-urile pot fi anticipate în mod rezonabil a fi cancerigene. Agenția pentru Protecția Mediului și Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului au stabilit că PCB-urile sunt probabil cancerigene pentru oameni.

Testarea râncezirii

În mod ideal, produsele petroliere ar trebui testate pentru produsele secundare de oxidare primară (nivelul de peroxid) și subprodusele secundare de oxidare (nivelul de anisidină). Un nivel ridicat al oricăruia dintre ele indică râncezirea acizilor grași cu lanț lung din produsul uleios. Este esențial să se testeze pentru ambele, deoarece peroxizii sunt tranzitori și pot scădea la un nivel scăzut pe măsură ce se transformă în produse secundare de oxidare secundară (anisidine). Odată ce uleiul a început pe calea râncezirii, de obicei trece la niveluri mai ridicate de râncezire.

P DATA DE EXPIRARE A PRODUSULUI TERMINAT ȘI TESTARE DE STABILITATE

Multe companii DS nu au date care să le susțină data de expirare sau afirmațiile „cel mai bine dacă sunt folosite de". Următoarele informații sunt preluate din preambulul regulamentelor FDA DS GMP:

„Deoarece regula finală nu cere să stabiliți o dată de expirare, noi (FDA) refuzăm să oferim îndrumări cu privire la tipurile de date care sunt acceptabile pentru a susține o dată de expirare, cu excepția faptului că orice dată de expirare pe care o plasați pe eticheta unui produs (inclusiv o dată „cel mai bun dacă este utilizat până la") ar trebui să fie susținută de date. "

Deoarece FDA nu oferă îndrumări în acest sens, ce ar trebui să fie cerut unui producător de DS? Testarea rezistenței/eficienței este probabil cea mai importantă, deoarece potența produsului în timp ar putea fi critică pentru ca produsul să producă rezultatele dorite.

Câteva întrebări de pus sunt:

Efectuați vreo testare de stabilitate pe FP-urile dvs.?

Daca da, ce testare? Forță/Potență? Testarea bacteriilor, drojdiei, mucegaiului?

Dacă nu are loc nicio testare, efectuați inspecții ale parametrilor fizici (aspect; greutate; integritatea capsulei, tabletei sau pulberii etc.)?

Dacă nu are loc nicio testare, cum verificați puterea/eficacitatea produsului în perioada de valabilitate a termenului de valabilitate? Ce date aveți pentru a susține perioada de expirare și stabilitatea produsului(lor) dvs.?

EVALUAREA CALITĂȚII PRIN TESTARE CUPRINȚĂ

Începeți cu conceptul că „găsești doar ceea ce cauți". Acest lucru poate și ar trebui aplicat ingredientelor DS RM. Când un producător de DS cumpără un RM (intern sau străin), în general, nu poate spune că materialul este de bună calitate. Măsura calității unui DS FP este o funcție de calitatea ingredientelor care au intrat în el. Dacă un producător DS analizează calitatea unui ingredient într-o manieră superficială și efectuează doar cele mai minime teste, este posibil ca unii parametri esențiali de calitate să nu fie ratați, iar ingredientul nu este verificat în general. Dacă se efectuează teste cuprinzătoare pentru o serie de parametri de calitate, ingredientul poate fi considerat verificat ca ingredient de calitate dacă rezultatele testelor sunt acceptabile.

Definiția verificării este repetată pentru a face un punct cu privire la valoarea evaluării calității prin testare cuprinzătoare. A verifica înseamnă:

Pentru a dovedi adevărul, ca prin probe; confirma; fundamenta

Pentru a constata adevărul sau corectitudinea, ca prin examinare

Pentru a acționa ca dovadă sau dovadă finală a; servesc la confirmare

Verificarea calității prin testare oferă dovezi, dovezi, fundamentare și confirmare a parametrilor de calitate. Cum altfel se poate realiza? Testarea este rege atunci când vine vorba de confirmarea și evaluarea parametrilor de calitate ai ingredientelor DS și FP.

Dacă un producător DS efectuează teste extinse și cuprinzătoare pentru toate ingredientele RM care intră în FP, calitatea generală a FP este în mare parte asigurată. Pentru a asigura pe deplin calitatea în acest scenariu, singurele elemente rămase de testat pe FP ar fi rezistența/ența (dacă se fac declarații de potență) și profilul microbiologic pentru a vă asigura că nu a fost contaminat cu bacterii, drojdie sau mucegai pe măsură ce a trecut prin fabricație. În mod ideal, FP ar fi rulat și printr-un detector de metale pentru a exclude posibila introducere a pieselor metalice din procesul de fabricație. În cele din urmă, dacă oricare dintre constituenții activi ar putea fi deteriorat de procesul de fabricație, cum ar fi o substanță termolabilă, eficiența acestuia ar trebui verificată înainte de lansarea controlului de calitate.

P CERTIFICAREA FURNIZORULUI ȘI TESTAREA LOTULUI SĂRĂT

CGMP-urile FDA DS permit certificarea unui furnizor DS. Odată ce un furnizor DS este certificat, producătorul DS poate efectua teste reduse ale loturilor RM, adică sări peste

anumiți parametri de testare, deoarece au făcut suficientă diligență pentru a „încrede” în calitatea furnizorului DS.

Regulamentul FDA CGMP din Subpartea E, §111.75 prevede:

O firmă se poate baza pe un certificat de analiză (COA) de la furnizorul său al unei componente (cu alte cuvinte, nu test), cu condiția să fie îndeplinite anumite criterii care includ următoarele:

Firma califică mai întâi furnizorul prin stabilirea fiabilității COA a furnizorului prin confirmarea rezultatelor testelor sau examinărilor furnizorului;

păstrează documentația privind modul în care a calificat furnizorul;

reconfirmă periodic COA-ul furnizorului;

personalul de control al calității examinează și aprobă documentația care stabilește baza pentru calificarea (și recalificarea) oricărui furnizor.

Rămân câteva întrebări cu privire la aceste linii directoare. FDA nu oferă criterii acceptabile pentru stabilirea fiabilității furnizorului - trebuie să se întâmple acest lucru o dată, de două ori, de șase ori? Cum a fost confirmat acest lucru? Cât de des este reconfirmat COA de la furnizor? În fiecare an, 2, 3 sau 5 ani?

Oficialii de la FDA au spus următoarele la numeroase târguri și conferințe. Din păcate, acest lucru nu oferă îndrumări pentru producătorii DS. „Apreciem că industria va fi creativă în calificarea lanțului global de aprovizionare.” În plus, FDA a spus industriei DS că calificarea unui furnizor trebuie să includă un audit cuprinzător la fața locului al unității furnizorului (oriunde s-ar afla) și procese de fabricație și de asigurare a calității pentru ingredientele în cauză.

P ÎNCERCĂRI DE LABORATOR ȘI CALITATE DE LABORATOR

DS sunt testate de laboratoarele contractuale pentru a asigura identitatea (asigura autenticitatea fără alterare), puritatea (evaluează nivelurile de contaminare) și rezistența (verifica potența declarată). Laboratoarele folosesc „metode” pentru a testa DS. În mod ideal, ar fi utilizată o metodă validată pentru articolul specific din amestecul specific de ingrediente. Cu toate acestea, puține laboratoare au metode validate în mod adecvat pentru a acoperi toate situațiile.

Cea mai presantă problemă privind asigurarea calității în laborator este, de departe, lipsa metodelor validate disponibile. Validarea metodei arată că o metodă este potrivită și potrivită scopului său - demonstrând acuratețea și reproductibilitatea. Este ușor de definit și greu de implementat, deoarece pentru a-l realiza trebuie efectuate multe experimente diferite, care necesită timp. Validarea metodei este extrem de importantă în industria DS, mai ales pentru că FDA cere producătorilor să-și susțină afirmațiile pe eticheta ingredientelor.

Validarea unei metode dovedește dincolo de orice îndoială rezonabilă că rezultatele sunt exacte și reproductibile. Validarea metodei este absolut necesară pentru a asigura cel mai înalt grad de fiabilitate. În plus, este necesară validarea metodei pentru a stabili rezultatele variante de la laborator la laborator. Dacă laboratorul are o varietate de sisteme de calitate, atunci acest lucru poate să nu fie complet necesar într-un singur laborator.

Sistemele de calitate ale oricărui laborator sunt esențiale pentru atingerea obiectivului de a produce în mod constant rezultate exacte, precise și reproductibile. Cu toate acestea, nu există o modalitate sistematică de a ști că laboratoarele produc rezultate precise. Multe dintre ele nu au sistemele sau metodele necesare pentru a asigura rezultate de calitate. Unele laboratoare încep să utilizeze o metodă validată, dar mai târziu „modifică" metoda pentru a se potrivi scopurilor lor. Făcând acest lucru, ei invalidează validarea deoarece metoda a fost schimbată. Această „metodă de manipulare" poate introduce inexactități și nesiguranță în rezultate.

Sistemele de calitate pe care trebuie să le folosească fiecare laborator contractual includ:

Utilizarea standardelor de referință adecvate.

Studii de repetabilitate.

Asigurarea respectării cerințelor de adecvare a sistemului, cum ar fi:

Determinarea dacă instrumentul este calibrat corect și funcționează corect.

Urmând proceduri de operare standard scrise (SOP).

Efectuarea de studii în afara specificațiilor (OOS). Un studiu OOS este declanșat atunci când un laborator obține o valoare de test care este fie substanțial mai mică, fie mai mare decât valoarea anticipată. Studiul OOS verifică dacă laboratorul a avut totul corect (prin reverificarea tuturor parametrilor necesari) atunci când a fost efectuată analiza. Apoi laboratorul repetă analiza pentru a vedea dacă se obține sau nu aceeași valoare.

Efectuarea regulată a studiilor de recuperare folosind compusul pur pentru recuperare pentru a testa performanța și echipamentul de extracție. Un studiu de recuperare este atunci când analistul pregătește o probă (extracție) cu o concentrație cunoscută de substanță și o rulează în mașină. Recuperarea rezultatului ar trebui să fie concentrația așteptată. Dacă nu, ceva nu este în regulă cu echipamentul sau cu pregătirea probei (extracția).

Asigurarea că metoda utilizată se bazează pe știință bună și validă și este aplicabilă pentru DS care este testat.

Permite audituri independente ale procedurilor, practicilor și datelor.

Dacă nu este disponibilă o metodă validată aprobată oficial, o metodă analitică validă științific este una care se bazează pe date științifice sau pe rezultate publicate, de exemplu,

în reviste științifice, referințe, manuale sau cercetări de proprietate. Aceste metode pot da rezultate bune dacă nu sunt modificate într-o măsură semnificativă și sunt adecvate pentru analiză. Autorul a testat un extract de schisandra (Schisandra chinensis sau S. sphenanthe) la un laborator care a dat un rezultat de 10% schisan drins și la un alt laborator care a dat un rezultat mai mic de 2%. Primul laborator folosea o metodă care a fost concepută pentru a testa material în sânge sau ser și nu un extract botanic. În mod clar, nu a fost o metodă „științifică bună", deoarece nu era adecvată scopului propus.

Metodele validate sunt standardul de aur pentru obținerea unor rezultate de laborator precise. Din păcate, metode oficiale (adică recunoscute de guvern) sau neoficiale validate nu există pentru multe suplimente alimentare. Concluzia: aveți încredere numai în laboratoarele care urmează și aderă la sistemele de calitate prezentate anterior și depuneți eforturi pentru a utiliza metode valide științific atunci când metodele validate nu sunt disponibile.

p ADULTEREA MOTIVATĂ ECONOMIC

Falsificarea motivată economic (EMA) este înlocuirea sau adăugarea frauduloasă, intenționată, a unei substanțe într-un produs în scopul creșterii valorii aparente a produsului sau al reducerii costului producției acestuia, adică pentru un câștig economic. EMA include diluarea produselor cu cantități crescute dintr-o substanță deja prezentă (de exemplu, creșterea ingredientelor inactive ale unui medicament, cu o reducere a puterii FP, sau diluarea sucului) în măsura în care o astfel de diluare prezintă un risc cunoscut sau posibil pentru sănătatea consumatorilor, precum și adăugarea sau înlocuirea de substanțe pentru a masca diluarea.

Exemple de produse care sunt predispuse la adulterare motivată din punct de vedere economic

Extract de Ginkgo biloba: Cea mai comună metodă de a adultera ginkgo este adăugarea unei surse de flavonoide ieftine care umflă artificial nivelul total de flavonoizi din extract pentru a atinge 24%. Rutina, o sursă de flavonoide extrasă din hrișcă cu un cost redus, a fost cel mai frecvent aditiv folosit în acest scop. Sophora japonica (Pagodatree japonez) este, de asemenea, folosit pentru a ridica artificial nivelul de flavonoide al extractului de ginkgo.

Panax și extract de ginseng american: rădăcina de ginseng este considerată pe scară largă sursa activității terapeutice a plantei; totuși, se pot adăuga cantități mari de frunză pentru a crește pe clandestinitate și artificial nivelurile unor ginsenozide.

Extract de rădăcină Goldenseal: rădăcina Goldenseal conține în mod natural un compus numit berberină la o concentrație de aproximativ 4% până la 8%. Extractul de rădăcină de Goldenseal poate fi adăugat cu berberină pură sau înlocuit cu alte plante care conțin berberină.

Extract de Coptis chinensis: Acesta poate fi adăugat cu berberină sau înlocuit cu alte plante care conțin berberină.

Extract de afine 25% antocianozide: conținutul de antocianozide poate fi manipulat prin amestecarea unor fructe de pădure mai ieftine, cum ar fi coacăzele negre și fructele de soc; rapoartele au arătat că chiar și vopseaua de amarant a fost folosită pentru a împinge afinul în încercarea de a păcăli testarea și a trece drept un produs de calitate.1

Extract de Saw Palmetto: Acest extract poate fi umplut cu efluent vegetal epuizat (pulbere rămasă după extragerea plantei) sau alterat cu ulei de palmier. Adăugarea de ulei de palmier permite ca conținutul de acizi grași să îndeplinească afirmația, dar distruge echilibrul natural al acizilor grași din extract, care poate fi detectat prin testare adecvată. În plus, fructele de pădure necoapte pot fi folosite față de utilizarea tradițională a fructelor coapte.

Extract de semințe de struguri: adăugarea de flavonoide ieftine poate permite unui produs de proastă calitate să treacă drept produs de înaltă calitate.

Extract de cohosh negru: Alte specii de cohosh sunt utilizate mai degrabă decât Cimicifuga racemosa. Speciile substituite nu sunt active terapeutic sau au o activitate terapeutică diferită.

Extract de rodie: La extractul de rodie se poate adăuga acid elagic pentru a atinge în mod fraudulos cantitatea garantată în extractul final, fără a cheltui banii pe material uscat de rodie scump.

Ulei de pește: acesta poate fi alterat cu uleiuri vegetale. Testarea analitică adecvată a profilului acizilor grași și examinarea proporțiilor de grăsimi pot detecta de obicei dacă unui produs din ulei de pește i s-a adăugat ulei vegetal.

Pulberi de proteine: adăugarea unui agent asemănător plasticului numit melamină poate crește artificial nivelul aparent de proteine. Este disponibil un test pentru a detecta alterarea pulberilor proteice cu melamină. Melamina poate provoca probleme grave de sănătate, inclusiv deces.

SOLVENTI CHIMICI REZIDUALI IN SUPLIMENTELE DIETICE

Este important de reținut că testarea reziduurilor de solvenți nu este obligatorie ca parte a ghidurilor FDA pentru CGMP în ceea ce privește DS. Este la latitudinea producătorului DS însuși să determine dacă este necesară testarea reziduurilor de solvenți.

Aceasta este o mare gaură în CGMP-urile FDA, deoarece multe componente RM utilizate pentru fabricarea DS-urilor au un anumit nivel de reziduuri de solvenți chimici. Întrebarea este cât de mult reziduu chimic este prezent și nivelul este acceptabil, sigur și nu va cauza rău pe o perioadă lungă de ingerare? Prin urmare, nivelurile inacceptabile de solvenți reziduali vor reprezenta o provocare continuă de calitate pentru mulți producători de DS și, prin urmare, o preocupare continuă privind calitatea.

Un grund cu solvent

Problema solvenților este complexă și implicată. Politica oficială a SUA a început în 1997, când o inițiativă comună care implică atât autoritățile de reglementare, cât și membrii industriei bazate pe cercetare din numeroase țări a publicat Conferința internațională privind armonizarea cerințelor tehnice pentru înregistrarea produselor farmaceutice de uz uman, Ghidul tripartit armonizat ICH, Impurități: Ghid pentru solvenți reziduali. Acesta a fost apoi adoptat de FDA. Pe baza acestor linii directoare, USP a revizuit capitolul 467, „Solvenți reziduali", în 2007. Aceasta a devenit apoi o politică oficială la 1 iulie 2008. Practic, există 4 clase de solvenți. Următorul este un primer simplu bazat pe revizuirile USP mai actuale.2

Rețineți că aceste recomandări sunt pentru produsele farmaceutice. Nu există linii directoare pentru DS. Deci, în absența solventului rezidual DS

TABEL 107-1 Solvenți din clasa I (solvenți care ar trebui evitați)

orientărilor, pare evident să folosiți standardul existent pentru produse farmaceutice, mai degrabă decât să nu faceți nimic și să ignorați complet problema.

Solvenți clasa I

Acești solvenți nu ar trebui folosiți la fabricarea de substanțe medicamentoase, excipienți și produse medicamentoase (și, prin urmare, nici medicamente naturale) din cauza toxicității lor inacceptabile sau a efectelor lor dăunătoare asupra mediului. Cu toate acestea, pentru a produce un produs medicamentos (sau un medicament natural), dacă utilizarea lor este inevitabilă, atunci nivelurile lor ar trebui limitate, așa cum se arată în Tabelul 107-1.

Solvenți clasa II

Utilizarea acestor solvenți ar trebui să fie limitată din cauza toxicității lor inerente. Există 27 în această categorie, cu limite acceptabile de la 50 la 4840 ppm. Câteva exemple sunt cloroformul, ciclohexanul, hexanul, metanolul și toluenul.

Solvenți clasa III

Acești solvenți sunt considerați mai puțin toxici și cu risc mai mic pentru sănătatea umană. Există și 27 în această categorie, toate cu limite de 5000 ppm. Câteva exemple sunt acetona, dimetilsulfoxidul, etanolul, acetatul de etil și acetatul de metil.

Solvenți clasa IV

Acești solvenți pot fi de interes, dar nu au fost găsite date de toxicitate.

P DECIZIA DE CUMPARARE

Majoritatea consumatorilor și practicienilor fac puțin sau nimic pentru a evalua și verifica calitatea produsului înainte de a alege un furnizor sau de a lua o decizie de cumpărare. De

prea multe ori deciziile noastre de cumpărare se bazează pe ceea ce ne-au spus alți oameni, clinicieni, educatori, cărţi, reviste și materiale de marketing ale companiei DS. Ne poate plăcea o reclamă, ambalajul, agentul de vânzări, să credem povestea de calitate a companiei, să fim influențați de afirmațiile lor de marketing sau să recunoaștem că compania are o bună educație clinică care leagă produsele lor de piesa educațională. În esență, de obicei totul, cu excepția dovezilor de verificare a calității, determină decizia noastră. Este esențial să se verifice afirmațiile de calitate.

A verifica înseamnă a dovedi adevărul a ceva prin prezentarea de dovezi. De obicei, oamenii nu cer acele dovezi pentru a verifica dacă un producător oferă produse de calitate verificată. De ce nu? Probabil pentru că suntem prea ocupați, presupunem că companiile oferă calitatea pe care o căutăm, nu suntem suficient de educați pentru a ști cum să separăm hype-ul de marketing de dovezile reale ale verificării calității și, în cele din urmă, persoana obișnuită poate fi prea intimidată pentru a suna compania și a pune întrebări foarte clare de calitate.

Aceasta este o piesă uriașă care lipsește. Profesioniștii din domeniul sănătății ar fi înțelept să ceară să vadă dovezile care susțin afirmațiile de marketing ale produselor de calitate. Dacă alegem să nu o facem, trebuie să realizăm că am putea prescrie produse subpotente, neautentice și/sau contaminate.

Autorul (și editorii) a văzut mult prea multe exemple de subpotență, lipsă de autenticitate, contaminare și o lipsă generală de asigurare a calității pe tot parcursul lanțului de aprovizionare care alimentează industria produselor naturale. Dacă credem că toate companiile de la care achiziționăm și-au făcut toate temele de asigurare a calității și le-au aplicat, trebuie să ne gândim din nou. Nu știm pentru că majoritatea companiilor nu divulgă ceea ce fac sau, mai important, ce nu fac în ceea ce privește întreaga poveste a asigurării calității pe care o aplică produselor lor.

Mesajul de bază este următorul: ieșiți din zona dvs. de confort și sunați companiile de la care intenționați să cumpărați și faceți tot posibilul pentru a determina practicile lor de calitate, punând întrebări foarte clare și solicitând niște dovezi care să susțină răspunsurile lor. Puteți citi și vă familiarizați cu chestionarul oferit în acest capitol pentru a vă oferi o idee despre ce să cereți. A cere un anumit nivel de responsabilitate din partea companiei de la care intenționați să cumpărați este mai bine decât a presupune orbește că efectuează o asigurare adecvată a calității pentru a vă proteja pe dumneavoastră și pacienții dumneavoastră.

Verificarea calității unei mărci trebuie să se facă întrebând companiei dacă au implementat și urmează în mod constant un protocol de testare cuprinzător pentru a testa RM-urile și FP-urile la lansare și pentru a efectua teste de stabilitate FP. Puteți folosi chestionarul furnizat aici pentru a vă oferi informații și îndrumări cu privire la întrebările pe care să le adresați și informațiile necesare pentru a le aduna.

P PREȚUL ȘI CALITATEA SUPLIMENTULUI DIETICE

O anumită marcă de DS poate avea un preț ridicat. Un DS cu preț ridicat sau scăzut nu se corelează neapărat cu calitatea produsului. Două idei de luat în considerare în ceea ce privește prețul și calitatea: În primul rând, un produs DS cu preț scăzut sau foarte mic nu este probabil să fi fost supus unor teste de calitate cuprinzătoare. Costul efectuării consecvente a testelor de calitate cuprinzătoare pe produsele DS este foarte mare, iar prețurile produselor trebuie să reflecte acea investiție financiară. În al doilea rând, aderarea deplină la CGMP-urile DS FDA este foarte, foarte costisitoare, deoarece necesită investiții financiare în testare, educație și formare a personalului, schimbări ale sistemului de instalații și manageri de calitate cu experiență pentru a conduce departamentul de calitate și pentru a respecta dezvoltarea și menținerea volumelor de documentație dictate de CGMP-urile FDA. Zilele DS-urilor ieftine se apropie probabil de sfârșit.

PROGRAME CERTIFICATE DE BUNE PRACTICĂ DE PRODUCȚIE ACTUALE

În Statele Unite și în străinătate, există agenții guvernamentale și neguvernamentale care efectuează audituri ale producătorilor de DS pentru a evalua conformitatea lor CGMP cu standardul stabilit de agenția de audit. Dacă producătorul DS trece cu succes unul sau mai multe audituri necesare, primește un certificat „CGMP Compliant" sau „CGMP Certified" de la agenția de audit. Producătorii DS folosesc aceste certificări pentru a-și trâmbița calitatea. Natura cuprinzătoare a procesului de audit și criteriile aplicate pentru a primi un permis variază de la organism de audit la organism de audit. Toate programele de certificare conțin o anumită valoare, dar unele pot avea limitări serioase și pot să nu spună medicilor tot ce trebuie să știe pentru a avea încredere într-un producător DS și în produsele lor. Fiți conștienți de faptul că certificarea nu garantează calitatea și, de asemenea, că lipsa certificării nu înseamnă lipsă de calitate.

Există elemente de luat în considerare cu privire la aceste organisme independente de certificare CGMP. În primul rând, CGMP-urile FDA depășesc toate aceste organisme de audit, deoarece respectarea reglementărilor FDA impuse legal este în prezent cea mai importantă. Am descris deja unele dintre problemele de interpretare și conformitate cu CGMP ale FDA „confuze și nespecificate". Până când aceste probleme sunt definite și specificate, orice agenție de audit externă își face cea mai bună ghicire și își aplică interpretarea a ceea ce va trece cu FDA. În al doilea rând, cea mai importantă practică a calității de verificat și înțeles cu orice producător DS este cât de cuprinzător efectuează testele pentru a verifica identitatea, rezistența/ența, puritatea (contaminarea) și datarea termenului de valabilitate. Niciunul dintre aceste sigilii certificate CGMP nu vă va oferi aceste informații. Trebuie să încercați să obțineți aceste informații direct de la compania DS.

Chestionar de calitate, un instrument pentru a ajuta la verificarea afirmațiilor de calitate și a practicilor de testare

Drumul către asigurarea calității înalte este parcurs cu succes atunci când clinicienii solicită, obțin și evaluează informațiile furnizate de producătorul DS cu privire la conformitatea CGMP și dovezi valide (rezultatele testelor) ale identității unui produs (autenticitate),

purității (libertatea maximă de contaminare), rezistență/eficiență și rezistență la valabilitate.

Un chestionar intitulat „Formularul de auto-audit pentru asigurarea calității producătorului” este disponibil pentru utilizare.3 Formularul este destinat să ofere clinicienilor o bază pe care să pună întrebări sau să solicite documentaţie de la producători şi/sau furnizori cu privire la practicile lor de control al calităţii/asigurare a calităţii şi programele de testare. Există, de asemenea, un document de conformitate care poate fi folosit pentru a evalua unele dintre răspunsurile obținute de la producătorii DS.

„Nu ai informațiile de care ai nevoie atunci când ai nevoie de ele te lasă cu dorință. Nu știi unde să cauți acele informații te lasă fără putere. Într-o societate în care informația este rege, niciunul dintre noi nu își poate permite asta. ”

Lois Horowitz

REFERINȚE

Penman KG, Halstead CW, Matthias A și colab. Falsificarea afinului folosind colorantul alimentar amarant. J Agric Food Chim. 2006;54:7378-7382.

Farmacopeea SUA. <467> Solvenți reziduali. Al doilea supliment, USP-NF. http://www. usp.org/pdf/EN/USPNF/generalChapter467 2ndSupp.pdf. Accesat la 6 aprilie 2012.

Formularul de audit al calității suplimentului IMCJ. Medicină integrativă: Jurnalul unui clinician. http://www.imjournal.com/resources/web_pdfs/0609_auditform.pdf. Accesat la 6 aprilie 1012.

Antioxidanți naturali

Dr. Robert A. Ronzio

Un corp de cercetare în creștere implică daune oxidative excesive în procesele multiple ale bolii, precum și îmbătrânirea. Acest capitol examinează impactul radicalilor liberi și al pro-oxidanților și rolul antioxidanților în combaterea stresului oxidativ și a reglării redox dezechilibrate.

P RADICALI LIBERI ȘI OXIDANȚI NERADICALI

Radicalii liberi

Aceste molecule posedă un electron nepereche; prin urmare, ei participă la oxidările unui singur electron. În organism, radicalul hidroxil ('OH) este unul dintre cei mai reactivi radicali liberi, excluzând orice rol fiziologic util. Radicalii mai puțin reactivi, oxidul nitric (NO*) și superoxidul (O2*-), sunt capabili să participe la funcțiile autocrine și paracrine. În sistemele izolate, un eveniment de inițiere a lanțului generează radicali liberi, cum ar fi radicalii alchil (RO*) și peroxil (ROO*). Etapele de propagare radicală repetate de multe ori pot duce la reacții în lanț. Cu toate acestea, este puțin probabil ca reacțiile în lanț ale radicalilor liberi să fie propagate in vivo, datorită țintelor moleculare abundente, enzimelor de captare a radicalilor și antioxidanților cu greutate moleculară mică.

Pe lângă radicalii liberi, organismul generează o serie de agenți oxidanți neradicali care participă la oxidarea perechilor de electroni. Acest grup include peroxid de hidrogen (H2O2), peroxizi lipidici (ROOH), hipoclorit, peroxinitrit, chinone și disulfuri. Oxidanții neradicali variază în ceea ce privește reactivitatea lor, hipocloritul și peroxinitratul reprezentând oxidanți puternici, iar H2O2 o moleculă de semnalizare mult mai puțin reactivă, difuzabilă.

Metabolismul normal generează specii reactive de oxigen

Speciile reactive de oxigen (ROS) reprezintă agenți oxidanți mai mult sau mai puțin reactivi, indiferent dacă sunt sau nu radicali liberi. Acestea includ NO, O2*- și H2O2. Speciile reactive de azot (RNS) includ peroxinitrit și produșii săi de reacție, cum ar fi NO2. Procesele celulare multiple produc ROS.

Oxidaze

Nicotina adenin difosfonucleotidă, redusă (NADPH) oxidaza este singura enzimă care produce exclusiv superoxid; prin urmare, este atent reglementat. Peroxizomii oxidează acizii grași în timp ce produc ROS. Xantin oxidaza oxidează purinele din ADN, ARN și adenozin trifosfat (ATP). Oxidazele cu funcții mixte microzomale (citocromul P450) generează ROS în detoxifierea metaboliților și xenobioticelor. Medicamentele care provoacă proliferarea peroxizomilor, cum ar fi clofibratul, pot stimula producția de H2O2 prin acest mecanism.

Ciclooxigenază și lipoxigenază

Inflamația activează cascada acidului arahidonic, care transformă arahidonatul în eicosanoizi care mediază inflamația și activează NADPH oxidaza pentru a crește producția de ROS.1

Ciclism redox

Mai multe xenobiotice, cum ar fi paraquatul și alloxanul, catalizează formarea superoxidului prin reacții ciclice, promovând auto-oxidarea.

Specii reactive de oxigen generate direct din oxigen

În prezența ionilor redusi de fier sau cupru, oxigenul poate produce H2O2 și radicali hidroxil. Oxigenul poate reacționa spontan și cu proteinele hem, cum ar fi mioglobina, hemoglobina și citocromul c pentru a genera superoxid. Fierul excesiv și supraîncărcarea cu fier pot cauza producerea de radicali hidroxil. În consecință, eliberarea fierului din locurile de depozitare în timpul inflamației și rănilor poate promova producerea spontană de radicali liberi.2

Stresul oxidativ

Termenul de stres oxidativ se referă la o schimbare a raportului dintre agenți reducători și/sau oxidanți și consecințele acesteia în organism. Stresul oxidativ apare atunci când oxidanții depășesc diferitele sisteme antioxidante ca urmare a producției excesive de ROS și/sau a apărării antioxidante limitate. După descoperirile că oxidanții cu greutate moleculară mică servesc adesea ca mesageri secundi, o definiție extinsă a stresului oxidativ include acum semnalizarea redox disfuncțională și mecanismele de reglementare dezechilibrate. În timpul stresului oxidativ, apărările endogene pot fi consumate sau nu pot fi completate prin reciclare. Scăderea aportului alimentar de nutrienți antioxidanți sau sindroamele de malabsorbție pot reduce apărarea antioxidantă și pot crea dezechilibre cronice.

Teoria radicalilor liberi a îmbătrânirii

Conform acestei propuneri fundamentale, radicalii liberi din metabolismul normal sau din surse externe depășesc treptat mecanismele antioxidante, ducând la deteriorarea oxidativă cumulată a elementelor celulare esențiale: proteine, ADN și lipide.3 În consecință, prevalența crescută a bolilor cronice degenerative poate fi privită în termeni de deficite celulare ireversibile. Consecințele stresului oxidativ sunt adesea subtile: fluiditatea crescută a membranei și deteriorarea proteinelor receptorilor membranari pot modifica mecanismele de reglare celulară, cum ar fi transducția semnalului, inactivarea proteinelor necesare pentru producerea de ATP sau homeostazia calciului. Producția mai mult sau mai puțin continuă de ROS de către fagocitele activate în timpul inflamației cronice, posibil de nivel scăzut, poate epuiza în cele din urmă apărarea antioxidantă, permițând ROS să atace celulele cu leziuni tisulare care rezultă.

Peste 100 de afecțiuni oferă dovezi circumstanțiale care leagă daunele oxidative de procesele bolii, deși corelația nu poate distinge cauza sau consecința. Această listă include mai multe forme de cancer,4,5 ateroscleroză,6,7 hipertensiune arterială, diabet zaharat,8 cataractă,9 inflamație și boli autoimune,10,11 boli pulmonare,12 tulburări neurologice, inclusiv boala Alzheimer și boala Parkinson,13,14 hepatită,15 obezitate și sindromul de oboseală cronică17 moartea18 și atributele îmbătrânirii.19,20 Stresul psihologic și răspunsurile la factorii de stres social pot afecta enzimele antioxidante.21

Deteriorarea mitocondrială

Deteriorarea mitocondrială reprezintă un test al teoriei radicalilor liberi. Se estimează că 3% din moleculele de oxigen care trec prin mitocondrii sunt superoxid convertit, datorită scurgerii lanțului de transport de electroni.22 Mitocondriile produc, de asemenea, H2O2 și peroxizi lipidici, care pot deteriora ADN-ul mitocondrial foarte susceptibil și pot modifica permeabilitatea membranei mitocondriale pentru a elibera substanțe apoptogene cum ar fi c . În mod paradoxal, șoarecii cărora le lipsește enzima defensivă mitocondrială, mangan superoxid dismutaza (MnSOD), au o patologie crescută și o deteriorare crescută a ADN-ului, totuși durata de viață este neschimbată.23

Radicali hidroxil și peroxinitrit

Radicali hidroxil din H2O2 și superoxid. H2O2 nu este foarte reactiv; cu toate acestea, formează spontan radicali hidroxil în prezența ionilor de fier și cupru. Nici superoxidul nu este foarte reactiv și, de obicei, concentrațiile de superoxid din citoplasmă și mitocondrii sunt ținute sub control de superoxid dismutaze (SOD), care produc H2O2. De asemenea, superoxidul formează rapid radicali hidroxil în prezența ionilor de metal de tranziție. Deoarece radicalii hidroxil sunt oxidanți atât de puternici, ei difuzează probabil doar câțiva angstromi înainte de a ataca constituenții celulari și de a forma produși de descompunere caracteristici ai lipidelor, proteinelor și ADN-ului.

Peroxinitrit din superoxid și oxid nitric. Nivelurile ridicate și susținute de NO și superoxid sunt asociate cu toxicitatea tisulară, cancerul și afecțiunile inflamatorii, cum ar fi artrita, diabetul juvenil și colita ulceroasă.24 Stresul oxidativ poate rezulta din producția crescută de superoxid, care reacționează spontan cu NO pentru a produce peroxinitrit (ONOO-). Superoxidul în exces poate proveni din xantin oxidaza sau citocromul P450 reglat în sus. ROS decupla oxid nitric sintaza (NOS) pentru a produce superoxid, nu NO. Astfel, expunerea celulelor endoteliale umane la lizofosfatidilcolină duce la reglarea în jos a NOS și SOD endotelial, rezultând o supraîncărcare cu superoxid.25,26 În condiții inflamatorii, producția simultană de superoxid și NO poate crește de 1000 de ori, iar producția de peroxinitrit poate crește de un milion de ori.

Specii reactive de oxigen: funcționează ca antibiotice cu spectru larg. Infecția, expunerea la toxicitate, ischemia și trauma activează celulele fagocitare - macrofage, monocite, neutrofile și eozinofile pentru a crea ROS. capabil să oxideze virușii și bacteriile. Superoxidul excesiv din NADPH oxidaza suferă dismutarea la H2O2 prin SOD. Mieloperoxidaza din lizozomi transformă apoi H2O2 și ionul de clorură în hipoclorit, care produce spontan cloramine foarte reactive din amine.

Stresul oxidativ și cascadele de semnalizare celulară

Nivelurile fiziologice ale ROS influențează procesele de reglare a celulelor la fel de diverse precum apoptoza, creșterea celulară și chemotaxia.29,30 Multe cascade de semnale sunt sensibile la echilibrul redox și pot fi modulate de ROS și antioxidanți. Esențiale pentru

aceste căi sunt proteine kinaze multiple, ai căror produse de fosforilare sunt adesea alte kinaze sau inhibitori de kinaze. Protein fosfatazele înrudite inversează aceste efecte.

Factori de transcriere. Factorul nuclear-KB (NF-kB) și proteina activatoare-1 (AP-1) ajută la reglarea inflamației și a răspunsului la stresul oxidativ. Factorii se leagă de elementele de răspuns antioxidant (ARE) din regiunile promotoare pentru a induce transcripția citokinelor inflamatorii și a moleculelor de adeziune.

Factorul nuclear-KB. Citokinele proinflamatorii și lipopolizaharidele (LPS) promovează activarea NF-kB. Supreglarea NF-kB poate contribui la stresul oxidativ cronic și la boli, cum ar fi artrita reumatoidă, hipertensiunea și chiar supraponderalitatea și obezitatea.31 În schimb, factorii de transcripție pot stimula apărarea împotriva ROS, în funcție de cascada de semnalizare activată, pentru a crește transcripția glutation-S transferazei (GSH, S-transferaza S.

Factorul nuclear Factor legat de eritroid 2. Factorul nuclear legat de factorul eritroid acționează ca un comutator redox principal pentru a activa proteinele de protecție a celulelor și enzimele de detoxifiere, care includ NADPH:chinonă

reductază, glutamat cistein ligază, GSH S-transferaza, GSH peroxidază (GPx) și tioredoxină. Eliberarea din complexul său citoplasmatic inactiv este dependentă de redox.32

AP-1. Acest factor de transcripție controlează procesele suplimentare care influențează proliferarea celulară și suprimarea apoptozei, inclusiv expresia ciclooxigenazei-2 (COX-2). Ca exemplu de activare a AP-1, factorul de creștere epidermic și factorul de creștere derivat din trombocite se leagă de receptorii lor, activând fosfatidilinozitol kinaza, urmată de activarea Rac (guanozin trifosfatază [GTPaza]), stimulând la rândul său NADPH oxidaza pentru a produce superoxid.33

Protein Kinaze și Protein Fosfataze. Familia kinazei include gruparea protein kinazei C (PKC), care include serin/treonin kinaze care sunt dependente de calciu și fosfolipide; familia protein kinazei activate de mitogen (MAPK) (kinaze reglate de semnal extracelular, kinaze N-terminale Jun [JNK] și kinaze p38); și tirozin protein kinaze. Fosfatazele înrudite își inversează acțiunile. Membrii acestor familii largi pot participa la controlul post-transcripțional datorită domeniilor lor cisteinil sensibile la redox.34 De exemplu, vasocontracția are loc atunci când angiotensina II se leagă de receptorul său și activează PKC, activând la rândul său NADPH oxidaza pentru a produce superoxid, care distruge NO. Ca un alt exemplu, H2O2 din SOD poate oxida fragmentele cisteinil catalitice ale tirozin fosfatazelor, prevenind astfel inactivarea tirozin kinazelor, inclusiv Src, pentru a stimula AP-1.33

Citokine proinflamatorii. Factorii de transcripție pot fi activați de citokinele inflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală-a (TNF-a). Inhibarea activării NF-kB și AP-1 blochează transcripția citokinelor proinflamatorii, inclusiv interleukina (IL)-1Ș, IL-2, IL-4, IL-6 și TNF-a.

Eicosanoide inflamatorii. Cascada de arahidonat prezintă hidroperoxizi proinflamatori și eicosanoizi endoperoxidici: prostaglandine precum PGG2, PGH2 și PGE2 (prin COX); leucotriene; și acid hidroxieicosatetraenoic (prin lipoxigenază). COX-2 poate fi indusă de superoxid, H2O2 și citokine inflamatorii cum ar fi IL-1 și TNF-a. Lipoxigenaza stimulată poate declanșa producția de ROS prin activarea secvențială a GTPazei (Rac), PKC, fosforilarea subunității NOx a NADPH oxidazei, ducând la activarea membranei plasmatice a NADPH oxidazei și în final la sinteza superoxidului.35

Homeostazia calciului. Factorii de transcripție pot fi reglați prin mecanisme de semnalizare a calciului, iar H2O2 poate stimula eliberarea de calciu din mitocondrii.33 H2O2 poate crește canalele de calciu de tip L și afluxul de calciu de către celulele musculare netede vasculare legate de hipertensiune arterială.36

Apoptoza și reglarea ciclului celular. Moartea celulară programată este reglată de căi complexe care implică factori de transcripție; prin urmare, se bazează și pe echilibrul redox celular. Stresul oxidativ declanșează apoptoza în mai multe sisteme model, iar apoptoza poate fi reglată de antioxidanți.37,38 Condițiile variind de la diabet zaharat și insuficiență cardiacă până la infecția cu HIV pot implica apoptoză alterată.39

Reglarea metabolismului xenobiotic, fitochimic și cancerigen. ROS modulează componentele sistemului citocromului P450 pentru a activa potențialii cancerigeni. Enzimele de detoxifiere de faza II (sulfotransferaze, chinona reductază, GSH S-transferaza, uridin difosfat glucuronil transferaza) pot bloca efectele carcinogene și pot modula detoxifierea.40

Specii specifice de oxigen reactiv ca mesageri secundari pentru cascade de semnalizare

Oxid de azot. NO este sintetizat de NOS, iar nivelurile fiziologice de NO reglează procese multiple; astfel, NO produs de izoforma endotelială (eNOS) reglează vasodilatația. În schimb, cantități mari de NO sunt produse în timpul inflamației de către celulele fagocitare de către o izoformă inductibilă (iNOS) ca răspuns la citokinele proinflamatorii.41 NO este implicat în S-nitrozilarea proteinelor prin reacția cu resturile de cisteinil pentru a forma S-nitrotioli, care posedă activitate de vasodilatație și rezistă superoxidului în plasmă. De exemplu, ROS, cum ar fi H2O2, poate inhiba proteina tirozin fosfataza și acțiunile sale în aval prin activarea NOS, cu producție crescută de NO și S-nitrozilarea cisteinilului la situs activ reversibil.42 Nivelurile ridicate de NO induc apoptoza prin stimularea eliberării citocromului c din mitocondrii, activând calea dependentă de AKDK1, kinazei AKDK1, kinazei JCD1 și ciclicei. conducând la caspaze active care declanșează moartea celulelor.43

Peroxid de hidrogen. Sursa primară de H2O2 este superoxidul, produs în mod constitutiv de mitocondrii și NADPH oxidaze. Pentru a controla H2O2, catalaza și peroxidazele degradează în mod specific H2O2, în timp ce SOD limitează superoxidul pentru a reduce acumularea de H2O2. Un nivel ridicat de H2O2 la starea de echilibru,

asociat cu inflamația, crește producția de NF-kB și AP-1. În mecanismele post-transcripționale, H2O2 oxidează fragmentele cisteinil din enzimele de comutare redox. Acest proces activează tirozin kinazele și inhibă fosfatazele înrudite,44 conducând la translocarea factorului nuclear și la creșterea expresiei moleculelor de adeziune, a moleculei de adeziune a celulelor vasculare-1 (VCAM-1) și a moleculei de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1), pentru a promova legarea neutrofilelor. ROS, ca și H2O2, poate oxida GSH peroxidaza, peroxiredoxinele (Prx) și factorii de transcripție inactivi direct prin formarea disulfurilor proteice sau a derivaților acidului sulfenic.45

Roluri de reglementare pentru superoxid și peroxinitrit

Importanța superoxidului în mecanismele de reglare a cascadei este limitată de timpul său scurt de înjumătățire și difuzia limitată. Studiile cu inhibitori SOD sugerează că superoxidul poate media excitația simpatică în creierul iepurelui și poate regla răspunsurile cardiovasculare la stres.46 Unii autori propun că peroxinitritul participă la mecanismele de control.47 La concentrație scăzută in vitro, peroxinitritul poate modula căile de semnalizare prin nitrarea reziduurilor de tirozină din enzimele țintă, cum ar fi tirozin kina. Inhibarea semnalizării dependente de fosfotirozină pentru a bloca producția de molecule de adeziune celulară sugerează un rol în modularea transducției semnalului. Mai mult, peroxinitritul poate promova fosforilarea (activarea) tirozinei în diferite tipuri de celule, de exemplu, prin activarea MAPK-urilor sau prin inhibarea fosfotirozin fosfatazelor. Această suprareglare poate fi tranzitorie și reversibilă și poate fi realizată la concentrații relativ scăzute de peroxinitrit in vitro.48

Evaluarea de laborator a stresului oxidativ

Metodele utilizate în prezent măsoară o mică parte din potențialii produși de oxidare, având în vedere gama largă de ROS și posibilele ținte celulare. Acești markeri includ produse urinare și/sau plasmatice ale peroxidării lipidelor, cum ar fi izoprostanii F2,49 și aldehide, cum ar fi malondialdehida din fragmentarea lipidelor; Produse de degradare a proteinelor ca carbonili proteici și aducti nitrosilati; și produse de oxidare a purinelor, cum ar fi

oxo-2-deoxiguanozina.19,50,51 Inflamația și stresul oxidativ sunt legate mecanic. Proteina C reactivă servește ca marker pentru inflamația sistemică, precum și pentru disfuncția hepatică52 și poate fi redusă prin suplimentarea cu antioxidanti.53 Gammaglutamiltransferaza (y-glutamiltranspeptidaza [GTT]) este legată de starea redox și de echilibrul GSH/GSH oxidat (GSSH), prin urmare promovează producția de GSH. GTT poate fi util în evaluarea stresului oxidativ asociat cu diabetul de tip 2, sindromul metabolic54 și boala Alzheimer,55 în plus față de boala coronariană și accidentul vascular cerebral.56 Testul capacității de reducere a ionilor ferici (FRAP) a fost utilizat pentru a corela capacitatea antioxidantă totală (TAC) a serului cu factorii de risc metabolici. Ingestia de alimente cu valori ridicate de TAC a redus markerii inflamației sistemice și a disfuncției hepatice.52,57.

P ANTIOXIDANTI

Antioxidanții inhibă oxidarea moleculelor țintă de către radicali și ROS.58 Există o aparentă „ordonare de ciocolată" între antioxidanți; unii sunt mai ușor oxidați decât alții și vor fi consumați rapid dacă nu sunt completați sau reciclați.59 Anumiți antioxidanți sunt inhibitori preventivi care blochează inițierea atacului radicalilor liberi. Inhibitorii preventivi includ enzime defensive precum catalaza, SOD și peroxidazele (GPx), precum și compuși cu greutate moleculară mică, inclusiv GSH redus. Betacarotenul, agenții de chelare precum acizii organici și polifenolii vegetali reprezintă antioxidanți preventivi atunci când stinge oxigenul singlet sau sechestrează catalizatorii ioni metalici. Antioxidanții pot funcționa ca rupturi de lanț, care transformă radicalii liberi în produse stabili și blochează astfel reacțiile în lanț ale radicalilor liberi. Vitamina E și acidul ascorbic sunt antioxidanți care rup lanțul.

Evaluarea de laborator a activității antioxidante

Studiile despre ROS și stingerea radicalilor de către antioxidanți folosesc frecvent puncte de timp unice (testele punctului final). O abordare mai fiabilă evaluează IC50, concentrația de antioxidant producând o inhibare de 50% a unui oxidant sau radical dat. De asemenea, este important să se compare activitățile antioxidante în mai multe sisteme de testare. Studiile au arătat că oligomerii procianidolici (PCO) găsiți în numeroase alimente și utilizați în suplimente (de exemplu, coajă de pin și extract de sâmburi de struguri) stinge eficient radicalii difenil picrhidrazil60.

Capacitatea de absorbție a radicalilor de oxigen (ORAC) este adesea folosită pentru a compara activitatea antioxidantă a alimentelor și a amestecurilor complexe. Acest test măsoară degradarea fluorescenței (posibil de la radicalii peroxil), iar rezultatele sunt exprimate ca „echivalenți trolox."62 Valorile ORAC pentru alimente au fost publicate de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA).63 În plus, testul FRAP este uneori utilizat. Această metodă evaluează reducerea ferică la feroasă pentru a evalua TAC. Conținutul de TAC a peste 3000 de alimente și suplimente a fost publicat.64 Pentru a stabili funcționalitatea celulelor, studiile preliminare au explorat fezabilitatea măsurării protecției antioxidante a eritrocitelor și a activității chimioatractante a polimorfilor după suplimentarea orală.65 Activitatea celulară antioxidantă (CAA), măsurată prin capacitatea de a stinge radicalul peroxil indus de fluoresceină, într-o cultură de fluorescentă celulară indusă de sonde de fluorescentă. dezvoltat pentru a ține cont de actualizarea și metabolismul antioxidanților.66 Este de remarcat faptul că valorile CAA ale flavonoidelor nu se corelează cu valorile ORAC.

Enzimele ca antioxidanti

Superoxid dismutază: rol antioxidant pentru mangan, cupru și zinc

SOD-urile convertesc rapid superoxidul în H2O2. Enzima mitocondrială (SOD2) necesită mangan, în timp ce enzimele citoplasmatice (SOD1) și extracelulare (SOD3) necesită atât cupru, cât și zinc. SOD2 este indusă în timpul inflamației acute67, în timp ce SOD3 în pereții vaselor joacă un rol major în reglarea ROS vasculară. Șoarecii care nu au SOD1 dezvoltă patologii legate de ROS cu durată de viață redusă. SOD poate fi eficient în tratarea colitei

ulcerative experimentale.69 Sugarii prematuri cu risc ridicat tratați cu SOD1 uman recombinant profilactic au avut leziuni pulmonare precoce reduse la 1 an.70 Dovezile preliminare sugerează că SOD poate reduce daunele radicalilor liberi la nivelul pielii după tratamentul cu radiații pentru cancerul de sân.71

Mai multe linii de dovezi sugerează o implicare a SOD în anomalii neurologice. Mutațiile genei SOD1 reprezintă 20% dintre pacienții cu o formă dominantă familială de scleroză laterală amiotrofică, deși mecanismul este necunoscut.72 Supraexprimarea SOD2 într-un model de șoarece al bolii Alzheimer s-a demonstrat că reduce superoxidul cerebral și previne pierderile de memorie.73

Catalaza

Această enzimă dependentă de fier transformă H2O2 în oxigen diatomic extrem de eficient. Apare pe scară largă în celule și este o componentă a peroxizomilor. Studiile la animale cu catalază, de obicei în combinație cu SOD, sugerează protecție împotriva leziunilor ischemice ale plămânului,74 leziuni intestinale ROS,75 și radiații.76 Examinarea arterelor coronare aterosclerotice umane a arătat că enzimele antioxidante vasculare, inclusiv catalaza, au fost crescute selectiv în celulele musculare netede și macrofagele în leziunile aterosclerotice, contrastul catalazei. au fost normale din punct de vedere fenotipic, posibil datorită captarii eficiente de către peroxidaze.78

Familia peroxidazei

Glutation Peroxidazele: rol antioxidant pentru seleniu. GPxs reduc H2O2, precum și peroxizii lipidici în prezența GSH redus. Spre deosebire de catalază și SOD, GPxs necesită selenocisteină. GPx-urile există ca mai multe izoforme. GPx1 este o izoformă citoplasmatică care preferă H2O2 ca substrat. GPx4 are o mare afinitate pentru hidroperoxizii lipidici, reducând peroxizii lipidici membranari la alcooli de acizi grași netoxici.79 Enzimele antioxidante, inclusiv peroxidaza GSH extracelulară, sunt induse de stresul oxidativ asociat cu bolile pulmonare.80 Soarecii lipsiți de GPx1 au o durată de viață normală; cu toate acestea, ei dezvoltă cataracte precoce. În contrast, șoarecii knockout GPx4 nu supraviețuiesc dezvoltării embrionare timpurii.81 În mod curios, nivelurile reduse de GPx4 pot crește durata de viață a șoarecelui.82

Peroxiredoxină. Acest grup de șase tiol peroxidaze reduce H2O2, peroxidul lipidic și peroxinitrit prin intermediul unui situs activ cisteinil, -SH. Izoforma PrxII este una dintre cele mai abundente proteine din eritrocite. Prxs controlează nivelurile intracelulare de H2O2 pentru a regla semnalizarea celulară în diferite tipuri de celule. Șoarecii care nu au PrxI sau PrxII dezvoltă anemie hemolitică severă și sunt predispuși la cancer din cauza H2O2 crescută. Șoarecii knockout Prx1 prezintă leziuni aterosclerotice din cauza disfuncției celulelor endoteliale.83 NO poate proteja macrofagele împotriva stresului oxidativ și nitrozativ prin inducerea Prx.84

Proteine de depozitare și transport

Feritină, transferină și ceruloplasmină. Ionii liberi de fier și cupru catalizează conversia H2O2 în radicali hidroxil; prin urmare, proteinele care leagă acești ioni ajută la protejarea țesuturilor împotriva ROS. Fierul stocat în feritină nu participă la generarea de radicali liberi. În circumstanțe normale, puțin fier nelegat este prezent în celule. Cu toate acestea, în cazul inflamației cronice, fierul nelegat poate fi eliberat din feritină, prezentând un pericol potențial. Boala de depozitare a fierului este legată de deteriorarea oxidativă. Transferrina (care are o mare afinitate pentru fier) și ceruloplasmina (care leagă cuprul) pot fi considerate parte a apărării antioxidante.85

Metalotioneina. Această proteină bogată în cisteină leagă multe metale. Este indusă de citokine, metale toxice și stres oxidativ. Generatoarele ROS specifice mitocondriale pot crește producția de metalotioneină în ficat de 3,7 până la 11,8 ori la șoareci, mult mai mult decât peroxidaza SOD sau GSH.86 În mod similar, hepatotoxicitatea acută indusă de etanol și stresul oxidativ asociat au fost reduse la șoarecii care au fost manipulați genetic pentru a supraexprima metalotionina de tip sălbatic.

Selenoproteina P. Aproape 60% din seleniul plasmatic este reprezentat de selenoproteina P, care transportă seleniul către țesuturi. In vitro, selenoproteina P protejează împotriva daunelor induse de peroxinitrit și reduce hidroperoxizii fosfolipidici.88

Reglementarea redox: sistemul glutationului

Glutation. Acest agent sulfhidril reducător este o tripeptidă care conține cisteină care apare în concentrații milimolare în majoritatea celulelor, unde acționează ca un agent de detoxifiere, ajută la transportul aminoacizilor și stinge radicalii liberi, în plus față de reglarea mediului redox intern al celulelor. Împreună cu ascorbatul, GSH participă la regenerarea vitaminei E, care subliniază cooperarea antioxidanților. GSH redus reacționează direct cu oxigenul singlet, radicalii hidroxil și radicalii superoxid pentru a forma glutation oxidat (GSSG). Odată cu îmbătrânirea, există o scădere generală a nivelurilor de GSH, iar nivelurile scăzute de GSH sunt asociate cu o varietate de afecțiuni cronice, cum ar fi diabetul, degenerescența maculară legată de vârstă, tulburările gastrointestinale și bolile neurodegenerative.89

GSH reductaza reduce GSSG cu NADPH, legând reglarea tiolului de un metabolism robust al glucozei. GSH reductaza ajută la menținerea unui raport ridicat GSH/GSSG. Stresul oxidativ reduce acest raport, activează factorii de transcripție și crește producția de IL-1 și TNF.90 NADPH și GSH sunt cofactori pentru alte reductaze care ajută la regenerarea tocoferolului și ascorbatului, demonstrând principiul că echilibrul metabolic global este o condiție prealabilă pentru o apărare antioxidantă adecvată.

GSH S-transferaza adaugă GSH la substanțele potențial toxice și este considerată o componentă a enzimelor de detoxifiere de faza II, deși funcționează și în sinteza prostaglandinelor și leucotrienelor. Ca și peroxidazele GSH și Prxs, GSH S-transferaza necesită o cantitate amplă de GSH redus.

Reglementarea redox: sistemul tioredoxinei: rol antioxidant pentru seleniu

Tioredoxina (TRX) este o proteină sulfhidril mică care acționează ca un agent reducător pentru Prxs și ribonucleotid reductază, iar TRX promovează, de asemenea, activarea mai multor factori de transcripție.91 TRX reductaza este o enzimă care conține selenocisteină care catalizează în mod specific reducerea TRX. Împreună, TRX și TRX reductaza reprezintă un sistem endogen de reglare redox cu roluri multiple în semnalizarea intracelulară și rezistența la stresul oxidativ. Astfel, tioredoxina activează kinaza-1 care reglează semnalul apoptozei. Reduce factorul redox-1 (REF-1), care apoi reduce factorii de transcripție oxidați (inactivi), cum ar fi NF-kB și Nref-2. Endonucleaza apurinică/apirimidinică 1 (APE-1), o enzimă de reparare a ADN-ului dublă funcțională care poate reduce și factorii de transcripție (cum ar fi AP-1 și p53) este regenerată de tioredoxină, legând repararea ADN-ului de echilibrul redox celular.92

Enzime antioxidante ca răspuns la stresul oxidativ

Nivelurile enzimelor antioxidante tind să scadă odată cu afecțiunile legate de vârstă.93,94 În schimb, mai multe enzime antioxidante sunt adesea induse în timpul stresului oxidativ. În arterele coronare aterosclerotice umane, catalaza, peroxidaza GSH și SOD au fost suprareglate în leziunile aterosclerotice, posibil ca rezultat al stresului oxidativ.77 Aceste enzime fac parte dintr-o baterie de proteine reglate de gene defensive. Factorii de transcripție nucleari, cum ar fi Nfr2, pot fi priviți ca un sistem de detectare celulară pentru stresul oxidativ și electrofil, care răspunde în 15 minute după expunerea la un factor de stres.95 Transactivarea ARE este reglată de echilibrul redox, în care factorul nuclear Nrf2 migrează către nucleu ca răspuns la ROS, unde activează genele antioxidante responsabile de enzimele Px-6, GPSH, o baterie antioxidantă, o baterie. transferaza, TRX, precum si enzimele de detoxifiere de faza II.32

Micronutrienții ca antioxidanti

Vitamina C

Acidul ascorbic poate reacționa cu o gamă largă de ROS, inclusiv superoxid, oxigen singlet, hipoclorit și radicali sulf.96 Acidul ascorbic este un antioxidant eficient de rupere a lanțului în plasma umană,97 unde protejează lipidele și membranele prin eliminarea radicalilor peroxil și hidroxil. probabil o subestimare. Femeile tinere sănătoase pot necesita cel puțin 400 mg/zi de acid ascorbic conform studiilor de saturație a țesuturilor.99 Vitamina C poate reduce toxicitatea metalelor grele.100 Dehidroascorbatul este redus înapoi la ascorbat prin GSH și NADPH. La modelele animale, nivelurile ridicate de ascorbat au compensat producția scăzută de GSH și invers. O combinație de ascorbat cu vitamina E este posibil mai eficientă decât ascorbatul singur pentru adulții în vârstă.101 Acidul ascorbic funcționează cu GSH și acidul lipoic pentru a regenera a-tocoferol.

Boli Cardiovasculare. Studiile observaționale sugerează că acidul ascorbic are, în cel mai bun caz, efecte modeste asupra riscului de boală coronariană. Deși o meta-analiză nu a găsit niciun beneficiu cu suplimentarea cu vitamina C asupra riscului de

supraviețuire și boli cardiovasculare (CVD),102 alții au raportat beneficii cu un supliment ridicat de vitamina C103. mortalitatea.105 Studiul Physicians' II a constatat că suplimentarea cu vitamina C la 500 mg/zi nu a fost cardioprotectoră pentru bărbații de vârstă mijlocie.106

Hipertensiune arterială. La femeile tinere sănătoase, un nivel mai mare de vitamina C plasmatică a fost asociat cu scăderea tensiunii arteriale.107 Un studiu controlat randomizat de hipertensivi suplimentați cu acid ascorbic 500 mg/zi a constatat o scădere semnificativă a tensiunii arteriale doar în prima lună de tratament, sugerând un beneficiu pe termen scurt.108

Cancer. Aportul ridicat de acid ascorbic a fost asociat cu un risc redus de cancer de cavitate bucală și esofag,109 ovare,110 stomac,111 și colon. Cu toate acestea, analiza grupată a opt studii prospective a constatat că aportul de vitamina C nu are legătură cu cancerul pulmonar.112 Tratamentul medicilor de sex masculin cu vârsta egală sau mai mare de 50 de ani cu 500 mg acid ascorbic pe zi, timp de 8 ani, nu a găsit niciun risc redus de cancer de prostată sau cancer total. administrare intraperitoneală) a acționat ca un agent antitumoral la animale și la oameni printr-un mecanism prooxidant. Un mecanism plauzibil implică reducerea cu ascorbat a metalelor de tranziție (cuprice la cupros, ferice la feroase), care reacționează cu oxigenul, dând superoxid și H2O2, la care celulele tumorale sunt susceptibile.114

Neurodegenerare. Studiul de la Rotterdam a sugerat că un aport ridicat de acid ascorbic și vitamina E a fost asociat cu un risc redus de apariție a bolii Alzheimer, în special în rândul fumătorilor de țigări.115 Deși ascorbatul în plasmă sau lichidul cefalorahidian la 32 de pacienți cu boala Alzheimer nu s-a corelat cu declinul cognitiv pe parcursul unui an, raportul dintre lichidul cefalorahidian și corbat posibil a crescut ca fiind asociat cu impodobirea și lichidul cefalorahidian. capacitatea creierului de a concentra nutrienții neuroprotectori.116

Cataractă. Deși unele investigații au raportat riscul apariției cataractei și leziunilor retinei cu statutul scăzut de vitamina C, un studiu prospectiv care a folosit 500 mg de vitamina C, 400 UI de vitamina E și 15 mg de Ș-caroten nu a găsit niciun efect asupra dezvoltării sau progresiei cataractei.117

Diabet. Un studiu prospectiv de 12 ani asupra participanților nediabetici în cadrul Studiului European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk Study a remarcat că cei cu cel mai mare 20% din vitamina C plasmatică aveau un risc cu 62% mai mic de a dezvolta diabet de tip 2, comparativ cu cei cu cel mai mic 20%118.

Vitamina C: un modificator al răspunsului celular? Vitamina C a fost capabilă să mărească eficiența generării de celule stem pluripotente de șoarece și umane din celulele somatice, în parte prin atenuarea senescenței celulare.119 În alte cercetări, expresia a cinci grupe de proteine funcționale legate de semnalizare, apoptoză și transcripție activată, printre altele, a fost detectată în celulele T tratate cu vitamina

C.120. de situații, cum ar fi atenuarea detoxifierii citocromului P450 sau nivelurile plasmatice ale proteinei C reactive.

Vitamina E (tocoferoli)

Vitamina E se referă la patru tocoferoli (a, Ş, y, 8) și tocotrienoli (a, Ş, y, 8) care posedă un lanț lateral izoprenoid nesaturat. Vitamina E reprezintă un antioxidant primar de rupere a lanțului de lipide, lipoproteine și membrane, unde acționează ca un captator de radicali peroxil, creând un radical tocoferil. Acest radical se va descompune dacă nu este convertit înapoi în tocoferol de către acid ascorbic, GSH și coenzima Q10 (CoQ10), ilustrând faptul că apărarea antioxidantă se completează reciproc.97,121 Vitamina E poate exacerba hipertensiunea la persoanele susceptibile. Nivelurile ridicate pot antagoniza alte vitamine solubile în grăsimi, scăzând astfel mineralizarea osoasă. Această vitamină poate fi contraindicată la pacienții care primesc anticoagulante sau la cei cu deficit de vitamina K.

Suplimentele de vitamina E încorporează adesea a-tocoferol sintetic, un amestec de izomeri D și L, dar numai forma D (RRR-a-tocoferol) este activă în organism. A-tocoferolul esterificat este considerabil mai stabil decât tocoferolul neesterificat, iar suplimentele folosesc adesea esteri ai vitaminei E, care sunt ușor hidrolizați și absorbiți. Ca și în cazul altor vitamine liposolubile, suplimentarea este prudentă la pacienții cu sindroame de malabsorbție.

Imunitate. Suplimentarea persoanelor vârstnice sănătoase (care consumă o dietă tipică) cu 60 până la 800 mg de vitamina E a îmbunătățit mai multe aspecte ale imunității mediate celular în decurs de 6 până la 12 luni.122 În alte cercetări, ingestia a 268 mg/zi de vitamina E naturală timp de 8 luni a redus semnificativ imunoglobulina serică la majoritatea pacienților cu dermatită atopică2, cu leziuni aparente3.

Boli Cardiovasculare. Ipotetic, oxidarea lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) și a altor lipoproteine poate iniția ateroscleroza. Creșterea aportului alimentar de vitamina E de peste 20 de ori mai mult decât aportul obișnuit într-o dietă de tip occidental a fost sugerată pentru a reduce riscul de boli de inimă și manifestările sale, cum ar fi infarctul miocardic, în rândul populațiilor cu risc scăzut.

Doar 5 din 12 studii clinice privind antioxidanții de vitamine și BCV au raportat o reducere a deceselor cardiovasculare și a infarctului miocardic nefatal. Acestea includ Studiul Cambridge Heart and Antioxidant Study (CHAOS), Studiul asupra sănătății femeilor (risc redus de moarte subită din cauza BCV) și studiul Prevenirea secundară cu antioxidanti a BCV în boala renală în stadiu terminal (SPACE) al pacienților cu hemodializă, care prezentau un risc ridicat de stres oxidativ. Rezultatele inconsecvente cu vitamina E pot reflecta variabile combinate, inclusiv heterogenitatea factorilor de risc pentru boala coronariană, tratamentul pentru cursul tardiv al bolii versus tratamentul pentru stresul oxidativ cu debut precoce126 și diferențele genotipice între subgrupuri, de exemplu, genotipul haptoglobinei 2-2 la pacienții cu diabet de tip 2.127 În general, este nerealist ca dozarea antioxidantă să înlocuiască unul sau doi antioxidanti. factori care sprijină interconectarea căilor de reglementare în reducerea riscurilor de boli cronice degenerative.

Boala Neurodegenerativa. Potrivit studiului de la Rotterdam, un aport ridicat de vitamina E și vitamina C a fost asociat cu un risc redus de apariție a bolii Alzheimer.115 Într-un studiu controlat de pacienți cu boala Alzheimer moderat severă, a-tocoferolul administrat la un nivel zilnic de 2000 UI a întârziat apariția demenței severe sau a decesului în comparație cu pacienții de control cu control cognitiv128. afectarea a constatat că tratamentul cu 2000 UI de vitamina E nu a reușit să încetinească declinul mental.129

Cancer. Efectele suplimentării cu antioxidanți depind adesea de starea nutrițională a subiectului. Studiile clinice cu vitamina E ilustrează acest principiu. Studiul Shanghai Breast Cancer Study a observat o reducere cu 20% a riscului de cancer de sân prin suplimentarea cu vitamina E în rândul femeilor cu un aport alimentar scăzut.130 Trialul Linxian General Population Nutrition Intervention Trial, care a inclus adulți cu deficit de mai mulți micronutrienți, a examinat efectele a 50 mcg/zi de seleniu, 30 mg/zi de vitamina E/zi și Ș1-caroten. Suplimentarea a dus la scăderea mortalității de orice cauză, inclusiv a riscului general de cancer.131 În schimb, studiile americane despre vitamina E privind ratele de cancer au raportat rezultate negative pentru cancerul de sân, cancerul endometrial133, cancerul pulmonar (analiza combinată a opt studii)134 sau incidența cancerului și mortalitatea prin cancer. Studiul II al bărbaților în vârstă de cincizeci de ani sau mai mult nu a găsit nicio reducere a riscului cu suplimentarea cu vitamina E la 400 UI după opt ani.113 Suplimentarea bărbaților cu 400 UI pe zi pe zi pentru bărbați cu 400 UI pe zi a crescut riscul de cancer de prostată cu 17%. Bărbații care au luat vitamina E împreună cu selenometionină (200 mcg pe zi) nu au avut un risc mai mare decât cei care au luat un placebo.136 Variabilele de asociere în astfel de studii au inclus statusul vitaminei D, acizilor grași W-6 și y-tocoferol, statusul testosteronului, în plus față de polimorfismele pentru proteina asociată a-tocoferol.137.

Diabet. Dacă a-tocoferolul poate beneficia diabetul nu a fost stabilit prin studii clinice bine controlate. Tratamentul pacienților vârstnici cu reglare afectată a glucozei cu a-tocoferol 1000 UI și vitamina C 1000 mg/zi a redus markerii stresului oxidativ și ai inflamației, îmbunătățind în același timp sensibilitatea la insulină.138

Gamma-tocoferol. Deși dieta tipică din SUA furnizează de două ori mai mult y-tocoferol decât forma a sau tocotrienolii, a-tocoferol predomină în organism, datorită selecției de către proteina de transfer hepatică a tocoferolului. Gamma-tocoferolul este, de asemenea, degradat rapid. Acesta blochează selectiv speciile reactive de azot și completează acțiunile antioxidante ale a-tocoferolului.139 Gammatocoferolul poate proteja celulele Ș pancreatice împotriva inhibării NO in vitro.140 Suplimentarea la șoareci cu un amestec de a- și Y-tocoferol (nu numai a-tocoferol) a redus modificările transcripționale legate de vârstă utilizând modificările transcripționale din clinica Y-141. limitată. Pacienții cu sindrom metabolic tratați cu Y-tocoferol 800 mg și a-tocoferol 800 mg/zi timp de 6 săptămâni au avut markeri semnificativ scăzuti de

inflamație și stres oxidativ (proteină C reactivă de mare sensibilitate și nitrotirozină) comparativ cu placebo. cancer.143

Tocotrienoli. Distribuțiile tisulare ale tocotrienolilor și tocoferolilor diferă, ceea ce poate indica mecanismele selective în diferite țesuturi.144 Tocotrienolii pot induce apoptoza în cancerul de prostată și celulele cancerului de sân.145 Tocotrienolii pot suprima markerii inflamatori, cum ar fi IL-6, TNF-a4 și studiile clinice NO, sunt stimulate de studiile lor macrofatice și macrofatice. copilărie. Subiecții hipercolesterolemici tratați zilnic cu amestecuri de tocotrienoli timp de 28 de zile nu au prezentat îmbunătățiri ale concentrațiilor serice ale lipidelor sau glucozei sau peroxidării lipidelor (8-izo-prostaglandine urinare F2a).147 În schimb, tratamentul adulților sănătoși cu tocotrienoli 160 mg/zi a rezultat în mod aleatoriu dublu la 6 luni ale ADN-ului, în conformitate cu protocolul randomizat de 6 luni. daune.148

Vitamina E: un modificator specific al răspunsului celular? Mai multe studii sugerează că administrarea de vitamina E poate crește expresia genelor legate de rapoartele Th1/Th2 la șoarecii mai în vârstă. pare să reflecte polimorfisme în genele citokinelor.151 Cu toate acestea, astfel de observații reflectă starea redox alterată a celulelor și țesuturilor. Deoarece alți antioxidanți produc efecte similare cu a-tocoferolul, unii autori susțin că vitamina E protejează domeniile membranare și căile acizilor grași polinesaturați de ROS ca mecanism de acțiune de bază, mai degrabă decât implicarea în acțiuni specifice de semnalizare.152

Carotenoide

Acești pigmenți vegetali sunt împărțiți în mod convenabil în caroteni și xantofile (caroteni oxigenați). Cel mai cunoscut carotenoid, Ș-carotenul, reprezintă doar 25% până la 33% din carotenoizii plasmatici. În general, carotenoizii sunt antioxidanți versatili. Beta-carotenul este eficient în special la tensiunea scăzută a oxigenului, așa cum se găsește în țesuturi.153 Nivelurile crescute de carotenoizi au fost asociate cu scăderea oxidării LDL.154 Ele pot stinge ROS produse în timpul inflamației și pot modula nivelurile de prostaglandine și leucotriene proinflamatorii.155,156.

Cancerul pulmonar. Deși studiile retrospective au sugerat o corelație inversă, analiza rezultatelor grupate din șase studii prospective de cohortă nu a găsit nicio relație între Ș-carotenul alimentar și reducerea riscului de cancer pulmonar.157 O revizuire sistematică recentă a studiilor prospective a concluzionat că aportul alimentar de carotenoizi totale nu a redus semnificativ riscul de cancer pulmonar. Cele două studii (Alpha-Tocopherol, beta-caroten Cancer Prevention Trial și beta-caroten and Retinol Efficacy Trial) au raportat un risc crescut de cancer pulmonar la grupurile cu risc crescut suplimentate cu Ș-caroten. În schimb, Studiul de sănătate a medicilor (doar 11% fumători) nu a găsit niciun efect cu suplimentele cu Ș-caroten.

Cancer de prostată. O meta-analiză a 11 studii caz-control și 10 studii prospective a constatat că cel mai mare aport de licopen sau roșii a reprezentat o reducere cu 11%

până la 19% a riscului de cancer de prostată.159 Aportul alimentar de licopen nu a fost legat de riscul de cancer de prostată într-un studiu prospectiv mai recent, de amploare143.

Cancer mamar. Relația inversă dintre consumul de fructe și legume bogate în carotenoizi pentru riscul de cancer de sân a fost cea mai puternică în rândul femeilor aflate în premenopauză.160 Pentru femeile care au fost fumătoare și nu au folosit suplimente, aportul alimentar de a-caroten și Ș-caroten a fost invers asociat cu riscul de cancer de sân. cancer.

Boli Cardiovasculare. Deși mai multe studii prospective au constatat că alimentele bogate în carotenoizi se corelează cu un risc redus de BCV, altele nu.103 Patru RCT nu au găsit niciun efect al Ș-carotenului oral, variind de la 20 la 50 mg/zi, în prevenirea BCV.

Degenerescenta maculara adulta. Xantofilele luteina și zeaxantina sunt singurele carotenoide din retină și maculă, unde filtrează lumina albastră. Studiile transversale și retrospective de caz-control au sugerat că consumul crescut de carotenoizi, în special luteină și zeaxantină, se corelează cu un risc mai scăzut de degenerescență maculară avansată, legată de vârstă.162 Persoanele cu risc intermediar de degenerescență maculară adultă (AMD) sau cu DMLA avansată într-un ochi ar trebui să ia în considerare utilizarea unei combinații de vitamina C-cartenă și zinc, recomandată de vitamina C, E și vitamina C, Ș, și vitamina E, recomandată de Ș. Studiu privind bolile oculare legate de vârstă (AREDS). Un studiu clinic pe scară largă cu luteină, zeaxantina și acizi grași ro-3 este în desfășurare (AREDS-2).163

Carotenoizi: Modificatori ai răspunsului celular?

Interpretarea efectelor Ș-carotenului și a altor carotenoide de provitamina A este complicată de formarea lor potențială de retinoizi, care sunt specii reglatoare bine-cunoscute. Deși sunt antioxidanți eficienți, carotenoizii non-provitamina A (licopen, luteină, cantaxantina și astaxantina) nu prezintă această complicație. O mare parte din activitatea licopenului este legată de acțiunile sale antioxidante; totuși, metaboliții săi ar putea oferi efecte de reglare.164 Carotenoizii non-provitamina A pot afecta celulele canceroase prin creșterea apoptozei, scăderea progresiei ciclului celular sau scăderea producției de citokine. Alternativ, inhibarea de către licopen a proliferării celulelor canceroase poate implica o comunicare intercelulară mediată de joncțiunea intercelulară crescută.165.

Coenzima Q10 (Ubichinona)

Ubichinonele conțin lanțuri laterale cu unități de izopren, iar forma predominantă la om este ubichinona 10 (CoQ10). Funcționează ca un purtător de electroni esențial în producția mitocondrială de ATP. Fiind singurul antioxidant lipofil sintetizat în organism, CoQ10 stabilizează, de asemenea, membranele și funcționează ca un antioxidant important care poate recicla a-tocoferol.166 Ubiquinolul, forma redusă a CoQ10, protejează LDL împotriva peroxidării lipidelor.167 Sinteza CoQ10 necesită vitaminele B2, B6 și B12, B6, poate să nu

fie optime în sinteza de vitamine B12, B6 și B12, și poate să nu fie optimă în sinteză. aportul acestor vitamine importante.

Imunitate. CoQ10 poate îmbunătăți sistemul imunitar. Suplimentarea voluntarilor sănătoși cu CoQ10 3 mg/kg pe zi timp de 12 săptămâni s-a dovedit a crește nivelul de celule albe și a scădea deteriorarea ADN-ului limfocitelor.168

Boli Cardiovasculare. Într-un model de șoarece pentru ateroscleroză, doze mari de CoQ10 au redus formarea plăcii.169 Într-un studiu clinic randomizat al pacienților cu risc de BCV, un tratament de 6 luni cu o combinație de vitamine C și E, CoQ10 și seleniu a crescut elasticitatea arterială, a scăzut hemoglobina glicozilată și a crescut creșterea lipoproteinelor de înaltă densitate în tratamentul colesterolului de control, comparativ cu tratamentul cu colesterolul de control convențional. insuficienta cardiaca congestiva. Studiile care au utilizat doze cuprinse între 100 și 200 mg/zi timp de până la 3 luni au raportat îmbunătățiri minore.171 Medicamente precum ["-blocante și inhibitori ai 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimei A reductazei scad nivelurile serice de CoQ10.172 Cu toate acestea, necesitatea suplimentării CoQ10 rămâne incertă în aceste situații. O meta-analiză a 12 studii clinice cu diferite protocoale a sugerat o reducere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice crescute în rândul pacienților hipertensivi suplimentați cu CoQ10.173 Sunt necesare studii mari, bine controlate, ale CoQ10. Rezultatele unui RCT multinațional al pacienților cu insuficiență cardiacă (New York Heart Association Clasele III și IV) care primesc terapie standard și 300 mg de CoQ10 zilnic pot fi așteptate în viitorul apropiat.174

Tiolii ca antioxidanti

Acid alfa-lipoic

Ca coenzimă a piruvat dehidrogenazei și a-cetoglurat dehidrogenazei, acidul a-lipoic (ALA) este necesar în catabolismul mitocondrial al carbohidraților și acizilor grași. ALA elimină, de asemenea, radicalii hidroxil, peroxinitrit, superoxid și radicalii peroxil și poate regenera antioxidanții endogeni, inclusiv acidul ascorbic și GSH.

Diabet. Meta-analiza a patru RCT cu ALA intravenos a indicat o îmbunătățire semnificativă a neuropatiei diabetice.175 Dacă suplimentarea orală cu ALA oferă beneficii este mai puțin clar. Cel mai înalt nivel de țesut care poate fi atins din doze orale este mai puțin de 10% din alți antioxidanți intracelulari, cum ar fi GSH.176 Folosind un model de diabet la șobolani, cercetătorii au arătat că tratamentul intraperitoneal cu ALA pe o lună a înrăutățit echilibrul energetic și a crescut acumularea de grăsime.177

Îmbătrânire - Studiile pe animale au sugerat că ALA și/sau acetil-L-carnitină în doze mari pot îmbunătăți funcția creierului,178 reduce peroxidarea lipidelor cerebrale și crește activitățile enzimelor antioxidante ale creierului în creierul șobolanilor în vârstă,179 în special în hipocamp. biogeneza, dar a avut și o pierdere crescută a masei corporale slabe.181 Nu este clar că aceste rezultate pot fi extrapolate clinic.

Boli Cardiovasculare. Hrănirea cu doze mari de ALA a redus, de asemenea, producția de oxidant miocardic la nivelurile observate la șobolanii tineri sănătoși.182 Suplimentarea de ALA a fost utilizată în modelele de șoarece de reperfuzie de ischemie și ateroscleroză, unde a încetinit formarea leziunilor aterosclerotice.183 Într-un model de diabet zaharat la șobolan, ALA intraperitoneal a redus expresia MSOD și apoptoza cardiacă sporită, activitatea MSOD și creșterea apoptozei cardiace. niveluri.184

Obezitatea. Datele preliminare sunt sugestive. Un studiu pe 1127 de subiecți obezi și preobezi suplimentați timp de 4 luni cu ALA 800 mg/zi a raportat o reducere semnificativă a greutății, tensiunii arteriale, indicelui de masă corporală și circumferinței abdominale.185

Boala Neurologică. Rezultatele clinice sunt preliminare. Pacienții cu diferite stadii ale bolii Alzheimer cărora li s-au administrat 600 mg/zi de ALA timp de 48 de luni au prezentat o progresie încetinită a bolii la pacienții cu demență ușoară, nu moderată.186

Acid alfa-lipoic: un modificator al răspunsului celular? ALA poate induce mai multe enzime antioxidante și tiol-protectoare de faza 2, inclusiv enzimele necesare pentru sinteza GSH. S-a constatat că șobolanii bătrâni tratați cu ALA intraperitoneal au o activitate crescută a y-glutamilcisteinei ligazei (GGL), reflectând legarea indusă a Nrf2 la ARE și nivelurile transcripționale crescute ale subunităților GGL, inversând astfel pierderile legate de vârstă.

N-acetilcisteină și glutation

Sinteza GSH este reglată parțial de disponibilitatea cisteinei. Ca supliment, ^-acetilcisteina este un precursor eficient pentru GSH. Este deacetilat în intestin pentru a elibera cisteina, iar suplimentarea orală poate crește eficient GSH189 intracelular în sistemele model și la indivizii sănătoși. printr-un sistem de transport GSH.192

Stresul oxidativ. Suplimentarea bărbaților sănătoși și antrenați cu ^-acetilcisteină 1800 mg/zi timp de 3 zile înainte de exercițiul de rezistență exhaustiv a crescut semnificativ tiolii plasmatici și TAC și a redus peroxidarea lipidelor și oxidarea proteinelor.193. LDL, proteina C-reactivă, VCAM și oxidarea proteinelor (tirozină plasmatică), sugerând o funcție endotelială îmbunătățită împreună cu stresul oxidativ redus.194

Minerale și stresul oxidativ

Magneziu

Ca cofactor pentru aproape toate reacțiile care necesită ATP, magneziul este parte integrantă a metabolismului intermediar. Statutul scăzut de magneziu este legat de inflamație și activarea răspunsului la stres sistemic. Deficitul subclinic de magneziu este

comun în Statele Unite, iar deficitul de magneziu este corelat cu bolile cronice asociate cu îmbătrânirea.195

La rozătoare, starea scăzută de magneziu a cauzat eliberarea substanței P, ducând la creșterea celulelor inflamatorii circulante, a citokinelor și a ROS, cu epuizarea antioxidanților asociați cu cardiomiopatie.196 În plus, deficiența de magneziu a promovat senescența în fibroblastele umane primare. eliberarea de citokine, formarea proteinelor de fază acută și stresul oxidativ. Mecanismele posibile au inclus deschiderea canalelor de calciu și activarea NF-kB.198 Aportul ridicat de fructoză, de exemplu, din aportul excesiv de sirop de fructoză, cuplat cu un nivel scăzut de magneziu, ar putea crea stadiul pentru stresul oxidativ, rezistența la insulină și sindromul metabolic la persoanele susceptibile.199.

Zinc

Dincolo de rolul său în SOD, zincul este necesar de mulți factori de transcripție, inclusiv proteina de supresie tumorală p53. „Degetele de zinc" – domenii care leagă mai mulți atomi de zinc – stabilizează aceste proteine. Pe lângă stabilizarea membranelor, zincul este implicat în apoptoză, eliberare de hormoni și transmitere nervoasă.200 Deficitul subclinic de zinc se manifestă ca inflamație și stres oxidativ și adesea însoțește îmbătrânirea.201 Că deficiența de zinc diminuează funcția imună, în special activitatea Th1, este bine stabilit. Zincul este esențial pentru activarea celulelor T mediată de IL-2. Mecanismul pare să se bazeze pe activarea NF-kB, rezultând o expresie crescută a citokinelor TNF-a, IL-1B și IL-8.202 Deși un RCT de subiecți peste 65 de ani a constatat că suplimentarea cu zinc 25 mg/zi timp de 3 luni a crescut nivelurile de celule T citotoxice și celule T CD4, alte rezultate negative au raportat studii clinice0423.

Metaboliții ca antioxidanti secundari

L-carnitină

Acest metabolit este sintetizat în principal de ficat și rinichi, apoi transportat în țesuturi folosind acizi grași și carbohidrați ca combustibil. Transportul acizilor grași în mitocondrii se bazează pe o navetă de carnitină pentru ['-oxidare. O scădere a carnitinei se corelează cu scăderea legată de vârstă a producției de energie mitocondrială și creșterea ROS.205 După demonstrațiile că suplimentarea cu acetil-L-carnitină a inversat scăderea legată de vârstă a nivelului de carnitină tisulară la șobolani, experimentele ulterioare au arătat că animalele suplimentate cu doze mari de ALA-L-carnitină și-au îmbunătățit substratul de ALA-L-carnitină. carnitina acetiltransferaza creierului,178,206 a îmbunătățit memoria,207 și a scăzut deteriorarea ADN-ului.208 Dacă astfel de îmbunătățiri cu doze mari de acetil-L-carnitină se traduc în beneficii pe termen lung pentru pacienți, rămâne de investigat.

Acid uric (urat)

Acidul uric este un produs rezidual al metabolismului purinelor care are loc în niveluri ridicate în plasmă. Uratul este un antioxidant cu spectru larg capabil să capteze radicalii liberi și poate chela metalele de tranziție.209 Acidul uric este responsabil pentru 21% până

la 34% din activitatea antioxidantă totală a plasmei, în care pare să protejeze a-tocoferolul de radicalii peroxil.210 De asemenea, testele TAC au indicat că 49% din acidul uquiric uman se datorează211 acidului uquiric. antioxidant, urat crescut nu este neapărat benefic.

Un ciclu de bilirubină-biliverdin protejează împotriva speciilor reactive de oxigen? Bilirubina legată de albumină poate acționa ca un antioxidant in vitro, deși mecanismul in vivo este neclar. Studiile anterioare ale culturii celulare au sugerat un rol protector al bilirubinei-biliverdinei prin ciclul hemoxigenazei și biliverdin reductazei. Cu toate acestea, date mai recente au indicat că bilirubina este degradată de ROS, mai degrabă decât să fie convertită în biliverdină și reciclată.212

Melatonina: un hormon cu potențial antioxidant

Pe lângă faptul că ajută la stabilirea ritmului circadian și a tiparelor de somn, acest hormon acționează, de asemenea, ca un antioxidant in vitro și in vivo.213 La șoarecii accelerați de senescență, administrarea pe termen lung a nivelurilor fiziologice de melatonine a corectat disfuncția mitocondrială hepatică, sugerând că melatonina poate reduce daunele oxidative asociate cu inhibarea exprimării eNOSinei.214 la animalele de laborator.215 De asemenea, poate modifica SOD și catalaza în creierul și ficatul șobolanilor expuși la agenți cancerigeni.216 Într-un model experimental de diabet zaharat, s-a demonstrat că melatonina reduce peroxidarea lipidelor și reglează GSH reductaza, GPx și y-glutamilcisteina sintetaza.217.

Antioxidanți non-nutritivi

Flavonoide

Flavonoidele (bioflavonoide) reprezintă una dintre cele mai mari clase de polifenoli și au fost identificate peste 4000 de flavonoide diferite. Proprietățile lor antioxidante, activitățile fiziologice și biodisponibilitatea variază în funcție de subclasele majore.218

Modele alimentare. Pentru dietele occidentale tipice, consumul zilnic estimat de flavonoide totale este în intervalul 100 până la 200 mg,219 deși aportul reflectă preferințele culturale și chiar regionale. Ca exemple, acizii fenolici simpli (acid cafeic, acid ferulic, acid gallic și acizi cumaric) au reprezentat 75% din aportul total de fenolici în rândul adulților finlandezi, în timp ce flavonoidele au reprezentat 24% din total. pentru 60% din total.221

Biodisponibilitatea/Biotransformarea flavonoidelor. Absorbția de flavonoide individuale este, în general, destul de limitată. Majoritatea flavonoidelor au o solubilitate foarte scăzută în apă. Complexele de fosfatidilcolină ale flavonoidelor slab solubile pot îmbunătăți absorbția.222 Flavonoidele agliconi absorbite sunt rapid conjugate (sulfați, glucuronide) sau metilați de către sistemele intestinale și hepatice, apoi sunt excretate. Astfel de derivați de flavonoide pot avea efecte biologice diferite față de compușii de bază. În plus, bacteriile intestinale pot degrada polifenolii prin sesiunea inelului, iar monofenolii absorbiți pot acționa diferit față de compușii de bază.

Reciclarea enterohepatică și enterică a metaboliților flavonoizi este o altă complicație.223 Analiza plasmei și urinei voluntarilor sănătoși la 2 ore după ingerarea a 200 mg de quercetină sau flavonoizi verzi nu a reușit să detecteze creșteri ale vreunuia dintre cei 71 de metaboliți aromatici observabili la 5 ore după ingestie, sugerând că răspunsul rapid al metaboliților nu este responsabili de răspunsul rapid al metaboliților flavonoizi. alimente sau băuturi bogate în flavonoide.224

Sunt flavonoidele antioxidanți importanți in vivo? In vitro, diverși flavonoizi captează o varietate de radicali225,226 și blochează oxidarea LDL227. Ca chelatori, flavonoidele pot inhiba generarea spontană de radicali hidroxil228 catalizați de ionii de cupru și fier. Deși datele sunt contradictorii, se pare că flavonoidele și derivații lor au, probabil, mici contribuții ca antioxidanți direcți in vivo.229 Creșterea capacității antioxidante observate în plasmă după ingestia de fructe, suc de fructe și alimente bogate în flavonoizi se poate datora producției crescute de acid uric antioxidant, mai degrabă decât din cauza flavonoidelor.230,231. mai puțin de 1 pmol/L, cu câteva ordine de mărime mai mici decât concentrațiile plasmatice sau intracelulare de acid ascorbic, acid uric și GSH.

Flavonoidele în prevenirea cancerului

Dovezile pentru o relație între flavonoide și incidența cancerului sunt contradictorii. Printre femeile sănătoase aflate în postmenopauză, a existat o asociere inversă între incidența aportului de flavanone și proantocianidine pentru cancerul pulmonar pentru fumătorii actuali sau foști232; cel mai mare aport de quercetină a avut o incidență mai mică a cancerului pulmonar, iar cei cu cel mai mare aport de miricetină au avut un risc redus de cancer de prostată. În schimb, printre olandezii vârstnici, catechinele alimentare, în principal din ceai, nu au fost asociate cu un risc redus de cancer pulmonar sau cancer epitelial.233 În studiile anterioare, consumul de flavonoide nu a fost asociat cu riscul redus de cancer la această populație234, deși a fost invers legat de mortalitatea datorată CHD.235.

Soia. Izoflavonele din soia pot suprima tumorile la modelele animale. Genisteina poate induce apoptoza prin reglarea în jos a Bcl-2 și Bcl-XL, proteinele antiapoptotice în liniile celulare de hepatom uman,236 precum și în celulele canceroase de sân, prostată, pancreas și non-mici pulmonare. Genisteina inhibă, de asemenea, activarea căilor de semnalizare NF-kB și Akt care echilibrează în mod normal supraviețuirea celulară și apoptoza.237 O meta-analiză recentă a sugerat o asociere semnificativă între consumul de alimente pe bază de soia și reducerea riscului de cancer de prostată.238 Studiile epidemiologice privind relația dintre un risc redus de cancer de sân au încă furnizat dovezi definitive pentru luarea de suplimente. RCT-urile sunt în desfășurare.

Ceai. Ceaiul verde conține epigalocatechină, epigalocatechin-3 galat (EGCG) și epicatechin-3 galat. Aceste flavonoide pot bloca căile de transducție a semnalului și pot induce apoptoza în diferite celule tumorale, inclusiv piele, prostată, colon, sân și plămân.239 EGCG a blocat creșterea celulelor canceroase de col uterin uman prin stoparea ciclului celular și a indus apoptoza.240 A făcut acest lucru prin inhibarea

tirozin kinazelor, blocând astfel căile de semnalizare MAPK-1-NFa-240 și APK-1-NFa-B. Catechinele pot limita oxidarea ADN-ului, peroxidarea lipidelor și producția de radicali liberi la fumători.242

Analiza a aproape 200 de studii epidemiologice a examinat asocierile dintre consumul de ceai verde şi riscurile de cancer la diferite locuri și a constatat că majoritatea rapoartelor nu au arătat un efect preventiv. Inhibarea consumului de ceai verde a fost mai frecventă în rândul populațiilor asiatice conform studiilor caz-control.239,243 Consumul de ceai poate ajuta subgrupuri specifice, mai degrabă decât o populație generală, cum ar fi scăderea riscului de cancer de sân numai în rândul femeilor cu catecol-O-metil transferază scăzută.244 Studiile de intervenţie sunt o modalitate mai eficientă de a stabili riscul de protecție a tea asupra cancerului. Într-un studiu dublu-orb, pacienții cu risc de cancer de prostată tratați cu catechine de ceai verde 600 mg/zi timp de 1 an au avut o rată a cancerului de 3%, comparativ cu o rată de 30% pentru grupul placebo.245 Un studiu prospectiv al pacienților după rezecție pentru cancer de colon sau polipectomie a folosit o doză zilnică de EGCG până la 20 mg și 24 mg api ani. Rata de recurență a neoplaziei a fost de 7% pentru pacienții tratați față de 47% pentru pacienții netratați.246

Flavonoidele în protecția cardiovasculară

Nu este clar dacă consumul crescut de alimente bogate în flavonoide poate reduce riscul de BCV. De exemplu, un studiu asupra femeilor americane aflate în postmenopauză a găsit reduceri semnificative ale riscului de BCV și a mortalității de orice cauză cu aportul crescut de flavonoide.247 Rezultatele studiului de prevenire a cancerului II Nutrition Cohort au sugerat o relație inversă între aportul total de flavonoide din dietă și riscul de accident vascular cerebral și BCV total, în special pentru bărbați, în special pentru bărbați. flavone și boala coronariană249 și nu a existat o relație puternică între aportul de flavonoide și boala coronariană totală în rândul profesioniștilor americani din domeniul sănătății de sex masculin.250

Băuturi bogate în antioxidanți. Investigațiile pe termen scurt sugerează că consumul regulat de cantități destul de mari de cacao, ceai verde și negru, vin, suc de struguri și soia poate îmbunătăți funcțiile celulelor vasculare și endoteliale. Nu se știe dacă aceste rezultate se traduc prin reduceri pe termen lung a riscului de BCV.

Vin și suc de struguri. Vinul conține polifenoli abundenți, iar consumul de vin roșu poate crește capacitatea antioxidantă a serului.251,252 O meta-analiză a 133 de studii clinice randomizate care studiază efectele flavonoidelor și ale alimentelor bogate în flavonoide au sugerat că consumul de vin roșu nu a îmbunătățit dilatația mediată de flux, a modifica tensiunea arterială sau a modifica nivelul LDL pentru amestecul de struguri. Voluntarii supraponderali care au consumat 480 ml/zi suc de struguri timp de 12 săptămâni nu au avut capacitate antioxidantă plasmatică sau profil lipidic îmbunătățit.254

Cacao. Un studiu dublu-orb al femeilor aflate în postmenopauză, cu hipercolesterolemie, a constatat că un consum ridicat de flavonol de cacao zilnic, timp de 6 săptămâni, a îmbunătățit funcțiile endoteliale.255 Adulții supraponderali care au ingerat băuturi de cacao au prezentat o dilatare mediată de flux semnificativ îmbunătățită într-un studiu randomizat.256 ICAM-1 si P-selectina la pacientii cu risc crescut cu BCV.257

Ceai. La animalele de laborator, ceaiul verde a prevenit pierderea activităților hepatice SOD, GSH peroxidazei și catalazei din cauza intoxicației cu alcool, protejând în același timp lipidele membranei de peroxidare.258 La șoarecii knockout genei apolipoproteinei-E, un model animal de ateroscleroză, teaflavina cu quercetină a redus formarea de superoxid de aterosclerotic și leziuni vasculare IL-B. în timp ce crește activitatea endotelială vasculară NOS, producția de NO și vasodilatația.259 O meta-analiză a șapte studii de cohortă și de caz-control a raportat o scădere cu 11% a riscului de infarct miocardic cu consumul zilnic de trei căni de ceai.260 O meta-analiză ulterioară a nouă studii observaționale a sugerat că consumul echivalent de ceai verde sau negru a fost asociat în mod semnificativ cu consumul zilnic de trei căni de ceai pe zi. risc redus de accident vascular cerebral ischemic.261

Soia. Studiile cu celule vasculare sugerează că izoflavonele de soia pot crește activitatea eNOS262, activând în același timp calea semnalului Nfr2-Keap1 reglată redox pentru a crește transcripția enzimelor de faza 2 și a enzimelor antioxidante.263 Unele studii epidemiologice au implicat soia, în special proteinele din soia, cu risc redus de boală coronariană.253. cu izoflavone de soia.264 Într-un RCT, suplimentarea femeilor aflate în postmenopauză cu genisteina timp de până la 36 de luni a scăzut homocisteina și glicemia a jeun.265 Cu toate acestea, rezultatele au fost inconsecvente.

Quercetină

Acest flavonol bine studiat acționează ca un antioxidant puternic in vitro și posedă antiinflamație în celulele de cultură.

Inflamație. Experimentele cu celule epidermice de cobai sugerează că flavonoidele, cum ar fi quercetina, pot inhiba căile COX-2 și 5-lipoxigenazei pentru a reduce producția de eicosanoizi inflamatori. Quercetina și kaempferolul au inhibat expresia moleculei de adeziune indusă de TNF-a în celulele endoteliale aortice umane. Pre-expunerea hepatocitelor la flavonoide a blocat acest efect inhibitor, sugerând că biotransformarea ficatului reduce capacitatea flavonoidelor de a influența celulele endoteliale.267 Suplimentarea cu quercetină a voluntarilor sănătoși cu quercetină (500 sau 1000 mg) împreună cu vitamina C sau o creștere semnificativă a vitaminei C (122 mg pe săptămână) în plasmă (125 mg pe săptămână). quercetină fără modificarea capacității de oxidare a plasmei (FRAP și ORAC).268

Stresul oxidativ. Stresul indus de exercițiile fizice intense a crescut cortizonul plasmatic și peroxizii lipidici și a scăzut SOD, GPx și catalaza în creierul șobolanului. Tratamentul cu quercetină a crescut semnificativ aceste activități, în timp ce a scăzut peroxizii plasmatici.269 În schimb, suplimentarea pe termen lung cu quercetină (1000 mg/zi) la sportivi nu a protejat împotriva stresului oxidativ indus de efort, deși suplimentarea ar putea duce la o îmbunătățire modestă a absorbției maxime de oxigen la persoanele neantrenate.270,271.

Boli Cardiovasculare. Consumul pe termen scurt de alimente și băuturi bogate în flavonoizi poate îmbunătăți factorii de risc cardiovascular, inclusiv funcția endotelială la voluntari sănătoși și la pacienții cu boală coronariană. Interesul a fost stimulat de studiul Zutphen, care a raportat o relație inversă între incidența accidentului vascular cerebral și a bolii coronariene și consumul de flavonoide, în special de quercetină.235

Folosind un RCT cu design încrucișat, bărbații sănătoși care au ingerat 200 mg de quercetină au prezentat o scădere a endotelinei-1 plasmatice și o creștere a nitriților plasmatici și a S-nitrotiolilor, care sunt biomarkeri ai producției de NO272.

Chimioprevenire. Quercetina poate induce apoptoza și poate stimula producția de enzime antioxidante, cum ar fi activitatea NADPH chinona oxidoreductazei în celulele cancerului de sân uman. relație inversă între aportul de alimente bogate în quercetină și riscul de cancer pulmonar, în special pentru fumătorii înrăiți. Acest efect a corespuns cu reglarea în sus a izoenzimelor GSH transferazei și cu reglarea în jos a izoformelor citocromului P450.276

Proantocianidine (Proantocianidine oligomerice)

Extract de scoarță de pin. Extractul de scoarță de pin (PBE) reprezintă un amestec complex de polifenoli îmbogățiți în oligomeri procianidolici (PCO), care conține doi până la șapte monomeri de catechină și epicatechină. PCO-urile sunt antioxidanți eficienți in vitro și pot proteja și/sau regenera a-tocoferol și vitamina C. PBE poate, de asemenea, să regleze enzimele antioxidante din celulele de cultură.277

Inflamaţie. PBE poate inhiba producția de ROS de către macrofage care blochează expresia citokinelor proinflamatorii, cum ar fi IL-1 Ş.278 Plasma de la subiecții tratați cu PBE poate bloca activarea NF-kB și producția de metaloproteinaze matriceale în monocite umane.279 Rozătoarele hrănite cu diete suplimentate cu PBE au avut capacitatea de peroxidare reactivă a acidului liopidic crescut substanțe).280 Plasma prelevată de la subiecți sănătoși la 30 de minute după ingestia unei doze unice de 300 mg PBE a inhibat COX-1 și COX-2 în monocitele umane.281 Aceste observații sugerează că PCO-urile pot fi utile în reducerea inflamației; PBE standardizat a fost utilizat pentru a trata disfuncția capilară la pacienții cu diabet zaharat, anomalii venoase270 și osteoartrita genunchiului.282

Extract de semințe de struguri

Stresul oxidativ. Flavonoidele din vin, inclusiv PCO, sunt antioxidanți eficienți in vitro. Ele pot reduce peroxizii lipidici și pot scădea susceptibilitatea LDL izolate la oxidare. Tratamentul cu extract de sâmburi de struguri (GSE) a condus la o reducere postprandială semnificativă a hidroperoxizilor lipidici din plasmă și la creșterea capacității antioxidante la voluntarii sănătoși.283 Bărbații fumători cărora li sa administrat GSE au avut o scădere semnificativă a reactivității plachetare în comparație cu subiecții de control cărora li s-a administrat placebo.284 Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au primit GSE 600 mg/zi conform unui protocol controlat dublu-orb. După 4 săptămâni, s-au observat scăderi semnificative pentru fructozamină plasmatică și proteina C reactivă cu sensibilitate ridicată și s-au observat creșteri semnificative pentru GSH din sângele întreg în comparație cu placebo.285

Boala Neurologică. După experimente pe animale care indică faptul că GSE-urile pot limita peroxidarea lipidelor în creier286, s-a descoperit că polifenolii GSE inhibă formarea de protofibrile și oligomerizarea protofibrelor într-un model de șoarece al bolii Alzheimer.287

Chimioprevenire. GSE este capabil să inhibe proliferarea unei varietăți de linii de celule canceroase care implică ținte de reglementare cum ar fi MAPK-uri, NF-kB, fosfoinozitide 3-kinaze (PI 3-kinaze) și angiogeneza. stres.286.289

Alți potențiali antioxidanti fitochimici

Silimarina. Silimarina, un concentrat de flavonoid din ciulinul de lapte, și silibinina, un constituent principal al silimarinei, pot elimina ROS și pot reduce inflamația.

hepatoprotecţie. Silimarina a redus stresul oxidativ și a prevenit necroza hepatică la șoarecii expuși la agenți toxici.290 Silimarina a blocat producția de TNF-a, interferon-y și IL-2 de către celulele mononucleare din sângele periferic stimulate și celulele T izolate de la subiecții infectați cu virusul hepatitei C și neinfectați.291. histologie la pacienţii cu hepatită C.292

Diabet. Un studiu deschis cu pacienți cu diabet cirotic tratați cu 600 mg/zi silimarină timp de 12 luni a raportat o reducere semnificativă a glucozuriei, hemoglobinei glicozilate și a nivelurilor de malondialdehie în comparație cu martori.293 Rezultate pozitive similare au fost găsite într-un RCT al pacienților cu diabet zaharat de tip 2 cu 600 mg/zi de silimarină timp de 600 mg/zi.

Cancer. Celulele canceroase de prostată sensibile la androgeni pot fi inhibate de silimarină. Folosind un model de cancer de prostată la șoarece transgenic, complexul alimentar de fosfatidilcolină-silibinină a inhibat creșterea tumorii și metastaza prin reducerea expresiei metaloproteinazelor și a factorului de creștere a endoteliului vascular și a receptorului acestuia, blocând în același timp epitelial până la mezenchimal asociat cu metastaze.295

Resveratrol. Strugurii, afinele și alunele conțin resveratrol și resveratrol metilat aparținând familiei de polifenoli stilbeni. Resveratrolul poate acționa ca un antioxidant pentru a proteja eritrocitele umane împotriva peroxidării lipidelor induse de H2O2 in vitro.296 Stilbenele prezintă solubilitate scăzută și clearance-ul rapid, iar ingestia de doze acute de resveratrol de către subiecții sănătoși a atins doar concentrații plasmatice nanomolare, concentrații cu câteva ordine de mărime mai mici decât cele utilizate pentru studiile in vitro sau animale.

Inflamaţie. Mecanismele posibile legate de efectele antiinflamatorii includ inhibarea COX și lipoxigenazei și blocarea acțiunii NK-kB și AP-1 în celulele de cultură.297

Protecţie cardiovasculară. Expunerea la resveratrol s-a corelat cu scăderea leziunilor miocardice asociate cu reperfuzia ischemiei și inhibarea oxidării LDL.298 Studiul proteomic și imunoblot a evidențiat reglarea în sus a cinci proteine diferite reglate redox, inclusiv MAPK.299 Resveratrolul poate promova și vasodilatația. Resveratrolul a activat eNOS trombocitar uman, a crescut producția de NO și a redus activitatea NOx, scăzând astfel producția de superoxid.300

Diabet. Folosind diabetul indus experimental la șobolani, resveratrolul a redus nivelul de glucoză în comparație cu animalele netratate. Cardioprotecția șobolanilor diabetici a implicat inducerea eNOS, factorul de creștere a endoteliului vascular și hemoxigenaza.301

Chimioprevenire. În diferite linii de celule canceroase, expunerea la resveratrol poate stimula apoptoza și inhiba proliferarea celulară.302 Un studiu pe șobolani hrăniți cu resveratrol a demonstrat că resveratrolul în doze mari a suprimat un model transgenic de cancer de prostată spontan.303.

Îmbătrânire. Resveratrolul poate crește longevitatea într-o varietate de organisme, inclusiv șoareci.304 Poate modula transcripția familiei de gene sirtuine implicate în senescență, funcția endotelială și angiogeneză. Sirt1, o deacetilază care reduce la tăcere transcripția, poate fi indusă de resveratrol in vitro. Este de remarcat faptul că dozele mici de resveratrol pot îmbunătăți supraviețuirea celulară prin reglarea în creștere a proteinelor anti-apoptotice și reglatoare redox, în timp ce dozele mari induc moartea celulară prin reglarea în jos a proteinelor redox și inducerea producției de proteine apoptotice.

Ginkgo biloba. O varietate de dovezi sugerează beneficiile extractului de Ginkgo biloba pentru insuficiența vasculară, insuficiența cerebrală și îmbunătățirea cogniției. Cele mai multe studii au folosit un extract standardizat, EGb 761.

Stresul oxidativ. Parțial, efectele benefice apar legate de acțiunile antioxidante și antiinflamatorii și este probabil ca constituenții activi, ginkgolidele și flavonoidele înrudite să reducă stresul oxidativ. expuși la LDL oxidat ar putea fi prevenit prin EGb 761.310. Șobolanii tratați cu EGb 761 au avut o activitate crescută a catalazei și a SOD

și a redus peroxidarea lipidelor în hipocamp, striat și substanța neagră în comparație cu martori.311

Îmbătrânire. Soarecii suplimentati cu EGb 761 au avut, de asemenea, mai putina apoptoza indusa de ROS in limfocite decat soarecii netratati; acest rezultat a fost mai mare la șoarecii bătrâni decât la animalele tinere.312 În studiile clinice, pacienții cu diabet de tip 2 tratați cu EGb 761 timp de 3 luni s-au dovedit a avea markeri reduși ai peroxidării lipidelor în trombocite, potențial prin inhibarea cascadei mediate de COX-1.313. CVD.314

Curcumină. Curcuminoizii sunt pigmenți galbeni strălucitori găsiți în turmeric, o familie de dicetone lipofile. Curcumina, principalul curcuminoid, este slab absorbită cu concentrații serice în intervalul nanomolar până la micromolar după ingestia orală de până la 8 g.315 Extinderea observației că curcumina captează ROS și RNS in vitro, consumul de 200 mg/zi de curcuminoizi a scăzut nivelul seric de peroxid de lipide și peroxid de lipide în peroxid de lipide36.

Inflamaţie. În celulele colonice cultivate, curcumina a inhibat iNOS și a blocat lipoxigenaza, COX-2 și fosfolipaza A și a redus producția de prostaglandine proinflamatorii, tromboxani și leucotriene prin inhibarea activării NF-kB.317 Studiile clinice sunt preliminare. De exemplu, un RCT de pacienți care se confruntă cu remisiunea colitei ulcerative a examinat suplimentarea cu doze mari de curcumină în plus față de tratamentul standard. După 6 luni, 2 din 43 de pacienți au recidivat, comparativ cu 8 din 39 de pacienți dintr-un grup placebo.318

Cancer. Curcumina poate induce apoptoza și inhiba angiogeneza și producerea de metaloproteinaze de matrice în mai multe linii de celule canceroase. Administrarea orală de curcumină a inhibat un model de șoarece de polipsis adenomatos familial319 și a inhibat creșterea tumorilor umane la modelele animale de xenotransplant. Studiile clinice sunt limitate. Doi din 21 de pacienți cu cancer pancreatic avansat cărora li s-au administrat 8 g/zi curcumină până la regresul cancerului au experimentat o activitate anticanceroasă.320 Mai multe studii clinice de fază II și III sunt aproape de finalizare (Curcuminoids in colon cancer prevention, University of Pennsylvania; curcumin and capecitabin in rectal cancer, MD Anderson Cancer Center; mucozită, Organizația Medicală Hadassah).

Neurodegenerare. Curcumina se poate lega de depozitele de amiloid. Un model de șoarece al bolii Alzheimer tratat cu curcumină timp de 7 zile a redus plăcile existente și neregularitățile structurale în dendritele distrofice.321 Din cele patru studii clinice de suplimentare cu curcumină pentru boala Alzheimer, cele două care au fost raportate nu au găsit diferențe semnificative în performanța cognitivă între grupul tratat și grupul placebo.322.

Usturoi. Multe atribute de sănătate ale usturoiului sunt derivate din mai mulți compuși organosulfurați, inclusiv alicina și derivații săi din usturoi. Unele pot influența starea antioxidantă.

Stresul oxidativ. Iepurii hrăniți cu o dietă aterogenă, iar extractul de usturoi avea un statut antioxidant semnificativ mai bun și o suprafață redusă a plăcii în comparație cu animalele care nu erau hrănite cu usturoi.323 S-alil cisteina a inhibat daunele oxidative și a blocat formarea de H2O2 în celulele endoteliale cultivate.324 Folosind un model animal de diabet de tip 2, cercetătorii au descoperit că peroxidarea și extractul de usturoi îmbătrânit au scăzut și au crescut extractul de usturoi GP cu comenzi.325

Un studiu pilot pe fumători și nefumători a constatat că suplimentarea zilnică cu extract de usturoi învechit timp de 2 săptămâni a redus peroxidarea lipidelor (8-izo-prostaglandina F2). protocol crossover, investigatorii au observat că suplimentarea bărbaților cu boală coronariană cu extract de usturoi învechit timp de 1 lună a crescut dilatarea mediată de fluxul arterial fără a scădea markerii inflamației stresului oxidativ (LDL oxidat) (proteina C reactivă).328

Inflamație și detoxifiere. Usturoiul poate atenua producția de citokine inflamatorii în macrofagele stimulate prin suprimarea producției de NO.329 Usturoiul reglează, de asemenea, enzimele de detoxifiere de faza II in vitro. Celulele umane de hepatom expuse la sulfuri de dialil au activat ARE și familia Nerf2 de enzime de detoxifiere, posibil prin semnalizare dependentă de calciu.330

Mecanisme antioxidante specifice pentru polifenoli in vivo?

Interpretarea „efectelor antioxidante” polifenolice este complicată de mai mulți factori. Majoritatea datelor privind activitățile polifenolilor provin din celule și țesuturi cultivate și adesea testează concentrații de flavonoide individuale care le depășesc cu mult pe cele găsite in vivo. Flavonoidele precum quercetina și catechinele de ceai verde produc rapid H2O2 în condiții tipice de cultură celulară, complicând astfel interpretarea. Identitatea speciilor polifenolice care afectează celulele și țesuturile este incertă din cauza biotransformării lor. Concentrațiile localizate ale speciilor active in vivo sunt, de asemenea, incerte.

Mecanism. În funcție de designul experimental, polifenolii pot inhiba COX, lipooxigenaza, telomeraza, xantinoxidaza, citocromul P450 și glicarea proteinei, precum și modularea sistemelor de transport a medicamentelor și a funcției trombocitelor. Flavonoidele pot influența mai multe căi de semnalizare, ceea ce face dificilă atribuirea unor acțiuni specifice. De exemplu, polifenolii din vin roșu administrați șobolanilor timp de 16 săptămâni au inhibat cancerul de colon indus chimic.331 În acest proces, răspunsurile la stresul oxidativ au fost reglate în jos. Analiza microarray a modificărilor celulare după tratamentul cu polifenol timp de 14 zile a relevat următoarele frecvențe ale genelor reglate în jos: receptori și transducția

semnalului, 22%; proteine de transport și legare, 14%; răspuns inflamator și imun, 11%; enzime metabolice, 4%; expresia/controlul genei, 4%; metabolism xenobiotic, 3%; iar reglarea ciclului celular, 3%. În analiza finală, efectele protectoare observate ale alimentelor bogate în flavonoide la oameni pot fi independente de flavonoide.

Tractul gastrointestinal ca țintă primară pentru polifenoli

Tractul GI este expus continuu la ROS și RNS din surse multiple. Epiteliul intestinal poate să nu se adapteze la stresul oxidativ pe termen lung și, din cauza nivelurilor inițiale scăzute de enzime defensive, poate fi susceptibil la leziuni oxidative chiar și cu inflamație moderată.332 După ingestia de alimente bogate în flavonoizi, compușii fenolici sunt prezenți în stomac și lumenul intestinal la concentrații mult mai mari decât cei găsiți în bolile intestinale,333 și inflamatorii inflamatorii. boli hepatice.334,335 SRO sunt prezente la niveluri ridicate în colonul pacienților cu colită ulceroasă.336 Polifenolii din ceaiul verde pot reduce inflamația în modelele de boală inflamatorie intestinală.337 Subprodușii polifenolici ai metabolismului intestinal, precum acidul hidroxibenzoic și acidul protocatechuic, prezintă proprietăți importante. Ca exemplu, ele pot induce apoptoza în celulele canceroase gastrice.338

p UTILIZAREA TERAPEUTICĂ A ANTIOXIDANȚILOR

Imunodeficiență, stres oxidativ și antioxidanți

S-a raportat că suplimentarea cu antioxidanți, inclusiv vitaminele C și E și carotenoide, împreună cu seleniu, cupru și zinc, îmbunătățește aspectele imunității înnăscute și umorale. Utilizați singuri sau în combinație, acești nutrienți pot îmbunătăți proliferarea limfocitelor, răspunsurile de hipersensibilitate întârziate și funcțiile celulelor imune. Acestea includ răspunsuri mediate de citokine Th1. Nivelurile adecvate de citokine proinflamatorii ajută la echilibrarea răspunsurilor antiinflamatorii mediate de Th2.339,340 Cu toate acestea, un mic RCT de indivizi alergici nu a găsit nicio modificare a răspunsurilor imune, a capacității antioxidante serice sau a markerilor stresului oxidativ după suplimentarea de 4 săptămâni cu vitamine C și E, Ș-caroten, seleniu și zinc la un nivel mai mare decât cel recomandat alimentar.

Literatura de specialitate sugerează că infecția cu HIV este asociată cu stresul oxidativ. Pacienții cu HIV seropozitivi s-au dovedit că au redus semnificativ TAC plasmatic în comparație cu martorii sănătoși, o constatare care s-a corelat cu peroxidarea lipidelor semnificativ crescută și niveluri reduse de vitamine C și E, SOD342 și stresul oxidativ, care ar putea avea legătură cu demența HIV.342,343. Indivizii infectați cu HIV în comparație cu martorii sănătoși.344 Nivelurile scăzute de GSH redus ar putea activa factorul de transcripție NF-kB pentru a crește transcripția genomului HIV.345.

Este logic să propunem că tratamentul cu antioxidanti ar putea aduce beneficii persoanelor HIV pozitive. Polifenolii pot inhiba infectarea cu HIV a celulelor in vitro.346 Cu toate acestea, rezultatele studiilor clinice sunt mixte. O revizuire a 6 ECR a concluzionat că Ș-caroten/vitamina A nu a modificat mortalitatea generală, morbiditatea sau numărul de CD4

și CD8, în timp ce 4 ECR cu alți micronutrienți nu au îmbunătățit mortalitatea globală. cu terapie cu indinavir.349

Exerciții fizice, stres oxidativ și antioxidanți

Beneficiile pentru sănătate ale activității fizice regulate sunt bine stabilite, dar mecanismele exacte sunt incerte. Unele date sugerează că exercițiile pe termen lung măresc apărarea antioxidantă ca o adaptare. În mod clar, exercițiile fizice intense măresc producția de ROS și deteriorarea fibrelor musculare. Deși vitamina C, vitamina E, ALA, L-carnitina și flavonoidele pot atenua anumite semne și simptome din cauza antrenamentului de rezistență, ele nu elimină leziunile tisulare. Extractele de ceai verde par să aibă efecte marginale asupra metabolismului și performanței la sportivii antrenați.350 Suplimentarea cu vitamine antioxidante precum E, C și CoQio poate reduce daunele oxidative asociate la persoanele neantrenate, în special la persoanele în vârstă. au fost folosite. În plus, multe studii folosesc nivelurile sanguine de antioxidanți și subproduse induse de ROS ca puncte finale pentru a evalua starea antioxidantă după efort, contribuind la rezultate variabile ale testelor. Este îndoielnic dacă aceste obiective reprezintă modificări ale nivelului tisular. Beneficiile suplimentelor sunt observate cel mai adesea la populațiile neantrenate, mai degrabă decât la sportivi, mai ales atunci când există deficiențe de nutrienți. De exemplu, la bărbații antrenați pentru rezistență, suplimentarea cu 1000 mg/zi de vitamina C și 378 mg/zi de tocoferoli amestecați sau placebo timp de 14 zile nu a schimbat markerii leziunii musculare sau ai stresului oxidativ (carbonili și peroxizi de proteine din sânge). sportivii.354.355 Suplimentarea cu antioxidanti poate fi de fapt contraproductiva. Un RCT de caiacisti cărora li s-au administrat antioxidanți standard (vitamina C 400 mg, a-tocoferol 272 mg, Ș-caroten 30 mg, luteină 2 mg, seleniu 400 mcg, zinc 30 mg, magneziu 600 mg) zilnic timp de 4 săptămâni a constatat că suplimentarea nu a reușit să scădeze lipidele și să reducă recuperarea musculară indusă de peroxidarea lipidelor5 și de recuperarea musculară indusă36.

Antioxidanții explică beneficiile pentru sănătate ale alimentelor pe bază de plante?

Consumul de alimente pe bază de plante bogate în antioxidanți a fost raportat că reduce daunele oxidative la oameni de către unii autori,333 deși alții au constatat un efect redus.357. Analiza recentă a datelor din studiul EPIC a constatat că consumul de cinci porții de fructe și legume zilnic a scăzut riscul general de cancer cu 9%, mult mai puțin decât se aștepta. reduce riscul de cancer de cavitate bucală, intestin și plămân; și reduce riscul de obezitate. Antioxidanții reprezintă astfel de beneficii? Rezultatele analizelor antioxidanților și evaluările stresului oxidativ sunt sugestive, dar încă nu există o demonstrație fermă că măsurătorile in vitro se traduc în beneficii specifice pentru sănătate. FDA din SUA și Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară au concluzionat că nu pot fi făcute afirmații care leagă alimentele și constituenții alimentelor de protecția celulelor și moleculelor corpului, cum ar fi ADN-ul, proteinele și lipidele împotriva daunelor oxidative.359

Suplimentare cu antioxidanti

Obiective specifice

Un obiectiv principal este de a ajusta suplimentele pentru a corecta orice dezechilibre în starea nutrițională a unui individ. În general, studiile sugerează că cantitățile alimentare recomandate pentru antioxidanți sunt inadecvate pentru o funcție imunitară optimă pentru anumite grupuri. Tabelul 108-1 oferă un rezumat al aportului recomandat de antioxidanți pentru întreținere, compilat de Federația Europeană a Producătorilor de Produse de Sănătate.301 Pentru majoritatea adulților, aporturile de vitamina C până la 2000 mg/zi sunt considerate sigure.360 Nivelurile de vitamine și minerale prescrise adesea în protocoalele de tratament pot fi considerabil mai mari decât cele enumerate în Tabelul 1108-1.

Un al doilea obiectiv este sprijinirea sistemelor de apărare ale organismului. Cerințele de antioxidanți trebuie echilibrate cu încărcătura oxidantă. Multiplii antioxidanți complementari sunt mult mai eficienți decât cantitățile mari dintr-un singur antioxidant, deoarece antioxidanții funcționează adesea sinergic.361 Studiile pe animale sugerează că consumul

Date de la Flynn A, Moreiras O, Stehle P, et al. Vitamine și minerale: un model pentru adăugarea în siguranță la alimente. Eur J Nutr 2003;42:118-130.

*Consiliul pentru Alimentație și Nutriție din SUA, Niveluri superioare tolerabile ale Institutului de Medicină. ^Comitetul științific al Comisiei Europene pentru alimente, nivel superior tolerabil.

o diversitate mai mare de antioxidanți este mai eficientă decât utilizarea de antioxidanți individuali. Suplimentarea zilnică cu vitamina C (500 mg), vitamina E (400 UI), Ş-caroten (15 mg), zinc (80 mg) și cupru (2 mg) a încetinit semnificativ progresia AMD avansată, deși acest regim nu a afectat riscul de cataractă sau pierderea acuității vizuale. peroxidarea lipidelor in vitro.363

Cât de frecvente sunt deficiențele de antioxidanți?

Prevalența deficiențelor subclinice de nutrienți cu rol antioxidant poate fi destul de mare - magneziu (56%), zinc (12%), vitamina E (93%) și vitamina C (31%) pentru populația generală, după cum se apreciază după aportul mai mic decât necesarul mediu estimat19. previne miopatia și neuropatia.364 Succesul cu suplimentarea cu antioxidanți este cel mai notabil atunci când există deficiențe, evidente sau nu. Conform unei ipoteze de „triaj” metabolic, aportul scăzut de micronutrienți poate crește riscul de boli cronice degenerative fără deficiențe evidente, deoarece mecanismele homeostatice ale organismului direcționează nutrienții esențiali pentru a susține cele mai critice funcții.19

Limitele suplimentelor cu antioxidanti

Utilizarea suplimentelor cu antioxidanti pentru a stinge complet radicalii liberi este contraproductiva. După cum sa discutat mai devreme, nivelurile fiziologice de ROS sunt esențiale în menținerea homeostaziei pentru mai multe sisteme fiziologice, de exemplu,

superoxidul și NO joacă roluri esențiale în menținerea apărării organismului și a mecanismelor homeostatice. Suplimentarea cu antioxidanti poate fi contraproductiva, ca de exemplu, suplimentarea acuta cu vitamine C, E si acid a-lipidic a anulat reducerea tensiunii arteriale si imbunatatirea vasodilatatiei mediate de flux datorita exercitiului fizic la barbatii varstnici hipertensivi.365 Stresul oxidativ tranzitoriu, indus de activitatea fizica pe termen scurt, poate ameliora rezistenta la insulina. Cu toate acestea, pretratamentul cu a-tocoferol 400 UI/zi și vitamina C 1000 mg/zi timp de 4 săptămâni a prevenit sensibilitatea la insulină indusă de efort și a blocat inducerea enzimelor antioxidante endogene la voluntari sănătoși.366 Quercetina și miricetina au inhibat eficient TRX reductaza pentru a induce apoptoza directă a celulelor tumorale și a ciclului de celule tumorale prin oprirea ciclului radical al celulelor tumorale. oxidarea.367 Cu toate acestea, sistemul TRX afectează în linii mari echilibrul redox în celulele și țesuturile normale, iar inhibarea acestuia poate fi dăunătoare sănătății.

Nici un singur supliment, nutrient sau aliment nu poate menține antioxidanții organismului, nu poate preveni bolile sau nu poate fi eficient în tratament. Pur și simplu, există prea mulți oxidanți pentru a fi neutralizați, prea multe straturi de apărare antioxidantă pentru a fi susținute, iar gama de reactivitate a ROS solubile în apă și lipide este mult prea mare. Nici suplimentele cu antioxidanți nu pot înlocui o dietă prudentă și schimbări de susținere a stilului de viață, inclusiv renunțarea la fumat, exerciții fizice regulate și gestionarea eficientă a stresului. Rezultatele frecvente negative sau conflictuale din studiile clinice pot reflecta variații mari în starea nutrițională și eterogenitatea aportului de antioxidanți în populațiile de studiu, precum și individualitatea biochimică (polimorfisme genetice) și istoricul medical, în special pentru o populație în vârstă pentru care sunt prescrise mai multe produse farmaceutice.

Care este cel mai eficient mod de a crește aportul unui spectru larg de antioxidanți definiți și nedefiniti? Consumul crescut al unei varietăți de alimente bogate în antioxidanți – în special fructe colorate, legume și leguminoase și băuturi precum ceaiul verde – rămâne o strategie prudentă. Deoarece intervențiile pe termen scurt cu vitaminele C sau E, Ş-caroten sau flavonoide nu au demonstrat beneficii consistente asupra sănătății, datele sugerează că alți factori alimentari din plante pot reprezenta o astfel de protecție.368 De exemplu, flavonoidele par să reprezinte doar un mic procent din capacitatea oxidantă a extractelor de mere.230

Considerații suplimentare pentru suplimentarea cu antioxidanți

Vitamina E crește riscul de mortalitate? Meta-analiza a 68 de studii randomizate a constatat că suplimentarea cu până la 800 UI/zi nu a schimbat riscul de mortalitate de orice cauză.102 O analiză mai recentă de meta-regresie a 29 de studii clinice reprezentând un total de 138.462 de participanți și dozele de vitamina E cuprinse între 16,5 și 5000 UI/zi nu au găsit o relație cauzală între vitamina E9/zi și mortalitate mare. Nu este recomandată utilizarea indiscriminată a dozelor mari de vitamina E.136.370 Vitamina E poate interfera cu factorii de coagulare dependenți de vitamina K, iar dozele mari cresc riscul de sângerare la persoanele cu risc.

Beta-carotenul în exces contribuie la îmbolnăvire? Betacarotenul poate acționa ca un pro-oxidant pentru cei expuși riscului de stres oxidativ (fumat, consum de alcool); Ș-carotenul poate crește, de asemenea, riscul de cancer pulmonar în populațiile cu risc înalt, cu excepția cazului în care este protejat de antioxidanți precum vitamina E.371 Când Ș-carotenul este suplimentat în timpul stresului oxidativ, se produc produse de scindare, care sunt genotoxice, iar aceștia pot explica efectele carcinogene observate în Studiul Alfa Tocoferol, Beta Caroten și Prevenirea Cancerului Beta Caroten (Beta Caroten Efficace) și Beta Caroten (Prevenirea Cancerului BC) (CARET).372 Nivelurile ridicate de Ș-caroten pot fi contraindicate la fumătorii cu infarct miocardic. Într-un studiu, rata bolii coronariene fatale a crescut la pacienții care au primit 20 mg/zi Ș-caroten (cu sau fără a-tocoferol).373 Carotenoizii își pierd, în general, eficacitatea la concentrații mari și la presiuni parțiale mari de oxigen. Această caracteristică poate explica posibilele beneficii ale consumului de alimente bogate în carotenoizi, deși dozele terapeutice de carotenoizi izolați pot fi dăunătoare.374

Antioxidanții pot contribui la stresul oxidativ? Potențiala activitate prooxidantă a radicalilor polifenolici este bine documentată.375 Flavonoidele sunt metabolizate și detoxificate de enzimele hepatice, iar dozele farmacologice pot induce enzime de detoxifiere de fază I, crescând capacitatea de a transforma toxinele. Compensația constă în posibila sensibilitate mai mare la mutageni. Vitaminele C și E prezintă activitate pro-oxidantă in vitro în anumite condiții. Atunci când este expus la niveluri catalitice de ioni de fier sau de cupru, ascorbatul promovează formarea de H2O2 și radicali hidroxil.376,377 Studiile in vitro sugerează că acidul ascorbic poate descompune peroxizii lipidici în genotoxine.378 In vivo, aceste efecte ar necesita probabil concentrații mari de ascorbat, cuplate cu epuizarea ironului alimentar37 sau a excesului de fier. acumularea ar putea promova oxidarea indusă de ascorbat, iar ascorbatul ar putea acționa ca un oxidant în prezența fierului sau a cuprului eliberat în timpul inflamației sau rănilor. Într-un RCT, pacienții hipertensivi au fost tratați cu 500 mg acid ascorbic și/sau 1000 mg polifenoli din semințe de struguri pe zi, timp de 6 săptămâni. Deși acidul ascorbic singur a redus presiunea sistolică crescută, combinația a crescut semnificativ atât tensiunea arterială sistolică, cât și cea diastolică.380

Antioxidanții ca terapie adjuvantă a cancerului. O revizuire sistematică a constatat că 24 din 33 de studii randomizate, controlate au raportat o toxicitate scăzută a chimioterapiei cu utilizarea concomitentă de antioxidanți, inclusiv vitamina E și vitamina C, un studiu despre vitamina A raportând o toxicitate crescută. ^-acetilcisteina zilnic timp de 28 de zile a constatat că copiii care iau suplimente au prezentat mai puțină toxicitate hepatică, mai puține anomalii ale sângelui și mai puține transfuzii de sânge.382 Utilizarea succinatului de a-tocoferol pentru a inhiba creșterea tumorii in vivo rămâne nedovedită. Deoarece acest derivat nu posedă activitate antioxidantă, probabil că inhibarea proliferării celulelor canceroase și inducerea apoptozei în celulele tumorale se bazează pe alte mecanisme.

Avertismente privind potențialele interacțiuni nutrienți-medicament și interacțiunile fitochimice-medicament

Popularitatea suplimentelor cu antioxidanţi vine cu preocupări suplimentare cu privire la interacțiunile cu medicamentele eliberate fără prescripție medicală și pe bază de rețetă. Literatura în aceste domenii este în continuă creștere și sunt disponibile mai multe compendii utile.383-386 În plus, editorii Scrisorii farmacistului publică baza de date cuprinzătoare a medicamentelor naturale, care este actualizată frecvent.

P DIRECȚII VITORIALE

Sunt stabilite liniile generale pentru apărarea antioxidantă împotriva stresului oxidativ. Cu toate acestea, înțelegerea noastră a funcționării interioare a acestor mecanisme rămâne incompletă, iar detaliile răspunsului organismului la stresul oxidativ rămân prost înțelese. Utilizarea unor instrumente de cercetare mai noi, cum ar fi animalele de laborator manipulate genetic (de exemplu, animalele SOD-/- sau GPx1-/-) și analiza modificărilor globale ale expresiei genelor induse de stresul oxidativ, oferă abordări puternice pentru înțelegerea răspunsurilor in vivo.387 Încorporarea unei analize de biologie a sistemelor poate oferi, de asemenea, perspective puternice.388

În general, consumul unui spectru larg de antioxidanți în cantități adaptate pentru a satisface sarcina oxidantă a unui individ și starea nutrițională poate minimiza efectele predispoziției genetice care compromit apărarea împotriva îmbătrânirii și a bolilor degenerative și promovează sănătatea optimă. Cu toate acestea, pentru majoritatea antioxidanților, utilizați individual sau în combinații, doza, durata, eficacitatea, siguranța și nivelurile necesare pentru a menține sănătatea optimă rămân necunoscute. Acest lucru este valabil mai ales pentru polifenoli.389 În plus, o fereastră terapeutică pentru acțiunea antioxidantă este adesea dedusă, deși nu este definită. Aporturile de referință dietetice vizate pentru substanțe fitochimice pot reflecta în cele din urmă compozite dincolo de cele cinci porții zilnice recomandate în prezent pentru fructe și legume.390

Cu toate acestea, datele esențiale necesare pentru a susține utilizarea terapeutică a antioxidanților nu pot fi obținute din studii in vitro sau pe animale. Afirmațiile viitoare privind impactul antioxidanților asupra sănătății trebuie să aștepte studii suplimentare, inclusiv studii clinice de intervenție care să demonstreze o funcționare mai bună cu suplimente și studii prospective care explorează reducerea riscului pentru bolile degenerative. îmbogățit în antioxidanți presupusi poate modula stresul oxidativ de grad scăzut și inflamația la bărbații supraponderali. Potențialul ierburilor și al plantelor botanice în prevenirea și tratarea afecțiunilor care implică patologia radicalilor liberi îmbogățește și mai mult viitorul cercetării antioxidanților.393

REFERINȚE

Cho KJ, Seo JM, Kim JH. Stimularea metaboliților lipoxigenazei bioactive ai NADPH oxidazelor și a speciilor reactive de oxigen. Celulele Mol. 2011;32:1-5.

Li L, Frei B. Expunerea prelungită la LPS crește nivelul de fier, hem și p22phox și activitatea NADPH oxidazei în celulele endoteliale aortice umane: inhibarea de către desferioxamină. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2009;29:732-738.

Harman D. Îmbătrânirea: o teorie bazată pe chimia radicalilor liberi și a radiațiilor. J Gerontol. 1957;2:298-300.

Kovacic P, Jacintho JD. Mecanisme de carcinogeneză: concentrare pe stresul oxidativ și transferul de electroni. Curr Med Chem. 2001;8:773-796.

Droge W. Radicalii liberi în controlul fiziologic al funcției celulare. Physiol Rev. 2002;82:47-95.

Ross JS, Stagliano NE, Donovan MJ și colab. Ateroscleroza și cancerul: căi moleculare comune de dezvoltare și progresie a bolii. Ann NY Acad Sci. 2001;947:271-292.

Iuliano L. Ipoteza stresului oxidant a aterogenezei. Lipidele. 2001;36:S41-S44.

Wei W, Liu Q, Tan Y și colab. Stresul oxidativ, diabet și complicații diabetice. Hemoglobină. 2009;33:370-377.

Ottonello S, Foroni C, Carta A, et al. Stresul oxidativ și cataracta legată de vârstă. Oftalmologica. 2000;214:78-85.

D'Odorico A, Bortolan S, Cardin R, et al. Reducerea concentrațiilor de antioxidanți în plasmă și creșterea leziunilor oxidative ale ADN-ului în boala inflamatorie intestinală. Scand J Gastroenterol. 2001;36:1289-1294.

Tak PP, Zvaifler NJ, Green DR și colab. Artrita reumatoidă și p53: cum stresul oxidativ ar putea modifica cursul bolilor inflamatorii. Immunol Astăzi. 2000;21:78-82.

Rahman I. Stresul oxidativ, factorii de transcripție și remodelarea cromatinei în inflamația pulmonară. Biochem Pharmacol.

2002;64:935-942.

Esposito E, Rotilio D, Di Matteo V, et al. O revizuire a antioxidanților dietetici specifici și a efectelor asupra mecanismelor biochimice legate de procesele neurodegenerative. Neurobiol Îmbătrânire. 2002;23:719-735.

Moosmann B, Behl C. Antioxidanții ca tratament pentru tulburările neurodegenerative. Expert Opin Investig Drugs. 2002;11:1407-1435.

Jain SK, Pemberton PW, Smith A, și colab. Stresul oxidativ în hepatita cronică C: nu doar o caracteristică a bolii în stadiu avansat. J Hepatol. 2002;36:805-811.

Vincent HK, Taylor AG. Biomarkeri și mecanisme potențiale ale stresului oxidativ indus de obezitate la oameni. Int J Obes (Londra). 2006;30:400-418.

Maes M, Twisk FN. De ce encefalomielita mialgică/sindromul de oboseală cronică (ME/SFC) vă poate ucide: tulburările în căile inflamatorii și stresului oxidativ și nitrozativ (IO&NS) pot explica tulburările cardiovasculare în ME/SFC. Neuro Endocrinol Lett. 2009;30:677-693.

Curtin JF, Donovan M, Cotter TG. Reglarea și măsurarea stresului oxidativ în apoptoză. J Immunol Methods. 2002;265:49-72.

Ames BN. Aportul scăzut de micronutrienți poate accelera bolile degenerative ale îmbătrânirii prin alocarea de micronutrienți rare prin triaj. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103:17589-17594.

Wei YH, Lee HC. Stresul oxidativ, mutația ADN-ului mitocondrial și afectarea enzimelor antioxidante în îmbătrânire. Exp Biol Med. 2002;227:671-682.

Goncalves L, Dafre AL, Carobrez SG, et al. O analiză temporală a relațiilor dintre stresul social, răspunsul imun umoral și apărarea antioxidantă legată de glutation. Behav Brain Res. 2008;192:226-231.

Lanza IR, Nair KS. Funcția mitocondrială ca factor determinant al duratei de viață. Pflugers Arch. 2010;459:277-289.

Van Remmen H, Jones DP. Gânduri actuale despre rolul mitocondriilor și al radicalilor liberi în biologia îmbătrânirii. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009;64A:171-174.

Keshavarzian A, Sedghi S, Kanotsky J, et al. Producția excesivă de metaboliți reactivi ai oxigenului de către colon inflamat: analiză prin sonda de chemiluminiscență. Gastroenterol. 1992;103:177-185.

Droge W. Radicalii liberi în controlul fiziologic al funcției celulare. Phys Rev. 2002;82:47-95.

Choi S, Park S, Laing GH, et al. Superoxidul generat de lizofosfatilcolina induce reglarea scăderii oxidului nitric sintazei endoteliale în celulele endoteliale umane. Cell Physiol Biochim. 2010;25:233-240.

Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Oxid nitric și peroxinitrit în sănătate și boală. Physiol Rev. 2007;87:315-424.

Roos D. Implicarea radicalilor de oxigen în mecanismele microbicide ale leucocitelor și macrofagelor. Klin Wochenschr. 1991;69:975-980.

Suzuki YJ, Forman HJ, Sevanian A. Oxidants as stimulators of signal transduction. Free Radic Biol Med. 1997;22:269-285.

Lam GY, Huang J, Brumell JH. Numeroasele roluri ale ROS derivate din NOX2 NADPH oxidază în imunitate. Semin Imunopatol. 2010;32:415-430.

Pierce GL, Lesniewski LA, Lawson BR, et al. Activarea factorului nuclear kappaB contribuie la disfuncția endotelială vasculară prin stresul oxidativ la oamenii de vârstă mijlocie și în vârstă supraponderali/obezi. Circulaţie. 2009;119: 1294-1292.

Suhr YJ, Kundu JK, Na HK. Nfr2 ca un comutator redox principal în pornirea semnalizării celulare implicate în inducerea genelor citoprotectoare de către unele fitochimice chimioprotectoare. Planta Med. 2008;74:1526-1539.

Fruefhauf JP, Meyskens Jr FL. Specii reactive de oxigen: un suflu de viață sau de moarte? Clin Cancer Res. 2007;13:789-794.

Giorgi C, Agnoletto C, Baldini C, et al. Controlul redox al protein kinazei C: aspecte specifice celulelor și bolii. Semnal antioxid Redox. 2010;13:1051-1058.

Edderkoui M, Hong P, Vaquero EC, et al. Matricea extracelulară stimulează producția specifică de oxigen reactiv și crește supraviețuirea celulelor pancreatice prin 5-lipoxigenază și NADPH oxidază. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2005;289:G1137-G1147.

Tabet F, Savoia C, Schiffrin EL, et al. Reglarea diferențială a calciului prin peroxid de hidrogen și superoxid în celulele musculare netede vasculare de la șobolanii hipertensivi spontan. J Cardiovasc Pharmacol. 2004;44:200-208.

Vissers MC, Lee WG, Hampton MB. Reglarea apoptozei de către vitamina C. Protecția specifică a mașinilor apoptotice împotriva expunerii la oxidanți clorurati. J Biol Chem. 2001;276:46835-46840.

Roberts RA, Soames AR, James NH, et al. Stresul indus de dozare provoacă apoptoza hepatocitelor la șobolani amorsați de rozătoarele hepatocarcinogen acetat de ciproteronă nongenotoxic. Toxicol Appl Pharmacol. 1995;135:192-199.

Narula J, Haider N, Virmani R, et al. Apoptoza în miocite în insuficiența cardiacă în stadiu terminal. N Engl J Med. 1996;335:1182-1189.

Moon YJ, Wang X, Morris ME. Flavonoide dietetice: efecte asupra metabolismului xenobiotic și cancerigen. Toxicol in vitro. 2006;20:187-210.

Pfeilschifter J, Eberhardt W, Huwiler A. Oxid nitric și mecanisme de semnalizare redox. J Am Soc Nephrol. 2003;14:S237-S240.

Barrett DM, Black SM, Todor H, et al. Inhibarea protein-tirozin fosfatazelor de către stresul oxidativ ușor este dependentă de S-nitrozilarea. J Biol Chem. 2005;280:14453-14461.

Snyder CM, Shroff EH, Jing L și colab. Oxidul nitric induce moartea celulelor prin reglarea membrilor familiei BCL-2 anti-apoptotice. PloS ONE. 2009;4:e7059.

Cho SH, Lee CH, Ahn Y, și colab. Reglarea redox a PTEN și a proteinei tirozin fosfatazelor în semnalizarea celulară mediată de H2O2. FEBS Lett. 2004;560:7-13.

Forman HJ, Maiorino M, Ursini F. Funcțiile de semnalizare ale speciilor reactive de oxigen. Biochimie. 2010;49:835-842.

Mayorov DM. Superoxidul creierului ca un regulator cheie al răspunsului cardiovascular la stresul emoțional la iepuri. Exp Physiol. 2007;92:471-479.

Liaudet L, Vassalli G, Pacher P. Rolul peroxinitritului în reglarea redox a căilor de transducție a semnalului celular. Front Biosci. 2009;14:4809-4814.

Kohr MJ, Traynham CJ, Roof SR, et al. Activarea independentă de cAMP a proteinei kinazei A de către generatorul de peroxinitrit SIN-1 determină efecte inotrope pozitive în cardiomiocite. J Mol Cell Cardiol. 2010;48:645-648.

Roberts 2nd LJ, Morrow JD. Produse ale căii izoprostanului: compuși bioactivi unici și markeri ai peroxidării lipidelor. Cell Mol Life Sci. 2002;59:808-820.

Chevion M, Berenshtein E, Stadtman ER. Studii umane legate de oxidarea proteinelor: conținutul de proteine carbonil ca marker de deteriorare. Radic liber Res. 2000;33:S99-S108.

Halliwell B, Lee CY. Folosirea izoprostanilor ca biomarkeri ai stresului oxidativ: Unii au luat în considerare probleme rare. Semnal antioxid Redox. 2010;13:145-156.

Valtuena S, Pellegrini N, Franzini L, et al. Selecția alimentelor pe baza capacității antioxidante totale poate modifica aportul de antioxidanți, inflamația sistemică și funcția ficatului fără a modifica markerii stresului oxidativ. Am J Clin Nutr. 2008;87:1290-1297.

Block G, Jensen C, Dietrich M, et al. Concentrațiile de proteină C-reactivă în plasmă la fumătorii activi și pasivi: influența suplimentării cu antioxidanti. J Am Coll Nutr. 2004;23:141-147.

Forlani G, Di Bonito P, Mannucci E, et al. Prevalența enzimelor hepatice crescute în diabetul zaharat de tip 2 și asocierea acesteia cu sindromul metabolic. J Endocrinol Invest. 2008;31:146-152.

Yavus BB, Yavuz B, Halil M, et al. Nivelurile plasmatice crescute ale gamma glutamiltransferazei pot fi un marker pentru stresul oxidativ în boala Alzheimer. Int Psychogeriatr. 2008;20:815-823.

Fraser A, Harris R, Sattar N, et al. Gamma-glutamiltransferaza este asociată cu evenimente vasculare incidente, independent de conținutul de alcool: analiza British Women's Heart and Health Study și meta-analiză. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2007:2729-2735.

Kwak HK, Yoon S. Relația dintre statusul antioxidant total al serului cu factorii de risc metabolici la adulții coreeni. Nutr Res Pract. 2007;1:335-340.

CV Smith. Mecanismele radicalilor liberi în leziunile tisulare. În: Moslen MY, Smith CV, eds. Mecanismele radicalilor liberi ale leziunilor tisulare. Boca Raton: CRC Press; 1992:2-22.

Buettner GR. Ordinea generală a radicalilor liberi și a antioxidanților: peroxidarea lipidelor, a-tocoferol și ascorbat. Arch Biochem Biophys. 1993;300:535-543.

Sandoval M, Ronzio RA, Muanza DN,

et al. Apoptoza indusă de peroxinitrit în liniile celulare epiteliale (T84) și macrofage (RAW 264.7): efectul polifenolilor derivați din leguminoase (phytolens). Oxid de azot. 1997;1:476-483.

Yang B, Kotani A, Arai K și colab. Relația oxidării electrochimice a catechinelor cu activitatea lor antioxidantă în peroxidarea lipidelor microzomale. Chem Pharm Bull. 2001;49:747-751.

Garrett AR, Murray BK, Robinson RA și colab. Măsurarea capacității antioxidante folosind testele ORAC și TOSC. Metode Mol Biol. 2010;594:251-262.

Laborator de date nutritive, Serviciul de Cercetare Agricolă. USDA Capacitatea de absorbție a radicalilor de oxigen (ORAC) a alimentelor selectate. Washington, DC: USDA; 2007.

Carlsen MH, Halvorsen BL, Holte K și colab. Conținutul total de antioxidanți a peste 3100 de alimente, ierburi, băuturi, condimente și ierburi și suplimente utilizate în întreaga lume. Nutr J. 2010;9:3:PMCID: (PMC2841576).

Jensen GS, Wu X, Patterson KM și colab.

Capacitățile antioxidante in vitro și in vivo ale unui amestec de fructe și suc de fructe de pădure bogat în antioxidanți. Rezultatele unui studiu încrucișat pilot și randomizat, dublu orb, controlat cu placebo. J Agric Food Chim. 2008;56:8326-8333.

Wofe KL, Liu RH. Analiza activității antioxidante celulare (CAA) pentru evaluarea antioxidanților, alimentelor și suplimentelor alimentare. J Agric Food Chim. 2007;55: 8896-8907.

Visner GA, Dougall WC, Wilson JM și colab. Reglarea mangan superoxid dismutaza de către lipopolizaharidă, interleukină-1 și factorul de necroză tumorală. J Biol Chem. 1990;265:2856-2864.

Fukai T, Folz RJ, Landmesser U, et al. Superoxid dismutaza extracelulară și boli cardiovasculare. Cardiovasc Res. 2002;55:239-249.

Segui J, Gironella M, Sans M, et al. Superoxid dismutaza ameliorează colita indusă de TNBS prin reducerea stresului oxidativ, expresiei moleculei de adeziune și recrutarea leucocitelor în intestinul inflamat. Leukoc Biol. 2004;76:537-544.

Davis JM, Parad RB, Michele T, et al. Rezultatul pulmonar la vârsta de 1 an corectat la sugarii prematuri tratați la naștere cu superoxid dismutază CuZn recombinant uman. Pediatrie. 2003;111: 469-476.

Campana F, Zevoudis S, Perdereau B, et al. Superoxid dismutaza locală reduce fibroza cancerului de sân post-iradiere. J Cell Mol Med. 2004;8:109-116.

Deng HX, Hentati A, Tainer JA, et al. Scleroza laterală amiotrofică și defecte structurale în Cu, Zn superoxid dismutază. Ştiinţă. 1993;261:1047-1051.

Massaad CA, Washington TM, Paulter RG, et al. Supraexprimarea SOD2 reduce superoxidul hipocampal și previne deficitele de memorie într-un model de șoarece al bolii Alzheimer. Proc Natl Acad Sci US A. 2009;106:13576-13581.

Muzykantov VR. Livrarea proteinelor enzimelor antioxidante la plămân. Semnal antioxid Redox. 2001;3:39-62.

Sanders LM, Henderson CE, Hong MY, et al. Mediul pro-oxidant al colonului în comparație cu intestinul subțire poate contribui la o susceptibilitate mai mare la cancer. Cancer Lett. 2004;208: 155-161.

Jones JB, Cramer HM, Inch WR, et al. Efectul radioprotector al enzimelor de captare a radicalilor liberi. J Otolaringol. 1990;19:299-306.

Kobayashi S, Inoue N, Azumi H, și colab. Modificări expresive ale sistemului antioxidant vascular în arterele coronare aterosclerotice. J Trombul ateroscler. 2002;9:184-190.

Ho YS, Xiong Y, Ma W și colab. Șoarecii lipsiți de catalază se dezvoltă normal, dar prezintă o sensibilitate diferențială la leziunile tisulare oxidante. J Biol Chem. 2004;279: 32804-32812.

Lu J, Holmgren A. Selenoproteins. J Biol Chem. 2009;284:723-727.

Comhair SA, Erzurum SC. Răspunsuri antioxidante la bolile pulmonare mediate de oxidanți. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2002;283:L246-L255.

Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, et al. Tendințe în teoriile îmbătrânirii oxidative. Free Radic Biol Med. 2007;43:477-503.

Ran Q, Liang H, Ikeno Y. Reducerea glutationului peroxidaza 4 crește durata de viață prin creșterea sensibilității la apoptoză. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007;62:932-942.

Kisucka J, Chauhan AK, Patten IS și colab. Peroxiredoxina-1 previne activarea excesivă și ateroscleroza precoce. Circ Res. 2008;103:598-605.

Dieta A, Abbas K, Bouton C și colab. Reglarea peroxiredoxinelor de către oxid nitric în macrofagele imunostimulate. J Biol Chem. 2007;282:36199-36205.

Krsek-Staples JA, Webster RO. Ceruloplasmina inhibă formarea carbonilului în proteinele celulare endogene. Free Radic Biol Med. 1993;14:115-125.

Kondoh M, Inoue Y, Atagi S, et al. Inducerea specifică a sintezei metalotioneinei prin stres oxidativ mitocondrial. Life Sci. 2001;69:2137-2146.

Zhou Z, Sun X, Kang YJ. Protectie metalotioneina impotriva leziunilor hepatice alcoolice prin inhibarea stresului oxidativ. Exp Biol Med. 2002;227:214-222.

MP Moschos. Selenoprotein P. Cell Mol Life Sci. 2000;57:1836-1845.

Ballatori N, Krance SM, Notenboom S, et al. Dereglarea glutationului și etiologia și progresia bolilor umane. Biol Chem. 2009;390:191-214.

Peristeris P, Clark BD, Gatti S, et al. N-acetilcisteina și glutationul ca inhibitori ai producției de factor de necroză tumorală. Imunol celular. 1992;140: 390-399.

Nordberg J, Arner ES. Specii reactive de oxigen, antioxidanți și sistemul de tioredoxină la mamifer. Free Radic Biol Med. 2001;31:1287-1312.

Luo M, He H, Kelley MR și colab. Reglarea redox a reparării ADN-ului: implicații pentru sănătatea umană și dezvoltarea terapeutică a cancerului. Semnal antioxid Redox. 2010;12:1247-1269.

Wei YH, Lee HC. Stresul oxidativ, mutația ADN-ului mitocondrial și afectarea enzimelor antioxidante în îmbătrânire. Exp Biol Med. 2002;227:671-682.

Ansari MA, Scheff SW. Stresul oxidativ în progresia bolii Alzheimer în cortexul frontal. J Neuropathol Exp Neurol. 2010;69:155-167.

Kaspar JW, Niture SK, Jaiswal AK. Nrf2: Semnalizarea Inrf2(keap1) în stresul oxidativ. Free Radic Biol Med. 2009;47: 1304-1309.

Krinsky NI. Mecanismul de acțiune al antioxidanților biologici. Proc Soc Exp Biol Med. 1992;200:248-254.

Frei B, Anglia L, Ames BN. Ascorbatul este un antioxidant remarcabil în plasma sanguină umană. Proc Natl Acad Sci US A. 1989;86:6377-6381.

Chakraborty S, Nandi A, Mukhopadhyay M și colab. Ascorbatul protejează țesuturile de cobai împotriva peroxidării lipidelor. Free Radic Biol Med. 1994;16:417-426.

Levine M, Wang Y, Padayatty SJ, et al. O nouă doză alimentară recomandată de vitamina C pentru femeile tinere sănătoase. Proc Natl Acad Sci US A. 2001;98:9842-9846.

Calabrese EJ, Stoddard A, Leonard DA, et al. Efectul suplimentelor cu vitamina C asupra nivelului de cadmiu, plumb și mercur din sânge și păr. Ann NY Acad Sci. 1987;498:347-353.

Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Utilizarea suplimentelor de vitamina E și vitamina C și riscul de mortalitate pentru toate cauzele și bolile coronariene la persoanele în vârstă: populațiile stabilite pentru studii epidemiologice ale vârstnicilor. Am J Clin Nutr. 1996;64:190-196.

Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Mortalitatea în studiile randomizate ale suplimentelor antioxidante pentru prevenirea primară și secundară: revizuire sistemică și meta-analiză. JAMA. 2007;297: 842-857.

Knekt P, Ritz J, Pereiara MA, et al. Vitaminele antioxidante și riscul de boală coronariană: o analiză comună a 9 cohorte. Am J Clin Nutr. 2004;80:1508-1520.

Osganian SK, Stampfer MJ, Rimm E, et al. Vitamina C și riscul de boală coronariană la femei. J Am Coll Cardiol. 2003;42:246-252.

Lee DH, Folsom AR, Harnack L, et al. Suplimentele de vitamina C cresc riscul de boli cardiovasculare la femeile cu diabet? Am J Clin Nutr. 2004;80:1194-1200.

Sesso HD, Buring JE, Christen WG și colab. Vitaminele E și C în prevenirea bolilor cardiovasculare și a cancerului la bărbați: Studiul de sănătate al medicilor II, studiu controlat randomizat. JAMA. 2008;300:2123-2133.

Block G, Jensen CD, Norkus EP, et al. Vitamina C din plasmă este invers legată de tensiunea arterială și de modificarea tensiunii arteriale în cursul anului precedent la femeile tinere albe și negre. Nutr J. 2008;7:35:PMCID: PMC2621233.

Hajjar IM, George V, Sasse EA, et al. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat al vitaminei C în gestionarea hipertensiunii arteriale și a lipidelor. Am J Ther. 2002;9:289-293.

Negri E, Franceschi S, Bosetti C, et al. Micronutrienți selectați și cancer bucal și faringian. Int J Cancer. 2000;86:122-127.

Fleischauer AT, Olson SH, Mignone L, et al. Antioxidanți alimentari, suplimente și risc de cancer ovarian epitelial. Nutr Cancer. 2002;40:92-98.

You WC, Zhang L, Gail MH și colab. Displazie gastrică și cancer gastric: Helicobacter pylori, vitamina C serică și alți factori de risc. J Natl Cancer Inst. 2000;92:1607-1612.

Cho E, Hunter DJ, Spiegelman D și colab. Aportul de vitamina A, C și E și folat și multivitamine și cancer pulmonar: o analiză comună a 8 studii prospective. Int J Cancer. 2006;118:970-978.

Gaziaono JM, Glynn RJ, Christen WG,

et al. Vitaminele E și C în prevenirea cancerului de prostată și total la bărbați: Studiul de sănătate al medicilor II, studiu controlat randomizat. JAMA. 2009;301:52-62.

Chen Q, Espey MG, Sun AY și colab. Dozele farmacologice de ascorbat acționează ca un prooxidant și scad creșterea xenogrefelor tumorale agresive la șoareci. Proc Natl Acad Sci US A.

2008;105:11105-11109.

Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Aportul alimentar de antioxidanţi și riscul bolii Alzheimer. JAMA. 2002;287:3223-3229.

Bowman GL, Dodge H, Frei B și colab. Acidul ascorbic și ratele de declin cognitiv în boala Alzheimer. J Alzheimer Dis. 2009;16:93-98.

Grupul de cercetare pentru studiul bolilor oculare legate de vârstă. Raportul AREDS nr. 9. Un studiu randomizat, controlat cu placebo, de suplimentare a dozelor mari cu vitamine C, E și beta caroten pentru cataracta și pierderea vederii legate de vârstă. Arch Oftalmol. 2001;119:1439-1452.

Harding AH, Wareham NJ, Bingham SA, et al. Nivelul plasmatic de vitamina C, consumul de fructe și legume și riscul de apariție a diabetului zaharat de tip 2: investigație prospectivă europeană a cancerului - Norfolk Prospective Study. Arch Intern Med. 2008;168:1493-1499.

Estaban MA, Wang I, Qin B, et al. Vitamina C îmbunătățește generarea de celule stem pluripotente induse de șoarece și om. Celulă stem celulară. 2010;6:71-79.

Grant MM, Mistry N, Lunec J, et al. Modularea dependentă de doză a proteomului celulei T de către acid ascorbic. Br J Nutr. 2007;97:19-26.

Chan AC. Parteneri în apărare, vitamina E și vitamina C. Can J Physiol Pharmacol. 1993;71:725-731.

Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, et al. Suplimentarea cu vitamina E și

răspunsul imun in vivo la subiecții vârstnici sănătoși. JAMA. 1997;277: 1380-1386.

Tsoureli-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, et al. Evaluarea aportului alimentar de vitamina E în tratamentul dermatitei atopice: un studiu al cursului clinic și evaluarea nivelurilor serice ale imunoglobulinei E. Int J Dermatol. 2002;41:146-150.

Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, et al. Consumul de vitamina E și riscul bolilor coronariene la femei. N Engl J Med. 1993;328:1444-1449.

Sesso HD, Buring JE, Christen WG și colab. Vitaminele E și C în prevenirea bolilor cardiovasculare și a cancerului la bărbați: Studiul de sănătate al medicilor II, studiu controlat randomizat. JAMA. 2008;300:2123-2133.

Frei B. Eficacitatea antioxidanților dietetici pentru a preveni deteriorarea oxidativă și a inhiba bolile cronice. J Nutr. 2004;134: S3196-S3198.

Milman U, Blum S, Shapira C, et al. Suplimentarea cu vitamina E reduce evenimentele cardiovasculare la un subgrup de indivizi de vârstă mijlocie cu diabet zaharat de tip 2 și genotipul haptoglobinei G2-2. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2008;28:341-347.

Sano M, Ernesto C, Thomas RG și colab. Un studiu controlat cu selegilină, alfa tocoferol sau ambele ca tratament pentru boala Alzheimer. N Engl J Med. 1997;336:1216-1222.

Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamina E și donepezil pentru tratamentul deficiențelor cognitive ușoare. N Engl J Med. 2005;352:2379-2388.

Dorjgochoo T, Shrubsole MJ, Suh XO,

et al. Utilizarea suplimentelor de vitamine și riscul de cancer de sân: Studiul Shanghai Breast Cancer. Tratament pentru cancerul de sân. 2008;111:269-278.

Qiao YL, Dawsey SM, Kamangar F și colab. Mortalitatea totală și prin cancer după suplimentarea cu vitamine și minerale: urmărirea studiului Linxian General Population Intervention Trial. J Natl Cancer Inst. 2009;101:507-518.

Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA și colab. Un studiu prospectiv al aportului de vitamine C, E și A și al riscului de cancer de sân. N Engl J Med.

1993;329:234-240.

Cui X, Rosner B, Wilett WC, et al. Aportul de antioxidanți și riscul de cancer endometrial: rezultate din Studiul de sănătate a asistentelor. Int J Cancer. 2011;128:1169-1178.

Slatore CG, Littman AJ, Au DH, et al. Utilizarea pe termen lung a multivitaminelor suplimentare de vitamina C, vitamina E și acid folic nu reduce riscul de cancer pulmonar. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177: 524-530.

Lin J, Cook NR, Albert C, et al. Suplimentarea cu vitamine C și E și beta-caroten și riscul de cancer: un studiu randomizat, controlat. J Natl Cancer Inst. 2009;101:14-23.

Klein EA, Thompson IM, Tangen Jr IM, și colab. Vitamina E și riscul apariției cancerului de prostată: Trialul de prevenire a cancerului cu seleniu și vitamina E (SELECT). JAMA. 2011;306:1549-1556.

Wright ME, Peters U, Gunter MJ, et al. Asocierea variantelor a două gene de transport a vitaminei E cu concentrațiile circulante de vitamina E și riscul de cancer de prostată. Cancer Res. 2009;69:1429-1438.

Rizzo MR, Abbatecola AM, Barbieri M, et al. Dovezi pentru efectele antiinflamatorii ale administrării combinate de vitamine E și C la persoanele în vârstă cu glucoză a jeun afectată: impact asupra acțiunii insulinei. J Am Coll Nutr. 2008;27:505-511.

Christen S, Woodall AA, Shigenaga MK, et al. Gamma tocoferolul captează electrofilii mutageni precum Nox și completează alfa tocoferol. Implicații fiziologice. Proc Natl Acad Sci US A. 1997;94:3217-3222.

Sjoholm A, Berggren PO, Coney RV. Gamma tocoferolul protejează parțial celulele secretoare de insulină împotriva inhibării funcționale de către oxidul nitric. Biochem Biophy Res Commun. 2000;277:334-340.

Park SK, Page GP, Kim K și colab. Efectul diferențial al suplimentării cu alfa și gama-tocoferol în modificările transcripționale legate de vârstă în inima și creierul șoarecilor B6/C3H. J Nutr. 2008;138:1010-1018.

Devaraj S, Leonard S, Traber MG, et al. Suplimentarea gamma-tocoferol în monoterapie sau în combinație cu alfatocoferol modifică biomarkerii stresului oxidativ și inflamației la subiecții cu sindrom metabolic. Free Radica Biol Med. 2008;44:1203-1208.

Key TJ, Appleby PN, Allen NE și colab. Carotenoidele plasmatice, retinolul și tocoferolii și riscul de cancer de prostată în Studiul European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition Study. Am J Clin Nutr. 2007;86:672-681.

Podda M, Weber C, Traber MG, et al. Determinarea simultană a tocoferolilor tisulari, tocotrienolilor, ubichinolilor și ubichinonelor. J Lipid Res. 1996;37:893-901.

Bachawal SV, Wali VB, Sylvester PW. Răspuns antiproliferativ și apoptotic îmbunătățit la tratamentul combinat al gamma-tocotrienolului cu erlotinib sau gefitinib în celulele tumorale mamare. BMC Cancer. 2010;10:84-97.

Yam ML, Abdul Haifid SR, Cheng HM,

et al. Tocotrienolii suprimă markerii proinflamatori și expresia ciclooxigenazei-2 în macrofagele RAW264.7. Lipidele. 2009;44:787-797.

Mustad VA, Smith CA, Ruey PP, et al. Suplimentarea cu 3 suplimente de tocotrienol diferite din punct de vedere al compoziției nu îmbunătățește factorii de risc de boli cardiovasculare la bărbați și femei cu hipercolesterolemie. Am J Clin Nutr. 2002;76:1237-1243.

Chin SF, Hamid NA, Latiff AA, et al. Reducerea daunelor ADN-ului la adulții în vârstă sănătoși prin suplimentarea cu Tri E Tocotrienol. Nutriție. 2008;24:1-10.

Han SN, Adolfsson O, Lee CK, et al. Modificări induse de vârstă și vitamina E ale profilurilor de expresie genică ale celulelor T.

J Immunol. 2006;177:6052-6061.

Tan BH, Sagoo P, Chan C și colab. Inhibarea NF-kB și a căilor oxidative în celulele dendritice umane de către vitaminele antioxidante generează celule T reglatoare. J Immunol. 2005;174:7633-7644.

Belisle SE, Leka LS, Delgado-Lista J, et al. Polimorfismele genelor de citokine pot determina efectul vitaminei E asupra producției de citokine la vârstnici.

J Nutr. 2009;139:1855-1860.

Traber MG, Atkinson J. Vitamina E, antioxidant si nimic mai mult. Free Radic Biol Med. 2007;43:4-15.

Vile GF, Winterbourn CC. Inhibarea peroxidării lipidelor microzomale promovată de adriamicină de către beta-caroten, alfatocoferol și retină la presiuni parțiale de oxigen ridicate și scăzute. FEBS Lett. 1988;238:353-356.

Jialal I, Norkus EP, Cristol L, et al. Beta-carotenul inhibă modificarea oxidativă a lipoproteinelor cu densitate scăzută. Biochim Biophys Acta. 1991;1086:134-138.

Rock CL. Carotenoizi: biologie și tratament. Pharmacol Ther.

1997;75:185-197.

Bendich A. Carotenoidele și răspunsul imun. J Nutr. 1989;119:112-115.

Mannisto S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Carotenoizii dietetici și riscul de cancer pulmonar într-o analiză comună a șapte studii de cohortă. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2004;13:40-48.

Gallichio L, Boyd K, Matanoski G, et al. Carotenoizii și riscul de a dezvolta cancer pulmonar: o revizuire sistematică. Am J Clin Nutr. 2008;88:372-383.

Etminan M, Takkouche B, Caamano- Isora F. Rolul produsului de tomate și al licopenului în prevenirea cancerului de prostată: o meta-analiză a studiilor observaționale. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2004;13:340-345.

Zhang S, Hunter DJ, Forman MR și colab. Carotenoizi dietetici și vitaminele A, C și E și riscul de cancer de sân. J Natl Cancer Inst. 1999;91:547:556.

Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Dietary carotenoids and risk of hormone-receptor defined breast cancer intr-o cohorta prospectiva de femei suedeze. Eur J Cancer. 2010;46:1079-1085.

Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD,

et al. Carotenoizi dietetici, vitamine A, C și E și degenerescență maculară avansată legată de vârstă. Grupul de studiu de caz-control al bolilor oculare. JAMA. 1994;272:1413-1420.

Coleman H, Chew E. Suplimentarea nutrițională în degenerescenta maculară legată de vârstă. Curr Opin Opthalmol. 2007;18:220-223.

Erdman Jr JW, Ford NA, Lindshield BL. Sunt atributele de sănătate ale licopenului legate de funcția sa antioxidantă? Arch Biochim Biofizica. 2009;483:229- 235.

Chalab N, Delort L, Satih S, et al. Expresia imunohistochimică a RARalpha, RARbeta și CX43 în liniile celulare tumorale de sân după tratamentul cu licopen și corelarea cu RT-QPCR. J Histochem Cytochem. 2007;55:877-883.

Maguire JJ, Kagan V, Ackrell BA, et al. Reciclarea legată de succinat-ubichinonă reductază a alfa-tocoferolului în sisteme reconstituite și mitocondrii: cerința pentru ubichinonă redusă. Arch Biochem Biophys. 1992;292:47-53.

Stocker R, Bowry VW, Frei B. Ubiquinol-10 protejează lipoproteinele umane de joasă densitate mai eficient împotriva peroxidării lipidelor decât alfa tocoferol. Proc Natl Acad Sci US A. 1991;88: 1646-1650.

Niklowitz P, Sonnenshein A, Janetzky B și colab. Îmbogățirea coenzimei Q10 în plasmă și celule sanguine. Apărare împotriva daunelor oxidative. Int J Biol Sci. 2007;3:257-262.

Witting PK, Pettersson K, Letters J și colab. Efectul anti-aterogenic al coenzimei Q10 la șoarecii knockout al genei apolipoproteinei E. Free Radic Biol Med. 2000;29:295-305.

Shargorodsky M, Debbi O, Matas Z, et al. Efectul tratamentului pe termen lung cu antioxidanți (vitamina C, vitamina E, coenzima Q10 și seleniu) asupra complianței arteriale, factorilor umorali și markerilor inflamatori la pacienții cu factori de risc cardiovascular multipli. Nutr Metab. 2010;7:55:PMCID: PMC2911454.

Molyneux SL, Florkowski CM, Richards AM și colab. Coenzima Q10: o terapie adjuvantă pentru insuficiența cardiacă congestivă? NZ Med J. 2009;122:74-79.

De Pinieux G, Chariot P, Ammi-Said M, et al. Medicamente hipolipemiante și funcția mitocondrială: efectele inhibitorilor de HMG-CoA reductază asupra ubichinonei serice și a raportului lactat/piruvat din sânge. Br J Clin Pharmacol. 1996;42:333-337.

Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, și colab. Coenzima Q10 în tratamentul hipertensiunii arteriale. O meta-analiză a studiilor clinice. J Hum Hipertens. 2007;21:297-306.

Mortensen SA. Prezentare generală asupra coenzimei Q10 ca terapie adjuvantă în insuficiența cardiacă cronică. Motivația, designul și obiectivele „Q-symbio" - un studiu multinațional. Biofactori. 2003;18:79-89.

Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Tratamentul neuropatiei diabetice simptomatice cu acid alfa lipoic antioxidant: o meta-analiză. Med. diabetic. 2004;21:114-121.

Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M,

et al. Acidul lipoic ca terapie potențială pentru bolile cronice asociate cu stresul oxidativ. Curr Med Chem. 2004;11:1135-1146.

Luz J, Zemdengs JCS, Amaral LSG. Tratamentul cronic cu acid lipoic agravează dezechilibrele energetice la șobolanii diabetici induși de streptozotocină. Diabetic Metab. 2009;35:137-142.

Liu J, Killilea DW, Ames BN. Dezintegrarea oxidativă mitocondrială asociată vârstei: îmbunătățirea afinității și activității de legare a substratului carnitinei acetiltransferazei în creier prin hrănirea șobolanilor bătrâni cu acetil-L-carnitină și/sau acid R-alfa-lipoic. Proc Natl Acad Sci US A. 2002;99:1876-1881.

Arivazhagan P, Shila S, Kumaran S, și colab. Efectul acidului DL-alfa-lipoic asupra stării peroxidării lipidelor și a enzimelor antioxidante în diferite regiuni ale creierului la șobolani în vârstă. Exp Gerontol. 2002;37:803-811.

Aliev G, Liu J, Shenk JC, et al. Ameliorarea mitocondrială neuronală prin hrănirea șobolanilor în vârstă cu acetil-L-carnitină și acid lipoic. J Cell Mol Med. 2009;13:320-333.

Wang Y, Li X, Guo Y și colab. Acidul alfa lipoic crește consumul de energie prin îmbunătățirea semnalizării receptorului gamma coactivator-1-alfa activat de protein kinaza activată de adenozin monofosfat-peroxizom activat de proliferator în mușchiul scheletic al șobolanilor în vârstă. Metabolism. 2010;59:967-976.

Suh JH, Shigeno ET, Morrow JD, et al. Stresul oxidativ în inima de șobolan îmbătrânită este inversat prin suplimentarea dietei cu acid (R)-(alfa)-lipoic. FASEB J. 2001;15:700-706.

Zhang WJ, Bird KE, McMillen TS și colab. Suplimentarea alimentară cu acid lipoic inhibă dezvoltarea leziunilor aterosclerotice la șoarecii cu deficit de Apolipoprotein E și Apolipoprotein E/receptor de lipoproteine cu densitate joasă. Circulație. 2008;117:421-428.

Li CJ, Zhang QM, Zhang J și colab. Atenuarea apoptozei miocardice de către acidul alfa lipoic prin suprimarea stresului oxidativ pentru a reduce cardiomiopatia diabetică. Chinese Med J. 2009;122:2580-2586.

Carbonelli MG, Di Renzo L, Bigioni M, et al. Suplimentarea cu acid alfa lipoic: un instrument pentru terapia obezității? Curr Pharm Des. 2010:16840-16846.

Maczurek A, Hager K, Kenlies M, et al. Acidul lipoic ca tratament antiinflamator și neuroprotector pentru boala Alzheimer. Adv Drug Deliv Rev. 2008;60: 1463-1470.

Suh JH, Shenvi SV, Dixon BM și colab. Scăderea activității transcripționale a Nrf2 determină pierderea legată de vârstă a sintezei glutationului, care este reversibilă de către acidul lipoic. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:3381-3386.

Zhang L, Xing GQ, Barker JL și colab. Acidul alfa lipoic protejează neuronii corticali de șobolan împotriva morții celulare induse de amiloid și peroxid de hidrogen prin calea de semnalizare Akt. Neurosci Lett. 2001;312:125-128.

Yim CY, Hibbs Jr JB, McGregor JR, et al. Utilizarea N-acetil cisteinei pentru a crește glutationul intracelular în timpul inducerii răspunsurilor antitumorale de către IL-2. J Immunol. 1994;152:5796-5805.

Roes EM, Raijmakers MT, Peters WH și colab. Efectele N-acetilcisteinei pe cale orală asupra homocisteinei plasmatice și a nivelurilor de glutation din sângele integral la femeile sănătoase, care nu sunt însărcinate. Clin Chem Lab Med. 2002;40:496-498.

Wu G, Fang YZ, Yang S și colab. Metabolismul glutationului și implicațiile sale pentru sănătate. J Nutr. 2004;134:489-492.

Iantomasi T, Favilli F, Marraccini P, et al. Sistemul de transport al glutationului în celulele epiteliale ale intestinului subțire uman. Biochim Biophys Acta. 1997;1330:274-283.

Zembron-Lacny A, Ostapiuk J, Szyszka K. Efectele compușilor care conțin sulf asupra statutului redox al plasmei în exercițiul de deteriorare musculară. Chin J Physiol. 2009;52:289-294.

Martina V, Masha A, Gigliardi VR, et al. Administrarea pe termen lung a N-acetilcisteinei și L-argininei reduce activarea endoteliului și tensiunea arterială sistolica la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2. Îngrijirea diabetului. 2008;31:940-943.

Ames BN. Aportul scăzut de micronutrienți poate accelera bolile degenerative ale îmbătrânirii, prin alocarea de micronutrienți rare prin triaj. Proc Natl Acad Sci US A. 2006;103:17589-17594.

Tejero-Taldo MI, Kramer JH, Mak I, et al. Conexiunea nerv-inima în răspunsul pro-oxidant la deficitul de Mg. Heart Fail Rev. 2006;11:35-44.

Killilea DW, Ames BN. Deficiența de magneziu accelerează senescența celulară în cultura fibroblastelor umane. Proc Natl Acad Sci US A. 2008;105:5768-5773.

Mazur A, Maier JA, Rock E, et al. Magneziul și răspunsul inflamator: potențiale implicații fiziopatologice. Arch Biochem Biophys. 2007;458:48-56.

Rayssiguier Y, Gueux E, Nowacki W, et al. Consumul ridicat de fructoză, combinat cu aportul scăzut de magneziu, poate crește incidența sindromului metabolic prin inducerea inflamației. Magnes Res. 2006;19:237-243.

Truong-Tan AQ, Ho LH, Chai F și colab. Fluxurile celulare de zinc și reglarea apoptozei/moartei celulare dirijate de gene. J Nutr. 2000;130(supliment 5):S1459-S1466.

Prasad AS. Zincul: mecanisme de apărare a gazdei. J Nutr. 2007;137:1345-1349.

Shen H, Oesterling E, Stromberg A, et al. Deficiența de zinc induce parametrii proinflamatori vasculari asociați cu semnalizarea NF-kappaB și PAR. J Am Coll Nutr. 2008;27:577-587.

Fortes C, Forastiere F, Agabiti N, et al. Efectul suplimentelor cu zinc și vitamina A asupra răspunsului imun la o populație în vârstă. J Am Geriatr Soc. 1998;46:19-26.

Prasad AS. Rolurile clinice, imunologice, antiinflamatorii și antioxidante ale zincului. Exp Gerontol. 2008;43:370-377.

Ames BN, Liu J. Întârzierea dezintegrarii mitocondriale a îmbătrânirii cu acetilcarnitină. Ann NY Acad Sci. 2004;1033:108-116.

Savitha S, Sivarajan K, Haripriya D și colab. Eficacitatea levo-carnitinei și a acidului alfa lipoic în ameliorarea declinului enzimelor mitocondriale în timpul îmbătrânirii. Clin Nutr. 2005;24:794-800.

Liu J, Head E, Gharib AM, et al. Pierderea memoriei la șobolanii bătrâni este asociată cu degradarea mitocondrială a creierului și oxidarea ARN/ADN: inversare parțială prin hrănirea cu acetil-L-carnitină și/sau acid alfa-lipoic. Proc Natl Acad Sci US A. 2002;99:2356-2361.

Savitha S, Panneerselvan C. Atenuarea daunelor oxidative dependente de vârstă la ADN-ul în inima de șobolan prin carnitină și acid lipoic. Mech Aging Dev. 2007;128:206-212.

Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, et al. Acidul uric oferă o apărare antioxidantă la oameni împotriva îmbătrânirii și cancerului cauzate de oxidanți și radicali: o ipoteză. Proc Natl Acad Sci US A. 1981;78: 6858-6862.

Wayner DD, Burton GW, Ingold KU, et al. Măsurarea cantitativă a capacității antioxidante totale de captare a radicalilor peroxil a plasma sanguină umană prin peroxidare controlată. FEBS Lett. 1985;187:33-37.

Kampa M, Nistikaki A, Tsaousis V, et al. O nouă metodă automată pentru determinarea capacității totale antioxidante (TAC) a plasmei umane, bazată pe testul de albire cu crocină. BMC Clin Pathol. 2002;2:3:PMCID: PMC128814.

McDonagh AF. Ciclul antioxidant biliverdină-bilirubină de protecție celulară: lipsește o roată? Free Radic Biol Med. 2010;49:814-820.

Stetinova V, Smetanova L, Grossmann V, et al. Evaluarea in vitro și in vivo a activității antioxidante a melatoninei și a derivaților indol înrudiți. Gen Physiol Biophys. 2002;21:153-162.

Okatani Y, Wakatsuki A, Reiter RJ, et al. Disfuncția mitocondrială hepatică la șoarecii cu senescență accelerată: corecția prin niveluri fiziologice de melatonine pe termen lung, administrate oral. J Pineal Res. 2002;33:127-133.

Aydogan S, Yerer MB, Goktas A. Melatonină și oxid nitric. J Endocrinol Invest. 2006;29:281-287.

Murawska-Cialowicz E, Jethon Z, Magdalen J, et al. Efectele melatoninei asupra peroxidării lipidelor și activităților enzimelor antioxidante în ficat, rinichi și creier la șobolani administrați cu benzo(a)piren. Exp Toxicol Pathol. 2009;63:97-103.

Winiarska K, Fraczyk T, Malinska D și colab. Melatonina atenuează stresul oxidativ indus de diabet la iepuri. J Pineal Res. 2006;40:168-176.

Tapiero H, Tew KD, Ba GN și colab. Polifenoli: joacă ei un rol în prevenirea patologiilor umane? Biomed Pharmacother. 2002;56:200-207.

Manach C, Williamson G, Morand C, et al. Biodisponibilitatea și bioeficacitatea polifenolilor la om. I. Revizuirea a 97 de studii de biodisponibilitate. Am J Clin Nutr. 2005;81(suppl):S230-S242.

Ovaskainen ML, Torronen R, Koponen JM și colab. Aportul alimentar și sursele alimentare majore de polifenoli la adulții finlandezi. J Nutr. 2008;138:562-566.

Zamora-Ros R, Andres-Lacueva C, Lamuela-Raventos RM, et al. Estimarea sursei alimentare de aport de flavonoide la populația adultă spaniolă (EPIC-Spania). J Am Dieta Asoc. 2010;110:390-398.

Kidd PM. Biodisponibilitatea și activitatea complecșilor fitozomici din polifenoli botanici: extracte de silimarină, curcumină, ceai verde și sâmburi de struguri. Alt Med Rev. 2009;14:226-246.

Liu Z, Hu M. Dispoziție naturală de polifenoli prin căi metabolice cuplate. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2007;3:389-406.

Loke WM, Jenner AM, Proudfoot JM și colab. O abordare de profilare metabolică pentru identificarea biomarkerilor aportului de flavonoide la om. J Nutr. 2009;139:2309-2314.

Rice-Evans CA, Miller NJ, Pagangu G. Relații structură-activitate antioxidantă ale flavonoidelor și acizilor fenolici. Radic liber Bio Med. 1996;20: 933-956.

Roy MK, Coide M, Rao TP, et al. Comparația testelor ORAC și DPPH pentru a evalua capacitatea antioxidantă a infuziilor de ceai: relația dintre polifenol total și conținutul individual de catechine. Int J Food Sci Nutr. 2010;61:109-124.

De Whalley CV, Rankin SM, Hoult JR, et al. Flavonoidele inhibă modificarea oxidativă a lipoproteinelor de joasă densitate de către macrofage. Biochem Pharmacol. 1990;39:1743-1750.

Afanas'ev IB, Dorozhko AI, Brodskii AV, et al. Mecanisme de chelare și captare a radicalilor liberi de acțiune inhibitoare a rutinei și quercetinei în peroxidarea lipidelor. Biochem Pharmacol. 1989;38:1763-1769.

Lotito SB, Frei B. Consumul de alimente bogate in flavonoide si capacitatea antioxidanta plasmatica crescuta la om: cauza, consecinta sau epifenomen? Free Radic Biol Med. 2006;41:1727-1746.

Lotito SB, Frei B. Relevanța polifenolilor de mere ca antioxidanți în plasma umană: efecte contrastante in vitro și in vivo. Free Radic Biol Med. 2004;36: 201-211.

Lotito SB, Frei B. Creşterea capacităţii antioxidante plasmatice după consumul de mere se datorează efectului metabolic al fructozei asupra uraţilor, nu a flavonoidelor antioxidante derivate din mere. Free Radic Biol Med. 2004;37:251-258.

Cutler GJ, Nettleton JA, Ross JA, et al. Aportul alimentar de flavonoide și riscul de cancer la femeile aflate în postmenopauză: Studiul de sănătate a femeilor din Iowa. Int J Cancer. 2008;123:664-671.

Arts IC, Hollman PC, Bueno De Mesquita HB, et al. Catechinele alimentare și incidența cancerului epitelial: studiul Zutphen vârstnici. Int J Cancer. 2001;92:298-302.

Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC și colab. Flavonoidele dietetice și riscul de cancer în studiul Zutphen pe vârstnici. Nutr Cancer. 1994;22:175-184.

Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC și colab. Flavonoidele antioxidante din dietă și riscul de boală coronariană: studiul Zutphen pe vârstnici. Lancet. 1993;342:1007-1011.

Su SJ, Chow NH, Kung ML, et al. Efectele izoflavonelor de soia asupra inducerii apoptozei şi opririi G2-M în celulele hepatomate umane implicarea activării capzazei-3, reglarea în jos a Bcl-2 și Bcl-XL și activitatea Cdc2. Nutr Cancer. 2003;45:113-123.

Sarkar FH, Li Y. Izoflavone de soia și prevenirea cancerului. Cancer Invest. 2003;21:744-757.

Yan L, Spitznagel EL. Consumul de soia și riscul de cancer de prostată la bărbați: o revizuire a unei meta-analize. Am J Clin Nutr. 2009;89:1156-1163.

Ju J, Lu G, Lambert JD, et al. Inhibarea carcinogenezei de către constituenții ceaiului. Semin Cancer Biol. 2007;17:395-402.

Qiao Y, Cao J, Xie L și colab. Inhibarea creşterii celulare și reglarea expresiei genelor de către (-)-epigallocatechin-3-galat în celulele cancerului de col uterin uman. Arch Pharm Res. 2009;32:1309-1315.

Shimizu M, Shirakami Y, Moriwaki H. Direcționarea receptorilor tirozin kinazelor pentru chimioprevenirea prin catechina din ceaiul verde, EGCG. Int J Mol Sci. 2008;9:1034-1049.

Klaunig JE, Xu Y, Han C și colab. Efectul consumului de ceai asupra stresului oxidativ la fumători și nefumători. Proc Soc Exp Biol Med. 1999;220:249-254.

Yang CS, Wang X, Lu G și colab. Prevenirea cancerului prin ceai: studii pe animale, mecanisme moleculare și relevanță umană. Nat Rev Cancer. 2009;9:429-439.

Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D și colab. Consumul de ceai, genotipul COMT și cancerul de sân la femeile de origine asiatică-americană. Cancer Res. 2003;63:7526-7529.

Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, et al. Chimioprevenirea cancerului de prostată uman prin administrarea orală de catechine de ceai verde la voluntari cu neoplazie interepitelială de

prostată de grad înalt: un raport preliminar dintr-un studiu de principiu de un an. Cancer Res. 2006;66:1234-1240.

Hoensch H, Groh B, Edler L, Kirch W. Comparație prospectivă de cohortă a tratamentului cu flavonoizi la pacienții cu cancer colorectal rezecat pentru a preveni recurența. World J Gastroenterol. 2008;14:2187-2193.

Mink PJ, Scrafford CG, Barraj LM, et al. Aportul de flavonoide și riscul de boli cardiovasculare la femeile aflate în postmenopauză. Am J Clin Nutr. 2007;85:895-909.

McCullough ML, Peterson JJ, Patel R, et al. Aportul de flavonoide și mortalitatea bolilor cardiovasculare într-o cohortă prospectivă de adulți din SUA. AM J Clin Nutr. 2012;95:454-464.

Lin J, Rexrode KM, Hu F și colab. Aportul alimentar de flavanoli și flavone și bolile coronariene la femeile din SUA. Am J Epidemiol. 2007;165:1305-1313.

Rimm EB, Katan MB, Ascherio A, et al. Relația dintre aportul de flavonoide și riscul de boală coronariană la profesioniștii din domeniul sănătății de sex masculin. Ann Intern Med. 1996;125:384-389.

Whitehead TP, Robinson D, Allaway S, et al. Efectul ingestiei vinului rosu asupra capacitatii antioxidante a serului. Clin Chem. 1995;41:32-35.

Simonetti P, Gardana C, Pietta P. Nivelurile plasmatice ale acidului cafeic și statutul antioxidant după consumul de vin roșu. J Agric Food Chim. 2001;49:5964-5968.

Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, et al. Flavonoide, alimente bogate în flavonoide și risc cardiovascular: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Am J Clin Nutr. 2008;88:38-50.

Hollis JH, Houchins JA, Blumberg JB, et al. Efectele sucului de struguri Concord asupra apetitului, dietei, greutății corporale, profilului lipidic și statusului antioxidant la adulți. J Am Coll Nutr. 2009;289:574-582.

Wang-Polagruto JF, Villablanca AC, Polagruto JA, et al. Consumul cronic de cacao bogată în flavanoli îmbunătățește funcția endotelială și scade molecula de adeziune vasculară la femeile aflate în postmenopauză cu hipercolesterolemie. J Cardiovasc Pharmacol. 2006;47(suppl 2):S177-S186.

Njike VY, Faridi Z, Shuval K și colab. Efectul cacaoului îndulcit cu zahăr și fără zahăr asupra funcției endoteliale la adulții supraponderali. Int J Cardiol. 2011;149:83-88.

Monagas M, Kahan N, Andres-Lacueve C, et al. Efectul pudrei de cacao asupra modulării biomarkerilor inflamatori la pacienții cu boli cardiovasculare. Am J Clin Nutr. 2009;90:1144-1150.

Skrzydlewska E, Ostrowska J, Stankiewicz A, et al. Ceaiul verde ca antioxidant puternic în intoxicația cu alcool. Dependent Biol. 2002;7:307-314.

Loke WM, Proudfoot JM, Hodgson JM și colab. Polifenolii dietetici specifici atenuează ateroscleroza la șoarecii cu apolipoproteină E-knockout prin atenuarea inflamației și a disfuncției endoteliale. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2010;30:749-757.

Peters U, Poole C, Arab L. Afectează ceaiul bolile cardiovasculare? O meta-analiză. Am J Epidemiol. 2001;154:495-503.

Arab L, Liu W, Elashoff D. Consumul de ceai verde și negru și riscul de accident vascular cerebral: o meta-analiză. Accident vascular cerebral. 2009;40:1786-1792.

Joy S, Siow RC, Rowlands DJ și colab. Isoflavona equol mediază relaxarea vasculară rapidă: activarea independentă de Ca a sintetazei endoteliale de oxid nitric care implică fosforilarea ERK1/2 și Akt în celulele endoteliale umane. J Biol Chem. 2006;281:27335-27345.

Mann GE, Bonacasa B, Ishi TY, et al. Dirijarea căii Nrf2-Keap1 sensibile la redox în bolile cardiovasculare: protecție oferită de izoflavonele dietetice. Curr Opin Pharmacol. 2009;9:139-145.

Hall WL, Formanuik NL, Harnparich DM, et al. O masă îmbogățită cu izoflavone de soia crește vasodilatația mediată de oxid nitric la femeile sănătoase aflate în postmenopauză. J Nutr. 2008;138:1288-1292.

Marini H, Bitto A, Altavilla D, et al. Eficacitatea agliconului de genisteină asupra unor factori de risc cardiovascular și a nivelurilor de homocisteină: un studiu de urmărire. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010;20:332- 340.

Kim HP, Mani I, Iversen L, et al. Efectele flavonoidelor și bioflavonoidelor care apar în mod natural asupra ciclooxigenazei și lipoxigenazei epidermice de la cobai. Prostaglandine Leukot Essenti acizi grași. 1998;58:17-24.

Lotito SB, Frei B. Flavonoidele dietetice atenuează expresia moleculei de adeziune indusă de factorul de necroză tumorală în celulele endoteliale aortice umane. J Biol Chem. 2006;281:37102-37110.

Shanely RA, Knab AM, Nieman DC și colab. Suplimentarea cu quercetină nu modifică statutul antioxidant la om. Free Radica Res. 2010;44:224-231.

Haleagrahara N, Radhakrishnan A, Lee N, et al. Quercetina flavonoidă protejează împotriva modificărilor induse de stresul de înot în biomarkerii oxidativi din hipotalamusul șobolanilor. Eur J Pharmacol. 2009;621:46-52.

McAnulty SR, McAnulty LS, Nieman DC, et al. Ingestia cronică de quercetină și daune oxidative și inflamații induse de efort. Appl Physiol Nutr Metab. 2008;33:254-262.

Davis JM, Carlstedt CJ, Chen S, și colab.

Quercetina cu flavonoide din dietă crește VO(2max) și capacitatea de anduranță. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2010;20:56-62.

Loke WM, Hodgson JM, Proudfoot JM și colab. Flavonoidele dietetice pure quercetina și (-)-epicatechina măresc produsele de oxid nitric și reduc endotelina-1 în mod acut la bărbații sănătoși. Am J Clin Nutr. 2008;88:1018-1025.

Chien SY, Wu YC, Chung JG și colab. Apoptoza indusă de quercetină acționează prin căi mitocondriale și dependente de caspază-3 în celulele cancerului de sân uman MDA-MB-231. Hum Exp Toxicol. 2009;28:493-503.

Valerio Jr LG, Kepa JK, Pickwell GV, et al. Inducerea expresiei genei NADPH chinona oxidoreductazei (NQO1) umană de către flavonol quercetina. Toxicol Lett. 2001;119:49-57.

Kamaraj S, Vinodhkumar R, Anandaku- mar R, et al. Efectele quercetinei asupra statusului antioxidant și a markerilor tumorali în plămâni și serul șoarecilor tratați cu benzo(a)piren. Biol Pharmac Bull. 2007;30:2268-2273.

Lam TK, Rotunno M, Lubin JH și colab. Quercetina alimentară, interacțiunea quercetină-genă, expresia metabolică a genelor în țesutul pulmonar și riscul de cancer pulmonar. Carcinogeneza. 2010;31:634-642.

Rohdewald P. O revizuire a extractului francez de scoarță de pin maritim (Pycnogenol), un medicament pe bază de plante cu o farmacologie diversă. Int J Clin Pharmacol Ther. 2002;40:158-168.

Cho KJ, Yun CH, Packer L și colab. Mecanisme de inhibare a bioflavonoidelor extrase din scoarța de Pinus maritima asupra expresiei citokinelor proinflamatorii. Ann NY Acad Sci. 2001;928:141-156.

Grimm T, Chovanova Z, Muchova J, et al. Inhibarea secreției de NF-kappaB și MM-9 de către plasma voluntarilor umani după ingestia extractului de scoarță de pin maritim (Pycnogenol). J Inflamm.

2006;3:1:PMCID: PMC1413525.

Busserolles J, Geux E, Balasinska B, et al. Capacitatea antioxidantă in vivo a extractelor bogate în procianidină din semințe de struguri și scoarță de pin (Pinus maritima) la șobolani. Int J Vitamina Nutr Res. 2006;76:22-27.

Schafer A, Chovanova Z, Muchova J, et al. Inhibarea activității COX-1 și COX-2 de către plasma voluntarilor umani după ingestia extractului de scoarță de pin maritim francez (Pycnogenol). Biomed Pharmacother. 2006;60:5-9.

Cisar P, Jany R, Waczulikova I, et al. Efectul extractului de scoarță de pin (Pycnogenol) asupra simptomelor osteoartritei genunchiului. Phytother Res. 2008;22:1087-1092.

Natella F, Belelli F, Gentili V, et al. Proantocianidinele din semințe de struguri previn stresul oxidativ postprandial plasmatic la om. J Agric Food Chim. 2002;50:7720-7725.

Polagruto JA, Gross HB, Kamangar F,

et al. Reactivitatea trombocitelor la bărbați care fumează după consumul acut de extract din semințe de struguri bogate în flavonol. J Med Food. 2007;10:725-730.

Kar P, Laight D, Rooprai HK, et al. Efectele extractului de semințe de struguri la subiecții diabetici de tip 2 cu risc cardiac ridicat: un studiu dublu orb, randomizat, controlat cu placebo, care examinează markerii metabolici, tonusul vascular, inflamația, stresul oxidativ și sensibilitatea la insulină. Diabet Med. 2009;26:526-531.

Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ și colab.

Radicali liberi și extract de proantocianidină din semințe de struguri: importanță în sănătatea umană și prevenirea bolilor. Toxicologie. 2000;148:187-197.

Ono K, Condron MM, Ho L, et al. Efectele polifenolilor derivați din semințe de struguri asupra autoasamblarii și citotoxicității beta-proteinei amiloid. J Biol Chem. 2008;283: 32176-32187.

Nandakumar V, Singh T, Katiyar SK. Prevenție și terapie multidirecționată prin proantocianidine. Cancer Lett. 2008;269:378-387.

Li W, Zu B, Xu J și colab. Procianidinele produc o atenuare semnificativă a cardiotoxicității induse de doxorubicină prin suprimarea stresului oxidativ. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2009;104:192-197.

Patel J, Joseph C, Corcoran GB, et al. Silimarina modulează stresul oxidativ indus de doxorubicină, expresia Bcl-xL și p35, prevenind în același timp moartea celulelor apopotice și necrotice în ficat. Toxicol Appl Pharmacol. 2010;245:143-152.

Mroishima C, Shuhart MC, Wang CC și colab. Silimarina inhibă in vitro proliferarea celulelor T și producția de citokine în infecția cu virusul hepatitei C. Gastroenterol. 2010;138:671-681.

Hawke RL, Schrieber SJ, Soule TA și colab. Studii de fază I cu doze orale multiple ascendente de silimarină la pacienții necirotici cu hepatită cronică C. J Clin Pharmcol. 2010;50:434-449.

Velussi M, Cerrigoi AM, De Monte A,

et al. Tratamentul pe termen lung (12 luni) cu un medicament antioxidant, silimarina, este eficient asupra hiperinsulinemiei, necesarului de insulină exogenă și nivelurilor de malondialdehidă la pacienții cu diabet cirotic. J Hepatol. 1997;26:871-879.

Huseini HF, Larijani B, Heshmat R, et al. Eficacitatea silybum marianum (L) Gaertn. (silimarină) în tratamentul diabetului de tip II: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Phytother Res. 2006;20:1036-1039.

Singh RP, Raina K, Sharma G, et al. Silibinina inhibă creșterea, progresia, invazia și metastaza tumorii de prostată stabilite și suprimă angiogeneza tumorii și tranziția epitelial-mezenchimală în adenocarcinomul transgenic al modelului de prostată de șoarece. Clin Cancer Res. 2008;14:7773-7780.

Mijkstacka R, Rimando AM, Ignatowicz E. Efectul antioxidant al trans resveratrolului, pterostilbenului, quercetinei și combinațiilor lor în eritrocitele umane

in vitro. Alimente vegetale Hum Nutr. 2010;65:57-63.

Das S, Das DK. Răspunsurile antiinflamatorii ale resveratrolului. Ținte pentru medicamente pentru alergii Inflamm. 2007;6:168-173.

Wu JM, Wang ZR, Hsieh TC și colab. Mecanism de cardioprotecție prin resveratrol, un antioxidant fenolic prezent în vinul roșu. Int J Mol Med. 2001;8:3-17.

Bezstaresti K, Das S, Lamers JM, et al. Profilare proteomică diferențială pentru a studia mecanismul precondiționării farmacologice cardiace de către resveratrol. J Cell Mol Med. 2006;10:896-907.

Gresele P, Pignatelli P, Guglielmini G, et al. Resveratrolul în concentrații atinse cu un consum moderat de vin stimulează producția de oxid nitric trombocitar uman. J Nutr. 2008;138: 1602-1608.

Thirunavukkarasu M, Penumathsa SV, Koneru S, et al. Resveratrolul ameliorează disfuncția cardiacă în diabetul indus de streptozotocină: rolul oxidului nitric, tioredoxinei și hemoxigenazei. Free Radic Biol Med. 2007;43:720-729.

Udenigwe CC, Ramprasath VR, Aluko RE și colab. Potențialul resveratrolului în terapia anticanceroasă și antiinflamatoare. Nutr Rev. 2008;66:445-454.

Harper CE, Cook LM, Patel BB, et al. Genisteina și resveratrolul, singure și în combinație, suprimă cancerul la șobolanii marcați SV-40. Prostata. 2009;69:1668-1682.

Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrolul îmbunătățește sănătatea și supraviețuirea șoarecilor cu o dietă bogată în calorii. Natură. 2006;444:337-342.

Dudley J, Das S, Mukherjee S, et al. Resveratrolul, o fitoalexină unică prezentă în vinul roșu, furnizează fie semnal de supraviețuire, fie semnal de moarte miocardului ischemic, în funcție de doză. J Nutr Biochem. 2009;20:443-452.

Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier- Morizot C, et al. Biodisponibilitatea și toxicitatea resveratrolului la om. Mol Nutr Food Res. 2010;54:7-16.

Rong Y, Geng Z, Lau BH. Ginkgo biloba atenuează stresul oxidativ la macrofage și celulele endoteliale. Free Radic Biol Med. 1996;20:121-127.

Otamiri T, Tagesson C. Extractul de Ginkgo biloba previne afectarea mucoasei asociată cu ischemia intestinală subțire. Scand J Gastroenterol. 1989;24:666-670.

Rimbach G, Gohil K, Matsugo S, et al. Inducerea sintezei glutationului în keratinocite umane prin extract de Ginkgo biloba (EGb 761). Biofactori. 2001;15:39-52.

Pierre SV, Lesnik P, Bonello L, et al. Extractul standardizat de Ginkgo biloba Egb-761 protejează endoteliul vascular expus la lipoproteinele oxidate de joasă densitate. Cell Mol Biol. 2008;54(suppl):1032-1042.

Bridi R, Crossetti FP, Steffen VM, et al. Activitatea antioxidantă a extractului standardizat de Ginkgo biloba (EGb 761) la șobolani. Phytother Res. 2001;15:449-451.

Schindowski K, Leutner S, Kressmann S, et al. Creşterea legată de vârstă a apoptozei induse de stresul oxidativ în prevenirea șoarecilor prin extract de Ginkgo biloba (EGb 761). J Transm. Neural. 2001;108:969-978.

Kudolo GR, Delaney D, Blodgett J. Ingestia pe termen scurt de extract de Ginkgo biloba (EGb 761) reduce nivelurile de malondialdehidă în trombocitele spălate ale pacienților cu diabet zaharat de tip 2. Diabet Res Clin Pract. 2005;68:29-38.

Kuller LH, Ives DG, Fitzpatrick AL și colab. Ginkgo biloba reduce riscul de evenimente cardiovasculare? Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010;3:41-47.

Cheng AL, Ch Hsu, Lin JK și colab. Studiu clinic de fază I cu curcumină, un agent chimiopreventiv, la pacienții cu leziuni premaligne sau risc crescut. Anticancer Res. 2001;21:2895-2900.

Miquel J, Bernd A, Sempere JM, et al. Antioxidanții curcumei: efecte farmacologice și perspective pentru utilizarea chimică viitoare. O recenzie. Arch Gerontol Geriatr. 2002;34:37-46.

Plummer SM, Holloway KA, Manson MM, et al. Inhibarea exprimării ciclooxigenazei 2 în celulele colonului de către agentul chemopreventiv curcumină implică inhibarea activării NF-kappa prin intermediul complexului de semnalizare NIK/IKK. Oncogene. 1999;18:6013-6020.

Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al. Terapia de întreținere cu curcumină pentru colita ulceroasă: studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:1502-1506.

Perkins K, Vershoyle RD, Hill K, et al. Eficacitatea chimiopreventivă și farmacocinetica curcuminei la șoarece min/+, un model de polipoză adenomatoasă familială. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2002;11:535-540.

Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA, et al. Studiu de fază II cu curcumină la pacienții cu cancer pancreatic avansat. Clin Cancer Res. 2008;14:4491-4499.

Garcia-Alloza M, Borrelli LA, Rozkalne A, et al. Curcumina etichetează patologia amiloidului in vivo, perturbă plăcile existente și restabilește parţial neurita distorsionată într-un model de șoarece Alzheimer. J Neurochem. 2007;102:1095-1104.

Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Curcumină și boala Alzheimer. CNS Neurosci Ther. 2010;16:285-297.

Durak I, Ozturk HS, Olcay E, et al. Efectele extractului de usturoi asupra statusului oxidant/antioxidant și a formării plăcii aterosclerotice asupra aortei iepurelui. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2002;12:141-147.

Ho SE, Ide N, Lau BH. S-alil cisteina reduce încărcătura oxidantă în celulele implicate în procesul aterogen. Fitomedicina. 2001;8:39-46.

Lee YM, Gweon OC, Se YJ, et al. Efectul antioxidant al usturoiului și usturoiului negru îmbătrânit la modelul animal de diabet zaharat de tip 2. Nutr Res Pract. 2009;3:156-161.

Dillon SA, Lowe GM, Billington D, et al. Suplimentarea alimentară cu extract de usturoi îmbătrânit reduce concentrațiile plasmatice și urinare ale 8-izoprostaglandinei F(2alfa) la bărbații și femeile fumători și nefumători. J Nutr. 2002;132:168-171.

Dhawan V, Jain S. Suplimentarea cu usturoi previne deteriorarea oxidativă a ADN-ului în hipertensiunea esențială. Mol Cell Biochim. 2005;275:85-94.

Williams MJ, Sutherland WH, McCormick MP și colab. Extractul de usturoi îmbătrânit îmbunătățește funcția endotelială la bărbații cu boală coronariană. Phytother Res. 2005;19:314-319.

Chang HP, Huang SY, Chen YH. Modularea secreției de citokine de către derivații de ulei de usturoi este asociată cu producerea suprimată de oxid nitric în macrofagele stimulate. J Agri Food Chem. 2005;53:2530-2534.

Chen C, Pung D, Loeng V, et al. Inducerea enzimelor detoxifiante de către compușii organo-sulfurați de usturoi prin factorul de transcripție Nrf2: efectul structurii chimice și al semnalelor de stres. Free Radic Biol Med. 2004;37:1570-1580.

Dolara P, Luceri C, De Filippo C, et al. Polifenolii din vin roșu influențează carcinogeneza, microflora intestinală, deteriorarea oxidativă și profilurile de expresie genetică ale mucoasei colonului la șobolanii F344. Mutat Res. 2005;591:237-246.

Grisham MB, MacDermott RP, Deitch EA. Mecanisme de apărare oxidantă în colonul uman. Inflamaţie. 1990;14: 669-680.

Halliwell B, Rafter J, Jenner A. Promovarea sănătății prin flavonoide, tocoferoli, tocotrienoli și alți fenoli: efecte directe sau indirecte? Antioxidant sau nu? Am J Clin Nutr. 2005;81(suppl):S268-S276.

Dryden GW, Song M, McClain C. Polifenoli și boli gastrointestinale. Curr Opin Gastroenterol. 2006;22:165-170.

Romier B, Schneider YJ, Larondelle Y, et al. Polifenolii dietetici pot modula răspunsul inflamator intestinal. Nutr Rev. 2009;67:363-378.

Keshavarzian A, Sedghi S, Kanotsky J, et al. Producția excesivă de metaboliți reactivi ai oxigenului de către colon inflamat: analiză prin sonda de chemiluminiscență. Gastroenterol. 1992;103:177-185.

Mota KS, Dias ME, Luiz-Ferreira A, et al. Flavonoide cu activitate gastroprotectoare. Molecule. 2009;14:979-1012.

Hoensch HP, Krich W. Rolul potențial al flavonoidelor în prevenirea neoplaziei intestinale: o revizuire a modului lor de acțiune și perspectivelor clinice primare. Int J Gastroenterol Cancer. 2005;35:187-195.

Webb AL, Villamor E. Update: efectele suplimentelor antioxidante și non-antioxidante asupra funcției imune. Nutr Rev. 2007;65:181-217.

Wintergerst ES, Maggini S, Horrig DH. Contribuția unor vitamine și oligominerale selectate la funcția imunitară. Ann Nutr Metab. 2007;51:301-323.

Dunstan JA, Breckler L, Hale J, et al. Suplimentarea cu vitaminele C, E, beta-caroten și seleniu nu are niciun efect asupra stării antioxidante și a răspunsurilor imune la persoanele alergice. Un studiu randomizat controlat. Clin Exp Alergie. 2007;37:180-187.

Suresh DR, Annam V, Pratibha K, et al. Capacitate antioxidantă totală - un nou marker biochimic timpuriu al stresului oxidativ la persoanele infectate cu HIV. J Biomed Sci. 2009;16:61:PMCID: PMC2714592.

Steiner J, Haugey N, Li W și colab. Stresul oxidativ și abordări terapeutice în demența HIV. Semnal Antiox Redox. 2006;8:2089-2100.

Wanchu A, Rana SV, Pallikkuth S, et al. Comunicare scurtă: stresul oxidativ la persoanele infectate cu HIV: un studiu transversal. SIDA Res Hum Retrovirusuri. 2009;25:1307-1311.

Greenspan HC. Rolul speciilor reactive de oxigen, al antioxidanților și al fitofarmaceuticilor în activitatea virusului imunodeficienței umane. Ipoteze Med. 1993;40:85-92.

Nance CL, Siwak EB, Shearer WT. Dezvoltarea preclinica a galatului de epigalocatechin de catechine de ceai verde ca terapie HIV-1. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:459-465.

Irlam JH, Visser ME, Rollins N, et al. Suplimentarea cu micronutrienţi la copii şi adulţi cu infecţie HIV. Cochrane Database Syst Rev. 2005;19:CD003650.

Austin J, Singhal N, Voight R şi colab. Un studiu clinic controlat randomizat de comunitate privind suplimentele mixte de carotenoizi şi micronutrienţi la pacienţii cu sindrom de imunodeficienţă dobândită. Eur J Clin Nutr. 2006;60:1266-1276.

Slain D, Amsden JR, Khakoo RA şi colab. Efectul dozei mari de vitamina C asupra farmacocineticii la starea de echilibru a inhibitorului de protează indinavir la voluntari sănătoşi. Farmacoterapia. 2005;25:165-170.

Eichenberger P, Colomban PC, Mettler S. Efectele consumului de 3 săptămâni de extracte de ceai verde asupra metabolismului întregului corp în timpul exerciţiilor de ciclism la bărbaţii antrenaţi de rezistenţă. Int J Vitam Nutr Res. 2009;79:24-33.

Goldfarb AH. Antioxidanţi: rolul suplimentelor pentru a preveni stresul oxidativ indus de efort. Med Sci Sports Exercice. 1993;25:232-236.

Bloomer RJ. Rolul suplimentelor nutritive în prevenirea leziunilor musculare scheletice induse de rezistenţă. Sports Med. 2007;37:519-532.

Bloomer RJ, Falvo MJ, Schilling BK şi colab. Exerciţii anterioare şi suplimentare cu antioxidanţi: efect asupra stresului oxidativ şi a leziunilor musculare. J Int Soc Sport Nutr. 2007;4:9:PMCID: PMC2131751.

Williams SL, Strobel NA, Lexis LA, et al. Cerinţe antioxidante ale sportivilor de anduranţă: implicaţii pentru sănătate. Nutr Rev. 2006;64:93-108.

Margaritis I, Rousseau AS. Exerciţiul fizic modifică cerinţele de antioxidanţi? Nutr Res Rev. 2008;21:2-12.

Teixeria VH, Valente HF, Casal SI, et al. Antioxidanţii nu previn peroxidarea după exerciţiu şi pot întârzia recuperarea musculară. Med Sci Sports Exercice. 2009;49:1752-1760.

McAnulty SR, McAnulty LS, Morrow JD, et al. Efectul consumului zilnic de fructe asupra activităţii enzimei de conversie a angiotensinei, tensiunii arteriale şi stresului oxidativ la fumătorii cronici. Radic liber Res. 2005;39:1241-1248.

Boffetta P, Couto E, Wichmann J, et al. Consumul de fructe şi legume şi riscul general de cancer în Investigaţia europeană prospectivă asupra cancerului şi nutriţiei (EPIC). J Natl Cancer Inst. 2010;102:529-537.

Aviz ştiinţific al Autorităţii Europene pentru Siguranţa Alimentară. Grupul EFSA pentru produse dietetice, nutriţie şi alergii (NDA). EFSA. 2011;9:2474-2486.

Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, et al. Vitaminele E şi C sunt sigure într-o gamă largă de aporturi. Am J Clin Nutr. 2005;81:736-745.

May JM, Qu ZC, Whitesell RR, et al. Reciclarea ascorbatului în eritrocitele umane: rolul GSH în reducerea dehidroascorbatului. Free Radic Biol Med. 1996;20:543-551.

Grupul de cercetare pentru studiul bolilor oculare legate de vârstă. Un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, al suplimentării în doze mari cu vitamine C și E, beta caroten și zinc pentru degenerescența maculară legată de vârstă și pierderea vederii: raportul AREDS nr. 8. Arch Oftalmol. 2001;119:1417-1436.

Schneider D, Elstner EF. Coenzima Q10, vitamina E și acidul dihidrotioctic previn în mod cooperant conjugarea dienei în lipoproteine izolate cu densitate joasă. Semnal antioxid Redox. 2000;2:327-333.

Maras JE, Bermudez OI, Qiano N. Aportul de alfa-tocoferol este limitat în rândul adulților din SUA. J Am Dieta Asoc. 2004;104:567-575.

Wray DW, Uberoi A, Lawrenson L, et al. Antioxidanții orali și sănătatea cardiovasculară la vârstnici antrenați și neantrenați: un rezultat radical diferit. Clin Sci (Londra). 2009;116:433-441.

Ristow M, Zarse K, Oberback A, et al. Antioxidanții previn efectele de promovare a sănătății ale exercițiului fizic la oameni. Proc Natl Acad Sci US A. 2009;106: 8665-8670.

Lu J, Papp LV, Fang J, et al. Inhibarea tioredoxinei reductazei la mamifere de către unele flavonoide: implicații pentru miricetină și quercetină. Cancer Res. 2006;66:4410-4418.

Halliwell B. Efectul dietei asupra dezvoltării cancerului: este deteriorarea oxidativă a ADN-ului un biomarker? Free Radic Biol Med. 2002;32:968-974.

Gerss J, Kopcke W. Asocierea îndoielnică a suplimentării cu vitamina E și a mortalității - rezultate inconsistente din diferite abordări meta-analitice. Cell Mol Biol. 2009;55(suppl O):L1111- L1120.

Dolan Y, Lichtenberg D, Pincuk I. Nicio dovadă nu susține suplimentarea nediscriminată cu vitamina E. Biofactori. 2009;35:469-473.

Paiva SA, Russell RM. Beta caroten și alți carotenoizi ca antioxidanți. J Am Coll Nutr. 1999;18:426-433.

Alija AJ, Bresgen N, Sommerburg O, et al. Potențialul cito- și genotoxic al beta-carotenului și al produselor de scindare sub stres oxidativ. Biofactori. 2005;24:159-163.

Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, et al. Consumul de vitamina E și riscul bolilor coronariene. N Engl J Med. 1993;328:1450-1456.

Young AJ, Lowe GM. Proprietățile antioxidante și prooxidante ale carotenoizilor. Arch Biochem Biophys. 2001;385:20-27.

Galati G, Sabzevari O, Wilson JX, et al. Activitatea prooxidantă și efectele celulare ale radicalilor fenoxil ai flavonoidelor dietetice și a altor polifenolici. Toxicologie. 2002;177:91-104.

Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidanți, antioxidanți și boli degenerative ale îmbătrânirii. Proc Natl Acad Sci US A. 1993;90:7915-7922.

Chen LH. Interacțiunea dintre vitamina E și acidul ascorbic. In Vivo. 1989;3:199-209.

Lee SH, Oe T, Blair IA. Descompunerea hidroperoxizilor lipidici indusă de vitamina C în genotoxine endogene. Știință. 2001;292:2083-2086.

Childs A, Jacobs C, Kaminski T, et al. Suplimentarea cu vitamina C și N-acetilcisteină crește stresul oxidativ la oameni după o leziune musculară acută indusă de exercițiul excentric. Free Radic Biol Med. 2001;31:745-753.

Ward NC, Hodgson JM, Croft KD și colab. Combinația de vitamina C și polifenoli din semințe de struguri crește tensiunea arterială: un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo. J Hipertens. 2005;23:427-434.

Block KI, Koch AC, Mead MN, et al. Impactul suplimentării cu antioxidanți asupra toxicității chimioterapeutice: o revizuire sistematică a dovezilor din studiile controlate randomizate. Int J Cancer. 2008;123:1227-1239.

Al-Tonbary Y, Al-Haggar M, El-Ashry R, și colab. Vitamina E și N-acetilcisteină ca terapie adjuvantă antioxidantă, la copiii cu leucemie limfoblastică acută. Adv Hematol. 2009:689639:PMCID: PMC2778172.

Cassileth BR, Yeung KS, Gubili J. Interacțiuni plante-medicament în oncologie. a 2-a ed. China: Centrul de Cancer Sloan Kettering, Serviciul de Medicină Integrativă. Editura Medicală Populară; 2010.

Harkness R. Mosby's Handbook of Drug-Herb and Drug-Supliment interactions. St. Louis: Mosby; 2002.

Stargrove MB, Treasure J, McKee DL. Interacțiuni cu plante, nutrienți și medicamente: implicații clinice și strategii terapeutice. St. Louis: Mosby; 2007.

PDR pentru medicamente pe bază de plante. Referință la biroul medicilor. a 3-a ed. Montvale, NJ: Thompson PDR; 2004.

Han ES, Muller FL, Perez V, et al. Semnătura expresiei genice in vivo a stresului oxidativ. Physiol Genomics. 2008;34:112-126.

Zhang Q, Pi J, Woods CG și colab. O perspectivă a biologiei sistemelor asupra răspunsului antioxidant mediat de Nrf2. Toxicol Appl Pharmacol. 2010;244:84-97.

Canada AT, Watkins WD, Nguyen TD. Toxicitatea flavonoidelor pentru enterocitele de cobai. Toxicol Appl Pharmacol. 1989;99:357-361.

Williamson G, Holst B. Valoarea consumului de referință alimentar (DRI) pentru polifenoli dietetici: ne îndreptăm în direcția corectă? Br J Nutr. 2008;99(suppl 3):S55-S58.

Van't Veer P, Kok FJ. Studii umane pentru a fundamenta efectele antioxidanților asupra sănătății: de ce este necesar? Radic liber Res. 2000;33:S109-S115.

Bakker GC, van Erk MJ, Pellis L, et al.

Un amestec alimentar antiinflamator modulează inflamația și stresul oxidativ și metabolic la bărbații supraponderali: o abordare nutrigenomică. Am J Clin Nutr. 2010;91:1044-1059.

Hasani-Ranibar S, Larijani B, Abdollahi M. 2009. O revizuire sistematică a potențialelor surse pe bază de plante ale viitoarelor medicamente eficiente în bolile induse de oxidanți. Ținte pentru medicamente pentru alergii Inflamm. 2009; 8:2-10.

Specia Opuntia (peră)

Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG) și Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG)

Opuntia spp. (familia: Cactaceae)

Denumiri uzuale: figură, nopal

p DESCRIERE GENERALĂ

Există aproximativ 260 de specii de Opuntia.1 Acești cactusi sunt arbuști, iar pernițele lor plate, în formă de pară, sunt tulpini sau ramuri, nu frunze, așa cum presupun mulți. Unele soiuri de pere nebunoase formează desișuri înalte de câțiva metri și la mulți metri. Florile de fibră variază de la galben la portocaliu și de la roșu la trandafir. Fructele lor vin în nuanțe de galben prin roșu până la violet. Cele mai multe specii au glohide, denumite uneori spini mici, deși sunt de fapt peri de frunze cu ghimpe mici.2 Tulpinile, fructele și florile sunt toate folosite ca medicamente.

p COMPOZIȚIA CHIMĂ

Comparațiile dintre constituenții multor specii de pere de figur sunt rare și nu există nicio indicație că o anumită specie este o plantă medicinală mai bună. Tampoanele conțin, de asemenea, un amestec de esteri alifatici cu catenă lungă saturați și nesaturați; daidzeină; genisteina; Ș-sitosterol; și acizii vanilic, ferulic, miristic, palmitic și stearic.3-6 Fructele de fibră de mâine sunt bogate în carbohidrați și conțin pigmenții indicaxantina și betanină.7 Florile conțin flavonoide precum quercetina și izorhamnetin-3 glucozide în cantități variate.8

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Părul negru are o istorie lungă de utilizare medicinală. Aztecii foloseau rădăcină de figură cu Geranium spp. (cranesbill) ca febrifug, pentru a atenua herniile și pentru a calma ficatul iritat.9 Fructele și semințele erau folosite pentru a preveni diareea. Popoarele indigene de-a lungul râului Yaqui foloseau lichidul din tampoanele de pere prăjite pentru a ameliora durerea.10 În New Mexico, tampoanele de pere au fost folosite ca cataplasme pentru afecțiuni dureroase, inflamate ale pielii, pentru glandele umflate de la gât și pentru sânii congestionați, violet, la femeile care alăptau. Tampoanele au fost folosite și ca emolienți pentru tumori, negi și calusuri. Tarahumara foloseau tampoanele pentru durerea mușcăturilor și arsurilor, iar Paipai le foloseau pentru a vindeca rănile purulente. Yaqui și hispanicii din New Mexico înmoaie tampoanele tăiate cubulețe în apă și beau lichid pentru sete și diabet; de asemenea, folosesc tamponul prăjit pentru a trata infecțiile diabetice. Părul a fost adus din Americi în Africa și Europa și au urmat utilizările sale medicinale.11

Astăzi, maurii aplică tampoanele încălzite la umflături ale corpului, bantui din Africa de Sud folosesc pere de fibră pentru o varietate de tumori, iar zimbabweenii folosesc pere de fibră intern ca tratament pentru durerea din artrita gută. În regiunea mediteraneană se folosesc pernutele de pere închipușoare pentru tratarea ulcerului gastric, iar în medicina populară siciliană se folosește o infuzie de flori pentru acțiunea sa diuretică și relaxantă asupra rinichilor.14

p FARMACOLOGIE

Efect analgezic

Fructele și tampoanele de figură au avut efecte analgezice semnificative la șoareci.15 Fructele de figură injectate intraperitoneal (400 mg/kg) au avut un efect analgezic comparabil cu cel al aspirinei (70 mg/kg) in vivo.

Efect antiinflamator

Părul a redus semnificativ edemul la labele de șobolan și a arătat un efect antiinflamator într-un model de șoarece de inflamație cronică.16 Componenta activă a fost identificată ca Ș-sitosterol. Un alt studiu a arătat că extractul de fructe de figoră (O. dillenii) injectat intraperitoneal a avut acțiune antiinflamatoare.17 Pretratamentul cu fiur de moară a redus semnificativ edemul în funcție de doză, iar efectul său maxim a fost similar cu cel al indometacinei.

Efect antiviral

După rapoarte conform cărora o femeie a oprit focarele frecvente recurente de herpes genital prin administrarea a 2 g de fibră pe zi, studiile au investigat efectele antivirale ale plantei.18 În celulele de rinichi de hamster, pera a redus în mod specific replicarea virusului herpes simplex de tip 2 (HSV-2) la 3,5 mg/mL și a inhibat complet replicarea la 15 mg/mL. Părul a inhibat, de asemenea, alte virusuri herpetice (virusul pseudorabiei, virusul

mamilitei bovine, virusul herpesului ecvin tip 1, precum și virusul herpesului uman mai asociat celulelor, citomegalovirusul și virusul varicelo-zoster).

Părul a inhibat replicarea HSV-2 în țesutul uman infectat al colului uterin și a inhibat replicarea virusului ARN.18 Testarea a inclus o tulpină de laborator a virusului gripal A, un izolat de virus respirator sincițial și tulpini de virus encefalomiocardită (EMC) și HIV-1. Singurul virus care nu a reușit să-l inhibe a fost picornavirusul EMC. Cercetătorii au descoperit că smochinul este un agent antiviral promițător, deoarece combină o amploare de reactivitate in vitro cu un indice ridicat de siguranță clinică. Cu toate acestea, plăcuțele de pere de figur combinate cu fructe proaspete Capsicum frutescens (cayenne) și Citrus limon (lămâie) proaspete nu au protejat puii de virusul Newcastle.19

Efect cicatrizant

Atunci când a fost administrat pe cale orală, pernuța uscată de fibră (O. ficus indica) a inhibat semnificativ leziunile gastrice induse de clorhidrat, de aspirina și de etanol la șobolani. Extractele de O. ficus indica au prezentat o activitate semnificativă de vindecare a rănilor la șobolani.22

Diuretice și alte efecte renale

Infuziile de fructe și flori de O. ficus indica au crescut semnificativ diureza la șobolani, iar infuzia de fructe a avut un efect antiuric.23 Tampoanele de fiur-chip (20 mg/100 g greutate corporală pe zi, timp de 5 săptămâni) au scăzut semnificativ nivelurile de acid uric și a crescut aportul de apă, în timp ce doar ușor creșterea debitului de urină la șobolani24 sugerează că debitul de urină la șobolani ar putea crește ușoară24. explica excreția mai mare de acid uric. Tampoanele O. megacantha (20 mg/kg zilnic timp de 5 săptămâni) au crescut semnificativ debitul urinar de sodiu la șobolanii diabetici și la șobolani normali, comparativ cu martori. În studiile anterioare, extractul de fiur de moară administrat pe cale orală (20 mg/100 g greutate corporală) a crescut clearance-ul creatininei la șobolanii diabetici și a crescut concentrațiile plasmatice de creatinine și uree la toți șobolanii.24,26.

Efect hipoglicemiant

Studiile la animale au arătat că perna de fibră a avut un efect hipoglicemiant în diabetul indus de streptozotocină la șobolani și iepuri, deși un studiu nu a arătat niciun efect dacă celulele Ș pancreatice ale iepurilor au fost complet șterse. nu sa normalizat, nivelurile de glucoză și insulină la șobolanii diabetici. Prizele combinate cu insulina au avut un efect sinergic. Șobolanii diabetici cărora li sa administrat combinația au atins rapid niveluri normale de glucoză, iar la 7 săptămâni au devenit hipoglicemianți. În acel moment, singurul fiur de mâine era suficient pentru a menține nivelurile normale de glucoză.28

Efecte hipocolesterolemice

Pectina de fibră a avut un efect hipocolesterolemiant la cobai.30,31 Perele a redus constant nivelurile de colesterol din sânge, a redus colesterolul din lipoproteine cu densitate joasă (LDL) și a crescut densitatea acestuia.

p APLICAȚII CLINICE

Intoxicatia cu alcool

Extractul de figură de figur administrat cu 5 ore înainte de consumul de alcool a redus simptomele de mahmureală. Se pare că acţionează prin inhibarea producţiei de mediatori inflamatori.32

Diabet (debut la adulți, non-dependent de insulină)

Există o serie de studii clinice privind efectul pernei de pere în diabetul zaharat non-insulino-dependent (NIDDM).33-39. O meta-analiză preliminară a studiilor clinice privind beneficiul perelui în NIDDM a concluzionat că datele intervenției au arătat că scădea nivelurile de glucoză din sânge cu 10 până la 30 mg, care susțineau un efect metabolic real de pere/peră. în diabet.40 Deși datele de control au fost insuficiente pentru o meta-analiză completă, o reducere semnificativă statistic a glicemiei și, atunci când a fost urmărită, a nivelurilor de insulină, a fost observată în mod consecvent atunci când s-a administrat fibră la grătar. Amploarea efectului hipoglicemiant a variat de la ușoară la moderată, în funcţie de doză. De exemplu, o doză de 300 g de tampon frit a scăzut în mod acut nivelurile de glucoză din sânge cu 30 mg/dL la opt subiecți, în timp ce 500 g au scăzut nivelurile cu o medie de 45 mg/dL la aceiași subiecți.

Cele mai multe studii au folosit tampoane la grătar. Unul care folosea preparat omogenizat de pere de fibră nu a găsit un efect hipoglicemiant.39 Cu toate acestea, atunci când tamponul a fost măcinat într-un blender obișnuit, mai degrabă decât ultraomogenizat, a avut un efect echivalent cu cel al plăcuțelor la grătar. Doar un efect ușor a fost observat la voluntarii care au luat 30 de capsule pe zi timp de 10 zile - o doză nepractică pentru majoritatea oamenilor.

În contrast, s-a dovedit că s-a dovedit a afecta nivelul de glucoză în mod ușor sau deloc la indivizii normali.34,36,42 În două studii, perna de fibră nu a redus nivelurile de glucoză sau insulină la voluntari sănătoși. Într-un al treilea studiu, indivizii non-diabetici care au mâncat tampoane de pere prăjite înainte de masă timp de 10 zile au arătat o reducere ușoară, dar semnificativă a nivelului de glucoză a jeun, dar tamponul de pere a avut un efect hipoglicemiant semnificativ la voluntarii aflaţi într-o stare de hiperglicemie indusă41-44. efect.45

Hiperlipidemie

Tampoanele cu pere închipușoare au scăzut nivelurile de colesterol și trigliceride și au îmbunătățit proporțiile de colesterol într-un studiu mic, necontrolat cu placebo.36 Opt pacienți sănătoși, paisprezece pacienți obezi și șapte pacienți cu NIDDM au mâncat 100 g de

tampoane de pere noștri la grătar înainte de masă de trei ori pe zi timp de 10 zile. Fiecare grup a experimentat o reducere semnificativă a nivelului de colesterol total; nivelurile de trigliceride au scăzut semnificativ și la pacienții obezi și diabetici (23% până la 27%). Un studiu pilot de 8 săptămâni a constatat că pulpa de fibră a normalizat grăsimile din sânge, precum și alți indicatori ai sindromului metabolic la 24 de bărbați hipercolesterolemici.46 Într-un alt studiu de 6 săptămâni pe 68 de femei cu sindrom metabolic, un extract de fiur de moară a îmbunătățit semnificativ nivelurile de grăsime din sânge.47 La 10 pacienți cu hipercolesterolemie familială a crescut.

Hiperplazia de prostată

Florile uscate de fiur de mâine au îmbunătățit simptomatologia subiectivă a hiperplaziei de prostată într-un studiu deschis preliminar.49 Optzeci de pacienți din două centre au luat două capsule de 250 mg de extract de flori de trei ori pe zi timp de 2 până la 6 luni. Mulți pacienți au raportat scăderi ale urgenței, urinarea de urgență și senzația de plinătate a vezicii urinare, dar nu toți pacienții au experimentat ușurare.

Pierderea în greutate

Într-un studiu mic, deschis, tampoanele cu pere-de-fibre au redus semnificativ greutatea corporală a subiecților obezi și diabetici și au arătat o tendință spre pierderea în greutate la subiecții normali. Fiecare grup a arătat o reducere medie a greutății de 1,5 kg, menținând în același timp dietele obișnuite.

p DOZAJE

Studiile privind utilizarea acestei plante au folosit o varietate de forme de pernuță de pere. Majoritatea au folosit tampoane la grătar sau la grătar, în timp ce unele studii au folosit suspensii cu suc. Aceste studii au folosit 100 până la 500 g (3 până la 17 oz) de tampoane de trei ori pe zi, luate înainte de masă. Există puține informații despre preparatele uscate, dar așa cum sa menționat anterior, astfel de preparate nu au obținut rezultate în unele încercări mici.

p TOXICOLOGIE

Părul negru a arătat un grad ridicat de siguranță în studiile efectuate pe șoareci, cai și oameni.29 Are o istorie lungă de utilizare ca aliment, factor care indică, de asemenea, un nivel ridicat de siguranță. Cele mai multe reacții adverse care implică planta sunt rezultatul glohidelor sale (copii mici, aproape invizibili), care pot deveni încorporate în piele.50 Dermatita Sabra este o boală profesională în rândul mânuitorilor de fructe de figur, în care glohidele provoacă o erupție cutanată larg răspândită asemănătoare cu râia, care în cazuri cronice implică formarea granulomului. Cu toate acestea, în două studii pe animale, perele a crescut semnificativ ureea din sânge și a creatininei la șobolani și a crescut ratele de clearance-ul urinar al creatininei numai la șobolanii diabetici. Cu toate acestea, aceiași cercetători nu au raportat rezultate similare într-un studiu ulterior și niciun alt studiu nu a raportat astfel de efecte.26

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Nu sunt disponibile date la om privind interacțiunile medicamentoase pentru fibră. Toate plantele bogate în carbohidrați complecși pot afecta timpul de tranzit și astfel pot modifica absorbția practic oricărui medicament.

Multe dintre studiile cu diabet zaharat ale acestei plante au inclus pacienți care luau agenți hipoglicemianți orali (tolbutamidă, gliburidă, clorpropamidă) și nu au fost raportate interacțiuni adverse.34-36,38,51 Fibre-de-chicot și insulina au avut un efect sinergic la șobolani, mai întâi normalizând nivelurile de zahăr din sânge și apoi inducând hipoglicemia asupra subiecților și nu au prickină asupra umană28. fost studiat.

REFERINȚE

Thornber JJ, Bonker F. Clanul Fantastic: Familia Cactus. New York: Macmillan; 1932.

Moore M. Plante medicinale ale deșertului și canionului de vest. Santa Fe: Museum of New Mexico Press; 1989.

Smestad PB, Steinar LP. Polizaharidele solubile în apă ale Opuntia ficus-indica cv „Burbank's spineless". Fitochimie. 1979;18:569-571.

Munoz EC, Millan AL, Braverman V, et al. Izoflavonele din alimentele mexicane și din produsele din soia. FASEB J. 2001;15:A286.

Abramovitch RA, Coutts RT, Knaus EE. Identificarea constituenților Opuntia fragilis. Planta Med. 1968;16:147-157.

McGarvie D, Parolis H. The mucilage of Opuntia aurantiaca. Carbohidrați Res. 1981;94:67-71.

Fernandez-Lopez JA, Almela L. Aplicarea cromatografiei lichide de înaltă performanță la caracterizarea pigmenților de betalaină din fructele de figură. J Chromatog A. 2001;913:415-420.

Clark DW, Parfitt BD. Flavonoide de flori din seria Opuntia Opuntiae. Fitochimie. 1980;19:1856-1857.

Dunmire WW, Tierney GD. Plante sălbatice din provincia Pueblo. Santa Fe: Museum of New Mexico Press; 1995:31-34.

Curtin LSM, Moore M, eds. Ierburi vindecătoare din Upper Rio Grande: Medicină tradițională din sud-vest. Santa Fe: Western Edge Press; 1997:116-120.

Kay MA. Vindecarea cu plante în vestul american și mexican. Tucson: University of Arizona Press; 1996:201-202.

Dimmitt MA. Genul Opuntia (inclusiv Cylindropuntia, Grusonia și Corynopuntia). În: Phillips SJ, Comus PW, eds. O istorie naturală a deșertului Sonoran. Tucson: Arizona-Sonoran Desert Museum Press; 2000:209-218.

Hartwell JL. Plante folosite împotriva cancerului. Lawrence, MA: Quarterman Publications; 1982:86.

Galati EM, Tripodo MM, Trovato A, et al. Efectul biologic al Opuntia ficus indica (L.) Mill. (Cactaceae) deșeuri. Nota 1: Activitate diuretică. J Etnofarmacol. 2002;79:17-21.

Choi J, Chung KL, Young CL, et al. Screening privind activitățile biologice ale extractelor din fructe și tulpină de figură (Opuntia ficus indica var. saboten). J Pharmacogn. 2001;32:330-337: [coreeană].

Park EH, Kahng JH, Lee SH și colab. Un principiu antiinflamator din cactus. Fitoterapia. 2001;72:288-290.

Loro JF, del Rio I, Perez-Santana L. Studii preliminare ale proprietăților analgezice și antiinflamatorii ale extractului apos de Opuntia dillenii. J Etnofarmacol. 1999;67:213-218.

Ahmad A, Davies J, Randall S, et al. Proprietățile antivirale ale extractului de Opuntia streptacantha. Antiviral Res. 1996;30:75-80.

Mtambo MM, Mushi EJ, Kinabo LD și colab. Evaluarea eficacității extractelor brute de Capsicum frutescens, Citrus limon și Opuntia vulgaris împotriva bolii Newcastle la păsările domestice din Tanzania. J Etnofarmacol. 1999;68:55-61.

Lee EB, Hyun JE, Li da W, et al. Efectele Opuntia ficus-indica var. Saboten asupra leziunilor gastrice la șobolani. Arch Pharmacal Res. 2002;25:67-70.

Galati EM, Monforte MT, Tripodo MM, et al. Activitatea antiulceroasă a Opuntia ficus indica (L.) Mill. (Cactaceae): Studiu ultrastructural. J Etnofarmacol. 2001;76:1-9.

Park EH, Chun MJ. Activitatea de vindecare a rănilor a Opuntia ficus indica. Fitoterapia. 2001;72:165-167.

Galate EM, Tripod MM, Trovata A, et al. Efectul biologic al Opuntia ficus indica (L.) Mill. (Cactaceae) deșeuri: Nota I: activitate diuretică. J Etnofarmacol. 2002;79:17-21.

Bwititi P, Zamurawo M, Mabhachi G, et al. Efectele toxice și hipericemice ale extractului de Opuntia megacantha la șobolani. Phytother Res. 1997;11:389-391.

Bwititi PT, Machakaire T, Nhachi CB, et al. Efectele extractului de frunze de Opuntia megacantha asupra electroliților renali și manipulării fluidelor la șobolanii diabetici cu streptozotocină (STZ). Insuficiență renală. 2001;23:149-158.

Bwititi P, Musabayane CT, Nhachi CF. Efectele Opuntia megacantha asupra glicemiei și funcției renale la șobolanii diabetici cu streptozotocină. J Etnofarmacol. 2000;69:247-252.

Trejo-Gonzalez A, Gabriel-Ortiz G, Puebla-Perez AM, et al. Un extract purificat din pere de figur (Opuntia fuliginosa) controlează diabetul indus experimental la șobolani. J Etnofarmacol. 1996;55:27-33.

Ibanez-Camacho R, Roman-Ramos R. Efectul hipoglicemic al cactusului Opuntia. Arch Invest Med (Mex). 1979;10:223-230.

Ibanez-Camacho R, Meckes-Lozoya M, Mellado-Campos V. Efectul hipoglicemic al Opuntia streptacantha studiat în diferite modele experimentale animale. J Etnofarmacol. 1983;7:175-181.

Fernandez ML, Trejo A, McNamara DJ. Pectina izolată din pere de figur (Opuntia sp.) modifică metabolismul lipoproteinelor cu densitate scăzută la cobai hrăniți cu colesterol. J Nutr. 1990;120:1283-1290.

Fernandez ML, Lin EC, Trejo A, et al. Pectina de fibră (Opuntia sp.) inversează suprimarea receptorilor de lipoproteine cu densitate joasă indusă de o dietă hipercolesterolemică la cobai. J Nutr. 1992;122:2330-2340.

Weise J, McPherson S, Odden MC, et al. Efectul Opuntia ficus asupra simptomelor mahmurelii de alcool. Arch Intern Med. 2004;164:1334-1340.

Frati AC, Jimenez E, Ariza CR. Efectul hipoglicemiant al Opuntia ficus-indica la pacienții cu diabet zaharat nedependenți de insulină. Fitoterapie Res. 1990;4:195-197.

Frati AC, Gordillo BE, Altamirano P, et al. Efectul hipoglicemiant acut al Opuntia streptacantha Lemaire în NIDDM. Îngrijirea diabetului. 1990;13:455-456.

Frati-Munari AC, Gordillo BE, Altamirano P, et al. Efectul hipoglicemiant al Opuntia streptacantha Lemaire în NIDDM. Îngrijirea diabetului. 1988;11:63-66.

Frati-Munari AC, Fernandez-Harp JA, De La Riva H, et al. Efectele nopalului (Opuntia sp.) asupra lipidelor serice, glicemiei și greutății corporale. Arch Invest Med (Mex). 1983;14:117-125: [spaniolă].

Frati-Munari AC, Del Valle-Martinez LM, Ariza-Andraca CR, et al. Efectul hipoglicemiant al diferitelor doze de nopal (Opuntia streptacantha Lemaire) la pacienții cu diabet zaharat de tip II. Arch Invest Med (Mex). 1989;20:197-201: [spaniolă].

Frati-Munari AC, Gil UR, Ariza-Andraca CR, et al. Durata acțiunii hipoglicemiante a Opuntia streptacantha Lem. Arch Invest Med (Mex). 1989;20:297-300.

Frati-Munari AC, Altamirano-Bustamante E, Rodriguez-Barcenas N, et al. Acțiunea hipoglicemiantă a Opuntia streptacantha Lemaire: studiu folosind extracte brute. Arch Invest Med (Mex). 1989;20:321-325: [spaniolă].

Aguilar C, Ramirez C, Castadeda-Andrade I, et al. Opuntia (cactus) și controlul metabolic în rândul pacienților cu diabet zaharat. Annu Meet Int Soc Technol Assess Health Care. 1996;12:14.

Frati-Murnari AC, Vera-Lastra O, Ariza- Andraca CR. Evaluarea capsulelor de nopal în diabetul zaharat. Gac Med Mex. 1992;128:431-436: [spaniolă].

Frati-Munari AC, Yever-Garces A, Islas-Andrade S, et al. Studii privind mecanismul efectului „hipoglicemic" al nopalului (Opuntia sp.). Arch Invest Med (Mex). 1987;18:7-12.

Frati-Munari AC, Quiroz-Lazaro JL, Altamirano-Bustamante P, et al. Efectul diferitelor doze de nopal (Opuntia streptacantha Lemaire) asupra testului de toleranță la glucoză la indivizi sănătoși. Arch Invest Med (Mex). 1988;19:143-148.

Frati-Munari AC, Licona-Quesada R, Araiza-Andraca C, et al. Activitatea Opuntia streptacantha la indivizi sănătoși cu hiperglicemie indusă. Arch Invest Med (Mex). 1990;21:99-102: [spaniolă].

Godard MP, Ewing BA, Ziegler A, et al. Efecte acute de scădere a glicemiei și siguranța pe termen lung a suplimentării cu OpunDia la bărbați și femei pre-diabetici. J Etnofarmacol. 2010;130:631-634.

Wolfram RM, Kritz H, Efthimiou Y, et al. Efectul perelui (Opuntia robusta) asupra metabolismului glucozei și lipidelor la non-diabetici cu hiperlipidemie - un studiu pilot. Weiner Klinische Wochenschrift. 2002;114:19-20.

Linares E, Thimonier C, Degre M. Efectul NeOpuntia asupra parametrilor lipidelor din sânge-factori de risc pentru sindromul metabolic (sindrom X). Avansurile Ther. 2007;24:1115-1125.

Palumbo B, Efthimiou Y, Stamatopoulos J, și colab. Prizele induce reglarea în creștere a legării LDL hepatice în hipercolesterolemia heterozigotă familială. Nuclear Med Rev. 2003;6:35-39.

Palevitch D, Earon G, Levin I. Tratamentul hipertrofiei benigne de prostată cu Opuntia ficus-indica (L.) Miller. J Herbs Spices Med Plants. 1993;2:45-49.

Whiting DA, Bristow JH. Dermatită și keratoconjunctivită cauzate de un fibră (Opuntia microdasys). S Afr Med J. 1975;49:1445-1448.

Meckes-Lozyoa M, Roman-Ramos R. Opuntia streptacantha: un coadjutor în tratamentul diabetului zaharat. Am J Chin Med. 1986;14:116-118.

Panax ginseng (ginseng coreean)

Michael T. Murray, ND

Panax ginseng CA Meyer (familia: Araliaceae)

Sinonim: Panax schinseng Nees

Denumiri comune: ginseng coreean, ginseng chinezesc, ginseng asiatic, ginseng oriental

P DESCRIERE GENERALĂ

Ginsengul coreean sau chinezesc este o plantă perenă mică care a crescut inițial sălbatic în pădurile umede din nordul Chinei, Manciuria și Coreea. Ginsengul sălbatic este acum extrem de rar. Cu toate acestea, ginsengul este o plantă cultivată pe scară largă, în special în Coreea, dar și în Rusia, China și Japonia. Pe lângă Panax ginseng CK Meyer, sunt adesea folosite următoarele patru alte specii strâns înrudite:

Panax quinquefolius (ginseng american)

Panax japonicus CA Meyer (ginseng japonez)

Panax pseudoginseng (ginseng himalayan)

Panax trifolium

P ginseng CA Meyer este specia cea mai utilizată și mai pe larg studiată.1,2

Farmacologia sa este punctul central al acestui capitol.

Complet matur, ginsengul coreean este o plantă erbacee cu rădăcină pivotantă, frunze palmate cu cinci lobi și flori alb-verzui într-o umbelă. În primul său an, ginseng poartă doar o singură frunză cu trei foliole. În al doilea an, poartă o singură frunză cu cinci foliole, iar în al treilea an, are două frunze cu cinci foliole. De obicei, începe să înflorească în al patrulea an, în timp ce poartă trei frunze. Rădăcinile plantei cultivate au 3 până la 4 mm în diametru și 10 cm lungime, iar rădăcinile plantelor sălbatice pot atinge 10 cm în diametru și o lungime de 50 până la 60 cm.

Ginseng este adesea procesat în două forme, alb și roșu. Ginsengul alb este rădăcina uscată a cărei piele periferică este frecvent decojită. Ginsengul roșu este rădăcina aburită, care are o culoare asemănătoare caramelului.2

Există multe tipuri și grade de ginseng și extracte de ginseng, care variază în funcție de sursa, vârsta și părțile rădăcinii utilizate, unde a fost cultivată, momentul recoltării și metodele de preparare.1-3 Rădăcinile vechi, sălbatice, bine formate sunt cele mai apreciate, în timp ce rădăcinile plantelor cultivate sunt considerate cel mai scăzut grad. Preparatele de înaltă calitate sunt de obicei sub formă de extracte din rădăcina principală a plantelor cu

vârsta cuprinsă între 4 și 6 ani, care au fost standardizate pentru conținutul de ginsenozide (vezi mai târziu) și raport pentru a asigura un efect farmacologic optim.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Ginsengul conține cel puțin 13 saponine triterpenoide diferite, cunoscute ca ginsenozide, despre care se crede că sunt cei mai importanți constituenți activi. Concentrația obișnuită de ginsenozide este între 2% și 3%. Ginsenozidele au fost desemnate R0, Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Re, Rf, 20-gluco-Rf, Rg1 și Rg2. Ginsenozidele provin din următoarele trei agliconi fundamentale:

Acid oleanolic (ginsenozid R0)

20-S-protopanaxadiol (ginsenozide de la Rb1 la Rd)

20-S-protopanaxatriol (ginsenozide Re la Rg2)

După cum se poate observa din Figura 110-1, ginsenozidele diferă în principal în grupele lor de zahăr.

Ginsenozidele Rb1, Rb2, Rc, Re și Rg1 sunt prezente în concentrații semnificative în ginsengul coreean. În schimb, ginsengul american (P. quinquefolius) conține în primul rând

Ara, Arabinose; Glc, glucoză; Rha, rabinoză; Xil, xiloză.

FIGURA 110-1 Ginsenozide de Panax ginseng.

ginsenozide R|,| și Re și nu conține ginsenozide Rf, Rb2 sau, în unele cazuri, Rgi-4. Aceste caracteristici permit detectarea ușoară a speciilor prin cromatografie lichidă de înaltă presiune.

Alte componente ale ginsengului sunt următoarele1,2:

Panacene, un ulei volatil

Steroli liberi și legați de glucozide (de exemplu, Ș-sitosterol și ai acestuia

Ș-glucozidă)

Derivați poliacetilenici Ș-elemenă și panaxinol

8% până la 32% amidon

Polizaharide cu greutate moleculară mică

Pectină

Vitamine (de exemplu, tiamină, riboflavină, B12, acid nicotinic, acid pantotenic, biotină)

0,1% până la 0,2% colină

Minerale (inclusiv germaniu)5

Zaharuri simple (glucoza, fructoza, zaharoza, maltoza, trizaharidele etc.)

Proteine unice (de exemplu, panaxagin, o proteină care posedă activități antifungice, antivirale, de inhibare a translației și ribonuclează)6

Diverse flavonoide

Deși s-a raportat că ginsengul conține cantități mari de germaniu (adică, 300 ppm), un studiu ulterioar folosind spectrometria de absorbție atomică fără flacără (limită de detecție de 1 ppb), combinată cu extracția cu solvent, a demonstrat că cea mai mare concentrație de germaniu măsurată în mostrele de ginseng achiziționate de pe piața de la Osaka a fost determinată cu exactitate. medicamente botanice, deoarece concentrațiile raportate variază foarte mult. Aceste niveluri scăzute sugerează că o legătură între farmacologia ginsengului și conținutul său de germaniu este puțin probabilă.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Poate cea mai faimoasă plantă medicinală din China, ginsengul a fost folosit în general singur sau în combinație cu alte ierburi pentru a restabili calitatea „Yang”. De asemenea, a fost folosit ca a

CASETA 110-1 Condiții pentru care se folosește ginsengul în medicina populară

tonic pentru proprietatile sale revitalizante, mai ales dupa o boala indelungata. Condițiile pentru care ginsengul este utilizat în medicina populară sunt prezentate în Caseta 110-1. A fost folosit ca alterative, anodin, aperitiv, afrodisiac, cardiotonic, carminativ, emetic, estrogenic, expectorant, gonadotrofic, nervin, sedativ, sialogog, stimulant, stomachic și tranchilizant.1,2 După cum se poate observa din această listă, ginsengul a fost utilizat pentru o gamă largă de proprietăți nutritive și medicinale.

p FARMACOLOGIE ŞI INDICAŢII CLINICE

Începând cu anii 1950, la nivel mondial s-au efectuat o mare cantitate de cercetări pentru a determina dacă proprietățile terapeutice atribuite ginseng-ului aparțin tărâmului legendei sau realității. Din păcate, rezultatele inconsecvente (din cauza în mare parte procedurilor diferite de preparare a extractelor, folosirii părților neoficiale ale plantei, folosirii de adulteranți și lipsei de control al calității ginsengului utilizat) au făcut dificilă determinarea adevăratelor proprietăți ale ginsengului. Cu toate acestea, există suficiente cercetări bune

pentru a indica faptul că ginseng-ul posedă activitate farmacologică în concordanță cu statutul său aproape legendar, mai ales atunci când sunt utilizate extracte de înaltă calitate, standardizate pentru constituenţi activi.

De-a lungul anilor, s-a raportat că ginsengul are numeroase efecte farmacologice la oameni și animalele de laborator, inclusiv următoarele1,2,7:

Efecte generale de stimulare în timpul stresului

Scăderea sensibilității la stres

Creșterea capacității mentale și fizice de muncă

Îmbunătățirea funcției sistemului endocrin

Ameliorarea bolii de radiații, a nevrozei experimentale și a cancerului

Sinteza proteinelor și reproducerea celulară îmbunătățite

Control îmbunătățit al glucozei în diabet

Modularea diverșilor parametri ai sistemului imunitar

Scăderea colesterolului seric

Protejarea ficatului de hepatotoxine

Unele dintre aceste acțiuni sunt discutate mai detaliat în secțiunile următoare.

Activitate adaptogenă și antistres

Ginseng a fost investigat inițial pentru calitățile sale adaptogene. Un adaptogen a fost definit în 1957 de către farmacologul rus II Brekhman2 ca o substanță cu următoarele proprietăți:

Trebuie să fie inofensiv și să provoace tulburări minime în funcțiile fiziologice ale unui organism.

Trebuie să aibă o acțiune nespecifică (adică, ar trebui să crească rezistența la influențe adverse printr-o gamă largă de factori fizici, chimici și biochimici).

Are de obicei o acțiune de normalizare, indiferent de direcția stării patologice.

Conform tradiției și dovezilor științifice, ginseng-ul posedă acest tip de acțiune echilibrantă, tonifică, antistres, așa că termenul adaptogen este destul de potrivit pentru a descrie efectele sale generale.2,7,8.

Din punct de vedere clinic, ginsengul poate fi folosit ca tonic general, mai ales la persoanele debilitate și slabe. Utilizarea în acest mod este în concordanță cu aplicarea sa istorică. Poate fi folosit și ca ajutor antistres, deoarece s-a dovedit că îmbunătățește capacitatea de a face față diverșilor factori de stres, atât fizici, cât și psihici.

Ginsengul întârzie răspunsul în faza de alarmă în modelul clasic de stres al lui Selye. Studiile pe animale au constatat că nivelurile de colesterol suprarenale au fost de multe ori mai mari la animalele cărora li s-a administrat ginseng decât la martorii potriviți, ceea ce indică o toleranță mai mare la stres și un răspuns întârziat în faza de alarmă.9-11

Cercetătorii italieni au studiat efectul unui extract standardizat de ginseng, a cărui compoziție de ginsenozidă a fost determinată cu precizie, asupra funcțiilor suprarenale ale șobolanilor expuși la frig.10 Extractul de ginseng a contracarat semnificativ scăderea temperaturii corpului fără a afecta nivelul de glucoză din sânge sau de cortizon. La un grup de șobolani adrenalectomizati, extractul de ginseng nu a avut efecte semnificative. Administrarea de hidrocortizon la șobolanii suprarenectomizați a determinat, totuși, menținerea temperaturii corpului atunci când șobolanii au fost expuși la frig.

Rezultatele histologice din acest studiu au fost următoarele:

Dovezi de hiperfuncționare în nucleele supraoptice și paraventriculare ale hipotalamusului la șobolanii hrăniți cu extract de ginseng

Creștere remarcabilă a celulelor bazofile corticotrope (producătoare de hormon adrenocorticotrop [ACTH]) în partea distală a glandei pituitare

Hiperplazia zonei fasciculate suprarenale, indicând faptul că hiperfuncționarea suprarenalei a fost promovată prin administrarea extractului de ginseng

Alți cercetători au demonstrat că saponinele de ginseng au crescut semnificativ ACTH plasmatic și corticosteroizi (într-un model cinetic paralel).12,13 Deoarece acest efect ar putea fi blocat de dexametazonă (care acționează asupra hipotalamusului și hipofizarului pentru a preveni eliberarea de ACTH), s-a ajuns la concluzia că ginsenozidele acționează predominant asupra hipotalamusului sau a secreției de ACTH către pituitar. Această concluzie a fost confirmată în continuare de studii indirecte. ACTH stimulează mai întâi o creștere a adenozin monofosfatului ciclic (AMPc) în suprarenale și apoi promovează sinteza corticosteroizilor. S-a demonstrat că administrarea de ginseng crește AMPc suprarenal la șobolani normali, dar nu și la șobolanii hipofizectomizați.

Aceste investigații arată destul de clar că acțiunea antistres a ginsengului este mediată de axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală, după cum urmează:

Acțiunea antistres a ginsengului este mult redusă de adrenalectomie.

Ginseng-ul continuă să-și exercite acțiunea antistres după hipofizectomie numai dacă se administrează ACTH.

Dovezile histologice și chimice demonstrează o legătură puternică între ginseng și axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală.

Dexametazona blochează efectele ginsengului.

Această eliberare de ACTH și substanțe hipofizare asociate (de exemplu, Ș-lipoproteina, endorfinele, encefalinele) cuplată cu efectele lor endorgan este probabil responsabilă pentru multe dintre acțiunile anti-oboseală și antistres ale ginsengului, deoarece s-a demonstrat că ACTH și corticosteroizii se leagă direct de țesutul cerebral pentru a crește activitățile mentale în timpul stresului. Dintr-o perspectivă clinică, este evident că ginsengul are un efect de echilibrare sau acțiune alterativă asupra axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale prin ajustarea sistemelor metabolice și funcționale care guvernează controlul hormonal al homeostaziei. Acest efect ajută la răspunsul organismului la provocarea stresului și, prin urmare, este indicat atunci când este evidentă perturbarea acestei axe.

Ginseng se poate dovedi deosebit de eficient în restabilirea funcției suprarenale normale și prevenirea atrofiei suprarenale asociate cu administrarea de corticosteroizi. La șobolani, s-a descoperit că ginsengul inhibă atrofia suprarenală și timică indusă de cortizon.14

Activitate antioboseală (mentală și fizică).

Unele dintre primele studii ale activităților adaptogene ale ginsengului au fost efectuate la sfârșitul anilor 1950 și începutul anilor 1960 de către Brekhman și Dardymov7,8 în Uniunea Sovietică și de către Petkov15-17 în Bulgaria.

Într-unul dintre experimentele lui Brekhman, soldații sovietici cărora li sa administrat un extract de ginseng au alergat mai repede într-o cursă de 3 km decât cei cărora li sa administrat un placebo. În altul, operatorii radio testați după administrarea extractului de ginseng au transmis textul semnificativ mai rapid și cu mai puține greșeli decât cei cărora li sa administrat placebo. Aceste rezultate și rezultate similare raportate de cercetătorii europeni, care au demonstrat îmbunătățirea performanței fizice și mentale umane după administrarea de extracte de ginseng, i-au determinat pe cercetători să confirme rezultatele în modele experimentale folosind șoareci.2,7,8,15.

În, probabil, cel mai cunoscut dintre aceste experimente, șoarecii au fost supuși să înoate în apă rece sau să alerge pe o frânghie aparent nesfârșită pentru a determina dacă ginseng ar putea prelungi timpul până la epuizare. Rezultatele au indicat că ginseng-ul poseda activitate antioboseală semnificativă, deoarece s-a observat o creștere clar dependentă de doză a timpului până la epuizare la șoarecii care au primit ginseng.2,8,18-20 Într-un studiu, timpul până la epuizare a fost prelungit cu până la 183% la șoarecii cărora li s-a administrat ginseng cu 30 de minute înainte de exercițiu, comparativ cu controlul8.

Studiile experimentale pe animale au indicat că o mare parte din acțiunea antioboseală a ginsengului se datorează efectului stimulant al ginsengului asupra sistemului nervos central (SNC). Stresul cuplat cu ingestia de ginseng a indus modificări ale metabolismului energetic în timpul exercițiilor prelungite.9,16-20.

S-a demonstrat că ginsengul îmbunătățește activitatea locomotorie21, modifică trasările electroencefalografice (EEG),16 îmbunătățește activitatea metabolică în SNC și afectează axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală (discutată mai târziu), toate acestea putând fi în mare parte responsabile pentru activitatea antioboseală a ginsengului în performanța mentală și

fizică. Activitatea SNC a ginsengului este esențial diferită de cea a stimulentelor obișnuite. Deși stimulentele sunt active în majoritatea situațiilor, ginseng-ul își dezvăluie acțiunea stimulatoare doar cu provocarea stresului.22

La nivel fizic, proprietățile antioboseli ale ginsengului par a fi strâns legate de capacitatea sa de a preveni utilizarea glicogenului în exercițiul muscular9. Dacă mușchiul care lucrează este disponibil un aport adecvat de oxigen, acizii grași neesterificați sunt substratul energetic preferenţial, economisind astfel utilizarea glicogenului muscular, a glucozei din sânge și, în consecință, a glicogenului hepatic. Cu cât este mai mare capacitatea de a conserva depozitele de carbohidrați din organism prin mobilizarea și oxidarea acizilor grași, cu atât este mai mare timpul până la epuizare. Ginseng îmbunătățește oxidarea acizilor grași în timpul exercițiilor prelungite, economisind astfel depozitele de glicogen în mușchi.

Efectele activității psihice și fizice anti-oboseală au fost demonstrate atât în studiile pe animale, cât și în studiile clinice dublu-orb la oameni. Într-un studiu clinic dublu-orb, asistentele care au trecut de la serviciul de zi la cel de noapte s-au evaluat pentru competență, dispoziție și bunăstare generală și au fost evaluate cu un test obiectiv de performanță psihofizică, număr de celule sanguine și analiză chimică a sângelui. Grupul căruia i s-a administrat ginseng a demonstrat scoruri mai mari în ceea ce privește competența, parametrii de dispoziție și performanța psihofizică obiectivă decât cei cărora li s-a administrat un placebo.23

Din punct de vedere clinic, proprietățile antioboseli ale ginseng-ului pot fi utile ori de câte ori este evidentă oboseala sau lipsa de vigilență. În special, pacienții cu cancer care au fost supuși chimioterapiei, pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și sportivii s-au dovedit a beneficia de pe urma consumului de ginseng. În ceea ce privește BPOC, într-un studiu dublu-orb, 92 de adulți cu BPOC au fost desemnați aleatoriu pentru a primi fie ginseng, fie placebo.24 Testele funcției pulmonare, ventilația maximă voluntară, presiunea inspiratorie maximă și consumul maxim de oxigen au fost studiate înainte de tratament și la fiecare 2 săptămâni pentru studiul de 3 luni. În grupul cu ginseng, dar nu și în grupul de control, toți parametrii au fost semnificativ mai mari decât valoarea inițială și mai mari decât parametrii din grupul placebo. Creșterile maxime, în comparație cu valoarea inițială, au fost capacitatea vitală forțată 32,5%, volumul expirator forțat1 0 27,0%, ventilația maximă voluntară 40,4%, presiunea inspiratorie maximă 47,0% și consumul maxim de oxigen 37,5%. Nu au fost observate efecte secundare.

Într-un studiu amplu pe 290 de pacienți cu cancer, subiecții au fost randomizați în mod dublu-orb pentru a primi ginseng american în doze de 750, 1000 sau 2000 mg/zi sau placebo administrat în doze de două ori pe zi timp de 8 săptămâni. De peste două ori mai mulți pacienți tratați cu ginseng au perceput un beneficiu și au fost mulțumiți de tratament față de cei tratați cu placebo.25 Într-un alt studiu dublu-orb, 53 de pacienți cu cancer au fost repartizați aleatoriu pentru a primi ginseng (3000 mg/zi) sau placebo timp de 12 săptămâni. Calitatea vieții a fost evaluată folosind Evaluarea calității vieții a Organizației Mondiale a Sănătății-BREF (WHOQOL-BREF) și Chestionarul general de sănătate-12.26

După 12 săptămâni de terapie, scorul „domeniului psihologic” al WHOQOL-BREF a fost semnificativ îmbunătățit la pacienții randomizați la ginseng, în comparație cu cei randomizați la placebo. A existat o tendință ca ginseng să îmbunătățească scorurile din domeniul „sănătate fizică” și „mediu” ale WHOQOL-BREF, în comparație cu placebo. Scorul total al Chestionarului general de sănătate-12 a fost semnificativ îmbunătățit la pacienții tratați cu ginseng decât la cei cu placebo. Aceste rezultate din studiile clinice indică ginseng-ul este benefic în îmbunătățirea anumitor aspecte ale funcționării mentale și fizice la pacienții cu cancer.

Performanța cognitivă

S-a demonstrat că extractele standardizate de P ginseng singure sau în combinație cu Ginkgo biloba (o formulă numită Gincosan) îmbunătățesc performanța cognitivă în studiile clinice și pe animale.27-36 Într-unul dintre studiile anterioare (un design dublu-orb, încrucișat) la studenți din Italia, extractul de ginseng singur a fost comparat cu placebo în diferite teste de performanță. Un efect favorabil al ginseng-ului în raport cu performanța de bază a fost observat în atenție (test de anulare), aritmetică mentală, deducție logică, funcție senzoriomotorie integrată (timp de reacție la alegere) și timpul de reacție auditivă. Cu toate acestea, superioritatea semnificativă statistic a grupului de ginseng față de grupul placebo a fost observată numai pentru aritmetica mentală. A fost interesant de observat că pe parcursul studiului, studenții care au luat ginseng au raportat o senzație mai mare de bunăstare.29 Studiile ulterioare la studenți de vârstă universitară au arătat rezultate similare, cu o dependență clară de doză.

Beneficiile ginseng-ului asupra performanței cognitive, dispoziției și evaluării calității vieții sunt considerabil mai mari la adulții de vârstă mijlocie decât la adulții mai tineri. În mai multe studii privind administrarea de ginseng singur sau în combinație cu extract de G. biloba, s-au observat îmbunătățiri semnificative, nu numai în testele de cunoaștere și memorie, ci și în ceea ce privește funcționarea socială și sănătatea mintală.33-35 Într-un studiu, totuși, rezultatele s-au atenuat după 4 săptămâni de utilizare, indicând că terapia asociată cu G. biloba poate fi o doză mai eficientă sau necesară pentru a obține o doză mai eficientă. efect prelungit.35

S-a demonstrat că atât G. biloba cât și P ginseng modulează aspecte ale performanței cognitive, inclusiv efectele asupra înregistrărilor EEG. Un experiment dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat echilibrat, a evaluat, la 15 voluntari sănătoși, efectele dozelor unice de extract de G. biloba (360 mg), a unui extract de ginseng P brevetat (200 mg G115) și a unui placebo identic asupra potențialelor evocate auditiv, variației negative contingente și puterii de repaus în banda , 8 , j 6 9 . a arătat că utilizarea de ginseng a dus la o scurtare semnificativă a latenței componentei P300 a potențialului evocat. Atât ginseng-ul, cât și ginkgo au dus, de asemenea, la reduceri semnificative ale activității frontale „ochii închiși” 9 și j, cu o reducere suplimentară pentru ginseng în banda de undă a. Aceste descoperiri au demonstrat pentru prima dată că P. ginseng poate modula direct activitatea EEG și că aceste efecte sunt mai pronunțate decât cele care urmează ingerării G. biloba. Studii suplimentare

cu G115 au arătat, de asemenea, capacitatea de a îmbunătăți funcția cognitivă la subiecții normali.37-39

În ceea ce privește îmbunătățirea performanței cognitive în boala Alzheimer (AD), pare să existe un anumit beneficiu pe baza rezultatelor unui studiu deschis.40 În studiu, pacienții consecutivi cu AD au fost repartizați aleatoriu în grupul de ginseng (n = 58) sau grupul de control (n = 39), iar grupul de ginseng a fost tratat cu ginseng P pentru 4,5 g/zi pulbere (4,5 g/zi/zi) Performanțele cognitive au fost monitorizate folosind Mini-Mental State Examination (MMSE) și scala de evaluare a bolii Alzheimer (ADAS) pe parcursul a 12 săptămâni de tratament cu ginseng și timp de 12 săptămâni după întreruperea tratamentului cu ginseng. Scalele MMSE și ADAS nu au arătat nicio diferență inițială între grupuri. După tratamentul cu ginseng, subscalele cognitive ale ADAS și scorurile MMSE au început să prezinte îmbunătățiri și au continuat până la 12 săptămâni. După întreruperea administrării de ginseng, scorurile îmbunătățite ADAS și MMSE au scăzut la nivelurile grupului de control. Aceste rezultate sugerează că ginseng-ul P este eficient din punct de vedere clinic în performanța cognitivă a pacienților cu AD.

Ca ajutor ergogenic

Beneficiile ginseng-ului asupra performanței atletice nu sunt clare. Rezultatele studiilor ulterioare dublu-orb au fost negative. De exemplu, un studiu, în care 36 de bărbați tineri sănătoși au primit un extract de ginseng standardizat (Ginsana) în doză de 400 mg/zi, a arătat că ginseng-ul nu a avut niciun efect asupra niciunui parametru legat de exercițiu (de exemplu, concentrația de acid lactic în sânge, ritmul cardiac și efortul perceput).41 îmbunătățirea oricărui parametru.42,43 Totalitatea rezultatelor la acest moment nu oferă suport pentru afirmațiile conform cărora ginsengul îmbunătățește performanța atletică. Cu toate acestea, au fost observate și alte beneficii, cum ar fi capacitatea de a proteja împotriva leziunilor musculare și inflamației la sportivi, reducerea stresului oxidativ indus de efort, niveluri reduse de creatin kinazei plasmatice după exercițiu, precum și îmbunătățirea performanței psihomotorii în repaus în timpul unui test de efort gradat.44-47.

Diabet

Ginseng, folosit fie singur, fie în combinație cu alte plante botanice, are o utilizare populară îndelungată în tratamentul diabetului. Această activitate hipoglicemiantă a fost confirmată atât în studiile experimentale, cât și în cele clinice. Într-un studiu dublu-orb în diabetul de tip 2, terapia cu ginseng a redus nivelul de glucoză din sânge, a crescut starea de spirit, a îmbunătățit performanța psihofizică și a scăzut greutatea corporală și hemoglobina glicozilată.48

Principalii constituenți responsabili pentru acest efect sunt următorii49-53:

Cinci glicani (polizaharide desemnate panaxani de la A la E)

Adenozină

Un acid carboxilic

O peptidă

O fracție desemnată DPG-3-2

Raportul dintre ginsenozide pare a fi, de asemenea, un factor important. Într-un studiu uman, raportul protopanaxadiol/protopanaxatriol a fost singurul predictor al faptului că un preparat de ginseng ar exercita sau nu efecte hipoglicemiante.54 Se pare că este important să se utilizeze extracte brute, standardizate, având un raport mai mare protopanaxadiol/protopanaxatriol, cum ar fi cele din extractul de ginseng american, pentru a produce beneficiul dorit.

S-a demonstrat că rădăcina de ginseng american pulbere (P quinquefolius) la o doză de aproximativ 3 g înainte de fiecare masă reduce semnificativ glicemia postprandială la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. S-a stabilit că ginsengul american a funcționat prin stimularea celulelor Ş pancreatice, cu o creștere ulterioară a secreției de insulină. Această substanță are, de asemenea, proprietăți antioxidante semnificative și îmbunătățește funcția cognitivă. În plus, s-a demonstrat că ginsengul american posedă proprietăți de protecție și regenerare a nervilor. Acest lucru s-ar putea dovedi a fi valoros în diabetul zaharat, în care leziunile nervilor periferici și autonomi apar atât de des.55-57.

Este interesant de observat că ginseng-ul crește nivelul de cortizol seric la persoanele nondiabetice, dar reduce nivelul de cortizol seric la pacienții cu diabet.58 Deoarece cortizolul antagonizează insulina, acesta este probabil un efect benefic. Această acțiune demonstrează din nou efectul de echilibrare nespecific al ginsengului, care este derutant pentru cercetătorii obișnuiți să investigheze compușii cu efecte farmacologice consistente.

Într-un studiu de design dublu-orb, randomizat, încrucișat, pe 19 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 bine controlat, fiecare participant a primit preparatul de ginseng selectat (rădăcină) și placebo la doza selectată (2 g/masă = 6 g/zi) și modul de administrare (agent oral preprandial [-40 minute]) timp de 12 săptămâni ca adjuvant al terapiei lor (sau adjuvant al dietei/medicamentului). Deși nu a existat nicio modificare a punctului final primar, hemogloblină glicozilată, tratamentul cu ginseng a scăzut indicii de glucoză plasmatică cu 75 g de test oral de toleranță la glucoză (OGTT-PG) cu 8% până la 11% și indicile de insulină plasmatică a jeun (PI) și indici OGTT-PG de 75 g cu 33% până la 38% și a crescut indicele de sensibilitate și insulină de jeun cu 38% la 387%, OGTT-indicele de sensibilitate la insulină cu 33%, comparativ cu placebo.59

Într-un alt studiu dublu-orb, s-au observat îmbunătățiri cu suplimentarea cu ginseng american în ceea ce privește glicemia și rezistența la insulină la pacienții cu diabet de tip 2. Mecanismele propuse au inclus efectele asupra eliberării de insulină din celulele Ş pancreatice, eliminarea glucozei stimulată de insulină și creșterea sensibilității la insulină legată de receptorul activat de proliferatorul peroxizomal60.

Pe baza informațiilor actuale, ginsengul pare util ca terapie adjuvantă în tratamentul diabetului zaharat, atât pentru efectul său anti-hiperglicemic, cât și pentru capacitatea sa de a scădea indicele aterogen (vezi mai târziu). Deși rădăcina a primit cea mai mare atenție, studiile pe animale indică faptul că extractele din boabe de ginseng pot fi chiar mai benefice datorită unei concentrații mai mari de ginsenozidă Re.58,61.

Efecte asupra reproducerii

Deși se pretinde că este un „întineritor sexual" și afrodisiac, studiile umane care susțin această credință sunt puține. În studiile pe animale, totuși, s-a demonstrat că ginsengul are următoarele efecte62,63:

Promovează creșterea testiculelor și crește spermatogeneza la iepuri

Accelerează creșterea ovarului și îmbunătățește ovulația la broaște

Stimulează depunerea ouălor la găini

Facilitează răspunsul lordotic la femelele de șobolan

Crește greutatea gonadale atât la șobolani masculi, cât și la femele

Crește conținutul de acid nucleic testicular la șobolani

Crește activitatea sexuală și comportamentul de împerechere la șobolanii masculi

Rezultatele acestor studii pe animale par să susțină utilizarea ginseng-ului ca ajutor pentru fertilitate și virilitate.

În alte studii experimentale pe animale, s-a demonstrat că ginsengul crește nivelul de testosteron în timp ce reduce greutatea prostatei.64 Această constatare sugerează că ginsengul ar trebui să aibă efecte favorabile în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată; cu toate acestea, nu au fost raportate încă studii clinice.

De asemenea, s-a demonstrat că ginsenozidele se leagă de proteinele receptorilor miometrului uman și, aparent, exercită acțiune asemănătoare estrogenului asupra epiteliului vaginal. Aceste activități sunt suficient de semnificative pentru a preveni modificările vaginale atrofice asociate cu postmenopauză și alte simptome ale menopauzei.65

Alte indicații clinice care implică sistemul reproducător (pe baza utilizării istorice și a dovezilor experimentale) sunt scăderea numărului de spermatozoizi, atrofia sau hipofuncția testiculară, alte cauze organice ale infertilității masculine, atrofie sau hipofuncție ovariană, amenoree și alte cauze organice ale infertilității feminine. Trebuie remarcat faptul că mai multe raportări de mastalgie au fost raportate la femeile care luau ginseng.66,67

Cele mai multe dintre studiile clinice ulterioare care au implicat efecte asupra reproducerii s-au concentrat pe efectul ginseng-ului asupra disfuncției erectile (DE). Un mecanism

plauzibil implică dovezi că ginsenozidele pot facilita erecția penisului prin inducerea directă a vasodilatației și relaxării corpului cavernos al penisului, care este mediată de eliberarea și/sau modificarea eliberării de oxid nitric din celulele endoteliale și nervii perivasculari.68-70.

Într-un studiu dublu-orb, încrucișat, 45 de pacienți cu DE diagnosticat clinic au prezentat scoruri medii semnificativ mai mari ale Indicelui Internațional al Funcției Erectile (IIEF) cu ginseng roșu coreean decât cei care au primit placebo. Ca răspuns la întrebarea privind eficacitatea globală, 60% dintre pacienți au răspuns că ginsengul roșu coreean a îmbunătățit erecția.70

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, un extract de ginseng de munte cultivat în țesut (TMGE) sau placebo a fost administrat la 86 de bărbați cu DE. Pe parcursul a 8 săptămâni, un grup a luat 1000 mg de TMGE de două ori pe zi, iar celălalt grup a luat 1000 mg de placebo de două ori pe zi. Efectele TMGE și ale placebo au fost analizate folosind chestionarul IIEF. Toți cei 86 de pacienți au finalizat 8 săptămâni de tratament. Scorurile pe cele cinci domenii ale IIEF după medicație au fost semnificativ mai mari decât scorurile de bază în grupul tratat cu TMGE, în timp ce nu s-a observat nicio îmbunătățire semnificativă în grupul placebo. Funcția erectilă și scorurile generale de satisfacție după medicație au fost semnificativ mai mari în grupul TMGE decât în grupul placebo.71

Într-un alt studiu dublu-orb, la 60 de pacienți care prezentau ED ușoară sau ușoară până la moderată li sa administrat fie ginseng P la o doză de 1000 mg de trei ori pe zi, fie un placebo. Scorul IIEF după tratament a fost semnificativ mai mare în grupul cu ginseng, comparativ cu cel dinainte de tratament. În schimb, nu a existat nicio diferență înainte și după tratament în grupul placebo.72

Menopauza

Ginseng a fost, de asemenea, un tratament popular pentru simptomele menopauzei; cu toate acestea, cercetarea clinică este neconvingătoare. Un studiu dublu-orb pe 384 de femei aflate la menopauză a fost efectuat pentru a compara efectele unui extract standardizat de ginseng cu cele ale unui placebo asupra calității vieții, simptomelor menopauzei și markerilor fiziologici ai menopauzei (nivelurile de hormon foliculostimulant și estradiol, grosimea endometrului, indicele de maturitate și pH-ul vaginal). Deși extractul de ginseng nu a arătat efecte semnificative statistic asupra parametrilor fiziologici, inclusiv simptome vasomotorii (bufeuri), a fost asociat cu îmbunătățiri semnificative statistic ale stării de spirit și ale stării de bine.73

Efecte de proliferare celulară, antioxidante și antiîmbătrânire

Ginsengul are un dublu efect asupra creșterii celulare: stimulează diviziunea celulară într-un mediu nutrițional adecvat, dar acționează citostatic în condiții adverse (așa cum este descris în secțiunea „Diabet”).73 În plus, ginsengul a dat rezultate impresionante în prelungirea duratei de viață a celulelor în cultură.74

Această îmbunătățire a proliferării și funcției celulare a fost demonstrată într-o varietate de tipuri de celule (epiteliale, hepatice, limfocite, fibroblaste, timice etc.), dar mai ales în celulele nervoase, ceea ce pare a fi rezultatul potențarii factorului de creștere nervoasă de către ginsenozide.3,75-77.

Din punct de vedere clinic, aceste rezultate indică o potențială utilizare a ginseng-ului în vindecarea daunelor la aproape toate tipurile de țesuturi, dar în special a creierului. În studiile pe animale, s-a demonstrat că gingsengul reduce stresul oxidativ, elimină radicalii liberi în mod direct, protejează celulele endoteliale de deteriorare și crește enzimele antioxidante celulare precum superoxid dismutaza.78-83 Din nou, aceste efecte demonstrează acțiunea nespecifică a ginsengului. Efectul său asupra îmbunătățirii funcției endoteliale arteriale este deosebit de nou.84

Efecte imunomodulatoare

Că ginsengul posedă activitate imunomodulantă este evidențiată de capacitatea sa de a îmbunătăți următoarele funcții imunitare85-92:

Răspunsul celulelor formatoare de placi de anticorpi

Titrul de anticorpi circulatori împotriva eritrocitelor de oaie

Imunitatea mediată celular

Activitatea celulelor Natural Killer (NK).

Producerea interferonului

Mitogeneza limfocitelor

Funcțiile proliferative și fagocitare ale sistemului reticuloendotelial

Pe lângă aceste aspecte imunostimulatoare, s-a demonstrat că componentele de ginseng exercită efecte antialergice și antiinflamatorii în modelele experimentale.93,94.

Din punct de vedere clinic, ingestia pe termen lung de ginseng de către persoanele cu imunodeficiență ușoară poate reduce riscul de infecție virală. Utilizarea sa în acest mod este în concordanță cu utilizarea istorică a ginseng-ului de către persoanele debilitate. Există dovezi clinice de beneficiu în aceste aplicații. S-a descoperit că extractele de ginseng P stimulează funcția NK la indivizi normali și la pacienții fie cu sindrom de oboseală cronică, fie cu SIDA.95 S-a demonstrat că ginsengul previne infecțiile virale respiratorii într-un mediu de azil de bătrâni (reducere de 89% a riscului relativ) și potențează vaccinările împotriva gripei.96,97.

Trebuie remarcat faptul că dozele mari de ginseng pot fi contraindicate în infecțiile acute. Motivul poate fi inhibarea sa in vitro a transformării limfocitelor (similar cu cortizonul) la concentrații mari (de exemplu, mai mult de 1 mg/ml), dar nu scăzute. mcg/mL.98 Cel mai mare nivel de inhibiție, totuși, a fost observat atunci când ginseng a fost utilizat în

combinație cu cortizon. Aceste rezultate sugerează că ginsengul în doze mari poate fi eficient împotriva bolilor inflamatorii mediate de celulele T, fără a produce efecte secundare asemănătoare glucocorticoizilor. De asemenea, sugerează că ar putea fi utilizată o doză mai mică de cortizon dacă ginseng ar fi administrat simultan.

Când folosește ginseng, clinicianul trebuie să rețină: (1) că efectul in vitro al ginseng-ului asupra proliferării limfocitelor este bifazic, adică exercită o inhibiție puternică la concentrații mari și o stimulare moderată la concentrații scăzute; și (2) că, deși ginsengul a demonstrat inhibarea semnificativă a proliferării limfocitelor in vitro, acesta nu a fost efectul observat in vivo, în care proliferarea limfocitelor a fost îmbunătățită.87 Aceste efecte pot fi legate de o creștere dependentă de doză a interferonului indusă de ginseng (care inhibă proliferarea limfocitelor).

Proprietăți anticancerigene

Consumul regulat de ginseng poate proteja împotriva cancerului. În două studii populaționale mari, riscul de dezvoltare a cancerului a fost semnificativ mai mic în rândul persoanelor care consumau ginseng în mod regulat. Extractul și pulberea de ginseng s-au dovedit a fi mai eficiente decât ginseng-ul proaspăt feliat, sucul de ginseng sau ceaiul de ginseng în reducerea riscului de cancer. S-a observat o relație statistică, foarte semnificativă, doză-răspuns între aportul de ginseng și riscul de cancer. Aceste rezultate susțin efectele preventive și anticanceroase ale ginsengului demonstrate în studiile pe animale și in vitro.100-102.

Sa demonstrat că administrarea orală pe termen lung de ginseng la șoareci nou-născuți reduce incidența și, de asemenea, inhibă proliferarea tumorilor induse de diferiți agenți cancerigeni chimici, inclusiv 7,12-dimetilbenz[a]antracen, uretan și aflatoxina B1.45

Efectele anticanceroase ale ginsengului în alte modele experimentale pot fi rezumate după cum urmează102-106:

Ginseng favorizează apoptoza.

Efectul se observă numai în tumorile cu creștere lentă, cum ar fi Ehrlich și sarcomul 180 tumorii ascitice.

Efectul nu este observat în tumorile cu creștere rapidă, cum ar fi l1210, p388 și carcinomul Walker.

Nu există nicio relație doză-răspuns sau efect cumulativ.

Lipsa unei relații doză-răspuns sugerează că efectele anticancer ale ginseng-ului sunt indirecte și supuse unui mecanism de prag. Astfel, ginseng-ul pare să demonstreze încă o dată efecte nespecifice.

Pe lângă un posibil rol în prevenirea cancerului, unii cercetători investighează extractele de ginseng P ca un posibil adjuvant în tratamentul cancerului.107 Exercând unele acțiuni

directe și indirecte anticancer, ginsengul poate oferi și protecție împotriva deteriorării celulelor normale induse de chimioterapie. Într-un studiu pe animale, sa demonstrat că extractul de ginseng P protejează împotriva nefrotoxicității cu cisplatină.108

Efecte cardiovasculare

Din punct de vedere clinic, ginsengul poate oferi o anumită protecție împotriva bolii aterosclerotice, susținând în continuare utilizarea sa ca tonic general. De asemenea, poate avea un efect de reglare a tensiunii arteriale prin îmbunătățirea disfuncției endoteliale care stau la baza multor cazuri de hipertensiune arterială.109

S-a demonstrat că ginsengul administrat subiecților umani cu hiperlipidemie reduce colesterolul seric total, trigliceridele și nivelurile de acizi grași neesterificati în timp ce crește nivelul seric al colesterolului lipoproteinelor cu densitate mare. Adezivitatea trombocitelor a fost, de asemenea, scăzută.110 Aceste rezultate la oameni au confirmat studiile anterioare pe șobolani hrăniți cu diete bogate în colesterol.111,112 Mecanismul de acțiune pare să fie printr-o degradare accelerată, conversie și excreție a colesterolului și trigliceridelor, în ciuda creșterii lipogenezei și colesterogenezei. De asemenea, s-a demonstrat că ginsengul este eficient în inhibarea agregării trombocitelor și a conversiei fibrinogenului în fibrină.113

Efecte hepatice

Evident, orice substanță adaptogenă trebuie să afecteze ficatul din cauza rolului central al acestui organ în reacțiile metabolice și de detoxifiere. Ginsengul afectează ficatul în mai multe moduri. Poate cea mai importantă este capacitatea sa de a produce o hiperplazie marcată a celulelor Kupffer ale ficatului și a foliculilor din splină și ganglioni limfatici.10 Foliculii hiperplazici prezintă o creștere a numărului și volumului de centri de lumină, demonstrând astfel dovezi morfologice ale creșterii capacității de apărare a gazdei împotriva unei game largi de atacuri externe. Deoarece aceste celule sunt responsabile pentru filtrarea multor toxinele și resturile din circulația portală, creșterea numărului și activității lor ar putea avea efecte profunde.

De asemenea, s-a demonstrat că ginsengul crește biosinteza ARN nuclear, indicând o mai mare sinteză a proteinelor.3,114 S-a demonstrat că ginsengul crește nu numai sinteza ARN nuclear, ci și ARN-ul ribozomal și mesager, cantitatea de reticul endoplasmatic rugos și activitatea ARN polimerazei. Deoarece sinteza proteinelor este adesea redusă la vârstnici, semnificația efectelor descrise asupra îmbunătățirii sintezei proteinelor hepatice ar putea fi extrem de mare. Cu toate acestea, aceste rezultate nu au fost încă confirmate de studii clinice.

De asemenea, s-a demonstrat că ginsengul inversează ficatul gras indus de dietă la animale și că posedă o acțiune antihepatotoxică semnificativă.117 Indicațiile clinice ale acestor acțiuni hepatice ale ginsengului sunt destul de largi și susțin proprietățile sale generale tonice/adaptogene.

Efecte de protecție împotriva radiațiilor

S-a demonstrat că ginsengul oferă o anumită protecție împotriva radiațiilor dăunătoare, atât in vivo, cât și in vitro, și că grăbește recuperarea după boala de radiații.118,119 În prezența contaminării din ce în ce mai mari cu radiațiile mediului, ginsengul poate fi un profilactic adecvat împotriva expunerii la radiații.

p TOXICOLOGIE

Problema controlului calității face toxicologia dificil de abordat. Acest lucru este exemplificat de un articol din 1979 din Jurnalul Asociației Medicale Americane intitulat „Sindromul abuzului de ginseng".120 În acest articol, au fost raportate o serie de efecte secundare ale preparatelor comerciale de ginseng, inclusiv următoarele:

Hipertensiune arterială

Euforie

Nervozitate

Insomnie

Erupții cutanate

Diaree de dimineață

Având în vedere variația extremă a calității ginseng-ului pe piața americană și utilizarea atât a părților neoficiale ale plantei, cât și a adulteranților, nu este surprinzător că au fost observate efecte secundare. Niciunul dintre preparatele comerciale utilizate în studiu nu a fost supus unei analize controlate. În plus, speciile de ginseng utilizate au inclus P ginseng, Panax quinquefolius, Eleutherococcus senticosus și Rumex hymenosepalus într-o varietate de forme diferite - rădăcini, capsule, tablete, ceaiuri, extracte, țigări, gumă de mestecat și bomboane. Este practic imposibil să tragem concluzii ferme din datele prezentate în articolul JAMA. Cuvintele finale ale autorului par totuși sensibile și adecvate:

Un avertisment important este că aceste efecte GAS [sindromul abuzului de ginseng] nu sunt nici uniform negative, nici previzibile în mod uniform. Cu toate acestea, ingerarea pe termen lung a unor cantități mari de ginseng ar trebui evitată, deoarece chiar și un panaceu poate cauza probleme dacă este abuzat.

Studiile efectuate pe extracte standardizate de ginseng au demonstrat absența efectelor secundare și a efectelor mutagene sau teratogene.121-123 Aceste studii diferă semnificativ de studiul raportat în JAMA, prin aceea că au fost utilizate extracte de înaltă calitate. O analiză amplă a siguranței P ginseng a concluzionat: „Datele din studiile clinice sugerează că incidența evenimentelor adverse cu monopreparatele de ginseng este similară cu cea cu placebo."120

p DOZAJE

Doza de ginseng este invers proporţională cu conţinutul de ginsenozidă; adică dacă un extract sau un preparat de ginseng conţine concentrații mari de ginsenozide (și probabil alte componente active), este suficientă o doză mai mică. Doza standard pentru ginseng este în intervalul de 4,5 până la 6 g/zi.

În prezent, există aproape o lipsă totală de control al calității produselor cu ginseng comercializate în Statele Unite. Cercetări independente și studii publicate au documentat în mod clar o variație uriașă a conținutului de ginsenozid al preparatelor comerciale. Multe produse de pe piață conţin doar urme de ginsenozide, iar unele formulări nu conţin deloc ginseng. Această situație a dus la mai multe probleme, variind de la reacţii de toxicitate (discutate mai târziu) până la lipsa efectului medicinal. Nerespectarea larg răspândită pentru controlul calității în industria alimentară sănătoasă a făcut mult pentru a păta reputația ginseng-ului, precum și a altor substanțe botanice importante.

Recomandăm utilizarea preparatelor standardizate de ginseng pentru a asigura un conţinut suficient de ginsenozidă, rezultate terapeutice consistente și un risc redus de toxicitate. Produsele ar trebui să fie standardizate în conţinutul lor de ginsenozidă. Doza tipică (luată de una până la trei ori pe zi) pentru efectele tonice generale trebuie să conţină un conţinut de saponină de cel puţin 5 mg de ginsenozide cu un raport Rb1/Rg1 de 2:1. De exemplu, pentru o pudră de rădăcină de ginseng de înaltă calitate, care conține 5% ginsenozide, doza ar fi de 100 mg.123

Deoarece răspunsul fiecărui individ la ginseng este unic, pacientul trebuie monitorizat pentru semne de posibilă toxicitate cu ginseng (vezi mai târziu). Cel mai bine este să începeți cu o doză mai mică și să o creșteți treptat. Abordarea rusă pentru administrarea pe termen lung este de a folosi ginseng în mod ciclic pentru o perioadă de 15 până la 20 de zile, urmată de un interval de 2 săptămâni fără ginseng.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Utilizarea preparatelor de ginseng poate crește eficacitatea insulinei și a medicamentelor care scad nivelul zahărului din sânge, cum ar fi gliburida (diabeta, micronaza). Este important să discutăm despre monitorizarea adecvată a nivelului de zahăr din sânge cu pacienții care au diabet înainte de a prescrie ginseng. P. ginseng poate potența inhibitorul de monoaminooxidază fenelzina (Nardil) pentru a produce simptome asemănătoare maniacalei.123

Ginseng poate reduce eficacitatea Coumadin (warfarina). Într-un studiu dublu-orb conceput pentru a evalua interacțiunile dintre ginseng american și Coumadin (warfarină), douăzeci de voluntari sănătoși au primit warfarină timp de 3 zile în săptămânile 1 și 4.124 Începând cu săptămâna 2, pacienții au fost desemnați să primească fie ginseng american, fie placebo. Raportul internațional de vârf normalizat a scăzut semnificativ statistic după 2 săptămâni de administrare de ginseng în comparație cu placebo, diferența dintre ginseng și placebo fiind zero. Raportul internațional normalizat aria sub curbă, nivelul maxim de warfarină în plasmă și aria warfarinei sub curbă au fost, de asemenea, reduse semnificativ statistic în

grupul cu ginseng, comparativ cu grupul placebo. Aceste rezultate indică un potențial ca ginseng să reducă eficacitatea warfarinei; cu toate acestea, într-un studiu la pacienții cu AVC, nu a fost observată nicio interacțiune.125 Până când această interacțiune nu este clarificată în continuare, ginseng-ul trebuie utilizat numai cu monitorizare atentă, dacă este cazul, la pacienții tratați cu Coumadin.

REFERINȚE

Leung AY, Foster S. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente și cosmetice. New York: John Wiley; 1996:277-281.

Shibata S, Tanaka O, Shoji J, et al. În: Wagner H, Hikino H, Farnsworth NR, eds. Cercetare economică și medicinală a plantelor. Vol. 1. Londra: Academic Press; 1985:217-284.

Dong TT, Cui XM, Song ZH și colab. Evaluarea chimică a rădăcinilor Panax notoginseng în China: variații regionale și sezoniere ale constituenților săi activi. J Agric Food Chim. 2003;51:4617-4623.

Assinewe VA, Baum BR, Gagnon D, et al. Fitochimia populațiilor sălbatice de Panax quinquefolius L. (ginseng nord-american). J Agric Food Chim. 2003;51:4549-4553.

Mino Y, Oto N, Sakao S, et al. Determinarea germaniului în plante medicinale prin spectrometrie de absorbție atomică cu atomizare electrotermală. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1980;28:2687-2691.

Ng TB, Wang H. Panaxagin, o nouă proteină din ginseng chinezesc, posedă activități antifungice, antivirale, de inhibare a translației și ribonuclează. Life Sci. 2001;68:739-749.

Brekhman II, Dardymov IV. Substanțe noi de origine vegetală care cresc rezistența nespecifică. Annu Rev Pharmacol. 1969;9:419-430.

Brekhman II, Dardymov IV. Investigarea farmacologică a glicozidelor din ginseng și Eleutherococcus. Lloydia. 1969;32:46-51.

Avakian Jr EV, Evonuk E. Efectul extractului de ginseng Panax asupra glicogenului tisular și epuizării colesterolului suprarenal în timpul exercițiilor prelungite. Planta Med. 1979;36:43-48.

Bombardelli E, Cristoni A, Lietti A. Efectul tratamentului cu saponine de ginseng acute și cronice (Panax) asupra funcției suprarenale; biochimice și farmacologice. În: Proceedings of

the 3rd International Ginseng Symposium. Seul: Institutul coreean de cercetare în ginseng; 1980:9-16.

Fulder SJ. Ginseng și controlul hipotalamo-hipofizar al stresului. Am J Chin Med. 1981;9:112-118.

Hiai S, Yokoyama H, Oura H. Caracteristici ale secreției de corticosteron induse de saponină de ginseng. Endocrinol Jpn. 1979;26:737-740.

Hiai S, Yokoyama H, Oura H, et al. Evaluarea activităților de inducere a secreției de corticosteron ale ginsenozidelor și ale prosapogeninelor și sapogeninelor acestora. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1983;31:168-174.

Tanizawa H, Numano H, Odani T, et al. Studiul saponinei din Panax ginseng CA Meyer. I. Efect inhibitor asupra atrofiei suprarenale, atrofiei timusului și scăderii concentrației serice de K+ indusă de acetatul de cortizon la șobolanii suprarenalectomizați unilateral. Yakugaku Zasshi. 1981;101:169-173: [Japoneză].

Petkov W. Farmacologia medicamentului Panax ginseng. Arzneimittelforschung. 1959;9:305-311: [germană].

Petkov W. Despre mecanismul de acțiune al Panax ginseng CA Mey: despre problema unei farmacologii a reactivității.2. Arzneimittelforschung.

1961;11:288-295:418-422: [germană].

Petkov V. Efectul ginseng-ului asupra monoaminelor biogene ale creierului și asupra sistemului 3'-5'-AMP. Experimente la șobolani. Arzneimittelforschung. 1978;28: 388-393: [germană].

Saito H, Yoshida Y, Takagi K. Efectul rădăcinii de ginseng Panax asupra exercițiului exhaustiv la șoareci. Jpn J Pharmacol. 1974;24:119-127.

Kaku T, Miyata T, Uruno T, et al. Studii chimico-farmacologice asupra saponinelor din Panax ginseng CA Meyer. II. Partea farmacologică. Arzneimittelforschung. 1975;25:539-547.

Sterner W, Kirchdorfer AM. Teste comparative de sarcină de lucru pe șoareci cu extract de ginseng standardizat și un preparat farmaceutic care conține ginseng. Z Gerontol. 1970;3:307-312.

Cicero AF, Bandieri E, Arletti R. Influența Panax notoginseng administrată oral asupra comportamentului spontan la șobolan. J Etnofarmacol. 2000;73:387-391.

Samira MM, Attia MA, Allam M, et al. Efectul extractului standardizat de ginseng G115 asupra metabolismului și activității electrice a creierului iepurelui. J Int Med Res. 1985;13:342-348.

Hallstrom C, Fulder S, Carruthers M. Efectul ginseng-ului asupra performanței asistentelor la serviciul de noapte. Comp Med East West. 1982;6:277-282.

Gross D, Shenkman Z, Bleiberg B și colab. Ginseng îmbunătățește funcțiile pulmonare și capacitatea de efort la pacienții cu BPOC. Monaldi Arch Chest Dis. 2002;57:242-246.

Barton DL, Soori GS, Bauer BA, et al. Studiu pilot de Panax quinquefolius (ginseng american) pentru a îmbunătăți oboseala legată de cancer: o evaluare randomizată, dublu-orb, de determinare a dozei: studiu NCCTG N03CA. Suport Care Cancer. 2010;18:179-187.

Kim JH, Park CY, Lee SJ. Efectele ginsengului solar asupra calității subiective a vieții la pacienții cu cancer: un studiu pilot dublu-orb, controlat cu placebo. J Clin Pharm Ther. 2006;31:331-334.

Petkov VD, Belcheva S, Petkov VV. Efectele comportamentale ale Ginkgo biloba L., Panax ginseng CA Mey. și Gincosan. Am J Chin Med. 2003;31:841-855.

Petkov VD, Kehayov R, Belcheva S, et al. Efectele de memorie ale extractelor standardizate de Panax ginseng (G115), Ginkgo biloba (GK 501) și combinația lor Gincosan (PHL-00701). Planta Med. 1993;59:106-114.

D'Angelo L, Grimaldi R, Caravaggi M,

et al. Un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, privind efectul unui extract de ginseng standardizat asupra performanței psihomotorii la voluntari sănătoși. J Etnofarmacol. 1986;16:15-22.

Scholey AB, Kennedy DO. Efecte cognitive acute, dependente de doză ale Ginkgo biloba, Panax ginseng și combinația lor la voluntari tineri sănătoși: interacțiuni diferențiate cu cererea cognitivă. Hum Psihofarmacol. 2002;17:35-44.

Kennedy DO, Scholeya AB, Wesnes KA. Modificări dependente de doză în performanța cognitivă și starea de spirit în urma administrării acute de ginseng la voluntari tineri sănătoși. Nutr Neurosci. 2001;4:295-310.

Cardinalul BJ, Engels HJ. Ginsengul nu îmbunătățește bunăstarea psihologică la adulții tineri și sănătoși: rezultatele unui studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat. J Am Dieta Asoc. 2001;101:655-660.

Coleman CI, Hebert JH, Reddy P. Efectele ginsengului Panax asupra calității vieții. J Clin Pharm Ther. 2003;28:5-15.

Ellis JM, Reddy P. Efectele ginsengului Panax asupra calității vieții. Ann Pharmacother. 2002;36:375-379.

Wesnes KA, Ward T, McGinty A, et al. Efectele de îmbunătățire a memoriei ale unei combinații de Ginkgo biloba/Panax ginseng la voluntari sănătoși de vârstă mijlocie. Psihofarmacologie (Berl). 2000;152:353-361.

Kennedy DO, Scholey AB. Ginseng: potențial de îmbunătățire a performanței cognitive și a dispoziției. Pharmacol Biochem Behav. 2003;75:687-700.

Reay JL, Scholey AB, Kennedy DO. Panax ginseng (G115) îmbunătățește aspectele performanței memoriei de lucru și evaluările subiective ale calmului la adulții tineri sănătoși. Hum Psihofarmacol. 2010;25:462-471.

Reay JL, Kennedy DO, Scholey AB. Efectele ginsengului Panax, consumat cu și fără glucoză, asupra nivelului de glucoză din sânge și asupra performanței cognitive în timpul sarcinilor susținute „solicitante din punct de vedere mental". J Psihofarmacol. 2006;20:771-781.

Reay JL, Kennedy DO, Scholey AB. Dozele unice de Panax ginseng (G115) reduc nivelul de glucoză din sânge și îmbunătățesc performanța cognitivă în timpul activității mentale susținute. J Psihofarmacol. 2005;19:357-365.

Lee ST, Chu K, Sim JY și colab. Panax ginseng îmbunătățește performanța cognitivă în boala Alzheimer. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2008;22:222-226.

Engels HJ, Wirth JC. Fără efecte ergogenice ale ginsengului (Panax ginseng CA Meyer) în timpul exercițiului aerobic maxim gradat. J Am Dieta Asoc. 1997;97:1110-1115.

Engels HJ, Fahlman MM, Wirth JC. Efectele ginsengului asupra IgA secretorie, performanței și recuperării după exerciții de interval. Med Sci Sports Exercice. 2003;35:690-696.

Engels HJ, Kolokouri I, Cieslak 2nd TJ, et al. Efectele suplimentelor cu ginseng asupra performanței la exerciții supramaximale și a recuperării pe termen scurt. J Forță Cond. Rez. 2001;15:290-295.

Cabral de Oliveira AC, Perez AC, Merino

et al. Efectele protectoare ale Panax ginseng asupra leziunilor musculare și inflamației după exercițiul excentric. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2001;130:369-377.

Ziemba AW, Chmura J, Kaciuba-Uscilko

et al. Tratamentul cu ginseng îmbunătățește performanța psihomotorie în repaus și în timpul exercițiilor gradate la sportivii tineri. Int J Sport Nutr. 1999;9:371-377.

Kim SH, Park KS, Chang MJ și colab. Efectele extractului de ginseng Panax asupra stresului oxidativ indus de efort. J Sports Med Phys Fitness. 2005;45: 178-182.

Hsu CC, Ho MC, Lin LC și colab. Suplimentarea cu ginseng american atenuează nivelul creatinkinazei indus de exercițiile submaximale la om. World J Gastroenterol. 2005;11:5327-5331.

Sotaniemi EA, Haapakoski E, Rautio A. Terapia cu ginseng la pacientii diabetici non-insulino-dependenti. Îngrijirea diabetului. 1995;18:1373-1375.

Ng TB, Yeung HW. Constituenții hipoglicemici ai Panax ginseng. Gen Pharmacol. 1985;16:549-552.

Waki I, Kyo H, Yasuda M și colab. Efectele unei componente hipoglicemiante a radixului de ginseng asupra biosintezei insulinei la animalele normale și diabetice. J Pharmacobiodyn. 1982;5:547-554.

Konno C, Sugiyama K, Kano M și colab. Izolarea și activitatea hipoglicemiante a panaxanilor A, B, C, D și E, glicanii rădăcinilor de ginseng Panax. Planta Med. 1984;50:434-436.

Kimura M, Waki I, Tanaka O, et al. Studii farmacologice secvenţiale pentru fracţionarea componentelor cu activitate hipoglicemiantă la şoareci diabetici alloxan din radix de ginseng. J Pharmacobio- dyn. 1981;4:402-409.

Kimura M, Waki I, Chujo T și colab. Efectele componentelor hipoglicemice din ginseng radix asupra nivelului de insulină din sânge la șoarecii diabetici alloxan și asupra eliberării de insulină din pancreasul de șobolan perfuzat. J Farmaco- biodyn. 1981;4:410-417.

Sievenpiper JL, Arnason JT, Leiter LA, et al. Scăderea, nulitatea și creşterea efectelor a opt tipuri populare de ginseng asupra indicilor glicemici acute postprandiali la oamenii sănătoși: rolul ginsenozidelor. J Am Coll Nutr. 2004;23:248-258.

Vuksan V, Sievenpiper J, Koo VY, et al. Ginsengul american (Panax quinquefolius L) reduce glicemia postprandială la subiecții nediabetici cu diabet zaharat de tip 2. Arch Intern Med. 2000;160:1009-1013.

Vuksan V, Stavro MP, Sievenpiper JL, et al. Reduceri similare ale glicemiei postprandiale cu creșterea dozei și a timpului de administrare de ginseng american în diabetul de tip 2. Îngrijirea diabetului. 2000;23:1221-1226.

Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al. Principii și recomandări de nutriție în diabet. Îngrijirea diabetului. 2004;27(Suppl 1):S36-S46.

Dey L, Xie JT, Wang A și colab. Efectele anti-hiperglicemiante ale ginsengului: comparație între rădăcină și boabe. Fitomedicina. 2003;10:600-605.

Vuksan V, Sung MK, Sievenpiper JL și colab. Ginsengul roșu coreean (Panax ginseng) îmbunătățește reglarea glucozei și a insulinei în diabetul de tip 2 bine controlat: rezultatele unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, privind eficacitatea și siguranța. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2008;18:46-56.

Ma SW, Benzie IF, Chu TT și colab. Efectul suplimentării cu Panax ginseng asupra biomarkerilor toleranței la glucoză, statusului antioxidant și stresului oxidativ la subiecții cu diabet de tip 2: rezultatele unui studiu de intervenție umană controlat cu placebo. Diabet Obes Metab. 2008;10:1125-1127.

Attele AS, Zhou YP, Xie JT, et al. Efectele antidiabetice ale extractului de boabe de ginseng Panax și identificarea unei componente eficiente. Diabet. 2002;51:1851-1858.

Nocerino E, Amato M, Izzo AA. Proprietățile afrodisiace și adaptogene ale ginsengului. Fitoterapia. 2000;71(Supliment 1):S1-S5.

Kim C, Choi H, Kim CC și colab. Influența ginseng-ului asupra comportamentului de împerechere al șobolanilor masculi. Am J Chin Med. 1976;4:163-168.

Fahim MS, Fahim Z, Harman JM și colab. Efectul Panax ginseng asupra nivelului de testosteron și a prostatei la șobolani masculi. Arch Androl. 1982;8:261-263.

Punnonen R, Lukola A. Efectul asemănător estrogenului al ginsengului. BMJ. 1980;281:1110.

Yonezawa M. Restaurarea leziunii radiațiilor prin injectare intraperitoneală a extractului de ginseng la șoareci. J Radiat Res (Tokio). 1976;17:111-113.

Palmer BV, Montgomery AC, Monteiro JC. Gin Seng și mastalgie. BMJ. 1978;1:1284.

Murphy LL, Lee TJ. Ginseng, comportament sexual și oxid nitric. Ann NY Acad Sci. 2002;962:372-377.

Price A, Gazewood J. Ginseng roșu coreean eficient pentru tratamentul disfuncției erectile. J Fam Pract. 2003;52:20-21.

Hong B, Ji YH, Hong JH și colab. Un studiu încrucișat dublu-orb care evaluează eficacitatea ginsengului roșu coreean la pacienții cu disfuncție erectilă: un raport preliminar. J Urol. 2002;168:2070-2073.

Kim TH, Jeon SH, Hahn EJ și colab. Efectele extractului de ginseng de munte cultivat în țesut (Panax ginseng CA Meyer) asupra pacienților de sex masculin cu disfuncție erectilă. Asiatic J Androl. 2009;11:356-361.

De Andrade E, de Mesquita AA,

Claro Jde A, și colab. Studiul eficacității ginsengului roșu coreean în tratamentul disfuncției erectile. Asiatic J Androl. 2007;9:241-244.

Wiklund IK, Mattsson LA, Lindgren R, et al. Efectele unui extract de ginseng standardizat asupra calității vieții și a parametrilor fiziologici la femeile simptomatice în postmenopauză: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Grupul Suedez de Medicină Alternativă. Int J Clin Pharmacol Res. 1999;19:89-99.

Fulder SJ. Creșterea fibroblastelor umane de cultură tratate cu hidrocortizon și extracte din planta medicinală Panax ginseng. Exp Gerontol. 1977;12:125-131.

Yamamoto M, Masaka M, Yamada K,

et al. Efectul stimulator al ginsenozidelor asupra sintezei ADN-ului, proteinelor și lipidelor în măduva osoasă și participarea nucleotidelor ciclice. Arzneimittelforschung. 1978;28:2238-2241.

Radad K, Gille G, Moldzio R, et al. Efectele ginsenozidelor Rb1 și Rg1 asupra supraviețuirii și creșterii neuritice a celulelor dopaminergice mezencefalice afectate de MPP+. J Transm. Neural. 2004;111:37-45.

Mizumaki Y, Kurimoto M, Hirashima Y, et al. Fracția lipofilă a ginsengului Panax induce diferențierea neuronală a celulelor PC12 și promovează supraviețuirea neuronală a neuronilor corticali de șobolan prin modul dependent de protein kinaza C. Brain Res. 2002;950:254-260.

Fu Y, Ji LL. Consumul cronic de ginseng atenuează stresul oxidativ asociat vârstei la șobolani. J Nutr. 2003;133:3603-3609.

Liu ZQ, Luo XY, Sun YX și colab. Pot ginsenozidele să protejeze eritrocitele umane împotriva hemolizei induse de radicali liberi? Biochim Biophys Acta. 2002;1572: 58-66.

Siddique MS, Eddeb F, Mantle D și colab. Extractele de Ginkgo biloba și Panax ginseng protejează proteinele creierului de daunele oxidative induse de radicalii liberi

in vitro. Acta Neurochir Suppl. 2000;76:87-90.

Kim YK, Guo Q, Packer L. Activitatea de captare a radicalilor liberi a extractelor apoase de ginseng roșu. Toxicologie. 2002;172:149-156.

Kwan CY, Kwan TK. Efectele saponinelor Panax notoginseng asupra celulelor endoteliale vasculare in vitro. Acta Pharmacol Sin. 2000;21:1101-1105.

Kim SH, Park KS. Efectele extractului de ginseng Panax asupra metabolismului lipidelor la om. Pharmacol Res. 2003;48:511-513.

Jovanovski E, Jenkins A, Dias AG, et al. Efectele ginsengului roșu coreean (Panax ginseng CA Mayer) și ale ginsenozidelor și polizaharidelor sale izolate asupra rigidității arteriale la indivizii sănătoși. Sunt J hipertens. 2010;23:469-472.

Jie YH, Cammisuli S, Baggiolini M. Efectele imunomodulatoare ale Panax ginseng CA Meyer la șoarece. Acțiunile agenților. 1984;15:386-391.

Gupta S, Agarwal SS, Epstein LB, et al. Panax. Un nou producător de mitogen și interferon. Clin Res. 1980;28:504A.

Singh VK, Agarwal SS, Gupta BM. Activitatea imunomodulatoare a extractului de ginseng Panax. Planta Med. 1984;50: 462-465.

Shin JY, Song JY, Yun YS și colab. Efectele imunostimulatoare ale extractului de polizaharide acide din Panax ginseng asupra funcției macrofagelor. Imunofarmacol Imunotoxicol. 2002;24:

469-482.

Assinewe VA, Amason JT, Aubry A, et al. Polizaharidele extractibile ale rădăcinii de Panax quinquefolius L. (ginseng nord-american) stimulează producția de TNFalfa de către macrofagele alveolare. Fitomedicina. 2002;9:398-404.

Lim DS, Bae KG, Jung IS și colab. Efectul antisepticem al polizaharidei din Panax ginseng prin activarea macrofagelor. J Infectează. 2002;45:32-38.

Cho JY, Kim AR, Yoo ES și colab. Ginsenozidele din Panax ginseng reglează diferențial proliferarea limfocitelor. Planta Med. 2002;68:497-500.

Lim TS, Na K, Choi EM, et al. Activități imunomodulante ale polizaharidelor izolate din Panax ginseng. J Med Food. 2004;7:1-6.

Park EK, Choo MK, Han MJ și colab. Ginsenoside Rh1 posedă activități antialergice și antiinflamatorii. Int Arch Allergy Immunol. 2004;133:113-120.

Choo MK, Park EK, Han MJ și colab. Activitatea antialergică a ginsengului și a ginsenozidelor sale. Planta Med. 2003;69:518-522.

Vezi DM, Broumand N, Sahl L, et al.

Efectele in vitro ale echinaceei și ginseng-ului asupra citotoxicității celulare dependente de anticorpi și natural killer la subiecții sănătoși și la pacienții cu sindrom de oboseală cronică sau cu sindrom de imunodeficiență dobândită. Imunofarmacol. 1997;35:229-235.

McElhaney JE, Gravenstein S, Cole SK, et al. Un studiu controlat cu placebo al unui extract brevetat de ginseng nord-american (CVT-E002) pentru a preveni bolile respiratorii acute la adulții în vârstă instituționalizați. J Am Geriatr Soc. 2004;52:13-19.

Scaglione F, Cattaneo G, Alessandria M, et al. Eficacitatea și siguranța extractului standardizat de ginseng G115 pentru potențarea vaccinării împotriva sindromului gripal și protecție împotriva răcelii comune. Drugs Exp Clin Res. 1996;22:65-72.

Chong SK, Brown HA, Rimmer E, et al.

Efectul in vitro al Panax ginseng asupra transformării limfocitelor induse de fitohemaglutinină. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1984;73:216-220.

Yeung HW, Cheung K, Leung KN. Imunofarmacologia medicinei chineze. 1. Imunosupresia indusă de ginseng la șoarecii infectați cu virus. Am J Chin Med. 1982;10:44-54.

Yun TK, Choi SY. Prevenirea cancerului non-specific al ginsengului: un studiu prospectiv în Coreea. Int J Epidemiol. 1998;27:359-364.

Yun TK. Panax ginseng - un preventiv non-organic al cancerului? Lancet Oncol. 2001;2:49-55.

Shin HR, Kim JY, Yun TK și colab. Potențialul de prevenire a cancerului al ginsengului Panax: o revizuire a dovezilor umane și experimentale. Cancerul cauzează controlul. 2000;11:565-576.

Kim HS, Lee EH, Ko SR și colab. Efectele ginsenozidelor Rg3 și Rh2 asupra proliferării celulelor canceroase de prostată. Arch Pharm Res. 2004;27:429-435.

Liu WK, Xu SX, Che CT. Efectul anti-proliferativ al saponinelor de ginseng asupra liniei celulare de cancer de prostată uman. Life Sci. 2000;67:1297-1306.

Yun TK, Yun YS, Han IW. Efectul anticancerigen al administrării orale pe termen lung de ginseng roșu la șoarecii nou-născuți expuși la diferiți agenți cancerigeni chimici. Cancer Detect Prev. 1983;6:515-525.

Lee KD, Huemer RP. Activitatea antitumorală a extractelor de Panax ginseng. Jpn J Pharmacol. 1971;21:299-302.

Chang YS, Seo EK, Gyllenhaal C și colab. Panax ginseng: un rol în terapia cancerului? Integr Cancer Ther. 2003;2:13-33.

Liu SJ, Zhou SW. Saponinele Panax notoginseng au atenuat nefrotoxicitatea indusă de cisplatină. Acta Pharmacol Sin. 2000;21:257-260.

Sung J, Han KH, Zo JH și colab. Efectele ginsengului roșu asupra funcției endoteliale vasculare la pacienții cu hipertensiune arterială esențială. Am J Chin Med. 2000;28:205-216.

Yamamoto M, Uemura T, Nakama S,

et al. Acțiunile serice de creștere a colesterolului HDL și de îmbunătățire a ficatului gras ale Panax ginseng la șobolanii hrăniți cu o dietă de colesterol ridicat cu efect clinic asupra hiperlipidemiei la om. Am J Chin Med. 1983;11:96-101.

Yamamoto M, Kumagai A, Yamamura Y. Acțiuni de scădere a lipidelor plasmatice ale saponinelor de ginseng și mecanisme de acțiune. Am J Chin Med. 1983;11:84-87.

Joo CN. Efectul preventiv al saponinelor coreene (P ginseng) asupra formării ateromului aortic la iepurii hrăniți prelungit cu colesterol. În: Proceedings of the 3rd International Ginseng Symposium. Seul: Institutul coreean de cercetare în ginseng; 1980:27-36.

Matsuda H, Namba K, Fukuda S, et al. Studiu farmacologic pe Panax ginseng CA Meyer. III. Efectele ginsengului roșu asupra coagulării intravasculare diseminate experimentale. (2).

Efectele ginsenozidelor asupra sistemelor coagulative și fibrinolitice ale sângelui. Chem Pharm Bull (Toyko). 1986;34:1153-1157.

Oura H, Hiai S, Seno H. Sinteza și caracterizarea ARN-ului nuclear indus de extractul de radix ginseng în ficat de șobolan. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1971;19:1598-1605.

Oura H, Hiai S, Nabetani S, et al. Efect asupra extractului de ginseng asupra reticulului endoplasmatic și ribozomului. Planta Med. 1975;28:76-88.

Oura H, Nakashima S, Tsukada K și colab. Efectul extractului de radix ginseng asupra sintezei proteinelor serice. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1972;20:980-986.

Hikino H, Kiso Y, Kinouchi J, și colab. Acțiuni antihepatotoxice ale ginsenozidelor din rădăcinile de ginseng Panax. Planta Med. 1985;1:62-64.

Kim TH, Lee YS, Cho CK și colab.

Efectul protector al ginseng-ului asupra rupturii și repararea dublei catete ADN induse de radiații în limfocitele murine. Cancer Biother Radiopharm. 1996;11:267-272.

Ben-Hur E, Fulder S. Efectul saponinelor Panax ginseng și Eleutherococcus senticosus asupra supraviețuirii celulelor de mamifere cultivate după radiații ionizante. Am J Chin Med. 1981;9:48-56.

Siegel RK. Sindromul abuzului de ginseng: probleme cu panaceul. JAMA. 1979;241:1614-1615.

Hess Jr FG, Parent RA, Stevens KR și colab. Efectele hrănirii subcronice cu extract de ginseng G115 la câinii beagle. Food Chem Toxicol. 1983;21:95-97.

Hess Jr FG, Parent RA, Cox GE, et al. Studiu de reproducere la șobolani a extractului de ginseng G115. Food Chem Toxicol. 1982;20:189-192.

Coon JT, Ernst E. Panax ginseng: o revizuire sistematică a efectelor adverse și a interacțiunilor medicamentoase. Siguranța medicamentelor. 2002;25:323-344.

Yuan CS, Wei G, Dey L și colab. Scurtă comunicare: Ginsengul american reduce efectul warfarinei la pacienții sănătoși: un studiu randomizat, controlat. Ann Intern Med. 2004;141:23-27.

Lee SH, Ahn YM, Ahn SY, și colab. Interacțiunea dintre warfarină și Panax ginseng la pacienții cu AVC ischemic.

J Complement Altern Med. 2008;14:715-721.

Enzimele pancreatice

Anthony J. Cichoke, Jr., MA, DC, DACBN, PhD

T

Autorul dorește să-și exprime aprecierea profundă prin scrierea acestor două capitole privind enzimele pentru cooperarea următorilor cercetători din Statele Unite, Germania, Republica Cehă și alte țări din Europa de Est: Dr. Barry Ritz, Dr. Winfried Miller, Dr. Claudia Loyall, Dr. Zinovij Masinovsky, Dr. Michaela Lysikova, Dr. Michaela Lysikova, Dr. Joseph Pizzorarenno, Dr. Joseph Pizzorarenno, Dr.

P INTRODUCERE

Enzimele pancreatice produse de organism sunt bine cunoscute pentru rolul integral pe care îl joacă în digestia alimentelor pe care le consumăm. Sucul pancreatic conține numeroase enzime, inclusiv amilază, lipază, colesterol esterază și fosfolipază și proenzimele tripsinogen, chimotripsinogen și procarboxipolipeptidază, care sunt transformate în intestinul subțire în formele lor active tripsină, chimotripsină și, respectiv, carboxipeptidază.

Alimentele din dieta umană sunt compuse în principal din proteine, carbohidrați și grăsimi. Proteinele părăsesc stomacul predominant sub formă de proteoze, peptone și polipeptide mari.2 După ce ajung în intestinul subțire, acestea sunt digerate în continuare de enzimele proteolitice tripsină, chimotripsină și carboxipolipeptidază. Digestia proteinelor are loc în principal în duoden și jejun. Carbohidrații sunt digerați de a-amilaza din sucul pancreatic, care descompune amidonul (conversia acestora în maltoză și alți polimeri mici de glucoză), în timp ce lipaza pancreatică, colesterol esteraza și fosfolipaza digeră grăsimile.1,3

Deși sunt esențiale pentru o digestie adecvată, enzimele pancreatice ajută, de asemenea, la o varietate surprinzătoare de funcții ale corpului, inclusiv detoxifierea, imunitatea, îmbătrânirea, fluiditatea sângelui și repararea țesuturilor. Din păcate, o producție inadecvată sau o cerință excesivă a enzimelor pancreatice poate apărea din mai multe motive, inclusiv genetice, boli, răni, exerciții fizice, îmbătrânire și toxine (atât endogene, cât și exogene). Multe autorități consideră că o deficiență a enzimelor pancreatice, indiferent de motiv, poate fi cauza a numeroase boli și afecțiuni degenerative. Când apare o deficiență, pot fi necesare enzime dintr-o sursă externă.

p ISTORIE

Enzimele pancreatice au o istorie lungă de utilizare clinică. La începutul secolului al XX-lea, John Beard, un embriolog scoțian, a tratat cu succes cancerul folosind un extract de pancreas, pe care l-a descris în cartea sa, Tratamentul enzimatic al cancerului și baza științifică a acesteia. Beard a injectat suc pancreatic (proaspăt extras din animalele tinere) pacienților cu cancer și, atunci când este posibil, direct în tumorile acestora. El a descoperit că sucul pancreatic ar putea inhiba creșterea celulelor canceroase.

În 1934, dr. Ernst Freund, un medic vienez, a studiat sângele persoanelor care nu aveau cancer și a descoperit o substanță care avea capacitatea de a dizolva celulele canceroase. Pacienții cu cancer nu aveau acest material, pe care Freund l-a numit „substanță normală”. La începutul anilor 1930, profesorul doctor Max Wolf a lucrat cu Freund la Viena și a identificat cu succes „substanța normală” ca o enzimă care descompune materialele grase și proteinele. Pentru munca sa în domeniul enzimelor, Wolf este în general considerat părintele terapiei moderne cu enzime. Lucrările lui Freund și John Beard au stârnit interesul lui Wolf față de posibilitățile de tratare a bolilor maligne cu enzime. Ulterior, a fondat Institutul de Biologie din New York și, după ce a studiat diverse enzime și combinații de enzime,

a dezvoltat ceea ce el considera o pregătire optimă pentru tratamentul diferitelor afecțiuni acute și cronice. Preparatul lui a fost o combinație de hidrolizat fracționat de pancreas de vită, timus de vițel, Pisum sativum (mazăre comună), Lens esculenta (linte comestibilă), manitol și Carica papaya (papaya, o sursă a enzimei, papaina).

În anii 1960, Irving Innerfield a efectuat cercetări de referință în domeniul enzimelor pancreatice, în principal legate de utilizarea clinică a tripsinei, chimotripsinei și pancreatinei, precum și a streptokinazei (o enzimă proteolitică microbiană). Profesorul Heinrich Wrba, care timp de mulți ani a fost șeful Institutului de Cercetare a Cancerului din Austria de la Universitatea din Viena, credea că terapia enzimatică ar trebui considerată un compus cauzal anti-cancer foarte eficient. Interesul doctorului Wrba pentru cancer a fost trezit când și-a pierdut o fiică din cauza leucemiei. Și-a dedicat viața educării oncologilor din Germania și din întreaga lume despre terapia cu enzime.

Cu toate acestea, regretatul Karl Ransberger a fost cel care a continuat și a rafinat cercetările lui Wolf, aducând-o medicilor, spitalelor și pacienților din întreaga lume. Ransberger a încurajat și finanțat proiecte de cercetare în numeroase spitale și universități din Europa, America și în alte părți. Cercetările sale și ale altora au validat eficacitatea terapiei cu enzime în tratarea a numeroase afecțiuni, inclusiv artrita, cancerul, scleroza multiplă, bolile cardiovasculare, virusul imunodeficienței umane (HIV) și sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA).

p SUPLIMENTE DE ENZIME PANCREATICE

Suplimentele cu enzime pancreatice cel mai frecvent utilizate în îngrijirea sănătății sunt chimotripsina, tripsina, pancrelipaza și pancreatina. Chimotripsina și tripsina sunt enzime proteolitice care descompun proteinele în peptide. Chimotripsina eliberează aminoacizii, L-tirozina, L-triptofanul și L-fenilalanina și alte molecule, inclusiv câțiva esteri și amide sintetice.4 Tripsina hidrolizează în principal reziduurile de lizil și arginil. Pancreatina conține amilază (care descompune amidonul), lipază (care descompune grăsimile) și protează (care descompune proteinele). Pancrelipaza este similară cu pancreatina, dar cu o concentrație mai mare de lipază.

Aceste enzime sunt obținute în principal din pancreasul de porc sau de bou, dar unele (cum ar fi lipaza) pot fi obținute și din surse microbiene (de exemplu, Aspergillus niger și Aspergillus oryzae). Cu toate acestea, numai enzimele izolate din glandele pancreatice animale pot fi considerate enzime pancreatice.

Conform Farmacopeei SUA (USP), chimotripsina și tripsina sunt cristalizate în mod obișnuit din extract de pancreas de bou, iar pancreatina din surse atât de porc, cât și de bou, în timp ce pancrelipasul este derivat din pancreasul de porc5. enzime, dar cantități substanțial mai mici de lipază și amilază.4 Germania, Japonia, Anglia, India și alte țări își folosesc propria farmacopee, iar companiile străine pot folosi alte surse pentru a-și formula produsele enzimatice.

Concentrația enzimelor și nivelurile de activitate pot varia în funcție de vârstă, sex și specii de carne de porc sau bou utilizate pentru a produce suplimentul. De exemplu, glandele de scroafe (din carne de porc) sunt bogate în lipază, în timp ce porcii de măcelar (porci masculi tineri, până la 90 kg în greutate și vârsta de 6 luni) au un conținut ridicat de protează. Vacile de vită și taurii au niveluri de enzime diferite față de cele de la bovici sau juninci. Carnea de vită, deși oferă toate cele trei tipuri de enzime de bază, nu prezintă nivelurile de activitate ale cărnii de porc (care are un nivel de activitate cu o treime până la jumătate mai mare). În plus, fiziologia porcilor este mai asemănătoare cu cea a oamenilor decât cu cea a oricărui alt animal.

Enzimele extrase din surse animale sunt sensibile la schimbările de mediu, astfel încât producătorii au o grijă deosebită în timpul extracției pentru a controla pH-ul (de obicei cu tampoane), temperatura (folosind soluții și aparate prerăcite), substrat și proteoliză (controlată prin utilizarea inhibitorilor) pentru a face un produs care este activ enzimatic.6

Standardizarea enzimelor

În 2010, Food and Drug Administration (FDA) a început să solicite producătorilor de produse cu enzime pancreatice să le testeze în studii clinice dacă acele produse au fost prescrise pentru a trata persoanele cu boli pancreatice. Până în acel moment, au existat inconsecvențe frecvente în formularea enzimelor. De exemplu, un studiu pe șase preparate enzimatice diferite a constatat că, în unele cazuri, activitatea reală a lipazei într-un produs a fost de peste două ori mai mare decât cea menționată pe etichetă.7 Un alt studiu pe nouă produse enzimatice pancreatice a constatat că, deși în limitele USP, procentul activității lipazei după dizolvare nu a fost întotdeauna egal.

Hotărârea FDA asigură că enzimele pancreatice sunt standardizate cu un nivel de activitate constant. Cu toate acestea, enzimele pancreatice comercializate ca suplimente alimentare nu necesită testare sau aprobare din partea FDA. Cerințele privind nivelul de activitate se aplică numai acelor produse cu enzime pancreatice prescrise pentru insuficiența pancreatică exocrină cauzată de fibroza chistică (FC), pancreatita cronică și alte afecțiuni.

p ABSORȚIA PROTEINELOR

În trecut, se credea că mucoasa epitelială intestinală era impermeabilă la moleculele mari de proteine.9 Cu toate acestea, cercetările din ultimele decenii au arătat că epiteliul intestinal poate fi traversat de macromolecule, inclusiv de proteine intacte precum enzimele proteolitice.10

Aceste macromolecule pătrund în mod normal în suprafața mucoasei pe cale transcelulară, deoarece, în mucoasa sănătoasă, joncțiunile strânse (zonula occludens) dintre enterocite interzic trecerea paracelulară.11 Legarea de membrana luminală a enterocitelor este urmată de fagocitoză. peptidele și proteinele pot fi hidrolizate de enzimele lizozomale.13 Alte macromolecule evită digestia intracelulară și sunt trecute de la enterocite prin membrana bazolaterală în spațiul interstițial.14 În spațiul interstițial, macromoleculele devin disponibile pentru macrofage și celulele limfoide. sângele sau limfa.16

Transportul materialului macromolecular de la lumen la interstițiu a fost studiat pe larg în epiteliul care acoperă structurile limfatice, cum ar fi peticele Peyer sau foliculii izolați.12 În aceste regiuni, enterocite specializate, celulele epiteliului asociate foliculilor17 sau celulele M18 (așa numite din cauza materialului de suprafață micromolecular), apar ambele în materialul macromolecular de suprafață. direcții.17 Sistemul imunitar asociat intestinului este astfel alimentat cu macromolecule antigenice din lumenul intestinal.19 Imunoglobulinele produse de plasmocitele din lamina propria (în principal imunoglobulina-A) sunt transportate transcelular la suprafața luminală.

TABELUL 111-1 Rata de absorbție a enzimelor individuale și combinate (în decurs de 6 ore)27'28

Nivelul exact al absorbției intestinale a moleculelor intacte sau a produselor de descompunere mari a proteinelor dietetice nu este încă complet clar și poate varia de la individ.20 Deși se presupune în general că, în afară de o proporție foarte mică, toate proteinele sunt hidrolizate în aminoacizi sau peptide cu greutate moleculară mică înainte de absorbția de către mucoasă, unele cercetări susțin că proporția de proteine dietetice este considerabilă în macromolecule. abia apoi hidrolizat intercelular în țesutul periferic în aminoacizi (proces numit „digestie distribuită").21

Înțelegerea absorbției enzimelor

Înțelegerea transportului intestinal al macromoleculelor este deosebit de importantă pentru înțelegerea funcțiilor și absorbției enzimelor în mod specific. Hidrolazele precum tripsina sau elastaza pot fi transportate intacte din punct de vedere funcțional în fluxul sanguin din lumenul intestinului. Aceste proteinaze circulante se leagă de antiproteinaze, cum ar fi macroglobulina alfa2 sau antiproteinaza alfa1,22 și pot fi resorbite din fluxul sanguin principal de către celulele pancreatice (circulația enteropancreatică ca proces de conservare a enzimelor).23 Astfel, absorbția intestinală a enzimelor intacte pare a fi importantă pentru echilibrul dintre hidrolasele, spațiile intracelulare și antiproteice24. si este un factor important pentru stabilirea si mentinerea stabilitatii interne in organism.

Deși există o serie de mecanisme de absorbție, mecanismul principal pentru absorbția enterală a enzimelor și a altor macromolecule este transferul pinocitotic de către celulele M ale epiteliului intestinal subțire. Enzimele se conectează la un receptor din mucoasa peretelui intestinal și sunt apoi absorbite în perete prin pinocitoză, ghidate prin celulele intestinale în vezicule și, în final, eliberate în sânge prin exocitoză.25

Pentru a clarifica rata de absorbție, Steffen și colab.26 au investigat absorbția unui amestec de enzime „A" (EMA), care conținea 100 mg de pancreatină, 60 mg de papaină, 10 mg de lipază, 10 mg de amilază, 24 mg de tripsină, 1 mg de chimotrie, 5 mg de chimotrie și 5 psi de bron, 5 mg de chimotrie. rutina bioflavonoide la iepuri. Folosind electroforeza, acești cercetători au descoperit că molecule întregi de enzime au fost absorbite. Deși au fost prezente și particule de enzimă, raportul față de întreaga cantitate administrată nu a fost măsurat. EMA a fost găsită atât în plămâni, cât și în ficat după 1 până la 2 ore. După 1 până la 4 ore, s-a găsit aproximativ de două ori mai mult EMA în ficat decât în plămâni. Maximul de absorbție la toate animalele a avut loc la aproximativ 1 oră după administrare. După 24 de ore, EMA nu a mai fost găsit nici în plămâni, nici în ficat.

Rata de absorbție a enzimelor individuale și combinate poate fi găsită în Tabelul 1 11-1.27,28 Rata de absorbție a EMA ingerată oral este de aproximativ 20% în 6 ore.19

FACTORI P CARE AFECTEAZĂ ACTIVITATEA ENZIMELOR

Numeroși factori, inclusiv pH-ul, temperatura, substratul (și concentrația substratului), cofactorii, ionii metalici, inhibitorii și acoperirea pot afecta activitatea enzimelor suplimentare.

Interval optim de pH

Fiecare enzimă are un interval optim de pH, în funcție de variabile precum temperatura și concentrația substratului la care reacția catalitică enzimatică are loc cel mai rapid. Chimotripsina are un pH optim de 8,0, are denaturare reversibilă la un pH sub 3,0 și devine inactivă la un pH peste 9,0,4 Tripsina are un pH optim între 7,0 și 9,0, este stabilă la un pH de 3,0 (și la temperatură scăzută) și este denaturată ireversibil la un pH normal sau mai mare al stomacului. 1,5 până la 3,0,29 suficient de scăzut pentru a denatura sau inactiva o parte sau tot un supliment de enzime pancreatice dacă nu este acoperit enteric sau tratat în alt mod pentru a-l proteja de un mediu cu pH scăzut.

Efectele temperaturii

În general, o creștere de 50° F (10° C) în mediul enzimatic dublează aproximativ viteza reacției chimice.30 Cu toate acestea, deoarece enzimele sunt proteine, temperaturile excesiv de ridicate le pot denatura, distrugându-le astfel activitatea. Temperatura optimă pentru o enzimă este temperatura la care reacția enzimatică catalizată progresează cel mai rapid fără deteriorarea enzimei. Această temperatură poate varia în funcție de enzimă. Acesta este un motiv bun pentru evitarea băuturilor fierbinți atunci când luați suplimente de enzime.

Enzimele din corpul uman dezvoltă niveluri ridicate de activitate la aproximativ temperatura corpului, crescând la maxim la aproximativ temperatura unei febre severe, adică 104 ° F (40 ° C).

Concentrația substratului

Viteza oricărei reacții este accelerată prin creșterea concentrației de substrat până când enzima este saturată de substrat. La acest nivel, viteza de reacție devine independentă de concentrația substratului și nu mai este accelerată prin adăugarea mai multor substrat. Acesta este motivul pentru care este deosebit de important să ingerați cantități suficiente de enzime suplimentare (care variază în funcție de afecțiunea tratată).

Cofactori

Deși toate enzimele constau din proteine, unele sunt proteine complexe, adică au o componentă proteică și un „cofactor”. Dacă cofactorul este îndepărtat, proteina (nu mai este activă enzimatic) se numește apoenzimă. Un cofactor poate fi un metal (de exemplu, fier, magneziu, cupru sau zinc), o grupare protetică (o moleculă organică de dimensiuni moderate) sau o coenzimă (compus organic mic). Grupările protetice și metalele pot ajuta la funcția catalitică a enzimei, în timp ce coenzimele participă la reacția enzimatică. Multe vitamine, oligoelemente și minerale esențiale pentru funcționarea corpului uman fac parte din cofactorii enzimatici. Deci, medicul trebuie să se asigure că pacienții săi iau multivitamine și multiminerale pentru a-și „hrăni” enzimele.

Coenzimele sunt esențiale pentru activitatea multor enzime și servesc ca tip de substrat în anumite reacții. În aceste reacții, coenzima este transformată într-o formă care nu mai este activă în catalizarea reacției. Reacția necesită un amestec care conține o moleculă de cofactor pentru fiecare moleculă de substrat care urmează să fie convertită.

Ioni metalici

Ioni metalici specifici sunt necesari pentru activitatea multor enzime. Unii ioni metalici cresc activitatea enzimatică, iar alții o scad sau o inhibă. Calciul, cobaltul, cuprul, fierul, magneziul, manganul, molibdenul, potasiul și zincul sunt cei mai frecventi activatori ai enzimelor la om. Anumiți ioni de metale grele inhibă reacțiile enzimatice; sunt bariu, plumb și mercur și se combină cu grupa reactivă sulfhidril (-SH) care face parte din situsul activ al multor enzime.

Inhibitori

Ionii, atomii sau moleculele care termină sau întârzie activitatea enzimei sunt numiți inhibitori. Ele sunt clasificate fie necompetitive, fie competitive. Un inhibitor necompetitiv se combină cu enzima într-o altă locație decât locul activ. Inhibitorul necompetitiv întârzie conversia substratului de către enzimă, deși nu afectează legarea substratului enzimei. Un inhibitor este clasificat drept competitiv dacă se combină cu situsul activ al enzimei, împiedicând substratul să aibă acces la locul activ.

Supliment de acoperire

pH-ul secrețiilor de acid clorhidric din stomac este de aproximativ 0,8,31 Acest pH scăzut inhibă creșterea bacteriilor și activează anumite enzime. Această natură acidă, totuși, poate distruge enzimele suplimentare sensibile la pH. Din acest motiv, multe produse enzimatice sunt acoperite enteric. Această acoperire permite produsului să ajungă în intestinul subțire înainte de a se dezintegra. Alte produse sunt încapsulate în „microsfere", întârziind dezintegrarea. De exemplu, proteaza pancreatică încapsulată cu un amestec de ftalat de acetat de celuloză și amidon de porumb poate rămâne stabilă în condiții gastrice simulate (pH de 3,97) timp de cel puțin 3 ore.32 Acest lucru ar oferi, teoretic, suficient timp pentru ca capsula să treacă prin fiecare parte a tractului gastrointestinal. Capsula se dezintegrează apoi rapid la pH 6,82 și la o temperatură de 39,5°C (cum s-ar întâmpla în intestinul subțire).32

Nanotehnologia deschide un nou domeniu pentru livrarea de enzime și alte proteine mici. Nanotehnologia este studiul materiei mici de o miliardime dintr-un metru. Potrivit National Nanotechnology Initiative, nanoparticulele sunt folosite în livrarea medicamentelor cu eliberare temporizată.33 Enzimele pot fi atașate la nanoparticule și efectiv manevrate pentru a distruge celulele bolnave. Cercetările privind nanocapsulele nedegradabile au arătat că proteinele pot fi transportate eficient către celule individuale, supraviețuind diferitelor niveluri de pH.34 Așadar, nu este de mirare că enzimele (care sunt proteine) pot fi, de asemenea, atașate la nanoparticule și utilizate pentru a trata bolile la nivel celular.

p MĂSURAREA ACTIVITĂȚII ENZIMELOR

Când ia în considerare enzimele și aplicațiile enzimelor, medicul trebuie să înțeleagă variabilele care afectează performanța acestora. Selectarea unei enzime în scopuri terapeutice necesită mai mult decât a ști dacă un produs dat conține amilază, protează, lipază sau alte enzime. Nivelurile de activitate ale enzimelor sunt critice.

După cum sa menționat anterior, producătorii de enzime pancreatice prescrise pentru tratarea unor afecțiuni specifice trebuie să dezvăluie în mod clar conținutul și nivelurile de activitate enzimatică. Din păcate, nu același lucru este valabil și pentru produsele enzimatice vândute ca suplimente alimentare, ale căror etichete ar putea să nu indice nivelurile de activitate enzimatică. În plus, chiar și atunci când activitatea este declarată, consumatorul nu are de unde să știe ce test enzimatic a folosit producătorul, decât dacă eticheta indică, de asemenea, că produsul este conform cu ghidurile USP. Acest lucru este deosebit de confuz deoarece nivelurile de activitate sunt foarte afectate de condițiile în care a fost efectuată analiza (inclusiv temperatura, pH-ul și substratul).

Adăugând la confuzie, producătorii de enzime utilizează diverse metodologii de testare, făcând compararea directă a produselor concurente dificilă, dacă nu imposibilă. Utilizarea unui singur sistem de analiză (cum ar fi detaliat în USP) este necesară pentru a compara direct produsele competitive. Mai multe sisteme de testare standardizate sunt disponibile

pentru furnizorii de enzime și se găsesc în USP (pentru o analiză definitivă), Compendiul de metode de laborator NFIA și Codexul chimic pentru alimente.

Etichetarea incompletă și utilizarea inconsecventă a metodologiilor de testare standardizate fac ca evaluarea produselor competitive să fie extrem de dificilă. Prețul ar putea fi primul indiciu al inechităților în procedurile de analiză. De exemplu, dacă compania A vinde un produs la 1000 U/g pentru 30 USD o sticlă, iar compania B vinde un produs la 5000 U/g pentru 10 USD o sticlă, cel mai probabil unitățile nu sunt aceleași.

Pentru fiabilitatea clinică, trebuie să utilizați numai produse etichetate corespunzător sau să obțineți procedurile de testare de la fiecare dintre producători. Dacă este posibil, produsele concurente ar trebui comparate prin intermediul analizelor efectuate într-un laborator independent.

p APLICAȚII CLINICE

Din punct de vedere istoric, terapia enzimatică a fost folosită într-o mare varietate de aplicații, de la suplimentarea orală pentru tratarea insuficienței pancreatice, până la aplicarea externă de secole de enzime pentru tratarea ulcerelor la nivelul picioarelor, rănilor topice, ridurilor, petelor, epiziotomiilor, cicatricilor și așa mai departe. Administrate de obicei în capsule sau tablete, enzimele sunt disponibile și sub formă de pastile (dizolvate în gură) sau sub formă de pulbere. Unguentul enzimatic local este utilizat în prezent pentru a debrida țesutul necrotic și alte resturi ale rănilor. Enzimele pot fi, de asemenea, administrate prin injecție (în mod normal într-un cadru spitalicesc din cauza riscului de reacție anafilactică) sau rectal, prin implant de retenție.

Enzimele pot fi utilizate individual, dar sunt de obicei mai eficiente atunci când sunt utilizate în amestecuri de enzime. Combinațiile de enzime nu sunt pur și simplu forme intensificate de pancreatină. O combinație de enzime are o serie de avantaje terapeutice față de un preparat cu doar una sau două componente. Combinarea enzimelor din diferite surse - animale, plante și ciuperci - are ca rezultat o gamă mai largă de pH optim, sinergismul enzimelor combinate, o absorbție mai mare, un nivel mai ridicat de eficacitate și o gamă mai largă de aplicații. De exemplu, un produs german conține un extract de enzime constând din proteinaze, triacilglicerol lipază și alfaglicozidază (amilază); cantități minore de elastază, nuclează și carboxipeptidază; și ioni de calciu pentru a stimula activitatea.

Dr. Peter Streichhan, un cunoscut cercetător de enzime, a afirmat că anumite amestecuri enzimatice au o gamă mai largă de acțiune decât pancreatina, bromelaina sau orice alt preparat monohidrolitic standardizat - acest lucru se datorează faptului că anumite amestecuri de enzime prezintă caracteristic diferențe în pH-ul optim și, de asemenea, diferențe în proprietățile reactive ale proteoliticului, hidroliticului, hidroliticului și lipoacilicului proteolitic, lipoliticului și lipoliticului.

În debridare, tratamentul abceselor și ulcerațiilor, lichefierea secrețiilor mucoase36

În operațiile de cataractă oftalmică și terapia hematoamelor globului ocular și oftalmoragiilor36,37

Înainte și după extracțiile dentare, precum și în stomatologia operativă38,39

După procedurile de epiziotomie40

Ca antihelmintic împotriva viermilor enterozoici41

În recunoașterea precoce a celulelor tumorale42

În diagnosticul histologic gastroenterologic43

În afecțiuni inflamatorii (locale și sistemice) pentru a favoriza dispersarea extravazaților de sânge și a revărsărilor din fracturi37,44-51

Traumatisme chirurgicale40,49

Leziuni sportive44-48

Traumatism accidental al țesuturilor moi44-48,51

Leziuni ale discului intervertebral52

În uveită, hemoragia vitroasă, retinopatia diabetică și simptomele astmatice53

Are nevoie de ioni de calciu pentru activitatea enzimatică

Acționează asupra amidonului, glicogenului și poli- și oligozaharidelor înrudite.60

În combinație cu alte enzime, ca digerant36,61,62

Ca antiinflamator61

În tratamentul deficiențelor pancreasului exocrin, dispepsie amilacee și fibroză chistică.

CASETA 111-4 Aplicații clinice ale lipazei

În remediile care conțin pancreatină pentru creșterea activităților pancreatice/lipolitice (terapie de substituție)63-66

Când se administrează împreună cu pancreatină (în preparate combinate), reduce nivelul de grăsime din scaun67-69

Intensifică sinergic activitatea lipoprotein-lipazei în sânge70 și migrarea agranulocitelor71

Ca ajutor digestiv69

CASETA 111-2 Aplicații clinice ale tripsinei

CASETA 111-5 Aplicații clinice ale pancreatinei

În debridarea plăgilor necrozante, ulcerații, abcese, empiem, hematoame, fistule și decubit54-57

Pentru a accelera vindecarea leziunilor, inflamațiilor, edemelor flogistice și modificărilor traumatice44-51

Ca agent auxiliar în terapia meningitei58

Sub formă de unguent sau pansament (umed sau uscat)4

Ca lichid sau aerosol pentru lichefierea sputei în afecțiunile bronșice și în pregătirea sputei pentru examenul citologic4

Ca agent antiinflamator; suspensiile uleioase se injectează intramuscular4

Ca ajutor în tratamentul hemoragiei intraoculare, tromboflebite, obstrucție intestinală (datorită cirozei sau carcinomului)59

Trebuie amintit că, la începutul terapiei, simptomele unui individ pot deveni ocazional mai severe. Acesta este un semn că are loc o reacție terapeutică și trebuie evaluat pozitiv. Medicamentul nu trebuie întrerupt, deși ar putea fi recomandabilă o reducere temporară a dozei.

Utilizările clinice ale enzimelor individuale pot fi găsite în Cutii

1 până la 111-5, în timp ce utilizările clinice ale combinațiilor pot fi găsite în Caseta 111-6. Pentru mai multe informații despre modul în care enzimele pot trata mai mult de 150 de afecțiuni, vă rugăm să consultați cartea autorului, Cartea completă a terapiei cu enzime.

Majoritatea afecțiunilor tratate de enzime pot fi atribuite uneia sau mai multor dintre următoarele categorii:

Condiții digestive

Condiții inflamatorii

Cancer

Tulburări autoimune sau imunitare

Tulburări cardiovasculare

Tulburări virale și bacteriene

Alte conditii

Tulburări digestive

Suplimentarea dietei cu enzime pancreatice poate îmbunătăți digestia alimentelor și, prin urmare, asimilarea nutrienților. Acest lucru este valabil mai ales dacă producerea propriei enzime pancreatice a organismului și/sau

În insuficiență pancreatică, secreție inadecvată a pancreasului exocrin, digestie perturbată și după gastrectomie64,72-84

În pancreatita cronică85 și după intervenția chirurgicală pentru pancreatita cronică86

După pancreatectomie4,85

În obstrucția ductală de la neoplasm (de exemplu, a pancreasului sau a căii biliare comune)85

Pentru a trata cazurile severe de steatoree (cum se găsesc în fibroza chistică)87-92

aprovizionarea este deficitară, așa cum poate apărea odată cu vârsta sau din cauza unei stări de sănătate subiacente, cum ar fi insuficiența pancreatică, pancreatita cronică, steatoreea, boala tractului biliar, boala celiacă sau fibroza chistică (FC). Enzimele pancreatice au o istorie lungă de utilizare în tratarea acestor afecțiuni, precum și indigestie, arsuri la stomac, gaze, diaree, constipație - lista pare nesfârșită.

Pacienților cu FC li se prescriu în mod obișnuit capsule de pancreatină sau pancrelipază care conțin mărgele acoperite enteric. Boală ereditară, CF implică o tulburare a glandelor exocrine și determină producerea de mucus gros, care duce la obstrucții în diferite glande și canale din organism. Când mucusul afectează plămânii, duce la tuse severă și la infecții repetate ale plămânilor, inclusiv bronșită și pneumonie. Când mucusul obstrucționează canalul pancreatic, împiedică sucul pancreatic bogat în enzime să ajungă în intestin, influențând negativ digestia alimentelor și absorbția nutrienților. Acest lucru poate duce la malnutriție, scădere în greutate, steatoree (scaune grase) sau obstrucție intestinală. Digestia deficitară afectează aproximativ 90% din toți pacienții cu FC.180

Suplimentarea enzimatică poate îmbunătăți digestia grăsimilor, proteinelor și carbohidraților, îmbunătățind astfel absorbția nutrienților și, prin urmare, crescând creșterea în greutate,181 controlând steatoreea,182 și îmbunătățind nivelurile de albumină serică (nivelurile scăzute reflectă malnutriția proteinelor calorice).181

Boli și afecțiuni inflamatorii

Procesul inflamator este implicat în numeroase boli și afecțiuni, de la leziuni sportive la artrită la sinuzită la fibrozită. Unul dintre conceptele de bază în terapia cu enzime sistemice (adică folosirea enzimelor pentru a trata tulburările din organism) este că toate tipurile

CASETA 111-6 Aplicații clinice ale combinațiilor de enzime

Leziuni ale țesuturilor moi93'94

Entorsa gleznei94-96

Tendinita97

Reabsorbția hematoamelor93'98

Medicina sportiva99-106

Meniscectomie (terapie pre si postoperatorie)107'108

Traumatologie109

Fracturi110'111

Pancreatita112

Chirurgie93'113

Chirurgie bypass la nivelul extremităților inferioare114

Stomatologie operatorie115

Proctologie116

Sinuzita117-120

Bronsita acuta si cronica121-123

Cistita si infectii ale tractului urinar inferior117'124'125

Prostatita117'125'126

Boala inflamatorie pelviana127'128

Sindrom post-trombotic129-133

Procese venoase patologice129'134-138

Boala arterială ocluzivă139

Limfedemul140-146

Reumatismul țesuturilor moi (sindrom reumatoid nearticular)147'148

Artrita reumatoida (poliartrita cronica)117'122'131'142'149-164

Spondilita anchilozantă (boala Bekhterev)94'153'154'157

Boala reumatismala degenerativa a articulatiilor102'117

Osteoartroza activată monoarticulară102'123'165

Scleroza multipla121'166-172

infectii HIV173-177

Sepsis178

Boala fibrochistică a sânilor144'179

Colita ulcerativa si boala Crohn117'121'122'168

a proceselor inflamatorii răspund la enzime. Următorii pași descriu mecanismul de acțiune postulat:

În zona afectată sunt activate diferite mecanisme de reparare, rezultând fibrină care înconjoară regiunea traumatizată (printre alte efecte).

Zona vătămată (după ce a fost parțial sau complet etanșată de microtrombi și/sau o rețea de fibrină) este tăiată din sistemul circulator normal. Acest lucru duce la stază, inhibând procesul de reparare (nutrienții nu pot pătrunde în zona deteriorată și deșeurile nu pot fi îndepărtate). Presiunea crește în capilarele deteriorate, vasele de sânge devin foarte permeabile și lichidul este forțat să iasă în țesutul din jur. Acest lucru provoacă creșterea presiunii, umflare și durere.

Enzimele suplimentare, după absorbție, sunt legate în complexe (de exemplu, hidrolaza a2-macroglobulinei) și circulă prin fluxul sanguin în zona afectată. S-a demonstrat că enzimele reduc interleukina-2 (IL-2), Il-6, tumor necrosis facto ra (TNF-a) și alte citokine proinflamatorii, în timp ce cresc citokinele antiinflamatorii, cum ar fi IL-4, normalizând astfel homeostazia citokinelor.183

Enzimele proteolitice atacă direct microcheaguri și formarea fibrinei, lizand fibrina și rupând vasele înfundate, restabilind astfel circulația.

Restabilirea fluxului sanguin normal duce la o rezoluție mai rapidă a durerii și edemului postinflamator. La fel de important, procesul esențial de reparare a inflamației fiziologice nu este blocat sau diminuat (ca și în cazul agenților antiinflamatori), ci mai degrabă este accelerat și întărit.

Într-un studiu canadian, lucrătorii poștale cu tendinită a manșetei rotatorilor au fost tratați fie cu îngrijire naturistă (NC), care a inclus consiliere alimentară, acupunctură și un supliment de enzime (conținând bromelaină, tripsină și rutină), fie cu exerciții fizice (PE), care a inclus exerciții și placebo. Indicele durerii și dizabilității) comparativ cu 18% în grupul PE. Grupul NC a avut, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă a amplitudinii de mișcare în comparație cu grupul PE.97

Fracturile necesită adesea o intervenție chirurgicală pentru a repara osul rupt. Cercetătorii cehi au urmărit progresul a 60 de pacienți după o intervenție chirurgicală pentru repararea fracturilor osoase lungi. Treizeci de pacienți au primit un amestec de enzime (conținând tripsină, bromelaină și rutină), în timp ce alți 30 de pacienți au fost tratați cu medicamente antiedem standard. Ambele grupuri au primit același medicament pentru durere. Grupul care a primit amestecul de enzime a avut o reducere semnificativ mai rapidă a umflăturilor posttraumatice și postoperatorii. În plus, cei care luau enzime au consumat semnificativ mai puține analgezice.184

Un studiu similar în Rusia, folosind un amestec de enzime pe copii cu oase lungi fracturate, a constatat că umflarea și durerea s-au diminuat de două ori mai repede în grupul cu enzime decât în grupul care a primit terapie tradițională.111

Exercițiile intense pot duce la leziuni și inflamații ale țesuturilor moi. Cercetătorii au descoperit că suplimentarea cu amestecuri de proteaze ar putea ajuta la ameliorarea durerilor musculare și la vindecarea musculară după exercițiu.106

Chiar și bolile inflamatorii, cum ar fi artrita149 și herpesul zoster185, s-au dovedit că răspund la aplicarea sistemică a enzimelor. Un studiu dublu-orb, randomizat, a comparat un amestec de enzime orale (conținând tripsină, bromelaină și bioflavonoidul, rutina) cu diclofenac (un medicament antiinflamator nesteroidian prescris frecvent pentru osteoartrita și artrita reumatoidă). Nouăzeci de pacienți au primit fie amestecul de enzime, fie diclofenac pentru o perioadă de 6 săptămâni. Rezultatele au indicat că amestecul de enzime a fost la fel de eficient ca și diclofenacul.186

Enzimele individuale și combinațiile de enzime (în special cele care includ tripsină, chimotripsină, pancreatină, amilază, lipază, papaină și bromelaină, cu rutina) sunt eficiente în tratarea inflamației, deoarece ajută la limitarea leziunii, ajută la rectificarea acesteia și promovează formarea de țesut nou și sănătos. Enzimele accelerează eficient procesul inflamator (o componentă necesară a vindecării rănilor). Această accelerare înseamnă, pe de o parte, că munca de control al daunelor, repararea daunelor și construcția de noi țesuturi este efectuată mai activ și, astfel, finalizată mai rapid. Pe de altă parte, înseamnă că poate exista o creștere temporară a efectelor vizuale și senzoriale produse de inflamație (adică, mai multă roșeață, umflare, căldură și durere).

În ciuda cercetărilor susținute, administrarea de enzime în traumatologie și leziuni nu este utilizată pe scară largă în Statele Unite, ceea ce este în contrast cu Europa, unde (deoarece reacția inflamatorie este atât de universală) toate tipurile de leziuni - entorse, tulpini, hematoame, luxații și chiar afecțiuni postoperatorii - sunt tratate eficient cu enzime. Deși procesul inflamator este implicat în infecțiile virale și bacteriene, acele tulburări sunt acoperite într-o secțiune separată „Tulburări virale și bacteriene” din acest capitol.

Cancer

Așa cum Beard a cercetat efectele enzimelor asupra cancerului, la fel au făcut și cercetătorii moderni. Dr. William Kelley a conceput un program anticancer care folosea detoxifiere,

enzime pancreatice (și alte suplimente nutritive), o nutriție îmbunătățită în enzime și clisme cu cafea.187 Și-a inițiat programul de tratament ca răspuns la propria sa criză de cancer pancreatic.

Terapia standard a cancerului poate duce adesea la reacții adverse grave. De exemplu, radioterapia capului și gâtului este adesea însoțită de reacții adverse acute, inclusiv dificultăți la înghițire, inflamație a membranei mucoase și înroșire sau durere a pielii. Preparatele enzimatice orale par să protejeze împotriva acestor efecte secundare acute, reducându-le severitatea și durata.188

Un studiu pe pacienții cu cancer laringian care au primit radioterapie a constatat că acei pacienți care au primit un amestec de enzime (conținând tripsină, bromelaină și rutină), nu au avut cazuri de radiomucozită de gradul doi și au putut continua radioterapie. grupa).189

Într-un alt studiu, cercetătorii au testat o combinație de enzime la pacienții care au fost supuși terapiei cu radiații pentru cancerul de col uterin, o terapie care poate provoca numeroase efecte secundare, inclusiv iritarea vezicii urinare, intestine moale, greață, vărsături și uscăciune vaginală. Rezultatele au indicat că pacienții cărora li s-a administrat amestecul de enzime (care conținea tripsină, chimotripsină și papaină) au avut o reducere semnificativă a reacțiilor mucoasei vaginale, a simptomelor genito-urinare și a modificărilor subcutanate.190

S-a descoperit că Wobe Mugos E (care conține papaină, tripsină, chimotripsină și peptide timice) reduce incidența leucopeniei, greață, vărsături, neuropatie senzorială și depresie asociată tratamentului la pacienții cu cancer pulmonar care au fost supuși chimioterapiei.191

Cancer mamar

Se estimează că una din opt femei va fi diagnosticată cu cancer de sân cândva în timpul vieții.192 Din păcate, tratamentul standard, inclusiv radiații, chimioterapie și intervenții chirurgicale, provoacă adesea reacții adverse grave, inclusiv simptome gastrointestinale, dureri de cap, durere, tulburări ale pielii și infecții. Cercetătorii din Germania au evaluat dacă tratamentul cu enzime orale ar putea reduce unele dintre efectele secundare tipice ale terapiei pentru cancerul de sân.193 Ei au descoperit că 74% din grupul de enzime au experimentat o reducere clară a efectelor secundare ale chimioterapiei și radioterapiei și că terapia cu enzime orale ar putea îmbunătăți semnele și simptomele bolii, reduce efectele secundare și îmbunătăți calitatea vieții.193

Limfedemul. Tratamentul pentru cancerul de sân poate duce uneori la limfedem (umflare cauzată de acumularea limfei). Acest lucru apare de obicei după îndepărtarea unui ganglion limfatic sau după tratamentul cu radiații și se poate dezvolta lent. Simptomele includ umflarea brațului, mâinii, umărului, pieptului sau sânului și pot fi însoțite de modificări ale texturii pielii, dureri și mobilitate limitată.

Terapia medicală tipică pentru limfedemul include masaj, exerciții fizice, bandaj special, drenaj limfatic manual și utilizarea terapiei diuretice. Un studiu clinic a comparat terapia cu enzime (produsul conținea pancreatină, papaină, bromelaină, tripsină, chimotripsină și rutozidă) cu un diuretic.146 După 7 săptămâni, semnificativ mai mulți dintre pacienții cărora li s-au administrat enzime nu au avut durere în comparație cu pacienții care au primit diuretice.

Cancerul pancreatic

Cancerul pancreatic ucide peste 30.000 de oameni în fiecare an.194 În trecut, ratele de supraviețuire pentru această boală erau extrem de scăzute, deoarece opțiunile de tratament erau limitate, iar diagnosticul nu aparea de obicei până când boala era destul de avansată. Cu toate acestea, îmbunătățirile tratamentului și diagnosticul mai devreme au îmbunătățit dramatic ratele de supraviețuire.195 Tratamentul medical standard pentru cancerul pancreatic implică intervenții chirurgicale, radioterapie, chimioterapie și imunoterapie (numită și terapie biologică).

Cancerul pancreatic poate bloca canalul pancreatic și poate împiedica enzimele să ajungă în intestinul subțire, ducând la malnutriție și scădere în greutate. Se estimează că 80% până la 90% din toți pacienții cu cancer pancreatic prezintă malabsorbție și pierdere în greutate.196 Suplimentarea cu enzime pancreatice este un pas important de sprijin în tratarea cancerului pancreatic deoarece poate îmbunătăți digestia și, prin urmare, absorbția nutrienților.79,182,197.

Boli autoimune și mediate de complexul imun

În bolile autoimune, complexele imune legate de țesut activează sistemul complementului. Activarea cascadei enzimatice are ca rezultat un răspuns inflamator intens de distrugere a proteinelor, care duce la distrugerea semnificativă a țesutului local. De exemplu, atunci când complexele imune se adună în rinichi, activarea complementului provoacă inflamație, ducând la glomerulonefrită.

Cercetările au arătat că unele enzime pot inhiba bolile mediate de complexul imun, cum ar fi glomerulonefrita și artrita reumatoidă, prin întreruperea cascadei complementului. Alte tulburări cu mecanisme similare răspund, de asemenea, la enzime suplimentare. Unele sunt afecțiuni precum boala Crohn, fibroza pulmonară, reumatismul cronic și spondilita anchilozantă, care nu răspund bine la tratamentele medicale convenționale.

Scleroza Multiplă

Societatea Națională de Scleroză Multiplă estimează că există aproximativ 400.000 de persoane cu scleroză multiplă (SM) numai în Statele Unite.198 Deși cauza acesteia este necunoscută, se crede în general că este o boală autoimună. În SM, anticorpii atacă teaca de mielină care protejează și acoperă fibrele nervoase. Acest lucru duce la inflamație și deteriorarea tecii de mielină, care la rândul său interferează cu comunicațiile nervoase.

Pacienții cu SM au de obicei concentrații mai mari de complexe imune circulante (CIC) decât persoanele sănătoase. Cercetările au arătat că terapia cu enzime poate ajuta la reducerea acestor CIC și, prin urmare, la reducerea inflamației.199

Un studiu ucrainean asupra unei combinații de enzime care conține tripsină, bromelaină și rutină (un flavonoid) a constatat că pacienții cu SM care au luat combinația timp de 1 până la 3 ani au avut complicații mai puține și mai puțin severe și remisiuni mai lungi și au experimentat, de asemenea, o încetinire a progresiei bolii.172

Tulburări cardiovasculare

Tulburările cardiovasculare includ boli ale inimii și ale vaselor de sânge (inclusiv accidente vasculare cerebrale).

În Statele Unite, bolile de inimă și accidentele vasculare cerebrale ucid aproape trei sferturi de milion de oameni în fiecare an și reprezintă aproape o treime din toate decesele.194 Cu toate acestea, aceste afecțiuni nu se limitează la vârstnici, deoarece peste 140.000 de americani mai tineri de 65 de ani mor din cauza acestor boli în fiecare an.194.

În circulația normală, există un echilibru dinamic constant între coagularea sângelui și fibrinoliză.200 Dacă fibrinoliza este afectată, formarea cheagurilor este anormală. Dacă fibrinoliza crește, rezultă o tendință spre sângerare excesivă. Prin urmare, menținerea unui echilibru adecvat este extrem de importantă pentru sistemul circulator.

Un studiu a examinat efectele diferitelor combinații de enzime asupra fibrinolizei și formării fibrinei.121 Cercetătorii au indus depunerea de fibrină cu ioni de calciu sau stafilocoagulază în plasma sângelui centrifugat, acelular citrat de la oameni sau iepuri și au tratat cheagul cu diferite concentrații de suspensii de enzime. Ei au descoperit că, cu cât conținutul de enzime al soluției este mai mare, cu atât cheagurile au fost degradate mai rapid. Se consideră că inflamația joacă un rol central în toate procesele aterosclerotice. Prin urmare, utilizarea enzimelor este indicată datorită efectului lor antiinflamator.

Un studiu german a măsurat efectele unei combinații de enzime proteolitice (conținând tripsină, bromelaină și rutină) asupra fluidității sângelui. Cercetătorii au descoperit că chiar și o concentrație minimă de enzimă a dus la o reducere semnificativă a vâscozității plasmatice și a agregării eritrocitelor.201

Terapia sistemică cu enzime pare a fi deosebit de eficientă în tratamentul flebitei și tromboflebitei202, precum și al insuficienței venoase cronice (numită și sindrom postflebitic) care poate apărea din cauza flebitei. Într-un studiu, tratamentul cu terapie cu enzime sistemice a condus la o scădere a mai multor simptome, inclusiv durere, edem și ulcere trofice.203

Tulburări virale și bacteriene

Pe măsură ce tot mai multe bacterii devin rezistente la antibiotice, cercetătorii și medicii investighează tratamente de susținere, inclusiv terapia cu enzime sistemice. Enzimele reduc

inflamația, îmbunătățesc circulația, stimulează și echilibrează funcția sistemului imunitar și sporesc capacitatea antibioticului de a pătrunde în țesuturile țintă. Enzimele fortifică acțiunea antibioticelor, ducând la vindecarea completă și prevenind progresia unei infecții acute în forma sa cronică. Un bun exemplu este chlamidioza urogenitală, care este o boală cu transmitere sexuală și o cauză majoră a infertilității. Potrivit Centers for Disease Control, au fost raportate peste un milion de cazuri în Statele Unite în 2008.204 Tratamentul standard este cu antibiotice, inclusiv azitromicină sau doxiciclină. Deși tratamentul cu antibiotice pare a fi extrem de eficient, la unii indivizi infecția devine persistentă și cronică, ducând la tulburări pe termen lung la femei, inclusiv boli inflamatorii pelvine, sarcină extrauterină și sterilitate205. asocierea cu antibioticele a dus la un succes de tratament de peste 90%.206

Multe afecțiuni virale și bacteriene, inclusiv abcese, acnee, adenoidită, anexită, infecție a vezicii urinare, furuncule, conjunctivită, diaree, infecții ale urechii, empiem, epididimita, gingivita, afecțiuni renale, laringită, laringită, febră reumatică, stafililococitită, atonilosicita, sepsisul poate fi ajutat cu enzime.

Sepsisul este un răspuns sistemic deosebit de periculos la infecție. Cercetătorii din India au descoperit că terapia cu enzime proteolitice a îmbunătățit timpul de recuperare la copiii cu sepsis.178 Treizeci de băieți tineri (cu vârste cuprinse între 1 lună și 12 ani) cu sepsis au primit enzime proteolitice. Un alt grup de 30 de băieți a primit comprimate placebo. Ambele grupuri au primit tratament de susținere și antibiotice adecvate. Febra a scăzut mai repede în grupul cu enzimă (3 zile) decât în grupul placebo (4 zile), iar cei din grupul cu enzimă au putut începe hrănirea orală în 4 zile, spre deosebire de 5 zile în grupul placebo. În plus, sprijinul hemodinamic a fost necesar doar timp de 2 zile în grupul cu enzime (spre deosebire de 3 zile în grupul placebo), iar scala de comă Glasgow modificată sa normalizat pentru participanții la enzimă în 3 zile (spre deosebire de 5,5 zile în grupul placebo).178

Terapia enzimatică poate ajuta, de asemenea, în tratamentul virușilor. Corpul uman se apără împotriva virușilor cu ajutorul macrofagelor sau al celulelor natural killer (NK). Combinațiile de enzime orale (cum ar fi papaina, tripsina și chimotripsina) măresc sinergic efectele antivirale ale TNF, macrofagelor și celulelor NK și descompunerea CIC. Enzimele pot ajuta la tratarea numeroaselor afecțiuni virale, inclusiv SIDA, răni de șanc, varicela, răceli și tuse, hepatită, herpes simplex, herpes zoster, gripă, rujeolă, pneumonie (virale) și veruci.

Alte Conditii

Terapia cu enzime poate fi de valoare în condiții care nu se încadrează cu ușurință într-una din categoriile precedente. Autismul este doar un exemplu. Nu a fost găsit niciun agent cauzal pentru această boală de dezvoltare, deși multe teorii abundă, inclusiv vaccinări, o legătură genetică, deficiențe nutriționale și reacții la substanțe chimice sau alți factori de mediu. Unele cercetări indică faptul că terapia cu enzime pentru a îmbunătăți digestia proteinelor poate fi de un beneficiu deosebit în autism, precum și în multe alte afecțiuni.207

p DOZAJE

Indiferent de afecțiunea care este tratată, o gamă largă de doze zilnice a fost folosită istoric din următoarele motive:

Există diferențe individuale în ceea ce privește sănătatea pacientului.

Nivelul de absorbție efectivă în puterea tabletei poate varia.

Există o mare varietate de intervale de influență ale pH-ului.

Nivelurile de activitate a enzimelor variază între produse.

De exemplu, doza de pancreatină depinde de afecțiunea tratată, precum și de dieta și cerințele digestive ale pacientului. Doza poate varia din cauza susceptibilității pancreatinei la inactivare în stomac și duoden.192

Tabelul 111-2 indică compoziția a trei combinații de enzime (A, B și C)208, în timp ce tabelul 111-3 enumeră unele dintre afecțiunile tratate eficient cu aceste produse, doza necesară și perioada de tratament.

p TOXICOLOGIE

Enzime orale

În general, efectele secundare ale enzimelor administrate oral sunt puține, pe termen scurt și se datorează în primul rând dozelor mai mari sau reacțiilor de hipersensibilitate. Potrivit lui Wolf și Ransberger, doze mari

TABELUL 111-2 Compoziția combinațiilor de enzime (miligrame)

Date de la Stauder G, Pollinger W, Fruth C. Systemische Enzymetherapie: Eine Ubersicht uber Neue Klinische Studient. Allgemein Medizin 1990;19:188-191.

(70 de tablete a câte 17,5 g fiecare) dintr-un amestec de enzime proteolitice au fost administrate fără efecte secundare pe termen lung.215 Studiile și căutările de literatură comandate de autoritățile de reglementare precum FDA din SUA au confirmat aparent că preparatele enzimatice obținute din surse adecvate (de exemplu, surse netoxice, nepatogene) sunt sigure pentru consum.216.

Efectele secundare potențiale ale terapiei cu enzime pancreatice includ diaree, gaze intestinale, dureri abdominale sau crampe și scaune grase, palide sau înțepătoare. Reducerea dozei poate reduce sau elimina de obicei aceste efecte secundare. Hiperuricozuria (exces de acid uric în urină) și hiperuricemia (exces de acid uric în sânge) au fost asociate cu doze extrem de mari. La persoanele sensibile au fost raportate strănut, lacrimare, erupție cutanată și alte reacții de hipersensibilitate.

Preparatele cu pancreatină ținute în gură sau mestecate înainte de înghițire pot avea ca rezultat stomatită sau ulcerații și iritații ale mucoasei, în special la sugari, la care pancreatina poate provoca și dureri perianale.217 Cu toate acestea, unele dintre capsulele

care conțin granule enzimatice microîncapsulate pot fi deschise și distribuite la sugari sau amestecate în alimente sau amestecate la sugari sau amestecate sub formă de lingură. gelatină.

Clismele enzimatice pot provoca uneori mâncărimi sau arsuri ale rectului sau anusului. Acestea sunt însă doar efecte secundare minime în raport cu beneficiile pozitive obținute.

Contactul prelungit al pielii cu enzimele proteolitice (adică sub formă de unguent) poate provoca iritații ale pielii. Trebuie avut grijă atunci când utilizați enzime sub formă de pulbere sau capsule enzimatice pentru a evita inhalarea particulelor de praf, deoarece poate rezulta iritarea membranelor mucoase ale gâtului, nasului și ochilor.216 În plus, inhalarea poate declanșa un atac de astm.218.

Nu se știe dacă pancreatina sau pancrelipaza administrate femeilor însărcinate pot dăuna fătului, deoarece nu au fost efectuate studii de reproducere la animale. Prin urmare, pancreatina probabil nu ar trebui utilizată în timpul sarcinii.217 De asemenea, nu se știe dacă pancreatina sau pancrelipaza sunt distribuite în laptele matern. Prin urmare, se recomandă prudență la utilizarea acestei substanțe la femeile care alăptează.217

Enzimele nu trebuie utilizate de către hemofili sau cei care utilizează anticoagulante (cu excepția cazului în care sunt sub îngrijirea unui medic), nici imediat înainte sau după proceduri chirurgicale cu risc crescut de sângerare. Enzimele trebuie evitate și de cei cu emfizem pulmonar sau trombocitopenie. Pancrelipaza (și orice altă enzimă derivată din surse de carne de porc) este contraindicată celor care sunt hipersensibili sau alergici la produsele din carne de porc.

Există unele indicii că pacienții cu FC care sunt supuși unei terapii pe termen lung cu enzime pancreatice cu doze mari pot demonstra îngroșarea peretelui colonului, o afecțiune numită colonopatie fibrozante (FCP). Se credea cândva că învelișul de copolimer de pe tablete ar putea fi vinovat,219 și au existat cazuri de FCP la pacienții cu CF care nu iau niciun fel de preparat enzimatic.220 Cu toate acestea, acum se crede că FCP apare din cauza tratamentului prelungit cu doze foarte mari de enzime pancreatice. Mulți dintre indivizii care au fost diagnosticați pentru prima dată cu FCP luau zeci de mii de unități în depășire față de recomandările de pe etichetă.221 Pentru a reduce riscul de FCP, este extrem de important ca pacienții să urmeze îndeaproape recomandările medicilor cu privire la dozaj.

O notă despre siguranța suplimentelor: în ultimele decenii, a existat o îngrijorare crescută cu privire la boala vacii nebune (encefalopatia spongiformă bovină [ESB]). Denumită boala Creutzfeldt-Jakob (CJD) la oameni, poate fi cauzată de consumul de carne de vită infectată cu ESB, dar poate fi transmisă și prin țesutul de transplant de cornee, din extracte de hormoni (cum ar fi hormonul de creștere uman) și, eventual, din ingerarea de produse glandulare contaminate. Din păcate, poate dura până la 20 de ani de la infecție pentru ca simptomele caracteristice BCJ să se manifeste. Din 1995, FDA a cerut producătorilor de suplimente alimentare să se asigure că orice produse de origine animală „cu risc ridicat” utilizate în suplimentele lor nu provin din țările cu ESB, din țări cu supraveghere inadecvată sau cu

cerințe mai puțin stricte decât cele care ar fi acceptabile pentru importul în Statele Unite. Lista este actualizată constant; pentru cea mai actuală listă a țărilor cu ESB, consultați site-ul web al FDA: www.FDA.gov. Din fericire, pancreasul bovin (de vacă) (sursa unor enzime pancreatice) nu este considerat un „risc ridicat”, ci mai degrabă un țesut de categoria III sau cu infectivitate scăzută. În plus, mulți producători folosesc surse de carne de porc pentru enzimele pancreatice. Din păcate, nu există niciun test pentru a vedea dacă un supliment este infectat cu ESB. Contactați producătorul suplimentului pentru îngrijorări legate de siguranța suplimentului pancreatic sau pentru a vedea ce măsuri folosesc pentru a asigura produse fără ESB.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

În plus față de lipaze și amilaze, enzimele pancreatice conțin proteaze, deci sunt supuse unora dintre aceleași avertismente de interacțiune medicamentoasă ca și bromelaina (vezi Capitolul 71 despre Bromelaina). Ca și în cazul bromelainei, trebuie avută grijă atunci când enzimele pancreatice sunt utilizate cu anticoagulante (diluanți ai sângelui), inclusiv Coumadin, Jantoven, Lovenox și warfarină, precum și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene fără prescripție medicală, inclusiv aspirina și ibuprofenul. În plus, anumite substanțe botanice, inclusiv usturoiul, gingko biloba și ginsengul, pot crește riscul de sângerare și, prin urmare, ar trebui monitorizate atunci când sunt utilizate împreună cu enzimele pancreatice.

Anumite medicamente pentru diabet, cum ar fi acarboza (numele de marcă Glyset și Precose) funcționează ca inhibitori de alfa-glucozidază, scăzând nivelul zahărului din sânge prin întârzierea digestiei carbohidraților din dietă. Acest lucru, la rândul său, limitează creșterea nivelului de zahăr din sânge. Cu toate acestea, amilaza din enzimele pancreatice are potențialul de a reduce eficacitatea inhibitorilor de alfa-glucozidază, deoarece amilaza îmbunătățește digestia carbohidraților. Prin urmare, enzimele pancreatice nu trebuie administrate concomitent cu acarboză și alți inhibitori de alfaglucozidază.

În mod similar, medicamentele care funcționează ca inhibitori de lipază (cum ar fi Orlistat) ar trebui evitate în timp ce iau enzime pancreatice. Orlistat este disponibil sub formă de prescripție medicală (sub formă de Xenical) și fără prescripție medicală (sub formă de Alli). Funcționează prin inhibarea lipazei atât în lumenul stomacului, cât și în intestinul subțire. Deși nu există studii cunoscute privind Orlistat administrat concomitent cu enzimele pancreatice, ar părea contraproductiv să luați un medicament conceput pentru a inhiba activitatea lipazei în timp ce luați un medicament care conține lipază. În plus, deoarece Orlistat inhibă activitatea lipazei, poate interfera cu acțiunea enzimelor pancreatice.

Orice alimente care conțin inhibitori de enzime au potențialul de a scădea activitatea enzimelor pancreatice. Căldura inactivează inhibitorii enzimatici (cum este cazul cartofilor, leguminoaselor și soia, care sunt rareori consumate crude).

p CONCLUZIE

După cum putem vedea, s-a dovedit că utilizarea enzimelor pancreatice este extrem de eficientă în tratarea unei game largi de afecțiuni, de la boli digestive la inflamații, cancer, boli autoimune, afecțiuni virale și bacteriene și multe altele. Cred că cercetările viitoare nu numai că vor continua să valideze, ci vor dezvălui și aplicații noi și interesante pentru terapia enzimatică sistemică.

Acest capitol este dedicat memoriei Dr. Max Wolf, părintele terapiei cu enzime sistemice, precum și Dr. Karl Ransberger, care a validat și comercializat terapia cu enzime sistemice, făcând-o un tratament foarte acceptat la nivel mondial pentru o mare varietate de boli și leziuni sistemice.

REFERINȚE

Guyton GC, Hall JE. Manual de Fiziologie Medicală. a 11-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006:799.

Guyton GC, Hall JE. Manual de Fiziologie Medicală. a 11-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006:810.

Guyton GC, Hall JE. Manual de Fiziologie Medicală. a 11-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006:809.

Ruyssen R, Lauwers A, eds. Enzime farmaceutice: proprietăți și metode de testare. Gent: Story-Scientia; 1978:3435, 45, 57-58, 70.

US Pharmacopeia XXII. Rockville, MD: Convenția Farmacopeală din Statele Unite; 1990.

Eisenthal R, Danson MJ. Teste enzimatice: o abordare practică. Oxford: IRL Press; 1992:263-264.

O'Hare MM, McMaster C, Dodge JA. Activitatea lipazei declarată versus reală în suplimentele cu enzime pancreatice; implicații pentru utilizarea clinică. J Pediatr Gastr Nutr. 1995;21:59-63.

Cazul CL, Henniges F, Barkin JS. Conținutul de enzime și stabilitatea acidă a produselor enzimatice pancreatice acoperite enteric

in vitro. Pancreas. 2005;30:180-183.

Gardner ML. Asimilarea intestinală a peptidelor și proteinelor intacte din dietă – un domeniu neglijat? Biol Rev Camb Philos. 1984;59:289-331.

Brambell FWR. Transmiterea imunității pasive de la mamă la tânăr. Vol. 18. Amsterdam: Editura North-Holland; 1970.

Bjarnason I, Peters TJ. Ajutând mucoasa să înțeleagă macromoleculele. Intestin. 1987;28:1057-1061.

Adibi SA, Mercer DW. Digestia proteinelor în intestinul uman, așa cum se reflectă în concentrațiile luminale, mucoase și plasmatice de aminoacizi după mese. J Clin Invest. 1973;52:1586-1594.

Georgopoulou U, Dabrowski MF, Vernier JM. Absorbția proteinelor intacte de către epiteliul intestinal al păstrăvului, Salmo gairdneri. Țesut celular Res. 1988;251:145-152.

Borgstrom B, Dahlqvist A, Lundh G,

et al. Studii asupra digestiei și absorbției intestinale la om. J Clin Invest. 1957;36:1521-1536.

Seifert J, Sellschopp CH, Sass W. Werden Makromolekule resorbiert und welchen Einfluss hat dabei die Immuni- tatslage? Z Hautkrankheiten. 1987;62:55-59.

Chung YC, Kim YS, Shadchehr A, et al. Digestia și absorbția proteinelor în intestinul subțire uman. Gastroenterol. 1979;76:1415-1421.

Bockman DE, Boydston WR, Beezhold DH. Rolul celulelor epiteliale în reactivitatea imună asociată intestinului. Ann NY Acad Sci. 1983;409:129-143.

Pabst R. Anatomische grundlagen fur verdauung und immunfunktion im gastrointestinaltrakt. Z Hautkrankheiten. 1987;62:39-44.

Streichhan P. Resorbtion enterale makromolekule. Verdauungs-krankheiten. 1989;7:28-38.

Hemmings WA, Williams EW. Transportul produselor mari de degradare a proteinelor alimentare prin peretele intestinal. Intestin. 1978;19:715-723.

Hemmings WA. Digestia distribuită. Ipoteze Med. 1980;6:1209-1213.

LeFevre ME, Joel DD. Absorbția intestinală a particulelor. Life Sci. 1977;21:1403-1408.

Lake-Bakaar G, Smith-Laing G, Summerfield JA. Originea tripsinei imunoreactive serice circulante la om. Dig Dis Sci. 1982;27:143-148.

Seifert J, Ganser R, Brendel W. Die resorbtion eines proteolytischen enzyms pflanzlichen ursprungs aus dem magen-darm-trakt in das blut und die lymphe von erwachsenen ratten. Z Gastroenterol. 1979;17:1-8.

Gebert G. Fiziologie. Stuttgart: Schattauer; 1987.

Steffen C, Menzel J, Smolen H. Untersuchungen uber intestinale resorbtion mit 3H-markiertem enzymgemisch (Wobenzym). Acta Med Aust. 1979;6:13-18.

Seifert J, Siebrecht P, Lange JP. Cantitativ untersuchungen zur resorbtion von tripsină, chimotripsină, amilază, papaină și pankreatin aus dem magen-darm-trakt nach oraler application. Allgemein Medizin Springer-Verlag. 1990;19:132-137.

Papp M, Feher S, Folly G și colab. Absorbția lipazei pancreatice din duoden în limfatice. Experienta. 1977;33:1191-1192.

Burtis G, Davis J, Martin S. Nutriție aplicată și terapie dietetică. Philadelphia: WB Saunders; 1988.

Hasselberger FX. Utilizări ale enzimelor și enzimelor imobilizate. Chicago: Nelson-Hall; 1978.

Guyton GC, Hall JE. Manual de Fiziologie Medicală. a 11-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006:796.

Lin CW, Lee TG. O notă despre microîncapsularea proteazei pancreatice pentru protecția împotriva digestiei gastrice. Anim Prod. 1993;56:413-417.

Mici minuni, frontiere nesfârșite: o revizuire a Inițiativei Naționale de Nanotehnologie. Academia Națională de Științe. 2002;36. http://www.nap.edu/openbook. php?record_id=10395&page=36. Accesat 11.01.2011.

Yan M, Du J, Gu Z și colab. O nouă platformă de livrare a proteinelor intracelulare bazată pe nanocapsule cu o singură proteină. Nat Nanotechnol. 2010;5:48-53.

Wobenzym Streichan P. Un preparat combinat administrat pe cale orală constând din enzime hidrolitice și rutină care acționează în fluidele corporale circulante. Textul inventarului Partea A, Rezultate preclinice. Geretsried: Mucos Pharma

GmbH & Co; 1993.

Reynolds JEP, ed. Martindale - Farmacopeea suplimentară. Londra: Pharmaceutical Press; 1982.

37 Konotey-Ahulu FID. Tratamentul enzimatic al hemoragiei vitroase. Lancet. 1972;2:714-715.

Sowray JH. O evaluare a valorii chimotripsinei liofilizate în reducerea umflăturii postoperatorii după îndepărtarea molarilor de minte impactați. Brit Dent J. 1961;110:30-133.

Wrba F, Messer E. Tratamentul enzimatic al umflăturii traumatice în chirurgia orală și maxilo-facială. Clin Med. 1967;74:29-31.

Bumgardner HD, Zatuchni GI. Prevenirea durerii epiziotomiei cu chimotripsină orală. Am J Obstet Gynecol. 1965;92: 514-517.

Fiel RA. Tratamiento experimental de la trichuriasis masiva infantil cu quimo- tripsina. Trop Dis Bull Bd. 1968;65:917.

Takahashi M, Hashimoto K, Osada H. Administrarea parenterală a chimotripsinei pentru detectarea precoce a celulelor canceroase în spută. Acta Cytol Bd. 1967;11:61-63.

Brandborg LL, Tankersley CB, Uyeda F. Chimotripsină cu concentrație „scăzută” versus „înaltă” în citologia exfoliativă gastrică. Gastroenterol. 1969;57: 500-505.

Soule SD, Wasserman HC, Burstein R. Terapia orală cu enzime proteolitice (chimoral) la pacienții cu epiziotomie. Am J Obstet Gynecol. 1966;95:820-833.

Boyne PS, Medhurst H. Terapia orală cu enzime antiinflamatorii în leziunile la fotbaliștii profesioniști. Practicant. 1967;198:543-546.

Blonstein JL. Tablete de enzime orale în tratamentul leziunilor de box. Practicant. 1967;198:547-548.

Buck JE, Phillips N. Trial of Chymoral la fotbaliști profesioniști. Brit J Clin Pract. 1970;24(9):375-377.

Rathgeber WF. Utilizarea enzimelor proteolitice (chimorale) în leziunile sportive. S Afr Med J. 1971;45:181-183.

De N'Yeurt A. Utilizarea Chimoralului în vasectomie. JR Coll Gen Pract. 1972;22:633-637.

Winsor T. Inhibarea răspunsului la leziunea termică de către enzimele proteolitice orale. J Clin Pharmacol N. 1972;12:325-330.

Rathgeber WF. Utilizarea enzimelor proteolitice în tenosinovite. Clin Med. 1973;80:39-41.

Gibson T, Dilke TF, Grahame R. Chymoral în tratamentul prolapsului discului lombar. Rheumatol Rehabil. 1975;14:186-190.

Transcriere de la Academia Americană de Oftalmologie și Otolaringologie. Chicago:1959:11-16 octombrie.

Wrba H. Trypsin und chymotrypsin— klinisches sachverstan-digengutachten zur systemischen wirkung. Inst f angewante u exptl Onkologie d Univ Wien. Document de lucru. 1988.

Stille G, Tuluwett K. Pharmakologisch- toxikologisches sach-versandigeng- utachten zut trypsin/chymotrypsin. Document de lucru. 1988.

Gordon B. Utilizarea enzimelor proteolitice topice în tratamentul ulcerelor post-trombotice ale picioarelor. Brit J Clin Pract. 1975;29:143-146.

Sather MR, Weber Jr CE, George J. Leziuni de presiune și pacientul cu leziuni ale măduvei spinării. Drug Intel Clin Phar. 1977;11:154-169.

Marquez OHD, Segur FG. Utilizarea intratecală a enzimelor proteolitice în meningoencefalita tuberculoasă. Comunicare preliminară. Abstr Wld Med. 1968;42:800-801.

Lichtman AL. Leziuni traumatice la sportivi. În Rec Med. 1957;170:322-325.

Dixon M, Webb E. Enzymes. a 3-a ed. New York: Academic Press; 1979:28-29, 40, 860-861.

Windholz M, ed. Indexul Merck - O enciclopedie a substanţelor chimice, a medicamentelor și a produselor biologice. Rahway, NJ: Merck; 1983.

Auterhoff H, Knage J. Lehrouch der pharmazueutischen chemie. Stuttgart: Verlagsgesellschaft Wissenschafel; 1983.

Graham DY. Terapia de substituție enzimatică a insuficienței pancreatice exocrine la om. N Engl J Med. 1977;296:1314-1317.

Meyer JH. Dezavantajele enzimelor pancreatice orale. N Engl J Med. 1977;296:1347-1348.

Da TL, Rubin ML. Potența preparatelor cu enzime pancreatice. N Engl J Med. 1977;297:615-616.

Kirshen R. Scrisoare către editor. N Engl J Med. 1977;297:616.

Mackie RD, Levine AS, Levitt MD. Malabsorbția amidonului în insuficiența pancreatică. Gastroenterol.

1981;80:1220.

Lankisch PG, Creutzfeldt W. Terapia insuficienței pancreatice exocrine și endocrine. Clin Gastroenterol. 1984;13:985-999.

Schneider MU, Knoll-Ruzicka ML, Domschke S, et al. Terapia de substituție a enzimelor pancreatice. Efectele comparative ale pancreatinei microsferice convenţionale și cu acoperire enterică și preparatelor de enzime fungice stabile la acid asupra steatorreei în pancreatita cronică. Hepatogastroenterol. 1985;32:97-102.

Hall DA, Zajac AR, Cox R, et al. Efectul terapiei enzimatice asupra nivelului lipidelor plasmatice la vârstnici. Arteroscleroza. 1982;43:209-215.

Tylewska S, Tyski S, Hrynie-Wicz W. Efectul lipazei Staphylococcus aureus asupra chemotaxiei granulocitelor. Med Dosw Mikrobiol. 1983;35:171-174: [poloneză].

LeBauer E, Smith K, Greenberger NJ. Influența pancreatică și malabsorbția vitaminei B12. Arch Intern Med. 1968;122:423-425.

Kataria MS, Bhaskarrao D. Un studiu clinic dublu-orb cu un produs enzimatic digestiv cu spectru larg (Combinzym) în practica geriatrică. Brit J Clin Pract. 1969;23:15-17.

Karani S, Kataria MS, Barber AE. Un studiu clinic dublu-orb cu un produs enzimatic digestiv. Brit J Pract. 1971;25:375-377.

Knill-Jones RP, Pearce H, Batten H și colab. Studiu comparativ al Nutrizym în insuficiența pancreatică cronică. BMJ. 1970;4:21-24.

DiMagno EP, Go VLW, Summerskill WHJ. Relațiile dintre producția de enzime pancreatice și malabsorbția în insuficiența pancreatică severă. N Engl J Med. 1973;288:813-815.

Saunders JHB, Wormsley KG. Raport de progres. Extractele pancreatice în tratamentul insuficienței exocrine pancreatice. Intestin. 1975;16:157-162.

Bank S, Marks IN, Barbezat GO. Tratamentul pancreatitei acute și cronice. Droguri. 1977;13:373-381.

DiMagno EP, Malagelada JR, Go VLW, et al. Soarta enzimelor ingerate pe cale orală în insuficiența pancreatică; compararea a două scheme de dozare. N Engl J Med. 1977;296:1318-1322.

Saunders JHB, Drummond S, Wormsley KG. Inhibarea secreției gastrice în tratamentul insuficienței pancreatice. BMJ. 1977;1:418-419.

Anonim. Extracte pancreatice. Lancet. 1977;2:73-74.

Regan PT, Malagelada JR, DiMagno EP, et al. Efecte comparative ale antiacidelor, cimetidinei și acoperirii enterice asupra răspunsului terapeutic la enzimele orale în insuficiența pancreatică severă. N Engl J Med. 1977;297:854-858.

Regan PT, Malagelada JR, Dimagno EP, et al. Motivul utilizării cimetidinei în insuficiența pancreatică. Mayo Clin Proc. 1978;53:79-88.

Austad WJ. pancreatită; utilizarea suplimentelor pancreatice. Droguri. 1979;17:480-487.

Referință la biroul medicilor. Vol. 47. Montvale, NJ: Medical Economics; 1993:1426.

Van Hoozen CM, Peeke PG, Taubeneck M, et al. Eficacitatea suplimentării enzimatice după intervenția chirurgicală pentru pancreatita cronică. Pancreas. 1997;14:174-180.

Anonim. Extracte pancreatice. BMJ. 1970;2:161-163.

Anderson CM. Înlocuirea enzimelor pancreatice în tratamentul fibrozei chistice. Prescripters J. 1972;12:45-49.

Roy CC, Weber AM, Morin CL, et al. Compoziție anormală a lipidelor biliare în fibroza chistică. N Engl J Med. 1977;197:1301-1305.

Smalley AC, Brown GA, Parkes ME și colab. Reducerea pierderii de acid biliar în fibroza chistică prin mijloace alimentare. Arch Dis Copil. 1978;53:477-482.

Goodschild MC, Sagaro E, Brown GA, et al. Studiu comparativ al Pancrex V. forte și Nutrizym în tratamentul malabsorbției în fibroza chistică. BMJ. 1974;3:712-714.

Nakamura T, Takebe K, Kuoh K și colab. Efectele enzimelor digestive pancreatice, bicarbonatul de sodiu și un inhibitor al pompei de protoni asupra steatoreei cauzate de boala pancreatică. J Int Med Res. 1995;23:37-47.

Kleine MW, Pabst H. Die wirkung einer oralen enzymtherapie auf experimented erzeugte hamatoma. Forum des Prakt und Allgemeinarztes. 1988;27:42-48.

Baumuller M. Der einsatz von hydrolytischen enzymen bei steumpfen weichteilverletzungen und sprung- gelenksdistorsionen. Allgemeinmedizin. 1990;19:178-182.

Baumuller M. Enzyme zur wiederherstel- lung nach sprunggelenkdistorsionen. Z Allg Med. 1992;68:61-65.

Baumuller M. Terapia distorsiunilor articulației gleznei cu enzime hidrolitice — Rezultatele unui studiu clinic dublu orb. În: Hermans GPH, Mostard WL, eds. Sport, Medicină și Sănătate. Amsterdam: Extras Medica; 1990:1137.

Szczurko O, Cooley K, Mills EJ, et al. Tratamentul naturopatic al tendinitei manșetei rotatorilor în rândul lucrătorilor poștali canadieni: un studiu controlat randomizat.

Artrita Rheum. 2009;61:1037-1045.

Cichoke AJ, Marty L. Utilizarea enzimelor proteolitice cu leziuni atletice ale țesuturilor moi. Sunt Chiro. 1981:32-33.

Helpap B. Leitfaden der Allgemeinen Entzundungslehre. Berlin: Springer; 1987.

Kleine MW. Enzimterapie sistemică în sportmedizin. Deut Z Sportmed. 1990;41:126-134.

Muller-Hepburn W. Anwendung von Enzymen in der Sportmedizin. Forum d Prakt Arztes. 1970;18:7-10.

Niethard FU, Pfeil J. Orthopadie. Stuttgart: Hippokrates Verlag; 1989.

Șuierat WF. Enzyme in der sport- und unfallmedizin. Z Naturheilmethoden: Contincationars;2:1.

Doenicke A, Hoernecke R. Wirksame behandlung von traumen mit schwellung und/oder hamatom im eishockeysport durch enzymtherapie. Deut Z Sportmed. 1993;5:214-219.

Kleine MW. Introducere în terapia enzimatică sistemică și rezultatele studiilor experimentale. În: Hermans GPH, Mosted WL, eds. Sport, Medicină și Sănătate. Amsterdam: Extras Medica; 1990:1131.

Miller PC, Bailey SP, Barnes ME, et al. Efectele suplimentării cu protează asupra funcției mușchilor scheletici și DOMS în urma alergării în vale. J Sports Sci. 2004;22:365-372.

Rahn HD, Kilic M. Die wirksamkeit hydrolytischer enzyme in der traumatologie. Ergebnise nach 2 prospektiven randomisierten doppelblindstudien. Allgemeinarzt. 1990;19:183-187.

Rahn HD. Enzima verkurzen rekonvale- leszenz. Prelegere susținută la cel de-al 13-lea simpozion Systemische Enzymtherapie, Lindau, 1990, 27 mai-1 iunie.

Carillo AR. Klinische untersuchung eines enzymatischen audidungshemmers in der unfallchirurgie. Arztl Praxis. 1972;24:2307-2308.

Kamenicek V, Holan P, Franek P. Terapia sistemică cu enzime în tratamentul și prevenirea umflăturilor posttraumatice și postoperatorii. Acta Chir Orthop TrCech. 2001;68:45-49: [cehă].

Isaeva AV, Minaev SV, Sternin IuI, et al. Abordare modernă a reabilitării copiilor cu oase tubulare lungi fracturate. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 2009;3:29-31: [rusă].

Chappa-Alvarez R. Pankreatitisbehand- lung mit Wobenzym. Lucru

lucrare, 1992.

Guggenbichler JP. Einfluss hydrolytischer enzyme auf thrombusbildung und thrombolyse. Med Welt. 1988;39:277-280.

Rahn HD. Wobenzymnach Gefassbypas- soperationen am bein. Prelegere susținută la cel de-al 17-lea Simpozion Systemische Enzymtherapie, Viena, 1991.

Vinzenz K. Odembehandlung bei zahnchirurgischen eingriffen mit hydrolytischen enzymen. Die Quintessenz. 1991;42(7):1053-1064.

Werk W. Ein Polyenzympraparat zur Beschleunigung der Narbenbildung. Proktologie. 1979;3:28-29.

Riede NU, Schaefer HE, Wehner H. Allgemeine und Spezielle Pathologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 1989.

Ryan RE. O evaluare clinică dublu-orb a bromelainei în tratamentul sinuzitei acute. Durere de cap. 1967;7:13-17.

Zollner N, ed. Innere Medizin. Heidelberg: Springer; 1991.

Wohlrab R. Enzymkombinationspraparat zur therapie der sinusitis acuta. Der Allgemeinarzt. 1993;15:104-114.

Inderst R. Enzymtherapie—grundlagen und anwendungsmoglichkeiten. Natur-und Ganzheitsmedizin. 1991:3.

Zech R, Domagk G. Enzyme—biochimie, patobiochimie, klinikă, terapie. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft mbH; 1986.

Grimminger A. Enzymtherapie bei thoraxerkrankungen. Erfah- rungsheilkunde. 1971;1:18.

Barsom S, Sasse-Rollenhagen K, Bettermann A. Zur behandlung von zystitden und zystopyelitiden mit hydrolytischen enzymen. Acta Medica Empirica. 1983;32:125-129.

Barsom S, Sasse-Rollenhagen K, Bettermann A. Erfolgreiche prostatitisbe- handlung mit hundrolytischen enzymen. Erfarungsheilkunde. 1982;31:2.

Rugendorff EW, Burghele A, Schneider HJ. Behandlung der chronischen abakteriellen prostatitis mit hydrolytischen enzime. Der Kassenarzt. 1986;14:43-51.

Dittmar FW, Weissenbacher ER. Therapie der annexitis - unterstutzung der antibiotischen basisbehandlung durch hydrolytische enzyme. Int J Exper Clin Chemother. 1992;5:73-82.

Dittmar FW. Enzymtherapie in der gynakologie. Allgemeinmedizin. 1990;19:158-159.

Rahn HD. Wirksamkeit von enzymen bei gefasserkrankungen. Prelegere susținută la al 2-lea Simpozion de terapie cu enzime sistemică, Dusseldorf, Germania, 1987.

Ernst E, Matrei A. Orale therapie mit proteolytischen enzymen modifiziert die blutrheologie. Klin Wsch. 1987;65:994.

Klein K. Proteolytisches enzympraparat erfolgreich. Therapiewoche Osterreich. 1989;39:448.

Morl H. Behandlung des postthrombo- botischen syndroms mit einem enzymge- misch. Therapiewoche. 1986;36:2443.

Morl H. Therapie und prophylze des post- thrombotischen syndroms mit Woben-zym. Prelegere susținută la cel de-al 17-lea Simpozion Systemische Enzymtherapie, Viena, 1991.

Valls-Serra J. Proteolytische enzyme in der behandlung von thrombophlebitis. Med Clin. 1967.

Mahr H. Zur enzymtherapie audidli- cher venenerkrankungen der tiefen beinvenenthrombose und des postthrombotischen syndromes. Erfah- rungsheilkunde. 1983:117.

Maehder K. Enzymtherapie venoser gefasserkrankungen. Die Arztpraxis. 1972:2.

Kluken N. Venose krankheiten in klinik und praxis, systemische enzymtherapie, medizinische woche Baden-Baden, 1990. Natur-und Ganzheitsmedizin. 1991;2:8-13.

Vogler W. Enzymtherapie. Hessen: Hausarzt. 1989;4:116-119.

Rokitansky O. Ozontherapie und enzyme bei der chronisch-arteriellen verschlussk- rankeit. Systemische Enzymtherapie am 31.10.90. Medizinische Woche, Baden-Baden, 1990. Natur- und Ganzheitsmedizin. 1991 (Suppl 1):14-16.

Keim H, Al-Yousef S, Wachter K. Methode zur linderung der lymphstauung am arm nach behandlung des mammakarzinoms. Rontgenberichte. 1972;1:45-41.

Scheef W, Pischnamazadeh M. Proteolytische enzyme als einfache und sichere methode zur verhutung des lymphodems nach ablatio mammae. Med Welt. 1984;35:1032-1033.

Streichhan P, Inderst R. Konventionelle und enzymtherapeutische massnahmen bei der behandlung brustkrebsbedingter armlymphodeme. Der Prakt Arzt. 1991;13:37-38.

Ransberger K, Stauder G, Streichhan P. Wissenschaftliche monographie zur praklinik Wobenzym N, Mulsal N, Phlogenzym. Forum Medizin. 1991.

Konig W. Erfahrungen der Robert-Janker- Klinik, Bonn, mit systemischer enzymtherapie und emulgierten vitaminen. Acta Medica Empirica. 1988;37:11-17.

Konig W. Proteolytische enzyme verhindern limfodem. În: Medizinische Enzym-Forschungesgesell- schaft eV, ed. Systemische Enzymtherapie, Symposium München, 1986; Medizin Aktuell (Seria Enzimatică). Raportul Congresului Internațional Informat 53, 1986.

Korpan MI, Fialka V. Wobenzyme și terapia diuretică în limfedemul după operația la sân. Wien Med Wochenschr. 1996;146:67-72: [germană].

Uffelmann K, Vogler W, Fruth C. Der eisatz hydrolytischer enzyme beim extraartikularen rheumatismus. Allgemei- nmedizin. 1990;19:151-153.

Vogler W. Der stellenwert der enzymthera- pie bei audidlich-rheumatischen erkrankungen. Systemische Enzymtherapie, Medizinische Woche, Baden-Baden, 1990. Natur-und Ganzheitsmedizin. 1991;2:23.

Miehlke K. Enzymtherapie bei rheuma-toider artrita. Natur-und Ganzheitsmedizin. 1988:108-111.

Inderst R. Enzymtherapie. Erfah- rungsheilkunde. 1989;38:305.

Horger I, Moro V, van Schaik W. Zirkulierende Immunkomplexe bei polyarthritis-patienten. Natur-und Ganzheitsmedizin. 1988;1:117-122.

Steffen C, Smolen J, Miehlke K, și colab. Enzymtherapie im vergleich mit immunkiomplexbestimmungen bei chonischler polyarthrita. Z Reumatol. 1985;44:51-56.

Reinbold H. Die biologische alternative in der therapie audidlicher rheumatischer erkrankungen. Z Allgemeinmed. 1981:34.

Reinbold H. Die therapie des morbus bechterew mit enzymen. Erfah- rungsheilkunde. 1980:10.

Ekerot L, Ohlsson K, Necking L. Eliminarea complexelor inhibitoare de protează din articulația artritică. Int J Tissue React. 1985:391-395.

Ballachi G. Hydrolytische enzyme bei aktivierten polyarthrosen. Reumatism. 1988:8.

Goebel KM. Enzymtherapie bei spondylitis ankylosans. Prelegere susținută la cel de-al 17-lea Simpozion Systemische Enzymtherapie, Viena, 1991.

Horger I. Enzymtherapie bei einem rheumakollektiv. Therapiewoche. 1983;33:3948-3957.

Panijel M. Entzundlich-rheumatische erkrankungen. Z Allgemeinmedizin. 1985;61:1305-1307.

Steffen C, Zeitlhofer J, Menzel J, et al. Die antigen-induzierte experimentelle artrita als prufverfahren fur audid- ungshemmung durch oral appliqierte substanzen. Z Reumatol. 1979;38:264-278.

Miehlke K. Enzymtherapie bei chro- nischer polyarthritis. Der Kassenarzt. 1989:46.

Miehlke K. Rheumabahandlung mit enzy- men ist mehr als nur antiphlogistische therapie. Prelegere susținută la cel de-al 17-lea Simpozion de terapie enzimatică de sistem, München, 1991.

Klein G, Schwann H, Kullich W. Enzymtherapie bei chronischer polyarthritis. Natur-und Ganzheitsmedizin. 1988;1:112-116.

Klein K. Behandlung der rheumatoiden artrite mit Wobenzym im vergleich zur basistherapie mit gold. Prelegere susținută la 17th Systemische Enzymtherapie la Viena 1991.

Cantareata F. Aktivierte arthrosen knorpel- schonend behandeln. Prelegere susținută la cel de-al 10-lea Simpozion de terapie enzimatică sistemică, Frankfurt, 1990.

Tilwe GH, Beria S, Tutrakhia NH, et al. Eficacitatea și tolerabilitatea terapiei cu enzime orale în comparație cu diclofenac în osteoartrita activă a articulației genunchiului: un studiu clinic controlat randomizat deschis. J Assoc Physicians I. 2001;49:617-621.

Masuhr KF. Neurologie. Stuttgart: Hippocrates; 1989.

Neuhofer Ch, van Schaik W, Stauder G, et al. Complexe imune patogenetice în SM: eliminarea lor de către enzimele hidrolitice. O abordare terapeutică. Conferința Internațională pentru Scleroza Multiplă. Roma. Bologna: Monduzzi Editore SPA; 14-17 septembrie 1988.

Ransberger K, van Schaik W. Enzymtherapie bei multipler sklerose. Der Kassenarzt. 1986;41:42-45.

Neuhofer CH. Enzymtherapie bei multipler sklerose. Hufeland J. 1986:47-50.

Neuhofer CH. Systemische enzymthera- pie bei encephalomyelitis disseminata. Der Prakt Arzt. 1991:702.

Mialovyts'ka OA. Efectul phlogenzym în tratamentul pe termen lung al pacienților cu scleroză multiplă. Ca Sprava. 2003 Apr-Iun(3-4):109-113: [ucraineană].

Diringer H. Unkonventionelle viruser- krankungen. Bundesgesundhbl. 1990;33:187-194.

Inderst R, Ransberger K, Brand G. Fortschritte in der therapie der erworbenen immunschwache durch naturhe- ilkundliche methoden. Naturheilpraxis. 1998;41:1050.

Jager H, Popescu M, Samtleben W, et al. Enzimele hidrolitice ca modificatori ai răspunsului biologic (BRM) în infecția cu HIV. Conferințele din San Marino— evidențieri în virologie medicală, imunologie și oncologie. Vol. 1. Oxford: Pergamon Press; 1988.

Jager H. Hydrolytische enzyme in der therapie der HIV-erkrankung. Z Allgemei- nmedizin. 1990;19:160-164.

Ransberger K. Naturheilkundliche therapie von AIDS mit enzympraparaten. Forum des Prakt und Allgemeinarztes. 1988: Heft 4.27, Jahrgang, aprilie 1988.

Shahid SK, Turakhia NJ, Kunda M, și colab. Eficacitatea și siguranța phlogenzym-o formulare de protează, în sepsis la copii. J Assoc Physicians I. 2002;50:527-531.

Scheef W. Gutartige veranderungen der weiblichen brust. Therapiewoche. 1985;35:5909-5912.

Munck A, Duhamel JF, Lamireau T, et al. Terapia de substituție a enzimelor pancreatice pentru tinerii pacienți cu fibroză chistică. J Chist Fibros. 2009;8:14-18.

Trolli PA, Conwell DL, Zuccaro Jr G. Terapia cu enzime pancreatice și starea nutrițională a pacienților ambulatori cu pancreatită cronică. Gastroenterol Nurs. 2001;24:84-87.

Safdi M, Bekal PK, Martin S, et al. Efectele enzimelor pancreatice orale (capsula Creon 10) asupra steatoreei: un studiu multicentric, controlat cu placebo, în grup paralel la subiecții cu pancreatită cronică. Pancreas. 2006;33:156-162.

Minaev SV, Nemilova TK, Knorring Glu. Terapia polienzimatică în prevenirea proceselor adezive în cavitatea abdominală la copii. Vestn Khir ImGrekov. 2006;165:49-54: [rusă].

Kamenîcek V, Holăn P, Franek P. Terapia enzimatică sistemică în tratamentul și prevenirea tumefacției posttraumatice și postoperatorii. Acta Chir Orthop. 2001;68:45-49: [cehă].

Kleine MW. Terapia herpesului zoster cu enzime proteolitice. Therapiewoche. 1987;37:1108-1112.

Klein G, Kullich W, Schnitker J, și colab. Eficacitatea și toleranța unei combinații de enzime orale în osteoartrita dureroasă a șoldului. Un studiu dublu-orb, randomizat, care compară enzimele orale cu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene. Clin Exp Rheumatol. 2006;24:25-30.

Kelley WD. Un singur răspuns la cancer. Ontario, OR: Fundația Kelley; 1974.

Gujral MS, Patnaik PM, Kaul R și colab. Eficacitatea enzimelor hidrolitice în prevenirea efectelor secundare induse de radioterapie la pacienții cu cancer de cap și gât. Cancer Chemoth Pharm. 2001;47(Suppl):S23-S28.

Pluzhnikov MS, Ryabova MA, Karpiscenko SA. Efectul terapiei cu enzime sistemice (Phlogenzym) în tratamentul radiomucozitei la pacienții cu cancer laringian. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 1999;5:73-75.

Dale PS, Tamhankar CP, George D și colab. Comedicația cu enzime hidrolitice în terapia cu radiații a colului uterin: dovezi ale reducerii efectelor secundare acute. Cancer Chemoth Pharm. 2001;4(Suppl):S29-S34.

Bahl A, Chander S, Julka PK și colab. Evaluarea micronucleilor a reducerii toxicității acute asociate chimioterapiei neoadjuvante în cancerul pulmonar avansat local: o experiență indiană. J Assoc Physician I. 2006;54:191-195.

Institutul National al Cancerului. Epidemiologie de supraveghere și rezultate finale (SEER). Fișe informative SEER Stat: Sân. http:// www.Seer.cancer.gov/statfacts/html/ breast.html; Accesat 2/10/2010.

Bleuth J, Ost B, Pakdaman A, et al. Impactul aplicării complementare a enzimelor orale asupra rezultatelor tratamentului postoperator al pacienților cu cancer de sân - rezultate ale unui studiu de cohortă epidemiologic retroactiv multicentric. Cancer Chemoth Pharm. 2001;47(Suppl):S45-S54.

Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, et al. Rapoarte naționale de statistică vitală. CDC. 17 aprilie 2009;Vol 57:Number 14. http:// www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr57/nvsr57_14.pdf; Accesat 18.02.2010.

Societatea Americană de Cancer. Cancer Facts & Figures 2009. Atlanta: American Cancer Society; 2009.

Ihse I, Arnesjo B, Kugelberg C, et al. Activitățile intestinale ale tripsinei, lipazei și fosfolipazei după o masă de test. O evaluare a 474 de examinări. Scand J Gastroentero. 1977;12: 663-668.

Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP și colab. Studiu controlat cu placebo de tratament cu microsfere pancreatine acoperite enteric la pacienții cu cancer nerezecabil al regiunii capului pancreatic. Intestin. 1998;42:92-96.

Societatea Nationala de Scleroza Multipla. www. nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/what-we-know-about-ms/ who-gets-ms/index.aspx; Accesat 2/5/2010.

Neuhofer CH. Autoimmunerkrankungen: scleroză multiplă, scleroză laterală amiotrofă, colită ulceroasă. Erfahrungsheilkunde. 1988;38: 451-454.

Haid-Fischer F, Haid H. Venenerkrankun- gen. Stuttgart: Thieme; 1985.

Saradeth T, Quittan M, Ghanem AH, et al. Îmbunătățirea caracteristicilor fluidității sângelui prin Phlogenzym - Un studiu pilot in vitro. Perfuzie. 1995;8:196-198.

Koshkin VM, Kirienko AI, Leontjev SG şi colab. Terapia sistemică enzimatică a sindromului postflebită a membrelor inferioare. Angiol Vasc Surg. 2000;6:61-64.

Kopadze TSh, Natsvlishvili GA, Tvaladze MG și colab. Aplicarea Wobenzym și Phlogenzym în angiologie și chirurgie vasculară. Ştiri Georg Med. 2001;2:27-29.

Chlamydia -CDC Fact Sheet, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. http://www.cdc.gov/std/chlamydia/ STDFact-Chlamydia.htm; Accesat 27.07.2010.

Askienazy-Elbhar M, Henry-Suchet J. Infecții persistente „tăcute" Chlamydia trachomatis ale tractului genital feminin. Infect Dis Obst Gyn. 1999;7:31-34.

Sukhikh GT, Loginova NS, Faizullin LZ, et al. Utilizarea Wobenzym pentru a facilita sinteza interferonului în tratamentul chlamidiozei urogenitale cronice. Int J Imunoterapie. 1997:131-133:XIII.

Brudnak MA, Rimland B, Kerry RE, et al. Terapia pe bază de enzime pentru tulburările din spectrul autist - merită o altă privire? Ipoteze Med. 2002;58: 422-428.

Stauder G, Pollinger W, Fruth C. Systemische Enzymetherapie: Eine Ubersicht uber Neue Klinische Studient. Allgemein Medizin. 1990;19:188-191.

Inderst R. Enzymtherapie bei Gefasser- krankungen [Terapia cu enzime în bolile vasculare]. Allgemein Medizin. 1990;19:154-157.

Wrba H. Kombinierte Tumortherapie. Stuttgart: Hippocrates; 1992.

Worschhauser S. Konservative Therapie der Sportverletzungen. Enzympraparate fur Therapie und Prophylaxe [Terapia conservatoare pentru leziunile sportive. Preparate enzimatice pentru terapie și profilaxie]. Allgemein Medizin. 1990;19:173-177.

Klein G, Pollmann G, Kullich W. Klinische Erfahrungen mit der Enzymtherapie bei Patienten mit Chronischer Polyarthritis im Vergleich Zur Oralen Goldtherapie [Experienta clinica cu terapia enzimatica la pacientii cu artrita reumatoida in comparatie cu aur oral]. Allgemein Medizin. 1990;19:144-147.

Gallacchi G. Der Einsatz Hydrolytischer Enzyme bei der Aktivierten Arthrose [Utilizarea enzimelor hidrolitice în artroza activată]. Allgemein Medizin. 1990;19:148-150.

Dittmar FW, Luh W, Phillipp E. Wobenzym zur Behandlung der Mastopa-thie. Document de lucru, 1993.

Wolf M, Ransberger K. Terapia cu enzime. Los Angeles: Regent House; 1972.

Sears A, Walsh G. Biotehnologia în industria hranei pentru animale: Proceedings of Alltech's Ninth Annual Symposium. Nicholasville, KY: Alltech Technical Publ; 1993.

McEvoy GK, ed. Informații despre medicamente AHFS '94, Serviciul de formulare a spitalelor americane. Bethesda, MD: Societatea Americana a Farmacistilor de Spital; 1994.

Park HS, Kim HY, Suh YJ și colab. Alfa amilaza este o componentă alergenă majoră la pacienții cu astm bronșic profesional cauzată de extractul pancreatic porcin. J Astm. 2002;39:511-516.

Ramsden WH, Moya EF, Littlewood JM. Grosimea peretelui colonului, doza de enzimă pancreatică și tipul de preparat în fibroza chistică. Arch Dis Copil. 1998;79:339-343.

Serban DE, Florescu P, Miu N. Colonopatie fibrozată care descoperă fibroza chistică la nou-născut înainte de orice suplimentare de enzime pancreatice. J Pediatr Gastr Nutr. 2002;35:356-359.

Dodge JA. Colonopatia fibrozată: progrese recente. J Roy Soc Med Suppl. 1996;89(Suppl 27):19-23.

Lectură suplimentară

Cichoke AJ. O nouă privire asupra tulburărilor cronice și terapiei cu enzime. Portland, OR: Seven C's Publishing; 1993.

Cichoke AJ. O nouă privire asupra terapiei cu enzime. Portland, OR: Seven C's Publishing; 1993.

Cichoke AJ. Traumatisme acute și sistemice

Terapia cu enzime. Portland, OR: Seven C's Publishing; 1993.

Cichoke AJ. Bromelaină. New Canaan, CT:

Keats; 1998.

Cichoke AJ. Enzime și terapie cu enzime: cum să pornești drumul către o sănătate bună pe tot parcursul vieții. a 2-a ed. New Canaan, CT: Keats; 2000.

Cichoke AJ. Cartea completă a terapiei cu enzime. New York: Editura Avery; 1999.

Terapia cu fagi: bacteriofage ca antibiotice naturale, autolimitante

Elizabeth Kutter, dr., Sarah J. Kuhl, MD, Zemphira Alavidze, dr. și Bob G. Blasdel, BS

P INTRODUCERE

Terapia cu fagi implică utilizarea bacteriofagelor - virusi care atacă doar bacteriile și sunt foarte specifici gazdei - pentru a ucide microorganismele patogene. Arta a fost dezvoltată pentru prima dată la Institutul Pasteur din Paris la începutul secolului al XX-lea, dar de la apariția antibioticelor chimice în anii 1940, a fost puțin folosită în Occident. Astăzi, totuși, prevalența crescută a bacteriilor care sunt rezistente la majoritatea sau la toate antibioticele disponibile declanșează o criză majoră de sănătate, așa cum a subliniat din nou cu pasiune Organizația Mondială a Sănătății în apelul la acțiune de Ziua Mondială a Sănătății, 2011.

Rezultatele documentate pe larg ale aplicațiilor terapeutice ale fagilor franceze și est-europene sunt încurajatoare, dar cele mai multe au implicat aplicații individualizate la infecții recalcitrante la toate celelalte tratamente disponibile, mai degrabă decât studiile clinice dublu-orb. Au existat, de asemenea, evoluții recente încurajatoare. În 2006, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) și Uniunea Europeană (UE) au aprobat ambele preparate de fagi care vizează Listeria monocytogenes pe alimentele gata de consumat. Nestle Corporation desfășoară în prezent un proiect amplu în Dhaka, Bangladesh, pentru a studia siguranța și eficacitatea terapiei cu fagi în tratarea diareei induse de Escherichia coli enterotoxigenă și E. coli enteropatogenă la copii. Cocktailul de fagi (Microgen) sau un placebo este adăugat la soluția standard de rehidratare orală utilizată în prezent în mod dublu-orb. Această lucrare demonstrează toate elementele cheie ale studiilor clinice moderne. Fagii utilizați pentru brațul experimental principal al studiului au fost izolați din scaunele pacienților cu diaree pediatrică din Bangladesh, cei cu spectru larg aplicabili pentru terapia cu fagi, toți s-au dovedit a fi membri ai familiei foarte studiate T4 (vezi următoarele).

Acest capitol a fost scris pentru a pune terapia cu fagi în perspectivă istorică și ecologică și pentru a explora cercetări timpurii foarte interesante în Franța, Statele Unite și Europa de Est, precum și studii recente în creștere la nivel mondial, cu speranța că această modalitate va fi disponibilă în curând pentru aplicații externe, în timp ce cercetătorii se confruntă cu provocările de a obține finanțare pentru studiile clinice la scară completă a abordărilor mai invazive.

CONTEXTUL PISTORIC

Descoperire și cercetare timpurie

Edward Twort și Felix d'Herelle au raportat în mod independent izolarea entităților filtrabile capabile să lizeze culturi bacteriene și să producă mai multe zone mici curățate pe culturile bacteriene atunci când sunt diluate, mai degrabă decât să arate o concentrație inhibitorie minimă, ceea ce implică faptul că au fost implicate particule discrete. Li se acordă împreună credit pentru descoperirea bacteriofagelor. D'Herelle, un canadian care lucrează la Institutul Pasteur din Paris, a fost cel care a dat numele de bacteriofag acestor entități pe care le-a descoperit în scaunele soldaților recuperați de dizenterie – folosind sufixul fag „nu în sensul său strict de a mânca, ci în acela de a se dezvolta în detrimentul”18. arătând că trei sferturi din

puii netratati au murit, dar toti puii infectati tratati cu fagi au supravietuit. Apoi a acceptat cererea de a trata mai mulți copii care se luptă cu dizenteria la Paris Hopital des Enfantes Malades; cu o zi înainte de a trata primul copil, el și câțiva asistenți au înghițit mult mai mulți fagi decât ar fi administrat, realizând astfel primul studiu clinic de fază I cunoscut. Acest studiu a avut succes, dar d'Herelle s-a orientat către un studiu intens al fagilor înainte de a publica rezultatele sau de a efectua aplicații terapeutice ulterioare. Astfel, prima publicație cunoscută care discută despre terapia cu fagi de succes a fost publicată în 1921 de la belgienii Bruynoghe și Maisin,19 care au folosit fagi pentru a trata infecțiile cutanate stafilococice.

Într-o carte de 300 de pagini din 1922, The Bacteriophage: Its Role in Immunity, 1'8 d'Herelle a scris descrierile originale, clasice ale formării și compoziției plăcii, a centrilor infecțioși, a procesului de liză, a specificității gazdei a adsorbției și a înmulțirii, dependența producției de fagi de starea precisă a gazdei, izolarea stabilității și a factorilor de fază liber de diferite surse de fază. El a devenit rapid fascinat de rolul aparent al fagilor în controlul natural al infecțiilor microbiene și a remarcat specificitățile frecvente ale fagilor izolați de la pacienții în recuperare pentru organismele bolnave care îi infectează și variațiile destul de rapide în timp ale populațiilor de fagi. De-a lungul vieții, a lucrat pentru a dezvolta potențialul terapeutic al fagilor selectați corespunzător împotriva celor mai devastatoare probleme de sănătate ale zilei, călătorind în multe părți ale lumii, predând la Yale din 1928 până în 1933 și înființând propriul său Laboratoire du Bacteriophage la Paris, condus de ginerele său, Theodore Mazure, care a produs prima reclamă, Theodore Mazure. cocktail-uri - Bacte-Coli-Phage, Bacte-Intesti-Phage, Bacte-Dysenterie-Phage, Bacte-Pyo-Phage și Bacte-Rhino-Phage. Deși Franța este în mod clar o țară vestică, majoritatea recenziilor literaturii de specialitate ale terapiei cu fagi au ignorat continuarea cu succes a terapiei cu fagi în Franța până la începutul anilor 1990, care a folosit în mare parte preparate de fagi bine făcute produse de laboratorul lui d'Herelle sau de Serviciul Bacteriofagi al filialelor Lyon și Paris ale Institutului Pasteur.

Cheia multor succese ale lui d'Herelle a fost că s-a concentrat intens pe înțelegerea biologiei fagilor și pe aplicarea acestor cunoștințe în producerea și aplicarea fagilor, inclusiv

controlul continuu atent al calității, colaborarea strânsă cu medicii și dezvoltarea modalităților de tratament adecvate. A scris mai multe cărți mai detaliate despre fagi și terapie cu fagi, dintre care două au fost traduse și în engleză (1926 și 1930). Profunzimea cunoștințelor sale asupra practicii terapiei cu fagi a devenit mai accesibilă prin publicarea recentă a unei traduceri a apendicelui cărții sale.18 În mare parte a timpului, el a lucrat îndeaproape cu George Eliava, directorul Institutului Georgian de Microbiologie, care a văzut acțiunea bacteriocidă a apei râului Koura din Tbilisi (Tiflis) (Tiflis) până când nu a putut să-și explice până când nu a putut să-și petreacă activitatea. 1920 până în 1921 la Institutul Pasteur.18 De-a lungul anilor, cei doi au dezvoltat planuri de a înființa un Institut de Cercetare în Bacteriofagi la Tbilisi ca centru mondial de terapie cu fagi, incluzând facilități științifice și industriale și dotate cu propriile clinici experimentale. Un campus mare pe râul Mtkvari a fost alocat pentru proiect în 1926. D'Herelle a trimis rechizite, echipamente și materiale de bibliotecă. Între 1934 și 1935, a vizitat Tbilisi timp de 6 luni, și-a înființat laboratorul și a scris o carte, Bacteriofagul și fenomenul de recuperare20, care a fost tradusă în rusă de Eliava și a avut un impact foarte puternic asupra lui Stalin și, prin urmare, asupra implementării terapiei cu fagi în Uniunea Sovietică. D'Herelle intenționa să se mute în Georgia; cabana lui se află încă pe terenul institutului. Cu toate acestea, în 1937, Eliava a fost arestat ca „dușman al poporului" de către Beria, pe atunci șef al NKVD-ului georgian și în curând să conducă NKVD-ul sovietic ca slujbașul mult temut al lui Stalin. Eliava a fost executată, împărtășind soarta tragică a multor intelectuali progresiste georgieni și ruși ai vremii, iar d'Herelle, deziluzionat, nu s-a mai întors niciodată în Georgia. Cu toate acestea, Institutul lor de bacteriofagi a supraviețuit sub conducerea unui grup de femei bine pregătite de Eliava și d'Herelle. Institutul a fost supus Comisarului Poporului pentru Sănătate din Georgia în 1938 și a fost transferat la Ministerul Sănătății din întreaga Uniune în 1951, asumând rolul de lider în furnizarea de bacteriofagi pentru terapie și tipărirea bacteriilor în întreaga Uniune Sovietică. Sute de mii de probe de bacterii patogene au fost trimise la Institut din întreaga Uniune Sovietică pentru a izola și a produce tulpini de fagi mai eficiente și pentru a le caracteriza mai bine utilitatea. O nouă clădire cu cinci etaje a oferit facilități pentru fabricarea a două tone de produse fagice de două sau mai multe ori pe săptămână, 80% din produs fiind destinat armatei sovietice. Acestea includ tablete împotriva dizenteriei, cocktail-uri piofage care vizează răni și alte infecții purulente, precum și intestine destinate unei game largi de agenți patogeni enterici. O mare parte din clădirea principală a găzduit laboratoare de cercetare care izolează continuu noi fagi, modernizează cocktail-uri terapeutice, lucrează la anaerobi și apărare împotriva potențialului război biologic și colaborează îndeaproape cu medicii militari și civili pentru a testa preparatele fagilor și modalitățile de administrare a acestora. Aceștia au fost anii de aur ai Institutului, când angajații săi erau printre cei mai bine plătiți din Tbilisi și nu existau lipsuri de provizii, noi ținte de cercetare sau potențiali clienți. În 1988, s-a înființat o Uniune Industrială Științifică oficială „Bacteriofag", centrată în Tbilisi, cu filiale în Ufa, Habarovsk și Gorki.

După destrămarea Uniunii Sovietice din 1991, site-urile rusești au fost atrase treptat în gigantul farmaceutic în curs de dezvoltare, Microgen (eng.microgen.ru) ale cărui produse includ o gamă largă de preparate fagice disponibile în farmacii, online și în spitale din întreaga Uniune Sovietică. Ceea ce este acum Institutul Eliava și-a pierdut majoritatea

piețelor și a finanțării și s-a luptat pentru supraviețuire, pe măsură ce porțiunile din fabrică au fost desprinse și privatizate. Fagii pentru uz georgian au fost fabricați în loturi de 30 de litri ambalate manual în fiole mici de 5 ml, câte 10 într-o cutie și vânduți în clinica de diagnostic din campusul Eliava, în laboratoare care s-au concentrat cândva pe pregătirile la scară de cercetare și unde liderii de laborator făcuseră testarea și diagnosticarea propriu-zisă, sprijinind laboratoarele, continuând să achiziționeze toate cele mai noi tulpini pentru cercetare și producție. Adesea, curentul și/sau gazul s-au întrerupt și nu erau antrenați tineri noi. Până în 1996, ajutorul a devenit disponibil de la Centrele Internaționale de Știință și Tehnologie și Fondul Civil de Cercetare și Dezvoltare, înființat de Organizația Tratatului Atlanticului de Nord (NATO) și Statele Unite, UE, Fundația Phage Biotics și alte surse pentru a finanța cercetarea civilă a oamenilor de știință susținuți anterior de armată. Cu muncă asiduă și ajutor extern, institutul prosperă din nou la locul său original de pe Mtkvari. Munca lor este discutată în continuare în cele ce urmează.

Primele încercări de comercializare

Terapia cu fagi a fost explorată pe larg, succesele fiind raportate pentru o varietate de boli, inclusiv dizenterie, febră tifoidă și paratifoidă, infecții piogene și ale tractului urinar și holera.4 Fagii au fost administrați oral, prin perfuzie de colon și ca aerosoli, precum și direct în leziuni. De asemenea, au fost administrate sub formă de injecții: intradermică, intramusculară, intraduodenală, intraperitoneală, în pericard și artere care duc la zonele infectate, precum și intravenos. Interesul puternic timpuriu pentru terapia cu fagi este reflectat în aproximativ 800 de lucrări publicate pe această temă între 1917 și 1956. Rezultatele raportate au fost destul de variabile. Mulți dintre medicii, antreprenorii și firmele farmaceutice care au devenit inițial foarte încântați de potențialele implicații clinice, în special în era pre-antibiotic, au sărit în eforturile de aplicare cu o înțelegere foarte mică a fagilor, a microbiologiei în general sau a procesului științific de bază. Astfel, multe dintre studii au fost anecdotice și/sau prost controlate; multe dintre eșecuri erau previzibile; iar unele dintre succesele raportate nu aveau sens în lumina cunoștințelor actuale. Prea des, fagi necaracterizat la concentrații necunoscute au fost administrați pacienților fără diagnostic bacteriologic specific anterior și nu se menționează urmărirea, controalele sau placebo. O mare parte din înțelegerea dobândită de d'Herelle a fost ignorată în această lucrare timpurie și au fost adesea folosite metode neadecvate de preparare, „conservanți” și proceduri de depozitare. Cu o ocazie, d'Herelle a raportat că a testat 20 de preparate de la diverse companii și a constatat că niciunul dintre ele nu conținea fagi activi! Nu este surprinzător, o verificare a produsului a arătat că un fag i-a întrecut pe toți ceilalți și acesta nu a fost un preparat polivalent. În general, a existat puțin control esențial al calității, cu excepția câtorva centre de cercetare. Studiile clinice mari au fost rare, iar rezultatele celor puține care au fost efectuate au fost în mare parte inaccesibile în afara a ceea ce era atunci Uniunea Sovietică.

Probleme specifice ale terapiei fagice timpurii

Unii încă mai cred (în mod eronat) că s-a dovedit că terapia cu fagi nu funcționează; cu toate acestea, pur și simplu nu a fost niciodată cercetată în mod adecvat dintr-o varietate de

motive, iar munca care a fost făcută bine nu este suficient de cunoscută. Prin urmare, este important să luăm în considerare cu atenție motivele problemelor timpurii și a pune sub semnul întrebării eficacitatea:

Lipsa de înțelegere a eterogenității și ecologiei fagilor și a bacteriilor implicate

Lipsa disponibilității sau fiabilității laboratoarelor bacteriene pentru identificarea cu atenție a agenților patogeni implicați (important având în vedere specificitatea relativă a terapiei cu fagi)

Utilizarea prea puține fagi în infecții care au implicat amestecuri de diferite specii și tulpini bacteriene

Neselectarea obligatorie a fagilor litici împotriva bacteriilor țintă înainte de a le utiliza la pacienți

Apariția tulpinilor bacteriene rezistente la fagi, prin selectarea mutanților rezistenți (mai ales dacă a fost utilizată o singură tulpină de fagi împotriva unei anumite bacterii) sau prin lizogenizare (dacă s-au folosit fagi temperați, așa cum se discută în „Proprietățile bacteriofagelor”).

Eșecul de a caracteriza sau titra în mod corespunzător preparatele fagice, dintre care multe, chiar și de la companii importante, s-au dovedit a fi total inactive21,21a

Eșecul neutralizării pH-ului gastric înainte de administrarea orală a fagilor

Inactivarea fagilor atât de către factori specifici, cât și nespecifici din fluidele corporale

Toți acești factori trebuie să fie luați în considerare, deoarece acum lucrăm pentru a documenta în mod oficial eficacitatea fagilor și pentru a integra fagii în practica medicală din întreaga lume.

p PROPRIETĂȚI ALE BACTERIOFAGILOR

Particulele virale sunt ca navele spațiale care sunt capabile să-și transfere genomul între celulele susceptibile unde se pot reproduce. În cazul bacteriofagelor, țintele sunt tipuri specifice de celule bacteriene, specifice în diferite grade pentru fiecare fag; nu pot infecta celulele organismelor mai complexe. Fiecare virus constă dintr-un polimer lung de acid nucleic (ADN sau ARN) care conține informațiile genetice care determină toate proprietățile virusului, care este transportat ambalat într-un înveliș proteic (Figura 112-1). Spre deosebire de virusurile eucariote, majoritatea fagilor au cozi, ale căror vârfuri au capacitatea de a se lega de molecule specifice de pe suprafețele bacteriilor țintă (Figura 112-2). ADN-ul viral este apoi aruncat prin coadă în celula gazdă, unde direcționează producția de fagi descendenți; adesea mai mult de 100 sunt produse în doar o jumătate de oră din fiecare celulă bacteriană.

Fiecare tulpină de bacterii are molecule caracteristice de proteine, carbohidrați și lipopolizaharide prezente în cantități foarte mari pe suprafața sa. Aceste molecule sunt implicate în formarea porilor, motilitatea și legarea bacteriilor de anumite suprafețe. Fiecare astfel de moleculă poate acționa ca un receptor pentru anumiți fagi. Dezvoltarea rezistenței la un anumit fag reflectă în general alterarea mutațională sau pierderea receptorului său specific; această pierdere are frecvent efecte negative asupra bacteriei, făcând adesea astfel de mutanți mai puțin virulenți și nu conferă protecție împotriva multor alți fagi care folosesc receptori diferiți. Fiecare tip de bacterie are proprii fagi, care în general pot fi izolați oriunde crește acea bacterie: din ape uzate, fecale, sol, chiar și adâncimi oceanice și izvoare termale, dar găsirea fagilor potriviți pentru aplicații terapeutice este mult mai ușoară pentru unele specii decât pentru altele; aceasta se referă în mod semnificativ la capacitatea de a crește gazda în laborator. Procesul de izolare este simplu pentru fagii care vizează mulți dintre agenții noștri cei mai bine studiați. O probă de mediu este combinată cu un nutrient adecvat fortificat

FIGURA 112-1 Diagrama fagilor (bacteriofag T4).

FIGURA 112-2 Micrografie electronică a fagului care infectează o bacterie.

soluție și mai multe bacterii vizate, incubate peste noapte și câte 10 pl fiecare dintr-o serie de diluții de zece ori observate pe o placă de agar nutritiv preparată cu o singură tulpină de bacterii țintă. A doua zi, se vede o peluză bacteriană densă, sperăm cu pete curățate și, la o anumită diluție, punctată cu plăci mici, curățate. Fiecare placă conține aproximativ un miliard de fagi, toți descendenți ai unui singur fag inițial. Plăcile individuale sunt smulse și cultivate pentru a da un stoc omogen al aceluiași fag, ale cărui intervale de gazdă și alte proprietăți pot fi apoi studiate.

O sursă majoră de confuzie în munca timpurie a fagilor a fost aceea că fagii noi au fost adesea izolați de fiecare laborator, astfel încât a existat puțină continuitate sau bază pentru comparație. Principalele dezvoltări tehnice din anii 1930-1940 care au ajutat la clarificarea naturii generale și a proprietăților bacteriofagelor au fost (1) concentrarea și purificarea unor fagi mari prin centrifugare de foarte mare viteză și demonstrarea că aceștia conțineau cantități egale de ADN și proteine; și (2) vizualizarea fagilor cu ajutorul microscopului electronic (EM).22,23 Fagii specifici pentru aproape fiecare specie bacteriană bine studiată au fost acum izolați și, din ce în ce mai mult, mulți devin bine clasificați.

Acest lucru EM a ajutat, de asemenea, la rezolvarea problemei majore disputate cu privire la dacă principiul litic numit bacteriofag reflecta pur și simplu o proprietate inerentă a

bacteriilor specifice sau necesita reinfectarea regulată de către un agent extern, așa cum susține d'Herelle. În anii 1930 și 1940, a devenit treptat clar că, în unele sensuri, ambele erau adevărate - că existau două grupuri de bacteriofagi destul de diferite. Fagii în mod obligatoriu litici trebuie să infecteze întotdeauna din exterior, să reprogrameze celula gazdă și să elibereze o explozie de fagi prin spargerea sau lizarea celulei după un interval scurt relativ fix. Fagii temperați, în schimb, au o altă opțiune; ei își pot integra de fapt ADN-ul în ADN-ul gazdă, la fel cum HIV poate integra copia ADN-ului ARN-ului său. Din mai multe motive, astfel de fagi temperați nu sunt adecvați pentru aplicații terapeutice. În general, ele fac gazda rezistentă la fagii înrudiți, blocând eficacitatea tratamentului și, de asemenea, pot transporta gene care cresc de fapt patogenitatea gazdei; profagele foarte specifice sunt un factor cheie în boli precum holera și difteria.

Folosind EM, s-a descoperit că fiecare familie de fagi are propria sa formă și dimensiune, de la complexitatea în stilul „lunar lander” cu o coadă contractilă și fibre lungi de coadă atașate de o placă de bază, până la capete globulare cu cozi lungi sau scurte, până la fagii filamentoși mici care semănau mult cu pilii bacterieni (Figura 112-3). Odată cu progresele recente în tehnicile de secvențiere a ADN-ului, înțelegerea noastră asupra diferiților fagi explodează în moduri puternice și importante; genomul mai multor sute de fagi, care infectează o varietate de organisme, au fost acum secvențiați, dezvăluind o varietate remarcabilă de tipuri și proprietăți care pot fi foarte importante atunci când se analizează potențialele aplicații terapeutice. În aspectul general, 95% dintre fagii studiați aparțin unuia dintre cele trei morfotipuri generale cu coadă: podoviridae cu coadă scurtă, siphoviridae cu cozi lungi, adesea flexibile; și myoviridae, cu cozi compuse dintr-un tub interior și o teacă contractilă exterioară atașată la o placă de bază complexă. Există în mod obligatoriu familii de fagi litici și temperați cu fiecare dintre aceste trei morfotipuri generale, deci sunt necesare și alte tipuri de date pentru a spune dacă un fag nou izolat este temperat sau litic.

Obligatoriu fagi litici și dezvoltarea biologiei moleculare

O înțelegere mult mai bună a interacțiunilor dintre ciclul de viață litic al fagilor și bacteriilor a început cu experimente cu curba de creștere într-un singur pas. Acestea au demonstrat o perioadă de eclipsă, în timpul căreia

FIGURA 112-3 Diversi fagi.

ADN-ul a început să se replice și nu existau fagi liberi în celulă; o perioadă latentă de acumulare a fagilor intracelulari; și un proces de liză cronometrat precis care a eliberat fagul pentru a merge în căutarea de noi gazde. Acest ciclu de infecție cu fagi este ilustrat în Figura 112-4 pentru colifagul T4, care face o treabă deosebit de eficientă de a opri toate funcțiile gazdei și a cărui familie este foarte răspândită în natură și în preparatele terapeutice de fagi pentru bacteriile enterice.

În 1943, a avut loc un eveniment care a avut un impact major asupra orientării cercetării fagilor în Statele Unite și în cea mai mare parte a Europei de Vest, mutând puternic accentul de la aplicațiile practice la știința de bază. Fizicianul devenit biolog de fagi Max Delbruck sa întâlnit cu Alfred Hershey și Salvador Luria pentru a forma „Grupul Phage" și a stabili cursul anual de lungă durată a fagilor și întâlnirea la Cold Spring Harbor, Long Island. Un element major al succesului fagilor ca sisteme model pentru elaborarea principiilor biologice fundamentale la nivel molecular a fost faptul că Delbruck i-a convins pe majoritatea biologilor de fagi din SUA să se concentreze pe o gazdă bacteriană (E. coli B) și pe șapte dintre fagii săi extrem de litici, denumiți în mod arbitrar tipurile T1 până la T7. Din fericire, T2, T4 și T6 sunt destul de asemănătoare unul cu celălalt, definind o familie de myoviridae numită acum fagi T-even, care au fost esențiale pentru a demonstra că ADN-ul este materialul genetic, că virușii pot codifica enzime, că expresia genei este mediată prin „ARN mesager" special, că codul genetic este triplet în natură și alte concepte fundamentale. Partea negativă a acestui accent pe câțiva fagi care cresc pe o gazdă în condiții bogate de laborator a fost că a existat foarte puține studii sau conștientizare a intervalelor, rolurilor și proprietăților bacteriofagelor în mediul natural sau a potențialelor aplicații. Pe partea pozitivă, majoritatea fagilor puternic litici selectați pentru aplicații terapeutice care vizează fagii enterici s-au dovedit a aparține uneia sau alteia dintre aceste trei familii de fagi foarte bine studiate (după cum este confirmat de datele de secvențiere, precum și de detalii morfologice), ceea ce este foarte util deoarece lucrăm pentru a asigura siguranța lor și pentru a înțelege proprietățile fiziologice implicate.

Fagii temperați codifică, în general, represori pentru a dezactiva majoritatea propriilor gene atunci când sunt în starea temperată pro-fagică, integrează pentru a le permite să se introducă în ADN-ul

gazdele lor și enzime de excizie pentru a-și tăia ADN-ul înapoi pentru a intra într-un ciclu litic. Fagii în mod obligatoriu litici au în general mecanisme mai extinse de închidere a gazdei, implicând adesea nucleaze și factori de transcripție, precum și o varietate de proteine mici fabricate sub controlul unor promotori puternici foarte devreme în infecție pentru a redirecționa metabolismul celular; T4, de exemplu, codifică cel puțin 50 de astfel de proteine.

p INTERACȚIUNI FAGICE ÎN CORP

Un număr de experimente timpurii care implică injectarea de fagi la animale au dus la credința larg răspândită că terapia cu fagi nu ar putea avea succes, deoarece fagii au fost curățați prea repede de sistemul imunitar. Experimentele timpurii la iepuri, șobolani și șoareci au arătat dispariția rapidă a fagilor din sânge și organe, dar supraviețuirea pe termen lung în splină.24,25 Totuși, aceste experimente au fost făcute în absența bacteriilor gazdă în care fagul s-ar putea multiplica și au fost efectuate prin modul nenatural de injectare intravenoasă, expunând aproape imediat sistemul refagiculos. Multe studii ulterioare au arătat clar că fagii sunt văzuți în sistemul circulator al mamiferelor pentru perioade prelungite când intră în el dintr-un fel de rezervor în alte țesuturi, iar gazda se

confruntă cu infecția cu o bacterie în care se pot replica - exact genul de situație văzută în terapia cu fagi așa cum se practică în prezent.

Acest model este deosebit de clar în cercetările publicate în 1943 de renumitul bacteriolog de la Harvard Rene Dubos26 (Figura 112-5). Dubos și colab.26 au injectat șoareci intracerebral cu o doză dintr-o tulpină netedă de Shigella dysenteriae care a fost suficientă pentru a ucide mai mult de 95% dintre șoareci în 2 până la 5 zile și i-au tratat cu injectarea intraperitoneală a unui amestec de fagi care au fost izolate din apele reziduale din New York City, crescute în aceleași bacterii și purificate numai prin filtrare sterilă. Fără tratament sau atunci când au fost tratați cu filtrate de culturi bacteriene sau cu fagi uciși la căldură, doar 3 din 84 de șoareci (3,6%) au supraviețuit; în contrast, 46 din 64 (72%) dintre șoarecii cărora li sa administrat 107 până la 109 fagi au supraviețuit. Studiile farmacocinetice pe șoareci au arătat că atunci când fagii au fost administrați șoarecilor neinfectați, aceștia au apărut în fluxul sanguin aproape imediat, dar nivelurile au început să scadă în câteva ore și foarte puțini au fost observați în creier, așa cum se arată în Figura 112-5. Cu toate acestea, la animalele infectate, nivelurile creierului de fagi viabile adecvate acelor bacterii au depășit cu mult nivelurile din sânge; în jur de 107 până la 109 fagi/g au fost adesea observate între 8 și 114 ore după administrare, nivelul scăzând între 75 și 138 ore după adăugarea fagilor. După primele 18 ore, nivelurile din sânge au fost mult mai mici decât nivelurile din creier, dar fagii erau încă prezenți în sânge la 104 până la 105 fagi/mL la acele animale la care nivelul creierului era încă ridicat.

Experimentele la fel de bine controlate efectuate de Henry Morton și Enrique Perez-Otero între 1943 și 1945 la Universitatea din Pennsylvania le-au susținut pe cele ale lui Dubos și colab.26 și au arătat în continuare lipsa oricărei protecții atunci când au fost utilizați fagi cu specificități nepotrivite ale gazdei. Aceste rezultate au stabilit în mod clar că (1) fagii înșiși au fost responsabili, nu ceva din lizat care doar a stimulat mecanismele imunitare normale; (2) fagii ar putea găsi și multiplica rapid în focarele de infecție oriunde în corp, inclusiv traversarea barierei hemato-encefalice; și (3) fagii puteau fi menținuți în circulație atâta timp cât a existat un rezervor privilegiat de infecție în care fagii erau în mod continuu produși. O analiză finală autorizată de Consiliul pentru Farmacie și Chimie a discutat avantajele majore ale fagilor, cum ar fi capacitatea lor de a se replica în zonele cu probleme și de a trata infecțiile localizate care sunt relativ inaccesibile prin sistemul circulator și faptul că specificitatea lor ridicată a ajutat foarte mult la reducerea problemelor ulterioare de rezistență. nu a oferit nicio dovadă nici pro sau împotriva promisiunii fagilor ca antibiotice; prin urmare, concluziile negative ale recenziilor anterioare ale Asociației Medicale Americane nu au fost nici neașteptate și nici foarte relevante pentru potențialul de succes eventual.

Contextul acestor studii oferă perspective lămuritoare asupra cursului istoric al terapiei cu fagi în Statele Unite.28 În 1942, atât The Lancet, cât și British Medical Journal au publicat editoriale despre utilizarea aparent de succes a fagilor antidizenteriei de către armata sovietică în Orientul Mijlociu și Îndepărtat. Până în noiembrie 1942, Comitetul pentru Cercetare Medicală a Consiliului Național de Cercetare din SUA a început să susțină

posibilitățile de cercetare oferite de fagii anti-dizentarii pentru a face față acestui flagel perpetuu al armatelor (inclusiv studiile anterioare) în laboratoarele de bacteriologie de top din SUA, care nu au lucrat cu fagi, cerându-le inițial să păstreze rezultatele secrete. Această lucrare promițătoare s-a încheiat în 1944, când sfârșitul celui de-al Doilea Război Mondial a făcut penicilina disponibilă în general. Secretul militar, sfârșitul finanțării de urgență a războiului, creșterea rapidă a disponibilității antibioticelor și statutul lor cu spectru larg de „medic minune" și succesul lui Max Delbruck de a convinge comunitatea fagilor să-și schimbe atenția asupra cercetării moleculare de bază care implică câteva sisteme model, toate au contribuit la faptul că aceste rezultate interesante și de succes au fost puține din SUA. Deși rezultatele au fost publicate în reviste importante, puțini oameni chiar știau despre ele sau despre aplicațiile umane în curs de desfășurare de mare succes, până când au fost redescoperite recent de Thomas Hausler.2

Penicilina funcționează numai împotriva bacteriilor gram-pozitive, deci nu poate trata febra tifoidă, iar eforturile fagice precoce împotriva tifoidei au avut un succes foarte mixt. S-a descoperit apoi că tulpinile patogene majore de Salmonella typhi poartă toate un antigen anume, numit Vi (pentru „virulență"). În 1936, o pereche de canadieni au identificat un număr de fagi specifici împotriva antigenului Vi; aceștia sunt încă folosiți ca „fagi de tipare" în identificarea rapidă și urmărirea focarelor. La sfârșitul anilor 1930 și începutul anilor 1940, medicii de la Spitalul Județean din Los Angeles au folosit tratamente cu fagi pentru a ajuta la tratarea focarelor grave repetate de tifoidă care ucideau unul din cinci dintre cei afectați.29 Walter Ward a testat fagii specifici Vi împotriva tifosului de șoarece și a constatat că rata deceselor a scăzut la 929% la controlul acestor fagi. folosit pentru a trata pacienții cu tifoidă, doar 3 din 56 de pacienți tratați au murit în comparație cu mortalitatea de 20% pentru celelalte tratamente disponibile la momentul respectiv.30 Cel mai impresionant, acest studiu a raportat că pacienții care au primit terapie cu fagi s-au schimbat rapid de la a fi în mare comat la plin de vigoare, cu apetit reînnoit, în 24 până la 48 de ore. În 1948 până în 1949, lângă Montreal, Desranleau a tratat aproape 100 de pacienți cu dizenterie, dându-le un cocktail de șase fagi diferiți Vi-specifici, iar rata de deces a scăzut de la 20% la 2%. studii clinice pe fagi în emisfera vestică.

Specificitatea ridicată a fagilor joacă încă un rol puternic în seturile de tipizare a fagilor utilizate pentru detectarea și urmărirea tulpinilor problematice ale unor astfel de bacterii precum Shigella, Salmonella și E. coli, dar terapia cu fagi în sine abia începe să-și revină.

P APLICAȚIE CLINICĂ

Înțelegerea tot mai mare a biologiei fagilor are potențialul de a facilita o gândire mai rațională despre procesul terapeutic și selecția fagilor terapeutici. Cu toate acestea, a existat, în general, o interacțiune redusă între cei care foloseau atât de eficient fagii ca instrumente pentru a înțelege biologia moleculară și cei care lucrează la ecologia fagilor și aplicațiile terapeutice. Mulți din acest din urmă grup au fost stimulați de îngrijorarea cu privire la incidența în creștere a infecțiilor nosocomiale și a rezistenței bacteriilor împotriva majorității sau tuturor antibioticelor cunoscute, precum și de faptul că fagii sunt mult mai eficienți decât antibioticele în zonele corpului în care circulația este slabă și nu perturbă

flora normală. Acest sentiment puternic al importanței potențiale a fagilor a fost observat în special în Polonia, Franța, Elveția și fosta Uniune Sovietică, unde utilizarea fagilor terapeutici nu s-a stins niciodată și unde au existat cercetări și experiență clinică în curs. În Franța, dr. Jean-Francois Vieu a condus eforturile terapeutice de fagi până la pensionarea sa în urmă cu 15 ani. A lucrat în Service des Enterobacteries al Institutului Pasteur din Paris și, de exemplu, a pregătit fagii Pseudomonas de la caz la caz pentru pacienți. Experiența sa de acolo este discutată în două articole.31,32 În Vevey, Elveția, mica firmă farmaceutică Saphal a fabricat „Coliphagine", „Intestiphagine", „Pyophagine" și „Staphagine" în forme potabile și injectabile, unguente și spray-uri în anii 1960.28 Proprietarul, Harrmann, a fost încurajat de bătrânul colegul lui Paul Glaus. Hauduroy, care devenise profesor de microbiologie la Universitatea din Lausanne în timpul celui de-al doilea război mondial. Aceste preparate fagice au fost aprobate oficial și au fost plătite de asigurări.

Terapia cu fagi a fost utilizată pe scară largă în multe părți ale Europei de Est ca parte obișnuită a practicii clinice, iar companiile din Rusia produc acum fagi în acest scop. Cu toate acestea, cea mai mare parte a cercetării și cea mai mare parte a pregătirii fagilor au intrat sub conducerea unor centre cheie din Tbilisi, Georgia și Wroclaw, Polonia. În ambele cazuri, interacțiunile strânse dintre oamenii de știință și medici au jucat un rol important în gradul ridicat de succes obținut, la fel cum a fost cazul lucrărilor timpurii ale lui d'Herelle.

Cercetări clinice la Institutul de Imunologie și Medicină Experimentală, Academia Poloneză de Științe

Unele dintre cele mai detaliate publicații care documentează terapia cu fagi sunt de la grupul condus de Stefan Slopek, un director de lungă durată al Institutului de Imunologie și Medicină Experimentală din Wroclaw, precum și succesorii săi de acolo. Seria inițială de lucrări a lui Slopek a descris munca finalizată în 1981-1986 cu 550 de pacienți în 10 centre medicale poloneze. Boli pulmonare. În 518 cazuri, utilizarea fagilor a urmat tratament nereușit cu toate metodele disponibile, inclusiv antibiotice. Categoriile majore de infecții au inclus fistule și abcese supurative persistente, septicemie, infecții supurative ale tractului respirator, pneumonie și peritonită purulentă. Într-un articol de rezumat final, rezultatele au fost analizate cu atenție cu privire la factori precum natura și severitatea infecției și monoinfectia versus infecția cu bacterii multiple.35 Ratele de succes au variat de la 75% la 100% (92% în total), măsurate prin îmbunătățirea marcată a condiției fizice relevante, vindecarea rănilor și dispariția bacteriilor titrabile; 84% dintre subiecți au demonstrat eliminarea completă a procesului supurat și vindecarea rănilor locale. Bebelușii și copiii s-au descurcat deosebit de bine. Deloc surprinzător, cele mai slabe rezultate au avut loc la pacienții vârstnici și la cei aflați în stadiile finale ale bolilor grave prelungite.

Fagii individuali foarte virulenți adecvați au fost selectați din colecția lor extinsă. Numai în primul studiu au fost testați 259 de fagi diferiți (116 pentru Staphylococcus, 42 pentru Klebsiella, 11 pentru Proteus, 39 pentru Escherichia, 30 pentru Shigella, 20 pentru Pseudomonas și 1 pentru Salmonella); 40% dintre ele au fost selectate pentru a fi utilizate direct pentru terapie. Toate tratamentele au fost efectuate în modul de cercetare, cu fagul preparat la institut prin metode standard și testat pentru sterilitate. Tratamentul a implicat,

în general, 10 ml de lizat de fagi steril administrați pe cale orală cu jumătate de oră înainte de fiecare masă, cu sucuri gastrice neutralizate prin ingerarea de apă Vichy (de bază), bicarbonat de sodiu sau gelatină. În plus, compresele îmbibate cu fagi au fost, în general, aplicate de trei ori pe zi, acolo unde a fost dictată de infecția localizată. Tratamentul a durat 1,5 până la 14 săptămâni (în medie, 5,3 săptămâni). Pentru problemele intestinale, tratamentul scurt a fost suficient, în timp ce utilizarea pe termen lung a fost necesară pentru probleme precum pneumonia cu fistulă pleurală și artrita piogenă. Nivelurile bacteriene și sensibilitatea fagilor au fost monitorizate continuu, iar fagii au fost modificați dacă bacteriile și-au pierdut sensibilitatea. În general, terapia a fost continuată timp de 2 săptămâni după ultimul rezultat pozitiv al testului pentru bacterii. Au fost observate puține efecte secundare; cele care au fost văzute păreau a fi direct asociate cu procesul terapeutic.33

Au fost utilizate cu succes diverse metode de administrare, inclusiv orală, aerosoli și perfuzie, fie pe cale rectală, fie în plăgi chirurgicale. Administrarea intravenoasă nu a fost recomandată de teama unui posibil șoc toxic de la resturile bacteriene din lizate.33 Cu toate acestea, era clar că fagii au pătruns ușor în organism din tractul digestiv și s-au înmulțit intern oriunde erau prezente bacterii adecvate, măsurat prin prezența lor în sânge și urină, precum și prin efectele terapeutice.36 sisteme.37-40

Note detaliate au fost păstrate pe tot parcursul fiecărui pacient. Terapeutul evaluator final a completat, de asemenea, un formular de anchetă special care a fost trimis echipei de cercetare a Academiei Polone de Științe împreună cu note. Centrul de calculatoare de la Universitatea Tehnică din Wroclaw a efectuat analize ample ale datelor. Acești cercetători au folosit categoriile stabilite în Clasificarea Internațională a Bolilor a Organizației Mondiale a Sănătății (1977) în evaluarea rezultatelor. Ei au analizat, de asemenea, efectele vârstei, severitatea stării inițiale, tipul (tipurile) de bacterii implicate, durata tratamentului și alte tratamente concomitente. După pensionarea lui Slopek, dr. Beatta Weber-Dabrowska a continuat cu munca de tratament, publicând un rezumat în engleză al rezultatelor pentru următorii 16 pacienți.41 În 1998, imunologul A. Gorski a preluat funcția de director al Institutului și a reînviat un accent puternic pe munca fagică, cu accent deosebit pe consecințele imunologice ale tratamentului imunfagic. Acești cercetători lucrează, de asemenea, acum cu grupul de fagi de bază al Dr. M. Lobocka din Varșovia pentru a secvența și a caracteriza în continuare fagii cheie - un pas important în a le pune în cele din urmă la dispoziție lumii exterioare.

Cercetări clinice la Institutul de Bacteriofagi, Tbilisi

Eforturi deosebit de extinse pentru terapia cu fagi au fost efectuate de-a lungul mai multor decenii de oamenii de știință de la Institutul Bacteriofagi din Tbilisi, Georgia, lucrând îndeaproape cu medicii locali. Terapia cu fagi este o componentă acceptată a standardului general de îngrijire în Georgia, utilizată pe scară largă în spitalele pediatrice, pentru arsuri și chirurgicale. Pregătirea fagilor a fost efectuată la o scară enormă înainte de destrămarea Uniunii Sovietice, angajând 700 de oameni în fabrică și alte câteva sute în brațul de cercetare al Institutului, făcând 2 tone de produse fagice săptămânal pentru a fi expediate în

toată fosta Uniune Sovietică. Acestea erau disponibile atât la ghișeu, cât și prin intermediul medicilor; 80% au mers la armată pentru infecții cu răni și arsuri și pentru prevenirea epidemilor gastrointestinale debilitante. În spitale, acestea au fost folosite pentru a trata atât infecțiile primare, cât și cele nosocomiale, singure sau în combinație cu alte antimicrobiene. Programul Centrelor Internaționale de Știință și Tehnologie, înființat în comun de Statele Unite, Europa și Japonia pentru a oferi oportunități constructive oamenilor de știință care au lucrat anterior cu proiecte militare sovietice, este acum unul dintre cei mai puternici susținători ai cercetării de bază și aplicate în acest domeniu la Tbilisi.

De la înființarea Institutului Bacteriophage, partea industrială a fost condusă pe o bază de auto-susținere, în timp ce ramura sa științifică a fost susținută de guvern. Institutul a efectuat studiile ample necesare pentru aprobarea de către Ministerul Sănătății de la Moscova pentru fiecare tulpină nouă, cocktail terapeutic și mijloace de livrare. Acest studiu atent al intervalului gazdei, spectrului litic, rezistența încrucișată și alte proprietăți fundamentale ale fagilor utilizați a fost un factor major în succesele raportate ale lucrării lor de terapie cu fagi, la fel ca și metodele lor de selectare a fagilor extrem de virulenți dintre mulți disponibili împotriva oricărei gazde date. Acolo unde a fost necesar, au fost preparate cocktailuri noi cu game mai largi de gazde. Profunzimea și amploarea muncii implicate sunt impresionante. De exemplu, în anii 1983 până în 1985, Laboratorul de Morfologie și Biologie a Bacteriofagilor al Institutului a efectuat studii de creștere, caracteristici biochimice și sensibilitatea fagilor pe 2038 tulpini de Staphylococcus, 1128 de Streptococcus, 328 de Proteus, 373 de clinici, Clostridium și Aeruginosa din spitale. orașe din fosta Uniune Sovietică. Au fost izolate noi tulpini de fagi cu acțiune mai largă și au fost incluse într-o reformulare a preparatului lor de piofagi utilizat pe scară largă. S-a lucrat mult în elaborarea documentației pentru aprobarea de către Ministerul Sănătății a sistemelor noi de livrare specializate, cum ar fi un spray pentru utilizare în infecțiile tractului respirator, în tratarea zonei de incizie înainte de operație și în igienizarea zonelor cu probleme ale spitalelor. De asemenea, a fost dezvoltată o pilulă cu acoperire enterică, folosind tulpini de fagi care ar putea supraviețui procesului de uscare și a reprezentat cea mai mare parte a transporturilor către alte părți ale fostei Uniuni Sovietice. Multă muncă s-a concentrat pe combaterea infecțiilor nosocomiale, în care organismele multirezistente au devenit o problemă deosebit de letală. Un produs nou interesant a fost licențiat în 2000 de către Ministerul Sănătății din Georgia. PhagoBioDerm este un compozit polimer biodegradabil, netoxic, care permite eliberarea susținută a cocktail-ului Pyophage de fagi.42,43 Un studiu asupra PhagoBioDerm a implicat 107 pacienți cu ulcere care nu au răspuns la terapia convențională - antibiotice sistemice, unguente care conțin antibiotice și diverși agenți de protecție vasculară și flebotonice. Ulcerele au fost tratate cu PhagoBio-Derm singur sau în combinație cu alte intervenții în cursul anilor 1999 și 2000. Rănile sau ulcerele s-au vindecat complet la 70% din cei 96 de pacienți pentru care au existat date de urmărire. În cele 22 de cazuri pentru care au fost disponibile analize microbiologice complete, vindecarea a fost asociată cu eliminarea concomitentă sau reducerea foarte marcată a bacteriilor patogene din ulcere. O versiune nou formulată a PhagoBioDerm ar trebui să fie în curând pe piață; este mult mai puțin costisitor de produs și are alte avantaje.

Infecții cu Staphylococcus Aureus, indiferent dacă sunt sau nu rezistente la meticilină

S. Aureus rezistent la meticilină (MRSA) este o preocupare deosebită, având în vedere susceptibilitatea sa redusă la tratamentul cu antibiotice, prevalența largă în infecțiile dobândite în spital și în comunitate și consecințele potențial letale și în alt mod grave. Acești agenți patogeni sunt vizați de anti-S. aureus a preparatelor fagice, cum ar fi Pyophage (care includ fagi anti-stafilococi potenti din familia K de fagi Sb 1-stafilococi cu spectru larg; Kutter EM, rezultate nepublicate). Aici ca și în altă parte, nu există rezistență încrucișată între fagi și antibiotice. Mai mult, a fost observată o dezvoltare foarte mică a rezistenței la această familie de fagi, presupunând că receptorul primar încă neidentificat este o moleculă de importanță semnificativă pentru bacterii. Astfel, în ceea ce privește fagii, MRSA este pur și simplu o altă tulpină de stafilococ. Tratamentul MRSA folosind fagi poate fi realizat prin aplicare locală pentru infecții locale sau, dacă este necesar, cu mult mai multă prudență, dozare mai sistemică, cum ar fi intraperitoneal pentru infecțiile sistemice.44 Utilizarea tratamentului cu fagi pentru infecțiile locale, inclusiv în special cele datorate stafilococului, are distincția de a fi una dintre cele două strategii de terapie cu fagi care au fost convingătoare și de eficacitate. Raport Bayne-Jones în 1934,45'47 și o publicație sceptică de terapie cu fagi.48 Prima publicație de terapie cu fagi umane a raportat despre tratamentul infecțiilor cutanate cu S. aureus.6,49,50 Preparatele fagice pentru aplicare sistemică au fost dezvoltate la Institutul Eliava în anii 1980, inclusiv studii de siguranță pe voluntari fără efecte adverse la oameni. Fagii au fost deosebit de eficienți la sugari și la pacienții cu imunitatea deprimată și pentru perfuzie în uretră în cazurile de boală inflamatorie pelvină. Ulterior, preparatul a fost utilizat pentru a trata 653 de pacienți.6 Din punct de vedere istoric, au fost ridicate întrebări dacă eficacitatea aparentă documentată în aceste articole clasice s-a datorat faptului că fagul însuși dă naștere la liză bacteriană in situ. S-a sugerat că resturile din lizatul de fagi, care stimulează sistemul imunitar al gazdei, ar putea fi un factor major în clearance-ul bacterian.6 Vezi Sulakvelidze și Barrow51 și Kutter și colab.5 pentru discuții despre ceea ce este cunoscut sub numele de Staph Phage Lysate sau pur și simplu SPL, produs de Delmont Laboratories. Acest produs este comercializat ca vaccin veterinar care conferă rezistență la stafilococ prin stimularea imună de către produsele sale de liză bacteriană induse de fagii stafilococi, care este promovat ca ingredient activ principal. Conține, de asemenea, fagi viabili, adesea la aproximativ 108 unități formatoare de plăci (PFU)/ml (Kutter EM, date nepublicate; Kuhl SJ, date nepublicate), un nivel la fel de mare ca fagul total din Pyophage, determinat prin numărarea microscopică fluorescentă directă. 1994, acestea au fost limitate de FDA la utilizarea animalelor în așteptarea unor studii suplimentare de eficacitate umană, pentru care nu s-a găsit încă finanțare; nu au fost ridicate întrebări cu privire la siguranța lor.

Utilizarea fagilor pentru prevenirea infecțiilor cu stafilococ a fost atât propusă, cât și folosită. Fagii au fost folosiți pentru dezinfecție în Georgia pentru a igieniza sălile de operație și echipamentele medicale și pentru a preveni infecțiile nosocomiale.49 O abordare complementară propusă de compania Novolytics este utilizarea „o suspensie apoasă pentru a trata transportul nazal al SARM, reducând astfel în mod semnificativ incidența transmiterii SARM" (a se vedea și www.novolytics.co.uk/Mann.html, see'). O'Flaherty și

colab.51c au descris îndepărtarea S. aureus prin spălarea experimentală a mâinilor cu o soluție Ringers care conține fagi. S-au observat reduceri de aproximativ 100 de ori ale densităților bacteriene după spălare cu o soluție care conține 108 fagi/mL față de soluția de control fără fagi. Leszczynski și colab.51d au descris utilizarea terapiei cu fagi orale pentru țintirea MRSA la o asistentă care era purtătoare. Această persoană avea MRSA colonizat în tractul gastro-intestinal și, de asemenea, avea o infecție a tractului urinar. Rezultatul a fost eliminarea completă a SARM cultivabil. Într-o publicație anterioară, același grup a susținut că tratamentul MRSA folosind fagi ar putea fi preferabil din punct de vedere economic față de tratamentul MRSA cu antibiotice52; dimpotrivă, a se vedea discuția din Abdul-Hassan și colab.53 Jikia și colab.53a au descris tratamentul cu fagi al arsurilor prin radiații care infectează MRSA. Slopek et al35 au raportat 92,4% cazuri pozitive pentru tratamentul cu fagi a 550 de infecții cu etiologie unică și mixtă care implică S. aureus. Slopek și colab.34 au folosit în mod special tratamentul cu fagi pentru infecțiile stafilococice supurative, cu o rată „eficientă" de 93% raportată „pe baza istoricului cazului și a datelor conținute într-un chestionar special", folosind, de asemenea, acest tratament pentru diferite tipuri de infecții cu stafilococ la copii (95,5% rezultate pozitive pentru cei 90 de copii tratați).

Infecții ale tractului urogenital

Fagii au fost aplicați pentru a trata diferite infecții ale sistemelor urogenitale fie sistemic, prin injectare directă în vezică sau prin aplicare locală. Tratamentul fagic al infecțiilor tractului urogenital ar putea fi completat de protocoalele naturiste actuale care implică alcalinizarea urinei cu citrați și minerale. Eaton și Bayne-Jones45-47 în raportul lor din 1934 au fost convinși de utilizarea eficientă a terapiei cu fagi împotriva cistitei. Letwiewicz et al54 au descris aplicarea fagilor pe cale rectală pentru a ținti infecția cu Enterococcus faecalis a prostatei, cu succes substanțial în eliminarea bacteriilor țintă. În acest caz, s-a presupus că fagii sunt preluați prin peretele rectal. Letarov și colab.55 au remarcat că supozitoare cu fagi rectali sunt disponibile pe piața rusă. Slopek et al35 au raportat 92,9% rezultate pozitive pentru tratamentul cu fagi a 42 de „boli ale tractului genito-urinar". Cartea lui Chanishvili și Sharp56 are capitole despre „Fagoterapia în urologie" și „Fagoterapie în ginecologie". Ei sintetizează rezultatele acolo astfel: „În cazurile de cistita acută un efect terapeutic a fost observat în 4—5 ore de la prima administrare și a avut ca rezultat ameliorarea durerii, scăderea frecvenței urinare și normalizarea compoziției urinei. Recuperarea completă a fost obținută în 1-3 zile în toate cele 13 cazuri (100%), totuși tratamentul formelor cronice de cistită a avut mai puțin succes, s-a observat doar o îmbunătățire moderată."56 Sprijinit de un grant de 3 ani de la Centrele Internaționale de Știință și Tehnologie, Institutul Eliava a dezvoltat un nou cocktail de fagi, vizat în mod specific împotriva unui bazin mare de infecții urinare și bacterii cauzate de tractul urinar. La reuniunea Evergreen International Phage Biology Meeting din 2009, Alavidze a raportat despre producția sa și despre studiile preliminare de mare succes care au implicat peste 100 de pacienți. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, în stil occidental, care implică adăugarea acestui fag la tratamentul standard la una dintre clinicile majore din Tbilisi este în prezent în faza de planificare.56a

Infecții gastrointestinale

Încă de la început, infecțiile diareice acute au fost o parte majoră și de mare succes a practicii terapiei cu fagi, așa cum s-a discutat anterior în „Interacțiunile fagilor în organism", iar studiul clinic major în curs de desfășurare implică munca Nestle din Bangladesh pentru a reduce numărul deceselor cauzate de diareea infantilă (vezi „Introducere"). Cu toate acestea, majoritatea problemelor gastrointestinale, cum ar fi sindromul colonului iritabil, diverticulita și boala Crohn, pot implica infecții cronice pe termen lung și provocări ale sistemului imunitar. Deși nu există un corp de literatură pe care să se construiască din Tbilisi sau din Polonia cu privire la ultima aplicație, aceasta ar părea a fi o zonă care merită explorată.

Infecții ale tractului respirator

Infecțiile respiratorii pot fi diferențiate în numeroase tipuri; cu toate acestea, terapia cu fagi este limitată ca eficacitate la cei cu etiologie bacteriană. Weber-Dabrowska et al57 au raportat tratamentul cu succes al pneumoniei la șase pacienți cu cancer. În mod similar, Slopek și colab.58 au raportat 86,7% rezultate pozitive pentru tratamentul cu fagi în 180 de „boli ale sistemului respirator" (vezi, de asemenea, Slopek și colab.33). Recent au fost publicate primele studii de caz ale fagilor utilizați pentru tratarea persoanelor pentru infecții cronice cu 5. aureus și P aeruginosa din Tbilisi; aceste studii au folosit Pyophage și un fag 5. aureus complet secvențial eliberat de nebulizatoare standard pentru fibroză chistică.59,60 Ultimul studiu a inclus o descriere detaliată a tratamentului cu succes al infecției cu P. aeruginosa în plămânii unui pacient de 7 ani (folosind Pyophage) împreună cu tratamentul unui pacient cu 5.1 aureus co-infecțios. Compania cunoscută anterior sub numele de Biocontrol a raportat un interes în extinderea eforturilor sale de terapie cu fagi anti-Pseudomonas pentru a include tratamentul copiilor cu fibroză chistică. Tratamentele cu fagi ale infecțiilor pulmonare pot fi, totuși, utilizate în mod eficient, cel puțin în anumite circumstanțe din circulația sistemică, așa cum au arătat modelele animale.63

Infecții ale urechii

Otita externă cronică, cunoscută mai puțin formal ca urechea înotătorului, este adesea cauzată de o infecție a urechii cu P. aeruginosa care rezistă tratamentului cu antibiotice. Otita medie este adesea cauzată de 5treptococcus pneumoniae și este cauza principală a vizitelor la medic de la copii. Compania, Biocontrol (achizitionata recent de Targeted Genetics din Seattle pentru a forma o noua companie mixta, AmpliPhi Biosciences) a dezvoltat anti-P. fagii aeruginosa care vizează otita externă, după ce au publicat studii similare pe câini.64,65 În 2009, au publicat rezultatele studiului lor dublu-orb de fază 1/2a (siguranță și eficacitate în număr mic) la pacienții umani cu această afecțiune. S-au observat cohorta tratată cu fagi, dar nu și martorii fagi-negativi. Nu au fost observate efecte secundare. Eradicarea bacteriană completă nu a fost observată, dar amploarea succesului a fost deosebit de notabilă având în vedere că a fost administrată doar o singură doză de fag. Weber-Dabrowska și colab.57 au raportat, de asemenea, succesul terapiei cu fagi în otita

medie purulentă tratată, iar Slopek și colab.58 au raportat rezultate pozitive de 93,8% pentru tratamentul cu fagi a 16 cazuri de conjunctivită, blefaroconjunctivită și otită medie.

P TOXICOLOGIE

Din punct de vedere clinic, toate indicațiile sunt că fagii sunt foarte siguri. Această caracteristică nu este surprinzătoare, având în vedere că oamenii sunt expuși la fagi încă de la naștere. Bergh et al67 au raportat că apa nepoluată conține aproximativ 108 fagi/mL. Fagii se găsesc în mod normal în tractul gastro-intestinal, piele, urină și gură, unde sunt găzduiți în salivă și placa dentară.68-70 S-a dovedit, de asemenea, a fi contaminanți neintenționați ai serurilor și, prin urmare, ai vaccinurilor disponibile comercial,71-74 cărora li s-a acordat dispensa pentru a fi vândute în ciuda acestei descoperiri, din cauza consensului general că fagii sunt siguri pentru fagii umani.

Au fost necesare teste preclinice pe animale extinse pentru aprobarea noilor formulări de fagi în fosta Uniune Sovietică, dar puține dintre aceste studii au fost publicate. De exemplu, Bogovazova et al75,76 au evaluat siguranța și eficacitatea fagilor Klebsiella produși de compania rusă Immunopreparat. Studiile farmacocinetice și toxicologice folosind administrarea intramusculară, intraperitoneală sau intravenoasă de fagi au fost efectuate la șoareci și cobai. Cercetătorii nu au găsit semne de toxicitate acută sau modificări histologice, chiar și folosind o doză de 3500 de ori mai mare decât doza umană proiectată. Apoi au evaluat siguranța și eficacitatea fagilor în tratarea a 109 pacienți. Preparatul de fagi a fost raportat a fi netoxic pentru oameni și a fi eficient în tratarea infecțiilor cu Klebsiella, așa cum se manifestă prin îmbunătățiri clinice marcate și clearance-ul bacterian la pacienții tratați cu fagi.

Ocazional, efecte secundare ușoare, cum ar fi durerea hepatică și febra raportate în primele zile ale terapiei cu fagi occidentale, pot fi cauzate de subprodușii bacterieni din preparatele utilizate intravenos.77-79 Preocupată de această posibilitate, grupul polonez nu își administrează fagii intravenos. Același lucru este valabil pentru aproape toată munca terapeutică desfășurată în Tbilisi și poate ajută la explicarea lipsei aproape totale a problemelor semnificative în ambele locuri; experiența lor de mulți ani, atenția atentă la detalii și infrastructura de susținere sunt, probabil, factori importanți. Deoarece fagii intră cu ușurință în fluxul sanguin după perfuzia în sau în apropierea rănilor și a altor locuri de infecție localizată și călătoresc la locurile de infecție în tot corpul80, în general, nu pare să existe niciun motiv pentru a fi supuși riscurilor suplimentare ale administrării intravenoase.

Interacțiuni medicamentoase

Nu au fost raportate nicăieri efecte negative asupra eficacității sau siguranței altor medicamente ca urmare a administrării fagilor. Nu au fost efectuate studii sistematice în acest sens, dar fagii sunt atât de specifici în acțiunile lor încât este greu de determinat unde ar putea apărea astfel de interacțiuni. În schimb, cel puțin unele antibiotice pot interfera cu tratamentul cu fagi a infecțiilor localizate prin distrugerea celei mai accesibile bacterii în care fagii trebuie să se înmulțească pe măsură ce își fac drumul mai adânc în leziune;

aceasta ar fi o problemă specială în cazurile în care fagii încă se pot atașa și infecta, dar nu își pot finaliza ciclul de replicare. Medicii georgieni cred, în general, că antibioticele nu ar trebui niciodată utilizate local pentru răni și infecții adânc înrădăcinate, deoarece scăderea concentrației de antibiotice sub suprafață oferă o selecție puternică pentru rezistența la antibiotice; această problemă nu apare la fagi.

P STRATEGIA DE DOZARE

Cocktailurile fage pot fi concepute în două moduri distincte. Stilul major utilizat în prezent în Georgia, Rusia și Polonia, denumit tratament activ, utilizează o concentrație „scăzută" de fagi, astfel încât să se bazeze pe replicarea fagilor in situ pentru a obține o concentrație relevantă din punct de vedere terapeutic de fagi. Titrurile fagilor individuali sunt în mod obișnuit de aproximativ 106 până la 107 PFU/ml și, în general, se utilizează 5 până la 10 ml per doză. Această abordare este preferată în special atunci când antibioticele eșuează din cauza circulației proaste sau a inaccesibilității chirurgicale. Celălalt stil, tratamentul pasiv, ignoră natura de auto-replicare a fagilor în favoarea unei strategii de dozare mai convenționale, în care zona infectată este direct accesibilă și se aplică un număr suficient de particule pentru a trata infecția într-o singură doză.81

p CONCLUZIE

Fagii au multe avantaje potențiale:

Se autoreplică dar și se autolimitează, deoarece se înmulțesc doar în prezența bacteriilor sensibile.

Ele pot fi direcționate mult mai specific decât majoritatea antibioticelor către bacteriile problematice, cauzând mult mai puțin dezechilibrul bacterian sau „disbioza" care sunt probleme majore cu antibioticele, ducând adesea la infecții secundare grave care implică bacterii relativ rezistente care pot crește timpul de spitalizare, cheltuielile și mortalitatea (vezi capitolele 10 și 27). Problemele care rezultă sunt Pseudomonadele, care sunt deosebit de dificil de tratat, și Clostridium difficile, cauza diareei grave și a colitei membranoase.82

Fagii pot fi adesea direcționați către receptorii de pe suprafața bacteriană care sunt implicați în patogeneză, astfel încât orice mutanți rezistenți sunt mai puțin problematici.

Nu au fost raportate efecte secundare grave pentru terapia cu fagi.

Terapia cu fagi ar putea fi deosebit de utilă pentru persoanele cu alergii la antibiotice.

Fagii selectați în mod corespunzător pot fi utilizați cu ușurință profilactic pentru a ajuta la prevenirea bolilor bacteriene în timpul expunerii sau pentru a igieniza spitalele și pentru a ajuta la protejarea împotriva infecțiilor dobândite în spital (nozocomiale).

În special pentru aplicații externe, fagii pot fi pregătiți destul de ieftin și local, facilitând aplicațiile lor potențiale la populațiile defavorizate.

Fagii pot fi utilizați fie independent, fie împreună cu alte antibiotice pentru a ajuta la reducerea dezvoltării rezistenței bacteriene.

A sosit momentul să privim cu mai multă atenție potențialul terapiei cu fago pentru practica viitoare, atât prin sprijinirea fermă a noilor cercetări, cât și prin examinarea cercetărilor deja disponibile, cum ar fi cercetarea foarte interesantă asupra fagului antitifoid uman, efectuată în această țară în anii 1940,30, precum și lucrările anterioare extinse în Franța, Statele Unite, Georgia și Rusia., Polonia,5,.

Cu posibilitățile enorme și costurile în scădere ale analizei genomice, acum este posibil să se efectueze secvențierea genomică a fagilor incluși în cocktail-uri pentru a afla mai multe despre familiile de fagi implicate și pentru a exclude fagii din familiile temperate, deoarece este posibil să poarte sau să dobândească gene legate de patogenitate sau producția de toxine. Aceasta este acum procedura standard pentru fagii terapeutici care se dezvoltă în Occident. Astfel de tehnici moderne încep să fie aplicate unora dintre preparatele fagilor georgiene cu ajutorul granturilor din partea Centrelor Internaționale de Știință și Tehnologie și a programelor Fundației pentru Cercetare și Dezvoltare Civilă, ambele fiind înființate pentru a sprijini aplicațiile civile ale științei finanțate anterior de armata sovietică. Acesta este un pas important în luarea în considerare a importului unor astfel de fagi pentru uz local în lumea occidentală.

Deși pare prematură introducerea pe scară largă a preparatelor fagice injectabile în Occident fără cercetări suplimentare extinse, utilizarea lor implementată cu atenție în aplicații externe și pentru o varietate de scopuri agricole ar putea contribui la reducerea apariției tulpinilor rezistente la antibiotice și la rezolvarea problemelor pe care le rezolvăm cu greu astăzi. Mai mult, utilizarea cu compasiune a fagilor adecvați pare justificată în cazurile în care bacteriile rezistente la toate antibioticele disponibile provoacă boli care pun viața în pericol. Fagii sunt utili în special în tratarea infecțiilor nosocomiale recalcitrante, în care un număr mare de persoane deosebit de vulnerabile sunt expuse la aceleași tulpini de bacterii într-un spital închis. În aceste cazuri, în special, mediul, precum și pacienții pot fi tratați eficient cu preparate fagice.

p MULȚUMIRI

Mulțumiri speciale Dr. Liana Gachechiladze, Amiran Meipariani, Guram Gvasalia, Ramaz Katsarava, Mzia Kutateladze, Rezo Adamia, Teona Danelia, Naomi Hoyle și colegii lor din Tbilisi, precum și Beatei Weber-Dabrowski și Andre Gorski din Wroclaw pentru ospitalitatea lor, munca asiduă la fagoterapie și eforturile depuse prin munca amplă de terapie a fagilor și eforturile depuse prin anii de terapie aprofundată Acolo. De asemenea, ne exprimăm mulțumirile numeroșilor biologi fagi și personalului medical care lucrează acum pentru a aduce terapia cu fagi înapoi în lumea occidentală, în special lui Harald Brussow.

„Ziua Mondială a Sănătății – 7 aprilie 2011, Rezistența bacteriană: nicio acțiune astăzi, nici un tratament mâine.” www.who.int/world-health-day/2011/en. Accesat 19.09.2011.

Hausler T. Virusuri vs. Superbacterii: O soluție la criza antibioticelor. New York: Macmillan; 2006.

Kutter E. Terapia cu bacteriofagi: trecut și prezent. În: Schaechter M, ed. Enciclopedia de microbiologie. New York: Elsevier; 2009:258-266.

Abedon S, Kuhl S, Blasdel B, et al. Tratamentul fagic al infecțiilor umane. Bacteriofag. 2011;1:66-85.

Kutter E, De Vos D, Gvasalia G, et al. Terapia fagică în practica clinică: tratamentul infecțiilor umane. Curr Pharm Biotechnol. 2010;11:69-86.

Sulakvelidze A, Kutter E. Terapia cu bacteriofagi la om. În: Kutter E, Sulakvelidze A, eds. Bacteriofagi: biologie și aplicații. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2005:381-436.

Brussow H. Terapia fagică: perspectiva occidentală. În: Mc Grath S, van Sinderen D, eds. Bacteriofag: genetică și microbiologie. Norfolk, Marea Britanie: Caister Academic Press; 2007:159-192.

Gorski A, Borysowski J, Miedzybrodzki R, et al. Bacteriofagii în medicină. În: McGrath S, van Sinderen D, eds. Bacteriofag: genetică și microbiologie. Norfolk, Marea Britanie: Caister Academic Press; 2007:125-158.

Harper DR, Kutter E. Bacteriofage: utilizare terapeutică. În: Encyclopedia of Life Sciences. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Ltd.; 2009:1-724.

Gorski A, Miedzybrodzki R, Borysowski J, et al. Terapia cu bacteriofagi pentru tratamentul infecțiilor. Curr Opin Investig Drugs. 2009;10:766-774.

Alisky J, Iczkonski K, Rapoport A, et al. Bacteriofagul arată promițător ca agenți antimicrobieni. J Infecție. 1998;36:5-13.

Sulakvelidze A, Alavidze A, Morris J. Bacteriophage therapy. Agenți antimicrobieni Chemother. 2001;45:649-659.

WC de veri. Felix d'Herelle și Originile Biologiei Moleculare. New Haven, CT: Yale University Press; 1999.

Kutter E, Sulakvelidze A. Bacteriofagi: Biologie și Aplicații. Boca Raton, FL: CRC Press; 2004.

Tratament antibacterian împotriva diareei în soluție de rehidratare orală. http://www. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00937274. Accesat la 04.03.2012.

Chibani-Chennoufi S, Sidoti J, Bruttin A, et al. Izolarea bacteriofagelor de tip T4 din scaunul pacienților cu diaree pediatrică din Bangladesh. J Bacteriol. 2004;186:8287-8294.

Bruttin A, Brussow H. Voluntari umani care primesc Escherichia coli fagul T4 pe cale orală: un test de siguranță al terapiei cu fagi. Agenți antimicrobieni Chemother. 2005;49:2874-2878.

D'Herelle F. Bacteriofagul: rolul său în imunitate. Smith GH (trans) Baltimore: Williams & Wilkins; 1922.

Bruynoghe R, Maisin J. Essais de therapeu- tique au moyen du bacteriophage du staphylocoque. CR Soc Biol. 1921;85:1120-1121.

Eliava G. Bakteriofagi fenomenvyz dorovieniya. Tbilisi, Georgia: Publicațiile Universității Naționale din Tbilis; 1935.

WC de veri. Terapia cu bacteriofagi. Ann Rev Microbiol. 2001;55:437-451.

21a. Straub ME, Appelbaum M. Studii asupra produselor bacteriofage comerciale. JAMA. 1933;100:110-113.

Ruska H. Die sichtbarmachung der bakteriophagen lyse im ubermikroskop. Naturwissenschaften. 1940;28:45.

Pfankuch E, Kausche G, Isolierung U. Uebermikroskopische abbildung eines bakteriophagen. Naturwissenschaften. 1940;28:46.

Appelmans R. Le bacteriophage dans l'organisme. CR Seances Soc Biol Fil. 1921;85:722-724.

Evans AC. Inactivarea bacteriofagului antistreptococ de către fluidele animale. Rapoarte de sănătate publică. 1933;48:411-46. Citat în Merril C, S Adhya S. Phage therapy. În: Calendar R, ed. Bacteriofagii.

a 2-a ed. Oxford: Oxford University Press; 2006:725-741, ipress.

Dubos RJ, Straus JH, Pierce C. Multiplicarea bacteriofagelor in vivo și efectele sale protectoare împotriva unei infecții experimentale cu Ishigella dysenteriae. J Exp Med. 1943;78:161-168.

Morton HE, Engely FB. Bacteriofag de dizenterie: trecerea în revistă a literaturii despre utilizările sale profilactice și terapeutice la om și în infecțiile experimentale la animale. JAMA. 1945;17:584-891.

Hausler T. Gesund durch Viren. Munchen. Germania: Piper; 2003.

Ward WE. Acțiunea protectoare a bacteriofagului VI în infecțiile cu Eberthella typhi la șoareci. J Infect Dis. 1943;72:172-176.

Knouf EG, Ward WE, Reichle PA, et al. Tratamentul febrei tifoide cu bacteriofag specific de tip. JAMA. 1946;132: 134-138.

30a. Desranleau JM. Progrese în tratamentul febrei tifoide cu bacteriofagi Vi. Can J Sănătate Publică. 1949 noiembrie;40(11): 473-478.

Vieu JF. Les bacterifagi. În: Fabre J, ed. Tratat terapeutic, seruri și vaccinuri. Paris: Flammarion; 1975:337-430.

Vieu JF, Guillermet F, Minck R, et al. Date actuale pe aplicațiile terapeutice ale bacteriofagilor. Bull Acad Natl Med. 1979;163:61-66.

Slopek S, Durlakova I, Weber-Dabrowska B, et al. Rezultatele tratamentului bacteriofag al infecțiilor bacteriene supurative. I. Evaluarea generală a rezultatelor. Arch Immunol Ther Ezp. 1983;31:267-291.

Slopek S, Kucharewica-Krukowska A, Weber-Dabrowska B, et al. Rezultatele tratamentului bacteriofag al infecțiilor bacteriene supurative. VI. Analiza tratamentului infecțiilor stafilococice supurative. Arch Immunol Ther Exp. 1985;33:261-273.

Slopek S, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, et al. Rezultatele tratamentului bacteriofag al infecțiilor bacteriene supurative în anii 1981-1986. Arch Immunol Ther Exp. 1987;35:569-583.

Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, Slopek

S. Studii privind penetrarea bacteriofagelor la pacienții supuși terapiei cu fagi. Rch Immunol Ther Exp (Warsz). 1987;35: 363-368.

Smith HW, Huggins RB. Tratamentul de succes al infecțiilor experimentale cu E. coli la șoareci folosind fagi: superioritatea sa generală față de antibiotice. J Gen Microbiol. 1982;128:307-318.

Smith HW, Huggins RB. Eficacitatea fagilor în tratarea diareei experimentale cu E. coli la viței, purcei și miei.

J Gen Microbiol. 1983;129:2659-2675.

Smith HW, Huggins RB. Controlul diareei experimentale cu E. coli la viței prin intermediul bacteriofagului. J Gen Microbiol. 1987;133:1111-1126.

Smith HW, Huggins RB, Shaw KM. Factori care influențează supraviețuirea și multiplicarea bacteriofagelor la viței și în mediul lor. J Gen Microbiol. 1987;133:1127-1135.

Weber-Dabrowska B, Mulczyk M, Gorski A. Terapia bacteriofagică a infecțiilor bacteriene: o actualizare a experienței institutului nostru. Arch Immunol Ther Exp. 2000;48:547-551.

Katsarava R, Beridze V, Arabuli N, et al. Polimeri bioanalogi pe bază de aminoacizi. Sinteza și studiul poli (ester-amidelor) obișnuite pe bază de bis(a-aminoacid), diesteri alfa, omega-alchilen și acizi dicarboxilici alifatici. J Polymer Sci. 1999;37:391-407.

Markoishvili K, Tsitlanadze G, Katsarava R, et al. O nouă matrice cu eliberare susținută, bazată pe poli (ester amide) biodegradabile și impregnată cu bacteriofagi și un antibiotic, arată promițătoare în gestionarea ulcerelor de stază venoasă infectată și a altor răni care se vindecă prost. Int J Dermatol. 2002;41:453-458.

MacNeal WJ, Frisbee FC. O sută de pacienți cu septicemie Staphylococcus care primesc serviciu de bacteriofagi. Am J Med Sci. 1936;191:179-195.

Eaton MD, Bayne-Jones S. Terapia cu bacteriofagi: trecerea în revistă a principiilor și rezultatelor utilizării bacteriofagelor în tratamentul infecțiilor (I). JAMA. 1934;103:1769-1776.

Eaton MD, Bayne-Jones S. Terapia cu bacteriofagi: trecerea în revistă a principiilor și rezultatelor utilizării bacteriofagelor în tratamentul infecțiilor (II). JAMA. 1934;103:1847-1853.

Eaton MD, Bayne-Jones S. Terapia cu bacteriofagi: revizuirea principiilor și rezultatelor utilizării bacteriofagelor în tratamentul infecțiilor (III). JAMA. 1934;103:1934-1939.

MacNeal WJ, Frisbee FC, McRae MA. Stafilococemie 1931-1940. Cinci sute de pacienți. Am J Clin Pathol. 1942;12:281-294.

Kutter E. Terapia fagică: bacteriofagii ca antimicrobieni care apar în mod natural. În: Goldman E, Green LH, eds. Manual practic de microbiologie. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008:713-730.

Bruynoghe R, Maisin J. Essais de therapeutique au moyen du bacteriophage du Staphylocoque. Compt Rend Soc Biol. 1921;85:1120-1121.

Kutter E, Sulakvelidze A, eds. Bacteriofagi: biologie și aplicații. Boca Raton, FL: CRC Press; 2005:335-380.

51a. Nathan Brown, comunicare personală. 2009.

51b. Mann NH. Potențialul fagilor de a preveni infecțiile cu MRSA. Res Microbiol. 2008;159:400-405.

51c. O'Flaherty S, Ross RP, Meaney W, et al. Potențialul bacteriofagului polivalent antistafilococ K pentru controlul stafilococilor rezistenți la antibiotice din spitale. Appl Environ Microbiol. 2005;71:1836-1842.

51d. Leszczynski P, Weber-Dabrowska B, Kohutnicka M, et al. Eradicarea cu succes a statutului de purtător intestinal Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA) la un lucrător din domeniul sănătății - un raport de caz. Folia Microbiol. 2008; 51:236-238.

Miedzybrodzki R, Fortuna W, Weber-Dabrowska B, et al. Terapia cu fagi a infecțiilor cu stafilococ (inclusiv MRSA) poate fi mai puțin costisitoare decât tratamentul cu antibiotice. Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej. 2007; 61:461-465.

Abdul-Hassan HS, El-Tahan K, Massoud B, et al. Terapia cu bacteriofagi a sepsisului plăgii de ardere cu pseudomonas. Clubul Ann Med Burn. 1990;3:262-264.

53a. Jikia D, Chkhaidze N, Imedashvili E, et al. Utilizarea unui nou preparat biodegradabil capabil de eliberarea susținută de bacteriofagi și ciprofloxacină, în tratamentul complex al leziunilor locale de radiații infectate cu Staphylococcus aureus multirezistent, cauzate de expunerea la Sr90. Clin Exp Dermatol. 2005;30:23-26.

Letkiewicz S, Miedzybrodzki R, Fortuna W, et al. Eradicarea Enterococcus faecalis prin terapie cu fagi în prostatita bacteriană cronică - raport de caz. Folia Microbiol (Praha). 2009;54:457-461.

Letarov AV, Golomidova AK, Tarasyan KK. Bazele ecologice ale terapiei raționale cu fagi. Acta Naturae. 2010;2:60-71.

Chanishvili N. Terapia fagică în urologie. În: Chanishvili N, Sharp R, eds. O revizuire a literaturii de specialitate a aplicației practice a cercetării bacteriofage. Tbilisi: Georgia: Institutul Eliava; 2009: 59-60.

56a. Alavidze. Corespondenta personala. 2011.

Weber-Dabrowska B, Mulczyk M, Gorski A. Terapia cu bacteriofagi pentru infecții la pacienții cu cancer. Clin Appl Immunol Rev. 2001;1:131-134.

Slopek S, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, et al. Rezultatele tratamentului bacteriofag al infecțiilor bacteriene supurative în anii 1981-1986. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 1987;35:569-583.

Kutateladze M, Adamia R. Bacteriofagii ca potențiale noi terapii pentru înlocuirea sau completarea antibioticelor. Trends Biochim. 2010;28:591-595.

Kvachadze L, Balarjishvili N, Meskhi T, et al. Evaluarea activității litice a bacteriofagului stafilococic Sb-1 împotriva agenților patogeni clinici proaspăt izolați. Biotehnologia microbilor. 2011:4-1-8.

Kutter E, De Vos D, Gvasalia G, et al. Terapia fagică în practica clinică: tratamentul infecțiilor umane. Curr Pharm Biotechnol. 2010;11:69-86.

Debarbieux L, Leduc D, Maura D, et al. Bacteriofagii pot trata și preveni infecțiile pulmonare cu Pseudomonas aeruginosa. J Infect Dis. 2010;201:1096-1104.

Carmody LA, Gill JJ, Summer EJ și colab. Eficacitatea terapiei cu bacteriofagi într-un model de infecție pulmonară Burkholderia cenocepacia. J Infect Dis. 2010;201:264-271.

Marza JAS, Soothill JS, Boydell P, și colab. Multiplicarea bacteriofagelor administrate terapeutic la pacienții infectați cu Pseudomonas aeruginosa. Arsuri. 2006;32:644-646.

Hawkins C, Harper D, Burch D și colab. Tratamentul topic al otitei cu Pseudomonas aeruginosa la câini cu un amestec de bacteriofagi: un studiu clinic înainte/după. Microbiol veterinar. 2010;146:309-313.

Wright A, Hawkins CH, Anggard EE, et al. Un studiu clinic controlat al unui preparat bacteriofag terapeutic în otita cronică cauzată de Pseudomonas aeruginosa rezistent la antibiotice; un raport preliminar de eficacitate. Clin Otolaryngol. 2009;34: 349-357.

Bergh O, Borsheim KY, Bratbak G, et al. Abundență mare de viruși găsiți în mediile acvatice. Natură. 1989;340: 467-468.

Caldwell JA. Studiul bacteriologic și bacteriofagic al urinelor infectate. J Infect Dis. 1928;43:353-362.

Yeung MK, Kozelsky CS. Transfecția Actinomyces spp. prin ADN-ul genomic al bacteriofagelor din placa dentară umană. Plasmidă. 1997;35:141-153.

Bachrach G, Leizerovici-Zigmond M, Zlotkin A, et al. Izolarea bacteriofagului din saliva umană. Lett Appl Microbiol. 2003;36:50-53.

Merril CR, Friedman TB, Attallah AF, et al. Izolarea bacteriofagelor din serurile comerciale. In vitro. 1972;8:91-93.

Geier MR, Attallah AF, Merril CR. Caracterizarea virusurilor bacteriene Escherichia coli în serurile comerciale. In vitro. 1975;11:55-58.

Milch H, Fornosi F. Contaminarea bacteriofagelor în vaccinul poliovirus viu. J Biol Stand. 1975;3:2307-2310.

Moody EE, Trousdale MD, Jorgensen JH, și colab. Bacteriofagi și endotoxină în vaccinurile cu virus vii autorizate. J Infect Dis. 1975;131:588-591.

Bogovazova GG, Voroshilova NN, Bondarenko VM. Eficacitatea bacteriofagului Klebsiella pneumoniae în terapia infecției experimentale cu Klebsiella. Zh Mikrobiol Epidemiol Imunobiol. 1991;4:5-8: [rusă].

Bogovazova GG, Voroshilova NN, Bondarenko VM, et al. Proprietățile imunobiologice și eficacitatea terapeutică a preparatelor din bacteriofagi Klebsiella. Zh Mikrobiol Epidemiol Imunobiol. 1992;3:30-33: [rusă].

Larkum NW. Bacteriofag ca înlocuitor pentru vaccinul tifoid. J Bacteriol. 1929; 17:42.

Larkum NW. Bacteriofag din punct de vedere al sănătății publice. Am J Pub Health. 1929;19:31-36.

King WE, Boyd DA, Conlin JH. Cauza reacțiilor locale în urma administrării bacteriofagului Staphylococcus. Am J Clin Pathol. 1934;4:336-345.

Gorski A, Wazna E, Weber-Dqbrowska B, et al. Translocarea bacteriofagelor. FEMS Immunol Med Microbiol. 2006;46: 313-319.

Abedon ST, Thomas-Abedon C. Farmacologia terapiei fagice. Curr Pharm Biotechnol. 2010;11:28-47.

Fekety R. Diaree și colită asociate cu antibiotice. Cur Opin Infect Dis. 1995; 8:391-397.

CAPITOLUL 113

Fosfatidilserina

Parris M. Kidd, BSc, PhD

P INTRODUCERE

Fosfatidilserina (PS) este un nutrient fosfolipidic care apare în mod natural în toate celulele; este o ortomoleculă conform definiției lui Linus Pauling.1 PS este cel mai puternic concentrat în celulele creierului și, ca supliment alimentar, beneficiile sale clinice sunt cele mai evidente în funcțiile legate de creier, inclusiv cognația, starea de spirit și gestionarea stresului.2-6.

PS este esențial important pentru viață. Este o piatră de bază esențială pentru sistemul membranei celulare care gestionează majoritatea proceselor de viață.6 Membranele celulare sunt structuri subțiri, continue, compuse în principal din fosfolipide (un dublu strat lipidic), în care sunt inserate o multitudine de proteine catalitice. PS este un fosfolipid esențial pentru sistemul membranar, ajutând la crearea mediului fizico-chimic adecvat pentru activitatea optimă a proteinelor.2,7

Molecula PS are un aspect caracteristic (Figura 113-1) – o piesa de cap, o piesa de mijloc si doua piese de coada ("cozi").2,7 Piesa de cap contine serina atasata la un grup fosforil, are o sarcina negativa neta si este pozitionata pe suprafata interioara (citoplasmatica) a membranei. Cele două bucăți de coadă sunt construite din acizi grași, se extind adânc în membrană și ajută la menținerea interiorului membranei semi-fluide de care proteinele au nevoie pentru activitatea lor catalitică.2

Biochimic, PS nu este o singură moleculă, ci o familie de molecule.2,8 Capul și piesele din mijloc sunt standard, dar fiecare dintre cele două grupuri de coadă poate fi construită din mulți acizi grași diferiți. Astfel, există tot atâtea molecule de PS câte permutări de acizi grași. Mai mult, toate celulele poartă enzime („acilaze") care pot detașa o coadă de acid gras și o pot înlocui cu alta, în funcție de nevoia de fluiditate a membranei.8 În materia cenușie extrem de activă a creierului, moleculele PS transportă în medie mai mulți acizi grași ro-3 foarte fluidizați; în contrast, PS din substanța albă are mai puțin ro-3 și mai multe cozi de acizi grași saturati și mono-nesaturați (ro-9).8

F ROLURI FIZIOLOGICE

Prezența PS în membranele celulare permite activitatea electrică a creierului, proprietățile de coagulare a sângelui, formarea matricei osoase și îndepărtarea selectivă a celulelor moarte din țesuturi.2,7 Toate aceste procese se bazează pe structura și funcția membranei celulare. La nivelul membranei celulare, activitățile legate în mod specific de PS includ 8-12:

Energetică: producția de adenozin trifosfat (ATP) de către mitocondrii se bazează pe fosfatidiletanolamină din membranele lor, generată exclusiv din PS.8

Stabilizarea membranei/celulei: PS se leagă de proteinele structurale pentru a stabiliza membrana exterioară a celulei și forma generală a celulei.9

Transducția semnalului: conversia semnalelor externe în transformări celulare interne, care necesită adesea protein kinaza C, o proteină dependentă de PS.10

Secreție: prezența PS permite veziculelor membranare din interiorul celulei să fuzioneze cu membrana celulară exterioară și să-și elibereze conținutul.11

Apoptoză: O celulă care moare îi permite PS să se „întoarcă" către fața exterioară (externă) a membranei celulare. Acesta servește ca un semnal de „sinucidere" pentru ca celulele imune să recicleze acea celulă.12

® NH_3

e

H C COO

eu

CH_2

eu

O

Glicerol piesa de mijloc

O = P Oe

O

OO

Cozi de acizi grași hidrofobi

FARMACOLOGIE

Farmacologia PS este în consonanță cu acțiunile sale diverse în membranele celulare.2,13,14 În studiile pe animale, PS a îmbunătățit activitățile a cel puțin nouă sisteme transmițătoare majore (revizuite în Kidd2). În studiile pe animale și pe oameni, PS a îmbunătățit gestionarea stresului prin axa hipotalamo-hipofizar-suprarenal (HPA)14, precum și prin ritmurile secretorii hormonale diurne ale glandei pituitare.15

Alte descoperiri la animale au indicat că PS are un efect trofic general (restaurator) în creier. Hrănirea PS la șobolanii în vârstă a încetinit semnificativ declinul obișnuit legat de vârstă al sinapselor colinergice16 și al celulelor nervoase și al densităților dendritice ale acestora în hipocamp.17,18 De asemenea, la șobolanii în vârstă, PS pe cale orală a încetinit semnificativ declinul asociat vârstei a receptorilor, a factorilor de creștere a circuitului proteic și a factorilor de reînnoire a circuitului nervos8.

În concordanță cu importanța sa pentru funcția mitocondrială, PS susține energia energetică a creierului. Un studiu de imagistică computerizată cu emisie de un singur foton al pacienților cu demență a constatat că PS administrat oral a îmbunătățit producția de energie și utilizarea în tot creierul.19

425 de pacienți vârstnici cu Alzheimer (cu vârsta cuprinsă între 65 și 93 de ani) au primit fie PS (300 mg/zi) fie un placebo timp de 6 luni.5 Grupul PS a arătat îmbunătățiri ale

memoriei, învățării, sevrajului, apatiei și „adaptabilitatii la mediu” care au fost foarte semnificative statistic (P <0,01) în comparație cu grupul placebo.

În mai 2003, PS a dobândit statutul de elită ca nutrient pentru creier. Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente a acordat două „afirmații de sănătate calificate” care au permis ca PS poate (1) să reducă riscul de demență la vârstnici și (2) să reducă riscul de disfuncție cognitivă la vârstnici.

PS poate îmbunătăți, de asemenea, starea de spirit și anxietatea.2,30' Într-un mic studiu dublu-orb la femei cu depresie majoră, PS (300 mg/zi față de placebo timp de 30 de zile) a îmbunătățit semnificativ simptomele depresiei și anxietății împreună cu cogniția, iritabilitatea și sociabilitatea. PS (200 mg/zi, 30 de zile) a îmbunătățit din nou semnificativ depresia într-un alt studiu mic controlat cu femei în vârstă. Într-un studiu dublu-orb pe bărbați în vârstă cu probleme de cogniție, PS a redus semnificativ riscul de a dezvolta „blues de iarnă”.

PS a îmbunătățit, de asemenea, capacitatea subiecților tineri și sănătoși de a face față stresului, fie el fizic sau psihologic. PS a atenuat stresul perceput de elevi de la testarea aritmetică mentală cronometrată (300 mg/zi timp de 30 de zile). Un alt studiu dublu-orb a avut subiecți sănătoși care au făcut un discurs de cerere de angajare fără repetiții și au făcut aritmetică mentală complexă. În acest studiu, subiecții cărora li s-a administrat un complex fosfolipidic cu 400 mg PS și 500 mg acid fosfatidic au prezentat o suferință semnificativ mai mică și au scăzut semnificativ creșterile hormonului de stres ale hormonului adrenocorticotrop și cortizolului în comparație cu placebo.

În arena fizică, PS a îmbunătățit precizia de conducere a jucătorilor de golf (la doar 200 mg/zi timp de 42 de zile) și alte performanțe fizice în ciclism, alergare și antrenament cu greutăți. Provocările fizice și mentale cresc adesea cortizolul din sânge, iar PS poate reduce acest răspuns la cortizol, deși la doze relativ mari (400 până la 800 mg/zi).35,37

PS folosit inițial în studiile clinice provenea din creierul de vacă („cortexul bovin PS”, „BC-PS”), dar „boala vacii nebune” a făcut această sursă insustenabilă, iar soia a devenit noua sursă. Spre deosebire de BC-PS, inițial toate PS de soia nu aveau total acid ro-3 docosahexaenoic (DHA) în cozi. Cu toate acestea, acest PS de soia fără DHA a arătat beneficii clinice într-un număr de studii dublu-orb.6,31,32,34'36.

Recent, PS care conține DHA și acid eicosapentaenoic (EPA) ("PS ro-3") a devenit disponibil ca supliment alimentar. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo pe copii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție, consumul unui PS ro-3 care furnizează PS 300 mg/zi, ro-3 EPA 156 mg/zi și ro-3 DHA 95 mg/zi timp de 3 luni a îmbunătățit atenția vizuală susținută.38 cote din trigliceridele din ulei de pește.

Într-un studiu dublu-orb din 2010 pe vârstnici fără dement cu probleme de memorie, un alt preparat PS ro-3 (PS 300 mg/zi, EPA 20 mg/zi, DHA 60 mg/zi) a îmbunătățit semnificativ reamintirea verbală imediată.

p DOZAJE

Doza standard recomandată pentru PS este de 100 mg luate cu mese de una până la trei ori pe zi.

P TOXICOLOGIE ȘI INTERACȚII MEDICAMENTE

După mai mult de 16 ani de utilizare ca supliment alimentar, PS nu are dovezi de interacțiuni medicamentoase sau efecte adverse la doze de până la 800 mg/zi.2,35,37.

Pauling L. Psihiatrie ortomoleculară. Varierea concentrațiilor de substanțe prezente în mod normal în corpul uman poate controla bolile mintale. Ştiinţă. 1968; 160:265-271.

Kidd PM. PS (PhosphatidylSerine), stimulatorul creierului natural. a 2-a ed. St. George, UT: Total Health Communications; 2007.

Crook TH, Tinklenberg J, Yesavage J, și colab. Efectele fosfatidilserinei în tulburările de memorie asociate cu vârsta. Neurologie. 1991;41:644-649.

Crook T, Petrie W, Wells C, et al. Efectele fosfatidilserinei în boala Alzheimer. Psihofarmacol Bull. 1992;28: 61-66.

Cennacchi T, Bertoldin T, Farina C, et al. Declinul cognitiv la vârstnici: un studiu multicentric dublu-orb, controlat cu placebo, privind eficacitatea administrării fosfatidilserinei. Îmbătrânire (Milano). 1993;5:123-133.

Starks MA, Starks SL, Kingsley M, et al. Efectele fosfatidilserinei asupra răspunsului endocrin la exerciții de intensitate moderată. J Intl Soc Sports Nutr. 2008; 5:11-17.

Alberts B, Johnson A, Lewis J și colab. Biologia moleculară a celulei. New York: Garland Science; 2002.

Vance JE. Fosfatidilserina și fosfatidiletanolamină în celulele mamiferelor: două aminofosfolipide înrudite metabolic. J Lipid Res. 2008;49: 1377-1387.

Manno S, Takakuwa Y, Mohandas N. Identificarea unui rol funcțional pentru asimetria lipidelor în membranele biologice. Proc Natl Acad Sci US A. 2002;99: 1943-1948.

Manna D, Bhardwaj N, Vora MS, et al. Roluri diferențiate ale fosfatidilserinei, PtdIns(4,5)P2 și PtdIns(3,4,5)P3 în țintirea membranei plasmatice a domeniilor C2. J Biol Chem. 2008;283: 26047-26058.

Borghese CM, Gomez RA, Ramirez OA. Fosfatidilserina crește eficacitatea sinaptică a hipocampului. Brain Res Bull. 1993; 31:697-700.

Schutters K, Reutelingsperger C. țintirea fosfatidilserinei pentru diagnosticarea și tratamentul bolilor umane.

Apoptoza. 2010;15:1072-1082.

Salem N, CD Niebylski. Sistemul nervos are o cerință absolută de specie moleculară pentru funcționarea corectă. Mol Member Biol. 1995;12:131-134.

Samson JC. Baza biologică a farmacologiei fosfatidilserinei. Clin Trials J. 1987;24:1-8.

Masturzo P, Murialdo G, de Palma D, et al. Secrețiile circadiene de TSH la bărbații în vârstă și efectul tratamentului cu fosfatidilserina. Cronobiologia. 1990;17: 267-274.

Nunzi MG, Milan F, Guidolin D, et al. Proprietățile terapeutice ale fosfatidilserinei în creierul îmbătrânit. În: Hanin I, Pepeu G, eds. Fosfolipide: considerații biochimice, farmaceutice și analitice. New York: Plenum Press; 1990.

Nunzi MG, Milan F, Guidolin D, et al. Pierderea coloanei vertebrale dendritice în hipocampul șobolanilor în vârstă. Efectul administrării fosfatidilserinei pe creier. Neurobiol Îmbătrânire. 1987;8:501-510.

Nunzi MG, Guidolin D, Petrelli L, et al. Corelații comportamentale și morfo-funcționale ale îmbătrânirii creierului: un studiu preclinic cu fosfatidilserina. Adv Exp Med Biol. 1992;318:393-398.

Klinkhammer P, Szelies B, Heiss WD. Efectul fosfatidilserinei asupra metabolismului glucozei cerebrale în boala Alzheimer. Demenţă. 1990;1:197-201.

Delwaide PJ, Gyselynck-Mambourg AM, Hurlet A, et al. Studiu controlat randomizat dublu-orb al fosfatidilserinei la pacienții cu dement. Acta Neurol Scand. 1986;73:136-140.

Amaducci L. Fosfatidilserina în tratamentul bolii Alzheimer: rezultatele unui studiu multicentric. Psihofarmacol Bull. 1988;24:130-134.

Fuenfgeld EW. Studiu dublu-orb cu fosfatidilserina (PS) la pacienții parkinsonieni cu demență senilă de tip Alzheimer (SDAT). Prog Clin Biol Res. 1989;317:1235-1246.

Hershkowitz M, Fisher M, Bobrov D și colab. Tratamentul pe termen lung al demenței de tip Alzheimer cu fosfatidilserina: efect asupra funcționării cognitive și a performanței în viața de zi cu zi. În: Bazan NG, Horrocks LA, Toffano G, eds. Fosfolipide în sistemul nervos: patologie biochimică și moleculară. Padova: Liviana Press; 1989:279-288.

Engel RR, Satzger W, Gunther W, et al. Studiu dublu-orb încrucișat al fosfatidilserinei vs. placebo la pacienții cu demență precoce de tip Alzheimer. Eur Neuropsychopharmacol. 1992; 2: 149-155.

Palmieri G, Palmieri R, Inzoli MR, et al. Studiu controlat dublu-orb al fosfatidilserinei la pacienții cu deteriorare psihică senilă. Clin Trials J. 1987;24: 73-83.

Nerozzi D, Aceti F, Melia E, et al. Fosfatidilserina și tulburări de memorie la vârstnici. Clin Ter. 1987;120: 399-404:[italiană].

Ransmayr G, Plorer S, Gerstenbrand F,

et al. Studiu dublu-orb controlat cu placebo al fosfatidilserinei la pacienții vârstnici cu encefalopatie arteriosclerotică. Clin Trials J. 1987;24:62-72.

Villardita C, Grioli S, Salmeri G, et al. Studiu clinic multicentric al fosfatidilserinei cerebrale la pacienții vârstnici cu deteriorare intelectuală. Clin Trials J. 1987;24:84-93.

Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente/Centrul pentru Siguranța Alimentară și Nutriție Aplicată. Fosfatidilserina și disfuncție cognitivă și demență (afirmație de sănătate calificată: scrisoare de decizie finală).

mai 2003.

Maggioni M, Picotti GB, Bondiolotti GP,

et al. Efectele terapiei cu fosfatidilserina la pacienții geriatrici cu tulburări depresive. Acta Psychiatr Scand. 1990; 81:265-270.

Brambilla F, Maggioni M, Panerai AE, et al. Concentrația de beta-endorfină în celulele mononucleare din sângele periferic ale pacienților vârstnici depresivi - efectele terapiei cu fosfatidilserina. Neuropsihobiol. 1996;34:18-21.

Gindin J, Novikov M, Kedar D și colab. Efectul fosfatidilserinei vegetale asupra tulburărilor de memorie și a stării de spirit asociate vârstei la vârstnicii funcționali. Rehovot, Israel: Institutul Geriatric pentru Educație și Cercetare și Departamentul de Geriatrie, Spitalul Kaplan; 1995.

Nerozzi D, Magnani A, Sforza V, et al. Fenomenul precoce de evadare a cortizolului a fost inversat de fosfatidilserina (Bros) la subiecții normali vârstnici. Clin Trials J. 1989;26:33-38.

Benton D, Donohue RT, Silance B, et al. Influența suplimentelor cu fosfatidilserină asupra dispoziției și ritmului cardiac atunci când se confruntă cu un factor de stres acut. Nutr Neurosci. 2001;4:169-178.

Hellhammer J, Fries E, Buss C și colab. Efectele acidului fosfatidic de lecitină de soia și ale complexului de fosfatidilserină (PAS) asupra răspunsurilor endocrine și psihologice la stresul mental. Stres. 2004;7: 119-126.

Jaeger R, Purpura M, Geiss KR și colab. Efectul fosfatidilserinei asupra performanței la golf. J Intl Soc Sports Nutr. 2007;4:23-28.

Jaeger R, Purpura M, Kingsley M. Fosfolipide și performanță sportivă. J Intl Soc Sports Nutr. 2007;4:5-13.

Vaisman N, Kaysar N, Zaruk-Adasha Y, et al. Corelația dintre modificările compoziției acizilor grași din sânge și performanța atenției vizuale susținute la copiii cu neatenție: efectul acizilor grași n-3 care conțin fosfolipide. Am J Clin Nutr. 2008;87:1170-1180.

Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, et al. Fosfatidilserina care conține acizi grași omega-3 poate îmbunătăți abilitățile de memorie la vârstnicii fără demente cu plângeri de memorie: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Dement Geriatr Cogn Disord. 2010;29:467-474.

Piper methysticum (Kava)

Michael T. Murray, ND

Piper methysticum (familia: Piperaceae)

Nume comun: kava

P DESCRIERE GENERALĂ

Kava este o plantă perenă rezistentă, cu creștere lentă, care seamănă, în general, cu alți membri ai familiei ardeiului. Este un arbust atractiv și poate atinge înălțimi de peste 9 ft. Planta nu are multe frunze, dar cele pe care le are sunt subțiri, singure, în formă de inimă, alternative, pețiolate, lungi de 4 până la 10 inci și uneori mai late decât lungi. Deși Piper methysticum înflorește, este incapabil de auto-reproducere; înmulțirea sa este vegetativă și acum se datorează exclusiv efortului uman.1,2

În scopuri medicinale, portaltoiul este folosit. Portaltoiul este noduri, gros și uneori tuberos, cu găuri sau crăpături create de distrugerea parțială a parenchimului. Cu alte cuvinte, portaltoiul este adesea oarecum concis. Din portaltoiul principal, există prelungiri ale rădăcinilor laterale până la 9 ft lungime.1,2

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Analiza compoziției portaltoiului de kava uscat indică faptul că acesta conține aproximativ 43% amidon, 12% apă, 3,2% zaharuri simple, 3,6% proteine, 3,2% minerale (în principal potasiu) și 15% kavalactone (Tabelul 114-1).1,2

Pe baza analizei detaliate a ingredientelor active ale kava, un proces laborios din ultimii 120 de ani, mulți experți consideră acum că activitățile farmacologice ale kava se datorează în mare parte, dacă nu în totalitate, prezenței compușilor cunoscuți sub numele de kavalactone (denumite și kava a-pyrones). Deși kavalactonele sunt componentele active primare, alte componente par să contribuie la activitățile sedative și anxiolitice ale kava, deoarece un studiu a constatat că activitatea sedativă a unui preparat brut este mai eficientă decât kavalactonele izolate (Figura 114-1).3 Conținutul de kavalactonă al rădăcinii poate varia între 3% și 20%.

P ISTORIE ȘI UTILIZARE POPULARĂ

Oceania, comunitățile insulare din Pacific din Micronezia, Melanesia și Polinezia, este una dintre puținele zone geografice ale lumii care nu aveau băuturi alcoolice înainte de contactul european în secolul al XVIII-lea. Cu toate acestea, acești insulari posedau o

băutură „magică” folosită în ceremonii și sărbători datorită efectului său calmant și capacității de a promova sociabilitatea. Băutura, numită și kava, este folosită și astăzi în această regiune a lumii, unde oamenii sunt adesea denumiți ca fiind cei mai fericiți și mai prietenoși din lume.

Originile utilizării kavei nu sunt cunoscute, deoarece este anterioară istoriei scrise în Oceania.1,2 A fost descrisă pentru prima dată pentru lumea occidentală de căpitanul James Cook în relatarea călătoriei sale în Mările Sudului în 1768.

Multe mituri și legende înconjoară utilizarea timpurie a kava. Planta în sine își are originea probabil în zona Noua Guinee/Indonezia și a fost răspândită de la o insulă la alta de către exploratorii polinezieni timpurii în canoe, împreună cu alte plante. Fiecare cultură are propria sa poveste despre originile kava. De exemplu, în Samoa, se spune o poveste despre originile kavei și a trestiei de zahăr. Povestea spune că o fată din Samoan a mers în Fiji unde s-a căsătorit cu un mare șef. După ceva timp, s-a întors în Samoa, dar înainte de a face acest lucru, a observat două plante care creșteau pe un deal. Ea a văzut un șobolan mestecând una dintre plante și a observat că șobolanul părea să adoarmă. Ea a concluzionat că planta

TABELUL 114-1 Kavalactone

Liniile simple reprezintă o legătură simplă, iar liniuțele duble reprezintă o legătură dublă.

FIGURA 114-1 Kavalactones.

a fost o mâncare reconfortantă. Ea a decis că va lua această plantă, trestia de zahăr, înapoi în Samoa, dar apoi a observat că șobolanul s-a trezit și a început să mestece rădăcina unei alte plante, kava. Animalul care fusese slab și timid a devenit îndrăzneţ, puternic și mai energic. Ea a decis că va lua ambele plante înapoi cu ea pentru a le planta în Samoa. Plantele au crescut foarte bine în Samoa și, în curând, un șef de pe o insulă vecină a schimbat două găini ouătoare cu rădăcinile celor două plante. Prin urmare, samoanii își asumă creditul pentru răspândirea atât a trestiei de zahăr, cât și a kava.

În Tonga, se spune o legendă despre un mare șef pe nume Loau, care locuia pe insula Euaiki. S-a dus să-și viziteze servitorul Feva'anga, care voia să dea un ospăț în cinstea șefului, dar era o vreme de mare foamete. În disperare, el și soția sa și-au ucis și au gătit singura lor fiică pentru a fi servită șefului. Cu toate acestea, Loau a recunoscut carnea umană din mâncare când a fost servită și nu a vrut să o mănânce. El l-a instruit pe Feva'anga să planteze hrana în pământ și să-i aducă planta care va răsări. La primirea plantei mature, Loau a instruit ca din ea să fie preparată o băutură și consumată cu ceremonia cuvenită.

Ceremonia Kava

Indiferent de originea exactă a kava, a fost folosită în ceremonii de către oamenii oceanici de mii de ani. Există trei ceremonii de bază ale kava: ceremonialul complet promulgat cu fiecare ocazie formală; cea făcută la adunarea bătrânilor, căpeteniilor și nobililor satului și pentru căpetenii și demnitarii în vizită; și cercul kava mai puțin formal comun la ocaziile sociale.1,2

Primul pas al oricărei ceremonii kava a fost pregătirea băuturii. Următoarea descriere a procesului clasic a fost scrisă în 1777 de Georg Forster, un tânăr naturalist în a doua călătorie a lui James Cook în Pacific:

[Kava] este făcută în modul cel mai dezgustător care poate fi imaginat, din sucul conținut în rădăcinile unei specii de ardei. Această rădăcină este tăiată mărunt, iar bucățile sunt mestecate de mai multe persoane, care scuipă masa macerată într-un vas, unde se toarnă puțină apă (lapte) de nucă de cocos. Se strecoară apoi printr-o cantitate de fibre de nucă de cocos, storcând chipsurile, până când toate sucurile lor se amestecă cu laptele de cocos; iar licoarea intreaga se decanta intr-un alt vas. Ei înghit aceste lucruri greață cât de repede posibil; iar unii bătrâni toperi se prețuiesc că pot goli un număr mare de boluri.

Pe măsură ce această metodă tradițională de preparare a devenit consimțită sau a devenit ilegală de guvernele coloniale și de misionari, metode mai „sanitare" de preparare, care implică măcinarea sau răzătoarea, și-au luat locul în multe părți ale Oceaniei.

Ceremonia completă a kava, rezervată oaspeților foarte onorati, implică conducerea tuturor oaspeților pe o platformă. Ceremonia începe cu sosirea unui grup de tineri îmbrăcați în haine de ceremonie și care poartă un castron cu băutura kava și ustensilele necesare. Vasul este plasat între preparatorii de kava și vizitatori. Kava este turnat într-o ceașcă de o persoană special selectată care apoi se întoarce și se îndreaptă cu fața către vizitator și oferă băutura oaspetelui șef. Oaspetele este instruit să țină paharul cu ambele mâini și să bea din ea. Dacă toată ceașca este scursă fără oprire, toată lumea spune „a maca" (pronunțat „a matha," adică „este goală") și bate din palme de trei ori cu mâinile în cupă. Paharnicul se întoarce apoi la castronul de kava și continuă să servească persoana următoare în rang sau importanță.

Oameni importanți care vizitează Fiji și alte insule ale Oceaniei încă participă la ceremoniile kava. De exemplu, în timpul unei vizite de campanie prezidențială din 1992 în Hawaii, Hillary Clinton a participat la o ceremonie kava condusă de comunitatea samoană pe O'ahu.

Efectele consumului de Kava

Consumatorii de kava raportează la consum un sentiment plăcut de liniște și sociabilitate. Rapoartele subiective oferite de oamenii de știință care au prelevat ei înșiși kava sunt relativ abundente. Unul dintre primele studii științifice despre kava a fost efectuat de renumitul farmacolog Louis Lewin în 1886. O descriere ulterioară scrisă în 1927 este următoarea1:

Când amestecul nu este prea puternic, subiectul atinge o stare de nepreocupare fericită, bunăstare și mulțumire, lipsită de emoție fizică sau psihologică. La început, conversația vine într-un flux blând, ușor, iar auzul și vederea sunt perfecționate, devenind capabili să perceapă nuanțe subtile de sunet și vedere. Kava calmează temperamentele. Băutorul nu devine niciodată supărat, neplăcut, certăreț sau zgomotos, așa cum se întâmplă cu alcoolul. Atât nativii, cât și albii consideră kava ca un mijloc de a atenua disconfortul moral. Băutorul rămâne stăpân pe conștiința și rațiunea sa. Când consumul este excesiv, totuși, membrele devin obosite, mușchii par să nu mai răspundă la ordinele și controlul minții, mersul devine lent și instabil, iar băutorul pare parțial ebriat. Simte nevoia să se întindă. El este copleșit de somnolență și, în cele din urmă, pleacă în somn.

O descriere ulterioară a fost oferită de cercetătorul RJ Gregory, care a scris următoarele din propria experiență:1

Kava prinde mintea cuiva. Aceasta nu este o captură literală, dar ceva se schimbă în procesele prin care informațiile intră, sunt recuperate sau conduc la acțiuni ca rezultat. Gândirea este cu siguranță afectată de experiența kava, dar nu în aceleași moduri cum se găsește din cofeină, nicotină, alcool sau marijuana. Personal, aș caracteriza schimbările pe care le-am experimentat ca trecând de la procesarea liniară a informațiilor la un sentiment mai mare de „a fi" și de mulțumire cu a fi. Memoria părea să fie îmbunătățită, în timp ce restricționarea intrărilor de date a fost de dorit, în special în ceea ce privește perturbările de lumină, mișcări, zgomot și așa mai departe. Pacea și liniștea au fost foarte importante pentru a menține sentimentul interior de seninătate. Simțurile mele păreau să fie neobișnuit de ascuțite, astfel încât până și șoaptele păreau a fi puternice, în timp ce zgomotele puternice erau extrem de neplăcute.

Este suficient să bei aproximativ jumătate de coajă de nucă de cocos (100 până la 150 ml) din anumite soiuri de kava pentru a-i aduce pe cei mai mulți oameni într-un somn profund, fără vise, în decurs de 30 de minute. Spre deosebire de alcool și alte sedative, kava nu produce o mahmureală de dimineață. Băutorul de kava se trezește având pe deplin recuperat capacitățile fizice și mentale normale.

FARMACOLOGIE

Multe dintre primele studii cuprinzătoare asupra activităților kavalactonelor au fost efectuate de o echipă de oameni de știință de la Institutul de Farmacologie al Universității Freiburg din Germania, condusă de Hans J. Meyer, în anii 1950 și 1960.3 Această cercetare a determinat că kavalactonele prezintă efecte sedative, analgezice, anticonvulsivante și de laborator asupra mușchilor. Aceste studii păreau să confirme observațiile empirice și subiective anterioare. Studiile ulterioare au folosit extracte de kava mai bine definite.

Kavalactone izolate în comparație cu extractele brute

Unele dovezi sugerează că întregul complex de kavalactone și alți compuși găsiți în mod natural în kava produc o activitate farmacologică mai mare. În plus, studiile au arătat că kavalactonele sunt absorbite mai rapid atunci când sunt administrate oral ca extract de

rădăcină, mai degrabă decât ca kavalactone izolate. Biodisponibilitatea lactonelor, măsurată prin concentrațiile plasmatice maxime, este de până la trei până la cinci ori mai mare din extract decât atunci când sunt administrate sub formă de substanțe izolate.3 O dovadă suplimentară că extractele de rădăcină de kava sunt superioare kavalactonelor izolate a fost oferită de un studiu pe animale care a arătat că, deși kavalactonele izolate au fost bine absorbite de creier, preparatele brute de kava au produs concentrații de rădăcină de kava de ori mai mari. extractele standardizate pentru conținutul de kavalactonă pot oferi cel mai mare beneficiu terapeutic.

Mai multe studii clinice au prezentat un extract de kava standardizat pentru a conține 70% kavalactone. Cu toate acestea, acest procent ridicat de kavalactone ar putea sacrifica unii dintre ceilalți constituenți care pot contribui la farmacologia kava. Mai important decât procentul real de kavalactone este doza totală de kavalactone și asigurarea că întreaga gamă de kavalactone și alți constituenți importanți sunt prezente.

Efecte sedative

Numeroase studii au confirmat și/sau elaborate asupra efectelor sedative ale kava. Cele mai notabile au fost studiile care au demonstrat că kavalactonele își exercită multe dintre efectele lor prin mecanisme netradiționale. De exemplu, majoritatea medicamentelor sedative, inclusiv benzodiazepinele (de exemplu, diazepam, triazolam, clorazepat dipotasic) funcționează prin legarea de receptori specifici (receptori de benzodiazepină sau acid y-aminobutiric [GABA]) din creier, ducând la modificări neurochimice (potenciarea efectelor GABA) care promovează sedarea. Studiile la animale au arătat că kavalactonele nu se leagă de receptorii de benzodiazepină sau GABA.5 În schimb, se crede că kavalactonele modifică cumva domeniile receptorilor, mai degrabă decât interacționează în mod specific cu situsurile de legare la receptor. În plus, alte studii au indicat că kavalactonele par să acționeze în primul rând asupra sistemului limbic, partea veche a creierului care afectează toate celelalte activități ale creierului și este sediul principal al emoțiilor.6 Se crede că kava poate promova, de asemenea, somnul, modificând modul în care sistemul limbic modulează procesele emoționale. Se pare că multe dintre modelele de laborator de identificare a modului în care funcționează o substanță pentru a promova un efect calmant pur și simplu nu sunt suficient de sofisticate pentru a evalua efectele fiziologice ale kava.

Efecte analgezice

Într-un alt exemplu de calități farmacologice neobișnuite ale kava, un studiu conceput pentru a evalua efectele sale de calmare a durerii nu a putut demonstra nicio legare de receptorii opiacei.7 Semnificația acestei constatări a fost că studiul a folosit modele experimentale în care analgezicele neopiacee precum aspirina și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene erau ineficiente. În plus, s-a stabilit că efectele sedative sau de relaxare musculară nu sunt responsabile pentru efectele de calmare a durerii. Aceste descoperiri indică faptul că kava reduce durerea într-un mod diferit de morfina, aspirina sau orice alt analgezic.

Efecte anxiolitice

O diferență interesantă a kava față de alte anxiolitice este că, spre deosebire de medicamente, kava nu își pierde eficacitatea în timp. Kavalactones, chiar și atunci când sunt administrate în doze mari, nu au demonstrat nicio pierdere de eficacitate în studiile pe animale.8 Acesta este un alt exemplu al calităților neobișnuite ale kava.

Efecte antiischemie

O altă activitate farmacologică importantă a kava este capacitatea sa de a proteja împotriva leziunilor cerebrale cauzate de ischemie.9 Acest efect a fost demonstrat în două modele animale de ischemie cerebrală focală. Eficacitatea kavalactonelor s-a datorat capacității lor de a limita zona infarctului, precum și de a oferi un efect anticonvulsivant ușor. Extractul de kava se poate dovedi util în recuperarea după un accident vascular cerebral.

P APLICAȚII CLINICE

Aplicația clinică principală a kava este în tratamentul anxietății. Această aplicație este bine susținută de cercetarea clinică.10 Cu toate acestea, utilizarea medicinală a kava este învăluită în incertitudine din cauza rapoartelor de hepatoxicitate (discutate în secțiunea „Toxicologie").

Studiile clinice timpurii au folosit D,L-kavain, o kavalactonă purificată, la o doză de 400 mg/zi. De exemplu, într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe 84 de pacienți cu simptome de anxietate, sa demonstrat că kavain îmbunătățește vigilența, memoria și timpul de reacție.11 Într-un alt studiu dublu-orb, kavain a fost comparat cu oxazepam (un medicament similar cu diazepam [Valium]) la 38 de pacienți. Inventar și Scala de anxietate de autoevaluare) pe o perioadă de 4 săptămâni. Cu toate acestea, deși oxazepamul și medicamentele similare creează dependență și provoacă reacții adverse, kavainul pare să nu prezinte aceste complicații.

Într-unul dintre primele studii cu extracte de kava, sa demonstrat că un extract de kavalactonă 70% prezintă beneficii terapeutice semnificative la pacienții cu anxietate.13 Studiul a fost dublu-orb; 29 de pacienți au fost desemnați să primească 100 mg de extract de kava de trei ori pe zi, iar alți 29 de pacienți au primit un placebo. Eficacitatea terapeutică a fost evaluată folosind mai multe evaluări psihologice standard, inclusiv Scala de anxietate Hamilton (HAMA). Rezultatele acestui studiu de 4 săptămâni au indicat că persoanele care au luat extract de kava au avut o reducere semnificativă statistic a simptomelor de anxietate, inclusiv sentimente de nervozitate și plângeri somatice, cum ar fi palpitații ale inimii, dureri în piept, dureri de cap, amețeli și senzații de iritație gastrică. Nu au fost raportate efecte secundare cu extractul de kava.

Studiile au comparat, de asemenea, efectele unui extract de kava standardizat pentru a conține 30% kavalactone cu buspirona și opipramol. În studiul dublu-orb, 129 de pacienți cu tulburare de anxietate generalizată au primit fie 400 mg kava (30% kavalactone), 10 mg buspironă, fie 100 mg opipramol zilnic, timp de 8 săptămâni. Analiza detaliată a arătat că nu

au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește toate măsurile de eficacitate și siguranță. Aproximativ 75% dintre pacienți au fost clasificați ca respondenți (reducere cu 50% a scorului HAMA) în fiecare grup de tratament și aproximativ 60% au obținut remisiune completă.14

Kava s-a dovedit, de asemenea, a fi deosebit de eficient în ameliorarea anxietății la femeile aflate în perimenopauză și în postmenopauză.15-17 Într-un studiu dublu-orb, două grupuri de 20 de femei cu simptome legate de menopauză au fost tratate timp de 8 săptămâni cu extract de kavalactonă 70% (100 mg de trei ori pe zi) sau variabila HAMA măsurată din nou.18. Grupul care a primit extract de kava a demonstrat o îmbunătățire semnificativă la sfârșitul primei săptămâni de tratament. Scorurile au continuat să se îmbunătățească pe parcursul studiului de 8 săptămâni. Pe lângă simptomele de stres și anxietate, o serie de alte simptome s-au îmbunătățit. În special, a existat o îmbunătățire generală a bunăstării subiective, a dispoziției și a simptomelor generale ale menopauzei, inclusiv bufeurile. Ca și în studiile anterioare, nu au fost observate efecte secundare.

Studii suplimentare au arătat că, spre deosebire de benzodiazepine, alcool și alte medicamente, extractul de kava nu a fost asociat cu funcția mentală deprimată sau afectarea la conducere sau la utilizarea echipamentelor grele.19,20 Într-unul dintre aceste studii, 12 voluntari sănătoși au fost testați într-o manieră dublu-orb pentru a evalua efectele oxazepamului (testare cu 1 15 mg, 3 zile înainte de 1-3 zile). 75 mg în dimineața experimentului), extractul de kava standardizat la 70% kavalactone (200 mg de trei ori pe zi timp de 5 zile) și un placebo privind comportamentul și potențialele legate de evenimente (ERP) în citiri electroencefalografice pe o sarcină de memorie de recunoaștere. Sarcina subiecților a fost să identifice într-o listă de cuvinte prezentate vizual cele care au fost afișate pentru prima dată și cele care au fost repetate. În concordanță cu alte benzodiazepine, oxazepamul a inhibat recunoașterea atât a cuvintelor noi, cât și a celor vechi, așa cum este observat de ERP. În schimb, kava a permis o rată de recunoaștere puțin mai mare și o diferență ERP mai mare între cuvintele vechi și cele noi. Rezultatele acestui studiu au demonstrat încă o dată efectele neobișnuite ale kava. În acest caz, a îmbunătățit anxietatea, dar spre deosebire de anxioliticele standard, kava a îmbunătățit de fapt funcția mentală și, la nivelurile recomandate, nu a promovat sedarea. Un alt studiu a indicat că kava a ajutat la îmbunătățirea controlului vagal reflex al ritmului cardiac la pacienții cu tulburare de anxietate generalizată.21

În 2009, a fost publicat primul studiu clinic uman documentat care evaluează eficacitatea anxiolitică și antidepresivă a unui extract apos de kava.22 Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a sugerat investigarea extractelor apoase de kava ca o modalitate de a reduce riscul de hepatotoxicitate cu preparatele de kava (discutat în secțiunea „Toxicologie"). Studiul Kava Anxiety Depression Spectrum a fost un studiu încrucișat dublu-orb, controlat cu placebo, de 3 săptămâni, care a recrutat 60 de participanți adulți cu o lună sau mai mult de anxietate generalizată crescută. Preparatul de kava a produs activitate anxiolitică și antidepresivă semnificativă și nu a ridicat probleme de hepatoxicitate sau de siguranță la doza și durata studiate. Mai exact, kava a redus scorurile HAMA ale participanților în prima

fază controlată cu -9,9 față de -0,8 pentru placebo și în a doua fază controlată cu -10,3 față de +3,3. Analizele grupate au relevat, de asemenea, reduceri relative foarte semnificative ale scorurilor scalei de anxietate și depresie.

P DOZARE

În studiile clinice care au folosit kavalactone pure sau extracte de kava standardizate pentru kavalactone, doza sa bazat pe nivelul de kavalactone. Deoarece conținutul de kavalactonă al rădăcinii variază între 3% și 20%, preparatele standardizate pentru conținutul de kavalactonă sunt preferate preparatelor brute. Un bol standard de băutură kava preparată în mod tradițional conține aproximativ 250 mg de kavalactone, iar în Oceania, mai multe boluri pot fi consumate la o singură ședință. Dozele sunt după cum urmează:

Doza anxiolitică: 45 până la 80 mg de kavalactone de trei ori pe zi

Doza sedativă: 180 până la 250 mg de kavalactone cu 1 oră înainte de retragere

p EFECTE SECUNDARE ȘI TOXICOLOGIE

În noiembrie 2001, autoritățile germane din domeniul sănătății au anunțat că au fost raportate în Germania 24 de cazuri de boală hepatică (inclusiv hepatită, insuficiență hepatică și ciroză) asociate cu utilizarea kava; dintre persoanele afectate, una a murit, iar trei au necesitat un transplant de ficat. Drept urmare, în decembrie 2001, Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA a început să informeze consumatorii cu privire la riscul potențial de leziuni hepatice severe asociate cu utilizarea suplimentelor alimentare care conțin kava. Kava a fost ulterior retras de pe piața din Uniunea Europeană, Regatul Unit și Canada. În 2007, Germania a reevaluat datele și a permis kava înapoi pe piață.

În raportul inițial, adevărata natură a leziunilor hepatice induse de kava a fost întunecată de faptul că, în 18 dintre cazuri, au fost utilizate și medicamente convenționale cu prescripție medicală sau fără prescripție medicală, cu toxicitate hepatică cunoscută sau potențială. Susținătorii kava au susținut rapid că este cu totul posibil ca utilizarea de kava de către acești indivizi să fie o coincidență mai degrabă decât cauza problemelor hepatice, din cauza dozării excesive sau a unui alt factor. În 2007, din cele aproximativ 100 de cazuri de hepatoxicitate raportate la nivel mondial, cauzalitatea considerată a fi „probabilă" a apărut în doar 14 cazuri.23 Două studii de monitorizare a medicamentelor, inclusiv un total de 7078 de pacienți care au luat 120 până la 150 mg extract de kava pe zi, nu au găsit niciun caz de hepatotoxicitate indusă de kava. Cu toate acestea, din 2010, hepatoxicitatea kava nu poate fi exclusă.

Datele existente sunt complexe, dar se pare că factorul major în orice hepatoxocitate indusă de kava a fost utilizarea părților aeriene, cum ar fi tulpinile și frunzele, precum și cojile de tulpini.24 Se pare că, odată ce cererea de kava a crescut vertiginos, nu a existat suficientă rădăcină de kava pentru a satisface cererea. Furnizorii au cumpărat apoi, cu bună știință sau fără să știe, frunzele și cojile de kava. Până la acel eveniment, singurele părți ale plantei kava care au fost folosite în mod tradițional de-a lungul istoriei sale de 3000 de ani au fost

rădăcinile; niciodată cojile sau frunzele. Potrivit unui raport al OMS, industriile farmaceutice germane au preferat să cumpere peeling-uri de tulpini de kava pentru a extrage kavalactone pentru a face medicamente pentru kava; Peelingurile tulpinilor de kava au fost vândute la aproape o zecime din prețul rădăcinilor de kava.25 În plus, doza ar fi putut fi, de asemenea, un factor în unele dintre cazurile de hepatoxicitate. Un studiu efectuat în 400 de cabinete medicale germane a arătat că 78% dintre prescripțiile de kava care au fost scrise înainte de 2001 au depășit semnificativ doza recomandată.26 Cu toate acestea, au existat rapoarte de hepatită la pacienții care au utilizat kava la doze egale sau doar puțin mai mari decât nivelurile recomandate, indicând alți factori dincolo de dozare. toxină hepatocelulară.28

Măsurile sugerate pentru a aborda problema hepatoxicității includ: (1) utilizarea unui soi nobil de kava, cum ar fi Borogu, care are cel puțin 5 ani în momentul recoltării, (2) utilizarea rizomilor și rădăcinilor decojite și uscate, (3) recomandarea de dozare mai mică sau egală cu 250 mg kavalactone pe zi), (pentru controlul strict al calității și aplicarea medicamentelor din Pacific (pentru sistemul Pacific). Un alt pas important poate fi determinarea flavokawainei B. Trebuie menționat că, deși s-a sugerat că extractele apoase tradiționale ar trebui utilizate în detrimentul extractelor etanolice sau acetonice, toxicitatea este legată de planta de kava în sine, cu o calitate probabil scăzută a soiului de kava sau a părții plantei de kava utilizate, mai degrabă decât a metodei de extracție sau a solventului29.

Dozele zilnice mari de kava consumate pe o perioadă prelungită (de la câteva luni până la un an) sunt asociate cu o serie de efecte secundare dincolo de afectarea ficatului, inclusiv dezvoltarea „dermopatiei kava" - o afecțiune a pielii caracterizată printr-o erupție solzoasă generalizată particulară cunoscută sub numele de kani. S-a crezut la un moment dat că dermopatia kava s-ar putea datora interferenței cu niacina. Cu toate acestea, într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, niacinamida (100 mg/zi) nu a demonstrat niciun efect terapeutic.31 Se pare că singurul tratament eficient pentru dermopatia kava este reducerea sau încetarea consumului de kava. Nu au fost raportate cazuri de dermatopatie kava la persoanele care au luat extracte standardizate de kava la nivelurile recomandate.

Alte efecte adverse raportate ale dozelor extrem de mari de kava (de exemplu, mai mult de 310 g/săptămână) pentru perioade prelungite sunt următoarele32:

Anomalii biochimice (nivel scăzut de albumină serică, proteine, uree și bilirubină)

Creșterea enzimelor hepatice

Prezența sângelui în urină

Creșterea volumului globulelor roșii

Scăderea numărului de trombocite și limfocite

Dificultăți de respirație

În acest moment, kava nu este recomandat pentru utilizare de către oricine are probleme cu ficatul sau care este un consumator regulat de alcool. Utilizarea kava pentru mai mult de 4 săptămâni necesită o monitorizare atentă a enzimelor hepatice (o dată la 4 până la 6 săptămâni). Pacienții trebuie instruiți să întrerupă utilizarea kava dacă apar simptome de icter (de exemplu, urină închisă la culoare, îngălbenirea ochilor). Simptomele nespecifice ale bolii hepatice includ greață, vărsături, scaune deschise la culoare, oboseală neobișnuită, slăbiciune, dureri de stomac sau abdominale și pierderea poftei de mâncare.

Kava nu este recomandat pentru utilizare de către femeile însărcinate sau care alăptează.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Kava poate potența efectele benzodiazepinelor, barbituricelor și sedativelor prescrise. Kava inhibă, de asemenea, o serie de enzime citocromului P450 care joacă un rol în descompunerea multor medicamente.33 Prin urmare, are potențialul de a interacționa cu o gamă largă de medicamente. Există dovezi că kava interferează cu dopamina sau cu alte medicamente utilizate în tratamentul bolii Parkinson; prin urmare, până la rezolvarea acestei probleme, extractul de kava nu trebuie utilizat de către pacienții cu boala Parkinson.30

REFERINȚE

Lebot V, Merlin M, Lindstrom L. Kava: The Pacific Drug. New Haven, CT: Yale University Press; 1992.

Singh Y. Kava: o privire de ansamblu. J Etnofarma- macol. 1992;37:13-45.

Meyer HJ. Farmacologia kava. În: Efron D, Holmstedt B, Kline NS, eds. Căutare etno-farmacologică de droguri psihoactive. New York: Raven Press; 1979: 133-140.

Keledjian J, Duffield PH, Jamieson DD. Absorbția în creierul șoarecelui a patru compuși prezenți în băutura psihoactivă kava. J Pharm Sci. 1988;77:1003-1006.

Davies LP, Drew CA, Duffield P, et al. Kava pyrones și rășină: studii asupra locurilor de legare a GABAA, GABAB și benzodiazepine în creierul rozătoarelor. Pharmacol Toxicol. 1992;71:120-126.

Holm E, Staedt U, Heep J, et al. Profilul de acțiune al lui D,L-kavain. Locurile cerebrale și ritmul somn-veghe la animale. Arzneimittelforschung. 1991;41: 673-683: [germană].

Jamieson DD, Duffield PH. Acțiunea antinociceptivă a componentelor kava la șoareci. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1990;17:495-507.

Duffield PH, Jamieson D. Dezvoltarea toleranței la kava la șoareci. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1991;18:571-578.

Backhauss, Krieglstein J. Extractul de kava (Piper methysticum) și constituenții săi methysticum protejează țesutul cerebral împotriva leziunilor ischemice la rozătoare. Eur J Pharmacol. 1992;215:265-269.

Pittler MH, Ernst E. Eficacitatea extractului de kava pentru tratarea anxietății: revizuire sistematică și meta-analiză. J Clin Psycho- pharmacol. 2000;20:84-89.

Scholing WE, Clausen HD. Despre efectul D,L-kavain: experiență cu neuronika (traducerea autorului). Med Klin. 1977;72: 1301-1306: [germană].

Lindenberg D, Pitule-Schodel H. D, L-kavain în comparație cu oxazepam în tulburările de anxietate. Un studiu dublu-orb al eficacității clinice. Forschr Med. 1990;108:49-50:53-54: [germană].

Kinzler E, Kromer J, Lehmann E. Eficacitatea clinică a unui extract de kava la pacienții cu sindrom de anxietate. Studiu dublu-orb, controlat cu placebo, timp de 4 săptămâni. Arzneimittelforschung. 1991;41:584-588: [germană].

Boerner RJ, Sommer H, Berger W, și colab. Extractul de Kava-Kava LI 150 este la fel de eficient ca opipramolul și buspirona în tulburarea de anxietate generalizată - un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, de 8 săptămâni, pe 129 de pacienți ambulatori. Fitomedicina. 2003;10(Suppl 4):38-49.

Cagnacci A, Arangino S, Renzi A, et al. Administrarea Kava-Kava reduce anxietatea la femeile aflate in perimenopauza. Maturitas. 2003;44:103-109.

De Leo V, La Marca A, Morgante G, et al. Evaluarea combinării extractului de kava cu terapia de substituție hormonală în tratamentul anxietății postmenopauzei. Maturitas. 2001;39:185-188.

De Leo V, La Marca A, Lanzetta D, et al. Evaluarea asocierii extractului de Kava-Kava și a terapiei de substituție hormonală în tratamentul anxietății postmenopauzei. Minerva Ginecol. 2000;52:263-267: [italiană].

Warnecke G. Disfuncții psihosomatice în climactericul feminin. Eficacitatea clinică și toleranța extractului de kava WS 1490. Fortschr Med. 1991;109:119-122: [germană].

Herberg KW. Efectul extractului special de kava WS 1490 combinat cu alcool etilic asupra parametrilor de performanță relevanți pentru siguranță. Blutalkohol. 1993;30:96-105: [germană].

Munte TF, Heinze HJ, Matzke M, et al. Efectele oxazepamului și ale unui extract de rădăcini de kava (Piper methysticum) asupra potențialelor legate de evenimente într-o sarcină de recunoaștere a cuvintelor. Neuropschobiologie. 1993;27:46-53.

Watkins LL, Connor KM, Davidson JR. Efectul extractului de kava asupra controlului cardiac vagal în tulburarea de anxietate generalizată: constatări preliminare. J Psihofarmacol. 2001;15:283-286.

Sarris J, Kavanagh DJ, Byrne G și colab. Studiul Kava Anxiety Depression Spectrum (KADSS): un studiu randomizat, controlat cu placebo, folosind un extract apos de Piper methysticum. Psihofarmacologie (Berl). 2009;205:399-407.

Ernst E. O reevaluare a kava (Piper methysticum). Br J Clin Pharmacol. 2007;64:415-417.

Teschke R, Sarris J, Lebot V. Soluția de hepatotoxicitate Kava: un plan în șase puncte pentru noua standardizare a kava. Fitomedicina. 2011 15 ian;18(2-3):96-103.

OMS (Organizația Mondială a Sănătății). Evaluări ale riscului de hepatotoxicitate cu produsele Kava. Geneva, Elveția: Servicii de producție de documente ale OMS; 2007.

Schroder-Bernhardi D, Dietlein G. Conformitatea cu recomandările de prescripție de către medici în practici. Int J Clin Pharmacol Ther. 2001;39:477-479.

Escher M, Desmeules J, Giostra E, et al. Hepatita asociată cu kava, un remediu pe bază de plante pentru anxietate. BMJ. 2001;322:139.

Zhou P, Gross S, Liu JH și colab. Flavokawaina B, constituentul hepatotoxic din rădăcina de kava, induce stresul oxidativ sensibil la GSH prin modularea căilor de semnalizare IKK/NF-kappaB și MAPK. FASEB J. 2010;24:4722-4732.

Teschke R, Genthner A, Wolff A. Kava hepatotoxicity: comparație dintre extracte de kava apoase, etanolice, acetonice și amestecuri de kava-ierburi. J Etnofarmacol. 2009;123:378-384.

Schelosky L, Raffauf C, Jendroska K, et al. Kava și antagonismul dopaminei (lett). J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 1995;58:639-640.

Norton SA, Ruze P. Kava dermopatie. J Am Acad Dermatol. 1994;31:89-97.

Ruze P. Dermopatie indusă de Kava. Un deficit de niacină. Lancet. 1990;335:1442-1445.

Mathews JM, Etheridge AS, Black SR. Inhibarea activităților citocromului uman P450 de către extractul de kava și kavalactone. Drug Metab Dispos. 2002;30:1153-1157.

Prebiotice, sibiotice și alimente pentru colon

Jason Hawrelak, ND, BNat(Hons), PhD

p INTRODUCERE

Un prebiotic este definit ca „un ingredient alimentar nedigerabil care afectează benefic gazda prin stimularea selectivă a creșterii și/sau a activității uneia sau a unui număr limitat de bacterii din colon.”1 Pentru ca ingredientele alimentare să fie clasificate ca prebiotice, acestea trebuie:

Să nu fie digerat și nici absorbit în stomac sau intestinul subțire.2

Acționează ca o sursă de hrană selectivă pentru una sau un număr limitat de bacterii comensale potențial benefice din intestinul gros.2

Schimbarea ecosistemului microflorei colonice către o compoziție mai sănătoasă.2

Induce modificări luminale sau sistemice care îmbunătățesc starea de sănătate a gazdei.3

Cel mai mult accent în această etapă s-a pus pe găsirea și studierea surselor de alimente care sunt utilizate de bacteriile producătoare de acid lactic. Acest lucru se datorează proprietăților de promovare a sănătății ale acestor organisme.2 Cele mai cunoscute bacterii producătoare de acid lactic aparțin genurilor Lactobacillus și Bifidobacterium.

Nu toate ingredientele alimentare care ajung la colon nedigerate vor fi prebiotice. Numai compușii care sunt consumați selectiv de membrii benefici ai microflorei, deși sunt ignorați de cei potențial patogeni, pot fi numiți cu adevărat prebiotice. Când prebioticele ajung în colon, ele sunt utilizate de preferință de acele organisme care au capacitatea de a-și hidroliza legăturile. Metabolismul prebioticului are ca rezultat creșterea și activitatea organismului(lor) benefic(e), adesea în detrimentul altor componente ale microflorei.4 Ingredientele alimentare care ajung la colon nedigerate, dar lipsite de selectivitate a fermentației sunt denumite „alimente colonice” și sunt discutate mai detaliat la sfârșitul acestui capitol.

Există numeroși compuși cu potențialul de a fi numiți prebiotice. Tabelul 115-1 enumeră acești compuși și tipul de microorganisme a căror creștere le promovează. Cu toate acestea, cele mai bine cercetate prebiotice sunt fructooligozaharidele (FOS), galactooligozaharidele (GOS) și lactuloza.

p FRUCTOOLIGOSAHARIDE

Descriere

FOS sunt lanțuri liniare sau ramificate de molecule de fructoză și glucoză.9 Numărul de unități de fructoză conținute în compus determină denumirea FOS. Oligofructoza este în general compusă din între 2 și 7 unități, în timp ce inulina este compusă din până la 60,10 FOS se găsesc în procente variate în alimente și au fost descoperite în peste 36.000 de specii de plante, unde funcționează în principal ca carbohidrați de depozitare. anghinare și rădăcină de cicoare. Cu toate acestea, din rădăcina de cicoare (Cichorium intybus) este produsă cea mai mare parte a inulinei și oligofructozei produse comercial. Fructanii cu lanț

scurt, cum ar fi oligofructoza, sunt produși din inulină printr-un proces de hidroliză enzimatică parțială.9

Forme comerciale

Există două moduri în care FOS poate fi consumat, în suplimente și în alimente.

UHT = Temperatură ultra-înaltă.

Substantele prebiotice si organismele a caror crestere promoveaza.5-8

Suplimente cu fructooligozaharide

Cea mai des folosită metodă pentru purificarea și concentrarea FOS pentru utilizarea suplimentelor este prin extracția cu apă fierbinte a rădăcinilor proaspete de cicoare. Acest proces are ca rezultat inulină (cunoscută și sub numele de Raftiline, un FOS cu lanț mare) ca produs final. Unii producători utilizează hidroliza enzimatică pentru a produce oligofructoză (cunoscută și ca Raftiloză, un FOS cu lanț mediu) din inulină,10 deși alți producători sintetizează FOS din zaharoză folosind enzima fungică fructoziltransferaza (de la Aspergillus niger). Acest din urmă proces implică sinteza chimică a unui nou compus (numit Neosugar sau Actilight, un FOS cu lanț scurt) din alți doi compuși naturali (fructoză și glucoză). Compusul finit este similar cu FOS obținut în mod natural, doar că dimensiuni mai mici.9

FOS sunt rezistente la digestie în tractul gastrointestinal superior (GIT) datorită configurației ^ a legăturilor dintre unitățile de fructoză. Enzimele digestive umane sunt specifice în a necesita legături a; astfel, FOS sunt clasificate ca oligozaharide nedigestibile.9

Surse alimentare de fructooligozaharide

După cum sa menționat anterior, FOS sunt ingrediente alimentare comune. Persoanele care consumă dieta standard occidentală consumă în medie 5,1 g/zi de FOS.12 Cu toate acestea, aceasta poate fi crescută cu ușurință dacă alimentele bogate în FOS sunt consumate zilnic. Alimentele care conțin FOS sunt prezentate în Tabelul 115-2.

Alte alimente care conțin FOS includ mierea, berea, arpagicul chinezesc și siropul de arțar.

Nu există niciun avantaj deosebit pentru consumul de FOS în suplimente în comparație cu alimentele bogate în FOS. Atâta timp cât cantitatea de FOS consumată într-un aliment este similară cu cea utilizată în studiile clinice, aceasta va promova efecte identice, întrucât toate FOS consumate ajung intacte în colon, fie că sunt ingerate în alimente integrale sau în suplimente.

Aplicații clinice

Beneficiile pentru sănătate declarate pentru FOS provin în principal din capacitatea lor de a crește numărul de organisme benefice în colon, de a reduce numărul de microorganisme potențial patogene (PPM) și de a stimula producția de acizi grași cu lanț scurt (SCFA). Aceste beneficii pentru sănătate includ:

• Rezistență sporită la agenții patogeni enterici datorită rezistenței la colonizare oferită de creșterea crescută a acidului lactic

TABELUL 115-2 Alimente care conțin fructo-oligozaharide

Conținutul de FOS al unor alimente consumate în mod obișnuit.12,13

bacterii și rezistență crescută la infecții datorită stimulării nespecifice a sistemului imunitar16

Modificarea metabolismului cancerigen16

Absorbție sporită a mineralelor16

Parametrii lipidelor seric îmbunătățiți16

Sațietate îmbunătățită17

Tratamentul eczemei atopice și prevenirea dezvoltării atopiei18

A crescut producția de mucină intestinală și efectele trofice asupra epiteliului colonic, secundar producției crescute de SCFA19

Nu au fost acordate drepturi de a include această cifră în media electronică
Vă rugăm să consultați publicația tipărită.

FIGURA 115-1 Conceptul prebiotic: efectele zaharozei, oligofructozei și inulinei asupra ecosistemului intestinal. Diagramele ilustrează modul în care se poate dezvolta microflora în timpul hrănirii cu zaharoză și prebiotice, oligofructoză și inulină. (Din Gibson GR. Modularea dietetică a microflorei intestinale umane folosind prebiotice. Br J Nutr. 1998;80 [suppl 2]:S209-S21, folosit cu permisiunea.)

Această revizuire se concentrează în primul rând pe capacitatea FOS de a îmbunătăți creșterea bifidobacteriană, de a îmbunătăți răspunsul imun, de a îmbunătăți absorbția mineralelor, de a trata și de a preveni bolile atopice și de a îmbunătăți sațietatea.

Creșterea îmbunătățită a bifidobacteriilor

Într-un studiu uman care a utilizat oligofructoză (8 g/zi pe o perioadă de 2 săptămâni), Mitsuoka și colab.15 au descoperit o creștere cu 0,9 unități log a numărului de bifidobacteri cu consumul de oligofructoză (P <0,005). De asemenea, studiul a arătat o scădere a numărului de enterobacterii.15

În încercarea de a determina doza optimă de oligofructoză, în ceea ce privește maximizarea numărului de bifidobacterii și minimizarea efectelor secundare, Bouhnik și colab.20 au conceput un studiu care a utilizat cinci niveluri de dozare diferite. Dozele utilizate au fost 20, 10, 5 și 2,5 g/zi de oligofructoză și 0 g/zi ca placebo. Procesul a durat 7 zile. Datele au indicat că numărul de bifidobacterii nu s-a schimbat la subiecții care au primit 0 sau 2,5 g/zi de oligofructoză, dar că numărul la acei subiecți care au ingerat 5, 10 și 20 g/zi a fost semnificativ mai mare (P <0,05) în ziua 8 decât la momentul inițial. O corelație semnificativă între doza ingerată de oligofructoză și numărul de bifidobacterie fecale a fost observată în ziua 8 (P <0,01). În ceea ce privește efectele secundare, toate grupurile, inclusiv grupul placebo, au prezentat simptome abdominale ușoare, cum ar fi balonare, flatus în exces, borborigmi sau dureri abdominale ușoare. În general, cu cât doza de oligofructoză este mai mare, cu atât sunt mai multe efecte secundare experimentate. Bouhnik și colab.20 au concluzionat că 10 g/zi a fost bine tolerat și că această doză a fost probabil doza optimă de oligofructoză, deoarece a condus la o creștere semnificativă a bifidobacteriilor colonice cu efecte secundare minime.

Într-un studiu raportat de Gibson și colab.21, atât oligofructoza, cât și inulina au fost studiate pentru a evalua efectele lor asupra nivelurilor de bifidobacterii și asupra populațiilor altor membri ai microflorei intestinale. Opt subiecți au participat la studiul de 45 de zile în care au consumat diete controlate. În primele 15 zile, toți subiecții au mâncat 15 g/zi de zaharoză. Pentru mijlocul celor 15 zile, zaharoza a fost înlocuită cu 15 g de oligofructoză. În ultimele 15 zile, patru dintre participanți au primit 15 g/zi de inulină. Un efect marcat a fost observat în numărul de bifidobacterii, care a crescut cu 0,7 unități log pe oligofructoză (P <0,01) și 0,9 unități log pe inulină (P <0,001). A existat, de asemenea, o scădere semnificativă a bacteriilor (P <0,01), clostridiilor (P <0,05) și fusobacterii (P <0,01) la subiecții hrăniți cu oligofructoză, în timp ce nivelurile de coci gram-pozitivi au scăzut la grupul hrănit cu inulină (P <0,001). Administrarea de inulină a crescut, de asemenea, numărul de lactobacili, deși nu semnificativ (P <0,075). În ambele grupuri, bifidobacteriile au devenit specia predominantă numeric în fecale (vezi Figura 115-1).21

Răspuns imun îmbunătățit

Prebioticele, cum ar fi FOS, s-au sugerat de multă vreme că au efecte de îmbunătățire a sistemului imunitar.22,23 Totuși, abia recent au fost finalizate studiile clinice umane cu rezultate dificile. Unul dintre primele dintre aceste studii a investigat efectele unui amestec de prebiotice (conținând o combinație de FOS și GOS) în protejarea împotriva infecțiilor în primele 6 luni de viață la sugarii hrăniți cu formulă. În acest studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, sugarii alocați grupului cu prebiotice au experimentat semnificativ mai

puține episoade de toate tipurile de infecții combinate (P = 0,01) în comparație cu cei din grupul placebo. A existat, de asemenea, o tendință pentru mai puține episoade de infecție a tractului respirator superior (P = 0,07) și mai puține infecții care necesită tratament cu antibiotice (P = 0,10) în grupul prebiotic. În plus, incidența cumulativă a infecțiilor recurente și a infecțiilor recurente ale tractului respirator a fost de 3,9% și 2,9% în grupul cu prebiotice față de 13,5% și, respectiv, 9,6% în grupul placebo (P <0,05).24

Aceeași cohortă de sugari a fost urmărită în următorii 1,5 ani. Acei sugari care au primit formula îmbunătățită cu prebiotice în primele 6 luni de viață au experimentat semnificativ mai puține episoade de infecții ale tractului respirator diagnosticate de medic (P <0,01), episoade de febră (P <0,00001) și mai puține prescripții de antibiotice (P <0,05) în comparație cu cei din grupul placebo.25

Într-un studiu deschis, randomizat, controlat cu placebo, Bruzzese și colab.26 au investigat, de asemenea, eficacitatea unei formule pentru sugari îmbunătățite cu prebiotice (o combinație de GOS și FOS) asupra incidenței infecțiilor la sugari. Formula îmbunătățită cu prebiotice sau o formulă standard pentru sugari a fost consumată în primele 12 luni de viață. În această perioadă, incidența gastroenteritei a fost cu 59% mai mică în grupul prebiotic (P = 0,015). În plus, numărul copiilor cu infecții recurente ale tractului respirator superior a avut tendința de a fi mai mic în grupul prebiotic (28% vs 45%; P = 0,06) și numărul copiilor cărora li s-au prescris mai multe cure de antibiotice pe an a fost, de asemenea, mai mic (40% vs 66%; P = 0,004).26

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a analizat copiii mai mari (cu vârste cuprinse între 7 și 19 luni) care frecventează centrele de zi, s-a constatat că administrarea pe termen scurt (21 de zile) de FOS reduce semnificativ numărul de boli infecțioase care necesită tratament cu antibiotice (P <0,001), episoade de diaree și vărsături (P<0,000) (P<0,000, febră) comparativ cu martorii.27

Într-un alt studiu randomizat, controlat, care investighează efectele FOS la copiii mici (cu vârsta cuprinsă între 4 și 24 de luni) care merg la grădiniță, sa constatat că administrarea de FOS reduce semnificativ consumul de antibiotice (reducere de 32%; P = 0,001) și absenteismul la grădiniță (scădere de 61%; P = 0,025) în comparație cu cei din grupul de control. A existat, de asemenea, o reducere de 34% a episoadelor de febră în combinație cu orice simptome de răceală (P = 0,001) și o scădere cu 61% a episoadelor de febră în asociere cu diaree (P <0,05) în grupul suplimentat cu FOS.28

Absorbție de minerale îmbunătățită

Studiile care utilizează modele animale au demonstrat că degradarea microflorală a FOS a crescut semnificativ absorbția de calciu și magneziu.29'31 Studiile umane au arătat, de asemenea, că consumul de FOS a îmbunătățit absorbția de calciu.32'34 Mecanismul propus prin care absorbția mineralelor este îmbunătățită de FOS este prin acțiunea SCFA protonați. SCFA-urile protonate sunt absorbite de-a lungul membranei apicale a colonocitelor prin difuzie directă. Datorită valorilor scăzute ale pKa ale SCFA în raport cu pH-ul intracelular,

SCFA se disociază odată ce intră în celulă. Aceasta are ca rezultat eliberarea unui ion de hidrogen. Ionul de hidrogen este ulterior secretat din celulă în schimbul unui cation, care poate fi un ion de magneziu sau calciu. Ionul de hidrogen este apoi disponibil pentru a protona un alt SCFA și a-i permite să difuzeze în celulă.32 Cu toate acestea, pot fi implicate și alte mecanisme, cum ar fi scăderea pH-ului colonului, care are ca rezultat solubilitatea crescută a calciului, creșterea fluxului sanguin venos colonic, vilozitățile colonice mărite și exprimarea îmbunătățită a calbindinei-D9k (calea activă de transport a calciului)35. Aceste efecte sunt mai pronunțate în colon. de ce este crescută absorbția de calciu, în timp ce există un impact foarte mic asupra absorbției altor minerale (de exemplu, fier și zinc).36

Biodisponibilitate îmbunătățită a fitoestrogenilor

Un studiu interesant pe animale (șobolani) a constatat recent că consumul concomitent de FOS și izoflavonele de soia genisteina și daid-zeina a îmbunătățit semnificativ biodisponibilitatea acestor compuși. Absorbția relativă a genisteinei a fost cu aproximativ 20% mai mare la șobolanii hrăniți cu FOS decât la martori. În plus, prezența ambilor fitoestrogeni în ser a fost menținută mai mult timp la șobolanii hrăniți cu FOS decât la martori, sugerând că FOS a îmbunătățit absorbția colonică a acestor compuși.37

Acest rezultat poate fi relevant în special pentru femei după terapia cu antibiotice, când metabolismul și absorbția ulterioară a fitoestrogenilor pare să fie afectate.38 S-a demonstrat că bifidobacteriile posedă activitate Ș-glucozidază, iar administrarea FOS a dus la o activitate sporită a Ș-glucozidazei la modelele animale39, precum și o îmbunătățire a capacității de fitoestrogen, nu numai în consumul de fitoestrogen40. restabilirea unei microflore intestinale sănătoase, dar consumul acesteia crește și activitatea Ș-glucozidazei colonice, rezultând o glicozilare îmbunătățită și, astfel, concentrații colonice crescute ale agliconilor activi din punct de vedere medicinal.

Tratamentul eczemei atopice și prevenirea dezvoltării atopiei

O serie de studii au constatat o compoziție aberantă a microflorei GIT la sugarii care au dezvoltat mai târziu alergii alimentare și eczeme atopice.41'43 Mai precis, dezvoltarea eczemei atopice a fost corelată cu concentrații crescute de Bacteroides spp., Clostridia spp. și Escherichia coli, cu o concentrație scăzută de bifidobac. Această modificare a compoziției microbiene a fost teoretizată pentru a priva sistemul imunitar în curs de dezvoltare de semnale de contrareglare împotriva răspunsurilor mediate de T-helper 2 (Th2) și, prin urmare, promovează imunitatea de tip Th2.43 Eczema atopică infantilă este caracterizată printr-un răspuns imun dominat de Th2, precum și prin inflamație intestinală excesivă și absorbție aberantă a mucoasei intestinale4446. caracteristicile pot fi cauzate și de starea disbiotică. Bacteroides, clostridia și E. coli au toate potențialul de a declanșa răspunsuri inflamatorii în intestin și pot elibera toxine care pot afecta permeabilitatea intestinală, ceea ce duce la o expunere crescută la antigeni potențiali. revenirea la echilibru și îmbunătățirea funcției de barieră intestinală. Promovarea unei flore intestinale dominată de bacterii gram-pozitive poate promova, de asemenea, o schimbare către imunitatea Th1 prin producția sporită de interleukină-12 și interferon-y.47

Niciun studiu nu pare să fi evaluat FOS în mod izolat în tratamentul sau prevenirea eczemei atopice. Cu toate acestea, a fost efectuat un studiu care a evaluat eficacitatea unei combinații FOS și GOS în prevenirea dermatitei atopice la sugari.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, Moro și colab.48 au evaluat efectele unei formule pentru sugari îmbunătățite cu prebiotice asupra incidenței dermatitei atopice în primele 6 luni de viață la sugarii hrăniți cu formule cu risc crescut de dezvoltare a atopiei. Dermatita atopică s-a dezvoltat la 23% dintre sugari din grupul de control, comparativ cu 10% din grupul prebiotic (P = 0,014) pe parcursul perioadei de intervenție de 6 luni. (P = 0,0343), precum și IgG1 specifică proteinei din laptele de vacă (P = 0,015), sugerând că suplimentarea cu FOS și GOS a indus un profil de anticorpi antialergici.49

Acești sugari au fost urmăriți în următoarele 18 luni. Acei sugari care au primit formula îmbunătățită cu prebiotice în primele 6 luni de viață au avut un risc redus de a dezvolta boală atopică în perioada de urmărire. Sugarii din grupul de control au prezentat o rată semnificativ mai mare de boală atopică, cum ar fi dermatita atopică (27,9% vs 13,6%), respirație șuierătoare recurentă (20,6% vs 7,6%) și urticarie alergică (10,3% vs 1,5%) comparativ cu sugarii din grupul prebiotic (toți P <0,05).

Promovarea Sațietății

În urma unor cercetări preliminare interesante pe animale50, a fost efectuat un studiu single-orb, încrucișat, controlat cu placebo, pentru a evalua efectele FOS asupra sațietății și a aportului de energie la oameni. Subiecții au ingerat fie 8 g de FOS de două ori pe zi (cu micul dejun și cina), fie un placebo. Sa constatat că suplimentarea cu FOS crește semnificativ sațietatea la micul dejun și la cină (ambele P = 0,04), dar nu și la prânz. La cină, s-a constatat că suplimentarea cu FOS reduce foamea (P = 0,04) și consumul potențial de alimente (P = 0,05). S-a constatat că aportul de energie la micul dejun (P = 0,01) și la prânz (P = 0,03) s-a redus semnificativ după suplimentarea cu FOS, rezultând o scădere cu 5% a aportului total de energie pe zi.17

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a investigat efectele suplimentării FOS la subiecții supraponderali și obezi. Pe o perioadă de 12 săptămâni, subiecții au consumat fie un placebo, fie 21 g/zi de FOS. Subiecții din grupul FOS au experimentat o reducere medie de 1,03 kg greutate corporală, comparativ cu o creștere a greutății cu 0,45 kg în grupul de control (P = 0,01). Consumul de FOS a fost, de asemenea, asociat cu o zonă mai mică sub curbă pentru grelină (P = 0,004) și cu o zonă mai mare sub curbă pentru peptida YY (P = 0,03), sugerând o reglare în sus a secreției de hormon de sațietate. Aceste modificări au coincis cu o reducere a aportului caloric auto-raportat (P <0,05). Concentrațiile serice de glucoză și nivelurile de insulină s-au îmbunătățit, de asemenea, semnificativ în grupul FOS, comparativ cu măsurile de bază (ambele P <0,05).51

Dozare

Studiile au arătat un efect bifidogen în doze de 4 până la 40 g/zi de FOS. Doza optimă la adulți, în ceea ce privește profilul efectelor secundare și creșterea bifidobacteriilor, este

considerată a fi de 10 g/zi.20 Cu toate acestea, poate fi o idee bună să începeți cu o doză mai mică (de exemplu, 3 g/zi) și să o creșteți lent pentru a reduce șansele de reacții adverse ale GIT. Este puțin probabil ca dozele mai mici de 3 g/zi la adulți să provoace modificări semnificative în microecologia GIT. Studiile la sugari și copii mici au administrat în general între 1 și 3 g/zi de FOS.

Toxicitate

FOS sunt componente ale multor alimente comune. Nu există efecte genotoxice, carcinogene, mutagene, teratogene sau toxicologice asociate cu ingerarea oricărui FOS.16,52 Oligofructoza și inulina sunt recunoscute oficial ca ingrediente alimentare naturale în majoritatea țărilor europene și au statutul auto-afirmat „General Regarded as Safe" în Statele Unite.9

Recent, un studiu de caz publicat a descris un caz de anafilaxie atribuit inulinei găsite în legume și alimente procesate. Acest lucru a fost confirmat ulterior cu testele de înțepătură cutanată și testele de provocare alimentară oarbă.53 Această alergie pare să fie extrem de rară, totuși, având în vedere consumul pe scară largă de alimente care conțin FOS.

Singurele reacții adverse observate la administrare sunt simptomele digestive ușoare, cum ar fi flatulența, borborigmele, balonarea abdominală și disconfortul abdominal. Cu toate acestea, aceste efecte sunt dependente de doză și apar mai puțin regulat în doze mai mici. În timp, aceste simptome se vor diminua pe măsură ce flora intestinală se adaptează la cantitatea mai mare de substrat disponibilă.54 Cu toate acestea, unele persoane pot continua să experimenteze balonare abdominală ușoară și disconfort chiar și cu utilizarea continuă.

Au existat unele preocupări în literatura de specialitate cu privire la capacitatea Klebsiella pneumoniae de a utiliza FOS ca substrat de creștere.55,56 S-a demonstrat că FOS stimulează creșterea K. pneumoniae în cutiile Petri. Cu toate acestea, acest lucru s-a întâmplat numai atunci când Klebsiella a fost crescută izolat, fără alte organisme concurente prezente. În experimentele de cultură mixtă, în care Klebsiella a fost cultivată în prezența multor alte microorganisme GIT umane, acest lucru nu a avut loc.10 În aceste situații, care seamănă mai mult cu mediul GIT uman (unde peste 500 de specii de bacterii concurează pentru substraturile de creștere disponibile),57 FOS nu a stimulat creșterea Klebsiella. GIT după consumul FOS.

P GALACTOOLIGOSACHARIDES

Descriere

Galactooligozaharidele (GOS) sunt lanțuri de molecule de galactoză, care conțin de obicei între trei și opt unități, cu o moleculă de glucoză la capătul reducător. Oligozaharidele care conțin galactoză se găsesc în toate laptele de mamifere.58 Comercial, ele sunt produse sintetic din lactoză folosind enzima derivată bacterian Ș-galactozidaza.59 GOS-urile nu sunt nici descompuse și nici absorbite în TIG superior, ajungând intact în colon după ingestie.

Forme comerciale

GOS-urile sunt disponibile în două forme principale: sirop și pulbere. GOS se găsesc în cantități semnificative în laptele matern uman (până la 1 g/L) și au fost adăugate recent la unele formule artificiale pentru sugari.60,61

Aplicații clinice

GOS-urile au o serie de aplicații clinice, inclusiv:

Promovarea creșterii bifidobacteriene

Tratamentul constipatiei

Prevenirea bolii atopice

Tratamentul sindromului de colon iritabil

Creșterea rezistenței la infecții

Prevenirea infecțiilor gastrointestinale

Absorbție îmbunătățită a calciului

Promovarea creșterii bifidobacteriene

Într-unul dintre cele mai timpurii studii de investigare a efectului prebiotic al GOS, Ito et al62 au evaluat efectele a 2,5 g/zi asupra microflorei adulților sănătoși. Concentrațiile de bifidobacterii au crescut semnificativ în timpul ingerării GOS în acest studiu deschis (P <0,05). Cu toate acestea, nu au existat modificări semnificative ale nivelurilor altor microorganisme, cum ar fi lactobacili, bacteroides, enterococi, Candida spp. sau enterobacterii. Au existat scăderi semnificative ale activității nitroreductazei și ale concentrațiilor fecale de indol și acid izovaleric în timpul tratamentului cu GOS (toate P <0,05 comparativ cu valoarea inițială).62

Ulterior, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a investigat efectele a patru doze diferite de GOS: 2,5, 5, 7,5 și 10 g/zi. După 7 zile de consum de 10 g/zi, nivelurile de bifidobacterii fecale au crescut cu 0,4 unități log (P = 0,007 comparativ cu placebo). În faza doză-răspuns a studiului, nu s-au găsit diferențe semnificative între diferitele doze de GOS în ceea ce privește capacitatea lor de a crește numărul de bifidobacterii, adică a existat o lipsă de răspuns la doză.63

Un studiu mai recent randomizat, controlat a evaluat efectele a 2,6 g/zi de GOS asupra microflorei subiecților vârstnici sănătoși. După o perioadă de hrănire de 10 săptămâni, numărul de bifidobacteri fecale a crescut semnificativ, la fel ca și nivelurile fecale de Lactobacillus și Enterococcus spp. (ambele P <0,001 comparativ cu placebo). În contrast, numărul de Bacteroides spp., grupul Clostridium histolyticum, E. coli și Desulfovibrio spp. a scăzut comparativ cu tratamentul placebo (toate P <0,001).64

Tratamentul constipatiei

Au fost efectuate o serie de studii pentru a evalua efectele administrării GOS asupra funcției intestinale. Sa constatat că consumul de 9 g/zi de GOS crește frecvența defecării (de la 5,9 la 7,1 mișcări pe săptămână) la subiecții vârstnici pe o perioadă de tratament de 2 săptămâni. A existat, de asemenea, o tendință de defecare mai ușoară (P = 0,07) în timpul fazei GOS a studiului.65

Studiile controlate randomizate au evaluat efectele laxative ale GOS la subiecții adulți sănătoși cu tendință la constipație. La o doză zilnică de 5 și 10 g, s-au înregistrat îmbunătățiri semnificative ale frecvenței defecării, de la 0,92 la 1,07 mișcări pe zi (P <0,05) și respectiv de la 0,85 la 0,97 ori pe zi (P <0,05).66

Prevenirea bolii atopice

Niciun studiu nu pare să fi evaluat GOS în mod izolat pentru tratamentul sau prevenirea eczemei atopice. Totuși, a fost efectuat un studiu care evaluează eficacitatea unei combinații GOS și FOS în prevenirea dermatitei atopice la sugari. Acest studiu este discutat în secțiunea FOS sub „Tratamentul eczemei atopice și prevenirea dezvoltării atopiei".

Tratamentul sindromului intestinului iritabil

Într-un studiu randomizat, single-orb, controlat cu placebo, încrucișat, suplimentarea cu 3,5 g/zi de GOS la subiecții cu sindrom de colon iritabil (IBS) a îmbunătățit semnificativ consistența scaunului, scorurile de flatulență, scorurile de balonare și scorurile generale ale simptomelor IBS în comparație cu placebo (toate P <0,05)

perioada de tratament saptamana. Suplimentarea cu 7 g/zi a dus la îmbunătățiri semnificative ale scorurilor generale ale simptomelor IBS și o reducere a nivelurilor de anxietate în comparație cu placebo (ambele P <0,05). Cu toate acestea, a existat, de asemenea, o creștere semnificativă a scorurilor de balonare față de valoarea inițială atunci când subiecții luau doza mai mare (P <0,05).67

Rezistență crescută la infecții

Niciun studiu uman nu pare să fi evaluat GOS pe cont propriu pentru îmbunătățirea funcției imune. Cu toate acestea, au fost efectuate un număr de studii care evaluează eficacitatea combinațiilor FOS și GOS. Aceste încercări sunt discutate în secțiunea FOS.

Prevenirea infectiilor gastrointestinale

Modelele animale și in vitro au sugerat că suplimentarea cu GOS ar putea avea un efect protector împotriva unei game de agenți patogeni gastrointestinali. S-a demonstrat că GOS reduce aderența tulpinilor patogene de E. coli la celulele gastrointestinale68, inhibă legarea toxinei Vibrio cholerae la receptorul său din GIT uman,69 și reduce colonizarea și patologia asociată cu infecția cu Salmonella typhimurium într-un model murin.70

Aceste rezultate preliminare au inspirat un studiu recent randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care evaluează potențialul administrării GOS de a preveni diareea călătorilor. Subiecții au ingerat 2,6 g GOS o dată pe zi, începând cu 7 zile înainte de a ajunge la destinația de vacanță și au continuat să-l ia zilnic pe tot parcursul vacanței. Comparativ cu grupul placebo, subiecții din grupul GOS au prezentat o scădere cu 40% a incidenței (P <0,05) și o reducere cu 48% a duratei diareei călătorilor (P <0,05). În plus, ei au avut mai puține dureri abdominale (P <0,05) și au avut o îmbunătățire a calității vieții (P <0,05).71

Absorbție îmbunătățită a calciului

Cercetările au descoperit că GOS suplimentar a crescut semnificativ absorbția de calciu într-un studiu randomizat, dublu-orb, încrucișat la femeile aflate în postmenopauză. Sa constatat că administrarea a 20 g/zi crește absorbția reală de calciu de la 16% în timpul administrării placebo la 24% în timpul tratamentului GOS (P = 0,04). Această creștere a absorbției nu a fost însoțită de creșteri ale excreției urinare de calciu.72

Dozare

Un efect bifidogen a fost observat în doze de 2,5 până la 15 g/zi. Fără răspuns la doză aparent, pare să existe un beneficiu mic în dozarea mai mare decât doza minimă necesară (adică, 2,5 g/zi) în acest scop. Pentru tratamentul IBS, 3,5 g/zi pare a fi doza optimă, în timp ce pentru prevenirea diareei călătorilor 2,6 g/zi s-a dovedit a fi eficient. Pentru a spori absorbția calciului, pot fi necesare doze mai mari (de exemplu, 20 g/zi).

Toxicitate

GOS se găsesc în toate laptele de mamifere. Cercetările pe animale au demonstrat o lipsă de efecte genotoxice, mutagenice sau toxicologice cu ingestia de GOS.73 Nivelul dozei netoxice de GOS a fost descoperit a fi peste 2000 mg/kg greutate corporală pe zi la modelele murine.74

Toți agenții din această clasă sunt predispuși la aceeași gamă de evenimente adverse - balonare abdominală, flatulență în exces, borborigme și disconfort abdominal - și GOS nu face excepție.63 Aceste efecte sunt, totuși, dependente de doză și apar mai puțin frecvent în doze mai mici. În plus, aceste simptome tind să se diminueze în timp pe măsură ce flora intestinală se adaptează la cantitatea mai mare de substrat disponibil.54 În consecință, atunci când se prescriu agenți prebiotici, dozele ar trebui să fie inițial mici și trebuie crescute lent pe o perioadă de 2 până la 3 săptămâni pentru a minimiza evenimentele gastrointestinale adverse.

P LACTULOZA

Introducere

Lactuloza este o dizaharidă semisintetică compusă din monozaharide fructoză și galactoză. A fost sintetizată pentru prima dată din lactoză în 1929 de către Montgomery și Hudson.75 Sistemul digestiv uman nu are capacitatea de a descompune lactuloza în fragmentele sale

componente hexoză și pentoză. Prin urmare, lactuloza nu este nici catabolizată, nici absorbită în intestinul subțire.

Odată ce lactuloza ajunge în intestinul gros, este fermentată de microflora intestinală normală. Fermentarea este procesul prin care microflora intestinală normală catabolizează carbohidrații pentru a obține energie pentru creșterea și menținerea funcțiilor celulare. Produșii finali ai fermentației lactulozei includ SCFA, acid lactic, hidrogen și dioxid de carbon.76 Experimentele in vitro au demonstrat că producția generală de SCFA este crescută de două până la trei ori prin adăugarea de lactuloză, în timp ce sinteza acetatului este crescută de patru până la șase ori.77

În intestinul gros, aceste SCFA sunt absorbite cu avid de colonocite și utilizate ca sursă de energie, fie local, fie sistemic. Producerea de SCFA duce, de asemenea, la acidificarea conținutului colonului.76 Bown și colab.78 au demonstrat că o doză zilnică de 30 până la 40 g de lactuloză a scăzut pH-ul colonului proximal de la 6,0 la 4,85.

Forme comerciale

Lactuloza este disponibilă în două forme, sirop și pulbere cristalină. Siropul de lactuloză conține în general între 5% și 67% lactuloză (în plus față de ceva lactoză și galactoză), în timp ce pulberea cristalină este compusă din 99% lactuloză. Singura sursă alimentară de lactuloză identificată până acum este laptele tratat termic; totuși lactuloza este prezentă doar în cantități nesemnificative.5

Aplicații clinice

Lactuloza are o mare varietate de aplicații clinice, inclusiv:

Promovarea creșterii lactobacililor și a bifidobacteriilor

Scăderea creșterii agenților patogeni intestinali

Constipație

Prevenirea cancerului de colon

Boala de ficat

Endotoxemie

Prevenirea infecțiilor tractului urinar (ITU)

Creșterea absorbției calciului și magneziului

Promovarea lactobacililor și a creșterii bifidobacteriene

Într-unul dintre studiile originale care utilizează lactuloză pentru a modifica flora fecală, MacGillivray et al79 au evaluat efectele hrănirii cu lactuloză asupra sugarilor. Toți sugarii au fost hrăniți cu formulă și au fost sub 4 luni. După o perioadă scurtă de hrănire de 2 zile,

hrana pentru formulă care conține lactuloză a produs o preponderență de Lactobacillus bifidus (cunoscut acum ca Bifidobacterium bifidum) în scaunele a 88% dintre sugari. La 66% dintre sugari, B. bifidum a dominat flora fecală în concentrații mai mari de 90%. Niciunul dintre acești sugari nu avea o floră dominată de bifidobacterii la momentul inițial.79

Terada și colab.80 au raportat că 3 g/zi de lactuloză luate pe o perioadă de 2 săptămâni au modificat microflora intestinală și metabolismul bacterian fecal la adulți. Studiul a fost realizat pe opt voluntari sănătoși. În timpul aportului de lactuloză, numărul de bifidobacterii a crescut semnificativ (P <0,001), la fel ca populația de lactobacili (P <0,05), în timp ce numărul de Bacteroidaceae și clostridii a scăzut (P <0,05) comparativ cu valoarea inițială. Bifidobacteriile au devenit microorganismul dominant numeric în flora fecală după administrare de 14 zile. Metaboliții fecale skatol, indol și fenoli au fost, de asemenea, semnificativ scăzute cu aportul de lactuloză (P <0,05). Activitățile fecale de [''-glucuronidază, azoreductază și nitroreductază au scăzut, de asemenea, semnificativ (P <0,05) după 14 zile de tratament. Aceste din urmă rezultate au indicat o scădere a metabolismului organismelor putrefactive (fermentând proteine) ale microflorei. De asemenea, pH-ul fecal mediu a scăzut de la 7,0 la 6,4,80

Ballongue et al81 au efectuat un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, evaluând efectele unei doze zilnice de 20 g de lactuloză asupra microbiotei gastrointestinale. După o perioadă de tratament de 4 săptămâni, populațiile de Bacteroides, Clostridium, coliforms și Eubacterium au scăzut cu 4,1, 2,3, 1,8 și, respectiv, 3,0 log unități. Deși Bifidobacterium, Lactobacillus și Streptococcus au crescut cu 3,0, 1,9 și 1,2 unități log (toate P <0,01 comparativ cu placebo), pH-ul fecal a scăzut, de asemenea, de la o valoare inițială de 6,9 la 5,8 până la sfârșitul perioadei de tratament (P <0,01). Producția de acid acetic a crescut cu 33% și producția de acid lactic cu 30% (P <0,01) prin administrarea de lactuloză.81

Scăderea creșterii microorganismelor potențial patogene

Cercetările sugerează că lactuloza nu numai că îmbunătățește creșterea membrilor benefici ai microflorei GIT, ci și inhibă creșterea potențialilor agenți patogeni intestinali. Studiile au demonstrat că consumul de lactuloză poate scădea concentrațiile colonice de clostridii, Bacteroides spp. și coliformi81, precum și eradicarea stărilor purtătoare ale Salmonella spp.82. Unele dovezi preliminare sugerează, de asemenea, un posibil rol al terapiei cu lactuloză în tratamentul excesului bacterian intestinal subțire.83

Capacitatea lactulozei de a crește numărul de lactobacili și bifidobacterii și de a scădea numărul de bacterii gram-negative se crede că se datorează a două mecanisme. Primul este capacitatea lactulozei de a acționa direct ca sursă de hrană pentru organismele lactobacili și bifidobacterii, fiind în același timp metabolizată doar slab de către organismele gram-negative.84 Al doilea mecanism este modificarea pH-ului colonului cauzată de produșii finali ai metabolismului lactulozei - acid lactic și SCFA. Efectul cuplat al producției de SCFA și scăderea pH-ului s-a dovedit că inhibă creșterea bacteriilor gram-negative. Scăderea pH-

ului rezultat în urma administrării lactulozei s-a dovedit a crește concentrația totală a formelor nedisociate de SCFA.81 Acești acizi lipofili pot pătrunde în membrana celulară microbiană, iar la pH-ul intracelular mai mare, se disociază pentru a produce ioni de hidrogen. Ionii de hidrogen interferează cu funcțiile metabolice esențiale, cum ar fi translocarea substratului și fosforilarea oxidativă și, prin urmare, inhibă creșterea microbilor gramnegativi.85

Experimentele in vitro au demonstrat, de asemenea, capacitatea lactulozei de a inhiba creșterea Candida albicans. O cultură în flux continuu a fost folosită ca model al ecosistemului GIT uman. În 24 de ore de la introducerea a 0,25% lactuloză, numărul de C. albicans a fost redus cu 97%. Se credea că reducerea numărului de Candida este cauzată de creșterea creșterii bacteriilor lactice și de scăderea globală a pH-ului.86

Constipaţie

Lactuloza este utilizată în medicina convențională în principal pentru efectele sale laxative. Funcționează în primul rând ca un laxativ osmotic, dar producția crescută de SCFA poate juca, de asemenea, un rol.76,87 Sa constatat că ingestia de lactuloză provoacă creșteri semnificative statistic ale frecvenței, greutății, volumului și conținutului de apă al scaunelor și produce scaune cu consistență mai moale, atât în comparație cu valoarea inițială cât și cu placebo.88

Prevenirea cancerului de colon

Lactuloza poate proteja împotriva dezvoltării cancerului de colon printr-un număr de mecanisme diferite. În primul rând, sa constatat că administrarea de lactuloză scade producția de acizi biliari secundari în tractul intestinal (acizii biliari secundari au fost postulați a fi promotori ai carcinogenezei colonice). Se credea că acest efect este mediat de reducerea pH-ului luminal cauzată de fermentația lactulozei.89

În al doilea rând, lactuloza are și capacitatea de a reduce metabolismul PPM. Această acțiune pare să fie direct legată de capacitatea lactulozei de a scădea pH-ul colonului. pH-ul scăzut suprimă metabolismul general al acestor organisme, care poate fi măsurat indirect prin scăderea activității enzimatice fecale a acestor microorganisme. Într-un studiu uman, Ballongue et al81 au demonstrat o scădere semnificativă statistic a activității specifice a unui număr de enzime bacteriene despre care se crede că sunt implicate în geneza cancerului de colon. Activitatea azoreductazei a fost redusă cu 45%, 7-a-dehidroxilaza cu 40%, '-glucuronidaza cu 38%, nitroreductaza cu 36% și ureaza cu 27% (toate P <0,01). Anaerobii facultativi precum coliformii și anaerobii precum Clostridium și Bacteroides produc în mod normal „-glucuronidază, 7-a-dehidroxilază și nitroreductază. Activitatea scăzută a acestor enzime s-a corelat cu numărul scăzut de bacteroide, clostridii și coliformi găsite în acest studiu clinic după administrarea de lactuloză.81

În al treilea rând, lactuloza pare să inhibe formarea amoniacului în tractul intestinal.90 S-a demonstrat că amoniacul modifică morfologia și metabolismul intermediar al celulelor intestinale, precum și creșterea sintezei ADN în și reducerea duratei de viață a celulelor

mucoasei. orice inhibare a producției de amoniac ar trebui să fie benefică în prevenirea tumorigenezei colonului.

În plus, un studiu clinic randomizat condus de Roncucci și colab.93 a demonstrat capacitatea lactulozei de a preveni creșterea polipilor colorectali rezecați. Administrarea de lactuloză (20 g/zi) a redus ratele de recurență a polipilor colonici cu 66% (P <0,02) comparativ cu martorii.93

Boala de ficat

Encefalopatie hepatică. Encefalopatia hepatică este adesea găsită ca o complicație a cirozei hepatice. Este considerată totalitatea manifestărilor sistemului nervos ale insuficienței hepatice. Simptomele includ tremor, confuzie mentală, pierderi de memorie și modificări de personalitate. Cauza exactă a encefalopatiei hepatice nu este cunoscută. Cu toate acestea, se crede în mod obișnuit că o acumulare de neurotoxine (în special amoniacul) în circulația cerebrală este principalul factor cauzal94. O serie de studii au constatat că lactuloza este eficientă în gestionarea acestei afecțiuni95-97 și în prevenirea acesteia.98

Endotoxemie. Endotoxinele sunt constituenți lipopolizaharide ai membranelor exterioare ale bacteriilor gram-negative. Bacteriile gramnegative elimină continuu componente ale membranelor celulare exterioare, ceea ce are ca rezultat eliberarea unei cantități enorme de endotoxine. Bacteriile Gram-negative compun o parte semnificativă a microflorei intestinale (de exemplu, Bacteroides spp., Fusobacterium spp. și Enterobacteriaceae)99.100; astfel, această eliminare a membranei are ca rezultat eliberarea unor cantități semnificative de endotoxine în lumenul intestinal. La indivizii sănătoși, endotoxina luminală provoacă efecte sistemice minime. Cu toate acestea, la persoanele cu o barieră intestinală compromisă sau cu funcție hepatică suboptimă, această endotoxină intestinală poate avea consecințe patologice.101

Liehr et al102 au demonstrat recent că lactuloza posedă activitate antiendotoxină. Când șobolanii au fost hrăniți cu lactuloză cu 4 sau 8 zile înainte de administrarea intravenoasă de galactozamină, afectarea ficatului care se dezvoltă în mod normal a fost prevenită. Deoarece necroza și inflamația hepatică induse de galactozamină este mediată de endotoxemia sistemică de origine intestinală, prevenirea inflamației și necrozei hepatice după consumul de lactuloză sugerează un efect antiendotoxin. Acest efect a fost cel mai probabil mediat de o alterare a microecologiei intestinale, care a diminuat indirect rezervorul intestinal de endotoxină. Cu toate acestea, autorii au sugerat și un efect antiendotoxină direct, deoarece administrarea intravenoasă de lactuloză previne și hepatita indusă de galactozamină.102

Această lucrare a fost urmată de un studiu prospectiv, controlat, care a evaluat utilizarea lactulozei în endotoxemia secundară icterului obstructiv. Lactuloză orală (30 ml/6 ore) a fost administrată la 12 pacienți timp de 3 zile înainte de operație, în timp ce alți 12 pacienți au operat ca martori. Administrarea de lactuloză a redus semnificativ incidența

endotoxemiei în sângele portal în timpul operației și în sângele sistemic postoperator (ambele P <0,05). Interesant este că lactuloza pare să scadă atât rezervorul luminal de endotoxine, cât și să prevină direct absorbția de endotoxine.103

Prevenirea infectiilor urinare

Două studii pe oameni au demonstrat eficacitatea terapiei cu lactuloză în prevenirea infecțiilor urinare. McCutcheon și Fulton104 au efectuat un studiu retrospectiv folosind ca subiecți 45 de pacienți vârstnici, de lungă durată din spital. Studiul a constatat că terapia zilnică cu lactuloză timp de 6 luni (30 ml sirop de lactuloză) a dus la o reducere semnificativă a ITU în comparație cu martorii (P <0,025). Șaisprezece dintre cei șaptesprezece pacienți tratați cu lactuloză (94%) au rămas fără infecție pe parcursul a 6 luni, comparativ cu 16 dintre cei 28 de pacienți de control (57%) (P <0,005). În plus, a existat o reducere semnificativă a numărului de prescripții de antibiotice (P <0,05) și a numărului de pacienți care au primit antibiotice (P <0,005) în grupul lactuloză.104

În al doilea studiu, Mack și colab. au înrolat 75 de pacienți vârstnici internați într-un studiu randomizat, controlat cu placebo. Treizeci și opt de pacienți au primit placebo și 58 au primit terapie cu lactuloză. Douăsprezece procente din grupul cu lactuloză au dezvoltat infecții urinare în timpul urmăririi, comparativ cu 32% din grupul de control (P <0,01). Astfel, consumul de lactuloză a demonstrat o protecție semnificativă împotriva dezvoltării infecțiilor urinare.105

Microflora intestinală pare să acționeze ca un rezervor pentru agenții patogeni ai tractului urinar. Microorganisme precum E. coli, Enterococcus faecalis, E. faecium și K. pneumoniae sunt toate agenți patogeni frecventi ai tractului urinar, iar aceste organisme se găsesc, de asemenea, în mod obișnuit în GIT. Aceste organisme pot scăpa de limitele intestinului gros, iar la indivizii susceptibili colonizează vaginul, zona periuretrală și uretra distală. Din aceste zone pot urca în vezică. Astfel, intervențiile care pot inhiba creșterea acestor organisme în GIT ar trebui să aibă ca rezultat scăderea numărului acestor organisme care colonizează tractul genito-urinar.99 Acesta este probabil mecanismul prin care terapia cu lactuloză previne ITU. Ingestia de lactuloză acidifică intestinul gros și crește semnificativ producția de SCFA.78,81 La un pH scăzut, acești SCFA (în special butiratul) inhibă creșterea și metabolismul enterococilor și E. coli, reducând substanțial populațiile lor totale în intestinul gros,99 și scăzând astfel rezervorul intestinal de patogen al tractului urinar.

Absorbție îmbunătățită de calciu și magneziu

Într-un studiu randomizat, controlat, sa constatat că consumul de lactuloză în doze mici (2 g/zi) îmbunătățește semnificativ absorbția de magneziu, iar administrarea cu doze mari (4 g/zi) a îmbunătățit semnificativ atât absorbția de calciu, cât și de magneziu la bărbați adulți (toate P <0,01 comparativ cu placebo). Părea să existe un efect clar dependent de doză, doza mai mare de lactuloză fiind mai eficientă decât cea mai mică atât pentru magneziu, cât și pentru calciu.106

Dozare

Dozele de până la 3 g/zi s-au dovedit a provoca modificări benefice în microflora intestinală.80 Cu toate acestea, dozele mai mari (de exemplu, 10 g/zi) par să producă modificări mai substanțiale.81 Ca și în cazul FOS și GOS, terapia ar trebui să înceapă cu o doză mai mică. Pentru tratamentul constipației, doza recomandată este de la 15 până la 40 g/zi88,107, deși de obicei s-au folosit doze mai mari (aproximativ 35 g/zi) pentru managementul bolilor hepatice.108

Toxicitate

Utilizarea terapeutică a lactulozei este considerată a fi extrem de sigură, reacțiile adverse fiind în general ușoare și puține. Efectele secundare constau în vărsături, greață, diaree și crampe abdominale.109 Cu toate acestea, aceste reacții tind să apară doar în doze unice de peste 60 g. Aceasta pare să fie încărcătura maximă de lactuloză pe care flora intestinală este capabilă să o metabolizeze la SCFA la un moment dat. Când capacitatea de fermentare bacteriană este depășită, pot apărea diaree osmotică, crampe abdominale și greață. Aceste simptome sunt cel mai probabil cauzate de interferența cu absorbția netă a fluidelor în colon, datorită efectului osmotic al zaharurilor mal absorbite și intacte.76 Cu toate acestea, flatulența, balonarea abdominală și disconfortul sunt simptome comune atunci când se începe terapia cu lactuloză. Cu toate acestea, simptomele gastrointestinale se diminuează pe măsură ce microflora colonului se adaptează la o cantitate mai mare de substrat fermentabil.110

pSINBIOTICE

Sibioticele sunt produse care conțin atât agenți probiotici, cât și prebiotici.111 Combinația ar trebui să îmbunătățească supraviețuirea bacteriilor probiotice prin tragiul gastrointestinal superior, să îmbunătățească implantarea probioticului în colon și să aibă un efect stimulativ asupra creșterii și/sau activităților atât ale tulpinilor probiotice furnizate exogen, cât și ale locuitorilor endogeni din ultimii ani ai intestinului.1512 în continuă creștere.

Atunci când se ia în considerare potențialul terapeutic al unui produs despre care se presupune că este un simbiotic, ar trebui evaluați o serie de factori:

Produsul folosește tulpini probiotice bine caracterizate și cercetate? (Vezi capitolul 116 despre probiotice.)

Substanța „prebiotică" îndeplinește cerințele pentru a fi considerată cu adevărat un prebiotic?

S-a demonstrat că „prebioticul" îmbunătățește creșterea tulpinilor exacte de probiotice conținute în produs?

Ambii agenți sunt incluși în dozele terapeutice?

În mod ideal, un produs simbiotic ar trebui să îndeplinească toate aceste patru criterii. Mulți de pe piață în prezent nu o fac.

Combinații sibiotice specifice tulpinii

Tulpinile probiotice individuale (vezi Capitolul 116 despre Probiotice) au capacități variabile de a utiliza diferite substraturi prebiotice. De exemplu, Bifidobacterium lactis Bb12 poate utiliza GOS, lactuloză și FOS, dar nu poate utiliza lactitol.113 Lactobacillus rhamnosus GG nu poate folosi lactuloză, lactitol sau FOS.114,115 Atât L. acidophilus NCFM, cât și FDS1 acido pot folosi creșterea L. acidophilus și L-DS1 acido NCFM. substrat.115

p ALIMENTE COLONICE

Introducere

Alimentele colonice sunt definite ca „alimente care intră în colon și servesc drept substrat pentru bacteriile endogene ale colonului, furnizând astfel indirect gazdei energie, substraturi metabolice și micronutrienți esențiali."3 Prin definiție, alimentele colonice scapă de digestie și absorbție în intestinul superior pentru a ajunge intact în colon. Aici membrii microflorei colonice le fermentează pentru a produce SCFA, hidrogen, metan și dioxid de carbon. Prin producerea de SCFA, ingestia de alimente colonice joacă un rol esențial în sănătatea gazdei.87

Alimentelor colonice le lipsește specificul de fermentație pe care îl posedă prebioticele. Astfel, ingestia lor promovează creșterea și/sau activitatea metabolică a unui număr de specii diferite de bacterii din intestinul gros, inclusiv specii care sunt potențial dăunătoare. Alimentele colonice includ amidonul rezistent, polizaharidele din peretele celular al plantelor (de exemplu, celuloza), hemicelulozele, pectinele și gingiile.3

Fibrele utilizate în mod obișnuit, cum ar fi ulmul alunecos, pectina, coji de psyllium și guma de guar ar trebui considerate alimente colonice, nu prebiotice, deoarece sunt utilizate de un număr de specii diferite de bacterii din intestin. De exemplu, guma de guar este metabolizată de Bacteroides spp. şi Ruminococcus spp.116; pectina este fermentată de Bacteroides spp., Bifidobacterium spp., Eubacterium spp. şi Clostridium spp.117; iar cojile de psyllium sunt fermentate exclusiv de Bacteroides spp.116

Unele alimente pentru colon, însă, au demonstrat capacitatea de a promova creșterea unor specii benefice de bacterii, deși efectele lor nu sunt la fel de specifice ca la prebiotice. Alimentele și constituenții alimentari care promovează creșterea bacteriilor benefice sunt enumerate în Tabelul 115-3.

Interacțiuni medicamentoase

FOS și GOS nu par să interacționeze cu niciun produs farmaceutic. Atunci când este utilizată în doze prebiotice, este puțin probabil ca lactuloza să provoace interacțiuni medicamentoase. Cu toate acestea, atunci când este administrat în doze mai mari pentru utilizare ca laxativ pe perioade prelungite de timp, există totuși un risc teoretic de pierdere crescută de electroliți, care ar putea afecta echilibrul electrolitic. Aceste modificări electrolitice ar putea potența riscul unor dezechilibre electrolitice mai severe, cum ar fi

hipokaliemia, care a fost asociată cu utilizarea unor medicamente (de exemplu, corticosteroizi, diuretice și medicamente care prelungesc intervalul QT). Cu toate acestea, lactuloza este mai puțin probabil să provoace tulburări electrolitice cu utilizarea pe termen lung decât alte laxative din cauza capacității microflorei colonice de a se adapta la ingestia de lactuloză, ingestia pe termen lung ducând la o reducere a simptomelor gastrointestinale induse de lactuloză și a diareei.110,128.

Atunci când este utilizată în doze de laxative, sa constatat că lactuloza crește semnificativ riscul relativ de supraanticoagulare la pacienții care iau anticoagulante cumarinice, probabil prin scăderea absorbției intestinale.129

REFERINȚE

Roberfroid MB. Prebiotice și simbiotice: concepte și proprietăți nutriționale. Br J Nutri. 1998;80(supliment 2):S197-S202.

Collins MD, Gibson GR. Probiotice, prebiotice și sibiotice: abordări pentru modularea ecologiei microbiene a intestinului. Am J Clin Nutr. 1999;69(suppl):S1052-S1057.

Gibson GR, Roberfroid MB. Modularea alimentară a microbiotei colonice umane: introducerea conceptului de prebiotice. J Nutr. 1995;125:1401-1412.

Goldin BR, Gorbach SL. Prebiotice: O revizuire a efectelor lor asupra florei intestinale și a beneficiilor pentru sănătate. Gastroenterol Int. 1998;11(suppl 1):1-3.

Hudson MJ, PD Marsh. Metabolismul carbohidraților în colon. În: Gibson GR, Macfarlane GT, eds. Bacteriile colonice umane: rol în nutriție, fiziologie și patologie. Boca Raton: CRC Press; 1995:61-73.

Teramoto F, Rokutan K, Kawakami Y. Efectul 4-BD-galactosylsucrose (lactosucrose) asupra microflorei fecale la pacienții cu boală inflamatorie cronică intestinală. J Gastroenterol. 1996;31:33-39.

Teuri U, Korpela R. Galactooligozaharidele ameliorează constipația la persoanele în vârstă. Ann Nutr Metabol. 1998;42:319-327.

Van Loo J, Cummings J, Delzenne N, et al. Proprietățile alimentare funcționale ale oligozaharidelor nedigerabile: un raport de consens din proiectul ENDO (DGXII AIRII-CT94-1095). Br J Nutr. 1998;81:121-132.

Roberfroid MB, Delzenne N. Fructani dietetici. Ann Rev Nutr. 1998;18:117-143.

Roberfroid MB, Van Loo J, Gibson GR. Natura bifidogenă a inulinei de cicoare și a produselor sale de hidroliză. J Nutr. 1998;128:11-19.

Nouă KR. Inulină și oligofructoză: ce sunt acestea? J Nutr. 1999;129:S1402-S1406.

Moshfegh AJ, Friday JE, Goldman JP, et al. Prezența inulinei și oligofructozei în alimentația americanilor. J Nutr. 1999;129:S1407-S1411.

Van Loo J, Coussement P, De Leenheer L, et al. Despre prezența inulinei și oligofructozei ca ingrediente naturale în dieta occidentală. Crit Rev Food Sci Nutr. 1995;35:525-552.

Înghițiți KW, NH scăzut. Analiza și cuantificarea carbohidraților din miere prin cromatografie lichidă de înaltă performanță. J Agricul Food Chim. 1990;38:1828-1832.

Mitsuoka T, Hidaka H, Eida T. Efectul fructo-oligozaharidelor asupra microflorei intestinale. Die Nahrung. 1987;31:5-6.

Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotice și prebiotice: reglarea activităților bacteriilor intestinale poate aduce beneficii sănătății? BMJ. 1999;318:999-1003.

Cani PD, Joly E, Horsmans Y, et al. Oligofructoza promovează sațietatea la omul sănătos: un studiu pilot. Eur J Clin Nutr. 2006;60:567-572.

Laiho K, Ouwehand A, Salminen S, et al. Inventarea alimentelor funcționale probiotice pentru pacienții cu boală alergică. Ann Alergy Astm Immunol. 2002;89(suppl): 75-82.

Latella G. Efectele SCFA asupra colonocitelor umane. Gastroenterol Int. 1998;11(suppl 1):76-79.

Bouhnik Y, Vahedi K, Achour L, et al. Administrarea fructo-oligozaharidelor cu lanț scurt crește în mod dependent de doză bifidobacteriile fecale la oamenii sănătoși. J Nutr. 1999;129:113-116.

Gibson GR, Beatty ER, Wang X și colab. Stimularea selectivă a bifidobacteriilor în colonul uman prin oligofructoză și inulină. Gastroenterologie. 1995;108: 975-982.

Watz B, Girrbach S, Roller M. Inulină, oligofructoză și imunomodulare. Br J Nutr. 2005;93:S49-S55.

Bornet FR, Brouns F. Proprietățile de stimulare imunitară și de promovare a sănătății intestinale ale fructo-oligozaharidelor cu lanț scurt. Recenzii Nutr. 2002;60:326-334.

Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Suplimentarea timpurie cu oligozaharide prebiotice protejează sugarii hrăniți cu lapte praf împotriva infecțiilor în primele 6 luni de viață. J Nutr. 2007;137:2420-2424.

Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, et al. Intervenția alimentară precoce cu un amestec de oligozaharide prebiotice reduce incidența manifestărilor alergice și a infecțiilor în primii doi ani de viață. J Nutr. 2010;138:1091-1095.

Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V,

et al. O formulă care conține galacto- și fructo-oligozaharide previne infecțiile intestinale și extra-intestinale: un studiu observațional. Clin Nutr. 2009;28:156-161.

Waligora-Dupriet AJ, Campeotto F, Nicolis J, et al. Efectul suplimentării cu oligofructoză asupra microflorei intestinale și a bunăstării la copiii mici care frecventează un centru de zi. Int J Food Microbiol. 2007;113:108-113.

Saavedra JM, Tschernia A. Studii umane cu probiotice și prebiotice: implicații clinice. Br J Nutr. 2002;87(supliment 2):S241-S246.

Ohta A, Ohtsuki M, Baba S, et al. Absorbția calciului și magneziului din colon și rect este crescută la șobolanii hrăniți cu fructo-oligozaharide. J Nutr. 1995;125:2417-2424.

Younes H, Coudray C, Bellanger J, et al. Efectele a doi carbohidrați fermentabili (inulina și amidonul rezistent) și combinația lor asupra echilibrului de calciu și magneziu la șobolani. Br J Nutr. 2001;86:479-485.

Takahara S, Morohashi T, Sano T, et al. Consumul de fructooligozaharide crește volumul osului femural și concentrațiile de minerale la șobolani. J Nutr. 2000;130:1792-1795.

Trinidad P, Wolever TM, Thompson LU. Efectul acetatului și propionatului asupra absorbției de calciu din rect și colon distal la om. Am J Clin Nutr. 1996;63:574-578.

van den Heuvel E, Muys T, van Dokkum W, et al. Oligofructoza stimulează absorbția calciului la adolescenți. Am J Clin Nutr. 1999;69:544-548.

Griffin IJ, Davila PM, Abrams SA. Oligozaharide nedigerabile și absorbție de calciu la fetele cu aport adecvat de calciu. Br J Nutr. 2002;87(supliment 2):S187-S191.

Scholz-Ahrens KE, Schaafsma G, van den Heuvel E, et al. Efectele prebioticelor asupra metabolismului mineral. Am J Clin Nutr. 2001;73(suppl):S459-S464.

Coudray C, Bellanger J, Castiglia-Delavaud C, et al. Efectul suplimentelor cu fibre alimentare solubile sau parțial solubile asupra absorbției și echilibrului de calciu, magneziu, fier și zinc la bărbații tineri sănătoși. Eur J Clin Nutr. 1997;51:375-380.

Uehara M, Ohta A, Sakai K, et al. Fructooligozaharidele dietetice modifică biodisponibilitatea intestinală a unei singure doze de genisteină și daidzeină și afectează excreția urinară și cinetica acestora în sângele șobolanilor. J Nutr. 2001;131:787-795.

Kilkkinen A, Pietinen P, Klaukka T, et al. Utilizarea antimicrobienelor orale scade concentrația serică de enterolactonă. Am J Epidemiol. 2002;155:472-477.

Rowland IR, Rumney CJ, Coutts JT, et al. Efectul Bifidobacterium longum și inulina asupra metabolismului bacterian intestinal și a focarelor de criptă aberante induse de carcinogen la șobolani. Carcinogeneza. 1998;19:281-285.

Ohta A, Uehara M, Sakai K, et al. O combinație de fructooligozaharide dietetice și conjugați cu izoflavone crește densitatea minerală osoasă femurală și producția de equol la șoarecii ovariectomizați. J Nutr. 2002;132:2048-2054.

Bjorksten B, Sepp E, Julge K și colab. Dezvoltarea alergiilor și a microflorei intestinale în primul an de viață. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:516-520.

Kalliomaki M, Kirjavainen PV, Eerola E, et al. Modele distincte ale microflorei intestinale neonatale la sugarii la care atopia a fost și nu sa dezvoltat. J Allergy Clin Immunol. 2001;107:129-134.

Kirjavainen PV, Arvola T, Salminen S, et al. Compoziția aberantă a microbiotei intestinale a sugarilor alergici: o țintă a terapiei bifidobacteriene la înțărcare? Intestin. 2002;51:51-55.

Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosticul alergiei alimentare mediate de IgE în rândul copiilor elvețieni cu dermatită atopică. Pediatr Alergy Immunol. 2000;11:95-100.

Majamaa H, Laine S, Miettinen A. Proteina X eozinofilă și proteina cationică eozinofilă ca indicatori ai inflamației intestinale la sugarii cu eczemă atopică și alergie alimentară. Clin Exp Alergie. 1999;29:1502-1506.

Van Der Velden VH, Laan MP, Baert MR, et al. Dezvoltarea selectivă a unui profil puternic de citokine Th2 la copiii cu risc ridicat care dezvoltă atopie: factori de risc și rolul reglator al IFN-g, IL-4 și IL-10. Clin Exp Alergie. 2001;31:997-1006.

Kirjavainen PV, Apostolou E, Arvola T, et al. Caracterizarea compoziției microflorei intestinale ca o țintă de tratament prospectiv în boala alergică a sugarului. FEMS Immunol Med Microbiol. 2001;32:1-7.

Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, et al. Un amestec de oligozaharide prebiotice reduce incidența dermatitei atopice în primele șase luni de vârstă. Arch Dis Copilărie. 2006;91:814-819.

Nauta AJ, Arslanoglu S, Boehm G, et al. Un amestec specific de galacto-oligozaharide cu lanț scurt și fructo-oligozaharide cu lanț lung a indus un profil Ig antialergic la sugarii cu risc de alergie. Proc Nutr Soc. 2008;67:E82.

Cani PD, Neyrinck AM, Maton N, et al. Oligofructoza promovează sațietatea la șobolanii hrăniți cu o dietă bogată în grăsimi: Implicarea peptidei asemănătoare glucagonului-1. Obes Res. 2005;13: 1000-1007.

Parnell JA, Reimer RA. Scăderea în greutate în timpul suplimentării cu oligofructoză este asociată cu scăderea grelinei și creșterea peptidei YY la adulții supraponderali și obezi. Am J Clin Nutr. 2009;89:1751-1759.

Roberfroid MB. Fructooligozaharide de cicoare și tractul gastrointestinal.

Nutr. 2000;16:677-679.

Gay-Crosier F, Schreiber G, Hauser C. Anafilaxia de la inulină în legume și alimente procesate (lett). N Engl J Med. 2000;342:1372.

Buddington RK, Williams CH, Chen S, et al. Suplimentul alimentar de neozahăr modifică flora fecală și scade activitățile unor enzime reducătoare la subiecții umani. Am J Clin Nutr.

1996;63:709-716.

Trenev N. Probiotice: Vindecătorii interni ai naturii. New York: Editura Avery; 1998.

Miller AL. Patogenia, implicațiile clinice și tratamentul hiperpermeabilității intestinale. Altern Med Rev. 1997;2:330-345.

Moore WEC, Holdeman LV. Flora fecală umană: flora normală a 20 de japonezi-hawaieni. Appl Microbiol.

1974;27:961-979.

Stahl B, Zens Y, Boehm G. Prebiotic cu accent special pe fructo-, galacto-, galacturono- și xilooligozaharide. În: Kamerling P, ed. Glicoștiință cuprinzătoare. Oxford: Elsevier;

2007:725-742.

Gosling A, Stevens GW, Barber AR și colab. Progrese recente rafinează producția de galactooligozaharide din lactoză. Food Chim. 2010;121:307-318.

Boehm G, Moro G. Aspecte structurale și funcționale ale prebioticelor utilizate în alimentația sugarilor. J Nutr. 2008;138: S1818-S1828.

Macfarlane GT, Steed H, Macfarlane S. Metabolismul bacterian și efectele legate de sănătate ale galacto-oligozaharidelor și ale altor prebiotice. J Appl Microbiol. 2008;104:305-344.

Ito M, Deguchi Y, Matsumoto K, et al. Influența galactooligozaharidelor asupra microflorei fecale umane. J Nutr Sci Vitaminol. 1993;39:635-640.

Bouhnik Y, Raskine L, Simoneau G, et al. Capacitatea carbohidraților nedigerabili de a stimula bifidobacteriile fecale la oamenii sănătoși: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, grup paralel, relație doză-răspuns. Am J Clin Nutr. 2004;80:1658-1664.

Vulevic J, Drakoularakou A, Yaqoob P, et al. Modularea profilului microflorei fecale și a funcției imune de către un nou amestec de trans-galactooligozaharide (B-GOS) la voluntari vârstnici sănătoși. Am J Clin Nutr.

2008;88:1438-1446.

Teuri U, Korpela R. Galactooligozaharidele ameliorează constipația la persoanele în vârstă. Ann Nutr Metab. 1998;42:319-327.

Niittyen L, Kajander K, Korpela R. Galacto-oligozaharide și funcția intestinală. Scand J Food Nutr. 2007;51:62-66.

Silk DB, Davis A, Vulevic J, et al. Studiu clinic: efectele unui prebiotic trans-galactooligozaharidic asupra microbiotei fecale și simptomele sindromului de colon iritabil. Aliment Pharmacol Therap. 2009;29:508-518.

Shoaf K, Mulvey GL, Armstrong GD,

et al. Galactooligozaharidele prebiotice reduc aderența Escherichia coli enteropatogenă la celulele culturii de țesuturi. Infectează Imun. 2006;74:6920-6928.

Sinclair HR, de Slegte J, Gibson GR, et al. Galactooligozaharidele (GOS) inhibă legarea toxinei Vibrio cholerae de receptorul său GM1. J Agric Food Chim. 2009;57:3113-3119.

Searle LE, Best A, Nunez A, et al.

Un amestec care conține galactooligozaharide, produs de activitatea enzimatică a Bifidobacterium bifidum, reduce infecția cu Salmonella enterica serovar Typhimurium la șoareci. J Med Microbiol.

2009;58:37-48.

Drakoularakou A, Tzortzis G, Rastall RA, et al. Un studiu uman dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat, care evaluează capacitatea unui nou amestec de galacto-oligozaharide în reducerea diareei călătorilor. Eur J Clin Nutr. 2009;64:146-152.

van den Heuvel E, Schoterman MHC, Mujis T. Transgalactooligozaharidele stimulează absorbția calciului la femeile aflate în postmenopauză. J Nutr. 2000;130:2938-2942.

Kobayashi M, Yasutake N, Uchida K și colab. Siguranța unei noi galactooligozaharide: studii de genotoxicitate și doze orale repetate. Human Exp Toxicol. 2009;28:619-630.

Toshihide K, Kazumi U, Kimiyuki K și colab. Nouăzeci de zile de studiu de toxicitate la doze orale repetate de GOS la șobolani. Raport anual al Institutului Yakult pentru Cercetare Microbiologică. 2004;23: 25-42.

Montgomery E, Hudson CS. Transformarea lactozei într-o nouă dizaharidă, lactocetoză. Ştiinţă. 1929;69:556-567.

Clausen MR, Mortensen PB. Lactuloză, dizaharide și flora colonică. Droguri. 1997;53:930-942.

Mortensen PB, Rasmussen HS, Holtug K. Lactuloza detoxifică producția in vitro de acizi grași cu lanț scurt în conținutul colonic indus de sânge: implicații pentru coma hepatică. Gastroenterologie. 1988;94:750-754.

Bown RL, Gibson JA, Sladen GE, et al. Efectele lactulozei și ale altor laxative asupra pH-ului ileal și colonic măsurat de un dispozitiv de radiotelemetrie. Intestin. 1974;15:999-1004.

MacGillivray PC, Finlay HVL, Binns TB. Utilizarea lactulozei pentru a crea o preponderență de lactobacili în intestinul sugarilor hrăniți cu biberon. Scot Med J. 1959;4:182-189.

Terada A, Hara H, Kataoka M, et al. Efectul lactulozei asupra compoziției și activității metabolice a florei fecale umane. Microb Ecol Health Dis. 1992;5:43-50.

Ballongue J, Schumann C, Quignon P. Efectele lactulozei și lactitolului asupra microflorei colonice și asupra activității enzimatice. Scand J Gatroenterol. 1997;32(suppl 222):41-44.

Knothe H, Knapp G, Meyer M, et al. Terapia enteritei cu salmonella cu referire specială la lactuloză (traducerea autorului). Infecție. 1980;8(suppl 3):294-298: [germană].

Kurtovic J, Segal I, Riordan SM. Creșterea bacteriană intestinală subțire dovedită în cultură ca o cauză a sindromului de colon iritabil: răspuns la lactuloză, dar nu la antibiotice cu spectru larg. J Gastroenterol. 2005;40:767-770.

Salminen S, Salminen E. Lactuloză, bacterii lactice, microecologie intestinală și protecție a mucoasei. Scand J Gastroenterol. 1997;32(suppl 222):45-48.

Naidu AS, Bidlack WR, Clemens RA. Spectrele probiotice ale bacteriilor lactice. Crit Rev Food Sci Nutr. 1999;38:13-126.

Bernhardt H, Knoke M. Aspecte micologice ale microflorei gastrointestinale. Scand J Gastroenterol. 1997;32(suppl 222):102-107.

Toping DL. Acizi grași cu lanț scurt produși de bacteriile intestinale. Asia Pacific J Clin Nutr. 1996;5(suppl):15-19.

Bass P, Dennis S. Efectele laxative ale lactulozei la subiecții normali și constipați. J Clin Gastroenterol.

1981;3(suppl 1):23-28.

Nagengast FM, Hectors MPC, Buys WAM și colab. Inhibarea formării secundare a acidului biliar în intestinul gros de către lactuloză la subiecții sănătoși de două grupe de vârstă diferite. Eur J Clin Invest. 1988;18:56-61.

Bird SP, Hewitt D, Ratcliffe B, et al.

Efectele lactulozei și lactitolului asupra digestiei și metabolismului proteinelor la modelele animale convenționale și fără germeni: relevanța rezultatelor pentru utilizarea lor în tratamentul encefalopatiei portosistemice. Intestin. 1990;31:1403-1406.

Macfarlane GT, Gibson GR. Activitățile metabolice ale florei colonice normale. În: Gibson GR, Macfarlane GT, eds. Sănătatea umană: contribuția microorganismelor. Londra: Springer-Verlag; 1994:1753.

Macfarlane S, Macfarlane GT. Proteoliza și fermentarea aminoacizilor. În: Gibson GR, Macfarlane GT, eds. Bacteriile colonice umane: rol în nutriție, fiziologie și patologie. Boca Raton: CRC Press; 1995:75-100.

Roncucci L, Di Donato P, Carati L, et al. Vitamine antioxidante sau lactuloză pentru prevenirea reapariției polipilor colorectali. Dis Colon Rectum.

1993;67:227-234.

Porth C, ed. Fiziopatologia: Concepte ale stărilor de sănătate alterate. a 5-a ed.

Philadelphia: Lippincott; 1998.

Horsmans Y, Solbreux PM, Daenens C, et al. Lactuloza îmbunătățește testarea psihommetrică la pacienții cirotici cu encefalopatie subclinică. Aliment Pharmacol Therap. 1997;11:165-170.

Watanabe A, Sakai T, Sato S, et al.

Eficacitatea clinică a lactulozei la pacienții cirotici cu și fără encefalopatie hepatică subclinică. hepatologie. 1997;26:1410-1414.

Dhiman RK, Sawhney MS, Chawla YK, et al. Eficacitatea lactulozei la pacientii cirotici cu encefalopatie hepatica subclinica. Dig Dis Sci. 2000;45:1549-1552.

Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, et al.

Profilaxia secundară a encefalopatiei hepatice: un studiu deschis controlat randomizat de lactuloză versus placebo. Gastroenterol. 2009;137:885-891.

Tannock GW. Microflora intestinală: o sursă importantă de agenți patogeni ai tractului urinar. World J Urologie. 1999;17:339-344.

Salminen S, Isolauri E, Onnela T. Flora intestinală în stări normale și dezordonate. Chimioterapia. 1995;41(suppl 1):5-15.

Houdijk APJ, Meijer C, Cuesta MA, et al. Strategii anti-endotoxine perioperatorii. Scand J Gastroenterol. 1997;32(suppl 222):93-97.

Liehr H, Englisch G, Rasenack U. Lactulose - un medicament cu efect antiendotoxină. Hepato-Gastroenterologie. 1980;27:356-360.

Pain JA, Bailey ME. Studiu experimental și clinic al lactulozei în icterul obstructiv. Br J Surg. 1986;73:775-778.

McCutcheon J, Fulton JD. Prevalența scăzută a infecției cu terapia cu lactuloză la pacienții aflați în îngrijire spitalicească pe termen lung. J Hosp Infect. 1989;13:81-86.

Mack DJ, Erwin L, Fulton JD. Constipație cronică la pacienții vârstnici. BMJ. 1993 27 noiembrie;307(6916):1425-1426.

Seki N, Hamano H, Iiyama Y, et al. Efectul lactulozei asupra absorbției de calciu și magneziu: un studiu folosind izotopi stabili la bărbați adulți. J Nutr Sci Vitaminol. 2007;53:5-12.

Sanders JF. Sirop de lactuloză evaluat într-un studiu dublu-orb la pacienții vârstnici constipați. J Am Geriatr Soc. 1978;26:236-239.

Riggio O, Varriale M, Testore GP, et al. Efectul administrării de lactitol și lactuloză asupra florei fecale la pacienții cu ciroză. J Clin Gastroenterol. 1990;12:433-436.

Liao W, Cui XS, Jin XY și colab. Lactuloza - un medicament potențial pentru tratamentul bolii inflamatorii intestinale. Ipoteze Med. 1994;43:234-238.

Flourie B, Briet F, Florent C, et al. Diareea indusă de lactuloză poate fi redusă prin ingestia prelungită de lactuloză? A.m

J Clin Nutr. 1993;58:369-375.

Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotice, prebiotice și sibiotice — se apropie de o definiție. Am J Clin Nutr. 2001;73:361-364.

Casiraghi MC, Canzi E, Zanchi R, et al. Efectele unui produs lactat simbiotic asupra ecosistemului intestinal uman. J Appl Microbiol. 2007;103:499-506.

Vernazza CL, Gibson GR, Rastall RA. Preferința carbohidraților, toleranța la acid și toleranța la bilă în cinci tulpini de Bifidobacterium. J Appl Microbiol. 2006;100:846-853.

Kontula P, Suihko ML, Von Wright A,

et al. Efectul derivaților de lactoză asupra bacteriilor lactice intestinale. J Dairy Sci. 1999;82:249-256.

Kaplan H, Hutkins RW. Fermentarea fructooligozaharidelor de către bacteriile lactice și bifidobacteriile. Appl Exp Microbiol. 2000;66:2682-2684.

Salyers AA, Leedle JAZ. Metabolismul carbohidraților în colonul uman. În: Hentges DJ, ed. Microflora intestinală umană în sănătate și boală. New York: Academic Press; 1983: 129-146.

Bernalier A, Dore J, Durand M. Biochemistry of Fermentation. În: Gibson GR, Roberfroid M, eds. Microbiota colonică, nutriție și sănătate. Dordoecht: Kluwer Academic Publishers; 1999:37-54.

Benno Y, Endo K, Miyoshi H, et al.

Efectul fibrelor de orez asupra microflorei fecale umane. Microbiol Immunol. 1989;33:435-440.

Tamura Z. Nutriologia bifidobacteriilor. Microflora Bifidobacteria. 1983;2:3-16.

Goto K, Kanaya S, Nishikawa T și colab. Influența catechinelor de ceai asupra florei fecale a rezidenților vârstnici din instituțiile de îngrijire pe termen lung. Ann îngrijire pe termen lung. 1998;6:43-48.

Robinsin RR, Feirtag J, Slavin JL. Efectele arabinogalactanului alimentar asupra parametrilor gastrointestinali și sanguini la subiecții umani sănătoși. J Am Coll Nutr. 2001;20:279-285.

Kontula P, Von Wright A, Mattila- Sandholm T. Beta-gluco- și xilo-oligozaharide tărâțe de ovăz ca substraturi fermentative pentru bacteriile de acid lactic. Int J Food Microbiol. 1998;45:163-169.

Ryhanen EL. Studii privind suplimentarea cu bacterii probiotice la șobolani hrăniți cu diferite diete, cu referire specială la fibrele alimentare. Finlandeză J Dairy Sci. 1996;52:131-136.

Hara H, Orita N, Hatano H, et al. Efectul polifenolilor din ceai asupra florei fecale şi a produselor metabolice fecale ale porcilor. J Veter Med Sci. 1995;57:45-49.

Terada A, Hara H, Nakajyo S, et al. Efectul suplimentelor de polifenoli din ceai asupra florei cecale și metaboliților cecali ai puilor. Microb Ecol Health Dis. 1993;6:3-9.

Silvi S, Rumney CJ, Cresci A, et al. Amidonul rezistent modifică microflora intestinală și metabolismul microbian la șobolanii asociați florei umane inoculați cu fecale de la donatori italieni și britanici. J Appl Microbiol. 1999;86:521-530.

Jones WE. Nutriție/spirulină și mucopolizaharide. Date veterinare ecvine. 1991;12:431-432.

Szilagyi A, Rivard J, Shrier I. Scăderea eficacității adaptării colonului la lactuloză apare la pacienții cu boală inflamatorie intestinală. Dig Dis Sc. 2002;47:2811-2822.

Visser LE, Penning-van Beest FJA, Wilson JHP și colab. Supraanticoagularea asociată cu utilizarea combinată de lactuloză și acenocumarol sau fenprocumon. Br J Clin Pharmacol. 2004;57:522-524.

CAPITOLUL 116

Probioticele

Jason Hawrelak, ND, BNat(Hons), PhD

P INTRODUCERE

Termenul probiotic este derivat din greacă și înseamnă literal „pentru viață”. A fost inventat pentru prima dată în 1965 de către Lilley și Stillwell pentru a descrie substanțele secretate de un microorganism care stimulează creșterea altuia.1 În 1974, Parker a modificat această definiție la „... organisme și substanțe care contribuie la echilibrul microbian intestinal”.2 Definiția actuală a probioticelor de către Organizația Mondială a Sănătății este „microorganisme vii care, atunci când sunt administrate, oferă o definiție adecvată pentru sănătate3.” alimente fermentate, cum ar fi iaurt, varză murată și chefir, precum și suplimente specifice care conțin bacterii liofilizate. Microorganismele întâlnite în aceste produse sunt de obicei lactobacili și bifidobacteriile.4

Oamenii consumă probiotice de multe mii de ani, iar alimentele fermentate au fost și sunt încă de mare importanță pentru dieta majorității oamenilor din lume. Culturile microbiene au fost folosite pentru a produce bere, vin, iaurt, tempeh, varză murată, măsline, brânză și multe alte alimente fermentate.5 Astfel, relația simbiotică dintre oameni și microorganismele probiotice are o istorie lungă de beneficii nutriționale și terapeutice importante pentru oameni.

În prezent, există un interes reînnoit în domeniul alimentelor fermentate și al probioticelor. Acest interes a fost stimulat de recenta explozie a cercetării în acest domeniu. Acest capitol

se concentrează pe beneficiile pentru sănătate și utilizările terapeutice ale alimentelor și suplimentelor care conțin probiotice.

P DESCRIERE

La începutul secolului, Metchnikoff6 a afirmat că iaurtul era elixirul vieții. El a teoretizat că bacteriile putrefactive din intestinul gros produc toxine care provoacă boli și scurtează viața. El credea că consumul de iaurt ar face ca lactobacilii să devină dominanti în colon și să înlocuiască bacteriile putrefactive. De ani de zile, aceste afirmații privind efectele sănătoase ale alimentelor fermentate au fost considerate folclor neștiințific. Cu toate acestea, un corp substanțial și în creștere de dovezi științifice a demonstrat acum că lactobacilii, bifidobacteriile și alimentele fermentate joacă un rol semnificativ în sănătatea umană.

Genul Lactobacillus se caracterizează printr-o eterogenitate considerabilă. Bacteriile sunt clasificate ca lactobacili dacă sunt bacterii gram-pozitive, nesporante și în formă de baghete care produc acid lactic ca produs final major al fermentației carbohidraților. Lactobacilii par a fi destul de unici, prin faptul că au fost izolați dintr-o serie de medii diverse, cum ar fi legumele fermentate și produsele lactate, precum și tractul gastrointestinal uman (TGI) și vagin.7

În schimb, bifidobacteriile nu se găsesc în procesele fermentative naturale, dar sunt native din GIT.8 Bifidobacteriile sunt, de asemenea, bacterii gram-pozitive, nesporante; totuși, ele au formă de Y în loc de formă de tijă și produsul lor final de fermentație major este acidul acetic.9

Colonizarea intestinală de către lactobacili și bifidobacterii începe în timpul procesului de naștere. Înainte de naștere, GIT-ul nou-născutului este complet steril. În timpul nașterii, nou-născutul este inoculat cu microorganisme din canalul de naștere și flora fecală a mamei, precum și din organisme din mediu. În prima săptămână se stabilesc organismele care se potrivesc cel mai bine mediului intestinal. Inițial, există adesea o predominanță a Escherichia coli, enterococi și streptococi. O dietă cu lapte matern creează un mediu colonic care favorizează

creșterea unei flore simple de bifidobacterii și a altor câțiva anaerobi. Laptele matern conține multe oligozaharide bifidogenice10, precum și bacterii vii. În mod uimitor, laptele matern de la femeile sănătoase poate conține până la 109 bacterii/L, inclusiv diverse tulpini de lactobacili și bifidobacterie.11-13 La sugarii hrăniți cu lapte praf, microbiota este mai complexă (seamănă cu flora adultă), conținând mult mai puține bifidobacterie și mai multe Bacteroides spp., strepto ancoaccierobice și cloroaccierobici. Introducerea alimentelor solide la sugarul alăptat provoacă modificări majore ale microflorei. O creștere rapidă a numărului de enterococi și enterobacterii este urmată de creșteri ale Bacteroides spp., streptococi anaerobi și clostridii. Pe măsură ce cantitatea de hrană solidă crește în dietă, flora bacteriană a sugarilor hrăniți cu lapte praf și alăptați se apropie de cea a adulților.14-

16 Speciile obișnuite de lactobacili și bifidobacterie găsite la sugari și la TIG uman adult sunt enumerate în Caseta 116-1.11,17-23.

P MECANISME DE ACȚIUNE PROPUSE

Mecanismele exacte prin care probioticele își realizează acțiunile benefice nu au fost bine documentate. Cu toate acestea, există mai multe mecanisme postulate care explică multe dintre efectele lor favorabile. Un astfel de mecanism este competiția pentru locurile de aderență.

Multe organisme patogene trebuie să se asocieze cu epiteliul GIT pentru a coloniza eficient. Cu toate acestea, unele tulpini de bifidobacterii și lactobacili pot adera la epiteliu și pot acționa ca „bariere de colonizare" împiedicând agenții patogeni să adere la mucoasă.24 Acest efect a fost demonstrat cu tulpina de Lactobacillus rhamnosus GG și L. plantarum 299v. Ambele organisme au arătat capacitatea de a inhiba atașarea E. coli la celulele colonului uman.25

Un alt posibil mecanism de acțiune este modificarea florei microbiene prin sinteza compușilor antimicrobieni. Multe tipuri de lactobacili și bifidobacterii produc bacteriocine sau alți compuși antimicrobieni. Bacteriocinele sunt definiți ca „compuși produși de bacterii care au o porțiune proteică biologic activă și o acțiune bactericidă."26 Alți compuși biologic activi produși de bacteriile de acid lactic includ peroxidul de hidrogen, diacetilul și acizii grași cu lanț scurt. Eliberarea acestor compuși de către organismele probiotice are ca rezultat o modificare benefică a microflorei.27 Cu toate acestea, nu toate tulpinile de lactobacili sau bifidobacterii produc compuși antimicrobieni, iar unele produc compuși care sunt destul de nespecifici în activitatea lor, astfel încât bacteriile benefice, precum și organismele patogene, pot fi afectate negativ.

De asemenea, s-a observat că probioticele pot stimula răspunsul imunitar. Acest răspuns imun poate lua forma unei secreții crescute de imunoglobuline A (IgA),28 a unui număr crescut de celule natural killer sau a unei activități fagocitare îmbunătățite a macrofagelor.29 Secreția crescută de IgA poate scădea numărul de organisme patogene din intestin, îmbunătățind astfel compoziția microflorei.24,30.

Probioticele pot, de asemenea, să concureze pentru nutrienți care altfel ar fi utilizați de agenții patogeni.31 Această situație se întâmplă cu Clostridium difficile, un organism potențial patogen care este dependent de monozaharide pentru creșterea sa. Organismele probiotice în număr suficient pot utiliza majoritatea monozaharidelor disponibile, ceea ce are ca rezultat inhibarea C. difficile.32

P CARACTERISTICI PROBIOTICE

Organismele probiotice necesită anumite caracteristici pentru a le permite să exercite efecte terapeutice maxime. Aceste calități sunt rezumate în Tabelul 116-1.

Dintre aceste caracteristici, există unele care sunt considerate aproape esențiale pentru ca un probiotic să aibă efecte terapeutice. Acestea sunt: (1) stabilitatea acidului gastric și a sărurilor biliare; (2) o capacitate de a adera la mucoasa intestinală; și (3) capacitatea de a coloniza tractul intestinal.34 Din păcate, multe suplimente probiotice și iaurturi disponibile comercial conțin tulpini care nu

TABELUL 116-1 Caracteristicile de dorit ale tulpinilor probiotice eficiente

Originea umană ar trebui să se traducă în capacitatea de a supraviețui condițiilor din TIG uman, precum și posibilitatea de a avea efecte asupra sănătății specifice speciei.

Supraviețuire prin stomac
și intestinul subțire

Considerat a fi esențial pentru modularea celulelor imune și inhibarea competitivă a agenților patogeni.

Înmulțirea în intestine sugerează că ingestia zilnică poate să nu fie necesară; modularea celulelor imune

Efecte adverse absente sau minime; identificarea exactă (gen, specie, tulpină)

Normalizarea florei GIT; creșterea suprimată a agenților patogeni

Prevenirea aderenței și producerii de toxine de către agenți patogeni

Clinicienii pot avea încredere în efectele terapeutice; sunt cunoscute datele doză-răspuns pentru doza minimă eficientă în diferite formulări.

GIT, tractul gastrointestinal.

Modificat de la Mattila-Sandholm T, Salminen S. Actualizat cu probioticele în Europa. Gastroenterol Int. 1998;11(suppl 1):8-16.33 prezintă aceste caracteristici vitale. Dacă o tulpină probiotică nu prezintă aceste caracteristici, atunci nu va fi nici pe departe la fel de eficientă ca cele care le prezintă.

Probiotice în uz

Există multe microorganisme diferite utilizate în prezent ca probiotice. Tabelul 116-2 enumeră speciile probiotice utilizate în mod obișnuit.

Pentru a înțelege mai bine cum sunt numite și clasificate bacteriile, următoarea discuție poate fi utilă. Genul este prenumele unei bacterii (de exemplu, Lactobacillus). Este oarecum generală și se referă la o grupare de organisme bazată pe asemănarea calităților, cum ar fi caracteristicile fizice, nevoile metabolice și produsele finale metabolice. Specia este al doilea nume al unei bacterii (de exemplu, acidophilus). Este o clasificare mult mai restrânsă bazată pe caracteristici comune comune care le deosebesc de alte specii. Tulpina este o clasificare și mai specifică care împarte membrii aceleiași specii în subgrupe pe baza mai multor

proprietăți pe care aceste bacterii le au în comun și care sunt distincte de ceilalți membri ai speciei (de exemplu, tulpina LA5).37

Probleme în Nomenclatura Probiotice

Există unele schimbări în nomenclatură, unele recente și altele destul de învechite, care ar trebui remarcate pentru a înțelege mai bine literatura despre probiotice.

Specia Lactobacillus bulgaricus este acum denumită Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus.38

Lactobacillus bifidus (cunoscut și ca „bifidus") a fost redenumit Bifidobacterium bifidum cu peste 30 de ani în urmă, dar nomenclatura necorespunzătoare continuă să fie utilizată pe scară largă.38

Multe tulpini de bacterii care au fost odată clasificate ca Lactobacillus casei au fost reclasificate ca tulpini de Lactobacillus rhamnosus (de exemplu, L. rhamnosus GG) sau Lactobacillus paracasei (de exemplu, tulpina L. paracasei Shirota).39

Tulpinile de Lactobacillus sporogenes au fost redenumite Bacillus coagulans (nu sunt lactobacili adevărați deoarece formează spori).40

Tulpinile bacteriene care au fost odată clasificate ca Lactobacillus acidophilus (deseori denumite „acidophilus") au fost acum împărțite în șase specii: L. acidophilus, L. gasseri, L. amylovorus, L. gallinarum, L. johnsonii și L. crispatus.39

Tulpinile de Saccharomyces boulardii sunt acum considerate definitiv ca un grup distinct în cadrul speciei Saccharomyces cerevisiae.41,42.

Importanța tulpinii

Tulpinile de bacterii pot fi asemănate cu diferite rase de câini. Toți câinii aparțin genului Canis și speciei familiaris. În cadrul acestei specii există o mare diversitate în ceea ce privește dimensiunea, formă, rezistență și alte caracteristici fizice - de la câinele lup irlandez la chihuahua. O diviziune similară are loc în cadrul speciilor de bacterii.

În cadrul fiecărei specii de bacterii există o multitudine de tulpini. Unele tulpini de probiotice sunt rezistente și puternice, capabile să supraviețuiască trecerii prin GIT superior și să inhibe bacteriile patogene, în timp ce altele sunt slabe și nu pot supraviețui GIT superior sau ucide bacteriile patogene. De asemenea, este important de menționat că doar pentru că o tulpină de bacterii dintr-o anumită specie are o acțiune dovedită nu înseamnă că o va avea și o altă tulpină, chiar dacă sunt strâns legate. Mai mult, acțiunile găsite la o tulpină de L. rhamnosus nu pot fi extrapolate la o tulpină de L. acidophilus sau L. plantarum. Acțiunile și calitățile sunt în mod fundamental specifice tulpinii.43 Prin urmare, tulpinile de bacterii din cadrul aceleiași specii pot avea acțiuni, proprietăți și caracteristici semnificativ diferite.

Din păcate, această specificitate a tulpinii nu este bine cunoscută, ceea ce duce la extrapolări inexacte din literatură. De exemplu, unii producători de suplimente vor cita un studiu care a folosit tulpina GG de L. rhamnosus și apoi vor spune că suplimentul lor probiotic care conține o tulpină de L. acidophilus sau o altă tulpină de L. rhamnosus va face același lucru. Acest lucru este destul de incorect. Dacă nu se dovedește, nu se poate presupune că o anumită tulpină de L. acidophilus, B. bifidum sau orice altă specie de bacterii lactice va supraviețui tranzitului prin TIG superior, cu atât mai puțin să colonizeze intestinele sau să aibă acțiuni terapeutice specifice. S-ar putea, dar dacă nu este dovedit, este imposibil de știut. Două studii recente au demonstrat specificitatea acestei tulpini.

Două tulpini de L. rhamnosus au fost utilizate într-un studiu care le-a evaluat eficacitatea în tratamentul gastroenteritei virale. O tulpină a fost tulpina GG (LGG) de L. rhamnosus; cealaltă a fost o tulpină găsită într-un produs suplimentar (Lactop hilus). LGG a accelerat recuperarea după diaree, în timp ce tulpina strâns înrudită nu a făcut-o.44

Cercetări suplimentare in vitro folosind două tulpini de B. bifidum strâns înrudite (CIDCA 537 și 5310) au constatat că o tulpină (CIDCA 5310) a inhibat invazia enterocitelor de către Salmonella arizonae, în timp ce cealaltă nu a avut niciun efect.45 Rezultatele ambelor studii demonstrează principiul specificității tulpinii, adică, în cadrul aceleiași acțiuni bacteriene și tulpini semnificative diferite, pot avea aceleași specii diferite. efecte.

Astfel, clinicienii sunt îndemnați să utilizeze tulpini probiotice bine cercetate ori de câte ori este posibil. Alegând tulpini bine cercetate, se poate asigura că obțineți probiotice care au toleranță documentată la acidul gastric și la bilă, pot adera la mucoasa intestinală și pot coloniza temporar tractul intestinal, precum și au acțiuni terapeutice dovedite. Acest lucru va crește probabilitatea de a obține rezultate clinice bune.

p FORME COMERCIALE

Există două forme principale în care organismele probiotice pot fi ingerate - alimente fermentate și suplimente. Alimentele fermentate pot fi atât de origine lactate, cât și vegetale, cele mai cunoscute dintre fiecare dintre ele fiind iaurtul și, respectiv, varza murată. Suplimentele probiotice constau din bacterii liofilizate (liofilizate) sub formă de pulbere, capsule sau tablete. Indiferent de forma în care sunt consumate microorganismele, pentru eficacitatea clinică, produsele care conțin organisme probiotice trebuie să furnizeze organisme vii în număr suficient pentru a exercita efecte terapeutice. Ambele tipuri de alimente fermentate și suplimente sunt capabile să facă acest lucru. Sistemele comune de administrare a probioticelor sunt comparate în Tabelul 116-3.

Lactate fermentate - iaurt

Originea produselor lactate fermentate este oarecum obscură, dar se crede că consumul lor datează din cel puțin 5000 î.Hr.46 Laptele acru au fost întotdeauna populare în toată Europa, Asia,

TABELUL 116-3 Avantajele și dezavantajele diferitelor sisteme de administrare a probioticelor

GIT, tractul gastrointestinal.

și Africa ca alimente nutritive și de lungă durată. Laptele fermentat era, de asemenea, considerat medicament, medicii antici precum Hipocrate, Galen și Avicenna susținând utilizarea lor pentru tratamentul bolilor gastro-intestinale.47

La începutul secolului al XX-lea, laureatul Premiului Nobel Elie Metchnikoff a popularizat ideea că produsele lactate fermentate ar putea modifica în mod benefic microflora GIT. El a atribuit viața îndelungată a țăranilor bulgari consumului de lapte acru, despre care credea că stopează putrefacția anormală a proteinelor din intestin.6 Metchnikoff a cercetat mai târziu bacteriile găsite în acest lapte bulgar, Bacillus bulgaricus (cunoscut în prezent ca subspecia L. delbrueckii bulgaricus) și un tip de cophilus Streptococcus cunoscut sub numele de cophilus Streptococcus4. aceste culturi în fabricarea unui tip de lapte acru pe care l-a lansat la Paris la începutul secolului al XX-lea.46

Aceste aceleași specii de bacterii sunt folosite și astăzi la fabricarea iaurturilor comerciale. Aceste două specii bacteriene (L. delbrueckii ssp. bulgaricus și S. thermophilus) sunt responsabile pentru gustul, consistența și mirosul pe care le asociem cu iaurt.48,49 Acum se știe, totuși, că aceste specii nu au capacitatea de a supraviețui în TIG uman. Prin urmare, producătorii de iaurt adaugă acum în mod obișnuit specii probiotice suplimentare de bacterii la iaurt în încercarea de a spori efectele sale terapeutice (de exemplu, L. acidophilus și B. bifidum).46

Eficacitatea terapeutică a unui iaurt specific depinde în mod substanțial de caracteristicile tulpinilor de bacterii pe care le conține, precum și de numărul de bacterii viabile prezente la punctul de consum. Un iaurt terapeutic va conține tulpini bacteriene cu caracteristicile dorite, așa cum sunt prezentate în Tabelul 116-1, iar aceste tulpini ar trebui să fie în număr suficient pentru a exercita efecte terapeutice odată consumate (adică >106 bacterii/mL din fiecare tulpină bacteriană). iaurtul utilizează adesea tulpini bacteriene cu caracteristicile probiotice dorite.51

O serie de studii au atestat eficacitatea terapeutică și capacitatea iaurtului și laptelui fermentat de a livra cu succes bacterii probiotice la GIT uman.52-62 Iaurtul pare să acționeze ca un mediu de transport ideal pentru bacteriile probiotice, deoarece s-a demonstrat că îmbunătățește supraviețuirea bacteriilor prin GIT superior. peste 1010 organisme administrate sub formă de pulbere liofilizată. Astfel, un număr semnificativ mai mic de bacterii probiotice poate fi administrat în iaurt decât în suplimente pentru a obține un număr similar de organisme viabile în GIT inferior.63

Legume fermentate - Varză murată și Kimchi

Alimentele vegetale fermentate au fost întotdeauna o componentă importantă a dietei umane și sunt încă produse alimentare comune în întreaga lume, de la varză murată în

Europa de Est până la kimchi în Asia de Sud-Est. Preparate în mod tradițional, ambele aceste alimente conțin cantități mari de bacterii probiotice. Tulpinile de L. plantarum sunt implicate în etapele finale ale fermentației atât în kimchi, cât și în varză murată și ajung în mod obișnuit la populații de peste 108 bacterii/ml până la fazele finale ale fermentației64’67 și, prin urmare, sunt prezente în cantități suficiente pentru a avea efecte terapeutice atunci când sunt consumate. În plus, cercetările au descoperit că multe dintre tulpinile de L. plantarum izolate din alimente fermentate pot supraviețui expunerii la acidul gastric și la sărurile biliare, indicând astfel capacitatea de a supraviețui tranzitului prin GIT superior. Aceste aceleași tulpini au putut, de asemenea, să adere la celulele epiteliale intestinale, îndeplinind astfel trei dintre principalele criterii necesare organismelor probiotice dorite.68 Kimchi și varza murată pot fi folosite ca instrumente terapeutice într-un mod similar cu suplimentele probiotice și iaurturile. Cu toate acestea, caracteristicile tulpinilor bacteriene găsite în aceste alimente fermentate nu sunt cunoscute, așa că efectele terapeutice nu vor fi la fel de sigure.

Unele tulpini de L. plantarum izolate din alimente fermentate utilizează, de asemenea, un mecanism specific manozei pentru a adera la celulele intestinale umane. Multe bacterii și paraziți patogene (de exemplu, E. coli enterotoxigenă, Shigella spp., Vibrio cholerae, Salmonella spp. și Giardia lamblia) utilizează, de asemenea, un mecanism de legare specific manozei.69,70 Prin urmare, tulpinile de L. plantarum concurează direct cu aceste microorganisme de-a lungul unui număr limitat de situsuri de legare a GIT umane. Consumul de kimchi și varză murată preparate în mod tradițional poate juca astfel un rol în prevenirea și tratamentul gastroenteritei cauzate de acești agenți patogeni.

Suplimente

Calitatea suplimentelor probiotice depinde de doi factori principali: (1) caracteristicile tulpinilor conținute în supliment; și (2) viabilitate adecvată, astfel încât un număr suficient de bacterii să fie viabil la punctul de consum. Tulpinile bacteriene utilizate în suplimentele probiotice ar trebui să demonstreze în mod ideal toate caracteristicile prezentate în Tabelul 116-1. Viabilitatea la consum depinde de o serie de factori, cum ar fi fabricarea corectă și „rezistența” tulpinii, precum și ambalarea și depozitarea produsului în cantitatea potrivită de umiditate și la temperatura corectă. Multe tulpini de lactobacili și bifidobacterii nu răspund bine la liofilizare (liofilizare), uscare prin pulverizare sau depozitare convențională congelată, iar temperatura excesivă în timpul ambalării sau depozitării poate reduce dramatic viabilitatea. De obicei, dacă produsul nu s-a dovedit a fi stabil, refrigerarea este necesară în timpul depozitării și, în mod ideal, în timpul transportului. Cu toate acestea, este posibil ca unele produse să nu fie refrigerate decât după ce sticla a fost deschisă.

Unii producători folosesc acoperiri enterice pe tabletele și capsulele lor pentru a îmbunătăți supraviețuirea prin mediul acid al stomacului. Cercetările sugerează că această practică îmbunătățește supraviețuirea prin GIT superior,71 deși acoperirile enterice nu sunt necesare dacă tulpina a demonstrat toleranță satisfăcătoare la acidul gastric.

Deși există o serie de companii excelente care furnizează produse probiotice de înaltă calitate, este dificil să trimiți toate afirmațiile producătorului de superioritate. În plus, studiile de piață au constatat că unele suplimente conțin contaminanți potențial patogeni72, în timp ce majoritatea nu reușesc să conțină speciile și cantitatea de bacterii enumerate pe etichetă.73

În mod clar, clinicianul are nevoie de documentație privind caracteristicile tulpinii, calitatea/viabilitatea produsului și conținutul microbiologic înainte de a prescrie pacienților săi.

P APLICAȚII CLINICE

Flora intestinală joacă un rol major în sănătatea gazdei.15,74 Efectele benefice ale florei intestinale includ stimularea sistemului imunitar, sinteza vitaminelor (grupa B și K), motilitatea și funcția GIT îmbunătățită, îmbunătățirea digestiei și absorbției nutrienților, îmbunătățirea distensiei abdominale induse de gaze, inhibarea agenților patogeni, metabolismul/producția de compuși importanți ai plantelor, metabolismul/producția de compuși ai colonului și a substanțelor nutritive. acizi grași cu lanț scurt și poliamine.15,75,76 Datorită rolului important al lactobacililor și al bifidobacteriilor în microflora GIT umană și, prin urmare, impactul asupra sănătății umane, suplimentele probiotice pot fi utilizate pentru a promova starea generală de sănătate bună. Există, totuși, câteva utilizări mai specifice pentru probiotice. Aceste indicații și cele mai potrivite tulpini de probiotice pentru aceste afecțiuni sunt detaliate în Tabelul 116-4.

P UTILIZAREA TUSINIEI CORPRE

Pentru a obține rezultate clinice de succes și reproductibile, este imperativ să folosiți tulpina probiotică exactă care s-a dovedit că are acțiunea terapeutică specifică dorită. De exemplu, s-a descoperit că L. rhamnosus GG previne gastroenterita virală77 și menține colita ulceroasă în remisie.78 Nu se poate presupune că alte tulpini de L. rhamnosus acționează într-o manieră similară. Clinicianul care alege să folosească tulpina exactă care a avut efecte în studiile clinice poate avea încredere în rezultate similare. Utilizarea unei alte tulpini strâns înrudite poate avea sau nu vreun efect. Ori de câte ori este posibil, utilizați tulpina exactă folosită în cercetare, deoarece alte tulpini, chiar și cele strâns înrudite, pot să nu aibă aceleași efecte. Tabelul 116-4 prezintă cele mai potrivite tulpini de probiotice disponibile pentru unele afecțiuni comune de sănătate. Dacă nu este posibil să se prescrie tulpinile specifice delimitate în Tabelul 116-4, cea mai bună opțiune este utilizarea unei tulpini bacteriene alternative care posedă caracteristicile prezentate în Tabelul 116-2.

TABEL 116-4 Alegerea tulpinii potrivite pentru aplicații terapeutice specifice

TABEL 116-4 Alegerea tulpinii potrivite pentru aplicații terapeutice specifice—continuare

TABEL 116-4 Alegerea tulpinii potrivite pentru aplicații terapeutice specifice—continuare

TABEL 116-4 Alegerea tulpinii potrivite pentru aplicații terapeutice specifice—continuare

TABEL 116-4 Alegerea tulpinii potrivite pentru aplicații terapeutice specifice—continuare

TABEL 116-4 Alegerea tulpinii potrivite pentru aplicații terapeutice specifice—continuare

AAD = diaree asociată cu antibiotice; C, controlat; CO, crossover; DB, dublu-orb; EHWF, formulă de zer hidrolizată extensiv; GI, gastrointestinal: IBD, boală inflamatorie intestinală; IgE = imunoglobulina-E; IBS, sindromul colonului iritabil; LDL, lipoproteine cu densitate joasă; AINS, medicament antiinflamator nesteroidian; OL, deschis; PC, controlat cu placebo; R = randomizat; SB, single-orb; SCORAD = SCORing Dermatita Atopica ; VSL#3 = amestec de probiotice brevetat.

cantități mai mari sau egale cu 109, deoarece dozele de mai puțin de 109 bacterii vii pot să nu producă efecte terapeutice.

Iaurturi

Doza minimă de bacterii viabile necesară într-un mediu de lapte este de 108 pe doză. Iaurturile terapeutice conțin mai mult sau egal cu 106 bacterii viabile pe mililitru, astfel încât o porție de 100 g (aproximativ 1/2 cană) va oferi suficiente bacterii probiotice pentru efecte terapeutice.181 Din păcate, multe așa-numitele „acidophilus" și/sau „bifidus" iaurturi nu conțin acest nivel minim. ar trebui să se utilizeze nivelul de bacterii viabile sau cele care au făcut acest lucru în studiile de piață. O porție de iaurt care conține mai puțin de 108 bacterii viabile este puțin probabil să aibă efecte medicinale în afara conținutului său nutrițional inerent.

O porție de iaurt de 100 g conține doar 3,1 până la 3,5 g lactoză,184 care este mult sub nivelul pragului la persoanele cu intoleranță la lactoză. Prin urmare, persoanele cu intoleranță la lactoză ar trebui să poată consuma cantitatea minimă de iaurt fără efecte nocive.185

Legume Fermentate

Legumele fermentate preparate în mod tradițional conțin în general mai mult de 108 bacterii vii pe gram, astfel încât 10 g este doza minimă necesară.64,65

P TOXICITATE

Lactobacilii au fost consumați în număr mare de-a lungul istoriei înregistrate. Fermentarea alimentelor este una dintre cele mai vechi utilizări cunoscute ale biotehnologiei și, chiar și astăzi, alimentele și băuturile fermentate constituie 20% până la 40% din aprovizionarea cu alimente umane la nivel mondial. Astfel, lactobacilii au o istorie lungă de utilizare în siguranță.5

În 143 de studii clinice umane, niciunul dintre cei 7526 de subiecți care au participat la aceste studii nu au raportat efecte sau evenimente adverse.5 În ciuda utilizării crescute a suplimentelor probiotice la nivel mondial, dovezile epidemiologice sugerează că nu a existat o creștere corespunzătoare a cazurilor de bacteriemie sau fungemie ca o consecință.186

Au existat o serie de cazuri de fungemie raportate în literatura de specialitate din administrarea orală de Saccharomyces cerevisiae (cunoscut și ca S. boulardii). Acestea au apărut aproape exclusiv la indivizi imunocompromiși sau în stare critică. Astfel, administrarea tulpinilor de S. cerevisiae ar trebui să fie limitată la indivizi imunocompetenți.187,188.

REFERINȚE

Lilley DM, Stillwell RH. Probiotice: factori care favorizează creșterea produși de microorganisme. Ştiinţă. 1965;147:747-748.

Parker RB. Probioticele, cealaltă jumătate a poveștii cu antibiotice. Sănătatea animalelor. 1974;29:4-8.

Consultarea de experți a Organizației pentru Alimentație și Agricultură și Organizația Mondială a Sănătății. Evaluarea proprietăților de sănătate și nutriționale ale laptelui praf și ale bacteriilor lactice vii. Organizația pentru Alimentație și Agricultură a Națiunilor Unite și Organizația Mondială a Sănătății. 2001.

Collins MD, Gibson GR. Probiotice, prebiotice și sibiotice: abordări pentru modularea ecologiei microbiene a intestinului. Am J Clin Nutr. 1999; 69(suppl):S1052-S1057.

Naidu AS, Bidlack WR, Clemens RA. Spectrele probiotice ale bacteriilor de acid lactic (LAB). Crit Rev Food Sci Nutr. 1999;38:13-126.

Metchnikoff E. Prelungirea vieții: Studii optimiste. Londra: William Heinemann; 1907.

Axelsson L. Bacteriile lactice: clasificare și fiziologie. În: Salminen S, von Wright A, eds. Bacteriile cu acid lactic: microbiologie și aspecte funcționale. a 2-a ed. New York: Marcel Dekker; 1998:1-72.

Mitsuoka T. Taxonomia și ecologia bifidobacteriilor. Microflora Bifidobacteria. 1984;3:11-28.

Ballongue J. Bifidobacteria și acțiunea probiotică. În: Salminen S, von Wright A, eds. Bacteriile cu acid lactic: microbiologie și aspecte funcționale. a 2-a ed. New York: Marcel Dekker; 1998:519-587.

Miller JB, McVeagh P. Oligozaharide din lapte uman: 130 de motive pentru a alăpta. Br J Nutr. 1999;82:333-335.

Casas IA, Shomikova AV, Vesikari T. Lactobacillus reuteri: Prezența la vârsta fragedă a sugarilor. Gastroenterol Int. 1998;11(suppl 1):136.

Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Ecologia microbiană de dezvoltare a tractului gastrointestinal neonatal. Am J Clin Nutr. 1999;69(suppl):S1035-S1045.

Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, et al. Microflora intestinală în copilăria timpurie: compoziție și dezvoltare. Acta Pediatr Suppl. 2003 Sept;91(441):48-55.

Gibson GR, Roberfroid MB. Modularea alimentară a microbiotei colonice umane: introducerea conceptului de prebiotice. J Nutr. 1995;125:1401-1412.

Holzapfel WH, Haberer P, Snel J, et al. Prezentare generală a florei intestinale și a probioticelor. Int J Food Microbiol. 1998;41:85-101.

Stark L, Lee A. Microecologia intestinului gros al sugarilor alăptați și hrăniți cu formulă în timpul primului an de viață. J Med Microb. 1982;15:189-203.

Yan F, Polk DB. Bacteriile comensale din intestin: a afla cine sunt prietenii noștri. Curr Opin Gastroenterol. 2004;20: 565-571.

O'Hara AM, Shanahan F. Flora intestinală ca organ uitat. EMBO Rep. 2006 Jul;7(7):688-693.

Ahrne S, Nobaek S, Jeppsson B, et al. Flora Lactobacillus normală a mucoasei rectale și orale umane sănătoase. J Appl Microbiol. 1998;85:88-94.

Heilig HG, Zoetendal EG, Vaughan EE,

et al. Diversitatea moleculară a Lactobacillus spp. și alte bacterii lactice din intestinul uman, determinate prin amplificarea specifică a ADN-ului ribozomal 16S. Appl Environ Microbiol. 2002;68:114-123.

Matsuki T, Watanabe K, Tanaka R, et al. Distribuția speciilor bifidobacteriene în microflora intestinală umană examinată cu primeri specifici speciei vizate de gene ARNr 16S. Appl Environ Microbiol. 1999;65:4506-4512.

Molin G, Jeppsson B, Johansson ML,

et al. Taxonomia numerică a Lactobacillus spp. asociate cu mucoasa sănătoasă și bolnavă a intestinelor umane. J Appl Bacteriol. 1993;74: 314-323.

Satokari RM, Vaughan EE, Akkermans AD, et al. Diversitatea bifidobacteriană în fecalele umane detectată prin PCR specifică genului și electroforeză pe gel cu gradient denaturant. Appl Environ Microbiol. 2001;67:504-513.

Fuller R, Gibson GR. Modificarea microflorei intestinale folosind probiotice și prebiotice. Scand J Gastroenterol. 1997;32(suppl 222):28-31.

Mack DR, Michail S, Wei S, et al. Probioticele inhibă aderența E. coli enteropatogenă in vitro prin inducerea expresiei genei mucinei intestinale.

Am J Physiol. 1999;276:G941-G950.

Juven BJ, Melnersmann RJ, Stern NJ. Efecte antagoniste ale lactobacililor și pediococilor pentru controlul colonizării intestinale de către enteropatogeni umani la păsările de curte vii. J Appl Bacteriol. 1991;70: 95-103.

Mishra C, Lambert J. Producția de substanțe antimicrobiene prin probiotice. Asia Pac J Clin Nutr. 1996;5: 20-24.

Link-Amster H, Rochat F, Saudan KY și colab. Modularea unui răspuns imun umoral specific și modificări ale florei intestinale mediate prin aportul de lapte fermentat. FEMS Immunol Med Microbiol. 1994;10:55-64.

Schriffin EJ, Rochat F, Link-Amster H, și colab. Imunomodularea celulelor sanguine umane în urma ingerării bacteriilor lactice. J Dairy Sci. 1995;78:491-497.

Perdigon G, Alvarez S, Nader M, et al. Administrarea orală a bacteriilor lactice crește imunitatea mucoasei intestinale ca răspuns la enteropatogeni. J Protecția alimentelor. 1990;53:404-410.

Vanderhoof JA, Young RJ. Utilizarea probioticelor în tulburările gastrointestinale ale copilăriei. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1998;27:323-332.

Wilson KH, Perini F. Rolul competiției pentru nutrienți în suprimarea Clostridium difficile de către microflora colonică. Infectează Immunol. 1988;56:2610-2614.

Mattila-Sandholm T, Salminen S. Up-to-date despre probiotice în Europa. Gastroenterol Int. 1998;11(suppl):8-16.

Dunne C, O'Mahony L, Murphy L, et al. Criterii de selecție in vitro pentru bacteriile probiotice de origine umană: corelație cu constatările in vivo. Am J Clin Nutr. 2001;73(suppl):S386-S392.

Goldin BR. Beneficiile probioticelor pentru sănătate. Br J Nutr. 1998;80(supliment 2): S203-S207.

Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotice și prebiotice: reglarea activităților bacteriilor intestinale poate aduce beneficii sănătății. BMJ. 1999;318:999-1003.

McKane L, Kandel J, eds. Microbiologie: elemente esențiale și aplicații. New York: McGraw-Hill; 1986.

Pot B, Ludwig W, Kersters K, et al. Taxonomia bacteriilor lactice. În: De Vuyst L, Vandamme EJ, eds. Bacteriocine ale bacteriilor cu acid lactic: microbiologie, genetică și aplicații. Londra: Blackie Academic & Professional; 1994:13-90.

Holzapfel WH, Haberer P, Geisen R,

et al. Taxonomia și caracteristicile importante ale microorganismelor probiotice în alimentație și nutriție. Am J Clin Nutr. 2001;73(suppl):S365-S373.

Dellaglio F, Bertazzoni-Minelli E, Morelli L, et al. Taxonomia microorganismelor probiotice: probleme și perspective. Gastroenterol Int. 1998;11(suppl 1):137.

McCullough MJ, Clemons K, McCusker JH și colab. Identificarea speciilor și atributele de virulență ale Saccharomyces boulardii (nom. inval.). J Clin Microbiol. 1998;36:2613-2617.

Mitterdorfer G, Mayer HK, Kneifel W, și colab. Agruparea tulpinilor de Saccharomyces boulardii în cadrul speciei S. cerevisiae folosind tehnici de tipizare moleculară. J Appl Microbiol. 2002;93:521-530.

Lewis SJ, Freedman AR. Articol de recenzie: Utilizarea agenților bioterapeutici în prevenirea și tratamentul bolilor gastrointestinale. Aliment Pharmacol Therap. 1998;12:807-822.

Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, et al. Bacteriile lactice în tratamentul gastroenteritei acute cu rotavirus. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995;20:333-338.

Bibiloni R, Perez PF, De Antoni GL. O capacitate mare de aderență într-o tulpină probiotică va garanta excluderea agenților patogeni din epiteliul intestinal? Anaerob. 1999;5:519-524.

Molin G. Probiotice în alimentele care nu conțin lapte sau constituenți ai laptelui, cu referire specială la Lactobacillus plantarum 299v. Am J Clin Nutr. 2001;73(suppl):S380-S385.

Oberman H, Libudzisz Z. Lapte fermentat. În: Wood BJB, ed. Microbiologia alimentelor fermentate- Volumul I. Ed. a II-a. Londra: Blackie Academic & Professional; 1998:308-350.

Robinson RK. Microorganisme din laptele fermentat. În: Robinson RK, ed. Proprietățile terapeutice ale laptelui fermentat. Londra: Elsevier Press; 1991:23-43.

Sohier D, Berthier F, Reitz J. Evaluarea siguranței microorganismelor din lapte: taxonomie bacteriană. Int J Food Microbiol. 2008 Sep 1;126(3):267-270.

Kailasapathy K, Chin J. Supraviețuirea și potențialul terapeutic al organismelor probiotice cu referire la Lactobacillus acidophilus și Bifidobacterium spp. Immunol Cell Biol. 2000;78:80-88.

Anonim. Iaurt pentru echilibru interior. Alegere. 1999; septembrie: 14-16.

Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, et al. Ingestia de iaurt care contine Lactobacillus acidophilus ca profilaxie pentru vaginita candidoza. Ann Intern Med. 1992;116:353-357.

Ling WH, Korpela R, Mykkanen H, et al. Suplimentarea tulpina GG de Lactobacillus scade activitățile hidrolitice și reductive ale enzimelor colonice la femeile adulte sănătoase. J Nutr. 1994;124:18-23.

Spanhaak S, Havenaar R, Schaafsma G. Efectul consumului de lapte fermentat de tulpina Lactobacillus casei Shirota asupra microflorei intestinale și a parametrilor imunitari la om. Eur J Clin Nutr. 1998;52:899-907.

Gonzalez S, Albarracin G, Locascio de Riuz Pesce M, et al. Prevenirea diareei infantile prin lapte fermentat. Microbiol Alimente Nutr. 1990;8:349-354.

Gonzalez S, Cardoza R, Appela M, et al. Rolul bioterapeutic al laptelui fermentat. Bioterapie. 1995;8:129-134.

Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, et al. Ingestia de iaurt care contine Lactobacillus acidophilus ca profilaxie pentru vaginita candidoza. Ann Intern Med. 1992;116:353-357.

Ling WH, Korpela R, Mykkanen H, et al. Suplimentarea tulpina GG de Lactobacillus scade activitățile hidrolitice și reductive ale enzimelor colonice la femeile adulte sănătoase. J Nutr. 1994;124:18-23.

Manley KJ, Fraenkel MB, Mayall BC și colab. Tratamentul probiotic al enterococilor rezistenți la vancomicină: un studiu controlat randomizat. MJA. 2007;186:454-457.

Nanno M, Kato I, Kobayashi T și colab. Efectele biologice ale probioticelor: ce impact are Lactobacillus casei shirota asupra noastră? Int J Immunopathol Pharmacol. 2011 ian-mar;24(suppl 1):S45-S50.

Wang KY, Li SN, Liu CS și colab. Efectele ingerării iaurtului care conține Lactobacillus și Bifidobacterium la subiecții cu Helicobacter pylori colonizat. Am J Clin Nutr. 2004;80: 737-741.

Siitonen S, Vapaatalo H, Salminen S,

et al. Efectul iaurtului Lactobacillus GG în prevenirea diareei asociate cu antibiotice. Ann Med. 1990;22:57-59.

Saxelin M. Colonizarea tractului gastrointestinal uman de către bacterii probiotice (Lactobacillus GG). Nutr Astăzi. 1996;31:S5-S9.

Abdel Gadir AM, Mohamed M, Abd-el-Malek Y, et al. Alimente fermentate indigene care implică o fermentație acidă. În: Steinkraus KH, ed. Manualul alimentelor fermentate indigene. a 2-a ed. New York: Marcel Dekker; 1996:111-148.

Cheigh HS, Park KY. Aspecte biochimice, microbiologice și nutriționale ale kimchi (produse vegetale fermentate coreene). Crit Rev Food Sci Nutr. 1994;34:175-203.

Ried K. Sănătatea gastrointestinală. Rolul pro- și pre-bioticelor în alimentele standard. Aust Fam Medic. 2004 Apr;33(4):253-255.

Lee H, Yoon H, Ji Y și colab. Proprietățile funcționale ale tulpinilor de Lactobacillus izolate din kimchi. Int J Food Microbiol. 2011 31 ian;145(1): 155-161.

Haller D, Colbus H, Ganzle MG, et al. Proprietățile metabolice și funcționale ale bacteriilor de acid lactic în ecosistemul gastro-intestinal: un studiu comparativ in vitro între bacteriile de origine intestinală și alimente fermentate. Syst Appl Microbiol. 2001;24:218-226.

Adlerberth I, Ahrne S, Johansson ML, et al. Un mecanism de aderență specific manozei în Lactobacillus plantarum care conferă legarea la linia celulară colonică umană HT-29. Appl Environ Microbiol. 1996;62:2244-2251.

Sousa MC, Goncalves CA, Beiros VA, et al. Aderarea trofozoiților Giardia lamblia la celulele intestinale umane Int-407. Clin Diagn Lab Immunol. 2001;8:258-265.

Saxelin M. Formulări și aplicații probiotice, piața actuală a probioticelor și schimbările pe piață: o perspectivă europeană. Clin Infect Dis. 2008 Feb 1;46(suppl. 2):S76-S79.

Hamilton-Miller JMT, Shah S, Winkler JT. Probleme de sănătate publică care decurg din calitatea microbiologică și de etichetare a alimentelor și suplimentelor care conțin microorganisme probiotice. Sănătate Publică Nutr. 1999;2:223-229.

Hamilton-Miller JMT, Shah S, Smith CT. Remediile „probiotice” nu sunt ceea ce par. BMJ. 1996;312:55-56.

Salminen S, Isolauri E, Onnela T. Flora intestinală în stări normale și dezordonate. Chimioterapia. 1995;41(suppl 1):5-15.

Gibson GR. Modularea alimentară a microflorei intestinale umane folosind prebiotice. Br J Nutr. 1998;80(suppl 2):S209-S212.

Noack J, Kleessen B, Proll J, et al. Guma de guar alimentară și pectina stimulează sinteza de poliamine microbiene intestinale la șobolani. J Nutr. 1998;128:1385-1391.

Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, et al. Eficacitatea Lactobacillus GG în prevenirea diareei nosocomiale la sugari. J Pediatr. 2001;138:361-365.

Zocco MA, Zileri Dal Verme L, Cremonini F, et al. Eficacitatea Lactobacillus GG în menținerea remisiunii colitei ulcerative. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:1567-1574.

Ouwehand AC, Nermes M, Carmen Collado M, et al. Probioticele specifice atenuează rinita alergică în timpul sezonului polenului de mesteacăn. World J Gastroenterol. 2009;15:3261-3268.

Kawase M, He F, Kubota A, et al. Efectul laptelui fermentat preparat cu două tulpini probiotice asupra polinozei de cedru japonez într-un studiu clinic dublu-orb controlat cu placebo. Int J Food Microbiol. 2009;128:429-434.

Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotice în prevenirea diareei asociate cu antibiotice la copii: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. J Pediatr. 2010;149:367-372.

Lonnermark E, Friman V, Lappas G,

et al. Aportul de Lactobacillus plantarum reduce anumite simptome gastrointestinale în timpul tratamentului cu antibiotice. J Clin Gastroenterol. 2010;44:106-112.

Lionetti E, Miniello VL, Castellaneta SP, et al. Terapia cu Lactobacillus reuteri pentru a reduce efectele secundare în timpul tratamentului antiHelicobacter pylori la copii: un studiu randomizat controlat cu placebo. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24:1461-1468.

Wenus C, Goll R, Loken EB, et al. Prevenirea diareei asociate antibioticelor printr-o băutură de lapte probiotic fermentat. Eur J Clin Nutr. 2008;62:299-301.

McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN și colab. Prevenirea diareei asociate cu beta-lactamice de către Saccharomyces boulardii comparativ cu placebo. Am J Gastroenterol. 1995;90:439-448.

West CE, Hammarstrom ML, Hernell O. Probioticele în timpul înțărcării reduc incidența eczemei. Pediatr Alergy Immunol. 2009;20:430-437.

Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF și colab. Probioticele în prevenirea eczemei asociate cu IgE: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. J Allergy Clin Immunol. 2007;119:1174-1180.

Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probioticele în prevenirea primară a bolii atopice: un studiu randomizat, controlat cu placebo. Lancet. 2001; 357:1076-1079.

Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T,

et al. Probioticele și prevenirea bolii atopice: urmărirea pe 4 ani a unui studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet. 2003;361:1869-1871.

Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T,

et al. Probiotice în primii 7 ani de viață: o reducere cumulativă a riscului de eczemă într-un studiu randomizat, controlat cu placebo. J Allergy Clin Immunol. 2007;119: 1019-1021.

Wickens K, Black PN, Stanley TV și colab. Un efect diferențial al 2 probiotice în prevenirea eczemei și atopiei: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:788-794.

Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, et al. Probioticele în managementul eczemei atopice. Clin Exp Alergie. 2000; 30:1604-1610.

Weston S, Halbert A, Richmond P, et al. Efectele probioticelor asupra dermatitei atopice: un studiu controlat randomizat. Arch Dis Copil. 2005;90:892-897.

Klarin B, Wullt M, Palmquist I, et al. Lactobacillus plantarum 299v reduce colonizarea Clostridium difficile la pacienții în stare critică tratați cu antibiotice. Acta Anesthesiol Scand. 2008;52:1096-1102.

Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN. Căutarea unui tratament mai bun pentru boala recurentă Clostridium difficile: utilizarea de vancomicină în doză mare combinată cu Saccharomyces boulardii. Clin Infect Dis. 2000;31:1012-1017.

Bennett RG, Gorbach SL, Goldin BR,

et al. Tratamentul diareei recidivante cu Clostridium difficile cu Lactobacillus GG. Nutr Astăzi. 1996;31:S35-S39.

Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, et al. Vindecarea îmbunătățită a vaginozei bacteriene cu o singură doză de tinidazol (2 g), Lactobacillus rhamnosus GR-1 și Lactobacillus reuteri RC-14: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Can J Microbiol. 2009;55:133-138.

Anukam KC, Osazuwa EO, Osemene GI și colab. Studiu clinic care compară probioticele Lactobacillus GR-1 și RC-14 cu gel vaginal de metronidazol pentru a trata vaginoza bacteriană simptomatică. Microbii Infectează. 2006;8:2772-2776.

Aso Y, Akaya H, Katake T și colab. Efectul preventiv al preparatului cu Lactobacillus casei asupra reapariției cancerului de vezică superficială într-un studiu dublu-orb. Eur Urol. 1995;27:104-109.

Seow SW, Cai S, Rahmat JH, et al. Lactobacillus rhamnosus GG induce regresia tumorii la șoarecii purtători de tumori ortotopice ale vezicii urinare. 2010 Mar;101(3):751-758.

Osterlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, et al. Suplimentarea cu lactobacillus pentru diaree legată de chimioterapia cancerului colorectal: un studiu randomizat. Br J Cancer. 2007;97:1028-1034.

Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, et al. Un studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al unui probiotic în simptomele emoționale ale sindromului de oboseală cronică. Agenții patogeni intestinali. 2009; 1:6.doi:10.1186/1757-4749-1-6.

Sullivan A, Nord CE, Evengard B. Efectul suplimentului cu bacterii producătoare de acid lactic asupra oboselii și activității fizice

la pacientii cu sindrom de oboseala cronica. Nutr J. 2009;8:4.doi:10.1186/1475- 2891-8-4.

Wildt S, Munck LK, Vinter-Jensen L,

et al. Tratamentul probiotic al colitei colagenoase: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo cu Lactobacillus acidophilus și Bifidobacterium animalis subsp. Lactis. Inflamm Bowel Dis. 2006;12:395-401.

Tromm A, Niewerth U, Khoury M, et al. Tulpina probiotică de E. coli Nissle 1917 pentru tratamentul colitei colagenoase: primele rezultate ale unui studiu deschis.

Z Gastroenterol. 2004;42:365-369.

Goldin BR, Gorbach SL. Efectul hrănirii cu lapte și Lactobacillus asupra activității enzimelor bacteriene intestinale umane. Am J Clin Nutr. 1984;39:756-761.

Pitkala KH, Strandberg TE, Finne-Soveri UH, et al. Cerealele fermentate cu bifidobacterie specifice normalizează mișcările intestinale la rezidenții de azil de bătrâni. Un studiu randomizat, controlat. J Nutr Health Aging. 2007;11:305-311.

Mollenbrink M, Bruckschen E. Tratamentul constipației cronice cu bacterii fiziologice Escherichia coli. Rezultatele unui studiu clinic al eficacității și toleranței terapiei microbiologice cu tulpina E. coli Nissle 1917 (Mutaflor). Med Klin. 1994;89:587-593.

Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, et al. Băutura probiotică care conține Lactobacillus casei Shirota ameliorează simptomele gastrointestinale la pacienții cu constipație cronică. Can J Gastroenterol. 2003;17:655-659.

Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. Saccharomyces boulardii în tratamentul de întreținere al bolii Crohn. Dig Dis Sci. 2000;45:1462-1464.

Bruzzese E, Raia V, Immacolata M, et al. Efectul suplimentării cu Lactobacillus GG asupra exacerbărilor pulmonare la pacienții cu fibroză chistică: un studiu pilot. Clin Nutr. 2007;26:322-328.

Fric P, Zavoral M. Efectul Escherichia coli nepatogen în boala diverticulară necomplicată simptomatică a colonului. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;15:313-315.

Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, et al. Suplimentarea orală cu Lactobacillus casei subspecia rhamnosus previne colonizarea enterică de către speciile Candida la nou-născuții prematuri: un studiu randomizat. Clin Infect Dis. 2006;42:1735-1742.

Humen MA, De Antoni GL, Benyacoub J, et al. Lactobacillus johnsonii La1 antagonizează Giardia intestinalis in vivo. Infectează Imun. 2005;73:1265-1269.

Sykora J, Valeckova K, Amlerova J, et al. Efectele unui produs lactat fermentat special conceput, care conține probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 și eradicarea H. pylori la copii: un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb. J Clin Gastroenterol. 2005;39:692-698.

Gotteland M, Andrews M, Toledo M,

et al. Modularea colonizării Helicobacter pylori cu suc de afine și Lactobacillus johnsonii La1 la copii. Nutriţie. 2008;24:421-426.

Saggioro A, Caroli M, Pasini M, et al. Eradicarea Helicobacter pylori cu Lactobacillus reuteri. Un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Dig Liver Dis. 2005;S37:S88.

Sheu BS, Cheng HC, Kao AW, și colab. Pretratamentul cu iaurt care conține Lactobacillus și Bifidobacterium poate îmbunătăți eficacitatea terapiei cvadruple în eradicarea infecției reziduale cu Helicobacter pylori după tripla terapie eșuată. Am J Clin Nutr. 2006;83:864-869.

Sahagun-Flores JE, Lopez-Pena LS, de la Cruz-Ramirez Jaimes J, et al. Eradicarea Helicobacter pylori: schema de tratament triplu plus Lactobacillus vs. tratament triplu singur. Cir Cir. 2007;75:333-336.

Mrda Z, Zivanovic M, Rasic J, et al. Terapia infecției cu Helicobacter pylori folosind Lactobacillus acidophilus (rezumat). Medicinski Pregled. 1998;51:343-345: [croată].

Anukam KC, Osazuwa EO, Osadolor HB și colab. Iaurtul care conține probiotice Lactobacillus rhamnosus GR-1 și L. reuteri RC-14 ajută la rezolvarea diareei moderate și crește numărul de CD4 la pacienții cu HIV-SIDA. J Clin Gastroenterol. 2008;42:239-243.

Bukowska H, Pieczul-Mroz J, Jastrzebska M, et al. Scăderea nivelurilor de fibrinogen și LDL-colesterol la suplimentarea dietei cu Lactobacillus planarum la subiecții cu colesterol moderat crescut. Ateroscleroza. 1998;137:437-438.

Mohan JC, Arora R, Khalilullah M. Efecte hipolipidemice pe termen scurt ale terapiei orale cu Lactobacillus sporogenes la pacienții cu dislipidemii primare. Indian Heart J. 1990;42:361-364.

Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Efectul unei formule probiotice pentru sugari asupra infecțiilor din centrele de îngrijire a copiilor: compararea a doi agenți probiotici. Pediatrie. 2005;115:5-9.

Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, et al. Efectele probiotice asupra incidenței și duratei simptomelor de răceală și gripă la copii. Pediatrie. 2009;124:e172- e179.

Cox AJ, Pyne DB, Saunders PU, et al.

Administrarea orală a probioticului Lactobacillus fermentum VRI-003 și imunitatea mucoasei la sportivii de anduranță. Br J Sports Med. 2010 Mar;44(4):222-226.

Fukushima Y, Miyaguchi S, Yamano T, et al. Îmbunătățirea stării nutriționale și a incidenței infecției la vârstnici spitalizați, hrăniți enteral, prin hrănirea cu lapte fermentat care conține probiotic Lactobacillus johnsonii La1 (NCC533). Br J Nutr. 2007;98:969-977.

Tubelius P, Stan V, Zachrisson A. Creșterea sănătății la locul de muncă cu probioticul Lactobacillus reuteri: un studiu randomizat, dublu-orb controlat cu placebo. Sănătatea Mediului. Global Access Sci Source. 2005;4:25.doi:10.1186/1476- 069X-4-25.

Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, et al. Efectul consumului pe termen lung de lapte probiotic asupra infecțiilor la copiii care frecventează centrele de zi: studiu dublu-orb, randomizat. BMJ. 2001;322:1327.

Hojsak I, Snovak N, Abdovic S, et al. Lactobacillus GG în prevenirea infecțiilor gastrointestinale și ale tractului respirator la copiii care frecventează centrele de zi: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Nutr. 2010 iunie;29(3):312-316.

Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Probiotice specifice în reducerea riscului de infecții acute la sugar - un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Br J Nutr. 2009;101:1722-1726.

Savino F, Pelle E, Palumeri E, et al. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simeticone în tratamentul colicii infantile: un studiu prospectiv randomizat. Pediatrie. 2007;119:e124-e130.

Benno Y, He F, Hosoda M, et al. Efectele iaurtului Lactobacillus GG asupra microecologiei intestinale umane la subiecții japonezi. Nutr Astăzi. 1996;31:S9-S12.

Mohan R, Koebnick C, Schildt J, et al. Efectele suplimentării cu Bifidobacterium lactis Bb12 asupra microbiotei intestinale a sugarilor prematuri: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat.

J Clin Microbiol. 2006;44:4025-4031.

Ahmed M, Prasad J, Gill H, et al. Impactul consumului de diferite niveluri de Bifidobacterium lactis HN019 asupra microflorei intestinale a subiecților umani în vârstă. J Nutr Health Aging. 2007;11:26-31.

Yamano T, Iino H, Takada M, et al. Îmbunătățirea florei intestinale umane prin ingestia tulpinii probiotice Lactobacillus johnsonii La1. Br J Nutr. 2006;95:303-312.

Williams EA, Stimpson J, Wang D și colab. Studiu clinic: un preparat probiotic cu mai multe tulpini reduce semnificativ simptomele sindromului de colon iritabil într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Aliment Pharmacol Ther. 2008;29:97-103.

Amansec S, Shew R, Hing M, et al. Lactobacillus fermentum PCC™ ameliorează simptomele sindromului de colon iritabil diagnosticat medical. Manuscris nepublicat. 2005.

Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. Un studiu controlat, dublu-orb, randomizat asupra eficacității Lactobacillus plantarum 299V la pacienții cu sindrom de colon iritabil. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13:1143-1147.

Kajander K, Hatakka K, Poussa T, et al. Un amestec de probiotice ameliorează simptomele la pacienții cu sindromul colonului iritabil: o intervenție controlată de 6 luni. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:387-394.

Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovics M, et al. Studiu clinic: suplimentarea cu probiotice multispecie ameliorează simptomele sindromului de colon iritabil și stabilizează microbiota intestinală. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27:48-57.

Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, et al. Un studiu controlat randomizat al unei combinații de probiotice VSL#3 și placebo în sindromul colonului iritabil cu balonare. Neurogastroenter Motil. 2005;17:1-10.

Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, et al. Un studiu randomizat controlat al unui probiotic, VSL # 3, privind tranzitul intestinal și simptomele sindromului de colon iritabil cu predominanță de diaree. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:895-904.

Lin MY, Savaiano D, Harlander S. Influența produselor lactate nefermentate care conțin culturi de inițiere bacteriene asupra maldigestiei lactozei la om. J Dairy Sci. 1991;74:87-95.

Montes RG, Bayless TM, Sasvedra JM, et al. Efectele laptelui inoculat cu Lactobacillus acidophilus sau o cultură de iaurt starter la copiii care digeră lactoză. J Dairy Sci. 1995;78:1657-1664.

Lata J, Novotny I, Pribramska V, et al. Efectul probioticelor asupra florei intestinale, nivelul de endotoxină și scorul Child-Pugh la pacienții cu ciroză: rezultatele unui studiu randomizat dublu-orb. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19:1111-1113.

Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S, et al. Efectul tratamentului cu probiotice asupra funcției deranjante a neutrofilelor și a răspunsurilor la citokine la pacienții cu ciroză alcoolică compensată. J Hepatol. 2008;48:945-951.

Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S. Efectul ingestiei de Lactobacillus asupra modificărilor barierei mucoasei gastrointestinale induse de indometacină la om. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:11-17.

Laitinen K, Ilmonen J, Isolauri E. Consilierea dietetică și intervenția probiotică inițiată la începutul sarcinii modifică adipozitatea maternă peste 12 luni postpartum. Fapte despre obezitate. 2009;2(suppl 2):4.

Nase L, Hatakka K, Savilahti E, et al. Efectul consumului pe termen lung al unei bacterii probiotice, Lactobacillus rhamnosus GG, în lapte asupra cariei dentare și a riscului de carie la copii. Cariile Res. 2001;35:412-420.

Caglar E, Kuscu OO, Selvi KS, et al. Efectul pe termen scurt al înghețatei care conține Bifidobacterium lactis Bb-12 asupra numărului de streptococi mutanți salivari și lactobacili. Acta Odontol Scand. 2008;66:154-158.

Caglar E, Kuscu OO, Cildir SK, et al. Dispozitiv medical administrat de pastile probiotice și efectul acestuia asupra streptococilor mutanți salivari și lactobacililor. Int J Pediatr Dent. 2008;18:35-39.

Luoto R, Laitinen K, Nermes M, et al. Impactul consilierii materne suplimentate cu probiotice asupra rezultatului sarcinii și asupra creșterii prenatale și postnatale: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo.

Br J Nutr. 2010 iunie;103(12):1792-1799.

Black F, Anderson P, Orskov J, și colab. Eficacitatea profilactică a lactobacililor asupra diareei călătorilor. Travel Med. 1989;7:333-335.

Hilton E, Kolakowski P, Singer C și colab. Eficacitatea Lactobacillus GG ca prevenire a diareei la călători. J Travel Med. 1997;4:41-43.

Kollaritsch H, Kremsner P, Wiedermann G și colab. Prevenirea diareei călătorilor: compararea diferitelor preparate neantibiotice. Travel Med Int. 1989:9-17.

Delia P, Sansotta G, Donato V, et al. Utilizarea probioticelor pentru prevenirea diareei induse de radiații. World J Gastroenterol. 2007;13:912-915.

Salminen E, Elomaa I, Minkkinen J,

et al. Conservarea integrității intestinale în timpul radioterapiei folosind culturi vii de Lactobacillus acidophilus. Clin Radiol. 1988;39:435-437.

Barrett JS, Canale KEK, Gearry RB, et al. Efecte probiotice asupra modelelor de fermentație intestinală la pacienții cu sindrom de colon iritabil. World J Gastroenterol. 2008;14:5020-5024.

Rembacken BJ, Hawkey PM, Chalmers DM și colab. Escherichia coli non-patogenă versus mesalazină pentru tratamentul colitei ulcerative: un studiu randomizat. Lancet. 1999;354:635-639.

Sood A, Midha V, Makharia GD și colab. Preparatul probiotic, VSL#3 induce remisiunea la pacientii cu colita ulcerativa usoara pana la moderat activa. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:1202-1209.

Miele E, Pascarella F, Giannetti E, et al. Efectul unui preparat probiotic (VSL#3) asupra inducerii și menținerii remisiunii la copiii cu colită ulceroasă. Am J Gastroenterol. 2009; 104:437-443.

Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, și colab. Menținerea remisiunii colitei ulcerative cu probioticul Escherichia coli Nissle 1917 este la fel de eficientă ca și cu mesalazina standard. Intestin. 2004;53:1617-1623.

Henker J, Muller S, Laass MW, et al. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) pentru menținerea cu succes a remisiunii a colitei ulcerative la copii și adolescenți: un studiu pilot deschis.

Z Gastroenterol. 2008;46:874-875.

Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Impactul asupra compoziției florei fecale a unui nou preparat probiotic: date preliminare privind tratamentul de întreținere al pacienților cu colită ulceroasă. Aliment Pharmacol Therapeut. 1999;13:1103-1108.

Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Terapie cu probiotice în doză mare o dată pe zi (VSL#3) pentru menținerea remisiunii în pouchita recurentă sau refractară. Intestin. 2004;53:108-114.

Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM și colab. Întârzierea primului debut al pouchitei prin administrarea orală a tulpinii probiotice Lactobacillus rhamnosus GG. Dis Colon Rectum. 2005;47:876-884.

Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. Probiotice în doze mari pentru tratamentul pouchitei active. Dis Colon Rectum. 2007;50:2075-2082.

Reid G, Bruce AW, Taylor M. Instilarea de Lactobacillus și stimularea organismelor indigene pentru a preveni reapariția infecțiilor tractului urinar. Microecol Ther. 1995;23:32-45.

Williams AB, Yu C, Tashima KBJ și colab. Evaluarea a două tratamente de autoîngrijire pentru prevenirea candidozei vaginale la femeile cu HIV. J Conf. Asistente Ingrijire SIDA. 2001;12:51-57.

Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, et al. Tratament îmbunătățit al candidozei vulvovaginale cu fluconazol plus probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 și Lactobacillus reuteri RC-14. Lett Appl Microbiol. 2009;48:269-274.

Hilton E, Rindos P, Isenberg HD. Supozitoare vaginale Lactobacillus GG și vaginită. J Clin Microbiol. 1995;33:1433.

Petricevic L, Unger FM, Viernstein H, et al. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al lactobacililor orali pentru a îmbunătăți flora vaginală a femeilor aflate în postmenopauză. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;141:54-57.

Reid G, Charbonneau D, Erb J, et al. Utilizarea orală a Lactobacillus rhamnosus GR-1 și L. fermentum RC-14 modifică semnificativ flora vaginală: studiu randomizat, controlat cu placebo la 64 de femei sănătoase. FEMS Immunol Med Microbiol. 2003;35:131-134.

Cianci A, Giordano R, Delia A, et al. Eficacitatea Lactobacillus rhamnosus GR-1 și a Lactobacillus reuteri RC-14 în tratamentul și prevenirea vaginozelor și recidivelor vaginitei bacteriene. Minerva Ginecol. 2008;60:369-376.

Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Hrănirea sugarilor în spital cu Bifidobacterium bifidum și Streptococcus thermophilus pentru prevenirea diareei și eliminarea rotavirusului. Lancet. 1994;344:1046-1049.

Szajewska H, Skorka A, Rszczynski M,

et al. Metaanaliză: Lactobacillus GG pentru tratarea diareei acute la copii. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25:871-881.

Shornikova AV, Casas IA, Mykkanen N, et al. Bacterioterapie cu Lactobacillus reuteri în gastroenterita cu rotavirus. Pediatr Infect Dis. 1997;16:1103-1107.

Dubey AP, Rajeshwari K, Chakravarty A, et al. Utilizarea VSL#3 în tratamentul diareei cu rotavirus la copii. J Clin Gastroenterol. 2008;42:S126-S129.

Bazzocchi G, Campieri M, Gionchetti P, et al. Modificarea funcției colonului și a activităților microbiologice și enzimatice fecale induse de un nou preparat probiotic. Gastroenterol Int. 1998;11(suppl):111.

Lourens-Hattingh A, Viljoen BC. Iaurt ca aliment purtător de probiotice. Int Dairy J. 2001;11:1-17.

Reid G, Beuerman D, Heinemann C și colab. Doza de probiotic Lactobacillus necesară pentru restabilirea și menținerea unei flore vaginale normale. FEMS Immunol Med Microbiologie. 2001;32:37-41.

Rybka S, Fleet GH. Populațiile de Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus și speciile Bifidobacterium în iaurturile australiene. Alimente Australia. 1997;49:471-475.

O'Brien J. Profilurile de zahăr ale produselor lactate de cultură în Marea Britanie. J Dieta cu nuci umane. 1999;12:245-250.

Hertzler SR, Huynh BC, Savaiano DA. Câtă lactoză are un nivel scăzut de lactoză? J Am Dieta Asoc. 1996;96:243-247.

Snydman DR. Siguranța probioticelor. CID. 2008;46:S104-S11.

Lherm T, Monet C, Nougiere B, et al. Șapte cazuri de fungemie cu Saccharomyces boulardii la pacienți în stare critică. Intens Care Med. 2002;28:797-801.

Riquelme AJ, Calvo MA, Guzman AM, et al. Fungemia Saccharomyces cerevisiae după tratamentul cu Saccharomyces boulardii la pacienții imunocompromiși. J Clin Gastroenterol. 2003;36:41-43.

Daikos GK, Kontomichalou P, Bilalis D și colab. Ecologia florei intestinale după administrarea orală a antibioticelor. Chimioterapia. 1968;13:146-160.

Finegold SM, Mathisen GE, George WL. Modificări ale florei intestinale umane legate de administrarea de agenți antimicrobieni. În: Hentges DJ, ed. Microflora intestinală umană în sănătate și boală. Londra: Academic Press; 1983:355-448.

Pradhan A, Majumdar MK. Metabolizarea unor medicamente de către lactobacilii intestinali și considerațiile toxicologice ale acestora. Acta Pharmacol Toxicol. 1986;58: 11-15.

CAPITOLUL 117

Oligomeri procianidolici

Michael T. Murray, ND

P DESCRIERE GENERALĂ

Proantocianidinele (numite și „procianidine”) sunt unul dintre cele mai benefice grupuri de flavonoide din plante. Cele mai active proantocianidine sunt cele legate de alte proantocianidine. În mod colectiv, amestecurile de dimeri de proantocianidină, trimeri, tetrameri și molecule mai mari sunt denumite oligomeri procianidolici (PCO) sau proantocianidine oligomerice (OPC).1,2 Deși PCO există în multe plante, precum și în vinul roșu, sursele disponibile comercial de PCO-uri includ extractele de coajă din grape setime și extractele maritime din bara de vină. (Landes) pin.1,2 Acest capitol trece în revistă beneficiile PCO din semințele de struguri și scoarța de pin în mod interschimbabil, datorită compoziției lor chimice și profilurilor farmacologice similare.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Extractele PCO din semințe de struguri și coajă de pin sunt bine definite din punct de vedere chimic. Sunt disponibile extracte din semințe de struguri care conțin 92% până la 95% PCO, în timp ce conținutul de PCO al extractelor din coajă de pin variază de la 80% până la 85%. Proantocianidina B2 este prezentată în Figura 117-1.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

În 1534, exploratorul francez Jacques Cartier a condus o expediție în susul râului Saint Lawrence în ceea ce avea să devină America de Nord. Prinși de gheață, Cartier și echipajul său au fost nevoiți să supraviețuiască cu o rație de carne sărată și biscuiți. Echipajul lui Cartier a început să prezinte semne și simptome de scorbut, a cărui cauză nu era cunoscută la acel moment. Din fericire pentru Cartier și membrii supraviețuitori ai echipajului său, au întâlnit un nativ american care i-a sfătuit să facă un ceai din scoarța și ace de pini. Drept urmare, Cartier și oamenii săi au supraviețuit.

Peste 400 de ani mai târziu, profesorul Jacques Masquelier de la Universitatea din Bordeaux, Franța, a citit cartea scrisă de Cartier în care detaliază expediția sa. Intrigați de povestea lui Cartier, Masquelier și alții au ajuns la concluzia că scoarța de pin trebuie să conțină puțină vitamina C, precum și bioflavonoide, care pot exercita efecte asemănătoare vitaminei C.

Masquelier a numit componentele active ale scoarței de pin picnogenoli.1,3 Acest termen a fost folosit pentru a descrie un întreg complex de complexe de proantocianidine găsite într-o varietate de plante, inclusiv coajă de pin, semințe de struguri, coajă de lămâie, alune, merișoare și coji de citrice. Termenul picnogenol a fost înlocuit în comunitatea științifică cu termenii proantocianidine, OPC și PCO. În Statele Unite, Pycnogenol este o marcă înregistrată a Horphag Ltd din Guernsey, Regatul Unit, și se referă la PCO extras din scoarța pinului maritim francez.

Masquelier a brevetat metoda de extragere a PCO din scoarța de pin în Franța în 1951 și din sâmburi de struguri în 1970. Cele două surse de PCO au crescut în popularitate, în mare parte, pe baza cărora se concentrează asupra cercetării și a sprijinului de marketing.

FARMACOLOGIE

Extrase de PCO demonstrează o gamă largă de activitate, așa cum este enumerată în Caseta 117-1. Studiile farmacocinetice au arătat că proantocianidinele și alți produși de descompunere ai PCO din extractul de semințe de struguri sau din pinul maritim sunt detectabile în ser după administrare orală.4,5 Studiile farmacocinetice la oameni și animale cărora li s-au administrat PCO marcate cu C14 au arătat, de asemenea, o absorbție orală eficientă.6,7

CASETA 117-2 Activitățile antioxidante și de eliminare a radicalilor liberi ale oligomerilor procianidolici

Capcană radicalii liberi hidroxil

Capcană peroxizii lipidici și radicalii liberi

Întârzie semnificativ debutul peroxidării lipidelor

Molecule de fier fără chelat, prevenind astfel peroxidarea lipidelor indusă de fier

Inhiba producerea de radicali liberi prin inhibarea necompetitiva a xantin oxidazei

Inhibarea efectelor dăunătoare ale enzimelor (de exemplu, hialuronidază, elastază, colagenază) care pot degrada structurile țesutului conjunctiv

CASETA 117-1 Activitatea farmacologică de bază a proantocianidinelor

Creșterea nivelului intracelular de vitamina C

Reduce permeabilitatea capilară și fragilitatea

Elimina oxidanții și radicalii liberi

Inhiba distrugerea colagenului

Reduce inflamația

Date de la referințele 1 și 2.

Activitate antioxidantă și de eliminare a radicalilor liberi

Poate că cele mai celebre efecte ale PCO în Statele Unite sunt activitățile lor puternice antioxidante și de captare a radicalilor liberi. Efectele antioxidante și de captare a radicalilor liberi ale PCO au fost descoperite de Masquelier în 1986.1

Un studiu a evaluat activitatea de captare a radicalilor liberi a PCO și a determinat efectele inhibitoare ale acestora asupra xantin oxidazei (un generator primar de radicali liberi derivați de oxigen) și a sistemului enzimatic lizozomal (care guvernează eliberarea

enzimelor care pot deteriora cadrul țesutului conjunctiv acționând ca o teacă protectoare în jurul pereților capilare). explicația acțiunii de protecție vasculară a PCO și o justificare puternică pentru utilizarea lor în bolile vasculare.

În modelele experimentale, activitatea antioxidantă a PCO este mult mai mare (de aproximativ 50 de ori) decât cea a vitaminei C și a vitaminei E. PCO-urile reduc peroxidarea lipidelor9 și oxidarea lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL),10 cresc nivelurile bazale de a-tocoferol în celulele endoteliale, protejează endoteliul de speciile de azot reactive1, stresul oxidativ12 și de celulele reactive induse de azot12. din epuizarea glutationului indusă de macrofage activate.13 Din punct de vedere celular, una dintre cele mai avantajoase caracteristici ale activității de captare a radicalilor liberi a PCO este că, datorită structurii lor chimice, aceștia sunt încorporați în membranele celulare. Această caracteristică fizică, împreună cu capacitatea lor de a proteja atât împotriva radicalilor liberi solubili în apă, cât și în grăsimi, oferă o protecție celulară semnificativă împotriva daunelor cauzate de radicalii liberi.8

Protecția colagenului

Colagenul, cea mai abundentă proteină din organism, este responsabilă pentru menținerea integrității substanței fundamentale, precum și a integrității tendoanelor, ligamentelor și cartilajului. Colagenul este, de asemenea, structura de susținere a dermului și a vaselor de sânge. PCO sunt remarcabile prin efectele lor de susținere a structurilor de colagen și de prevenire a distrugerii colagenului. Ele afectează metabolismul colagenului în mai multe moduri. Au capacitatea unică de a lega fibrele de colagen, ceea ce duce la întărirea legăturii naturale a colagenului care formează așa-numita matrice de colagen a țesutului conjunctiv. PCO previne, de asemenea, eliberarea și sinteza compușilor care promovează inflamația și alergiile, cum ar fi histamina, serin proteazele, prostaglandinele și leucotrienele.1,2,17,18.

Activitate antiinflamatoare

Studiile in vitro și in vivo au arătat că PCO inhibă semnificativ ciclooxigenaza (COX-1) și enzimele COX-2, precum și formarea de citokine proinflamatorii, interleukina-1Ș și factorul de necroză tumorală-Ș, precum și eliberarea de histamină din mastocite. probele de ser au arătat o inhibare semnificativă statistic atât a COX-1 cât și a COX-2 ($P < 0{,}002$). Probele de sânge înainte și după 5 zile de administrare a 200 mg Pycnogenol la cinci oameni sănătoși au arătat o inhibiție similară.

Protecție cardiovasculară

Pe lângă protecția împotriva daunelor oxidative ale LDL și celulelor endoteliale, PCO-urile cresc fluiditatea membranei eritrocitelor; reduce agregarea trombocitelor; îmbunătățirea activității endoteliale de oxid nitric sintaza (eNOS) pentru a crește nivelurile de oxid nitric; și inhibă angiotensin-I-enzima de conversie (ACE).23'27 S-a demonstrat că extractele PCO scad nivelul colesterolului din sânge și micșorează dimensiunea depozitelor de colesterol din artere în studiile la animale și la oameni.1,28,29.

De asemenea, PCO scad semnificativ proteina C reactivă (CRP), un factor de risc major pentru bolile cardiovasculare. Într-un studiu dublu-orb, 29 de subiecți din grupul Pycnogenol și 26 de pacienți din grupul placebo au avut niveluri CRP mai mari de 3 mg/L la momentul inițial.21 După

lună de tratament cu Pycnogenol, la o doză de 100 mg/zi, CRP a scăzut semnificativ radicalii liberi din plasmă la 70,1% din valorile inițiale. Mai exact, nivelurile plasmatice ale CRP au scăzut de la 3,9 mg/L la momentul inițial la 1,1 mg/L în grupul Pycnogenol, în timp ce grupul de control a avut valori inițiale de 3,9 mg/L care au scăzut la 3,6 mg/L. S-a constatat că nivelurile de fibrinogen au fost scăzute la 62,8% din valorile inițiale în grupul Pycnogenol.

Activitate anticanceroasă

PCO exercită o serie de efecte anticancer dincolo de acțiunile lor antioxidante generale. S-a demonstrat că PCO induc selectiv apoptoza (moartea celulară programată) în celulele cancerului de sân uman, inhibă proliferarea celulară și induc diferențierea și apoptoza în celulele leucemice și inhibă activarea nitrozaminei în microzomii pulmonari.30-33.

p APLICAȚII CLINICE

Aplicațiile clinice primare ale PCO sunt în tratamentul următoarelor afecțiuni:

Terapia cu antioxidanti

Astm

Ateroscleroza, hipertensiunea arterială, sindromul metabolic și diabetul de tip 2

Tulburare cu deficit de atenție

Infertilitate masculină

Osteoartrita (OA)

Boala parodontala

Insuficiență venoasă și fragilitate capilară

Funcția vizuală, retinopatie și degenerescență maculară

Terapia cu antioxidanti

PCO exercită o activitate antioxidantă cu spectru larg și sunt utile din punct de vedere clinic în multe afecțiuni de sănătate doar datorită acestei acțiuni. La subiecții umani sănătoși, s-a demonstrat că suplimentarea cu PCO timp de 6 săptămâni îmbunătățește considerabil scorul capacității de absorbție a radicalilor oxigenului în plasmă (ORAC).28 Într-un studiu dublu-orb, efectul unei formulări standardizate a PCO legat de fosfatidilcolină (Leucoselect-Fitosome) a fost determinat asupra susceptibilității LDL la oxidare în grupul de concentrații

grele de oxidare4. a substanțelor reactive la acid tiobarbituric a fost redus semnificativ la subiecții care au luat extract PCO, iar faza de întârziere a fost prelungită în comparație cu valorile la subiecții care au luat placebo, precum și cu valorile inițiale.

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe 101 participanți în vârstă (60 până la 85 de ani), consumul unei doze zilnice de 150 mg de Pycnogenol timp de 3 luni a produs îmbunătățiri semnificative în mai multe evaluări cognitive bazate pe memorie și produse de peroxidare a lipidelor (F2-izoprostani) comparativ cu grupul de control.35

Astm

PCO par să aibă o afinitate pentru plămâni, indicând un posibil beneficiu în tulburările pulmonare, inclusiv astmul. Într-un studiu dublu-orb care a implicat 60 de subiecți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani) cu astm bronșic ușor până la moderat, pacienților li sa administrat fie Pycnogenol (1 mg/lb greutate corporală pe zi) fie placebo timp de 3 luni. Subiecții au fost instruiți să-și înregistreze debitul expirator maxim cu un debitmetru de evaluare a debitului maxim în fiecare seară. În comparație cu subiecții care au luat placebo, grupul care a luat Pycnogenol a avut o îmbunătățire semnificativ mai mare a funcției pulmonare și a simptomelor de astm. Grupul Pycnogenol a reușit să reducă sau să întrerupă utilizarea inhalatoarelor de salvare mai des decât grupul placebo. A existat, de asemenea, o reducere semnificativă a leucotrienelor urinare în grupul Pycnogenol. Rezultatele acestui studiu demonstrează eficacitatea Pycnogenol ca adjuvant în gestionarea astmului bronșic ușor până la moderat la copil. Având în vedere siguranța PCO, doze mai mari (de exemplu, 2 până la 3 mg/lb greutate corporală) pot produce rezultate mai bune decât doza mai mică utilizată în studiul clinic.36

Ateroscleroza, hipertensiunea arterială, sindromul metabolic și diabetul de tip 2

Extractele PCO, deși sub formă de supliment, ar trebui privite ca un aliment necesar în prevenirea și tratamentul aterosclerozei, sindromului metabolic și diabetului de tip 2. PCO sunt similare cu componentele vinului roșu care sunt atât de protectoare împotriva bolilor de inimă.37 Componentele active din vin sunt considerate a fi proantocianidine. Consumul de flavonoide, în general, are o corelație inversă cu decesul din cauza infarctului.38 Atât Pycnogenol, cât și extractul de semințe de struguri au demonstrat o capacitate considerabilă de a reduce factorii de risc cardiovascular, în special la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.39,40 Cu toate acestea, chiar și subiecții sănătoși pot profita de efectele benefice ale PCO împotriva factorilor de risc cardiovascular. Într-un studiu, când 25 de subiecți sănătoși au primit Pycnogenol (150 mg/zi) timp de 6 săptămâni, s-a observat o creștere semnificativă a ORAC în plasmă pe parcursul perioadei de suplimentare (revenirea la valoarea inițială după o perioadă de eliminare de 4 săptămâni). Deși modificările LDL s-au inversat în timpul spălării, creșterea HDL nu a făcut-o. Ca și alte surse de flavonoide, extractele PCO par a fi foarte utile în îmbunătățirea funcției endoteliale. Din nou, acest efect poate fi deosebit de important la pacienții cu hipertensiune arterială, sindrom metabolic și diabet. Într-un studiu dublu-orb la 58 de pacienți cu hipertensiune arterială care au primit suplimente cu 100 mg PCO timp de 12 săptămâni, concentrațiile de endotelină-1 au fost semnificativ mai mici, iar

concentrațiile plasmatice ale 6-ceto-prostaglandinei F1a au fost semnificativ mai mari în grupul PCO decât în grupul placebo. În plus, PCO-urile au ajutat la reducerea dozei eficiente de antagonist de calciu nifedipină într-o manieră semnificativă statistic.41 Într-un alt studiu dublu-orb, s-a demonstrat că PCO din extractul din semințe de struguri produc un efect hipotensiv ușor (-11 mm Hg atât pentru citiri sistolice cât și diastolice) la pacienții cu sindrom metabolic la doze de 3010 mg/zi.

PCO se poate dovedi a fi de o importanță vitală în menținerea funcției renale la pacienții hipertensivi. Un studiu dublu-orb a evaluat efectele Pycnogenol ca adjuvant la tratamentul cu ramipril cu inhibitori ECA la pacienții hipertensivi care prezintă semne precoce de insuficiență renală. Un grup de 26 de pacienți a fost medicat numai cu 10 mg/zi de ramipril; un al doilea grup de 29 de pacienți a luat Pycnogenol (150 mg/zi) în plus față de inhibitorul ECA timp de 6 luni. La sfârșitul studiului, au fost găsite tensiuni arteriale sistolice și diastolice mai scăzute în ambele grupuri, cu o reducere suplimentară semnificativă a presiunii diastolice în grupul căruia i s-a administrat Pycnogenol în plus față de ramipril. De asemenea, studiul a arătat că Pycnogenol a fost eficient pentru îmbunătățirea tensiunii arteriale la pacienții cu sindrom metabolic. Studiul a constatat că administrarea de Pycnogenol ca adjuvant la ramipril a scăzut semnificativ și mai mult tensiunile arteriale sistolice și diastolice, comparativ cu grupul care a luat singur ramipril. Deși tensiunea arterială medie în grupul cu ramipril a fost scăzută la o valoare limită de 128,2/90,2 mm Hg, valorile din grupul care a luat Pycnogenol cu ramipril au atins valori practic normale (122,2/85,3 mm Hg) după 6 luni de tratament.

Funcția rinichilor s-a îmbunătățit în ambele grupuri, după cum se apreciază printr-o reducere semnificativă a proteinelor detectate în urina colectată. Doar cu ramipril, proteinele urinare au scăzut cu 22%, iar cu adăugarea de Pycnogenol au scăzut cu 52,7%. În plus, grupul care a luat Pycnogenol a avut un nivel mai scăzut al glicemiei a jeun, care a fost redus de la o valoare medie ridicată de 135,6 mg/dL la momentul inițial la o valoare de referință în esență sănătoasă de 102,3 mg/dL după 6 luni de tratament. Pycnogenolul a condus, de asemenea, la o îmbunătățire remarcabilă a vitezei fluxului sanguin al arterelor renale. Viteza fluxului sanguin în rinichi a crescut semnificativ cu ramipril de la 17,2 la 23,8 cm/s pentru sistolic și 4,2 până la 2,0 cm/s pentru diastolic; adăugarea de Pycnogenol a fost mai eficientă, îmbunătățind fluxul sanguin de la 18,2 la 27,2 cm/s pentru sistolic și 4,1 până la 9,8 cm/s pentru diastolic.

Alte studii au arătat că PCO ar putea scădea nivelul glucozei a jeun. Într-un studiu cu diabet zaharat de tip 2, pacienții au primit, succesiv, 50, 100, 200 și 300 mg Pycnogenol la intervale de 3 săptămâni.43 Fiecare

săptămâni, au fost analizate glucoza a jeun și postprandială, endotelina-1, hemoglobina glicozilată (HbAlc) și insulina. Glicemia a jeun a fost scăzută în funcție de doză până când a fost administrată o doză de 200 mg Pycnogenol. Creșterea dozei de la 200 la 300 mg nu a scăzut și mai mult glicemia. Comparativ cu valoarea inițială, 100 până la 300 mg de Pycnogenol au scăzut semnificativ glicemia a jeun de la 8,64 la 7,54 mmol/L (155 până la 135 mg/dL). Scăderea maximă a glucozei postprandiale a fost observată cu 200 mg

Pycnogenol (0,07 ± 2,69 mmol/dL [180 mg/dL]). Nivelurile de HbA1c au scăzut continuu de la 8,02% la 7,37%. Endotelina-1 a scăzut semnificativ după 100 până la 300 mg Pycnogenol, de la 104 la 91 pg/mL. Stimularea secreției de insulină a fost exclusă ca o cauză a nivelurilor scăzute de glucoză, deoarece nivelurile de insulină nu au fost afectate.

Aceste efecte au fost confirmate într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu 77 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2. După 8 săptămâni de tratament, scăderea mediană a glicemiei a jeun în grupul Pycnogenol a fost de 1,96 mmol/L (35,28 mg/dL).44

PCO sunt deosebit de utile în abordarea patologiei microvasculare a diabetului. Într-un studiu la pacienți cu microangiopatie diabetică severă, 30 de pacienți au primit Pycnogenol oral (capsule de 50 mg, de 3 ori pe zi, pentru un total de 150 mg/zi timp de 4 săptămâni), în timp ce 30 de pacienți comparabili au fost observați ca martor.45 După

săptămâni, evaluările microcirculatorii și clinice au arătat o scădere progresivă a fluxului cutanat în repaus la picior (indicând o îmbunătățire a nivelului de microangiopatie), o scădere semnificativă a filtrării capilare și o îmbunătățire semnificativă a răspunsului venoarteriolar la toți subiecții tratați. Nu au existat efecte vizibile la martori, cu excepția unei ușoare reduceri a fluxului cutanat în repaus la picior.

PCO sunt, de asemenea, foarte mult indicate în tratamentul retinopatiei diabetice. Intervenția precoce în retinopatia diabetică a condus la îmbunătățiri semnificative ale microcirculației, edem retinian și acuitate vizuală.46

Tulburarea cu deficit de atenție

Creșterea daunelor oxidative este considerată a fi un factor central în tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD), indicând o posibilă aplicare pentru terapia PCO. Până în prezent, au fost efectuate patru studii pe această populație de pacienți. Într-un studiu, copiii cu ADHD suplimentați cu PCO (1 mg/kg greutate corporală pe zi) au avut un raport îmbunătățit între glutation și glutation oxidat (o indicație a stării antioxidante îmbunătățite).47 Un al doilea studiu a confirmat acest efect și, de asemenea, a arătat o concentrație redusă de catecolamine urinare, ceea ce duce la mai puțină hiperactivitate.48 Un alt studiu a arătat că PCO au redus nivelul puroinelor oxidate,87. 8-dihidroguanină în urină și, de asemenea, a crescut statusul antioxidant total.49 În cele din urmă, 61 de copii cu ADHD suplimentați cu 1 mg/kg pe zi Pycnogenol sau placebo timp de 4 săptămâni au arătat că administrarea Pycnogenol la o lună a determinat o reducere semnificativă a hiperactivității, îmbunătățirea atenției și coordonarea vizual-motorie și îmbunătățirea concentrației copiilor cu ADHD50. Ca evaluări au fost utilizate chestionare standard, scala de evaluare a profesorilor pentru problemele de atenție a copiilor, scala de evaluare a profesorilor lui Conner, scala de evaluare a părinților lui Conner și o scară de inteligență Wechsler modificată pentru copii. Aceste rezultate indică o opțiune de a utiliza Pycnogenol ca adjuvant nutrițional la copiii cu ADHD.

Infertilitate masculină

Pycnogenolul singur51 și în combinație cu L-arginina52 s-a dovedit a fi util în îmbunătățirea calității și funcției spermei (a se vedea capitolul 180, Infertilitatea masculină, pentru mai multe informații).

Osteoartrita

Au fost efectuate două studii dublu-orb cu Pycnogenol în OA. În primul studiu, Pycnogenol (100 mg) sau placebo a fost administrat zilnic timp de 3 luni la 156 de pacienți cu osteoartrită. Chestionarul global Western Ontario și Universitatea McMasters pentru scorul OA a scăzut cu 56% în grupul de tratament față de 9,6% în grupul placebo. Distanța de mers pe jos în testul cu banda de alergare a fost prelungită de la 68 m la începutul studiului la 198 m în grupul cu Pycnogenol, comparativ cu 65 până la 88 m în grupul placebo. Utilizarea medicamentelor a scăzut cu 58% în grupul Pycnogenol față de 1% în grupul placebo. Edemul piciorului a scăzut la 79% dintre pacienții tratați cu Pycnogenol față de 1% la control. Rezultate similare au fost observate într-un al doilea studiu când Pycnogenol a fost administrat la o doză de 100 mg/zi.

Boala parodontala

Având în vedere importanța susținerii structurilor de colagen parodontal în boala parodontală, PCO reprezintă o considerație clinică importantă (a se vedea capitolul 199 despre boala parodontală pentru mai multe informații).

Insuficiență venoasă și fragilitate capilară

PCO sunt foarte indicate pentru tratamentul venelor varicoase, insuficienței venoase și fragilității capilare, datorită capacității lor de a:

Reduce edemul microvascular

Creșteți integritatea peretelui venos

Inhibați descompunerea compușilor care compun substanța fundamentală

Îmbunătățește tonusul muscular al venei

Numeroase studii dublu-orb cu Pycnogenol au validat eficacitatea PCO în insuficiența venoasă cronică, inclusiv studii care arată capacitatea de a scădea dimensiunea ulcerului venos,53,54 reduc edemul și tromboza asociate călătoriilor cu avionul55,56 reduc claudicația pe timp de noapte și reduc alte semne și simptome ale insuficienței venoase cronice55 și micro-suficienței venoase57.

Funcția vizuală, retinopatia și degenerescența maculară

Aportul crescut de PCO este probabil să beneficieze aproape toată lumea. Această sugestie este poate cel mai bine ilustrată de cercetările care evaluează efectele extractului de PCO din semințe de struguri asupra funcției vizuale la subiecții sănătoși.60,61 Într-unul dintre studii, 100 de voluntari normali fără tulburări retiniene au primit fie 200 mg/zi de PCO, fie

placebo timp de 5 sau 6 săptămâni. Grupul care a primit PCO a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a performanței vizuale în testele de întuneric și după strălucire în comparație cu grupul placebo. De asemenea, extractele PCO s-au dovedit a fi benefice în tratarea retinopatiilor, în special a retinopatiei diabetice. Într-un studiu, 40 de pacienți cu diabet, ateroscleroză și alte boli vasculare care implică retina au fost tratați aleatoriu cu placebo sau extract de PCO (50 mg de 3 ori pe zi timp de 2 luni). Rezultatele au demonstrat un efect benefic al PCO asupra progresiei retinopatiei. La pacienții fără tratament (grupul placebo), retinopatia s-a agravat progresiv în timpul studiului, iar acuitatea vizuală a scăzut semnificativ. În schimb, pacienții tratați cu PCO nu au prezentat nicio deteriorare a funcției retinei și s-a obținut, de asemenea, o recuperare semnificativă a acuității vizuale. Fluorangiografia a arătat o îmbunătățire a vascularizației retinei și a redus permeabilitatea endotelială și scurgerile în grupul PCO, dar nu și la pacienții tratați cu placebo. Oftalmoscopia și electroretinografia au confirmat, de asemenea, efectele benefice ale PCO. În plus față de PCO-urile care exercită activități de captare a radicalilor liberi, antiinflamatorii și de protecție capilară, s-a sugerat că PCO-urile s-ar putea lega de proteinele peretelui vaselor de sânge și de mucopolizaharide și de a produce un efect de „etanșare" capilar, ceea ce duce la reducerea permeabilității capilare și a formării de edem.62

P DOZARE

Ca suport antioxidant, este potrivită o doză zilnică de 50 până la 100 mg fie din semințe de struguri, fie din extract de coajă de pin. Pentru comparație, acum se estimează că aportul zilnic mediu de flavonoide totale în Statele Unite este de aproximativ 25 mg. Un aport mai mare de 30 mg oferă o reducere semnificativă a riscului de mortalitate cardiovasculară.38

Când extractele PCO sunt utilizate în scopuri terapeutice, doza zilnică trebuie crescută la 150 până la 300 mg/zi.

P TOXICITATE

Extractele PCO nu au efecte secundare cunoscute.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Nu există interacțiuni medicamentoase documentate pentru procianidine.

REFERINȚE

Rohdewald P. O revizuire a extractului francez de scoarță de pin maritim (Pycnogenol), un medicament pe bază de plante cu o farmacologie clinică diversă. Int J Clin Pharmacol Ther. 2002;40:158-168.

Schwitters B, Masquelier J. OPC în practică: biflavanolii și aplicarea lor. Roma: Alfa Omega; 1993.

Masquelier J. [Oligomeri procianidolici.] J Parfums Cosmetiques Aromes. 1990; 95:89-97: [franceză].

Grimm T, Skrabala R, Chovanova Z, et al. Farmacocinetica cu doze unice și multiple de extract de scoarță de pin maritim (picnogenol) după administrarea orală la voluntari sănătoși. BMC Clin Pharmacol. 2006;6:4:doi: 10.1186/1472-6904-6-4.

Sano A, Yamakoshi J, Tokutake S, et al. Procianidina B1 este detectată în serul uman după aportul de extract de semințe de struguri bogat în proantocianidină. Biosci Biotechnol Biochim. 2003;67:1140-1143.

Benakis A, Schopfer C, Ritschard J. Dispoziție de ENDOTELON marcat cu 14C la om. Eur J Drug Metab Pharmacoki- net. 2008;33:37-43.

Tsang C, Auger C, Mullen W, și colab. Absorbția, metabolismul și excreția de flavan-3-oli și procianidine în urma ingerării unui extract de semințe de struguri de către șobolani. Br J Nutr. 2005;94:170-181.

Maffei Facino R, Carini M, Aldini G, et al. Acțiunea de captare a radicalilor liberi și activitățile antienzimatice ale procianidinelor din Vitis vinifera. Un mecanism pentru acțiunea lor de protecție capilară. Arzneimitte- forschung. 1994;44:592-601.

Virgili F, Kim D, Packer L. Procianidinele extrase din scoarța de pin protejează alfatocoferolul în celulele endoteliale ECV 304 provocate de macrofagele RAW 264.7 activate: rolul oxidului nitric și al peroxinitritului. FEBS Lett. 1998;431: 315-318.

Virgili F, Kobuchi H, Packer L. Procianidine extrase din Pinus maritima (Pycnogenol): captatori ai speciilor de radicali liberi și modulatori ai metabolismului monoxidului de azot în macrofagele RAW 264.7 murine activate. Free Radic Biol Med. 1998;24:1120-1129.

Rimbach G, Virgili F, Park YC, et al. Efectul procianidinelor din Pinus maritima asupra nivelurilor de glutation în celulele endoteliale provocate de 3-morfolinosidnonimină sau macrofage activate. Redox Rep. 1999;4:171-177.

Devaraj S, Vega-Lopez S, Kaul N, et al. Suplimentarea cu un extract de scoarță de pin bogat în polifenoli crește capacitatea antioxidantă a plasmei și modifică profilul lipoproteinelor plasmatice. Lipidele. 2002;37: 931-934.

Dvorakova M, Sivonova M, Trebaticka J, et al. Efectul extractului polifenolic din scoarţa de pin, Pycnogenol asupra nivelului de glutation la copiii care suferă de tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD). Redox Rep. 2006;11:163-172.

Masquelier J, Dumont MC, Dumas J. Stabilization ofcolagen by procyanidolic oligomers. Acta Therap. 1981;7:101-105: [franceză].

Tixier JM, Godeau G, Robert AM. Dovezi prin studii in vivo și in vitro că legarea picnogenolului de elastină afectează rata de degradare a acesteia de către elastaze. Biochem Pharmacol. 1984;33:3933-3939.

Meunier MT, Duroux E, Bastide P. Activitatea de captare a radicalilor liberi a oligomerilor procianidolici și a antocianozidelor în ceea ce privește anionul superoxid și peroxidarea lipidelor. Plant Med Phytother. 1989;4:267-274.

Sharma SC, Sharma S, Gulati OP. Pycnogenolul inhibă eliberarea histaminei din mastocite. Phytother Res. 2003;17:66-69.

Cho KJ, Yun CH, Packer L și colab. Mecanisme de inhibare a bioflavonoidelor extrase din scoarţa de Pinus maritima asupra expresiei citokinelor proinflamatorii. Ann NY Acad Sci. 2001;928:141-156.

Schafer A, Chovanova Z, Muchova J, et al. Inhibarea activităţii COX-1 și COX-2 de către plasma voluntarilor umani după ingestia extractului de scoarță de pin maritim francez (Pycnogenol). Biomed Pharmaco- ther. 2006;60:5-9.

Blazso G, Gabor M, Rohdewald P. Activităţi antiinflamatorii ale extractelor care conţin procianidină din Pinus pinaster Ait. după aplicarea orală și cutanată. Pharmazie. 1997;52:380-382.

Belcaro G, Cesarone MR, Errichi S, et al. Variaţii ale valorilor proteinei C reactive, radicalilor liberi plasmatici și fibrinogenului la pacienţii cu osteoartrită trataţi cu Pycnogenol. Redox Rep. 2008;13:271-276.

Sharma SC, Sharma S, Gulati OP. Pycnogenolul inhibă eliberarea histaminei din mastocite. Phytother Res. 2003;17:66-69.

Chang WC, Hsu FL. Inhibarea agregării trombocitelor și a metabolismului arahidonatului în trombocite de către procianidine. Prostagland Leukot Essenti acizi grași. 1989;38: 181-188.

Meunier MT, Villie F, Jonadet M. Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei I de către compuși flavanolici: studii in vitro și in vivo. Planta Med. 1987;54:12-15.

Sivonova M, Waczulikova I, Kilanczyk E, et al. Efectul Pycnogenolului asupra fluidităţii membranei eritrocitelor. Gen Physiol Biophys. 2004;23:39-51.

Golanski J, Muchova J, Golanski R, et al. Intensifică picnogenolul eficacitatea acidului acetilsalicilic în inhibarea funcției trombocitelor? Experiență in vitro. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2006;60:316-321.

Fitzpatrick DF, Bing B, Rohdewald P. Efectele vasculare dependente de endoteliu ale Pycnogenol. J Cardiovasc Pharmacol. 1998;32:509-515.

Devaraj S, Vega-Lopez S, Kaul N, et al. Suplimentarea cu un extract de scoarță de pin bogat în polifenoli crește capacitatea antioxidantă a plasmei și modifică profilul lipoproteinelor plasmatice. Lipidele. 2002;37: 931-934.

Wegrowski J, Robert AM, Moczar M. Efectul oligomerilor procianidolici asupra compoziției aortelor de iepure normale și hipercolesterolemic. Biochem Pharmacol. 1984;33:3491-3497.

Huynh HT, Teel RW. Inducerea selectivă a apoptozei în celulele canceroase mamare umane (MCF-7) de către picnogenol. Anticancer Res. 2000;20:2417-2420.

Huang WW, Yang JS, Lin CF și colab. Pycnogenolul induce diferențierea și apoptoza în celulele HL-60 de leucemie promieloidă umană. Leuk Res. 2005;29: 685-692.

Huynh HT, Teel RW. Efectele picnogenolului asupra metabolismului microzomal al nitrozaminei specifice tutunului NNK în funcție de vârstă. Cancer Lett.

1998;132:135-139.

Huynh HT, Teel RW. Efectele Pycnogenolului administrat intragastric asupra metabolismului NNK la șobolanii F344. Anticancer Res. 1999;19(3A):2095-2099.

Vigna GB, Costantini F, Aldini G și colab. Efectul unui extract standardizat de semințe de struguri asupra susceptibilității lipoproteinelor cu densitate scăzută la oxidare la fumătorii înrăiți. Metabolism. 2003;52:1250-1257.

Ryan J, Croft K, Mori T, et al. O examinare a efectelor antioxidantului Pycnogenol asupra performanței cognitive, a profilului lipidic seric, a biomarkerilor de stres endocrinologic și oxidativ la o populație în vârstă. J Psihofarmacol. 2008;22:553-562.

Lau BH, Riesen SK, Truong KP și colab. Pycnogenol ca adjuvant în managementul astmului copilăriei. J Astm. 2004;41:825-832.

Frankel EN, Kanner J, German JB, et al. Inhibarea oxidării lipoproteinei umane de joasă densitate de către substanțele fenolice din vinul roșu. Lancet. 1993;341:454-457.

Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC și colab. Flavonoidele antioxidante alimentare și riscul de boală coronariană: Studiul Zutphen Elderly. Lancet. 1993;342: 1007-1011.

Zibadi S, Rohdewald PJ, Park D și colab. Reducerea factorilor de risc cardiovascular la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 prin suplimentarea cu Pycnogenol. Nutr Res. 2008;28:315-320.

Stanislavov R, Nikolova V, Rohdewald P. Îmbunătățirea parametrilor seminali cu Prelox: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat. Phytother Res. 2009;23:297-302. Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM, et al. Ulcere venoase: îmbunătățirea microcirculației și vindecare mai rapidă cu utilizarea locală a Pycnogenol. Angiologie. 2005;56:699-705.

Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, et al. Comparația dintre Pycnogenol și Daflon în tratarea insuficienței venoase cronice: un studiu prospectiv, controlat. Clin Appl Tromb Hemost. 2006 Apr;12(2):205-212.

Belcaro G, Cesarone MR, Rohdewald P, et al. Prevenirea trombozei venoase și a tromboflebitei în zborurile pe distanțe lungi cu picnogenol. Clin Appl Tromb Hemost. 2004;10:373-377.

Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, et al. Prevenirea trombozei venoase în zborurile pe distanțe lungi cu Flite Tabs: studiul randomizat, controlat LONFLIT-FLITE. Angiologie. 2003;54:531-539. Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, et al. Îmbunătățirea semnelor și simptomelor insuficienței venoase cronice și microangiopatiei cu Pycnogenol: un studiu prospectiv, controlat. Fitomedicina. 2010;17:835-839.

Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, et al. Ameliorarea rapidă a semnelor/simptomelor în microangiopatia venoasă cronică cu picnogenol: un studiu prospectiv, controlat. Angiologie. 2006;57:569-576:erratum Angiology 2008;59:385.

Nuzum DS, Gebru TT, Kouzi SA. Pycnogenol pentru insuficiența venoasă cronică. Am J Health Syst Pharm. 2011 septembrie 1;68(17):1589-1590:1599-1601. Corbe C, Boissin JP, Siou A. Vedere ușoară și circulație corioretinală: studiu al efectului oligomerilor procianidolici Endotelon. J Fr Ophtalmol. 1988;11: 453-460: [franceză].

Boissin JP, Corbe C, Siou A. Circulația corioretinală și orbirea: utilizarea oligomerilor de procianidol. Bull Soc Ophtalmol Fr. 1988;88:173-174:177-179.

Spadea L, Balestrazzi E. Tratamentul retinopatiilor vasculare cu Pycnogenol. Phytother Res. 2001;15:219-223.

Pygeum africanum (migdale amare)

Michael T. Murray, ND

Pygeum africanum (familia: Rosaceae)

Sinonim: Prunus africanum

Denumiri comune: migdale amare, lemn împuțit roșu

P DESCRIERE GENERALĂ

Pygeum africanum este un copac veșnic verde originar din Africa, care poate crește până la o înălțime de 120 până la 150 de picioare. Are ramuri pendule cu frunze groase, alungite, asemănătoare pielii, de culoarea mată și flori albe crem. Fructul (drupa) seamănă cu o cireșă când este copt. Scoarța trunchiului de culoare maro închis până la gri este partea folosită în scopuri medicinale.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Principalele componente active ale scoarței sunt următoarele:

Triterpene pentaciclice liposolubile

Triterpenele sterolice

Acizi grași

Esteri ai acidului ferulic (Figura 118-1)

Componentele triterpenice pentaciclice sunt acidul ursolic (Figura 118-2), acidul oleanolic, acidul crataegolic și derivații acestora. Fracția sterolică este compusă în principal din ['-sitosterol și |-sitosteron (Figura 118-3). Acizii grași variază de la C12 la C24, iar esterii importanți ai acidului ferulic sunt cei legați de n-tetracosanol și n-docosanol.1'4

P ISTORIE ȘI UTILIZARE POPULARĂ

Scoarța sub formă de pulbere de P africanum a fost folosită de nativii din Africa tropicală ca tratament pentru tulburările urinare. Se dădea adesea cu ulei de palmier sau lapte. Din aproximativ 1970, scoarța a fost colectată în întregime în sălbăticie, principalii exportatori fiind Camerun, Madagascar, Guineea Ecuatorială și Kenya. Două companii, Groupe Fournier din Franța și Indena din Italia, produc 86% din extractul de scoarță din lume, atât pentru produsele proprii, cât și pentru piața liberă. Exporturile mondiale de scoarță uscată în 2000 au fost estimate la 1350 până la 1525 de tone metrice pe an, în scădere față de vârful său de 3225 de tone în 1997. Extractele de scoarță (6370 până la 7225 kg/an) valorează aproximativ 4,36 milioane USD pe an. Cu toate acestea, colectarea sălbatică a scoarței nu mai este durabilă. Din 1995, P africanum a fost declarată specie pe cale de dispariție. Alternativele la colectarea sălbatică pentru a satisface cererea viitoare a pieței includ practicile de conservare, plantațiile de îmbogățire și producția la scară mică și mare. În prezent, specia se află la începutul unei tranziții de la o specie exclusiv culesă în sălbăticie la cea a unui arbore medicinal cultivat.5

FARMACOLOGIE

Screeningul farmacologic al diferitelor extracte preparate cu solvenți cu grade diferite de polaritate a indicat că cea mai mare activitate a fost găsită în extractele lipofile.1 Această constatare este interesantă în lumina administrării istorice a lui pygeum în medii lipofile (ulei de palmier sau lapte). Practic, toate cercetările farmacologice au prezentat un extract de pygeum standardizat pentru a conține 14% triterpene, inclusiv I-sitosterol și 0,5% n-docosanol. Acest extract a fost studiat pe larg atât în studiile experimentale pe animale, cât și în studiile clinice cu oameni.

O

H

HC = CC OH

OH

FIGURA 118-1 Acid ferulic.

Organul țintă principal pentru efectele pygeum la bărbați este prostata. Cele trei componente active majore ale pygeum par să exercite efecte diferite, dar complementare, în hiperplazia benignă de prostată (HBP). În plus, s-a demonstrat că pygeum sporește secrețiile prostatei și ale glandelor bulbouretrale, atât din punct de vedere cantitativ, cât și calitativ.

Esteri ai acidului ferulic

Esterii acidului ferulic acționează în primul rând asupra sistemului endocrin. Studiile la animale au arătat că docosanolul a redus nivelurile de hormon luteinizant și testosteron în timp ce crește secreția de steroizi suprarenalieni atât a androgenilor suprarenali, cât și a corticosteroizilor.6,7 Docosanolul scade semnificativ, de asemenea, nivelurile serice de prolactină. Această reducere a prolactinei este destul de semnificativă, deoarece prolactina

crește atât absorbția de testosteron, cât și sinteza dihidrotestosteronului în cadrul prostatei. Acumularea de testosteron în prostată și conversia sa ulterioară în dihidrotestosteronul mai puternic este considerată a fi factorul major care contribuie la hiperplazia celulelor prostatice observată în BPH.8 Deși urme de docosanol sunt prezente în pygeum, esterificarea cu acid ferulic are ca rezultat o biodisponibilitate și activitate mai mare.2,4,9.

Esterii acidului ferulic și fracțiunea sterolică a pygeum exercită acțiune de scădere a colesterolului la nivel sistemic, precum și la nivelul prostatei.9 S-a demonstrat că produsele de descompunere a colesterolului se acumulează în țesutul de prostată afectat fie de HBP, fie de cancer.8 Acești metaboliți ai colesterolului inițiază degenerarea celulelor prostatice, care pot promova mărirea prostatei. S-a demonstrat că medicamentele care scad nivelul colesterolului au o influență favorabilă asupra HBP, prevenind acumularea de colesterol în celulele prostatice și limitând formarea ulterioară a metaboliților colesterolului dăunători. Scăderea conținutului de colesterol intraprostatic este un aspect important al farmacologiei pygeum.

Fracția sterolică este, de asemenea, înzestrată cu acțiune competitivă împotriva acumulării de testosteron în prostată. În plus, s-a demonstrat că sterolii de pygeum reduc inflamația prin prevenirea formării intraprostatice a prostaglandinelor inflamatorii.9,10

Alte componente

Alte componente ale pygeum sunt de asemenea importante. De exemplu, triterpenele pentaciclice prezintă efecte antiinflamatorii în epiteliul prostatic și pot fi responsabile pentru stimularea celulelor secretoare ale prostatei, veziculelor seminale și glandelor bulbouretrale. a extractului lipofil.

P APLICAȚII CLINICE

Tulburări de prostată

Acțiunile farmacologice ale extractului standardizat de pygeum susțin utilizarea acestuia în afecțiunile prostatei, în special HBP. Adăugarea unui sprijin suplimentar sunt rezultatele a numeroase studii clinice pe mai mult de 600 de pacienți.12-34 Aceste studii au demonstrat în mod constant că pygeum reduce în mod eficient simptomele și semnele clinice ale HBP, în special în cazurile incipiente. Cu toate acestea, trebuie subliniat că ameliorarea este în mare măsură simptomatică, deoarece reducerile de dimensiune a prostatei și a conținutului de urină reziduală a vezicii urinare sunt modeste. Rezultatele studiilor clinice pe pygeum sunt prezentate în Tabelul 118-1. Urmează o discuție asupra unora dintre cele mai importante aspecte ale acestor studii.

Una dintre descoperirile majore în evaluarea eficacității pygeum-ului în BPH a fost rata mare de răspuns la placebo. Acest lucru a fost bine demonstrat într-unul dintre studiile dublu-orb mai mari.30 Ca și în alte studii dublu-orb, extractul de pygeum sa dovedit a fi statistic superior placebo în reducerea simptomelor majore ale HBP (frecvența nocturnă, dificultatea de a începe micțiunea și golirea incompletă a vezicii urinare). Cu toate acestea, a

existat un procent mare de răspunsuri la placebo (Tabelul 118-2). Se pare că simpla luare a unei capsule oferă o ușurare multor suferinzi.

Un alt studiu a evidențiat importanța studiilor dublu-orb care au prezentat atât constatări obiective, cât și subiective. În studiu, atât pacienții, cât și medicii au evaluat placebo și extractul de pygeum ca fiind eficiente în ameliorarea simptomelor subiective, care au fost frecvența în timpul zilei, nicturie, flux slab, după dribling, ezitare și întrerupere a fluxului.29 Cu toate acestea, variabilele urodinamice (flux, frecvență și histograma) au demonstrat în mod clar superioritatea suprabopygeum.

Unul dintre deficiențele unora dintre cercetările clinice privind pigeul în HBP a fost lipsa, în multe dintre studii, a unor măsuri obiective, cum ar fi debitul de urină (mililitri pe secundă), conținutul rezidual de urină și dimensiunea prostatei. Studiile care au folosit măsurători obiective au arătat unele rezultate bune. De exemplu, într-un studiu deschis, 30 de pacienți cu HBP cărora li s-au administrat 100 mg/zi de extract de pygeum timp de 75 de zile au demonstrat îmbunătățiri semnificative

TABELUL 118-2 Pacienți care prezintă răspuns la placebo și Pygeum

Date de la referințele 12-22 și 24-34.

în parametri obiectivi: debitul maxim de urină a crescut de la 5,43 la 8,20 mL/s, iar volumul rezidual de urină a scăzut de la 76 la 33 mL.23

Pygeum poate apărea ca un protector semnificativ împotriva cancerului de prostată (PCa), deoarece extractul de pygeum și componentele sale (de exemplu, acidul atraric și AThutilbenzen-sulfonamida) inhibă transactivarea mediată de receptorul androgenului uman (AR) activat de ligand. Inhibarea AR umană prin terapia de ablație cu androgeni și antiandrogeni sintetici este scopul principal în tratamentul PCa. Atât studiile in vitro, cât și in vivo au arătat că componentele pygeum au inhibat transportul nuclear al AR și expresia antigenului prostatic specific endogen și au reprimat eficient creșterea atât a celulelor de cancer de prostată androgeni-dependente, cât și a unor tipuri de androgeni independente. AR, dar AR legat de antagonist este încă translocat în nucleu unde recrutează presori de bază pentru a-și bloca activitatea transcripțională. Componentele Pygeum acționează puțin diferit, prin faptul că se leagă selectiv de AR și inhibă translocarea către nucleu și, în consecință, funcționează ca un factor de transcripție activat de androgeni. Această diferență de mecanism poate depăși o deficiență majoră cu terapia antihormonală în PCa. De obicei, tratamentul antihormon este eficient doar pentru o perioadă limitată de aproximativ 16 până la 24 de luni, după care PCa devine independentă de androgeni. Diferite mecanisme par să fie implicate în acest proces, dar mutațiile AR în timpul progresiei PCa transformă antiandrogenii utilizați terapeutic în agoniști AR. În consecință, acele terapii devin inutile și chiar contraproductive, deoarece pot promova progresia PCa.

Infertilitate masculină și impotență

Pygeum poate fi eficient în îmbunătățirea fertilității atunci când secreția prostatică diminuată joacă un rol semnificativ în această problemă. S-a demonstrat că Pygeum crește secrețiile prostatice și îmbunătățește compoziția lichidului seminal.39-41 Mai exact, administrarea de pygeum la bărbații cu secreție prostatică scăzută a dus la niveluri mai mari de lichid seminal total plus creșteri ale fosfatazei alcaline și ale proteinelor. Pygeum pare a fi cel mai eficient în cazurile în care nivelul activității fosfatazei alcaline este redus (adică, mai puțin de 400 UI/cm), și nu există dovezi de inflamație sau infecție (adică, absența globulelor albe și a imunoglobulinei A [IgA]). Lipsa IgA în spermă este un bun predictor al succesului clinic. Într-un studiu, pacienții fără IgA în material seminal au demonstrat o creștere a fosfatazei alcaline de la 265 la 485 UI/cm3.39 În schimb, subiecții al căror material seminal conținea IgA au prezentat doar o creștere modestă, de la 213 la 281 UI/cm3.

Extractul de Pygeum a arătat, de asemenea, capacitatea de a îmbunătăți capacitatea de a obține o erecție la pacienții cu HBP sau prostatită, așa cum a fost determinată de tumescența peniană nocturnă într-un studiu clinic dublu-orb.42 HBP și prostatita sunt adesea asociate cu disfuncția erectilă și alte tulburări sexuale. Probabil, prin îmbunătățirea stării de bază, pygeum poate îmbunătăți funcția sexuală.

Pygeum versus Serenoa

Extractul liposterolic standardizat de Serenoa repens este un alt tratament botanic popular pentru HBP (vezi capitolul 122). Într-un studiu dublu-orb care a comparat extractul de pygeum cu extract de serenoa, extractul de serenoa a produs o reducere mai mare a simptomelor și a fost mai bine tolerat.43 În plus, îmbunătățirea parametrilor obiectivi, în special debitul de urină și conținutul rezidual de urină, a fost mai bună în studiile clinice cu serenoa. Cu toate acestea, pot exista circumstanțe în care pygeum este mai eficient decât serenoa. De exemplu, nu s-a demonstrat că serenoa are efectele asupra secreției prostatei pe care le are pygeum, iar efectele anticancer ale pygeum pot fi mai semnificative. Deși cele două extracte au mecanisme de acțiuni oarecum suprapuse, ele pot fi utilizate în combinație.

P DOZARE

Doza de extract lipofil de P africanum standardizat pentru a conține 14% triterpene inclusiv Ș-sitosterol și 0,5% n-docosanol este de 100 până la 200 mg/zi. De obicei, doza a fost împărțită pentru administrare de două ori pe zi; cu toate acestea, rezultatele au fost similare într-un studiu dublu-orb cu 100 mg administrate o dată pe zi și 50 mg de două ori pe zi, indicând faptul că administrarea de pygeum o dată pe zi este echivalentă cu utilizarea dozelor divizate.44 Planta brută nu este utilizată.

p TOXICOLOGIE

Testele de toxicitate acută și pe termen lung la șobolan și șoarece au arătat că extractul standardizat de scoarță de P. africanum este netoxic. Creșterea dozei de la 1 la 6 g/kg la șoarece și de la 1 la 8 g/kg la șobolan nu a provocat decese în decurs de 48 de ore. În

studiile de toxicitate pe termen lung, administrarea animalelor de la 60 la 600 mg/kg timp de 11 luni nu a produs niciun efect negativ.

Extractul de Pygeum nu a demonstrat nicio toxicitate semnificativă în studiile clinice umane. Cel mai frecvent efect secundar este iritația gastrointestinală, care are ca rezultat simptome variind de la greață la dureri severe de stomac; cu toate acestea, prezența acestor reacții adverse duce rareori la întreruperea terapiei.

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Nu există interacțiuni medicamentoase documentate pentru P. africanum.

REFERINȚE

Hinman F. Hiperplazia benignă de prostată. New York: Springer-Verlag; 1983.

Bombardelli E. Metode, compoziție și compuși pentru tratamentul adenomului de prostată. EP Appl 8330491.3. 10 iunie 1985.

Marcoli M. Activitatea antiinflamatoare și antiedemigenă a extractului de Pygeum africanum la șobolan. Noi tendințe Androl Sci. 1985;1:89-93.

Latalski M. Ultrastructura epiteliului glandelor bulbouretrale după administrarea preparatului Tadenan. Folia Morphol. 1979;1:193-201.

Guillemin P. Studii clinice ale V1326, sau Tadenan, în adenom de prostată. Med Prat. 1970;386:75-76.

Lange J, Muret P. Studiul clinic al V1326 în boala prostatică. Med. 1970;11:2807-2811.

Wemeau L, Delmay J, Blankaert J. Tadenan în adenomul de prostată. Vie Medicale. 1970; ianuarie: 585-588.

Viollet G. Experimentarea clinică a unui nou medicament din adenom de prostată. Vie Medicale. 1970; iunie: 3457-3458.

Lhez A, Leguevague G. Studii clinice ale unui nou complex lipido-sterolic de origine vegetală în tratamentul adenomului de prostată. Vie Medicale. 1970; Dec: 5399-5404.

Thomas JP, Rouffilange F. Acțiunea Tadenanului în adenomul de prostată. Rev Int Serv. 1970;43:43-45: [franceză].

Huet JA. Boala de prostată la bătrânețe. Intern med. 1970;5:405-408.

Rometti A. Tratamentul medical al adenomului de prostată. Prov Med. 1970;38:49-51.

Gallizia F, Gallizia G. Tratamentul medical al hipertrofiei benigne de prostată cu un nou principiu fitoterapeutic. Recent Med. 1972;9:461-468.

Durval A. Despre utilizarea unui nou medicament în terapia adenomului de prostată: Tadenan. Considerații clinice pentru 23 de cazuri. Minerva Urol. 1970;22:106-111: [italiană].

Pansadoro V, Benincasa A. Hipertrofie de prostată. Rezultate obţinute cu extract de Pygeum africanum. Minerva Med. 1972;11:119-144.

Zurita IE, Pecorini M, Cuzzoni G. Tratamentul hipertrofiei de prostată cu extract de Pygeum africanum. Rev Bras Med. 1984;41:364-366.

Maver A. Tratamentul medical al hipertrofiei fibroadenomatoase a prostatei cu o nouă substanță vegetală. Minerva Med. 1972;63:2126-2136.

Bongi G. Tadenan în tratamentul adenomului de prostată: studiu anatomo-clinic. Minerva Urol. 1972;24:129-139.

Doremieux J, Masson JC, Bollack C. Hipertrofie prostatică, efecte clinice și modificări histologice produse de un complex lipidic extras din Pygeum africanum. J Med Strasbourg. 1973;4: 253-257: [franceză].

Del Valio B. Utilizarea unui nou medicament în tratamentul prostatitei cronice. Minerva Urol. 1974;26:81-94.

Colpi G, Farina U. Studiul activității extractului cloroformic de scoarță de Pygeum africanum în tratamentul sindromului obstructiv uretral cauzat de prostapatia necanceroasă. Urologie. 1976;43:441-448.

Donkervoort T, Sterling J, van Ness J,

et al. Un studiu clinic și urodinamic al Tadenanului în tratamentul hipertrofiei benigne de prostată. Eur Urol. 1977;8:218-225.

Dufour B, Choquenet C, Revol M, et al. Studiu controlat al efectelor extractului de Pygeum africanum asupra simptomelor funcționale ale adenomului de prostată. Ann Urol. 1984;18:193-195.

Legramandi C, Ricci-Barbini V, Fonte A. Importanța Pygeum africanum în tratamentul prostatitei cronice fără bacterii. Gazz Med Ital. 1984;143:73-76: [italiană].

Ranno S, Minaldi G, Viscusi G, et al. Eficacitate si tolerabilitate in tratamentul adenomului de prostata cu Tadenan 50. Progr Med. 1986;42:165-169.

Frasseto G, Bertoglio S, Mancuso S, et al. Studiul eficacității și tolerabilității Tadenan 50 la pacienții cu hipertrofie de prostată. Progr Med. 1986;42:49-52.

Bassi P, Artibani W, De Luca V, et al. Extract standardizat de Pygeum africanum în tratamentul hipertrofiei benigne de prostată: studiu clinic controlat vs. placebo. Minerva Urol. 1987;39:45-50.

Shenouda NS, Sakla MS, Newton LG și colab. Phytosterol Pygeum africanum reglează cancerul de prostată in vitro și in vivo. Endocrin. 2007;31:72-81.

Papaioannou M, Schleich S, Prade I, et al. Compusul natural acid atraric este un antagonist al receptorului uman de androgeni, inhibă invazivitatea celulară și creșterea celulelor canceroase de prostată. J Cell Mol Med. 2009;13:2210-2223.

Papaioannou M, Schleich S, Roell D, et al. NBBS izolat din scoarța de Pygeum africanum prezintă activitate antagonistă a androgenilor, inhibă translocarea nucleară AR și creșterea celulelor canceroase de prostată. Investește noi medicamente. 2010;28:729-743.

Quiles MT, Arbos MA, Fraga A, et al. Efectele antiproliferative și apoptotice ale agentului vegetal Pygeum africanum asupra celulelor stromale de prostată cultivate de la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată (HBP). Prostata. 2010;70:1044-1053.

Lucchetta G, Weill A, Becker N și colab. Reactivarea secreției din glanda prostatică în cazurile de fertilitate redusă: studiu biologic al modificărilor lichidului seminal. Urol Int. 1984;39:222-224.

Menchini-Fabris GF, Giorgi P, Andreini F, et al. Noi perspective asupra utilizării Pygeum africanum în patologia prostato-vezicii urinare. Arch Int Urol Nefrol Androl. 1988;60:313-322.

Clavert A, Cranz C, Riffaud JP, et al. Efectele unui extract din scoarța de Pygeum africanum (V.1326) asupra secrețiilor prostatice la șobolan și om. Ann Urol.

1986;20:341-343.

Carani C, Salvioli C, Scuteri A, et al. Evaluarea urologică și sexuală a tratamentului bolii benigne de prostată folosind Pygeum africanum în doze mari. Arch Ital Urol Nefrol Androl.

1991;63:341-345.

Duvia R, Radice GP, Galdini R. Advances in the phytotherapy of prostatic hypertrophy. Med Praxis. 1983;4:143-148.

Chatelain C, Autet W, Brackman F. Comparația formelor de dozare de o dată și de două ori pe zi de extract de Pygeum africanum la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată: un studiu randomizat, dublu-orb, cu extensie deschisă pe termen lung. Urologie. 1999;54:473-478.

Ruscus aculeatus (Mătura de măcelar)

Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG) și Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG)

Ruscus aculeatus (familia: Liliaceae)

Denumiri uzuale: mătură de măcelar, mătură de cutie, ilucă de genunchi, sfântă de genunchi, mătură de genunchi, mirt evreiesc, mătură dulce, pettigree, Maeusedornwurzelstock (germană)

P DESCRIERE GENERALĂ

Ruscus aculeatus (mătura de măcelar) este un arbust veșnic verde originar din Europa și Africa mediteraneeană.1 Are frunze rigide care se termină într-o singură coloană ascuțită. Boabele sale rămân atașate de plantă pe timpul iernii. Rădăcina, partea folosită medicinal, este groasă, de obicei de 2 până la 4 inci lungime, cu multe rădăcini lemnoase crescând pe suprafața sa inferioară.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Ingredientele active primare ale măturii de măcelar sunt saponinele steroidice ruscogenina și neoruscogenina (până la 6%). Planta conține, de asemenea, alte sapogenine și saponine steroidiene (cum ar fi ruscina și ruscozida), acizi grași, steroli, flavonoide, cumarine, sparteină, tiramină și acid glicolic1-5 (vezi Figura 119-1).

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

În Grecia antică, mătura de măcelar era folosită ca laxativ și pentru a trata pietrele la rinichi.6 În Europa, un decoct de vin din rădăcină era folosit ca diuretic pentru a trata obstrucțiile urinare, pietrele la rinichi și pietrișul. De asemenea, a fost folosit pentru reglarea menstruației, ameliorarea icterului și tratarea durerilor de cap. În America de Sud, rădăcina prăjită a fost transformată într-o băutură pentru tumorile de prostată.7

FARMACOLOGIE

Efect anticancer

Saponinele de mătură de măcelar au un efect citostatic asupra celulelor leucemiei HL-60 in vitro.8

Efect antielastaza

Ruscinogenii izolaţi din mătura de măcelar au un efect antielastazic remarcabil in vitro.9

Efect antihipoxic

Activarea celulelor endoteliale indusă de hipoxie poate fi o cauză a bolii venoase. Un extract brevetat de mătură de măcelar cunoscut sub numele de Cyclo 3 Fort a protejat în funcție de doză celulele endoteliale umane de hipoxia indusă in vitro.9

Efect antiinflamator

Extractul de mătură de măcelar și saponinele sale steroidiene izolate au fost antiinflamatoare la mai multe modele animale.10 Injectat intravenos, inhibă efectele de creștere a permeabilității bradikininei, leucotrienei B4 și histaminei în preparatele pentru pungi pentru obraz de hamster.11

Efect antimicrobian

Mătura de măcelar a arătat o activitate foarte scăzută împotriva Candida albicans.12

Efect fibrinolitic

Tromboza în insuficiența venoasă cronică (CVI) este asociată cu niveluri reduse de activator tisular al plasminogenului în vene varicoase. Într-un mic studiu, 20 de pacienți programați pentru o intervenție chirurgicală de stripare a venelor au luat mătură de măcelar (150 mg) și metil hesperidin calconă (150 mg) sau placebo de trei ori pe zi timp de 14 zile înainte de operație13.

Efectul fluxului limfatic

Doza de mătură a măcelarului a sporit în mod dependent durata și intensitatea fluxului vaselor limfatice la câini.14 Acest efect nu s-a schimbat atunci când a fost injectat nifedipină, antagonistul canalului de calciu, indicând faptul că efectul limfatic al măturii de măcelar nu implică deschiderea canalelor de calciu, ci pare să acționeze direct asupra limfaticelor periferice.

Efect vasoconstrictiv

Administrarea topică a extractului de mătură de mătură într-un preparat de obraz de hamster a inhibat dependent de doză creșterile induse de histamină ale permeabilității.15 Cercetările au sugerat că efectul vasoconstrictiv al măturii de măcelar este mediat de receptorii de calciu și a-1 adrenergici. Căldura crește, iar frigul scade, capacitatea măturii de măcelar de a crește eliberarea de norepinefrină din adrenoreceptori.15

P APLICAȚII CLINICE

Există puține studii clinice privind efectul numai măturii de măcelar. În schimb, cele mai multe dintre studiile clinice au investigat o formulă de combinație proprie cunoscută sub numele de Cyclo 3 Fort de Pierre Fabre Medicament din Paris, Franța, sau Phlebodril de

Pierre Fabre Pharma GmbH din Freiburg, Germania. Aceste formule combină mătura de măcelar cu trimetilhesperidină calconă (un precursor de flavonoid) și acid ascorbic. Mătura de măcelar are acțiune independentă de ceilalți compuși din formulă, iar unele studii au indicat că mătura de măcelar folosită singură poate avea un efect mai puternic. Cu toate acestea, alte studii au indicat că combinația poate avea un efect sinergic. Toate discuțiile despre încercările măturii de măcelar din cele ce urmează includ, prin urmare, posibilitatea ca mătura de măcelar în sine să nu fi fost activă.

Mătura de măcelar este, de asemenea, asociată cu Melilotus spp. (trifoiul dulce) în unele preparate topice. Nu există studii care să indice dacă mătura de măcelar singură ar obține aceleași rezultate.

Insuficiență venoasă cronică

Mătura de măcelar este cel mai frecvent folosită pentru a atenua simptomele CVI, inclusiv edem de gleznă, mâncărime, tensiune și crampe ale picioarelor. Atât studiile pe animale, cât și cele clinice susțin eficacitatea acesteia în CVI, iar Comisia E germană a aprobat mătura de măcelar ca tratament adjuvant pentru această afecțiune.1 O meta-analiză a evaluat 20 de studii dublu-orb, controlate cu placebo și 5 studii randomizate împotriva unui medicament comparator, împreună cu 6 studii cu un singur braț fără placebo. Revizuirea a inclus informații despre 10.246 de subiecți. Deși calitatea datelor a variat, Cyclo 3 Fort a redus semnificativ simptomele CVI în comparație cu placebo.15a

Nouă dintre aceste studii sunt rezumate în Tabelul 119-1.16-24 Toate, cu excepția a două, au fost studii randomizate dublu-orb. Într-un studiu multicentric de amploare, 81,6% dintre medicii curători au evaluat eficacitatea acestuia ca fiind excelentă, iar medicii rămași au evaluat-o ca fiind bună.20 Mătura de măcelar acționează cel mai puternic atunci când circulația este afectată, dar unii cercetători avertizează că este mai puțin eficient atunci când boala a compromis activitatea receptorului peretelui venos.18

Edem și varice

Mătura de măcelar arată promițătoare ca tratament pentru o mare varietate de edem și tulburări circulatorii ale sistemului venos. Rezultatele acestor studii clinice sunt rezumate în Tabelul 119-2.25-34 Aceste studii au fost, de asemenea, pe extracte combinate cu mătură de măcelar ca componentă majoră. Multe dintre studii sunt mici, iar unele sunt prost concepute, dar imaginea de ansamblu susține capacitatea măturii de măcelar de a reduce umflarea și disconfortul asociate cu edemul primar și secundar. Are efecte pozitive asupra insuficienței venoase legate de sarcină, varicozități, limfedemul, simptome de umflare a gleznelor și sensibilitate a sânilor în sindromul premenstrual (PMS), edem secundar terapiei cu antagoniști ai canalelor de calciu a hipertensiunii și umflarea secundară leziunii țesuturilor moi.

Hemoroizi

Comisia E germană a aprobat mătura de măcelar ca tratament pentru hemoroizi.1 Într-un studiu multicentric deschis pe 124 de pacienți cu hemoroizi, 69% dintre pacienți și 75% dintre medicii curători au evaluat extractul combinat de mătură de măcelar Cyclo 3 Fort ca având o eficacitate bună sau excelentă ca fiind o eficacitate bună sau excelentă, 35 și 9% dintre medici. tolerat. S-au observat efecte pozitive semnificative după 7 zile de tratament. Deși studiile controlate sunt justificate, mătura de măcelar poate fi un tratament util pentru pacienții cu hemoroizi.

Retinopatie diabetică

Retinopatia diabetică poate provoca brusc deteriorarea severă a vederii și se estimează că incidența retinopatiei poate fi de până la 80% la pacienții cu diabet zaharat de lungă durată, slab controlat. Într-un studiu pe 60 de pacienți cu diabet zaharat non-insulino-dependent, mătura de măcelar s-a comparat favorabil cu troxerutina.34 Mătura de măcelar a produs o regresie de 23% a modificărilor negative ale fundului ochiului, fără semn de progresie. Troxerutina a produs o regresie ceva mai mare (27,8%), dar a avut și o rată de progresie mai mare (5,8%). Mătura de măcelar a scăzut, de asemenea, nivelurile de glucoză și colesterol din sânge și a crescut semnificativ lipoproteinele cu densitate mare în acest studiu preliminar.

TABEL 119-1 Studii privind mătura de măcelar în insuficiența vasculară cronică (CVI)

Sindromul premenstrual

Mătura de măcelar a redus semnificativ simptomele sensibilității sânilor la femeile cu SPM diagnosticat într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb pe 40 de femei cu SPM, cu o durată medie de 67 de luni.32 Nu a fost precizată cantitatea de mătură de măcelar administrată timp de 90 de zile. Optzeci la sută dintre femeile din grupul activ au raportat o rezoluție completă a simptomelor mastalgiei PMS

TABELUL 119-2 Studii clinice asupra măturii de măcelar în edeme și varice

REFERINȚE

Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J, eds. Medicina pe bază de plante: monografii ale Comisiei E extinse. Newton, MA: Comunicații de Medicină Integrativă; 2000:40.

Ducele JA. Manual de ierburi medicinale. a 2-a ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2002:130-131.

Fetrow CW, Avila JR. Manualul profesioniștilor de medicamente complementare și alternative. Springhouse, PA: Springhouse Corp; 1999.

Rauwald HW, Grunwidl J. Extract de Ruscus aculeatus: dovada clară a absorbției glicozidelor de spirostanol în plasma umană după administrare orală. Planta Med. 1991;57:A75-A76.

Dunouau C, Belle R, Oulad-Ali A, et al. Triterpene și steroli din Ruscus aculeatus. Planta Med. 1996;62:189-190.

Potterton D. Culpeper's Color Herbal. New York: Sterling Publishing; 1983:35.

Hartwell JL. Plante folosite împotriva cancerului. Lawrence, MA: Quarterman Publications; 1982:340.

Mimaki Y, Kuroda M, Kameyama A, et al. Noi constituenți steroizi ai părților subterane ale Ruscus aculeatus și activitatea lor citostatică asupra celulelor HL-60. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998;46:298-303.

Baurain R, Dom G, Trouet A. Efectul de protecție al Cyclo 3 Fort și constituenții săi pentru celulele endoteliale umane sub hipoxie. Clin Hemorheol. 1994;14:S15.

Mimaki Y, Kuroda M, Kameyama A, et al. Saponine steroidice din părțile subterane ale Ruscus aculeatus și activitatea lor citostatică asupra celulelor HL-60. Fitochimie. 1998;48:485-493.

Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Efectul inhibitor al extractului de Ruscus și al flavonoidului hesperidină metilcalconă asupra permeabilității microvasculare crescute indusă de diverși agenți în punga obrajului de hamster. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;22:225-230.

Ali-Shtayeh MS, Yaghmour RM, Faidi YR, et al. Activitatea antimicrobiană a 20 de plante utilizate în medicina populară în zona palestiniană. J Etnofarmacol. 1998;60:265-271.

Facino RM, Carini M, Stefani R, et al. Activitățile antielastazice și antihialuronidază ale saponinelor și sapogeninelor din Hedera helix, Aesculus hippocastanum și Ruscus aculeatus: factori care contribuie la eficacitatea lor în tratamentul insuficienței venoase. Arch Pharm. 1995;328: 720-724.

Pouget G, Ducros L, Marcelon G. Efectul extractului de Ruscus asupra presiunii și fluxului vaselor limfatice periferice. În: Vanhoutte PM, ed. Circulație de retur și norepinefrină. Paris: John Libby Eurotext; 1991:89-95.

Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Efectele extractului de Ruscus asupra diametrului intern al arteriolelor și venulelor microcirculației pungii obrazului de hamster.

J Cardiovasc Pharmacol. 1993;22: 221-224.

15a.Boyle P, Diehm C, Robertson C. Metaanaliza studiilor clinice ale Cyclo 3 Fort în tratamentul insuficienței venoase cronice. Int Angiol. 2003;22:250-262.

Cappelli R, Nicora M, Di Perri T. Utilizarea extractului de Ruscus aculeatus în boala venoasă a membrelor inferioare. Drugs Exp Clin Res. 1988;14:277-283.

Rudofsky G. Eficacitatea extractului de Ruscus în edemul venolimfatic utilizând volumetria piciorului. În: Vanhoutte PM, ed. Circulație de retur și norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:121-130.

Haas S, Lill G, Stiller A, et al. Influența extractului de Ruscus și a calconei de metilhesperidină asupra activității fibrinolitice a peretelui venei. În: Vanhoutte PM, ed. Circulație de retur și norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991: 157-162.

Kiesewetter H, Scheffler P, Jung F și colab. Efectul extractului de Ruscus în stadiul I, II și III de insuficiență venoasă cronică. În: Vanhoutte PM, ed. Circulație de retur și norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:163-169.

Beltramino R, Penenory A, Buceta AM. Un studiu multicentric, deschis, randomizat, care compară eficacitatea și siguranța Cyclo 3 Fort față de hidroxietil rutozide în insuficiența limfatică venoasă cronică. Angiologie. 2000;51:535-544.

Le Devehat C, Khodabandehlou T, Dougny M. Efectele tratamentului Cyclo 3 Fort asupra tulburărilor hemoreologice în timpul unei staze venoase provocate la pacienții cu insuficiență venoasă cronică. Clin Hemorh. 1994;14(supliment 1):S53-S63.

Seydewitz V, Berg D, Welbers P, et al. Investigații biochimice asupra acțiunii extractului de Ruscus și trimethylhesperidinchalcon (TMHC). În: Vanhoutte PM, ed. Circulație de retur și norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991: 151-156.

Guex JJ, Enrique Vega DME, Avril L, et al. Evaluarea calității vieții la pacienții mexicani care suferă de tulburare venoasă cronică - impactul tratamentului oral cu Ruscus aculeatus-hesperadin-metil-chalcone-acid ascorbic - „studiu de calitate”. Flebol. 2009;24:157-165.

Vanscheidt W, Jost V, Wolna P, et al. Eficacitatea și siguranța unui preparat de mătură de măcelar (extract de Ruscus aculeatus L.) în comparație cu placebo la pacienții care suferă de insuficiență venoasă cronică. Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 2002;52:243-250.

Berg D. Primele rezultate cu extract de Ruscus în tratamentul varicelor legate de sarcină. În: Vanhoutte PM, ed. Circulație de retur și norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:55-61.

Baudet JH, Collet D, Aubard Y, et al. Testul terapeutic al extractului de Ruscus la gravide: evaluarea toleranței fetale aplicând metoda Doppler puls a cordonului. În: Vanhoutte PM, ed. Circulație de retur și norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:63-71.

Bohmer D. Acțiunea cremei cu extract de Ruscus în tratamentul leziunilor sportive acute. În: Vanhoutte PM, ed. Circulație de retur și norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:171-179.

Cluzan RV, Alliot F, Ghabboun S, et al. Tratamentul limfedemului secundar al membrului superior cu Cyclo 3 Fort. Limfologie. 1996;29:29-35.

Jimenez Cossio JA, Magallon Ortin PJ, Capilla Montes MT, et al. Efectul terapeutic al extractului de Ruscus în limfedemele extremităților. În: Vanhoutte PM, ed. Circulație de retur și norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:111-119.

Jager K, Eichlisberger R, Jeanneret CH,

et al. Efectele farmacodinamice ale extractului de Ruscus (Cyclo 3 Fort) asupra venelor superficiale și profunde la pacienții cu vene varicoase primare evaluarea prin ecografie duplex. Clin Drug Invest. 1999;17:265-273.

Weindorf N, Schultz-Ehrenburg U. Kontrollierte studie zur oralen venen- nisierung der primaeren varikosis mit Ruscus aculeatus und trimethylhesper- dinechalckon. Z Hautkr. 1987;62:28-38.

Lagrue G, Behar A, Chaabane A, et al.

Edemul indus de antagoniştii de calciu: efectele extractului de Ruscus asupra parametrilor clinici şi biologici. În: Vanhoutte PM, ed. Circulație de retur și norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:105-109.

Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M, et al. Concepte hemoreologice în insuficiența venoasă și implicații pentru tratamentul cu extract de Ruscus. În: Vanhoutte PM, ed. Circulație de retur și norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:225-236.

Monteil-Seurin J, Ladure PH. Eficacitatea extractului de Ruscus în tratamentul sindromului premenstrual. În: Vanhoutte PM, ed. Circulație de retur și norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:43-53.

Bennani A, Biadillah MC, Cherkaoui A, et al. Atacul acut de hemoroizi: Eficacitatea Cyclo 3 Fort pe baza rezultatelor în 124 de cazuri raportate de specialiști. Flebologie. 1999;52:89-93: [franceză].

Archimowicz-Cyrylowska B, Adamek B, Drozdzik M, et al. Efectul clinic al plantei de hrișcă, al extractului de Ruscus și al troxerutinei asupra retinopatiei și lipidelor la pacienții diabetici. Phytother Res. 1996; 10:659-662.

Dharancy S, Dapvril V, Dupont-Evrard F, et al. Colita limfocitară indusă de Cyclo 3 Fort asociată cu atrofia viloasă ileală. Gastroenterol Clin Biol. 2000;24: 134-135: [franceză].

Mennecier D, Thiolet C, Bredin C, et al. Colita limfocitara dupa ingestia extractului de flavonoid de Rustacea. Presse Med. 2001;30:1063.

Rubanyi G, Marcelon G, Vanhoutte PM. Efectul temperaturii asupra sensibilității venelor cutanate la extractul de Ruscus aculeatus. Gen Pharmacol. 1984;15:431-434.

SAMe (S-adenosilmetionină)

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

S-adenosilmetionina (SAMe) este un agent fiziologic important format în organism prin combinarea aminoacidului esențial metionină cu adenozil trifosfat (ATP) (Figura 120-1). SAMe a fost descoperit în Italia în 1952. Nu este surprinzător, majoritatea cercetărilor privind SAMe au fost efectuate în țara în care a fost descoperit.

Deoarece SAMe este fabricat din metionină, s-ar crede că sursele alimentare de metionină ar oferi aceleași beneficii ca și SAMe. Cu toate acestea, nu s-a demonstrat că dozele mari de metionină cresc nivelurile de SAMe și nici nu oferă aceeași activitate farmacologică ca SAMe. Dozele mari de metionină sunt asociate cu un anumit grad de toxicitate.1

În mod normal, organismul produce tot ceea ce are nevoie din aminoacidul metionină. Cu toate acestea, o deficiență de metionină, vitamina B|2 sau acid folic poate duce la scăderea sintezei SAMe. În plus, nivelurile tisulare ale SAMe sunt de obicei scăzute la vârstnici și la pacienții cu osteoartrită, depresie și diferite afecțiuni hepatice.

FARMACOLOGIE

SAMe este implicat în peste 40 de reacții biochimice din organism. Funcționează îndeaproape cu acidul folic și vitamina B]2 în reacțiile de „metilare". Metilarea este procesul de adăugare a unei singure unități de carbon (o grupare metil) la o altă moleculă. SAMe este de multe ori mai eficient în transferul grupărilor metil decât alți donatori de metil. Reacțiile de metilare sunt critice în fabricarea multor componente ale corpului, în special substanțele chimice ale creierului, precum și în reacțiile de detoxifiere.

SAMe este, de asemenea, necesar în fabricarea tuturor compușilor care conțin sulf din corpul uman, inclusiv glutation (discutat mai târziu) și diferite componente de cartilaj care conțin sulf.

Efectele benefice ale suplimentării cu SAMe sunt de anvergură datorită rolului central al acestui agent în atât de multe procese metabolice.

Formulare disponibile

SAMe este disponibil comercial în Europa din 1975 și în Statele Unite din 1999. Forma comercială a SAMe este o sare stabilizată produsă sub brevetele SUA nr. 3.954.726 (1976) și nr. 4.057.686 (1977).

P INDICAȚII CLINICE

Cele cinci utilizări principale ale SAMe sunt pentru depresie, osteoartrita, fibromialgie, tulburări hepatice și migrene.

Depresie

SAMe este necesar în fabricarea unor compuși importanți ai creierului, cum ar fi neurotransmițătorii și fosfolipidele precum fosfatidilcolina și fosfatidilserina. Adăugarea de SAMe în dieta pacienților depresivi crește nivelul de serotonină, dopamină și fosfatidilserina și îmbunătățește legarea neurotransmițătorilor de receptor

H—C—NH3+

eu 3

CH2

Ch2

I 2
h3c—S+

HO OH

FIGURA 120-1 S-adenosilmetionină (SAMe).

situs, rezultând o activitate crescută a serotoninei și dopaminei și o fluiditate mai bună a membranei celulelor creierului, ceea ce duce la o îmbunătățire clinică semnificativă.2-4

Efectele antidepresive ale acidului folic (vezi capitolul 142) sunt ușoare în comparație cu efectele observate în studiile clinice cu SAMe. Pe baza rezultatelor unui număr de studii clinice, se pare că SAMe este poate cel mai eficient antidepresiv natural (deși s-ar putea face un argument puternic pentru extractul de sunătoare standardizat pentru a conține 0,3% hipericină).5-11.

Deși cele mai multe dintre studiile timpurii au folosit SAMe injectabil, studiile ulterioare au folosit o doză orală de 400 mg de patru ori pe zi (1600 mg total) și au demonstrat că SAMe este la fel de eficient administrat pe cale orală ca și atunci când este administrat intravenos.4,10-15 Nu este surprinzător, deoarece nu există diferențe semnificative în parametrii farmacocinetici administrați sau administrați pe cale orală. intravenos.16

Mai multe studii au comparat SAMe cu antidepresivele triciclice. Înainte de creșterea inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), triciclicele erau principalul tratament farmaceutic pentru depresie. O analiză din 2002 a concluzionat că „la doze de 200 până la

1600 mg/zi, SAMe este superioară placebo și este la fel de eficient ca antidepresivele triciclice în ameliorarea depresiei, deși unii indivizi pot necesita doze mai mari". în plus, șase din opt studii de comparație au arătat că SAMe a fost la fel de eficient ca și antidepresivele triciclice. Aceste studii au arătat că SAMe este mai bine tolerat decât triciclicele și are un debut mai rapid al acțiunii antidepresive.11

Într-un studiu care a comparat SAMe cu desipramină, pe lângă determinarea răspunsului clinic, nivelul sanguin al SAMe a fost determinat în ambele grupuri. La sfârșitul studiului de 4 săptămâni, 62% dintre pacienții tratați cu SAMe și 50% dintre cei tratați cu desipramină s-au îmbunătățit semnificativ. Indiferent de tipul de tratament, pacienții cu o scădere de 50% a scorurilor pe Scala Hamilton Depression au prezentat o creștere semnificativă a concentrației plasmatice de SAMe. Aceste rezultate sugerează că unul dintre modalitățile prin care agenții antidepresivi triciclici își exercită efectele antidepresive este prin creșterea nivelului SAMe.17

În două studii separate, dublu-orb, SAMe a fost administrată oral (1600 mg pe zi) sau intramuscular (400 mg pe zi) și a fost comparată cu 150 mg de imipramină administrată pe cale orală zilnic. În ambele studii, rezultatele tratamentului cu SAMe și imipramină nu au diferit semnificativ pentru nicio măsură de eficacitate. Cu toate acestea, au fost observate semnificativ mai puține evenimente adverse la pacienții tratați cu SAMe. Cercetătorii au concluzionat că eficacitatea antidepresivă a 1600 mg SAMe oral și 400 mg SAMe intramuscular este comparabilă cu cea a 150 mg imipramină, dar că SAMe este semnificativ mai bine tolerat.18

Într-un studiu clinic dublu-orb, randomizat, care a durat 6 săptămâni, 73 de pacienți cu depresie care nu au răspuns la medicamentele ISRS în monoterapie au primit 800 mg de SAMe sau placebo de două ori pe zi împreună cu ISRS. placebo (17,6% față de 11,7%, respectiv). Aceste rezultate indică faptul că SAMe poate fi utilizat în siguranță cu ISRS și poate avea un efect sinergic.

Într-un studiu pe 20 de persoane HIV-seropozitive cu depresie, SAMe ca un singur medicament antidepresiv a arătat un efect semnificativ. A existat o reducere semnificativă a simptomatologiei depresive acute, atingând pragul de răspuns clinic definit de o reducere mai mare de 50% a scorurilor simptomelor. Cercetătorii au remarcat, de asemenea, că SAMe a avut un efect rapid încă de după numai 1 săptămână, cu scăderi progresive ale scorurilor simptomelor pe parcursul studiului.20

De asemenea, sa demonstrat că SAMe produce efecte semnificative în alte afecțiuni asociate cu depresia, cum ar fi în perioada postpartum și în reabilitarea medicamentelor. Beneficiile lui SAMe în aceste condiții se datorează probabil unei combinații a efectelor sale asupra chimiei creierului și a funcției hepatice (discutate mai târziu). În studiul privind depresia postpartum, administrarea de SAMe (1600 mg/zi) a fost asociată cu scoruri semnificativ mai bune de dispoziție în comparație cu placebo.21 Într-un alt studiu, SAMe (1200 mg/zi) s-a dovedit că reduce semnificativ suferința psihologică (în special anxietatea și depresia) în detoxifierea și reabilitarea consumatorilor de opiacee.

SAMe poate fi, de asemenea, util în gestionarea simptomatologiei schizofreniei. Într-un studiu dublu-orb, 18 pacienți cu schizofrenie cronică au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie SAMe (800 mg) fie placebo timp de 8 săptămâni. Rezultatele au indicat o oarecare reducere a comportamentului agresiv și o îmbunătățire a calității vieții după administrarea SAMe. Pacienții de sex feminin au prezentat o îmbunătățire a simptomelor depresive, în timp ce pacienții de sex masculin nu au prezentat nicio schimbare în comparație cu placebo. Nivelurile de dopamină din sânge au crescut la femei, dar au scăzut la bărbații care au primit SAMe. Îmbunătățirea clinică nu s-a corelat cu nivelurile serice de SAMe. Doi pacienți cărora li sa administrat SAMe au prezentat o oarecare exacerbare a iritabilității; de aceea trebuie utilizat cu prudenţă la aceşti pacienţi.23

Evaluările clinice detaliate folosind electroencefalografia, potențialele legate de evenimente și tomografia electromagnetică a creierului cu rezoluție scăzută au indicat în mod clar o acțiune antidepresivă a sistemului nervos central a SAMe.18

Osteoartrita

SAMe a demonstrat, de asemenea, rezultate impresionante în tratamentul osteoartritei.24-26 Un deficit de SAMe în țesutul articular, la fel ca și un deficit de glucozamină, duce la pierderea naturii de gel și a calităților de absorbție a șocurilor ale cartilajului. Ca urmare, se poate dezvolta osteoartrita.

Studiile in vitro au arătat că SAMe exercită o serie de efecte care par a fi foarte relevante în tratamentul osteoartritei. În primul rând, agentul sa dovedit a fi foarte important în fabricarea componentelor cartilajului.27 Acest efect a fost demonstrat foarte bine la om. Într-un studiu dublu-orb efectuat în Germania, cei 14 pacienți cu osteoartrită a mâinilor cărora li sa administrat SAMe au prezentat o formare mai mare a cartilajului la imagistica prin rezonanţă magnetică.28 Aceste rezultate indică faptul că SAMe este capabil să îmbunătățească structura și funcția cartilajului în articulațiile afectate de osteoartrită. În al doilea rând, SAMe a demonstrat unele efecte ușoare de calmare a durerii și antiinflamatoare în studiile pe animale.1 Toate aceste efecte se combină pentru a produce beneficii clinice excepționale.

În studiile dublu-orb, SAMe a demonstrat reduceri similare ale scorurilor durerii și ale simptomelor clinice cu cele produse de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) cum ar fi ibuprofenul, indometacina, naproxenul, nabumetona, celecoxib și piroxicam. Într-un studiu dublu-orb, SAMe a fost comparat cu ibuprofen.29 Cei 36 de subiecți cu osteoartrită a genunchiului, șoldului și/sau coloanei vertebrale au primit o doză orală zilnică de 1200 mg SAMe sau 1200 mg ibuprofen timp de 4 săptămâni. Rigiditatea matinală, durerea în repaus, durerea la mişcare, crepitația (zgomot trosnet la mişcarea unei articulații), umflarea și limitarea mişcării articulațiilor afectate au fost evaluate înainte și după tratament. Scorul total obținut prin evaluarea tuturor parametrilor clinici individuali sa îmbunătățit în aceeași măsură la pacienții tratați cu SAMe și la cei tratați cu ibuprofen. În alte două studii, sa demonstrat că SAMe produce rezultate puțin mai bune.30,31

SAMe a fost, de asemenea, comparat cu naproxenul (Naprosyn). Într-un studiu dublu-orb, 20 de pacienți cu osteoartrită a genunchiului au primit fie SAMe, fie naproxen timp de 6 săptămâni.32 În timpul primei săptămâni, SAMe a fost administrat în doză de 400 mg de trei ori pe zi și apoi la o doză de 400 mg de două ori pe zi, în timp ce doza de naproxen a fost de trei ori pe zi și în prima săptămână sub 250 mg de trei ori pe zi. de două ori pe zi. În primele 2 săptămâni, pacienților li s-a permis să ia medicamentul paracetamol ca analgezic suplimentar dacă durerea era severă. Pacienții au fost examinați la începutul studiului și după 2, 4 și 6 săptămâni. Parametrii testați au fost durerea, crepitația, umflarea articulațiilor, circumferința articulației, gradul de motilitate și timpul de mers de 10 metri. La sfârșitul celei de-a șasea săptămâni, nu a fost găsită nicio diferență semnificativă statistic între cele două grupuri de pacienți; ambele grupuri au prezentat o îmbunătățire marcată a tuturor parametrilor.

Un alt studiu dublu-orb a comparat SAMe atât cu naproxen, cât și cu placebo în tratamentul osteoartritei șoldului, genunchiului, coloanei vertebrale și mâinii. Studiul a implicat 33 de centre medicale reumatologice și ortopedice și un total de 734 de subiecți. SAMe administrat pe cale orală la o doză de 1200 mg pe zi s-a dovedit că exercită aceeași activitate analgezică (de calmare a durerii) ca și naproxenul la o doză de 750 mg pe zi. Cu toate acestea, SAMe s-a dovedit a fi semnificativ mai eficient decât naproxenul, atât în ceea ce privește judecățile medicilor și pacienții, cât și în ceea ce privește numărul de pacienți cu reacții adverse. De fapt, SAMe a fost mai bine tolerat decât placebo. Un total de 10 pacienți din grupul SAMe și 13 din grupul placebo s-au retras din studiu din cauza intoleranței la medicament.33 Alte studii dublu-orb au arătat că SAMe oferă beneficii de calmare a durerii și antiinflamatoare similare cu cele ale medicamentelor precum indometacina și piroxicam, fiind, de asemenea, în general mult mai bine tolerate decât aceste AINS puternice334.

Poate cel mai semnificativ studiu al SAMe în tratamentul osteoartritei a fost un studiu multicentric deschis, pe termen lung, de 2 ani, care a implicat 97 de pacienți cu osteoartrită a genunchiului, șoldului și coloanei vertebrale. două comprimate a câte 200 mg fiecare) până la sfârșitul celei de-a 24-a luni de tratament. Au fost făcute evaluări separate pentru osteoartrita genunchiului, șoldului, coloanei vertebrale cervicale și coloanei vertebrale dorso-lombare. Severitatea simptomelor clinice (rigiditatea matinală, durerea în repaus și durerea la mișcare) a fost evaluată cu punctaj înainte de începerea tratamentului, la sfârșitul primei și a doua săptămâni de tratament, și apoi lunar până la sfârșitul perioadei de 24 de luni. SAMe a arătat o eficacitate clinică bună și a fost bine tolerat. Îmbunătățirea simptomelor clinice în timpul terapiei cu SAMe a fost deja evidentă după primele săptămâni și a continuat până la sfârșitul tratamentului. Reacții adverse nespecifice au apărut la 20 de pacienți, dar în niciun caz nu a trebuit întreruptă terapia. Majoritatea reacțiilor adverse au dispărut în timpul tratamentului. Mai mult, în ultimele 6 luni de tratament, nu a fost înregistrat niciun efect advers. Testele de laborator detaliate efectuate la începutul și după 6, 12, 18 și 24 de luni de tratament nu au evidențiat modificări patologice. Administrarea SAe a îmbunătățit, de asemenea, sentimentele depresive asociate adesea cu osteoartrita.

Un studiu a comparat eficacitatea și tolerabilitatea SAMe (1200 mg/zi) și nabumetonei (Relafene, 1000 mg/zi) la 134 de pacienți cu osteoartrită a genunchiului timp de 8 săptămâni.37 O analiză a modificărilor intensității durerii între săptămânile 0 și 8 a constatat că atât SAMe, cât și nabumet au redus efectiv intensitatea de bază și intensitatea durerii de la fiecare grup de nabume. scăderea intensității durerii nu a fost semnificativ diferită între grupuri. Evaluările globale ale pacienților cu privire la starea bolii, evaluarea globală a medicului a răspunsului la terapie și scorurile indicelui de artrită al Universităților de Vest Ontario și McMaster (WOMAC) nu au fost semnificativ diferite între grupuri.

Un studiu randomizat dublu-orb încrucișat, care compară SAMe (1200 mg) cu celecoxib (Celebrex 200 mg) timp de 16 săptămâni pentru a reduce durerea asociată cu osteoartrita genunchiului la 56 de subiecți, a arătat că SAMe are un debut mai lent de acțiune, dar este la fel de eficient ca celecoxib în gestionarea simptomelor osteoarthritei38.

În cele din urmă, în cel mai mare studiu, 20.641 de pacienți cu osteoartrită a genunchiului, șoldului și coloanei vertebrale și, de asemenea, cu poliartrită osteoartritică a degetelor au fost studiati pe parcursul a 8 săptămâni. Nu a fost permis niciun tratament analgezic sau antiinflamator suplimentar. Eficacitatea SAMe a fost comparabilă cu rezultatele obținute cu AINS. Eficacitatea a fost descrisă ca foarte bună sau bună în 71% din cazuri, moderată în 21% și slabă în 9%; toleranța agentului a fost evaluată ca foarte bună sau bună în 87%, moderată în 8% și slabă în 5%.

Ceea ce indică toate aceste studii este că SAMe pare să ofere avantaje semnificative față de AINS. Aceste din urmă medicamente sunt asociate cu riscuri semnificative de toxicitate, efecte secundare și promovarea efectivă a procesului bolii în osteoartrita, dar SAMe oferă beneficii similare fără riscuri sau efecte secundare.

Fibromialgie

În patru studii clinice dublu-orb s-a demonstrat că SAMe produce beneficii excelente la pacienții care suferă de fibromialgie.40"43 În două dintre studii, a fost utilizat SAMe injectabil (200 mg pe zi). În timpul tratamentului, subiecții au demonstrat reduceri semnificative ale numărului de puncte de declanșare și zone dureroase, precum și îmbunătățiri ale dispoziției.40,41.

Într-unul dintre studii, SAMe oral (800 mg/zi) a fost comparat cu un placebo timp de 6 săptămâni la 44 de pacienți cu fibromialgie.42 Au fost evaluate scorul punctului de sensibilitate, puterea musculară, activitatea bolii, simptomele subiective, parametrii de dispoziție și efectele secundare. Pacienții cărora li sa administrat SAMe au demonstrat îmbunătățiri ale activității clinice a bolii, dureri experimentate în ultima săptămână, oboseală, rigiditate matinală și dispoziție; cu toate acestea, scorul punctului sensibil și forța musculară nu au fost diferite în cele două grupuri de tratament. SAMe a fost fără efecte secundare.

Într-unul dintre studii, SAMe a fost comparat cu stimularea nervoasă electrică transcutanată - un tratament popular pentru fibromialgie - la 30 de pacienți cu această tulburare.43

Pacienții cărora li s-a administrat SAMe (200 mg prin injecție și 400 mg/zi pe cale orală) au experimentat beneficii clinice semnificativ mai mari, așa cum arată un număr scăzut de puncte sensibile, scăderea stării de spirit și starea de oboseală îmbunătățită. Stimularea nervoasă electrică transcutanată a oferit puțin beneficii pentru majoritatea simptomelor, în timp ce SAMe a fost considerată „eficientă în ameliorarea semnelor și simptomelor fibromialgiei primare."43

Tulburări hepatice

SAMe s-a dovedit a fi benefic în mai multe afecțiuni hepatice, inclusiv ciroză, sindromul Gilbert și leziuni hepatice induse de contraceptive orale. Beneficiile sale sunt legate de funcția sa ca principal donator de metil în ficat, precum și de activitatea sa lipotropică. Unul dintre principalii factori care contribuie la afectarea funcției hepatice este diminuarea fluxului biliar sau colestaza. SAMe este benefic pentru o varietate de afecțiuni hepatice datorită capacității sale de a promova fluxul biliar și de a ameliora colestaza.44,45.

Una dintre funcțiile cheie ale SAMe în ficat este inactivarea estrogenilor. Studiile clinice au arătat că SAMe este util în protejarea ficatului de leziuni și îmbunătățirea funcției hepatice în condițiile asociate cu excesul de estrogen - și anume, utilizarea contraceptivelor orale, sarcină și sindromul premenstrual46-48.

O altă indicație cheie pentru utilizarea SAMe este în tratamentul sindromului Gilbert, o afecțiune comună caracterizată printr-un nivel crescut de bilirubină seric cronic (1,2 până la 3,0 mg/dL). Considerată anterior rară, se știe că această tulburare afectează până la 5% din populația generală. Afecțiunea este de obicei fără simptome, deși unii pacienți se plâng de pierderea poftei de mâncare, stare de rău și oboseală (simptome tipice ale funcției hepatice afectate). SAMe la o doză de 400 mg de trei ori pe zi a dus la o scădere semnificativă a bilirubinei serice la pacienții cu sindrom Gilbert.49

Pe lângă aceste tulburări relativ minore ale funcției hepatice, SAMe oferă beneficii în tratamentul afecțiunilor hepatice mai severe, inclusiv ciroza. Efectul său în ciroză pare să se datoreze capacității de a depăși depleția SAMe caracterizată de tulburare. Deoarece SAMe este implicat în atât de multe procese hepatice, epuizarea nivelurilor de SAMe din ficat are consecințe grave. Suplimentarea cu SAMe la pacienții cu ciroză hepatică nu numai că îmbunătățește fluxul biliar și semnele și simptomele clinice, dar promovează și funcția membranei și crește nivelurile de glutation.50-53 Glutationul își asumă un rol critic în detoxifiere, precum și în apărarea împotriva unei varietăți de agenți nocivi prin combinarea directă cu aceste substanțe toxice pentru a forma eventual compuși toxici. Deoarece mulți dintre compușii toxici sunt solubili în lipide (grăsimi), conversia în compuși solubili în apă are ca rezultat o excreție mai eficientă prin rinichi. Când sunt prezente niveluri mai mari de compuși toxici sau funcția hepatică este afectată, sunt necesare niveluri mai mari de glutation.

Unul dintre cele mai mari riscuri de boli hepatice cronice, cum ar fi hepatita cronică, este cancerul de ficat. Suplimentarea cu SAMe pare să fie puternic indicată la pacienții cu astfel

de boli în încercarea de a reduce riscul de cancer hepatic. Studiile pe animale au arătat un efect protector semnificativ al SAMe suplimentar împotriva cancerului hepatic la animalele expuse la substanțe cancerigene hepatice.54

Migrenă

SAMe s-a dovedit, de asemenea, a fi benefic în tratamentul migrenei. Beneficiul apare treptat și este necesar un tratament pe termen lung pentru eficacitatea terapeutică.55

P DOZARE

În general, cu cât este folosit mai mult timp SAMe, cu atât rezultatele sunt mai benefice. Acest agent este perfect potrivit pentru utilizare pe termen lung datorită profilului său de siguranță excelent. Deși unele studii au utilizat doze intravenoase, nu au existat diferențe semnificative în parametrii farmacocinetici ai SAMe între administrarea în doză unică și multiplă a unei doze standard de 1000 mg administrată oral sau intravenos. Nu s-au găsit dovezi de acumulare a SAMe în plasmă la doze multiple. Intervalele de dozare pentru diferitele indicații clinice sunt următoarele:

Depresie: 400 până la 1600 mg pe zi. Deoarece SAMe poate provoca greață și tulburări gastrointestinale la unii oameni, se recomandă să fie început cu o doză de 200 mg de două ori pe zi în prima zi, crescută la 400 mg de două ori pe zi în ziua 3 și, în final, crescută la doza completă de 800 mg de două ori pe zi după 10 zile, dacă este necesar.

Osteoartrita: Doza este cel mai bine începută ca mai sus pentru depresie. După 21 de zile la o doză de 1600 mg pe zi, doza de întreținere este redusă la 200 mg de două ori pe zi.

Fibromialgie: 200 până la 400 mg de două ori pe zi.

Tulburări hepatice: 200 până la 400 mg de două până la trei ori pe zi.

Migrene Dureri de cap: 200 până la 400 mg de două ori pe zi.

P TOXICOLOGIE

Nu au fost raportate reacții adverse semnificative cu SAMe oral, în afară de greață ocazională și tulburări gastro-intestinale. Totuși, persoanele cu depresie bipolară (maniacă) nu ar trebui să ia SAMe decât dacă sunt sub strictă supraveghere medicală, deoarece activitatea antidepresivă a SAMe poate duce la faza maniacale la acești indivizi; acest efect este observat doar la unele persoane cu depresie bipolară.

P INTERACȚIUNI ȘI CONTRAINDICAȚII

SAMe funcționează foarte strâns cu vitamina B12, acidul folic, vitamina B6 și colina în reacțiile de metilare. Datorită efectelor SAMe asupra ficatului, poate spori eliminarea diferitelor medicamente din organism.56 Semnificația clinică a acestui efect nu a fost pe deplin determinată.

S-a avertizat că SAMe trebuie evitat la pacienții cu boala Parkinson. Studiile pe animale indică faptul că metilarea excesivă este asociată cu boala Parkinson, iar excesul de SAMe a cauzat efecte asemănătoare bolii Parkinson în studiile pe animale.57 În plus, atât studiile pe animale, cât și studiile pe oameni indică faptul că metilarea crescută poate provoca epuizarea dopaminei și poate bloca efectele L-dopa. funcția asociată adesea cu această tulburare.50 Cu toate acestea, se recomandă ca pacienții cu boala Parkinson să evite suplimentarea cu SAMe până când se cunosc mai multe.

REFERINȚE

Stramentinoli G. aspecte farmacologice ale S-adenosilmetioninei: farmacocinetică și farmacodinamică. Am J Med. 1987;83:35-42.

Bottiglieri T, Hyland K, Reynolds EH. Potențialul clinic al ademetioninei (S-adenosilmetionina) în tulburările neurologice. Droguri. 1994;48:137-152.

Fava M, Rosenbaum JF, MacLaughlin R, et al. Efectele neuroendocrine ale S-adenosil-L-metioninei, un nou antidepresiv presupus. J Psihiatru Res. 1990;24:177-184.

Papakostas GI. Dovezi pentru S-adenosil-L-metionina (SAM-e) pentru tratamentul tulburării depresive majore. J Clin Psihiatrie. 2009;70(suppl 5):18-22.

Bressa GM. S-adenosil-L-metionina (SAMe) ca antidepresiv: meta-analiză a studiilor clinice. Acta Neurol Scand Suppl. 1994;154:7-14.

Janicak PG, Lipinski J, Davis JM și colab. S-adenosil-metionină parenterală (SAMe) în depresie: revizuire a literaturii și date preliminare. Psihofarmacol Bull. 1989;25:238-242.

Friedel HA, Goa KL, Benfield P. S-adenosil-L-metionina: o revizuire a proprietăților sale farmacologice și a potențialului terapeutic în disfuncția hepatică și tulburările afective în legătură cu rolul său fiziologic în metabolismul celular. Droguri. 1989;38:389-416.

Carney MW, Toone BK, Reynolds EH. S-adenosilmetionina și tulburarea afectivă. Am J Med. 1987;83:104-106.

Vahora SA, Malek-Ahmadi P. S-adenosil-metionina în tratamentul depresiei. Neurosci Biobehav Rev. 1988;12:139-141.

Mischoulon D. Fava M. Rolul S-adenosil-L-metioninei în tratamentul depresiei: o revizuire a dovezilor. Am J Clin Nutr. 2002 noiembrie;76(5):1158S-1161S.

Delle Chiaie R, Pancheri P, Scapicchio P. Eficacitatea și tolerabilitatea orală și intramusculară a S-adenosil-L-metionină 1,4-butandisulfonat (SAMe) în tratamentul depresiei majore:

comparație cu imipramină în 2 studii multicentrice. Am J Clin Nutr. 2002 noiembrie;76(5):1172S-1176S.

Kagan BL, Sultzer DL, Rosenlicht N, et al. S-adenosilmetionina orală în depresie: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Am J Psihiatrie. 1990;147:591-595.

Rosenbaum JF, Fava M, Falk WE și colab. Un studiu pilot deschis al S-adenozil-metioninei orale în depresia majoră: rezultate intermediare. Psihofarmacol Bull. 1988;24:189-194.

De Vanna M, Rigamonti R. Oral S-adenosil-L-methionine in depression. Curr Ther Res. 1992;52:478-485.

Salmaggi P, Bressa GM, Nicchia G, et al. Studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al S-adenosil-L-metioninei la femeile depresive aflate în postmenopauză. Psychother Psychosom. 1993;59:34-40.

Yang J, He Y, Du YX și colab. Proprietățile farmacocinetice ale S-adenozilmetioninei după administrarea orală și intravenoasă a sării sale tosilat disulfat: un studiu deschis, cu doze multiple, cu grupuri paralele, la voluntari chinezi sănătoși. Clin Ther. 2009 februarie;31(2):311-320.

Bell KM, Potkin SG, Carreon D și colab. Nivelurile sanguine de S-adenosilmetionină în depresia majoră: modificări cu tratamentul medicamentos. Acta Neurol Scand Suppl. 1994;154:15-18.

Delle Chiaie R, Pancheri P, Scapicchio P. Eficacitatea și tolerabilitatea orală și intramusculară a S-adenosil-L-metionină 1,4-butandisulfonat (SAMe) în tratamentul depresiei majore: comparație cu imipramină în 2 studii multicentrice. Am J Clin Nutr. 2002;76:1172S-1176S.

Papakostas GI, Mischoulon D, Shyu I, et al. Creșterea cu S-adenosil metionină (SAMe) a inhibitorilor recaptării serotoninei pentru persoanele care nu răspund la antidepresive cu tulburare depresivă majoră: un studiu clinic dublu-orb, randomizat. Am J Psihiatrie. 2010;167(8):942-948.

Shippy RA, Mendez D, Jones K și colab. S-adenosilmetionina (SAM-e) pentru tratamentul depresiei la persoanele care trăiesc cu HIV/SIDA. BMC Psihiatrie. 11 noiembrie 2004;4:38.

Cerutti R, Sichel MP, Perin M, et al. Distress psihologic în timpul puerperiului: o nouă abordare terapeutică folosind S-adenosilmetionina. Curr Ther Res. 1993;53:707-717.

Lo Russo A, Monaco M, Pani A, et al. Eficacitatea S-adenozil-L-metioninei în ameliorarea suferinței psihologice asociate cu detoxifierea la consumatorii de opiacee. Curr Ther Res. 1994;55:905-913.

Strous RD, Ritsner MS, Adler S, et al. Îmbunătățirea comportamentului agresiv și deteriorarea calității vieții în urma creșterii S-adenozil-metioninei (SAM-e) în schizofrenie. Eur Neuropsycho- pharmacol. 2009 ian;19(1):14-22.

Soeken KL, Lee WL, Bausell RB și colab. Siguranța și eficacitatea S-adenosilmetioninei (SAMe) pentru osteoartrita. J Fam Pract. 2002;51:425-430.

Schumacher Jr HR. Osteoartrita: tabloul clinic, patogeneza și managementul cu studii asupra unui nou agent terapeutic, S-adenosilmetionina. Am J Med. 1987;83:1-4.

Montrone F, Fumagalli M, Sarzi Puttini P, et al. Studiu dublu-orb al S-adenozil-metioninei versus placebo în artroza de șold și genunchi. Clin Rheumatol. 1985;4:484-485.

Harmand MF, Vilamitjana J, Maloche E, et al. Efectele S-adenosimetioninei asupra diferențierii condrocitelor articulare umane: un studiu in vitro. Am J Med. 1987;83:48-54.

Konig H, Stahl H, Sieper J și colab. Tomografia prin rezonanță magnetică a poliartritei degetelor: morfologie și semnale cartilajului după terapia cu ademetionină. Aktuelle Radiol. 1995;5:36-40.

Muller-Fassbender H. Studiu clinic dublu-orb al S-adenosilmetioninei versus ibuprofen în tratamentul osteoartritei. Am J Med. 1987;83:81-83.

Glorioso S, Todesco S, Mazzi A, et al. Studiu multicentric dublu-orb al activității S-adenosilmetioninei în osteoartrita de șold și genunchi. Int J Clin Pharmacol Res. 1985;5:39-49.

Marcolongo R, Giordano N, Colombo B, et al. Studiu multicentric dublu-orb al activității S-adenosil-metioninei în osteoartrita de șold și genunchi. Curr Ther Res. 1985;37:82-94.

Domljan Z, Vrhovac B, Durrigl T, et al. Un studiu dublu-orb al ademetioninei vs naproxen în gonartroza activată. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1989;27:329-333.

Caruso I, Pietrogrande V. Studiu multicentric dublu-orb italian care compară S-adenosilmetionina, naproxenul și placebo în tratamentul bolilor degenerative ale articulațiilor. Am J Med. 1987;83:66-71.

Vetter G. Studiu clinic comparativ dublu-orb cu S-adenosilmetionină și indometacină în tratamentul osteoartritei. Am J Med. 1987;83:78-80.

Maccagno A, Di Giorgio EE, Caston OL,

et al. Studiu clinic controlat dublu-orb al S-adenosilmetioninei orale versus piroxicam în osteoartrita genunchiului. Am J Med. 1987;83:72-77.

Konig BA. Studiu clinic pe termen lung (doi ani) cu S-adenosilmetionină pentru tratamentul osteoartritei. Am J Med. 1987;83:89-94.

Kim J, Lee EY, Koh EM și colab. Studiu clinic comparativ al S-adenosilmetioninei versus nabumetonă pentru tratamentul osteoartritei genunchiului: un studiu de fază IV, multicentric, randomizat, dublu-orb, dublu inactiv, de 8 săptămâni, la pacienții coreeni. Clin Ther. 2009 Dec;31(12):2860-2872.

Najm WI, Reinsch S, Hoehler F, et al. Harvey PW.S-adenosil metionină (SAMe) versus celecoxib pentru tratamentul simptomelor osteoartritei: un studiu dublu-orb încrucișat. BMC Tulburare musculo-scheletică. 2004;26(5):6.

Berger R, Nowak H. O nouă abordare medicală a tratamentului osteoartritei: raportul unui studiu deschis de fază IV cu ademetionină (Gumbaral). Am J Med. 1987;83:84-88.

Tavoni A, Vitali C, Bombardieri S, et al. Evaluarea S-adenosilmetioninei în fibromialgia primară: un studiu încrucișat dublu-orb. Am J Med. 1987;83:107-110.

Volkmann H, Norregaard J, Jacobsen S, și colab. Studiu încrucișat, dublu-orb, controlat cu placebo, al S-adenosil-L-metioninei intravenos la pacienții cu fibromialgie. Scand J Rheumatol. 1997;26:206-211.

Jacobsen S, Danneskiold-Samsoe B, Andersen RB. S-adenosilmetionina orală în fibromialgia primară: evaluare clinică dublu-orb. Scand J Rheumatol. 1991;20:294-302.

Di Benedetto P, Iona LG, Zidarich V. Evaluarea clinică a S-adenosil-L-metionină versus stimularea nervoasă transcutanată în fibromialgia primară. Curr Ther Res. 1993;53:222-229.

Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, et al. S-adenosilmetionina orală în tratamentul simptomatic al colestazei intrahepatice: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Gastroenterologie. 1990;99:211-215.

Avila MA, Garcia-Trevijano ER, Martinez- Chantar ML, et al. S-Adenosilmetionina revizuită: rolul său esențial în reglarea funcției hepatice. Alcool. 2002;27:163-167.

Di Padova C, Tritapepe R, Di Padova F,

et al. S-adenosil-L-metionina antagonizează suprasaturarea colesterolului biliar indusă de contraceptivele orale la femeile sănătoase: raport preliminar al unui studiu randomizat controlat. Am J Gastroenterol. 1984;79:941-944.

Nicastri PL, Diaferia A, Tartagni M, et al. Un studiu randomizat controlat cu placebo cu acid ursodeoxicolic și S-adenosilmetionină în tratamentul colestazei intrahepatice a sarcinii. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105:1205-1207.

Frezza M, Pozzato G, Pison G și colab. S-adenosilmetionina contracarează hepatotoxicitatea contraceptivelor orale la femei. Am J Med Sci. 1987;293:234-238.

Bombardieri G, Milani A, Bernardi L, et al. Efectele S-adenozil-metioninei (SAMe) în tratamentul sindromului Gilbert. Curr Ther Res. 1985;37:580-585.

Angelico M, Gandin C, Nistri A, et al. Administrarea orală de S-adenosil-L-metionină (SAMe) îmbunătățește conjugarea sărurilor biliare cu taurină la pacienții cu ciroză hepatică. Scand J Clin Lab Invest. 1994;54:459-464.

Kakimoto H, Kawata S, Imai Y, et al. Modificări ale compoziției lipidice a membranelor eritrocitare cu administrarea de S-adenosil-L-metionină în boala hepatică cronică. Gastroenterol Jpn. 1992;27:508-513.

Loguercio C, Nardi G, Argenzio F, et al. Efectul administrării de S-adenosil-L-metionină asupra nivelurilor de cisteină și glutation de celule roșii din sânge la pacienții alcoolici cu și fără boală hepatică. Alcool. 1994;29:597-604.

Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, et al. S-adenosilmetionina în ciroza hepatică alcoolică: un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, multicentric. J Hepatol. 1999;30:1081-1089.

Pascale RM, Marras V, Simile MM, et al. Chimioprevenirea carcinogenezei ficatului de șobolan prin S-adenosil-L-metionină: un studiu pe termen lung. Cancer Res. 1992;52:4979-4986.

Gatto G, Caleri D, Michelacci S, et al. Efectul analgezic al unui donator de metil (S-adenosilmetionina) în migrenă: un studiu clinic deschis. Int J Clin Pharmacol Res. 1986;6:15-17.

Reicks M, Hathcock JN. Efectele metioninei și ale altor compuși ai sulfului asupra conjugărilor medicamentoase. Pharmacol Ther. 1988;37:67-79.

Cheng H, Gomes-Trolin C, Aquilonius SM și colab. Nivelurile activității L-metioninei S-adenozil-transferazei în eritrocite și concentrațiile de S-adenosilmetionină și S-adenosilhomocisteină în sângele integral al pacienților cu boala Parkinson. Exp Neurol. 1997;145:580-585.

Charlton CG, Crowell Jr B. Efectele asemănătoare bolii Parkinson ale efectelor S-adenosil-L-metioninei L-dopa. Pharmacol Biochem Behav. 1992;43:423-431.

Di Rocco A, Rogers JD, Brown R, et al. S-Adenosil-metionina ameliorează depresia la pacienții cu boala Parkinson într-un studiu clinic deschis. Mov Disorder. 2000;15:1225-1229.

CAPITOLUL 121

Specie Sarsaparilla

Michael T. Murray, ND

Smilax aristolochiifolia (familia: Liliaceae)

Sinonim: Smilax medica

Nume comun: sarsaparila mexicană

Smilax chinensis (familia: Liliaceae)

Nume comun: sarasaparilla chinezească

Smilax officinalis (familia: Liliaceae)

Sinonim: Smilax regelii

Nume comun: sarsaparilla din Honduras

P DESCRIERE GENERALĂ

Sarsaparilla este o plantă perenă tropicală americană. Rădăcina sa lungă și zveltă și rizomii scurti și groși produc o viță de vie care urcă pe sol și urcă prin intermediul unor virici care cresc în perechi din pețiolii frunzelor veșnic verzi alternative obiculare-ovate. Rădăcina este partea din plantă folosită în scopuri medicinale.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Sarsaparilla conține 1,8% până la 2,4% saponine steroizi, inclusiv următoarele:

Sarsaponină

Smilasaponin

Sarsaparilozidă și agliconii săi, sarsapogenina (Figura 121-1), smilagenin și pollinastanol

Alți constituenți sunt amidonul, rășinile, polifenolii (stilbeni, inclusiv resveratrolul), flavonoidele și o urmă de ulei volatil.1-3

P ISTORIE ȘI UTILIZARE POPULARĂ

Speciile de Smilax sunt răspândite pe scară largă în regiunile tropicale și temperate din întreaga lume și au fost folosite în multe culturi diferite pentru aceleași afecțiuni – și anume gută, artrită, febră, tulburări digestive, boli de piele și cancer.1 Dintr-o perspectivă istorică, sarsaparilei folosește medicinal ca tonic și purificator de sânge. Tonicile sunt definiți ca agenți care „exaltă permanent energiile corpului în general, fără a afecta vital niciun organ în special. Pe scurt, tonicele tonifică întregul sistem. Un purificator de sânge sau un depurativ [este] un agent care curăță și purifică sistemul."4 Reputația Sarsaparilla în această privință provine probabil din importul acesteia din Caraibe și America de Sud în Europa în secolul al XVI-lea pentru tratamentul sifilisului.5

Utilizare istorică în tratamentul sifilisului

Nicholas Monardes, un medic francez, a publicat o relatare cuprinzătoare despre sarsaparila și alte câteva medicamente „noi" pentru tratamentul sifilisului în 1574. Mulți europeni de atunci credeau că sifilisul a venit în Europa din Indiile de Vest, împreună cu marinarii lui Columb. Deoarece exista o credință generală că orice boală originară dintr-o țară poate fi vindecată prin ierburile medicinale cultivate în acea regiune, era normal ca sarsaparila să devină un remediu popular. În plus, utilizarea tratamentului standard pentru sifilis, mercur, a dus adesea la o morbiditate și mortalitate mai mare decât boala în sine.

Sarsaparilla a fost o alternativă binevenită, dar în ciuda entuziasmului inițial, cura lui Monardes cu sarsaparila a scăzut în favoarea. Acest lucru s-a întâmplat probabil din cauza altor aspecte ale curei, care a implicat izolare într-o cameră caldă timp de 30 de zile, urmate de 40 de zile de abstinență atât de la vin, cât și de la actul sexual.5

Cu toate acestea, sarsaparila a continuat să fie folosită în tratamentul sifilisului. În timpul operațiunilor militare din Portugalia în 1812, un inspector general britanic al spitalelor a remarcat că soldații portughezi care sufereau de sifilis și care foloseau sarsaparila și-au revenit mult mai repede și mai complet decât omologii lor britanici, care au fost tratați cu mercur.5

Sarsaparilla a fost folosită și de chinezi în tratamentul sifilisului. Observațiile clinice din China arată că sarsaparilla a fost eficientă, conform analizelor de sânge, în aproximativ 90% din cazurile acute și 50% din cazurile cronice.1,6

Deși sarsaparila a fost în mod clar mai benefică decât mercurul în tratamentul sifilisului, mercurul a fost cel care s-a impus ca tratament standard pentru mai bine de 4^ secole. S-a afirmat că „folosirea mercurului în tratamentul sifilisului poate să fi fost cea mai colosală păcăleală săvârșită vreodată" în istoria medicinei.5 Mercurul reprezenta un nou tip de medicament, unul formulat și preparat într-un laborator folosind noile tehnici ale chimiei. A

ajutat la pregătirea drumului pentru utilizarea viitoare a medicamentelor, mai degrabă decât a medicamentelor pe bază de plante.

FARMACOLOGIE

Diverse saponine steroidiene, polifenoli și flavonoide din speciile Smilax au demonstrat efecte antiinflamatorii și citotoxice împotriva mai multor linii celulare tumorale.7-10 Cu toate acestea, mecanismul de acțiune al sarsaparilei este în mare măsură necunoscut. Din punct de vedere clinic, s-a dovedit a fi eficient în tratamentul psoriazisului.1,11,12 Aceste dovezi indică un posibil efect asupra legării colesterolului și a toxinelor bacteriene în intestine. Sarsaparilla a demonstrat, de asemenea, efecte hepatoprotectoare13 și o capacitate de a proteja împotriva stresului oxidativ indus de plumb la un model animal.14

Legarea endotoxinelor

Dovezile par să susțină sarsaparilla ca liant de endotoxină. Endotoxinele sunt componente ale peretelui celular ai bacteriilor absorbite din intestin. În mod normal, ficatul joacă un rol vital prin filtrarea acestor și a altor compuși derivați din intestin înainte ca aceștia să ajungă în circulația generală. Dacă cantitatea de endotoxină absorbită este excesivă sau ficatul nu funcționează adecvat, acesta poate deveni copleșit, iar endotoxinele se revarsă apoi în sânge.

Dacă endotoxinele sunt lăsate să circule, are loc activarea sistemului de complement alternativ. Acest sistem joacă un rol critic în agravarea proceselor inflamatorii, iar activarea complementului este responsabilă pentru o mare parte din inflamația și deteriorarea celulelor observate în multe boli, inclusiv guta, artrita și psoriazisul. Din punct de vedere istoric, aceste afecțiuni au fost tratate cu sarsaparila.

În sprijinul suplimentar al efectului sarsaparilei ca liant al endotoxinei este utilizarea sa istorică în tratamentul febrei, deoarece endotoxinele absorbite produc febră. Sarsaparilla prezintă, de asemenea, o anumită activitate antibiotică, dar aceasta este probabil secundară acțiunii sale de legare a endotoxinelor.1

P APLICAȚIE CLINICĂ

Acțiunea medicinală a sarsaparilei pare să fie rezultatul legării sale de endotoxinele bacteriene din intestin, ceea ce le face inabsorbabile. Această acțiune reduce foarte mult stresul asupra ficatului și a altor organe și este probabil responsabilă pentru utilizarea istorică a sarsaparilei ca tonic și purificator de sânge. Capacitatea de a lega endotoxinele este probabil și motivul pentru care sarsaparilla este eficientă în multe cazuri de psoriazis, gută și artrită.

Psoriazis

S-a demonstrat că persoanele cu psoriazis au niveluri ridicate de endotoxine circulante. Legarea endotoxinei în intestin este asociată cu îmbunătățirea clinică la acești indivizi. Într-un studiu controlat pe 92 de pacienți, o saponină de legare a endotoxinei (sarsaponină) din

sarsaparilla a îmbunătățit considerabil psoriazisul la 62% dintre pacienți și a dus la clearance-ul complet la 18%.12

P DOZARE

Rădăcină uscată: 1 până la 4 g sau prin decoct de trei ori pe zi

Extract lichid (1:1): 2 până la 4 ml de trei ori pe zi

Extract solid (4:1): 250 până la 500 mg de trei ori pe zi

P TOXICOLOGIE

Deși nu au fost raportate efecte adverse pentru sarsaparila, este posibil să apară probleme dacă se folosesc doze mari pe o perioadă lungă de timp.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Nu au fost raportate interacțiuni medicamentoase pentru sarsaparila. Cu toate acestea, s-a teoretizat că sarsaparilla poate crește absorbția anumitor medicamente, în special digitala și bismutul, crescând astfel șansa de toxicitate a medicamentului.

REFERINȚE

Leung AY, Foster S. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente și cosmetice. a 2-a ed. New York: John Wiley; 1996.

Shao B, Guo HZ, Cui YJ și colab. Determinarea simultană a șase stilbene și flavonoide majore în Smilax china prin cromatografie lichidă de înaltă performanță.

J Pharm Biomed Anal. 27 iulie 2007;44(3): 737-742. Epub 2007 14 martie.

Huang HL, Zhang JQ, Chena GT și colab. Determinarea simultană a oxiresveratrolului și resveratrolului în bila și urină de șobolan prin HPLC după administrarea orală a extractului de Smilax china. Nat Prod Commun. 2009 iunie;4(6):825-830.

Felter HW. Materia eclectică medicală, farmacologie și terapeutică. Portland, OR: Eclectic Medical Publications; 1983.

Van der Zee B, Griggs B. Farmacie verde: O istorie a medicinei pe bază de plante. Londra: Jill Norman & Hobhouse; 1981.

Bensky D, Gamble A. Chinese herbal medicine: materia medica. Seattle, WA: Eastland Press; 1986.

Shao B, Guo H, Cui Y și colab. Saponine steroidice din China Smilax și activitățile lor antiinflamatorii. Fitochimie. 2007 Mar;68(5):623-630.

Wu LS, Wang XJ, Wang H, și colab. Polifenoli citotoxici împotriva celulelor tumorale de sân în Smilax china L. J Ethnopharmacol. 9 august 2010;130(3):460-464.

Sa F, Gao JL, Fung KP și colab. Efectul anti-proliferativ și pro-apoptotic al Smilax glabra Roxb. extract pe liniile celulare de hepatom. Chem Biol Interact. 10 ian 2008;171(1):1-14.

Li YL, Gan GP, Zhang HZ, și colab. Un glicozid flavonoid izolat din Smilax china L. rizom efecte anticancer in vitro asupra liniilor de celule canceroase umane.

J Etnofarmacol. 15 august 2007;113(1):115-124.

Ducele JA. Manual CRC de plante medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1985.

Thurmon FM. Tratamentul psoriazisului cu compus de sarsaparila. N Engl J Med. 1942;337:128-133.

Rafatullah S, Mossa JS, Ageel AM și colab. Studii hepatoprotectoare și de evaluare a siguranței asupra sarsaparilei. Int J Farmacognozie. 1991;29:296-301.

Xia D, Yu X, Liao S și colab. Efectul protector al extractului de Smilax glabra împotriva stresului oxidativ indus de plumb la șobolani. J Etnofarmacol. 20 iul 2010;130(2): 414-420.

Serenoa repens (Saw Palmetto)

Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG) și Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG)

Serenoa repens (familia: Arecaceae)

Denumiri comune: saw palmetto, palmetto scrub, Sabal serrulata

P DESCRIERE GENERALĂ

Serenoa repens este un mic palmier originar din Indiile de Vest și din sud-estul Statelor Unite, în special din Florida. Fructele de culoare roșu-brun până la negru, părțile medicinale, sunt încrețite și alungite, măsurând 0,5 până la 1 inch în lungime, cu un diametru de 0,5 in. 1

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Boabele Saw Palmetto conțin aproximativ 1,5% dintr-un ulei cu miros de fructe care conține acizi grași saturați și nesaturați și steroli.1 Aproximativ 63% din acest ulei este compus din acizi grași liberi, inclusiv acizii capric, caprilic, caproic, lauric, palmitic și oleic. Porțiunea rămasă este compusă din esteri etilici ai acestor acizi grași și steroli, inclusiv beta-sitosterol și glucozidul acestuia. Compușii solubili în lipide sunt considerați a fi componentele

farmacologice majore. Alte componente ale fructelor de pădure sunt proantocianidinele, carotenii, lipaza, taninurile și zaharurile.

Extractul liposolubil purificat, cel mai cercetat medicament, conține 85% până la 95% acizi grași și steroli. Este alcătuit în principal dintr-un amestec complex de acizi grași liberi saturați și nesaturați, esterii lor metilici și etilici (aproximativ 7%), alcooli cu catenă lungă în forme libere și esterificate și diverși derivați de steroli liberi și esterificați.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Indienii americani și, mai târziu, medicii eclectici și naturiști, au folosit fructele de palmier în tratamentul tulburărilor tractului genito-urinar și ca tonic pentru a susține nutriția organismului.2,3 Această substanţă a fost recomandată cu tărie ca remediu pentru simptomele hiperplaziei benigne de prostată încă din 1919.4 A fost folosită la bărbaţi, în special pentru ameliorarea muşchilor și ameliorarea mușchilor. cele ale tractului genito-urinar şi ale prostatei. Saw Palmetto a fost folosit la femeile cu tulburări ale glandelor mamare; Utilizarea pe termen lung a fost reputată că face sânii să se mărească lent.2 Mulţi herboriști au considerat saw palmetto ca un afrodisiac.1

FARMACOLOGIE

Un extract standardizat de fructe de palmier liposterolic (solubil în grăsimi), a demonstrat numeroase efecte farmacologice legate de aplicarea sa clinică primară în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată (HBP), o afecțiune comună a glandei prostatei. Extractul de Saw Palmetto afectează HBP prin mecanisme multiple, inclusiv inhibarea conversiei intraprostatice a testosteronului în DHT și a legăturii și transportului său intracelular, efectele antiestrogenice și de legare la nivelul receptorului5-7.

Estrogenul poate contribui la BPH deoarece inhibă hidroxilarea și eliminarea ulterioară a DHT. Serenoa pare să inhibe activitatea estrogenului în prostată. De exemplu, într-un studiu dublu-orb pe 35 de bărbați cu HBP, 18 au primit extract de saw palmetto la 160 mg de două ori pe zi și 17 au primit placebo.5 La sfârșitul studiului de 90 de zile, bărbații care au primit extract de saw palmetto au avut valori semnificativ mai mici ale citosolului și ale receptorilor pentru estrogen și progesteron decât

grupul placebo. Rezultatele sugerează că cel puțin o parte din eficacitatea extractului de saw palmetto se datorează efectului său antiestrogenic.

Nu a existat nicio modificare a numărului de receptori de androgeni citosol, dar numărul de receptori de androgeni nucleari a fost semnificativ mai mic în grupul Saw Palmetto (60% din grupul placebo a fost testat pozitiv pentru receptorul nuclear, comparativ cu 10% din grupul Saw Palmetto). Aceste rezultate indică faptul că extractul de saw palmetto blochează probabil în mod competitiv translocarea receptorului de androgeni citosol către nucleu.

Analiza preliminară a extractului demonstrează că fracțiile separate sunt responsabile pentru efectele antiandrogenice și antiestrogenice. Cercetătorii din acest studiu au spus:

„Nu poate fi exclus, totuși, că efectul principal este antiestrogenic și că inactivarea receptorilor de androgeni și a receptorilor de progesteron și a activității 5-a-reductazei este secundară blocării receptorilor de estrogeni.”7

Extractele standardizate de Serenoa nu afectează nivelurile sistemice de androgeni, hormon foliculostimulant sau hormon luteinizant la bărbații cu HBP.8 Acest lucru poate ajuta la explicarea incidenței relativ scăzute a efectelor adverse ale acestei substanțe în studiile clinice. Aceste descoperiri nu exclud, totuși, efectele localizate ale saw palmetto asupra efectelor androgenilor sau estrogenului în alte țesuturi ale corpului.

Diferiți factori de creștere produși local joacă, de asemenea, un rol în patogeneza HBP, iar extractele liposterolice de Serenoa blochează capacitatea unuia dintre ei, factorul de creștere de bază a fibroblastelor, de a induce hiperplazia de prostată in vitro.9 Nivelurile ridicate de prolactină pot stimula și hiperplazia de prostată; Extractele de Serenoa interferează cu acest proces la șobolani, dar medicamentul finasterida nu.10

Extractele de Saw Palmetto exercită efecte antispastice asupra mușchilor netezi. S-a demonstrat inițial că mușchiul neted de șobolan este inhibat de două extracte de Serenoa datorită inhibării afluxului de ioni de calciu.11 Un studiu ulterior a constatat că extractul de Serenoa, dar nu extractul de semințe de dovleac, extractul de rădăcină de urzică sau Ș-sitosterolul au inhibat în mod constant receptorii aradrcngici umani in vitro.12 Dacă acest efect este încă necunoscut din punct de vedere clinic.

Extractul standardizat a demonstrat efecte antiedematoase, iar componentele polizaharide s-au dovedit a avea efecte imunostimulatoare.13'14 Extractul de Serenoa și acidul miristoleic au indus apoptoza și necroza într-o linie celulară de cancer de prostată uman sensibilă la androgeni in vitro.15

P APLICAȚII CLINICE

Aplicația clinică principală a fructelor de saw palmetto (în special extractul liposolubil) este în tratamentul bărbaților cu HBP. Există, de asemenea, dovezi preliminare că saw palmetto poate ajuta și la combaterea cheliei masculine. Pe baza farmacologiei sale, acest extract poate fi benefic și în condiții de exces de androgeni la femei, cum ar fi hirsutismul și boala ovarelor polichistice.

Hiperplazia benignă de prostată

Simptomele majore ale HBP (frecvența urinară crescută, trezirea în timpul nopții pentru a goli vezica urinară și reducerea forței și calibrului urinării; vezi capitolul 152), s-au dovedit a fi ameliorate semnificativ de extractul de saw palmetto în mai mult de o duzină de studii clinice dublu-orb controlate cu placebo (rezumate în tabelul 122-29). alte studii și a concluzionat că, în ciuda unor limitări în designul studiului, s-a dovedit că extractele de Serenoa reduc simptomele HBP și măresc fluxul de urină în comparație cu placebo, fără a afecta volumul prostatei. meta-analiza, s-a concluzionat că extractele de Saw Palmetto nu au fost superioare placebo pentru simptomele HBP, dar au fost la fel de eficiente ca finasterida

și tamsulosinul. scorurile la American Urological Association Symptom Index și debitul urinar maxim la bărbații care au primit 320 mg pe zi de extract liposterolic de Serenoa sau placebo. Măsurile secundare ale rezultatului, inclusiv modificările dimensiunii prostatei, volumul urinar rezidual după micţionare, calitatea vieții, valorile de laborator și rata efectelor adverse raportate, de asemenea, nu au diferit între cele două grupuri. Aceste rezultate pot indica pur și simplu că tratamentul HBP moderată până la severă nu răspunde probabil la terapia cu Serenoa. Un studiu clinic mare negativ cu Serenoa la 369 de bărbaţi cu HBP uşoară până la moderată nu a demonstrat un beneficiu pentru până la 960 mg/zi de extracte standardizate în comparaţie cu placebo.33a

Cel mai mare studiu clinic (n = 1.069) cu extract de Serenoa a comparat 160 mg de Serenoa de două ori pe zi cu finasteridă 5 mg pe zi timp de 26 de săptămâni.34 Cei doi agenți au fost la fel de eficienți în ameliorarea simptomelor (cu 37%-39% în medie) și creșterea fluxului urinar de vârf (cu 38%-41, în medie). Deși finasterida a scăzut semnificativ volumul prostatei și nivelurile de antigen prostatic specific (PSA), extractul de Serenoa nu a avut un astfel de efect. Finasterida a provocat mai multe efecte secundare sexuale decât saw palmetto.

Într-un studiu comparativ, dublu-orb, 542 de bărbaţi cu simptome de HBP au fost desemnați aleatoriu să primească fie un blocant tamsulozină, fie extract de Serenoa timp de 1 an.35 Cele două grupuri au arătat niveluri identice de îmbunătățire a simptomelor. Tamsulosinul a fost asociat mai frecvent cu tulburările ejaculatorii decât extractul de Serenoa. La subgrupul de pacienți cu cea mai severă HBP din acest studiu, extractul de Serenoa a fost de fapt semnificativ superior tamsulosinului la ameliorarea simptomelor.36 Într-un studiu separat, dublu-orb, care a implicat 329 de bărbați cu simptome de HBP, tamsulosinul combinat cu placebo a fost la fel de eficient ca și extractul de tamsulosin combinat cu extractul de Serenoa Serenoa37. tamsulosinul nu a provocat nicio modificare a efectelor adverse. Un studiu dublu-orb de 6 luni cu extract de Serenoa cu 60 de bărbaţi a găsit rezultate foarte asemănătoare cu cele ale celor două studii anterioare, deși a demonstrat, de asemenea, o îmbunătățire echivalentă a debitului maxim între grupuri.38

Serenoa poate funcționa cel mai eficient în combinație cu extractul de rădăcină de Urtica urens. Într-un studiu pe termen lung, eficacitatea și tolerabilitatea acestei combinații au fost investigate într-un studiu prospectiv multicentric cuprinzând pacienți vârstnici de sex masculin care suferă de simptome ale tractului urinar inferior (LUTS) cauzate de HBP. Un total de 257 de pacienți au fost randomizați la tratament cu combinația (320 mg de Serenoa și 240 mg de extracte de U. urens pe zi) sau placebo. După o fază de run-in cu placebo single-orb de 2 săptămâni, pacienții au primit fie medicamentul de studiu, fie placebo în condiții dublu-orb timp de 24 de săptămâni. Tratamentul dublu-orb a fost urmat de o perioadă deschisă de control de 24 de săptămâni în timpul căreia tuturor pacienților li sa administrat combinația Serenoa și U. urens. Măsurile de rezultat pentru eficacitatea tratamentului au inclus evaluarea LUTS a pacienților prin intermediul unui chestionar de autoevaluare și a unui indice de calitate a vieții, precum și a parametrilor uroflow și ecografic. Folosind Scorul Internațional de Simptome de Prostată (I-PSS), pacienții tratați cu combinația Serenoa și U. urens au prezentat

o reducere semnificativ mai mare a scorului total după 24 de săptămâni de tratament dublu-orb decât pacienții din grupul placebo (6 puncte vs. 4 puncte; P = 0,003), cu o tendință în aceeași direcție după 16 săptămâni. Acest lucru se aplică atât simptomelor obstructive, cât și iritative și pacienților cu simptome moderate sau severe la momentul inițial. Pacienții

TABEL 122-1 Studii clinice care demonstrează eficacitatea extractului de Serenoa repens*

*85% până la 95% acizi grași și steroli la o doză de 320 mg/zi.

randomizat la placebo a arătat o îmbunătățire marcată a LUTS (măsurată prin I-PSS) după trecerea la combinația Serenoa și U. urens în timpul perioadei de control.39

Prostatita cronică

Mai multe studii recente indică faptul că S. repens poate avea beneficii clinice în prostatita cronică sau durerea pelvină. Un studiu dublu-orb, randomizat, a comparat extractul de S. repens singur cu o combinație de S. repens, seleniu și licopen la bărbați cu dureri pelvine cronice nebacteriene.40 După 8 săptămâni, cele două grupuri au avut îmbunătățiri echivalente ale simptomelor, în timp ce numai produsul combinat a scăzut PSA și nivelurile de globule albe din urină.

Un studiu a folosit o combinație de extract de S. repens 160 mg, extract de rădăcină de Urtica dioica 120 mg, quercetină 100 mg și curcumină 200 mg o dată pe zi cu antibioticul prufloxacin 600 mg o dată pe zi la bărbați cu prostatită bacteriană. Tratamentul a durat 14 zile. La o lună după tratament, pacienții din grupul de combinație au fost dramatic mai probabil (88% față de 27%) să nu aibă simptome decât grupul cu antibiotice.

Chelie cu model masculin

O combinație de 400 mg extract de S. repens și 100 mg beta-sitosterol zilnic a fost găsită eficientă pentru chelie masculină într-un studiu pilot, dublu-orb, controlat cu placebo.42 Studiul a durat 5 luni și a implicat 19 bărbați cu chelie ușoară până la moderată. Șaizeci la sută (6 din 10) dintre bărbații din grupul de tratament au fost evaluați ca fiind îmbunătățiți de către observatorii orbi, în timp ce doar 11% (1 din 9) dintre bărbații din grupul placebo au fost evaluați ca fiind îmbunătățiți. Treizeci și trei la sută (3 din 9) dintre bărbații din grupul placebo au prezentat o deteriorare în comparație cu niciunul din grupul de tratament. Nu au existat efecte adverse majore, deși doi bărbați care au intrat inițial în studiu au renunțat din cauza efectelor adverse (nu este clar din raportul studiului în ce grup au fost repartizați acești bărbați).

Dozare

Doza pentru extractul liposterolic din boabe de saw palmetto (conținând 85%-95% acizi grași și steroli) este de 160 mg de două ori pe zi sau 320 mg pe zi; cele două regimuri s-au dovedit a fi la fel de eficiente.43 O doză similară folosind extracte fluide și tincturi ar necesita cantități extrem de mari de alcool dacă componentele liposterolice ar fi constituenții activi primari. Eclecticii au folosit doze relativ mici de saw palmetto în extracte brute în mod eficient pentru BPH, cu succes clinic aparent. Ellingwood4 listează o doză de 10 picături la 1 dram de S. repens specific (adică, practic, o tinctură proaspătă de fructe de pădure). Nu cunoaștem niciun studiu clinic publicat al unui extract brut.

Dozele sunt după cum urmează:

Fructe de pădure brute: 10 g de două ori pe zi

Extract liposterolic (standardizat la 85% până la 95% acizi grași și steroli): 160 mg de două ori pe zi sau 320 mg o dată pe zi

Doza de extracte fluide sau tincturi este de obicei de 3 până la 5 ml de două până la trei ori pe zi, deși există o lipsă de cercetare cu privire la această formă de doză.

P TOXICOLOGIE

Nu au fost raportate efecte adverse semnificative în studiile clinice ale extractului de fructe de saw palmetto sau pentru ingestia de fructe de pădure; ratele efectelor adverse ușoare nu diferă de cele observate cu tratamentul placebo.44 Ocazional apar tulburări gastrointestinale ușoare și disfuncție erectilă (la aproximativ 1% dintre utilizatorii din studiile clinice)3.

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Nu au fost raportate interacțiuni medicament-plante din 2011.

REFERINȚE

Ducele JA. CRC Manual de plante medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1985:118.

Felter HW, Lloyd JU. Dispensatorul american al regelui (1898). Portland, OR: Eclectic Medical Publications (retipărire); 1983:1750-1752.

Kuts-Cheraux AW. Naturae medicina si dispensator naturist. Yellow Springs, OH: Antioch Press; 1953:249.

Ellingwood F. American materia medicala, terapeutica si farmacognozie. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications, 1919, retipărit; 1998:457-459.

Carilla E, Briley M, Fauran F, et al. Legarea Permixon, un nou tratament pentru hiperplazia benignă de prostată, de receptorul de androgen citosol din prostata de șobolan. J Steroid Biochim. 1984;20:521-523.

Sultan C, Terraza A, Devillier C, et al. Inhibarea metabolismului androgenului și legarea de către un extract liposterolic de „Serenoa repens B" în fibroblastele prepuțului uman. J Steroid Biochim. 1984;20:515-519.

Di Silverio F, D'Eramo G, Lubrano C, et al. Dovezi că extractul de Serenoa repens prezintă activitate antiestrogenică în țesutul prostatic al hipertrofiei benigne de prostată. Eur Urol. 1992;21:309-314.

Casarosa C, Cosci di Coscio M, Fratta M. Lipsa efectelor unui extract liposterolic de Serenoa repens asupra nivelurilor plasmatice de testosteron, hormon foliculo-stimulator și hormon luteinizant. Clin Ther. 1988;10:585-588.

Paubert-Braquet M, Cousse H, Raynaud JP, et al. Efectul extractului lipidosterolic de Serenoa repens (Permixon) și al componentelor sale majore asupra proliferării induse de factorul de creștere a fibroblastelor de bază a culturilor de biopsii de prostată umană. Eur Urol. 1998;33:340-347.

Van Coppenolle F, Le Bourhis X, Carpentier F, et al. Efectul farmacologic al extractului lipidosterolic de Serenoa repens (Permixon) asupra hiperplaziei de prostată la șobolan indusă de hiperprolactinemie: comparație cu finasterida. Prostata. 2000;

43:49-58.

Gutierrez M, Garcia de Boto J, Cantabrana B, et al. Mecanisme implicate in efectul spasmolitic al extractelor din fructul Sabal serrulata asupra muschilor netezi. Gen Pharmacol. 1996;27:171-176.

Goepel M, Hecker U, Krege S, et al. Extractele de Saw Palmetto inhibă puternic și necompetitiv receptorii alfa-1-adrenergici umani in vitro. Prostata. 1999;38:208-215.

Tarayre JP, Delhon A, Lauressergues H, et al. Acțiunea antiedematoasă a unui extract hexan din fructul de sâmbure de Serenoa repens Bartr. Ann Pharm pr. 1983;41:559-570.

Wagner H, Proksch A. Medicamente imunostimulatoare ale ciupercilor și plantelor superioare. Eco Med Plant Res. 1985;1:113-153.

Iguchi K, Okumura N, Usui S, et al. Acidul miristoleic, o componentă citotoxică din extractul din Serenoa repens, induce apoptoza și necroza în celulele LNCaP prostatice umane. Prostata. 2001;47:59-65.

Shi R, Xie QW, Gang X și colab. Efectul capsulei de gel moale Saw Palmetto asupra simptomelor tractului urinar inferior asociate cu hiperplazia benignă de prostată: un studiu randomizat în Shanghai, China. J Urologie. 2008;179:610-615.

Bent S, Kane C, Shinohara K și colab. Saw Palmetto pentru hiperplazia benignă de prostată. N Engl J Med. 2006;354(6):557-566.

Willetts KE, Clements MS, Champion S și colab. Extract de Serenoa repens pentru hiperplazia benignă de prostată: un studiu clinic randomizat. BJU Int. 2003;92:267-270.

Boccafoschi C, Annoscia S. Comparația extractului de Serenoa repens cu placebo prin studiu clinic controlat la pacienții cu adenomatoză de prostată. Urologie. 1983;50:1257-1268.

Emili E, Lo Cigno M, Petrone U. Studiu clinic al unui nou medicament pentru tratarea hipertrofiei prostatei (Permixon). Urologie. 1983;50:1042-1048.

Duvia R, Radice GP, Galdini R. Advances in the phytotherapy of prostatic hypertrophy. Med Praxis. 1983;4:143-148.

Tasca A, Barulli M, Cavazzana A, et al. Tratamentul simptomatologiei obstructive cauzate de adenom prostatic cu extract de Serenoa repens: studiu clinic dublu-orb vs. placebo.

Minerva Urol Nefrol. 1985; 37:87-91.

Cukier J, Ducassou J, Le Guillou M, et al. Permixon versus placebo. CR Ther Pharmacol Clin. 1985;4:15-21.

Champault G, Patel JC, Bonnard AM. Un studiu dublu-orb al unui extract din planta Serenoa repens în hiperplazia benignă de prostată. Br J Clin Pharmacol. 1984;18:461-462.

Champault G, Bonnard AM, Cauquil J, et al. Tratamentul medical al adenomului de prostată. Proba controlată. PA 109 față de placebo la 110 pacienți. Ann Urol (Paris). 1984;18:407-410.

Mattei FM, Capone M, Acconcia A. Extract de Serenoa repens în tratamentul medical al hipertrofiei benigne de prostată. Urologie. 1988;55:547-552.

Djavan B, Fong YK, Chaudry A, et al. Întârzierea progresiei la bărbații cu simptome ușoare de obstrucție a ieșirii vezicii urinare: un studiu comparativ al fitoterapiei și așteptării vigilente. Lumea J Urol. 2005;23:253-256.

Pytel YA, Vinarov A, Lopatkin N, et al. Efectele clinice și biologice pe termen lung ale extractului lipidosterolic de Serenoa repens la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată simptomatică. Adv Ther. 2002;19(6):297-306.

Pierre Fabre. Studiu 95GP401, 2002. (studiu nepublicat)

Boyle P, Robertson C, Lowe F și colab. Meta-analiză a studiilor clinice cu Permixon în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată simptomatică. Urologie. 2000;55:533-539.

Wilt TJ, Ishani A, Stark G, et al. Extracte de Saw Palmetto pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată: o revizuire sistematică. JAMA. 1998;280:1605-1609.

Boyle P, Robertson C, Lowe F și colab. Meta-analiză actualizată a studiilor clinice cu extract de Serenoa repens în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată simptomatică. BJU Int. 2004;93(6):751-756.

Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, et al. Serenoa repens pentru hiperplazia benignă de prostată. Cochrane Database Syst Rev. 2009(2):CD001423.

33a.Barry MJ, Meleth S, Lee JY, et al. Efectul creșterii dozelor de extract de saw palmetto asupra simptomelor tractului urinar inferior: un studiu randomizat. JAMA. 2011;306(12): 1344-1351.

Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, et al. Comparația fitoterapiei (Permixon (R)) cu finasterida în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată: un studiu internațional randomizat pe 1.098 de pacienți. Prostata. 1996 Oct;29(4):231-240.

Debruyne F, Koch G, Boyle P, et al. Comparația unui agent fitoterapeutic (Permixon) cu un alfa-blocant (Tamsulosin) în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată: un studiu internațional randomizat de 1 an. Eur Urol. 2002;41:497-506.

Debruyne F, Boyle P, Calais Da Silva F, et al. Evaluarea beneficiului clinic al Permixon și tamsulosin la pacienții cu HBP severă - analiza subgrupului studiului PERMAL. Eur Urol. 2004;45:773-780.

Glemain P, Coulange C, Billebaud T, et al. Tamsulosin cu sau fără Serenoa repens în hiperplazia benignă de prostată: studiul OCOS. Prog Urol. 2002;12:395-403.

Hizli F, Uygur C. Un studiu prospectiv al eficacității Serenoa repens, Tamsulosin și Serenoa repens plus tratamentul cu Tamsulosin pentru pacienții cu hiperplazie benignă de prostată. Int Urol Nephrol. 2007;39:879-886.

Lopatkin N, Sivkov A, Walther C și colab. Eficacitatea și siguranța pe termen lung a unei combinații de extract de sabal și urtica pentru simptomele tractului urinar inferior: un studiu controlat cu placebo, dublu-orb, multicentric. Lumea J Urol. 2005;23:139-141.

Morgia G, Mucciardi G, Gall A, et al. Tratamentul prostatitei cronice/sindromului de durere pelvină cronică categoria IIIA cu Serenoa repens plus seleniu și licopen (Profluss) versus S. repens singur: un studiu italian randomizat multicentric controlat. Urol Int. 2010;84(4):400-406.

Cai T, Mazzoli S, Bechi A, et al. Serenoa repens asociat cu Urtica dioica (ProstaMEV) și extractele de curcumină și quercitină (FlogMEV) sunt capabile să îmbunătățească

eficacitatea prulifloxacinei la pacienții cu prostatită bacteriană: rezultate dintr-un studiu prospectiv randomizat. Int J Antimicr Agents. 2009;33:549-533.

Prager N, Bickett K, French N, et al. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo pentru a determina eficacitatea inhibitorilor 5-alfa-reductazei derivați botanic în tratamentul alopeciei androgenetice. J Complement Altern Med. 2002;8:143-152.

Braeckman J, Bruhwyler J, Vandekerckhove K, et al. Eficacitatea și siguranța extractului de Serenoa repens în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată: echivalență terapeutică între forme de dozare de două ori și o dată pe zi. Phytother Res. 1997;11:558-563.

Agbabiaka TB, Pittler MH, Wilder B și colab. Serenoa repens (saw palmetto): o revizuire sistematică a evenimentelor adverse. Drug Saf. 2009;32(8):637-647.

Silybum marianum (Culinul de lapte)

Michael T. Murray, ND

Silybum marianum (familia: Compositae)

Sinonim: Carduus marianus

Denumiri comune: ciulinul de lapte, ciulinul marian, ciulinul Sf. Maria

P DESCRIERE GENERALĂ

Silybum marianum este o plantă robustă anuală sau bienală care se găsește în solurile uscate și stâncoase din sudul și vestul Europei și în unele părți ale Statelor Unite. Tulpina ramificată crește de 1 până la 3 metri înălțime și poartă frunze alternative verzi închise, strălucitoare, cu margini spinoase, festonate, care sunt marcate striate de alb de-a lungul nervurilor. Capetele florilor solitare sunt violet roșiatice, cu bractee care se termină în spini ascuțiți. Perioada de înflorire este din iunie până în august. Semințele, fructele și frunzele sunt folosite în scopuri medicinale.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Silybum marianum conține silimarină, un amestec de flavanolignani, constând în principal din silibină, silidianină și silicristină.1-3 Concentrația de silimarină este cea mai mare în fructe, dar se găsește și în semințe și frunze. Alte flavonolignane conținute în Silybum includ silandrin, silyhermin, silimonin și neosilyhermin.1 Silibina este componenta silimarină cu cel mai mare grad de activitate biologică (Figura 123-1).

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Poate că cea mai răspândită utilizare populară a acestei plante a fost în asistarea mamei care alăptează în producția de lapte. De asemenea, a fost folosit în Germania pentru

vindecarea icterului și a tulburărilor biliare. Este interesant de observat că descoperirea flavanolignanilor care protejează ficatul în S. marianum nu a fost rezultatul unui screening farmacologic sistemic, ci mai degrabă al investigației efectelor empirice ale Silybums în afecțiunile hepatice.1

FARMACOLOGIE

În prezent, extractele de S. marianum (de obicei standardizate pentru a conține 70% silimarină) sunt utilizate pe scară largă în preparatele farmaceutice europene pentru afecțiuni hepatice. Silimarina este una dintre cele mai puternice substanţe de protecţie a ficatului cunoscute.1-8

Efecte de hepatoprotecție

Eliminarea radicalilor liberi

Capacitatea Silybums de a preveni distrugerea ficatului și de a îmbunătăți funcția hepatică se datorează în mare parte inhibării de către silimarină a factorilor responsabili de deteriorarea hepatică - radicalii liberi și leucotrienele - împreună cu capacitatea sa de a stimula sinteza proteinelor hepatice. Componentele Silybum previn deteriorarea radicalilor liberi acționând ca antioxidanți.1-4 Silimarina este de multe ori mai puternică ca activitate antioxidantă decât vitamina E.

Efecte asupra glutationului hepatic

Silimarina previne epuizarea glutationului (GSH) indusa de alcool si alte toxine hepatice. Chiar și la oamenii normali, s-a demonstrat că silimarina crește nivelul bazal de GSH din ficat cu 35%.

OH O

FIGURA 123-1 Silybin.

Protecție împotriva substanțelor chimice și medicamentelor dăunătoare ficatului

Efectul protector al Silybum împotriva leziunilor hepatice a fost demonstrat într-o serie de studii experimentale și clinice. Leziunile hepatice experimentale la animale pot fi produse de substanțe chimice toxice atât de diverse precum tetraclorura de carbon, galactozamină, etanolul și nitratul de praseodimiu. S-a demonstrat că silimarina protejează ficatul de toate aceste toxine.1-4,7

Poate că cel mai impresionant dintre efectele protectoare ale silimarinei este împotriva otrăvirii severe cu Amanita phalloides („calota morții” sau ciuperca ciupercă), efect

recunoscut de mult timp în medicina populară.5-7 Ingestia de A. phalloides sau toxinele sale provoacă otrăvire severă și, la aproximativ 30% dintre victime, moartea.

Dintre modelele experimentale de măsurare a protecției împotriva leziunilor hepatice, cele bazate pe toxicitatea amanitinei sau a faloidinei sunt cele mai importante deoarece aceste două peptide din A. phalloides sunt cele mai puternice substanțe dăunătoare ficatului cunoscute. Silimarina a demonstrat rezultate impresionante în aceste modele experimentale. Când silimarina a fost administrată înainte de otrăvirea cu toxina amanita, a fost 100% eficientă în prevenirea toxicității.5,7 Chiar dacă a fost administrată la 10 minute după toxina amanita, a contracarat complet efectele toxice.

În două cazuri raportate în literatură, silimarina a prevenit moartea și a redus semnificativ cantitatea de leziuni hepatice atât timp cât 24 de ore după ingestia de A. phalloides.6 Acest studiu a raportat despre un soț și o soție care au mâncat ciuperci toxice și au prezentat simptome gastrointestinale 18 ore mai târziu. În ciuda tratamentului convențional inițial cu golire gastrică, fluide intravenoase, cărbune activat și tub duodenal, parametrii de laborator ai ambilor pacienți au arătat deteriorarea funcției hepatice și renale. La unul dintre pacienți s-a dezvoltat encefalopatie hepatică ușoară. Tratamentul cu silibinină intravenoasă la o doză de 20 mg/kg greutate corporală, penicilină și glucoză timp de 3 zile a dus la inversarea atât a insuficienței de organ, cât și a encefalopatiei.

Silimarina poate fi, de asemenea, de mare valoare ca adjuvant la pacientii care primesc terapie medicamentoasa pe termen lung. Un studiu foarte interesant a constatat că silimarina, într-o doză neobișnuit de mare de 800 mg/zi, administrată pacienților psihiatrici cărora li s-a administrat fenotiazine sau butirofenone a dus la o protecție semnificativă a ficatului, măsurată prin nivelurile serice ale enzimelor hepatice malondialdehide.9 Silimarina nu a interferat cu eficacitatea antidepresivelor.

Stimularea sintezei proteinelor hepatice

Poate cel mai interesant efect al componentelor Silybum asupra ficatului este capacitatea lor de a stimula sinteza proteinelor.4,10,11 Aceasta are ca rezultat o creștere a producției de noi celule hepatice pentru a le înlocui pe cele vechi deteriorate. Sonnenbichler și Zetl11 au sugerat că „silibinina imită într-un fel un regulator fiziologic în celulele animale, astfel încât structura se încadrează într-un loc de legare specific al polimerazei și, în acest fel, provoacă efectele observate asupra sintezei ARNr, făcând medicamentul din Silybum marianum într-adevăr interesant pentru terapia hepatică”. Interesant este că silibinina nu are un efect stimulator asupra țesutului hepatic malign.10

Efecte antiinflamatorii

Leucotrienele, mediatori chimici cheie ai inflamației produse prin transferul de oxigen la acizii grași polinesaturați (o reacție catalizată de enzima lipoxigenază), pot afecta și ficatul. S-a demonstrat că silimarina este un inhibitor puternic al acestei enzime, inhibând astfel formarea de leucotriene dăunătoare.12

De asemenea, s-a demonstrat că silimarina inhibă sinteza prostaglandinelor în timpul inflamației.13 Deteriorarea radicalilor liberi a structurilor membranei din cauza bolilor organice sau a intoxicației are ca rezultat eliberarea crescută, prin lipoliză, a acizilor grași. Acest lucru duce, printre altele, la o mai mare sinteză de prostaglandine și leucotriene. Silimarina contracarează acest proces dăunător prin suprimarea descompunerii patologice a lipidelor membranare și inhibarea formării prostaglandinelor.13 Leucotrienele și prostaglandinele inflamatorii sunt, de asemenea, implicate în afectarea ficatului de către toxine, astfel încât neutralizarea lor de către silibină este un alt mecanism de protecție a ficatului.

Efecte anticancerigene

Silimarina a demonstrat efecte anticancer semnificative atât în modelele de cancer in vivo, cât și in vitro – inclusiv carcinoame de piele, sân, plămân, colon, vezică urinară, prostată și rinichi – precum și acțiuni adjuvante atunci când este combinată cu terapiile standard pentru cancer.14-18 Unele dintre efectele observate includ:

Previne exprimarea genelor și a enzimelor esențiale în dezvoltarea cancerului

Modulează dezechilibrul dintre supraviețuirea celulară și apoptoză prin interferența cu expresia regulatorilor ciclului celular și a proteinelor implicate în apoptoză

Are efecte antimetastatice semnificative

Are un efect sinergic atunci când este combinat cu agenți de chimioterapie convenționali, inclusiv inhibarea creșterii, inversarea chimiorezistenței, inducerea apoptozei și efectele secundare reduse ale chimioterapiei într-o varietate de modele

Aceste studii preliminare sugerează o aplicație clinică la pacienții cu cancer ca adjuvant la terapiile stabilite pentru a preveni sau reduce chimioterapia, precum și toxicitatea indusă de radioterapie.18 Având în vedere problema semnificativă a nefrotoxicității grave de la cisplatină și alți agenți chimioterapeutici, silibinina poate fi de mare valoare ca adjuvant în tratamentul cancerului.

Alte acțiuni farmacologice

Silimarina prezintă efecte antivirale împotriva infecției culturii de celule cu virusul hepatitei C, inclusiv inhibarea pătrunderii virusului, a expresiei ARN și a proteinelor și producerea virusului infecțios.19

În studiile pe animale, s-a demonstrat că silimarina crește proliferarea limfocitelor, precum și nivelurile de citokine interferon-gamma, interleukin-4 (IL-4) și IL-10 într-o manieră dependentă de doză.

Silimarina este un inhibitor puternic al adenozin monofosfatului (cAMP) fosfodiesterazei ciclice, fiind de 13 până la 50 de ori mai activă decât teofilina și de 1 până la 3 ori mai activă decât papaverină. induse de trietiltinsulfatul.25-27 Probabil că aceste efecte sunt legate de

acțiunile semnificative de stabilizare a membranei și antioxidante ale silimarinei. Destul de semnificativă este şi acţiunea sa în creşterea rezistenţei osmotice a globulelor roşii.28

S-a demonstrat, de asemenea, că silimarina scade nivelul colesterolului în studiile pe animale și poate bloca sinteza colesterolului.29

La pacienții cu hemocromatoză, administrarea de silibină la mese s-a dovedit a reduce absorbția fierului.30

P APLICAȚII CLINICE

Utilizarea principală a silimarinei este ca ajutor pentru ficat, deși sunt descoperite în mod regulat aplicații clinice suplimentare. Această substanță poate fi folosită pentru a susține reacțiile de detoxifiere sau în tratamentul bolilor hepatice mai severe. În numeroase studii clinice, s-a demonstrat că silimarina are efecte pozitive în tratarea mai multor tipuri de boli hepatice, inclusiv următoarele:31-48:

Ciroză

Hepatită cronică

Infiltrarea grasă a ficatului (ficat gras indus de chimicale și alcool)

Colestaza subclinica a sarcinii

Colangită și pericolangită

Efectul terapeutic al silimarinei în aceste tulburări a fost confirmat de date histologice, clinice și de laborator. Silimarina poate fi, de asemenea, utilă în îmbunătățirea solubilității bilei în tratamentul calculilor biliari, precum și în psoriazis și ca galactogog.

Leziuni hepatice induse chimic

Într-unul dintre primele studii clinice extensive dublu-orb care investighează efectul terapeutic al silimarinei în afecțiunile hepatice, substanța a demonstrat rezultate impresionante la 129 de pacienţi cu leziuni hepatice metabolice toxice, degenerare grasă a ficatului de diverse origini sau hepatită cronică, care au fost comparaţi cu un grup de control de 56 de pacienţi. Rezultatele ar fi putut fi și mai impresionante dacă studiul ar fi durat mai mult de 35 de zile.31

Un studiu de urmărire a pacienților cu leziuni hepatice din cauza alcoolului, virusurilor diabetului zaharat sau expunerii la toxice a dat rezultate și mai izbitoare. Pacienții au fost monitorizați o perioadă lungă de timp (7 săptămâni). Nu numai că rezultatele clinice s-au îmbunătățit semnificativ la grupurile tratate cu silimarină, dar și datele de laborator și biopsia hepatică s-au îmbunătățit. S-au obținut rezultate foarte semnificative în retenția de bromsulfaleină, precum și în măsurătorile alanin transaminazei (ALT), fierului și colesterolului. Biopsia a arătat efecte remarcabile de restaurare a țesuturilor. La terminarea terapiei cu silimarină, restabilirea structurii celulare normale a fost găsită chiar și în ficatul

afectat grav. Aceste efecte asupra nivelului țesuturilor s-au corelat bine cu îmbunătățirea valorilor chimiei sângelui.32

Un alt studiu a evidențiat beneficiul silimarinei la persoanele expuse la substanțe chimice toxice. În acest studiu, rezultate anormale ale testelor funcției hepatice (niveluri crescute ale aspartat amino transferazei [AST] și activitate ALT) și/sau valori hematologice anormale (număr scăzut de trombocite, număr crescut de globule albe și o creștere relativă a limfocitelor în comparație cu alte globule albe) au fost observate la 49 din 200 de lucrători expuși la vapori toxici și toxici pentru 5 sau 20 de celule albe din sânge. ani.43 Treizeci dintre lucrătorii afectați au fost tratați cu silimarină, iar restul de 19 au rămas fără tratament. Sub influența silimarinei, parametrii funcției hepatice și numărul de trombocite s-au îmbunătățit semnificativ. Numărările WBC au arătat, de asemenea, o tendință de îmbunătățire.

Datele cumulate din studiile de înregistrare de caz care au implicat 452 de pacienți cu otrăvire cu A. phalloides arată o diferență foarte semnificativă a mortalității în favoarea terapiei cu silimarină. Rata mortalității pentru terapia cu silimarină este de 9,8%, comparativ cu 18,3% pentru tratamentul standard.49

Ciroză

După cum s-a descris anterior, silimarina este destul de eficientă în tratarea bolilor hepatice legate de alcool. Există o gamă uriașă în severitatea bolilor hepatice legate de alcool, de la leziuni relativ ușoare până la grave, cum ar fi ciroza. Chiar și în această stare gravă, silimarinul a arătat beneficii. Poate cel mai semnificativ beneficiu este extinderea duratei de viață a pacienților cu aceste tulburări.

Într-un studiu, 87 de pacienți cu ciroză (46 cu ciroză legată de alcool) au primit silimarină, în timp ce 83 de pacienți (45 cu ciroză alcoolică) au primit un placebo.44 Perioada medie de observație a fost de 41 de luni. În grupul de tratament, s-au înregistrat 24 de decese, 18 legate de boli hepatice; în lotul de control, s-au înregistrat 37 de decese, 31 legate de boli hepatice. Rata de supraviețuire la 4 ani a fost de 58% în grupul de tratament, comparativ cu 39% în grupul de control.

Analiza rezultatelor a cinci studii care au implicat un total de 602 de pacienți cu ciroză hepatică a demonstrat că, deși silimarina a produs o reducere nesemnificativă statistic a mortalității totale cu 4,2% în comparație cu placebo, ea a condus la o reducere semnificativă statistic a mortalității hepatice cu 7%.

Hepatită virală

Silimarina este utilă pentru a ajuta la inversarea leziunilor hepatice induse viral. Este eficient atât în hepatitele virale acute, cât și în cele cronice. Într-un studiu asupra hepatitei virale acute, 29 de pacienți tratați cu silimarină au arătat o influență terapeutică certă asupra nivelurilor serice crescute caracteristice ale bilirubinei și enzimelor hepatice în comparație cu grupul placebo.46 Parametrii de laborator au regresat mai mult în grupul cu

silimarină decât în grupul placebo până în a cincea zi de tratament. Numărul de pacienți care au atins valori hepatice normale după 3 săptămâni de tratament a fost semnificativ mai mare în grupul cu silimarină decât în grupul placebo.

Într-un studiu dublu-orb al diferitelor cauze de hepatită acută, pacienților li sa administrat fie o doză standard recomandată de 140 mg de silimarină, fie un placebo de trei ori pe zi timp de 4 săptămâni. Pacienții randomizați în grupul cu silimarină au avut o rezoluție mai rapidă a simptomelor legate de retenția biliară: urină închisă la culoare, icter și icter scleral. A existat o reducere a bilirubinei indirecte în rândul celor atribuite silimarinei, dar alte variabile, inclusiv bilirubina directă, ALT și AST nu au fost reduse semnificativ.50

Într-un studiu al hepatitei virale cronice, s-a demonstrat că silimarina are ca rezultat o îmbunătățire dramatică. Folosită la o doză mare (420 mg) pentru perioade de 3 până la 12 luni, silimarina a dus la o inversare a leziunilor celulelor hepatice (după cum s-a observat la biopsie), o creștere a nivelului de proteine din sânge și o scădere a valorilor enzimelor hepatice. Simptomele obișnuite ale hepatitei (de exemplu, disconfort abdominal, scăderea poftei de mâncare și oboseală) au fost toate îmbunătățite.47

Calculii biliari

Silimarina poate ajuta la prevenirea sau tratarea calculilor biliari prin capacitatea sa de a crește solubilitatea bilei. Într-un studiu, compoziția bilei a fost testată la 19 pacienți cu antecedente de calculi biliari (4 pacienți) sau îndepărtarea vezicii biliare din cauza calculilor biliari (15) înainte și după silimarină (420 mg/zi timp de 30 de zile) sau placebo. Tratamentul cu silimarină a condus la o reducere semnificativă a concentrației de colesterol biliar și a indicelui de saturație biliară.48

Psoriazis

Corectarea funcției hepatice anormale este indicată în tratamentul psoriazisului. S-a raportat că silimarina este de valoare în tratamentul psoriazisului; acest efect se poate datora capacității sale de a inhiba sinteza leucotrienelor și îmbunătățirii funcției hepatice.51

Legătura dintre ficat și psoriazis se referă la una dintre sarcinile de bază ale ficatului, filtrarea sângelui. S-a demonstrat că psoriazisul este legat de niveluri ridicate de endotoxine circulante, cum ar fi cele găsite în pereții celulari ai bacteriilor intestinale. Dacă ficatul este copleșit de un număr crescut de endotoxine sau toxine chimice sau dacă capacitatea funcțională a ficatului de a filtra și detoxifiere este redusă, psoriazisul este agravat. Un alt factor în psoriazis este producția excesivă de leucotriene. S-a demonstrat că silimarina reduce formarea de leucotriene prin inhibarea lipooxigenazei.12 Prin urmare, silimarina ar inhiba una dintre cauzele replicării celulare excesive.

Silimarina are alte efecte valoroase la pacientii cu psoriazis. Cele mai multe dintre ele gravitează în jurul corectării raportului anormal dintre cAMP și guanozin monofosfat ciclic (cGMP) observat în pielea pacienților cu psoriazis. Raportul dintre acești doi agenți de control celular guvernează replicarea celulară. În psoriazis, nivelurile de cGMP sunt ridicate

în raport cu nivelurile de cAMP. Silimarina lucrează pentru a scădea nivelurile de cGMP și pentru a crește nivelurile de cAMP.24

Silimarina ca galactogog

S-a demonstrat că o formă micronizată de silimarină exercită efecte galactogoge clare. Într-un studiu dublu-orb pe 50 de femei sănătoase care alăptează, silimarina micronizată (420 mg/zi) a crescut producția zilnică de lapte cu 86%, comparativ cu 32% pentru placebo. Calitatea laptelui nu a fost afectată. Efectul galactogog poate fi rezultatul creșterii nivelului circulant de prolactină.52

Silibina legată de fosfatidilcolină

Având în vedere biodisponibilitatea relativ scăzută a componentelor silimarinei, sunt în curs de dezvoltare metode pentru a crește biodisponibilitatea acestora pentru a îmbunătăți efectele clinice. O formă îmbunătățită de silimarină leagă silibina de fosfatidilcolină. Cercetările preliminare indică faptul că silibina legată de fosfatidilcolină este mai bine absorbită și produce rezultate clinice mai bune decât alte forme.

Studii de absorbție

Mai multe studii pe oameni și animale au arătat că silibina legată de fosfatidilcolină este mai bine absorbită. Într-un studiu, excreția silibinei, componenta majoră a silimarinei, în bilă a fost evaluată la pacienții supuși extirparei vezicii biliare (colecistectomie). Un tub de drenaj, tubul T, a fost folosit pentru a preleva bilă. Pacienților li sa administrat fie o singură doză orală de complex silibin-fosfatidilcolină, fie silimarină. Cantitatea de silibină recuperată în bilă în formă liberă și conjugată în 48 de ore a fost de 11% pentru grupul silibin-fosfatidilcolină și 3% pentru grupul silibină nemodificată.53

Una dintre caracteristicile semnificative ale acestui studiu este faptul că silimarina s-a dovedit că îmbunătățește solubilitatea bilei. Deoarece se livrează mai multă silibină către ficat și vezica biliară atunci când se folosește silibina legată de fosfatidilcolină, această formă este ideală pentru persoanele cu calculi biliari sau infiltrare grasă a ficatului, două afecțiuni caracterizate prin solubilitatea biliară scăzută.

Într-un alt studiu, nivelurile plasmatice de silibină au fost determinate după administrarea de doze orale unice de complex silibină-fosfatidilcolină și o cantitate similară de silimarină la nouă voluntari sănătoși. Deși absorbția a fost rapidă cu ambele preparate, biodisponibilitatea complexului silibină-fosfatidilcolină a fost mult mai mare decât cea a silimarinei, așa cum este indicat de niveluri mai mari de silibină în plasmă la toate momentele de prelevare după administrarea complexului. Cercetătorii din acest studiu au concluzionat că complexarea cu fosfatidilcolină crește foarte mult biodisponibilitatea orală a silibinei, probabil prin facilitarea trecerii acesteia prin mucoasa gastrointestinală.54

Studii clinice

Mai multe studii clinice au arătat că silibina legată de fosfatidilcolină este mai eficientă decât silimarina. Într-un studiu, 8 pacienți cu hepatită virală cronică (3 cu hepatită B, 3 cu hepatită B și hepatită C și 2 cu hepatită C) au primit o capsulă de silibină legată de fosfatidilcolină (echivalent cu 140 mg silimarină) între mese timp de 2 luni55. 36%, iar evaluarea cantitativă a funcției hepatice măsurată prin capacitatea de eliminare a galactozei a crescut cu 15%. S-a observat și o reducere semnificativă statistic a enzimelor hepatice: AST a scăzut cu 17% și ALT a crescut cu 16%.

Într-un alt studiu conceput în primul rând pentru a evalua relația doză-răspuns a silibinei legate de fosfatidilcolină, au fost afișate din nou efecte pozitive.56 În acest studiu, pacienților cu hepatită cronică datorată fie unui virus, fie alcoolului li s-au administrat doze diferite timp de 2 săptămâni: 20 de pacienți au primit 80 mg de două ori pe zi, 20 au primit 120 mg de trei ori pe zi, și de 220 mg de trei ori pe zi. La toate dozele testate, silibina legată de fosfatidilcolină a produs scăderi remarcabile și semnificative statistic ale nivelurilor medii ale bilirubinei serice și totale. Atunci când este utilizat în doza de 240 sau 360 mg/zi, a dus, de asemenea, la scăderi remarcabile și semnificative statistic ale enzimelor hepatice ALT și gama-glutamil-transpeptidază. Aceste rezultate indică faptul că chiar și tratamentul pe termen scurt al hepatitei virale sau induse de alcool cu doze relativ mici de silibină legată de fosfatidilcolină poate fi eficient; pentru cele mai bune rezultate, totuși, sunt necesare doze mai mari.

Tratamentul cu silibină legată de fosfatidilcolină este asociat cu rezerve reduse de fier în organism, în special în rândul pacienților cu stadiu avansat de fibroză a hepatitei virale cronice.57

P DOZARE

Doza standard de ciulin de lapte se bazează pe conținutul său de silimarină (70 până la 210 mg de trei ori pe zi). Din acest motiv, sunt preferate extractele standardizate. Cele mai bune rezultate sunt obținute la doze mai mari — 140 până la 210 mg de silimarină de trei ori pe zi.

Doza pentru silibina legată de fosfatidilcolină este de 120 până la 240 mg de două ori pe zi.

Extractele pe bază de alcool sunt practic întotdeauna contraindicate în bolile hepatice deoarece se administrează o cantitate relativ mare de alcool pentru a obține o doză adecvată de silimarină în această formă.

P TOXICITATE

Preparatele de silimarină sunt medicamente utilizate pe scară largă în Europa, unde un număr considerabil de dovezi indică o toxicitate foarte scăzută.1 Atunci când sunt utilizate în doze mari pentru perioade scurte, silimarina administrată pe diferite căi la șoareci, șobolani, iepuri și câini nu a prezentat efecte toxice. Studiile la șobolani care au primit silimarină pentru perioade prelungite au demonstrat, de asemenea, o lipsă completă de toxicitate.1

Deoarece silimarina posedă activitate coleretică, poate produce un scaun mai moale ca urmare a fluxului și secreției biliare mai mari. Dacă se utilizează doze mai mari, poate fi adecvat să se utilizeze compuși de fibre care sechestrează bilei (de exemplu, gumă de guar, pectină, psyllium, tărâțe de ovăz) pentru a preveni iritarea mucoasei și scaunele moale. Din cauza lipsei de toxicitate a silimarinei, utilizarea sa pe termen lung este fezabilă atunci când este necesar.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Deși s-a demonstrat că componentele silimarinei interacționează cu enzimele citocromului P450 care metabolizează medicamentele în studiile in vitro, concentrațiile care prezintă un efect inhibitor nu sunt atinse cu recomandări de dozare normală.58 Studiile clinice au arătat că administrarea concomitentă de silimarină cu medicamente metabolizate de enzimele P450 (de exemplu, indinavir) nu provoacă interacțiuni adverse59,60.

REFERINȚE

Wagner H. Flavonoide antihepatotoxice. În: Cody V, Middleton Jr E, Harbourne JB, eds. Flavonoide vegetale în biologie și medicină: relații biochimice, farmacologice și structură-activitate.

New York: Liss; 1986:545-558.

Adzet T. Compuşi polifenolici cu activitate biologică şi farmacologică. Ierburi Condimente Plante medicinale. 1986;1:167-184.

Hikino H, Kiso Y, Wagner H, et al. Acțiuni antihepatotoxice ale flavonolignanilor din fructele Silybum marianum. Planta Med. 1984;50:248-250.

Wagner H. Componente vegetale cu activitate antihepatotoxică. În: Beal JL, Reinhard E, eds. Produse naturale ca agenți medicinali. Stuttgart: Hippokrates-Verlag; 1981.

Vogel G, Tuchweber B, Trost W, et al. Protecție împotriva intoxicației cu Amanita phalloides la beagles. Toxicol Appl Pharm. 1984;73:355-362.

Serne EH, Toorians AWF, Gietema JA, et al. Amanita phalloides, o ciupercă potențial letală: prezentarea sa clinică și opțiunile terapeutice. Neth J Med. 1996;49:19-23.

Vogel G, Trost W, Braatz R, et al. [Farmacodinamica, locul și mecanismul de acțiune al silimarinei, principiul antihepatoxic din Silybum mar. (L.) Gaertn]. Arzneimittelforschung. 1975;25:82-89.

Poser G. [Experienta in tratamentul hepatopatiilor cronice cu silimarina]. Arzneimittelforschung. 1971;21:1209-1212.

Palasciano G, Portincasa P, Palmieri V, et al. Efectul silimarinei asupra nivelurilor plasmatice de malondialdehidă la pacienții care primesc tratament pe termen lung cu medicamente psihotrope. Curr Ther Res. 1994;55:537-545.

Sonnenbichler J, Goldberg M, Hane L,

et al. Efectul stimulator al silibininei asupra sintezei ADN-ului în ficatul de șobolan parțial hepatectomizat: non-răspuns în hepatom și alte linii celulare maligne. Biochem Pharmacol. 1986;35:538-541.

Sonnenbichler J, Zetl I. Efectele biochimice ale silibininei flavanolignane asupra sintezei ARN, proteinelor și ADN-ului în ficatul de șobolan. În: Cody V, Middleton E, Harbourne JB, eds. Flavonoide vegetale în biologie și medicină: relații biochimice, farmacologice și structură-activitate. New York: Liss; 1986:319-331.

Fiebrich F, Koch H. Silymarin, un inhibitor al lipoxigenazei. Experienta. 1979;35:1548-1550.

Fiebrich F, Koch H. Silymarin, un inhibitor al prostaglandinei sintetazei. Experienta. 1979;35:1150-1152.

Gaedeke J, Fels LM, Bokemeyer C, et al. Nefrotoxicitatea cisplatinei și protecția prin silibinină. Transplant Nephrol Dial. 1996;11:56-62.

Cheung CW, Gibbons N, Johnson DW,

et al. Silibinina - un nou tratament promițător pentru cancer. Agenți anticancer Med Chem. 2010 Mar;10(3):186-195.

Ramasamy K, Agarwal R. Multitargeted therapy of cancer by silymarin. Cancer Lett. 2008 Oct 8;269(2):352-362. Epub 2008 9 mai.

Deep G, Agarwal R. Eficacitatea antimetastatică a silibininei: mecanisme moleculare și potențial terapeutic împotriva cancerului. Cancer Metastasis Rev. 2010;29(3):447-463.

Greenlee H, Abascal K, Yarnell E, și colab. Aplicații clinice ale Silybum marianum în oncologie. Integr Cancer Ther. 2007;6(2):158-165.

Wagoner J, Negash A, Kane OJ și colab. Efecte multiple ale silimarinei asupra ciclului de viață al virusului hepatitei C. hepatologie. 2010;51(6):1912-1921.

Wilasrusmee C, Kittur S, Shah G, et al. Efectul imunostimulator al extractului de Silybum marianum (ciulin de lapte). Med Sci Monit. 2002;8:BR439-BR443.

Tyagi A, Bhatia N, Condon MS, et al. Efectele antiproliferative și apoptotice ale silibininei în celulele cancerului de prostată de șobolan. Prostata. 2002;53:211-217.

Kohno H, Tanaka T, Kawabata K și colab. Silimarina, un flavonoid antioxidant polifenolic natural, inhibă carcinogeneza de colon indusă de azoximetan la șobolanii masculi F344. Int J Cancer. 2002;101:461-468.

Yanaida Y, Kohno H, Yoshida K și colab. Silimarina alimentară suprimă carcinogeneza limbii indusă de 4-nitrochinolină 1-oxid la șobolanii masculi F344. Carcinogeneza. 2002;23:787-794.

Kock HP, Bachner J, Loffler E. Silimarina: inhibitor puternic al fosfodiesterazei AMP ciclice. Metode Find Exptl Clin Pharmacol. 1985;7:409-413.

Valenzuela A, Barria T, Guerra R, et al. Efectul inhibitor al silimarinei flavonoide asupra hemolizei eritrocitelor induse de fenilhidrazină. Biochem Biophys Res Comm. 1985;126:712-718.

Flemming K. [Efectul terapeutic al silimarinei asupra șoarecilor iradiați cu X]. Arzneimittelforschung. 1971;21:1373-1375.

Zoltan OT, Gyori I. [Studii asupra edemului cerebral la șobolan indus de trietiltinsulfat. Partea 7: Efectul terapeutic al silimarinei, teofilinei și manitolului în testul reflex condiționat]. Arzneimittelforschung. 1970;20:1248-1249.

Seeger R. [Efectul silimarinei asupra rezistenței osmotice a eritrocitelor]. Arzneimittelforschung. 1971;21:1599-1605.

Skottova N, Krecman V. Silimarina ca potențial medicament hipocolesterolemiant. Physiol Res. 1998;47:1-7.

Hutchinson C, Bomford A, Geissler CA. Potențialul de chelare a fierului al silibinei la pacienții cu hemocromatoză ereditară. Eur J Clin Nutr. 2010;64(10):1239-1241.

Schopen RD, Lange OK, Panne C, et al. În căutarea unui nou principiu terapeutic: experiența cu agentul terapeutic hepatic Legalon. Med Welt. 1969;20:888-893.

Schopen RD, Lange OK. [Terapia hepatozelor: utilizarea terapeutică a silimarinei]. Med Welt. 1970;21:691-698.

Canini F, Bartolucci, Cristallini E, et al. [Utilizarea silimarinei în tratamentul steatozei hepatice alcoolice]. Clin Ter. 1985;114:307-314.

Salmi HA, Sarna S. Efectul silimarinei asupra modificării chimice, funcționale și morfologice a ficatului: un studiu controlat dublu-orb. Scand J Gastroenterol. 1982;17:517-521.

Scheiber V, Wohlzogen FX. Analiza unui anumit tip de tabele 2 ¥ 3, exemplificate prin constatările biopsiei într-un studiu clinic controlat. Int J Clin Pharmacol Biopharm. 1978;16:533-535.

Boari C, Montanari M, Galleti GP, et al. Boli hepatice toxice profesionale: efectele terapeutice ale silimarinei. Minerva Med. 1981;72:2679-2688.

Grossi F, Viola F. [Protectori membranari si silimarina in terapia herpatologica]. Clin Ter. 1981;96:11-23.

Maneschi M, Tiberio C, Cittadini E. [Insuficiența metabolică a hepatocitei în sarcină: prevenire și terapie cu un medicament stabilizator membranar]. Clin Ter. 1981;97:625-630.

Bulfoni A, Gobbato F. Evaluarea activității terapeutice a silimarinei în hepatologia alcoolică. Gazz Med Ital. 1979;138:597-608.

Cavalieri S. Un studiu clinic controlat al Legalon la 40 de pacienți. Gazz Med Ital. 1974;133:628-635.

Saba P, Galeone GF, Salvadorini F, et al. Efectele terapeutice ale silimarinei în bolile hepatice cronice datorate psihodrogurilor. Gazz Med Ital. 1976;135:236-251.

De Martiis M, Fontana M, Sebastiani F, et al. [Silimarina, un medicament membranotrop: observații clinice și experimentale]. Clin Ter. 1977;81:333-362.

Szilard S, Szentgyorgyi D, Demeter I. Efectul protector al Legalon la lucrătorii expuși la solvenți organici. Acta Med Hung. 1988;45:249-256.

Ferenci P, Dragosic SB, Dittrich H, et al. Studiu randomizat controlat al tratamentului cu silimarină la pacienții cu ciroză hepatică. J Hepatol. 1989;9:105-113.

Deak G, Muzes G, Lang I, et al. [Efectul imunomodulator al terapiei cu silimarină în bolile hepatice cronice alcoolice]. Orv Hetil. 1990;131:1291-1296.

Magliulo E, Gagliardi B, Fiori GP. [Rezultatele unui studiu dublu-orb privind efectul silimarinei în tratamentul hepatitei virale acute, efectuat la două centre medicale]. Med Klin. 1978;73:1060-1065.

Berenguer J, Carrasco D. Studiu dublu-orb al silimarinei versus placebo în tratamentul hepatitei cronice. Munch Med Wochenschr. 1977;119:240-260.

Nassauto G, Iemmolo RM, Strazzabosco M, et al. Efectul silibininei asupra compoziției lipidelor biliare: studiu experimental și clinic. J Hepatol. 1991;12:290-295.

Saller R, Meier R, Brignoli R. Utilizarea silimarinei în tratamentul bolilor hepatice. Droguri. 2001;61:2035-2063.

El-Kamary SS, Shardell MD, Abdel-Hamid M, et al. Un studiu controlat randomizat pentru a evalua siguranța și eficacitatea silimarinei asupra simptomelor, semnelor și biomarkerilor hepatitei acute. Fitomedicina. 2009;16(5):391-400.

Weber G, Galle K. Ficatul: o țintă terapeutică în dermatoze. Med Welt. 1983;34:108-111.

Di Pierro F, Callegari A, Carotenuto D, et al. Eficacitatea clinică, siguranța și tolerabilitatea BIO-C (silimarina micronizată) ca galactagog. Acta Biomed. 2008;79(3):205-210.

Schandalik R, Gatti G, Perucca E. Farmacocinetica silibinei în bilă după administrarea de silipide și silimarină la pacienții cu colecistectomie. Arz- neimittelforschung. 1992;42:964-968.

Barzaghi N, Crema F, Gatti G, et al. Studii farmacocinetice asupra IdB 1016, un complex silibin-fosfatidilcolină, la subiecți umani sănătoși. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1990;15:333-338.

Moscarella S, Giusti A, Marra F, et al. Efectele terapeutice și antilipoperoxidante ale complexului silibin-fosfatidilcolină în boala hepatică cronică: rezultate preliminare. Curr Ther Res. 1993;53:98-102.

Vailati A, Aristia L, Sozze E, et al. Studiu deschis randomizat al relației doză-efect a unui curs scurt de IdB 1016 la pacienții cu hepatită virală sau alcoolică. Fitoterapia. 1993;64:219-228.

Bares JM, Berger J, Nelson JE, et al. Tratamentul cu silibină este asociat cu reducerea feritinei serice la pacienții cu hepatită cronică C. J Clin Gastroenterol. 2008;42(8):937-944.

Zuber R, Modriansky M, Dvorak Z, et al. Efectul silibinei și al congenerilor săi asupra activităților citocromului P450 microzomal hepatic uman. Phytother Res. 2002;16:632-638.

DiCenzo R, Shelton M, Jordan K, et al. Administrarea concomitentă de ciulin de lapte și indinavir la subiecții sănătoși. Farmacoterapia. 2003;23:866-870.

Piscitelli SC, Formentini E, Burstein AH, et al. Efectul ciulinului de lapte asupra farmacocineticii indinavirului la voluntari sănătoși. Farmacoterapia. 2002;22:551-556.

Izoflavone de soia și alți constituenți

Douglas „Duffy” Mackay, ND

P INTRODUCERE

În ultimele două decenii, soia și constituenții săi au primit o atenție considerabilă atât din partea cercetătorilor, cât și a practicienilor din domeniul sănătății. Datele epidemiologice care indică faptul că oamenii din culturile asiatice au rate mai scăzute de boli cardiovasculare și un risc scăzut de anumite tipuri de cancer, inclusiv cancerul de sân și de prostată, au stârnit interesul pentru soia ca factor contributiv. Deși constituenții din soia - saponine, lignani, fitosteroli, inhibitori de protează și fitați - au fost investigați, constituenții care par a fi cele mai promițătoare din punct de vedere terapeutic sunt două izoflavone: genisteina și daidzeina.

Descoperirea că izoflavonele se leagă de receptorii de estrogeni, care îi clasifică drept fitoestrogeni, a condus la multe investigații asupra posibilității ca consumul de izoflavone să îmbunătățească sănătatea oaselor și să atenueze bufeurile la femeile aflate la menopauză. Dimpotrivă, activitatea fitoestrogenică a izoflavonelor a ridicat, de asemenea, întrebări de siguranță cu privire la utilizarea lor la pacienții cu cancer sensibili la hormoni și potențialul izoflavonelor de a acționa ca perturbatori endocrini.

Efectele asupra sănătății ale soiei și ale izoflavonelor sale constitutive sunt unul dintre domeniile cele mai amănunțite cercetate în știința nutriției. Peste 2000 de lucrări legate de soia sunt publicate anual și mai mult de jumătate sunt legate de izoflavone.1 În general, alimentele din soia sunt considerate o sursă de proteine sănătoase pentru inima datorită conținutului lor ridicat de grăsimi polinesaturate, fibre, vitamine și minerale și conținutului scăzut de grăsimi saturate. îmbunătățirea funcției cognitive și reducerea riscului de apariție a anumitor tipuri de cancer sunt inconsecvente. Au fost identificați mai mulți factori care au contribuit semnificativ la rezultate inconsecvente din studiile timpurii. Acești factori au fost rar luați în considerare în primii 20 de ani de cercetare asupra soiei (caseta 124-1) și includ variabilitatea individuală a răspunsului uman la soia, diferențele în compoziția de izoflavone a diferitelor preparate din soia și lipsa metodelor analitice pentru a evalua constituenții din soia din alimente, suplimente și fluide biologice și țesuturi. realizări și va produce date de calitate superioară pentru a ajuta la răspunsul la întrebările rămase cu privire la beneficiile pentru sănătate și la considerentele de siguranță ale consumului de soia și constituenții săi bioactivi.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ A SOIA

Interesul pentru constituenții boabelor de soia, în special proteinele din soia și izoflavonele, a catapultat soia la statutul de nutrient promițător. Izoflavonele rămân în proteinele din soia și în alte alimente din soia, cu excepția cazului în care preparatul este extras cu alcool.4 Alimentele din soia consumate în mod obișnuit - inclusiv laptele de soia, pudrele proteice și formulele pentru copii pe bază de soia - sunt considerate surse bogate de izoflavone dietetice.5 Se crede că aceștia sunt cei mai activi compuși biologic din soia, dar acest lucru nu a fost determinat cu certitudine.

Principalele izoflavone și cei mai cercetați constituenți din soia din soia sunt genisteina (4',5,7-trihidroxiizoflavona) și daidzeina (4',7-dihidroxiizoflavona) (Figura 124-1). Gliceteina este o altă izoflavonă găsită în soia, dar relativ puțin este publicat despre activitatea sa biologică. Pe lângă izoflavone, boabele de soia conțin

CASETA 124-1 Privire de ansamblu asupra cercetării asupra soiei și izoflavonelor

Utilizare tradițională

Secolul al XI-lea î.Hr.: dovezi că soia este consumată ca aliment tradițional în China

Anii 1760: Prima utilizare înregistrată a soiei în Statele Unite

Dovezi de bioactivitate

Anii 1940: Probleme de reproducere identificate la oile australiene care pășesc pe trifoi roșu

Anii 1950: Soia a fost studiată ca promotor de creștere în hrana animalelor

Anii 1960: Izoflavonele s-au stabilit ca fitoestrogeni

Cercetare clinică inițiată

Anii 1970: Tofu s-a popularizat ca aliment sănătos în Statele Unite

Anii 1990: Institutul Național al Cancerului din SUA inițiază un program de cercetare de milioane de dolari care evaluează efectele anticancer ale soiei

Beneficii potențiale explorate

Anii 1990: Cercetările evaluează soia pentru proprietățile hipocolesterolemice și ale receptorului mixt de estrogeni, inclusiv beneficiile potențiale pentru bufeurile postmenopauză, sănătatea oaselor și influența asupra cancerelor hormonosensibile

1996: Primul supliment de izoflavone devine disponibil

1999: FDA aprobă mențiunea de sănătate pentru proteinele din soia și bolile coronariene

Apar noi dovezi

2001: Cercetătorii încep să exploreze impactul consumului de soia asupra funcției cognitive

2002: A fost introdusă ipoteza că persoanele care posedă bacterii intestinale producătoare de equol au mai multe șanse de a beneficia de consumul de alimente din soia

Au fost stabilite linii directoare pentru următoarea generație de cercetare în domeniul soiei

2010: NIH identifică problemele metodologice care confundă rezultatele studiului de soia și izoflavone și de interpretare și publică linii directoare pentru următoarea generație de cercetare proteine-izoflavone din soia

Date de la Messina M. O scurtă prezentare istorică a ultimelor două decenii de cercetare a soiei și a izoflavonelor. J Nutr 2010;140:1350S-1354S și Barnes S. Biochimia, chimia și fiziologia izoflavonelor din boabele de soia și produsele alimentare ale acestora. Limfat Res Biol 2010;8:89-98.

FIGURA 124-1 Structurile genisteinei și daidzeinei.

lignani, cumestani, saponine, steroli vegetali, fitati și inhibitori de protează. Compoziția chimică, inclusiv conținutul de izoflavone, a diferitelor preparate alimentare din soia este variabilă și depinde de tulpina de soia, condițiile de creștere, timpul de recoltare și metoda de procesare (Tabelul 124-1).

TABELUL 124-1 Procentul și raportul dintre principalele izoflavone din produsele obișnuite din soia

Date de la Empie MW. Specificitatea compozițională în suplimentele cu izoflavone de soia. Cercetarea cu soia/proteine/izoflavone: provocări în proiectarea și evaluarea studiilor de intervenție. Atelierul NIH; Bethesda, Maryland: 28-29 iulie 2009.

Izoflavone

Clasificare

Flavonoidele sunt un subgrup al unui grup mai mare de constituenți ai plantelor, polifenolii. Flavonoidele sunt diferențiate în continuare în izoflavonoide, dintre care izoflavonele sunt o subcategorie (Figura 124-2). Izoflavonoidele nu sunt la fel de omniprezente în natură ca unele dintre celelalte flavonoide, cum ar fi flavonele și flavonolii. Aproximativ 600 de izoflavonoide au fost identificate și împărțite în continuare în subclase în funcție de nivelul de oxidare al inelului piran central. Izoflavonele sunt cele mai abundente dintre subclasele de izoflavonoide.

Absorbție, metabolizare și excreție

Expunerea umană primară la izoflavone provine din dietă. Dovezile sugerează că absorbția și metabolismul izoflavonelor variază considerabil de la indivizi.6 Factorii care influențează biodisponibilitatea și posibil bioactivitatea izoflavonelor includ absorbția, metabolismul de către bacteriile intestinale, metabolismul hepatic și circulația enterohepatică.

Izoflavonele native din soia și alimentele nefermentate din soia - genisteina și daidzeina - apar conjugate cu fragmente de zahăr ca glicozide și nu sunt ușor absorbite. După ingerare, glicozidele izoflavone sunt hidrolizate de marginea periei intestinale și glucozidazele bacteriene și eliberate sub formă de izoflavone absorbabile aglicon genisteină și daidzeină. După absorbție, izoflavonele bioactive sunt atașate de acidul glucuronic și sunt mai solubile în apă. Este predominant metaboliții glucuronidați ai izoflavonelor care circulă în sânge și sunt excretați în urină.7 La adulți, genisteina și daidzeina pot fi metabolizate în continuare de bacterii în metaboliți specifici: equol, O-desmetilangolensis, dihidrogenisteină și p-etilfenol. Dovezile emergente sugerează că activitatea biologică a izoflavonelor poate fi dependentă, cel puțin parțial, de conversia bacteriană a izoflavonelor în metaboliți

corespunzători, cum ar fi equol, care este foarte variabil între indivizi. S-a raportat că 20% până la 30% dintre occidentali au bacteriile intestinale necesare pentru a metaboliza daidzeina în equol, în timp ce în țările asiatice frecvența producătorilor de equol este de 50% până la 60%.8 Ipoteza că indivizii care posedă bacteriile necesare pentru a produce equol au mai multe șanse să obțină beneficii pentru sănătate din consumul de alimente din soia decât cei care nu o fac cu mare interes. Izoflavonele ating nivelurile plasmatice maxime la 4 până la 8 ore după ingestie și sunt excretate din organism în decurs de 24 de ore, în principal în urină și într-o măsură mai mică în fecale.

Polifenoli

Flavonoide

Taninuri

1

Hidrolizabil

Lignani

Enterolactonă

Enterodiol

Condensat

(proantocianidine)

Flavans

Flavone

Flavonone

Neoflavonoide

Antocianidine

Auroni

Flavonololi

Chalones

Flavonoli

Izoflavonoide

Catechine

Izoflavanone Izoflavanele

Izoflavone Pterocarpane Rotenoide

Daidzein Genistein

(din formononetin) (din biocanina A)
I I

metabolizat v

Equol

O-desmetilangolensis
Dihidrogenesteina
P-etilfenol

FIGURA 124-2 Clasificarea polifenolilor.

Se crede că agliconii izoflavone sunt mai absorbibili decât omologii lor glucozidici, deoarece agliconii au hidrofobicitate mai mare și greutăți moleculare mai mici. Cu toate acestea, biodisponibilitatea relativă a agliconilor izoflavone față de glucozide este dezbătută. Un studiu a examinat concentrațiile plasmatice și urinare ale izoflavonelor și metaboliților daidzeinei la voluntari sănătoși după ce au ingerat lapte de soia, lapte de soia tratat cu glucozidază și lapte de soia fermentat. Cercetătorii au ajuns la concluzia că la om, agliconii de izoflavone, care sunt mai mari în alimentele fermentate din soia, au fost absorbiți mai repede și în cantități mai mari decât glucozidele.9 Un alt studiu efectuat pe subiecți de sex masculin sănătoși (cu vârste cuprinse între 20 și 40 de ani) a constatat că excreția urinară a genisteinei și a daidzeinei a fost mai mare după consumul de 112 g de produs temperat, decât 112 g de produs fermentat. de bucăți de soia nefermentată.10 Acestea și alte constatări11 par să indice că fermentarea produselor din soia crește biodisponibilitatea izoflavonelor. Alte studii au raportat rezultate contradictorii. Un studiu a raportat o biodisponibilitate mai mare a izoflavonelor glicozide, măsurată din zona de sub curba apariției și dispariției plasmei,7 în timp ce alte studii nu au raportat nicio diferență semnificativă în absorbția dintre aglicon și izoflavonele glicozide.12,13.

Conținutul de izoflavone al produselor din soia

Un atelier de lucru din 2009 al National Institutes of Health (NIH) privind proiectarea, implementarea și raportarea studiilor clinice ale intervențiilor din soia a identificat compoziția și integritatea produsului ca provocări cheie pentru interpretarea corectă a studiilor clinice pe soia. Conținutul tipic de izoflavone și raporturile genisteină:daidzeină din diferite alimente din soia sunt enumerate în Tabelul 124-1. Diferențele în conținutul de izoflavone al produselor din soia pot explica diferite efecte biologice și, în consecință, pot contribui la rezultatele eterogene observate în studiile clinice și epidemiologice ale alimentelor din soia.

Alimentele din soia sunt sursa alimentară principală de izoflavone și singurele alimente care furnizează izoflavone în cantități relevante din punct de vedere fiziologic. Alte plante, cum ar fi trifoiul roșu (Trifolium pratense) și kudzu (Pueraria lobata), conțin izoflavone, dar acestea nu sunt în general consumate prin dietă. Dietele tradiționale asiatice oferă un profil diferit de izoflavone în comparație cu dietele occidentale. În mod tradițional, asiaticii consumau alimente din soia puțin procesate și fermentate. Alimentele fermentate din soia reprezintă aproximativ 30% din consumul total de alimente din soia în rândul asiaticilor14, ceea ce se corelează cu un consum mai mare de agliconi de izoflavone. Formele de soia consumate în Asia includ boabe de soia fiarte, supa miso cu tofu, natto și lapte de soia.15 Americanii consumă mult mai puțină soia în general, dar și alimente mai procesate din soia, cum ar fi făina de soia, proteina vegetală texturată și proteina din soia izolată. Alimentele

din soia, inclusiv pudrele proteice și formulele pe bază de soia, sunt considerate surse bogate de izoflavone dietetice și conțin 1 până la 4,2 mg izoflavone pe gram.5 Aproximativ 25% dintre sugarii hrăniți cu lapte praf consumă formulă de soia, iar acești sugari au concentrații de izoflavone semnificativ mai mari pe baza greutății corporale decât la adulții cu un impact atât de mare la adulții cu un nivel mai mare de expunere16. izoflavonele rămân neclare. Cu toate acestea, populațiile asiatice a căror expunere la izoflavone începe mai devreme în viață și continuă pe tot parcursul vieții au fost sursa datelor epidemiologice care demonstrează o relație între consumul de soia și beneficiile pentru sănătate.

TABELUL 124-2 Compoziția de izoflavone a diferitelor suplimente alimentare cu izoflavone disponibile comercial

Date de la Setchell KD, Brown NM, Desai P, et al. Biodisponibilitatea izoflavonelor pure la oamenii sănătoși și analiza suplimentelor comerciale de izoflavone de soia. J Nutr 2001;131:1362S-1375S.

Indivizii din culturile occidentale consumă zilnic aproximativ 1 până la 2 mg de izoflavone,17 în timp ce aportul mediu total de izoflavone în rândul populațiilor asiatice variază de la 25 la 50 mg pe zi.3 În 1999, Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) a aprobat o declarație de sănătate pe etichetarea alimentelor pentru proteinele din soia în prevenirea bolilor coronariene, care a crescut semnificativ în prevenirea bolilor coronariene18. consumul cu amănuntul de alimente din soia. Vânzările de alimente din soia din SUA au crescut de la 2 miliarde de dolari în 1999 la 4,3 miliarde de dolari în 2005, iar numărul de produse alimentare din soia a crescut de la sute la mii.5 Soia este, de asemenea, din ce în ce mai utilizată în procesarea alimentelor. Făina de soia și izolatele de proteine din soia sunt adăugate la carnea procesată, înlocuitorii de carne, pâinea și alte alimente procesate, făcând aceste produse surse ascunse suplimentare de izoflavone dietetice. Pentru o listă cuprinzătoare a alimentelor și a conținutului lor de izoflavone, cititorul este trimis la listele extinse publicate.19,20 În general, efectul combinat al disponibilității crescute a produselor alimentare din soia și a izoflavonelor ascunse în alimentele procesate sugerează o creștere netă generală a aportului de izoflavone în rândul populațiilor occidentale.

Suplimentele alimentare sunt o sursă suplimentară de izoflavone care contribuie la aportul total de izoflavone al unei persoane. Soia, trifoiul roșu și rădăcina de kudzu sunt principalele materiale utilizate pentru fabricarea suplimentelor cu izoflavone. Aceste trei materiale oferă cantități și tipuri diferite de izoflavone. De exemplu, trifoiul roșu conține formononetin și biocanina A, care sunt forme metoxilate de genisteină și daidzeină. Kudzu conține niveluri ridicate de daidzeină și puerarin, un alt derivat metoxilat al daidzeinei (Tabelul 124-2).

Alți constituenți de soia

Soia este o sursă de o varietate de compuși bioactivi care includ proteine, lignani, cumestani, saponine, steroli vegetali, fitați, inhibitori de protează și izoflavone. Există peste

100 de substanțe fitochimice diferite prezente în soia și nu se cunosc multe despre potențialele interacțiuni care apar între componentele din alimentele din soia sau din formulările de suplimente. Tipurile și cantitățile de izoflavone și alți constituenți din soia vor varia în funcție de sursa inițială, de procesare și de condițiile de depozitare. Deși se crede că izoflavonele sunt cei mai activi compuși biologic din soia, prezența sau absența altor constituenți potențial activi poate oferi efecte sinergice, aditive sau alte efecte asupra

TABELUL 124-3 Constituenții din soia și funcțiile acestora

impactul fiziologic al unui anumit produs din soia. Ipoteze comune și potențial înșelătoare în interpretarea cercetărilor privind acțiunile biologice ale soiei sunt că efectele consumului de alimente din soia reflectă activitatea unuia sau a unui număr mic dintre componentele sale și, dimpotrivă, că activitatea unei componente din soia purificată reflectă efectele consumului de alimente din soia.

Pentru un rezumat al constituenților din soia și al funcțiilor acestora, vezi Tabelul 124-3; pentru o revizuire detaliată, vezi Kang et al.21

Inhibitori de protează

Cercetătorii au analizat cu interes inhibitorii de protează (Pls) și potențialele lor efecte anticancerigene și antiinflamatorii. Boabele de soia conțin mai mulți Pls posibil activi, inclusiv inhibitor Bowman-Birk (BBI), lunasin și inhibitor de tripsină Kunitz (KTI). BBI este deosebit de eficient în suprimarea carcinogenezei, iar BBI concentrat, cunoscut sub numele de BBIC, a fost aprobat de FDA ca un nou medicament de investigație în 1998.22

Cercetătorii au pus sub semnul întrebării conceptul că IP contribuie în mod semnificativ la efectele anticancer ale soiei. Acest lucru se datorează parțial pentru că produsele din soia crude și gătite sunt la fel de eficiente în reducerea incidenței cancerului, chiar dacă încălzirea distruge practic toată activitatea PI.23 Un alt punct de luat în considerare este că PI-urile sunt peptide, iar PI-urile ingerate (cum ar fi BBIC) ar putea să nu supraviețuiască digestiei și să atingă țesuturile țintă intacte. Datele sugerează că lunasinul poate fi adevăratul agent bioactiv de prevenire a cancerului în BBIC și că BBI pur și simplu protejează lunasinul atunci când soia și alte alimente PI sunt consumate de oameni.24

Lignani

Lignanii sunt capabili să exercite un efect fitoestrogenic la om.25,26 În plus, ei prezintă activitate antitumorală și antivirală.27 S-a presupus că prezența lignanilor în boabele de soia susține efectele benefice asupra sănătății ale alimentelor din soia în timp ce elimină efectele adverse potențiale la femeile aflate în postmenopauză, opunându-se efectelor potențiale stimulatoare ale izosteinei umane,28, în special asupra geniflavonelor umane.

Fitosteroli

Fitosterolii, precum beta-sitosterolul, se găsesc în produsele din soia, deși nu s-a stabilit că cantitățile prezente în alimentele din soia sunt suficiente pentru a obține beneficiile pentru sănătate asociate consumului de fitosterol. Deși sunt slab absorbiți, fitosterolii leagă colesterolul în intestin și, pe baza acestei activități, fitosterolii fac obiectul unei declarații de sănătate aprobate de FDA pentru reducerea riscului de boli de inimă.29 O analiză a 22 de studii randomizate pe proteina din soia izolată a arătat o reducere medie de 3% a conținutului de lipoproteine cu densitate scăzută (LDL) de colesterol izolat (LDL) este semnificativ. redusă în comparație cu alimentele din soia, ceea ce sugerează că activitatea de scădere a LDL a proteinei din soia nu este legată de conținutul său de fitosterol.

Coumestans

Fitoestrogenul coumestrol și alți izoflavonoizi de cumestan au fost găsite de unii cercetători în cantități semnificative în alimentele din soia de toate tipurile.19 Pe de altă parte, Adlercreutz și Mazur25 raportează prezența cumestanilor doar în mugurii de soia.

Saponine

Saponinele se găsesc în multe plante, inclusiv în soia. Ele par să aibă proprietăți anticancerigene în virtutea proprietăților lor antioxidante și antimutagene.30 Se știe, de asemenea, că reduc nivelurile de colesterol din plasmă și LDL prin afectarea absorbției intestinale a colesterolului.31 S-a sugerat că saponinele găsite în boabele de soia au funcții sinergice importante și pot contribui la efectul de scădere a LDL al proteinei din soia.32

Fitati

Deși acidul fitic (inozitol hexafosfat) a fost implicat în blocarea absorbției mineralelor, conținutul de fitat al plantelor, inclusiv soia, pare să fie responsabil pentru unele dintre proprietățile anticancerigene ale alimentelor pe bază de legume. Acidul fitic este un antioxidant foarte încărcat, capabil de a capta radicalii hidroxil și de a chela ionii metalici, cum ar fi fierul prooxidant. Graf și Eaton33 au raportat că capacitatea de chelare a fierului a fitatului este mai importantă decât activitatea fibrelor în prevenirea alimentară a cancerului de colon. Vucenik și colab.34 au raportat efecte antitumorale ale acidului fitic atât in vitro, cât și pe modele animale.

FARMACOLOGIE

S-a demonstrat că constituenții din soia au efecte estrogenice,4 antiestrogenice,4 antivirale,35 anticancerigene,36-38 bacteriocide și antifungice39. Izoflavonele au demonstrat efecte modulante selective ale receptorilor de estrogen40, antimutagene,37 antioxidante,41,42 antiinflamatorii ușoare,43 antihipertensive,43 și antiproliferative.38,44.

Efecte hormonale la sugari

Formula de soia este o hrană pentru sugari făcută din proteine din soia și alte componente din soia; este hrănit la milioane de sugari din întreaga lume ca supliment sau înlocuitor pentru laptele uman sau laptele de vacă. Formula de soia s-a dovedit a fi comparabilă cu

formulele pe bază de lapte în susținerea creșterii și dezvoltării sugarilor.45 Potențialul ca efectele estrogenice să apară la sugarii hrăniți cu formulă de soia a ridicat posibilitatea unor considerații de siguranță pe termen lung.

În Statele Unite și Canada, aproximativ 25% dintre sugarii hrăniți cu lapte praf sunt hrăniți cu formule pe bază de soia.5 Intervalul conținutului total de izoflavone în formula de soia a fost raportat a fi de la 10 până la 47 mg/L.46,47 Genisteina este izoflavona predominantă găsită în formula de soia (aproximativ 58% până la 67%) și glicidină% (aproximativ 58% până la 67%) și glicidină% (da429%). (aproximativ 5% până la 8%).48 Sugarii hrăniți cu formulă de soia au, de asemenea, niveluri sanguine mai ridicate de genisteine și daidzeină în comparație cu alte populații, cu niveluri relativ ridicate în rândul sugarilor vegani și asiatici care consumă, de asemenea, o dietă tradițională bogată în alimente din soia.48 Datele din Statele Unite arată că concentrațiile de genisteine totală în probele de sânge de la sugarii hrăniți cu preparate au fost mai mari decât concentrația maximă disponibilă pentru alte sugari de genisteină. Nivelurile medii ale genisteinei totale în sânge la sugarii hrăniți cu formulă de soia au fost de aproximativ 160 de ori mai mari decât nivelurile medii ale genisteinei totale la adulții omnivori din Statele Unite și un model similar a fost observat pentru concentrațiile urinare de genisteină și daidzeină.49

Au fost raportate efecte adverse ale fitoestrogenilor asupra dezvoltării și capacității de reproducere a animalelor, faunei sălbatice și animalelor de experiment.50 Din punct de vedere istoric, au existat relativ puține studii asupra copiilor hrăniți cu formulă de soia, iar datele sunt insuficiente pentru a aprecia dacă hrănirea cu soia are consecințe negative asupra sănătății. Centrul de nutriție pentru copii din Arkansas efectuează un studiu longitudinal prospectiv care compară creșterea, dezvoltarea și sănătatea copiilor alăptați cu cele ale copiilor hrăniți cu formule pe bază de soia și lapte de la naștere până la vârsta de 6 ani. După primii 5 ani de studiu, s-a constatat că toți copiii cresc și se dezvoltă în limite normale; nu au existat indicii de efecte adverse la copiii hrăniți cu soia.45 În 2009, Programul Național de Toxicologie Centrul pentru Evaluarea Riscurilor pentru Reproducerea Umană a convocat un grup de experți pentru a evalua formula de soia. Acest grup a revizuit și a evaluat toate datele disponibile despre formula de soia și a concluzionat că există o îngrijorare minimă pentru efectele adverse asupra dezvoltării la sugarii hrăniți cu lapte praf cu soia.48

Milioane de asiatici au consumat cantități mari de alimente din soia de sute de ani fără niciun risc aparent pentru sănătate și aparent cu beneficii pentru sănătate. Studiile pe termen lung asupra copiilor hrăniți cu formulă de soia și concluziile grupului de experți din Programul Național de Toxicologie din 2009 sugerează în mod colectiv că formula de soia susține creșterea normală și nu este asociată cu niciun efect negativ asupra sănătății.45,48 Alegerile dietetice sănătoase în primele faze ale vieții influențează pozitiv sănătatea pe termen lung. Prin urmare, sunt necesare studii suplimentare pentru a afirma siguranța formulelor pe bază de soia și pentru a evalua potențialele efecte benefice ale consumului de fitoestrogeni sub formă de izoflavone din soia la începutul vieții.

Efecte hormonale la adulți

O mare parte din interesul pentru activitatea biologică a izoflavonelor se referă la asemănarea lor structurală cu estrogenii. În anii 1960 s-a descoperit că izoflavonele aveau o afinitate slabă de legare pentru receptorul de estrogen alfa. Ulterior s-a stabilit că izoflavonele aveau proprietăți mixte de agonist-antagonist al receptorului de estrogen și că izoflavonele se leagă în mod preferențial de receptorul de estrogen beta51, ceea ce i-a determinat pe unii cercetători să clasifice izoflavonele drept modulatori naturali selectivi ai receptorului de estrogen. estrogeni. Cu toate acestea, acest lucru poate fi compensat de niveluri circulante mai mari de izoflavone.52

După ingerare, glicozidele izoflavone sunt transformate de bacteriile intestinale din intestine în compuși cu greutăți moleculare și

structuri similare cu cele ale hormonilor steroizi (Figura 124-3). Modelul excreției de izoflavone și lignan în urină este similar cu cel observat la estrogenii endogeni.53 Efectele hormonale ale izoflavonelor au fost evaluate în mai multe studii clinice umane cu rezultate echivoce. În general, izoflavonele par să aibă un efect hormonal modest la femei, dar implicațiile clinice ale acestor modificări hormonale modeste rămân de stabilit.

Un studiu asupra femeilor aflate în premenopauză a constatat că 60 g de proteină din soia, care furnizează 45 mg de izoflavone zilnic, au dus la suprimarea creșterilor de la mijlocul ciclului de hormon foliculostimulant (FSH) și hormon luteinizant (LH). Cercetătorii au observat că un efect similar apare la femeile cărora li s-a administrat tamoxifen (Nolvadex). Nu au existat diferențe semnificative în nivelurile de estradiol între grupurile de soia și cele de control la mijlocul ciclului sau în timpul fazei luteale.54 Studiile au raportat, de asemenea, că izolatul de proteină din soia are un efect stimulator asupra țesutului mamar la femeile aflate în premenopauză, care se caracterizează prin creșterea secrețiilor mamare, hiperplazie a celulelor epiteliale și creșteri ale estradiolului seric.55 1287 de femei au comparat izoflavonele cu placebo timp de 6 luni până la 3 ani; nu a sugerat niciun efect general al izoflavonelor asupra densității sânilor la toate femeile combinate sau la femeile aflate în postmenopauză. A existat o creștere modestă a densității sânilor mamografice la femeile aflate în premenopauză, dar rămâne de stabilit dacă aceste efecte mici sunt relevante din punct de vedere clinic.56 Un studiu în care femeile în postmenopauză au primit suplimente de soia a constatat un mic efect estrogenic asupra citologiei vaginale. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio diferență între subiecții suplimentați cu soia și martorii în ceea ce privește nivelurile serice de FSH, LH, globulină care leagă hormonii sexuali (SHBG), estradiol endogen sau greutatea corporală.57

O revizuire sistematică și o meta-analiză a 47 de studii care au investigat efectele proteinei din soia sau ale izoflavonelor asupra concentrațiilor de hormoni circulanți la femeile aflate în pre și postmenopauză au concluzionat că produsele din soia bogate în izoflavone scad FSH și LH la femeile aflate în premenopauză și pot crește estradiolul la femeile aflate în postmenopauză. La femeile aflate în premenopauză, meta-analiza a demonstrat că consumul de izoflavone nu a afectat concentrațiile de estradiol, estronă sau SHBG, dar a redus FSH și LH cu aproximativ 20%. Ciclul menstrual a crescut cu 1,05 zile. La femeile aflate în postmenopauză, nu au existat efecte semnificative statistic asupra estradiolului, estronei,

SHBG, FSH sau LH. Cu toate acestea, a existat o mică creștere nesemnificativă a estradiolului.58

În general, datele actuale indică un efect slab al izoflavonelor asupra axei hipotalamo-hipofizo-gonadale la femei. Aceste date trebuie interpretate cu prudență, din cauza varietății mari de produse din soia cu conținut diferit de izoflavone utilizate în diferite studii. Relevanța clinică a acestor modificări hormonale modeste necesită confirmare prin cercetări suplimentare. Din punct de vedere istoric, consumul de produse din soia în culturile asiatice de la o vârstă foarte fragedă nu a avut efecte negative aparent legate de dezechilibrele hormonale.

Mecanisme de acțiune ale izoflavonelor din soia

Există multe mecanisme propuse pentru efectele terapeutice ale izoflavonelor. Acestea includ:

Legarea receptorilor de estrogeni59

Inhibarea proteinei tirozin kinazei60

Proprietăți antioxidante61

Interacțiunea cu receptorii activați de proliferatori de peroxizomi

(PPAR alfa și gamma)62

Inhibarea competitivă slabă a peroxidazei tiroidiene63

Mai multe alte mecanisme au fost, de asemenea, propuse, inclusiv modularea sintezei și metabolismului steroizilor,64 inducerea ruperii catenei de ADN care duce la apoptoză sau moartea celulelor,65 inhibarea angiogenezei,66 modularea SHBG,67 inhibarea formării trombinei și activarea trombocitelor,68 creșterea activității receptorului LDL69 și creșterea fluidității membranei.

P APLICAȚII CLINICE

Cancer

Consumul de alimente din soia poate contribui la scăderea incidenței anumitor tipuri de cancer, cum ar fi cancerul de sân și de prostată. Primele indicii că dietele cu soia ar putea oferi protecție împotriva cancerului au venit din studii epidemiologice în care oamenii din culturi asiatice care consumă o dietă bogată în alimente din soia au demonstrat rate mai scăzute ale mai multor tipuri de cancer. Messina et al71 au revizuit 21 de studii epidemiologice care au evaluat efectul dietelor cu soia asupra a 26 de locuri diferite de cancer. O evaluare a efectului produselor din soia nefermentate în aceste studii a constatat că 10 au arătat riscuri scăzute pentru cancerul rectal, stomacal, de sân, prostată, colon și plămâni, iar 15 nu au arătat niciun efect semnificativ. Doar unul, în care a fost evaluat coagul de fasole prăjit, a arătat un risc crescut de cancer esofagian. Pe de altă parte, efectele

produselor fermentate din soia - supa miso și pasta de soia - au fost mult mai puțin consistente. În 21 de studii care au evaluat produse din soia fermentată care implică 25 de locuri de cancer, a fost găsit un risc mai mare de cancer în 4, s-au obținut rezultate mixte în 4, nu s-au găsit efecte semnificative în 14 și un risc scăzut a fost găsit în 3. Riscul mai mare de cancer de la consumul de produse din soia fermentată par să implice în primul rând tractul gastrointestinal, cancerul stomacal, stomacul și cancerul color-intestinal.

Un studiu prospectiv bazat pe comunitate pe mai mult de 30.000 de adulți japonezi (35 de ani și peste) a fost efectuat pe o perioadă de 7 ani. Datele privind consumul de soia și izoflavone din chestionarele de frecvență alimentară au determinat că bărbații din cel mai înalt tertil al consumului de soia au avut un risc invers semnificativ de deces din cauza cancerului de stomac. Același lucru s-a observat la femei, deși asocierea inversă a avut o semnificație marginală. Aceste rezultate sugerează că consumul de soia poate reduce riscul de deces din cauza cancerului de stomac.72 O revizuire sistematică din 2010 a studiilor epidemiologice privind relația dintre consumul de soia și riscul de cancer colorectal a identificat o reducere cu 21% a riscului de cancer colorectal la femei, dar nu la bărbați,73 în timp ce o meta-analiză din 2009 a asocierii epidemiologice și investigarea riscului dintre studiile epidemiologice cancerele ginecologice legate de endocrin (endometrul și ovarian) au prezentat efecte protectoare.74

Studiile au arătat că, pe lângă consumul mai mare de alimente din soia, comunitățile asiatice au demonstrat niveluri mai ridicate de biomarkeri ai consumului de izoflavone. Adlercreutz și colab.75 au descoperit o excreție urinară mare a izoflavonelor de soia equol, daidzeină și O-desmetilangolensină atât la bărbați, cât și la femeile care trăiesc în Japonia rurală. Concentrațiile plasmatice medii ale izoflavonelor genisteine și daidzeină la bărbații japonezi au fost de 492,7 și, respectiv, 282,5 nmol/L; bărbații care consumau o dietă occidentală au avut 33,2 nmol/L pentru genisteina și 17,9 nmol/L pentru daidzeină.76 O întrebare fără răspuns legată de studiul izoflavonelor în tratamentul cancerului este dacă concentrația realizată prin consumul alimentar de produse din soia este suficientă pentru a influența creșterea tumorii. Studiile efectuate pe voluntari umani care consumau băuturi din soia, care au furnizat 42 mg genisteină și 27 mg daidzeină zilnic, au dus la concentrații în sângele periferic de 0,5 până la 1,0 mM4, concentrații mult mai mici decât cele necesare pentru a inhiba creșterea celulelor canceroase cultivate. care apar în intervalul de la 1 la 2 mM. Această descoperire sugerează un rol pentru izoflavone în chimioprevenție, mai degrabă decât ca agenți chimioterapeutici.

Cancer mamar

Rata cancerului de sân în rândul femeilor chineze și a altor femei asiatice este de o treime până la jumătate din cea a femeilor caucaziene, iar dovezile sugerează că această variație se datorează mai degrabă diferențelor de mediu decât genetice.78 Studiile clinice, epidemiologice, in vitro și pe animale indică eficacitatea izoflavonelor în prevenirea cancerului de sân. Cel mai mare dintre studiile controlate de caz, un studiu prospectiv pe peste 35.000 de femei chineze din Singapore, a demonstrat că riscul de cancer de sân a fost redus semnificativ în rândul femeilor cu aport mare de soia în comparație cu femeile cu un

aport mai mic de soia. Studiul a constatat o reducere semnificativă cu 18% a riscului de cancer de sân în asociere cu aportul mediu de izoflavone de mai sus. Asocierea a fost mai evidentă la femeile aflate în postmenopauză, dar acest lucru se poate datora relativ puținelor femei aflate în premenopauză incluse în studiu. Autorii au concluzionat că aceste descoperiri prospective sugerează că aproximativ 10 mg de izoflavone pe zi, obținute într-o porție standard de hrană din soia, pot avea efecte benefice de durată împotriva dezvoltării cancerului de sân.79 Un alt studiu epidemiologic a arătat că un consum mai mare de soia în timpul adolescenței este asociat cu un risc mai scăzut de cancer de sân la vârsta adultă. În timpul adolescenței, țesutul mamar este cel mai sensibil la stimulii din mediu, iar expunerea la izoflavone de soia în această etapă de viață poate avea un efect asupra riscului ulterior de a dezvolta cancer de sân. Studiul Shanghai Breast Cancer Study a analizat 1459 de cazuri de cancer de sân și 1556 martori potrivite în funcție de vârstă. Consumul de alimente din soia la adolescenți a fost invers asociat cu riscul de a dezvolta cancer de sân într-o manieră dependentă de doză atât pentru femeile aflate în pre- și postmenopauză.80

Mai multe alte studii controlate de caz au investigat asocierea dintre consumul de soia și riscul de cancer de sân. Dintre acestea, mai multe au fost efectuate la populațiile occidentale cu un aport foarte scăzut de soia (în medie 1 până la 2 mg/zi) și nu au fost considerate relevante.81 Unele studii efectuate la populații cu aport moderat până la mare de soia au demonstrat, de asemenea, o asociere inversă între consumul de soia și riscul de cancer de sân,82 în timp ce altele nu au demonstrat nicio relație83,84. efecte mai puternice rezultate din expuneri la vârste mai fragede.80 În general, există un argument puternic pentru efectele inhibitoare de cancer ale soiei asupra cancerului de sân, care sunt susținute de plauzibilitatea biologică; este susținut de dovezi animale și in vitro, precum și de rezultate convingătoare din mai multe studii epidemiologice care demonstrează o relație inversă între consumul de soia și incidența cancerului de sân.

Cancer de prostată

Incidența cancerului de prostată este mai mică în Japonia decât în țările occidentale. Cu toate acestea, atunci când bărbații japonezi imigrează în regiunile în care se consumă o dietă occidentală, ratele cancerului de prostată sunt de șase ori mai mari decât cele în rândul japonezilor nativi.85 Factorii de mediu precum dieta au fost implicați în dezvoltarea cancerului de prostată. Izoflavonele din plasma bărbaților japonezi au fost de 7 până la 110 ori mai mari decât la bărbații finlandezi, genisteina prezentă în cele mai mari concentrații.86 În mod similar, nivelurile plasmatice scăzute de izoflavone au fost observate la bărbații din alte regiuni occidentale.76

Dovezile epidemiologice indică beneficiile constituenților din soia în prevenirea cancerului de prostată.85,87,88 De exemplu, un studiu de caz controlat al bărbaților japonezi a examinat asocierile dintre factorii nutriționali și alți stil de viață și prevalența cancerului de prostată. În acest studiu pe 200 de bărbați și 200 de martori potrivite în funcție de vârstă din trei zone geografice ale Japoniei, IMC, activitatea fizică, ocupația, antecedentele familiale de cancer de prostată și istoricul medical nu au fost asociate cu riscul de cancer de prostată. Aportul de izoflavone și agliconi, genisteina și daidzeina au fost asociate semnificativ cu risc

scăzut.85 În alte studii experimentale, proteinele din soia sau izoflavonele au arătat efecte anticancerigene asupra biomarkerilor dezvoltării și progresiei cancerului în liniile celulare89,90 și la pacienții cu cancer de prostată91-93. antigenul specific prostatic liber la bărbații sănătoși.94 În general, dovezile sugerează că consumul de alimente din soia și izoflavonele asociate poate afecta nivelurile de antigen specific de prostată la pacienții cu cancer și la bărbații cu risc ridicat, dar nu și la bărbații sănătoși. Sunt necesare studii suplimentare pentru a elucida în continuare relația dintre aportul de izoflavone și prevenirea dezvoltării sau progresiei cancerului de prostată.

Boli Cardiovasculare

A existat un mare interes în jurul proteinei din soia și al izoflavonelor și al rolului lor potențial în reducerea factorilor de risc asociați cu bolile cardiovasculare. Majoritatea acestui interes se concentrează pe mențiunea de sănătate aprobată de FDA în 1999 pentru alimentele din soia și bolile coronariene.18 Această afirmație sa bazat pe date care arată efectele de scădere a colesterolului ale proteinei din soia, nu ale izoflavonelor. Au apărut date contradictorii de la declarația de sănătate aprobată de FDA pentru proteina din soia, iar FDA și-a anunțat intenția de a reevalua dovezile în sprijinul mențiunii de sănătate. Asociația Americană a Inimii (AHA) a recunoscut că alimentele din soia sunt benefice pentru sănătatea cardiovasculară și sănătatea generală datorită conținutului lor ridicat de grăsimi polinesaturate, fibre, vitamine și minerale și a conținutului scăzut de grăsimi saturate, dar a concluzionat că efectele directe de scădere a colesterolului ale proteinei din soia au fost relativ puțin semnificative.2. proteine care sunt mai mari în grăsimi saturate și comune în dietele occidentale.

Studiile epidemiologice au arătat că un aport mai mare de alimente din soia este invers asociat cu evenimentele coronariene, cum ar fi infarctul miocardic nefatal95,96 și mortalitatea prin boli de inimă.97 Studiile pe animale au demonstrat, de asemenea, efectele cardioprotectoare ale soiei. La maimuțe, dietele cu proteine din soia în comparație cu dietele cu cazeină au dus la îmbunătățiri semnificative ale profilurilor lipidice și ale sensibilității la insulină și o scădere a peroxidării lipidelor arteriale.98 Până în prezent, totuși, studiile pe oameni nu au confirmat aceste constatări. Este posibil ca beneficiile cardiovasculare ale soiei să nu se limiteze la reducerea creșterii colesterolului LDL. Soia a fost investigată pentru impactul său asupra altor factori de risc pentru boli cardiovasculare, cu rezultate mixte. Alte beneficii cardiovasculare posibile ale soiei pot include capacitatea sa de a crește modest lipoproteinele de înaltă densitate (HDL) și de a reduce trigliceridele,2,99 îmbunătățește funcția endotelială,100,101 și provoacă efecte antihipertensive ușoare, care sunt discutate mai jos.

Efecte de scădere a lipidelor

În 1995, Anderson și colab. au publicat o mare meta-analiză a 38 de studii controlate care compară dietele cu soia și proteinele animale, care au constatat o scădere semnificativă statistic cu 12,9% a lipidelor serice în grupul cu soia. Aceste modificări au fost cele mai semnificative la subiecții cu hipercolesterolemie.102 Aporturile de energie, grăsimi totale,

grăsimi saturate și colesterol au fost similare în cele două grupuri. După această meta-analiză, au apărut câteva studii suplimentare bine controlate asupra efectului de scădere a LDL al proteinei din soia. Meta-analizele care au inclus date mai noi arată un efect consistent de scădere a LDL al proteinei din soia; cu toate acestea, amploarea reducerii este mai modestă, cu o medie de 3%.2,99 Consiliul consultativ științific AHA a concluzionat că efectul de scădere a colesterolului al proteinei din soia este foarte mic în raport cu cantitatea mare de aport de proteine din soia necesară pentru a obține acest efect, care este în medie de 50 de grame zilnic. Aceasta este aproximativ jumătate din aportul zilnic total de proteine pentru un adult. Mai multe studii au testat separat efectele proteinei din soia și ale izoflavonelor, iar o meta-analiză a datelor existente nu susține un rol semnificativ al izoflavonelor în efectele de scădere a colesterolului ale proteinei din soia.103

Efecte hipotensive

Soia alimentară poate avea efecte modeste asupra tensiunii arteriale (TA). Mai multe studii au evaluat efectul unei varietăți de preparate de izoflavone asupra TA. Un studiu randomizat dublu-orb pe 40 de bărbați și femei cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată a examinat efectul consumului de lapte de soia (conținutul de izoflavone necunoscut) asupra hipertensiunii. Trei luni de consum de lapte de soia au dus la scăderi modeste ale valorilor diastolice, sistolice și medii ale TA în comparație cu aceleași valori la acei subiecți care au consumat lapte de vacă (placebo). Măsurătorile genisteinei urinare au arătat o asociere semnificativă cu scăderea tensiunii arteriale, ceea ce sugerează un efect hipotensiv al izoflavonelor.104 Într-un alt studiu, 213 subiecți sănătoși (108 bărbați și 105 femei în postmenopauză) cu vârsta cuprinsă între 50 și 75 de ani au primit fie izolat de proteină din soia (40 g proteină din soia, 118 mg izoflavon pentru 3 luni, fie 3 luni placebo). S-a observat o scădere semnificativă statistic a TA în grupul cu proteine din soia.105 Cu toate acestea, câteva alte studii au demonstrat rezultate mai puțin semnificative clinic. În alte cinci studii, scăderile TA au fost nesemnificative, cu o reducere medie ponderată de numai 1 mm Hg a presiunii sistolice.2 În 2005, Agenția pentru Cercetare și Calitate în Sănătate a efectuat o evaluare atentă a 22 de studii și a concluzionat că nici proteina din soia, nici izoflavonele nu au avut un efect hipotensiv,106 și această concluzie a fost raportată, cu toate acestea, un efect mai specific al metaanei2. diferitele preparate din soia pe BP cu rezultate variate. Izolatul de proteină din soia a redus semnificativ TA diastolică (cu 1,99 mm Hg), deși efectul asupra TA sistolice nu a fost semnificativ. Alimentele din soia sau suplimentele cu izoflavone nu au arătat o reducere semnificativă a TA sistolică sau diastolică, dar reducerea atât a TA sistolice cât și a TA diastolică a alimentelor din soia a fost aproape semnificativă. Datele pentru extractele de izoflavone sugerează o reducere a TA sistolică care a fost aproape semnificativă, dar nu a arătat niciun efect asupra TA diastolică.107 Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege mai bine relația dintre soia și TA, în special lucrările care se concentrează pe compararea efectelor diferitelor preparate din soia.

Alți factori de risc cardiovascular

Dovezi limitate sugerează că proteina din soia crește modest HDL2,99 și scade nivelul trigliceridelor serice,99 dar o analiză cuprinzătoare a concluzionat că efectul a fost minim până la zero.2 Mai multe studii clinice au evaluat efectele diferitelor preparate din soia asupra funcției endoteliale și au dat rezultate mixte. În general, dovezile sugerează o posibilă îmbunătățire a funcției endoteliale odată cu consumul de produse din soia,106 cu unele dovezi care sugerează că îmbunătățirile pot fi mai proeminente la pacienții cu funcția endotelială inițial afectată108 și niveluri mai mari de izoflavone serice.109.

Menopauza

Izoflavonele sunt clasificate drept fitoestrogeni, ceea ce a condus la multe speculații cu privire la capacitatea lor de a acționa ca o alternativă naturală la terapia hormonală la femeile aflate în postmenopauză. Datele observaționale indică faptul că femeile japoneze, care consumă de 50 până la 100 de ori mai multe cantități de izoflavone decât femeile care consumă diete occidentale, au o incidență de aproape zece ori mai mică a simptomelor vasomotorii, cum ar fi bufeurile.110 Au fost efectuate peste 50 de studii pe diferite preparate din soia și izoflavone (inclusiv cele derivate din surse non-soia de a reduce simptomele primare de menopauză). Multe dintre aceste studii demonstrează capacitatea izoflavonelor de a reduce severitatea și frecvența bufeurilor la femeile aflate în postmenopauză, în timp ce altele nu o fac. Evaluările sistematice ale datelor existente au concluzionat că izoflavonele sunt eficiente111-113, în timp ce alte recenzii au concluzionat că nu sunt mai bune decât placebo.114,115 Recenziile care nu au reușit să arate un efect al izoflavonelor asupra bufeurilor nu au luat în considerare potențialul tipului de preparat din soia și conținutul relativ de izoflavone de a influența rezultatele. Evaluările critice ale studiilor care au folosit intervenții cu conținut de izoflavone bine caracterizat au ajuns la concluzia că consumul de genisteine, mai degrabă decât izoflavonele totale, este responsabil pentru reducerea bufeurilor de menopauză și că 15 mg de genisteină sunt necesare minim pentru a obține beneficii.113

Rezultatele contradictorii ale unui număr mare de studii clinice care au investigat potențiala influență a izoflavonelor asupra bufeurilor menopauzei fac dificilă tragerea de concluzii ferme. Eterogenitatea rezultatelor studiului poate fi legată de frecvența inițială a bufeurilor111,116, metabolismul variabil individual al izoflavonelor și conținutul de genisteine al intervenției.117 În general, se pare că consumul zilnic de doar 30 mg izoflavone (conținând cel puțin 15 mg genisteină), în suplimente de proteine din soia sau sub formă de bufeuri, poate reduce cu cât o cantitate de 50%. O reducere cu 50% a bufeurilor reprezintă un efect placebo de 30% și un beneficiu de 20% al izoflavonelor față de placebo, ceea ce are ca rezultat îmbunătățiri relevante clinic ale calității vieții. Eficacitatea crește odată cu creșterea dozei, până la 100 mg izoflavonă zilnic; beneficiul este cel mai mare la femeile cu cel mai mare număr de bufeuri inițiale și atunci când izoflavonele sunt consumate în doze divizate pe parcursul zilei.112 Luând în considerare rapoartele care sugerează că terapia de substituție hormonală poate fi asociată cu efecte secundare negative, profesioniștii din domeniul sănătății sunt îndreptățiți să recomande 50 până la 100 mg izoflavone (cu un minim de 15 mg pentru ameliorarea bufeurilor de genisteină a

menopauzei). Eficacitatea tratamentului poate fi determinată individual, iar beneficiile ar trebui să fie evidente în decurs de 4 săptămâni.118

Osteoporoza

Un număr mare de cercetări a investigat impactul izoflavonelor asupra diferiților markeri ai sănătății osoase, inclusiv densitatea minerală osoasă (DMO) și markerii formării și resorbției osoase. O meta-analiză a studiilor randomizate controlate a concluzionat că există dovezi care demonstrează că intervenția cu izoflavone atenuează pierderea osoasă a coloanei vertebrale și scade markerii resorbției osoase în timp ce crește markerii formării osoase la femeile aflate la menopauză.119 Rezultate similare au fost demonstrate la femeile aflate în postmenopauză.120,121. că izoflavonele sunt constituenții responsabili pentru efectele benefice și că proteina din soia poate anula îmbunătățirea markerilor relevanți.5

O meta-analiză din 2010 efectuată pentru a explora efectul ingerării extractelor de izoflavone de soia asupra DMO la femeile aflate la menopauză a inclus 11, 7, 5 și 5 studii controlate randomizate pentru estimarea efectelor asupra coloanei vertebrale, colului femural, șoldului total și, respectiv, DMO trohanter. Analiza a inclus date de la 1240 de femei aflate la menopauză și a arătat că un aport mediu de 82 mg (47 până la 150 mg) izoflavone timp de 6 până la 12 luni a crescut semnificativ DMO coloanei vertebrale cu 22,25 mg/cm2 (2,38%) în comparație cu martorii. Efectele variate între toate studiile par să fie dependente de durata intervenției, regiunea de participare (asiatică versus occidentală) și DMO inițială. Nu s-au găsit efecte semnificative pentru zonele șoldului. În general, datele sugerează un rol pozitiv pentru izoflavone în prevenirea pierderii osoase, dar sunt necesare mai multe studii pe oameni pentru a aborda factorii care afectează amploarea acestui efect și pentru a determina de ce rezultatele au fost în general mai favorabile la nivelul coloanei vertebrale și nu la șold.122

Funcția cognitivă

Studiile epidemiologice au asociat scăderea dimensiunii creierului și a memoriei cu consumul de tofu.123,124 Pe de altă parte, studiile epidemiologice indică, de asemenea, rate mai scăzute de demență la populațiile asiatice.125.

Studiile umane care investighează efectul izoflavonelor asupra funcției cognitive au raportat efecte benefice.126 Administrarea pe termen lung de soia sau izoflavone izolate pentru sprijinirea menopauzei s-a dovedit, de asemenea, că îmbunătățește învățarea, gândirea logică și capacitatea de planificare la femeile în postmenopauză. flexibilitate mentală la bărbați și femei.130 Deși asocierea dintre consumul de tofu și dimensiunea redusă a creierului la bărbați ridică întrebări interesante, studiile clinice sugerează că alimentele din soia și constituenții lor pot îmbunătăți funcția cognitivă și nu s-a dovedit a fi dăunătoare funcției sistemului nervos central.

Considerații de siguranță

Proprietățile de tip estrogen ale izoflavonelor propuse a fi responsabile pentru mai multe beneficii pentru sănătate au ridicat, de asemenea, întrebări cu privire la potențiale efecte adverse asupra sănătății în anumite etape ale vieții. Preocuparea principală este riscul potențial de expunere la izoflavone la pacientele cu cancer de sân sensibile la estrogen și la femeile cu risc crescut de a dezvolta boala. Studiile in vitro și pe animale au arătat efecte de stimulare a creșterii ale genisteinei asupra tumorilor mamare.131 Cu toate acestea, există multe limitări pentru a trage concluzii din aceste modele experimentale.132 Cercetarea umană disponibilă, incluzând atât dovezi clinice, cât și epidemiologice, susțin siguranța. De fapt, un studiu epidemiologic amplu realizat în China a arătat că, în rândul femeilor cu cancer de sân, consumul de alimente din soia a fost asociat în mod semnificativ cu riscul scăzut de recidivă și deces. Acest studiu de cohortă bazat pe populație, pe 5033 de pacienți cu cancer de sân, urmăriți timp de peste 3,9 ani, a arătat că femeile din a patra quartila de consum de soia au prezentat un risc redus de recidivă tumorală și o mortalitate totală mai scăzută.133 Studiile epidemiologice anterioare au demonstrat rezultate similare134,135 și clinicienii cu experiență în nutriție, împreună cu experimentele epidemiologice și in vitro, au concluzionat că experimentele epidemiologice ușoare și in vitro. Din experiența clinică, izoflavonele pot fi considerate compuși siguri, iar consumul lor ca alimente integrale din soia este sigur pentru pacienții cu cancer de sân.132,136 Sunt necesare date suplimentare privind impactul consumului de alimente din soia și izoflavone asupra prognosticului cancerului de sân înainte ca acești nutrienți să fie recomandați în tratamentul cancerului de sân.

La fel ca sânul, endometrul este un țesut dependent de hormoni care are receptori de estrogeni. Se știe că terapia cu numai estrogeni crește riscul de cancer endometrial.137 Datele cumulate care oferă dovezi legate de aportul de izoflavone pe markerii de risc pentru cancerul endometrial nu au demonstrat modificări semnificative clinic în histologia endometrului, care să susțină ipoteza riscului asociat cu aportul de izoflavone.74,115.

Izoflavonele acționează ca inhibitori competitivi slabi ai peroxidazei tiroidiene, care transformă triiodotironina (T3) în tiroxină (T4).138 Acest mecanism a condus la îngrijorarea că consumul de izoflavone poate exacerba disfuncția tiroidiană la subiecții cu boală hipotiroidiană subclinica. Toți polifenolii din fructe și legume sunt inhibitori ai peroxidazei tiroidiene, mulți cu o inhibiție mai puternică decât izoflavonele din soia.139 Este posibil ca la persoanele cu un aport foarte scăzut de iod, reducerile induse de polifenoli ale peroxidazei tiroidiene ar putea duce la o producție scăzută de hormoni tiroidieni; cu toate acestea, încercările de a demonstra deficiența tiroidiană la consumatorii de soia sau izoflavone au eșuat. O analiză cuprinzătoare a concluzionat, pe baza a 14 studii clinice, că la persoanele eutiroidiene care consumă suficient iod, nu există dovezi că expunerea la izoflavone afectează funcția tiroidiană.140 Persoanele cu deficit de iod ar trebui sfătuite să consume cantitatea recomandată de iod și să nu evite polifenolii din fructe și legume, cum ar fi izoflavonele.

p INTERACȚII MEDICAMENTE-NUTRIENTE

Suplimentarea alimentară cu proteine din soia concomitent cu terapia orală cu levotiroxină pare să scadă absorbția levotiroxinei.141 Acest efect poate fi atenuat prin dozare separată.

Într-un model de cancer de sân postmenopauză cu receptori de estrogeni pozitiv, s-a dovedit că dozele mai mici de genisteina inhibă efectele terapeutice ale terapiei cu tamoxifen.142 Un studiu pe animale a demonstrat că suprimarea tamoxifenului a creșterii tumorii mamare la șoarecii atimici ovariectomizați a fost anulată prin administrarea a 1000 ppm femei sub menopauză. Terapia cu tamoxifen pentru cancerul de sân sensibil la estrogen ar trebui să fie precaută în consumul de genisteine alimentară. În schimb, alte studii in vitro au arătat că genisteina izolată, precum și un concentrat de soia bogat în izoflavone, inhibă în mod semnificativ creșterea tumorii și îmbunătățește, mai degrabă decât inhibă, eficacitatea tamoxifenului. de tamoxifen.133 În ciuda dovezilor contradictorii, totalitatea datelor sugerează că izoflavonele pot avea un efect sinergic sau aditiv cu cel al tamoxifenului la pacientele cu cancer de sân. Cu toate acestea, până când vor fi disponibile mai multe date clinice, pacienții trebuie avertizați că un aport moderat de alimente din soia este sigur și potențial benefic, în timp ce utilizarea terapeutică a izoflavonelor izolate nu este recomandată femeilor tratate pentru cancer de sân cu tamoxifen.

p CONCLUZIE

Cercetările indică faptul că soia și constituenții ei individuali au mai multe beneficii potențiale pentru sănătate. Izoflavonele primare - gensteina și daidzeina - precum și metaboliții lor exercită o gamă largă de efecte care pot oferi protecție împotriva cancerului, bolilor cardiovasculare și osteoporozei. Soia și constituenții săi par să aibă, de asemenea, aplicații terapeutice în menopauză. Dacă soia are un efect negativ sau pozitiv asupra funcției cognitive rămâne de elucidat. Rezultatele studiilor controlate la om privind beneficiile potențiale pentru sănătate ale soiei și ale constituenților săi – cum ar fi reducerea factorilor de risc asociați cu bolile de inimă, prevenirea pierderii osoase în postmenopauză, reducerea riscului de apariție a anumitor tipuri de cancer și ameliorarea bufeurilor la menopauză – rămân promițătoare, dar neconcludente. Diferențele interindividuale în răspunsul la consumul de izoflavone și diferențele în compoziția chimică a produselor din soia au contribuit la inconsecvențe în aceste rezultate. Cercetările viitoare care iau în considerare aceste variabile vor genera o înțelegere mai specifică a efectelor asupra sănătății ale consumului de alimente din soia și izoflavone.

Constituenții din soia, în special izoflavonele, au ridicat anumite întrebări legate de siguranță datorită efectelor lor fitoestrogeni. Deoarece în unele cazuri acţionează ca agoniști de estrogen, iar în altele ca antagoniști, utilizarea acestor izoflavone la pacienţii cu cancere sensibile la hormoni rămâne deschisă dezbaterii. Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina dacă utilizarea izoflavonei în aceste situații este dăunătoare sau benefică. Datele și analizele au atenuat preocupările teoretice conform cărora izoflavonele pot inhiba funcția tiroidiană sau pot acționa ca perturbatori endocrini la copiii care consumă formulă pentru sugari pe bază de soia.

REFERINȚE

Messina M. O scurtă prezentare istorică a ultimelor două decenii de cercetare a soiei și a izoflavonelor. J Nutr. 2010;140:1350S-1354S.

Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, et al. Proteine din soia, izoflavone și sănătate cardiovasculară: un aviz științific al Asociației Americane a Inimii pentru profesioniștii din cadrul Comitetului de nutriție. Circulaţie.

2006;113:1034-1044.

Klein MA, Nahin RL, Messina MJ, et al. Îndrumări de la un atelier NIH privind proiectarea, implementarea și raportarea studiilor clinice ale intervențiilor din soia. J Nutr. 2010;140:1192S-1204S.

Barnes S. Biochimia, chimia și fiziologia izoflavonelor din boabele de soia și produsele alimentare ale acestora. Limfat Res Biol. 2010;8:89-98.

Xiao CW. Efectele proteinei din soia și ale izoflavonelor asupra sănătății la oameni. J Nutr. 2008;138:1244S-1249S.

Xu X, Harris KS, Wang HJ și colab. Biodisponibilitatea izoflavonelor din soia depinde de microflora intestinală la femei. J Nutr. 1995;125:2307-2315.

Setchell KD, Brown NM, Desai P, et al. Biodisponibilitatea izoflavonelor pure la oamenii sănătoși și analiza suplimentelor comerciale de izoflavone de soia.

J Nutr. 2001;131:1362S-1375S.

Setchell KD, Clerici C. Equol: istorie, chimie și formare. J Nutr. 2010;140:1355S-1362S.

Kano M, Takayanagi T, Harada K, et al. Biodisponibilitatea izoflavonelor după ingestia de băuturi din soia la adulții sănătoși. J Nutr. 2006;136:2291-2296.

Hutchins AM, Slavin JL, Lampe JW. Fitoestrogenul izoflavonoid urinar și excreția de lignan după consumul de produse din soia fermentate şi nefermentate. J Am Dieta Asoc. 1995;95:545-551.

Izumi T, Piskula MK, Osawa S, et al. Agliconii de izoflavone din soia sunt absorbiți mai repede și în cantități mai mari decât glucozidele lor la om. J Nutr. 2000;130:1695-1699.

Tsangalis D, Wilcox G, Shah NP și colab. Biodisponibilitatea izoflavonilor fitoestrogeni la femeile aflate în postmenopauză care consumă lapte de soia fermentat cu bifidobacterii probiotice. Br J Nutr. 2005;93:867-877.

Zubik L, Meydani M. Biodisponibilitatea izoflavonelor din soia din formele de aglicon și glucozide la femeile americane. Am J Clin Nutr. 2003;77:1459-1465.

Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, et al. Aportul de soia legat de simptomele menopauzei, lipidele serice și densitatea minerală osoasă la femeile japoneze aflate în postmenopauză. Obstet Gynecol. 2001;97:109-115.

Wakai K, Egami I, Kato K și colab. Aportul alimentar și sursele de izoflavone în rândul japonezilor. Nutr Cancer. 1999;33:139-145.

Setchell KD, Zimmer-Nechemias L, Cai J, et al. Expunerea sugarilor la fitoestrogeni din formula pentru sugari pe bază de soia. Lancet. 1997;350:23-27.

Chun OK, Chung SJ, Song WO. Aportul alimentar estimat de flavonoide și sursele alimentare majore ale adulților din SUA. J Nutr. 2007;137:1244-1252.

21 CFR Partea 101. Etichetarea alimentelor: mențiuni de sănătate; Proteinele din soia și bolile coronariene. Registrul Federal. 1999;64:57699-57733.

Reinli K, Block G. Conținutul de fitoestrogeni al alimentelor: un compendiu de valori ale literaturii. Nutr Cancer. 1996;26:123-148.

Horn-Ross PL, Barnes S, Lee M, et al. Evaluarea expunerii la fitoestrogeni în studii epidemiologice: dezvoltarea unei baze de date (Statele Unite). Cancerul cauzează controlul. 2000;11:289-298.

Kang J, Badger TM, Ronis MJ, et al. Fitochimicale non-izoflavone din soia și efectele lor asupra sănătății. J Agric Food Chim. 2010;58:8119-8133.

Kennedy AR. Inhibitorul Bowman-Birk din boabe de soia ca agent anticancerigen. Am J Clin Nutr. 1998;68:1406S-1412S.

Yavelow J, Finlay TH, Kennedy AR, et al. Inhibitor de protează de soia Bowman-Birk ca anticancerigen. Cancer Res. 1983;43:S2454-S2459.

Hsieh CC, Hernandez-Ledesma B, Jeong HJ și colab. Roluri complementare în prevenirea cancerului: inhibitorul de protează face biodisponibilă peptida de prevenire a cancerului lunasin. PLos One. 2010;5:e8890.

Adlercreutz H, Mazur W. Fito-estrogeni și boli occidentale. Ann Med.

1997;29:95-120.

Knight DC, Eden JA. O revizuire a efectelor clinice ale fitoestrogenilor. Obstet Gynecol. 1996;87:897-904.

Harbone JB, Baxter H, eds. Dicționar fitochimic. Basingstoke, Anglia: Burgess Science Press; 1995.

Power KA, Thompson LU. Poate combinația dintre semințele de in și lignanii săi cu soia și izoflavonele sale să reducă efectul de stimulare a creșterii al soiei și al izoflavonelor sale asupra cancerului de sân stabilit? Mol Nutr Food Res. 2007;51:845-856.

21 CFR Partea 101. Etichetarea alimentelor: mențiuni de sănătate; Registrul federal al sterolului/stanolului vegetal și al bolilor coronariene. 2000;65:54685-54739.

Elias R, De Meo M, Vidal-Ollivier E, et al. Activitatea antimutagenă a unor saponine izolate din Calendula officinalis L., C. arvensis L. și Hedera helix L. Mutagenesis. 1990;5:327-331.

Cohn JS, Kamili A, Wat E, et al. Reducerea absorbției intestinale a colesterolului de către diverse componente ale alimentelor: mecanisme și implicații. Aterosclero Suppl. 2010;11:45-48.

Oakenfull D. Proteine din soia, saponine și colesterol plasmatic. J Nutr. 2001;131:2971-2972.

Graf E, Eaton JW. Suprimarea alimentară a cancerului de colon: fibre sau fitat? Cancer. 1985;56:717-718.

Vucenik I, Tomazic VJ, Fabian D, et al. Activitatea antitumorală a acidului fitic (inozitol hexafosfat) în fibrosarcomul murin transplantat și metastatic, un studiu pilot. Cancer Lett. 1992;65:9-13.

MacRae WD, Hudson JB, Towers GH. Acțiunea antivirală a lignanilor. Planta Med. 1989;55:531-535.

Hirano T, Fukuoka K, Oka K și colab. Activitatea antiproliferativă a derivaților de lignan de mamifere împotriva liniei celulare de carcinom mamar uman, ZR-75-1. Cancer Invest. 1990;8:595-602.

Hartman PE, Shankel DM. Antimutagene și anticancerigene: un studiu al moleculelor interceptoare presupuse. Environ Mol Mutagen. 1990;15:145-182.

Hirano T, Gotoh M, Oka K. Flavonoidele și lignanii naturali sunt agenți citostatici puternici împotriva celulelor leucemice umane HL-60. Life Sci. 1994;55:1061-1069.

Naim M, Gestetner B, Zilkah S, et al. Izoflavone din soia: caracterizare, determinare și activitate antifungică. J Agric Food Chim. 1974;22:806-810.

Brzezinski A, Debi A. Fitoestrogeni: modulatorii „naturali” selectivi ai receptorilor de estrogen? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999;85:47-51.

Jha HC, von Recklinghausen G, Zilliken F. Inhibarea in vitro a peroxidării lipidelor microzomale de către izoflavonoide. Biochem Pharmacol. 1985;34:1367-1369.

Wei H, Wei L, Frenkel K și colab. Inhibarea formării de peroxid de hidrogen indusă de promotorul tumoral in vitro și in vivo de către genisteina. Nutr Cancer. 1993;20:1-12.

Wu ES, Loch 3rd JT, Toder BH, și colab. Sinteza, activitățile biologice și analiza conformațională a derivaților de izoflavone și a compușilor înrudiți.

J Med Chem. 1992;18:3519-3525.

Hirano T, Oka K, Akiba M. Efectele antiproliferative ale flavonoidelor sintetice și naturale asupra celulelor tumorale ale liniei celulare de carcinom mamar uman, ZR-75-1. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1989;64:69-78.

Badger TM, Gilchrist JM, Pivik și colab. Implicațiile pentru sănătate ale formulei pentru sugari din soia. Am J Clin Nutr. 2009;89:1668S-1672S.

Setchell KD, Brown NM, Desai P, et al. Biodisponibilitatea izoflavonelor pure la oamenii sănătoși și analiza suplimentelor comerciale de izoflavone de soia. J Nutr. 1998;131:1362S-1375S.

Genovese MI, Lajolo FM. Izoflavonele din alimentele pe bază de soia consumate în Brazilia: niveluri, distribuție și aport estimat. J Agric Food Chim. 2002;50: 5987-5993.

Proiect de rezumat al NTP privind formula pentru sugari din soia. Programul național de toxicologie: disponibil la http://cerhr.niehs.nih.gov/evals/genistein-soy/SoyFormulaUpdt/DraftNTP-BriefSoyFormula16Mar2010_508.pdf.

Cao YA, Calafat AM, Doerge, et al. Izoflavone în urină, salivă și sânge la sugari: date dintr-un studiu pilot privind activitatea estrogenică a formulei de soia. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2009;19:223-234.

Sheehan DM. Conținutul de izoflavone din laptele matern și formulele din soia: beneficii și riscuri. Clin Chem. 1997;43:850.

Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B,

et al. Interacțiunea substanțelor chimice estrogenice și a fitoestrogenilor cu receptorul de estrogen beta. Endocrinologie. 1998;139:4252-4263.

Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K și colab. Comparația specificității de legare a ligandului și distribuția tisulară de transcriere a receptorilor de estrogen alfa și beta. Endocrinologie. 1997;138:863-870.

Adlercreutz H, van der Wildt J, Kinzel J, și colab. Lignan și conjugați izoflavonoizi în urina umană. J Steroid Biochem Mol Biol. 1995;52:97-103.

Cassidy A, Bingham S, Setchell KD. Efectele biologice ale unei diete cu proteine din soia bogate în izoflavone asupra ciclului menstrual al femeilor aflate în premenopauză. Am J Clin Nutr. 1994;60:333-340.

Petrakis NL, Barnes S, King EB, et al. Influența stimulatoare a izolatului de proteine din soia asupra secreției mamare la femeile aflate în pre și postmenopauză. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 1996;5:785-794.

Hooper L, Madhavan G, Tice JA, et al. Efectele izoflavonelor asupra densității sânilor la femeile în pre- și post-menopauză: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Actualizare Hum Reprod. 2010;16:745-760.

Baird DD, Umbach DM, Lansdell L și colab. Studiu de intervenție alimentară pentru a evalua estrogenitatea soiei dietetice în rândul femeilor aflate în postmenopauză. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80:1685-1690.

Hooper L, Ryder JJ, Kurzer MS și colab. Efectele proteinei din soia și ale izoflavonelor asupra concentrațiilor de hormoni circulanți la femeile în pre- și post-menopauză: o revizuire sistematică și meta-analiză. Actualizare Hum Reprod. 2009;15:423-440.

Reiter E, Beck V, Medjakovic S, et al. Izoflavonele sunt compuși siguri pentru aplicații terapeutice: evaluarea datelor in vitro. Ginecol Endocrinol. 2009;25:554-580.

Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, et al. Genisteina, un inhibitor specific al protein kinazelor specifice tirozinei. J Biol Chem. 1987;262:5592-5599.

Patel RP, Boersma BJ, Crawford JH, et al. Mecanismele antioxidante ale izoflavonelor în sistemele lipidice: efecte paradoxale ale captării radicalilor peroxil. Free Radic Biol Med. 2001;31:1570-1581.

Kim S, Shin HJ, Kim SY și colab. Genisteina îmbunătățește expresia genelor implicate în catabolismul acizilor grași prin activarea PPARalfa. Endocrinol cu celule Mol. 2004;220:51-58.

Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Izoflavone antitiroidiene din boabe de soia: izolare, caracterizare și mecanisme de acțiune. Biochem Pharmacol. 1997;54:1087-1096.

Brooks JD, Thompson LU. Lignanii și genisteina de mamifere scad activitățile aromatazei și 17beta-hidroxisteroid dehidrogenazei în celulele MCF-7. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005; 94:461-467.

Barnes S, Peterson TG, Coward L. Motivație pentru utilizarea matricelor de soia care conțin genisteină în studiile de chimioprevenție pentru cancerul de sân și prostată. J Cell Biochim. 1995;22:S181-S187.

Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, și colab. Genisteina, un inhibitor derivat din dietă al angiogenezei in vitro. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90:2690-2694.

Martin ME, Haourigui M, Pelissero C, et al. Interacțiuni între fitoestrogeni și proteina de legare a steroizilor sexuali umani. Life Sci. 1996;58:429-436.

Wilcox JN, Blumenthal BF. Mecanisme trombotice în ateroscleroză: impact potențial al proteinelor din soia. J Nutr. 1995; 125:S631-S638.

Potter SM. Proteine din soia și lipide serice. Curr Opin Lipidol. 1996;7:260-264.

Ajdzanovic V, Spasojevic I, Filipovic B,

et al. Efectele genisteinei și daidzeinei asupra fluidității membranei eritrocitelor: un studiu de rezonanță paramagnetică a electronilor. Can J Physiol Pharmacol. 2010;88:497-500.

Messina MJ, Persky V, Setchell KD și colab. Aportul de soia și riscul de cancer: o revizuire a datelor in vitro și in vivo. Nutr Cancer. 1994;21:113-131.

Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, et al. Un studiu de cohortă prospectiv al consumului de produse din soia și al deceselor prin cancer de stomac. Br J Cancer. 2002;87:31-36.

Yan L, Spitznagel EL, Bosland MC. Consumul de soia și riscul de cancer colorectal la om: o meta-analiză. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2010;19:148-158.

Myung SK, Ju W, Choi HJ și colab. Aportul de soia și riscul de cancer ginecologic legat de endocrin: o meta-analiză. BJOG. 2009;116:1697-1705.

Adlercreutz H, Honjo H, Higashi A, și colab. Excreția urinară de lignani și fitoestrogeni izoflavonoizi la bărbații și femeile japonezi care consumă o dietă tradițională japoneză. Am J Clin Nutr. 1991;54:1093-1100.

Morton MS, Arisaka O, Miyake N, et al. Concentrațiile de fitoestrogen în ser de la bărbați și femei japoneze în vârstă de peste patruzeci de ani. J Nutr. 2002;132:3168-3171.

Barnes S, Peterson TG. Țintele biochimice ale isoflavonei genisteine în liniile celulare tumorale. Proc Soc Exp Biol Med. 1995;208:103-108.

Shu XO, Jin F, Dai Q și colab. Aportul de alimente din soia în timpul adolescenței și riscul ulterior de cancer de sân în rândul femeilor chineze. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2001;10:483-488.

Wu AH, Koh WP, Wang R și colab. Consumul de soia și riscul de cancer de sân în studiul de sănătate din Singapore din China. Bri J Can. 2008;99:196-200.

Shu XO, Jin F, Dai Q și colab. Aportul de alimente din soia în timpul adolescenței și riscul ulterior de cancer de sân în rândul femeilor chineze. Biomarkeri epidemiol cancer și prev. 2001;10:483-488.

Wu AH, Yu MC, Tseng CC și colab. Epidemiologia expunerii la soia și riscul de cancer mamar. Br J Cancer. 2008;98:9-14.

Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M,

et al. Soia, izoflavonele și riscul de cancer de sân în Japonia. J Natl Cancer Inst. 2003;95:906-913.

Travis RC, Allen NE, Appleby PN și colab. Un studiu prospectiv al vegetarianismului și a aportului de izoflavone în legătură cu riscul de cancer de sân la femeile britanice. Int J Cancer. 2008;122:705-710.

Nishio K, Niwa Y, Toyoshima H, și colab. Consumul de alimente din soia și riscul de cancer de sân: constatări din studiul Japan Collaborative Cohort (JACC). Cancerul cauzează controlul. 2007;18:801-808.

Nagata Y, Sonoda T, Mori M, et al. Izoflavonele dietetice pot proteja împotriva cancerului de prostată la bărbații japonezi. Jurnalul Nagata de Nutr. 2007;137:1974-1979.

Adlercreutz H, Markkanen H, Watanabe S. Concentrațiile plasmatice de fitoestrogeni la bărbații japonezi. Lancet. 1993;342:1209-1210.

Sonoda T, Nagata Y, Mori M, et al. Un studiu caz-control al dietei și al cancerului de prostată în Japonia: posibil efect protector al dietei tradiționale japoneze. Cancer Sci. 2004;95:238-242.

Allen NE, Sauvaget C, Roddam AW, et al. Un studiu prospectiv al dietei și al cancerului de prostată la bărbații japonezi. Cancerul cauzează controale. 2004;15:911-920.

Xiang H, Schevzov G, Gunning P și colab.

Un studiu comparativ al efectelor inhibitoare de creștere ale izoflavonelor și metaboliților acestora asupra liniilor celulare de cancer de sân și prostată uman. Nutr Cancer. 2002;42:224-232.

Shen JC, Klein RD, Wei Q, și colab. Genisteina în doză mică induce inhibitori ai kinazei dependenți de ciclină și oprirea ciclului celular G(1) în celulele cancerului de prostată uman. Mol Carcinog. 2000;29:92-102.

Kwan W, Duncan G, Van Patten C, și colab. Un studiu de fază II a unei băuturi de soia pentru subiecții fără boală clinică cu antigen specific prostatic în creștere după radiații radicale pentru cancerul de prostată. Nutr Cancer. 2010;62:198-207.

Dalais FS, Meliala A, Wattanapenpaiboon N, et al. Efectele unei diete bogate în fitoestrogeni asupra antigenului specific prostatic și hormonilor sexuali la bărbații diagnosticați cu cancer de prostată. Urologie. 2004;64:510-515.

Kumar NB, Cantor A, Allen K, et al. Rolul specific al izoflavonelor în reducerea riscului de cancer de prostată. Prostata. 2004;59:141-147.

Jenkins DJ, Kendall CW, D'Costa MA și colab. Consumul de soia și fitoestrogeni: efect asupra antigenului specific prostatic seric atunci când lipidele din sânge și lipoproteinele oxidate cu densitate joasă sunt reduse la bărbații hiperlipidemici. J Urol. 2003;169:507-511.

Zhang X, Shu XO, Gao YT și colab. Consumul de alimente din soia este asociat cu un risc mai mic de boli coronariene la femeile chineze. J Nutr. 2003;133:2874-2878.

Grupul de studiu al inimii Sasazuki S. Fukuoka. Studiu caz-control al infarctului miocardic nonfatal în relație cu alimente selectate la bărbați și femei japoneze. Jpn Circ J. 2001;65:200-206.

Nagata C. Studiu ecologic al asocierii dintre consumul de produse din soia și mortalitatea prin cancer și boli de inimă în Japonia. Int J Epidemiol. 2000;29:832-836.

Wagner JD, Cefalu WT, Anthony MS, et al. Proteinele alimentare din soia și terapia de substituție cu estrogen îmbunătățesc factorii de risc cardiovascular și scad conținutul de ester de colesteril aortic la maimuțele cynomolgus ovariectomizate. Metabolism. 1997;46:698-705.

Zhan S, Ho SC. Meta-analiză a efectelor proteinei din soia care conțin izoflavone asupra profilului lipidic. Am J Clin Nutr. 2005;81:397-408.

Squadrito F, Altavilla D, Crisafulli A,

et al. Efectul genisteinei asupra funcției endoteliale la femeile aflate în postmenopauză: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat. Am J Med. 2003;114:470-476.

Squadrito F, Altavilla D, Morabito N, et al. Efectul genisteinei fitoestrogenului asupra concentrațiilor plasmatice de oxid nitric, nivelurilor de endotelină-1 și vasodilatației dependente de endoteliu la femeile aflate în postmenopauză. Ateroscleroza. 2002;163:339-347.

Anderson JW, Johnstone BM, Cook- Newell ME. Meta-analiză a efectelor aportului de proteine din soia asupra lipidelor serice.

N Engl J Med. 1995;333:276-282.

Weggemans RM, Trautwein EA. Relația dintre izoflavonele asociate cu soia și concentrațiile de colesterol LDL și HDL la oameni: o meta-analiză. Eur J Clin Nutr. 2003;57:940-946.

Rivas M, Garay RP, Escanero JF, et al. Laptele de soia scade tensiunea arterială la bărbații și femeile cu hipertensiune esențială ușoară până la moderată. J Nutr. 2002;132:1900-1902.

Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D,

et al. Soia alimentară are efecte cardiovasculare atât benefice, cât și potențial adverse: un studiu controlat cu placebo la bărbați și femei aflate în postmenopauză. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3053-3060.

Balk E, Chung M, Chew și colab. Efectele soiei asupra rezultatelor sănătății Raport de evidență/evaluare tehnologică nr. 126. (Pregătit de Centrul de practică bazată pe dovezi de la Centrul medical Tufts-New England, sub Contractul nr. 290-02-0022.) Publicația AHRQ nr. 05-E024-2. Rockville, MD: Agenția pentru Cercetare și Calitate în domeniul Sănătății; august 2005.

Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, et al. Flavonoide, alimente bogate în flavonoide și risc cardiovascular: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Am J Clin Nutr. 2008;88:38-50.

Chan YH, Lau KK, Yiu KH și colab. Reducerea proteinei C reactive cu supliment de izoflavone inversează disfuncția endotelială la pacienții cu AVC ischemic. Eur Heart J. 2008;29:2800-2807.

Hall WL, Formanuik NL, Harnpanich D, et al. O masă îmbogățită cu izoflavone de soia crește vasodilatația mediată de oxid nitric la femeile sănătoase aflate în postmenopauză. J Nutr. 2008;138:1288-1292.

Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R,

et al. Efectele pe termen scurt ale dietei bogate în fitoestrogeni asupra femeilor aflate în postmenopauză. Menopauza. 1997;4:89-94.

Howes LG, Howes JB, Knight DC. Terapia cu izoflavone pentru bufeurile de menopauză: o revizuire sistematică și meta-analiză. Maturitas. 2006;55:203-211.

Kurzer MS. Consumul de soia pentru reducerea simptomelor menopauzei. Inflamofarmacologie. 2008;16:227-229.

Williamson-Hughes PS, Flickinger BD, Messina MJ și colab. Suplimentele de izoflavone care conțin predominant genisteina reduc simptomele bufeurilor: o revizuire critică a studiilor publicate. Menopauza. 2006;13:831-839.

Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Terapii nonhormonale pentru bufeurile menopauzei: revizuire sistematică și meta-analiză. JAMA. 2006;295:2057- 2071.

Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, et al. Fitoestrogeni pentru simptomele vasomotorii menopauzei. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice. 2007 (Numărul 4): art. Nr.: CD001395. DOI: 10.1002/14651858.CD001395. pub3.

Messina M, Hughes C. Eficacitatea alimentelor din soia și a suplimentelor cu izoflavone din boabe de soia pentru atenuarea simptomelor menopauzei este legată pozitiv de frecvența inițială a bufeurilor. J Med Food. 2003;6:1-11.

Messina M. Investigarea aportului optim de proteine din soia și izoflavone pentru femei: o perspectivă. Sănătatea femeilor (Lond Engl). 2008;4:337-356.

Messina M. Izoflavone și ameliorarea bufeurilor. Prezentare istorică și concluzii din analiza publicată. Simpozion privind evaluarea eficacității și siguranței izoflavonelor pentru femeile aflate în postmenopauză. Prezentat la 14 mai 2009; Milano, Italia.

Ma DF, Qin LQ, Wang PY și colab. Aportul de izoflavone din soia crește densitatea minerală osoasă în coloana vertebrală a femeilor aflate la menopauză: meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Clin Nutr. 2008;27:57-64.

Marini H, Minutoli L, Polito F, et al. Efectele genisteinei fitoestrogenului asupra metabolismului osos la femeile osteopenice în postmenopauză: un studiu randomizat. Ann Intern Med. 2007;146:839-847.

Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, et al. Efectele genisteinei și terapiei de substituție hormonală asupra pierderii osoase la femeile aflate în postmenopauză timpurie: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo.

J Bone Miner Res. 2002;17: 1904-1912.

Taku K, Melby MK, Takebayashi J și colab. Efectul suplimentelor cu extract de izoflavone de soia asupra densității minerale osoase la femeile aflate la menopauză: meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Asia Pac J Clin Nutr. 2010;19:33-42.

Hogervorst E, Sadjimim T, Yesufu A,

et al. Consumul mare de tofu este asociat cu o memorie mai proastă la bărbații și femeile în vârstă indoneziene. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;26:50-57.

White LR, Petrowitch H, Ross GW și colab. Îmbătrânirea creierului și consumul de tofu la mijlocul vârstei. J Am Coll Nutr. 2000;19:242-255.

White L, Petrovitch H, Ross GW și colab. Prevalența demenței la bărbații japonezi-americani mai în vârstă din Hawaii: Studiul de îmbătrânire Honolulu-Asia. JAMA. 1996;276:955-960.

Karvaj M, Beno P, Fedor-Freybergh PG. Efectul pozitiv al flavonoidelor asupra sistemului cardiovascular și al sistemului nervos central. Neuro Endocrinol Lett. 2007;28:1-3.

Duffy R, Wiseman H, File SE. Funcția cognitivă îmbunătățită la femeile aflate în postmenopauză după 12 săptămâni de consum al unui extract de soia care conține izoflavone. Pharmacol Biochem Behav.

2003;75:721-729.

Kritz-Silverstein D, Von Muhlen D, Barrett-Connor E, et al. Izoflavonele și funcția cognitivă la femeile în vârstă: Studiul SOY și Sănătatea Postmenopauză în Aging (SOPHIA). Menopauza. 2003;10:196-202.

Thorp AA, Sinn N, Buckley JD și colab. Suplimentarea cu izoflavone de soia îmbunătățește memoria de lucru spațială la bărbați. Brit J Nutr. 2009;102:1348-1354.

File SE, Jarrett N, Fluck E, et al. Consumul de soia îmbunătățește memoria umană. Psihofarmacologie (Berl). 2001;157:430-436.

Helferich WG, Andrade JE, Hoagland MS. Fitoestrogenii și cancerul de sân: o poveste complexă. Inflamofarmacologie. 2008;16:219-226.

Messina M, Abrams DI, Hardy M. Pot clinicienii să își asigure acum pacienții cu cancer de sân că alimentele din soia sunt sigure? Sănătatea femeilor (Lond Engl). 2010;6:335-338.

Shu XO, Zheng Y, Cai H, et al. Aportul de alimente din soia și supraviețuirea cancerului de sân. JAMA. 2009;302:2437-2443.

Boyapati SM, Shu XO, Ruan ZX, et al. Aportul de alimente din soia și supraviețuirea cancerului de sân: o continuare. Tratament pentru cancerul de sân. 2005;92:11-17.

Guha N, Kwan ML, Quesenberry Jr CP, și colab. Izoflavonele din soia și riscul de cancer din studiul Shanghai Breast Cancer Study. Recidiva într-o cohortă de supraviețuitori ai cancerului de sân: studiul Epidemiologie Life After Cancer. Tratament pentru cancerul de sân. 2009;118:395-405.

Reiter E, Reiter E, Beck V, et al. Izoflavonele sunt compuși siguri pentru aplicații terapeutice: evaluarea datelor in vitro. Ginecol Endocrinol. 2009;25:554-580.

Gennari L, Merlotti D, Valleggi F, et al. Modulatori selectivi ai receptorilor de estrogeni pentru osteoporoza postmenopauză: starea actuală de dezvoltare. Îmbătrânirea drogurilor. 2007;24:361-379.

Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Izoflavone antitiroidiene din boabe de soia: izolare, caracterizare și mecanisme de acțiune. Biochem Pharmacol. 1997;54:1087-1096.

Divi RL, Doerge DR. Inhibarea peroxidazei tiroidiene de către flavonoidele dietetice. Chem Res Toxicol. 1996;9:16-23.

Messina M, Redmond G. Efectele proteinei din soia și ale izoflavonelor din soia asupra funcției tiroidiene la adulții sănătoși și la pacienții cu hipotiroidie: o revizuire a literaturii relevante. tiroida. 2006;16:249-258.

Bell DS, Ovalle F. Utilizarea suplimentului de proteine din soia și nevoia rezultată de creștere a dozei de levotiroxină. Endocr Pract. 2001;7:193-194.

Jones JL, Daley BJ, Enderson BL și colab. Genisteina inhibă efectele tamoxifenului asupra proliferării celulare și opririi ciclului celular în celulele canceroase de sân T47D. Am Surg. 2002;68:575-577.

Ju YH, Doerge DR, Allred KF și colab. Genisteina alimentară anulează efectul inhibitor al tamoxifenului asupra creșterii celulelor cancerului de sân uman dependent de estrogen (MCF-7) implantate la șoarecii atimici. Cancer Res. 2002;62:2474-2477.

Mai Z, Blackburn GL, Zhou JR. Fitochimicele din soia sporesc sinergic efectul preventiv al tamoxifenului asupra creșterii carcinomului mamar uman dependent de estrogen la șoareci. Carcinogeneza. 2007;28:1217-1223.

Tanos V, Brzezinski A, Drize O, et al. Efectele inhibitoare sinergice ale genisteinei și tamoxifenului asupra celulelor epiteliale ale sânilor umane displazice și maligne in vitro. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001;102:188-194.

Tabebuia avellanedae (sin. T. impetiginosa, Lapacho, Pau D'Arco, Ipe Roxo)

Terry Willard, CIH, PhD, și Michael T, Murray, ND

P INTRODUCERE

Împărțirea taxonomică a plantelor cu utilizări medicinale din familia Bignoniaceae este confuză. Literatura face adesea schimb de genuri Tecoma și Tabebuia. Unii folosesc acum numele Tabebuia impetiginosa ca sinonim. Cel puțin patru specii au fost numite lapacho:

Tecoma ochracea

Tecoma ipe

Tabebuia cassinoides

Tabebuia avellanedae syn. Tabebuia impetiginosa

Acest capitol are în vedere genul Tabebuia.

P DESCRIERE GENERALĂ

Arborele din care se obține lapacho este un membru al familiei Bignoniaceae cunoscut sub numele de Tabebuia avellanedae, Tabebuia impetiginosa sau Tabebuia ipe. Există aproximativ 100 de specii din acești copaci sau arbuști veșnic verzi, originari din America tropicală. Ele pot crește până la 125 ft înălțime și au flori foarte arătatoare de trandafir până la violet, care înfloresc din abundență chiar înainte de apariția noilor frunze.

Deoarece taxonomia acestor plante este atât de dificilă, este foarte posibil să existe confuzie chiar și în rândul culegătorilor instruiți.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Multe dintre studiile și analizele chimice ale speciilor Tabebuia au fost efectuate pe lemnul de inimă, dar scoarța și scoarța interioară sunt produsele disponibile pe piață și părțile folosite în folclor. Componentele majore ale T. avellanedae sunt 16 chinone (majoritatea cu schelet C15) care conțin atât naftochinone (șapte, C10 până la C5) și antrachinone (nouă, C14 până la C1). Ambele grupuri de chinone apar rareori în aceeași plantă. Conținutul de lapachol este de obicei de 2% până la 7%. Chinonele sunt enumerate în Caseta 125-1. Alți

compuși găsiți sunt lapachenolul, quercetina și acizii o- și p-hidroxibenzoici.1 Acțiunea lapacho-ului provine dintr-o serie de chinone și alți constituenți, nu doar unul sau doi.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Popoarele indigene din Brazilia se referă și la acest copac ca pau d'arco sau ipe roxo. Scoarţa interioară a fost folosită în scopuri medicinale de secole ca remediu popular pentru o mare varietate de afecțiuni, inclusiv următoarele2-5:

Furuncule

cloroza

Colita

Diaree

Dizenterie

Enurezis

Febră

Faringită

Mușcătură de șarpe

Sifilis

CUTIA 125-1 Chinone în Tabebuia avellanedae

Naftochinone

Lapachol

Menachinona-l

Deoxilapacol

Beta-lapachone

Alfa-lapachone

Dehidro-a-lapachonă

Antrachinone

2-metilantrachinonă

2-hidroximetilantrachinonă

2-acetoximetilantrachinonă

Antrachinonă-2-aldehidă

1-Hidroxiantrachinonă

1-Metoxiantrachinonă

2-hidroxi-3-metilchinonă

Tabebuin (un compus nou descoperit)

Răni

Ulcere

Probleme respiratorii

Artrită

Cistită

Constipaţie

Prostatita

Circulație slabă

Constipaţie

Cancer de esofag, cap, intestin, plămân, prostată și limbă

Lapacho este raportat a fi alexiteric, analgezic, anodin, antidotal, antimicrobian, diuretic și fungicid.2

FARMACOLOGIE

În secolul al XIX-lea, Lapacho a fost supus unui control științific, primul constituent activ, lapacholul, izolat de Paterno în 1882 (Figura 125-1).

Interesant este că multe dintre studiile științifice au descoperit că lapacho și lapachol sunt mai eficiente în tratarea malariei și a tumorilor canceroase prin ingestie orală, mai degrabă decât prin injecție intravenoasă sau intramusculară.6

Interpretarea unui herborist ar fi că puterile de recuperare ale organismului sunt stimulate mai eficient de calea naturală de absorbție a materialului vegetal nutritiv prin tractul digestiv. Deși majoritatea studiilor s-au referit la substanțe chimice individuale, unele arată rezultate semnificativ mai bune cu întregul extract și o eficiență în scădere pe măsură ce extractele sunt rafinate sau sunt testate substanțe chimice individuale.6,7

Activitate antimicrobiană

Activitate antibacteriană

Lapachol izolat din arborele T. avellanedae a prezentat activitate antimicrobiană împotriva bacteriilor gram-pozitive și acido-resistente și a speciilor Brucella, precum și comportament fungistatic.8,9 Este important de menționat că echipa de cercetare a descoperit că purificarea progresivă a redus activitatea antimicrobiană a extractului. Această constatare a condus la concluzia că mai mult de o substanță activă era prezentă în extractul original.

FIGURA 125-1 Lapachol.

În cele din urmă s-a constatat că, împreună cu lapachol, extractul arborelui Tabebuia conținea a-lapachone, Ş-lapachone și o chinonă nou descoperită numită xiloidonă.

Câteva dintre naftochinone1 prezintă activități microbicide și fungicide puternice (Tabelul 125-1).

Lapachol s-a dovedit a avea atât activitate antimicrobiană, cât și antivirală.8,10,11 Beta-lapachona prezintă activitate antiparazitară diversificată, precum și acțiune antivirală.12,13 Alfa-lapachon este activă și împotriva anumitor paraziți, iar xiloidona este activă împotriva numeroaselor bacterii și ciuperci. paraziti.16

Xiloidona este eficientă împotriva unei game largi de organisme, inclusiv Staphylococcus aureus și speciile Brucella. Această componentă inhibă, de asemenea, agenții cauzali ai tuberculozei, dizenteriei și antraxului.

Mecanismul de acțiune. Lapacholul, la fel ca multe naftochinone, acționează ca o otravă respiratorie interferând cu transportul de electroni în microbi.17,18 La concentrații de 100 mg/L, lapachol s-a dovedit că inhibă absorbția de O2 de către Plasmodium knowles cu 74% și sistemele succinat oxidazei cu 26% și astfel prezintă activitate antimalarială inhibată de respirația mitocondrială. 50% la o concentrație de lapachol mai mică de 110 pmol/L.21 Creșterea dozelor de lapachol a produs inhibarea progresivă a respiratorii în celulele tumorale izolate de la animale. Consumul de oxigen și producția de metaboliți de oxigen sunt inhibate în neutrofile la administrarea de lapachol.22

S-a demonstrat că lapacholul acționează ca un decuplator al fosforilării oxidative. Lapacholul previne sinteza adenozin trifosfat prin stimularea respirației în absența unui acceptor de fosfat. Acest efect este cel mai pronunțat la un pH ridicat, la care solubilitatea în lipide este cea mai scăzută.23

Lapacholul inhibă anumite enzime; în special, este un inhibitor competitiv al glicolazei I în eritrocite. Lapachol demonstrează, de asemenea, inhibarea necompetitivă a a-ceto-aldehid

dehidrogenazei, ceea ce duce la acumularea de a-cetoaldehide toxice.24 Lapachol a demonstrat o inhibare de 64% a transhidrogenazei mediate de 3-a-hidroxisteroid la o concentrație de 10-5M (bine în intervalul de dozare).25

Activitate antivirală

Lapachol s-a dovedit a fi activ împotriva anumitor tulpini virale, inclusiv herpesvirus hominis tipurile I și II.25 S-a demonstrat că hidroxinaftochinona inhibă eficient patru virusuri gripale. De asemenea, lapacholul inhibă semnificativ poliovirusul și virusul stomatitei veziculoase.10

Activitatea antivirală a beta-lapachonei a fost demonstrată prin capacitatea sa de a inhiba anumite enzime, cum ar fi polimerazele ADN și ARN26. Deși mecanismul de acțiune pentru inhibarea enzimatică este complex, acesta poate fi legat de producția de superoxid.26 Această problemă are

mare semnificație pentru tratamentul posibil atât al virusului imunodeficienței umane, cât și al virusului Epstein-Barr (virusurile implicate în sindromul imunodeficienței dobândite și, respectiv, sindromul Epstein-Barr).

Beta-lapachona inhibă, de asemenea, virusul Friend și a fost singura substanță dintr-un număr testat care a prelungit timpul de supraviețuire a găinilor infectate intraperitoneal cu virusul sarcomului Rous.28

Activitate antiparazitară

Trematodul Schistosoma mansoni este agentul cauzal al bolii tropicale comune schistosomiaza. Cercariile acestui dorlotor de sânge trăiesc în apă și intră în gazdă penetrând pielea. Această boală debilitantă, o problemă gravă în multe zone tropicale, provoacă slăbirea gazdei și crește susceptibilitatea la o varietate de alți agenți patogeni, dintre care unii pot fi fatali.

Lapachol a fost testat ca o barieră topică pentru cercarii și s-a dovedit a fi foarte eficient în prevenirea pătrunderii sale.26,29 Lapacholul oral a fost, de asemenea, testat și sa dovedit că reduce semnificativ penetrarea. După ce a fost consumat, lapacholul a fost secretat pe piele, aparent de către glandele sebacee, unde a acționat din nou ca o barieră topică. Cercariile caută să pătrundă în gazdă prin sau în apropierea glandelor sebacee, sugerând că administrarea alimentară de lapachol ar fi un mijloc eficient de protecție împotriva infecției. Alpha-lapachone și Ș-lapachone, de asemenea componente ale lapacho, ambele au prezentat activitate împotriva S. mansonic Beta-lapachone este deosebit de eficient împotriva Trypanosoma cruzi, un zoomastigot responsabil de tripanosomiază, sau boala lui Chagas, care apare atât în forme acute, cât și cronice și nu are nici un tratament cunoscut.

Beta-lapachona determină inhibarea completă a T cruzi la concentrații de 0,8 până la 5,0 pg/mL și inhibă progresiv motilitatea odată cu creșterea concentrațiilor. Când epimastigotele T cruzi au fost incubate cu chinonă, acestea au fost supuse leziunilor

nucleare, mitocondriale, reticulare endoplasmatice și ale membranei citoplasmatice și au suferit modificări în distribuția cromatinei. Ratele de respirație au fost scăzute, mitocondriile s-au umflat și oxidarea glucozei și piruvatului a fost inhibată. Peroxidarea lipidelor a fost stimulată, ducând la scăderea viabilității celulare.

În plus, testarea in vitro a dus la dezintegrarea rapidă a ADN-ului, ARN-ului și proteinelor, precum și ruperea ADN-ului în T cruzi. Aceasta a fost însoțită de inhibarea sintezei ADN-ului, ARN-ului și proteinelor și instigarea sintezei ADN „neprogramate".30,31.

Se crede că această acțiune toxică împotriva paraziților se datorează cel puțin parțial producției de superoxid.32 Atât O2, cât și H2O2 sunt intermediari ai reducerii oxigenului și ambele sunt toxice pentru organismele vii. Când Ş-lapachona este introdusă în T cruzi, intră rapid în epimastigot și este redusă la forma sa semichinonă în mitocondriile și microzomii agentului patogen.33 Superoxidul este produs prin reducerea oxigenului molecular, care este facilitată de autooxidarea radicalului liber semichinonic. Superoxidul este apoi transformat în peroxid de hidrogen prin superoxid dismutază. Urmează stimularea peroxidării lipidelor și celula degenerează.

Activitate antifungică

Pe lângă activitatea sa împotriva unei varietăți de bacterii, se știe că componentele lapacho posedă capacități antifungice puternice.11,34 Chinona xiloidona inhibă mai multe specii de ciuperci (inclusiv Candida albicans, Candida krusei și Cryptococcus neoformans) s-a constatat că extractele apoase și metanolice au prezentat cea mai mare activitate antifungică.35 S-a constatat că scoarța de T avellanedae este activă împotriva Aspergillus fumigatus, C. neoformans, Microsporum gypseum, Penicillium purpurogenum, Saccharomyces cerevisiae și Trichophyton mentagrophytes.

Efecte antineoplazice

Datorită informațiilor despre folclor care înconjoară calitățile de reducere a tumorii ale plantei lapacho, aceasta a fost supusă unui studiu amplu de către Institutul Național al Cancerului (NCI). După rezultatele inițiale pozitive, lapacholul a fost considerat a fi cel mai activ agent antineoplazic. Lapachol a intrat în studiile clinice de fază I la NCI în 1968, pe baza activității sale împotriva tumorilor Walker 256 (cu o rată de încredere care depășește 90%). În timpul acestor studii a fost dificil să se obțină niveluri terapeutice de lapachol în sânge fără unele efecte secundare toxice ușoare, cum ar fi greață, vărsături și activitate anti-vitamina K. Această apariție este destul de greu de înțeles, deoarece studiile ulterioare au constatat că toxicitatea este foarte scăzută.2 Statutul de investigare a medicamentului nou (IND) pentru medicament a fost închis în 1970 din cauza acestor probleme de toxicitate.36

S-a demonstrat, însă, că unele dintre antrachinonele din lapacho au activitate de vitamina K; prin urmare, utilizarea întregii plante ar compensa efectul lapacholului asupra vitaminei K.37

Abordarea tocmai descrisă indică un defect în filozofia de bază a științelor farmaceutice și a programului NCI. Deoarece studiile inițiale au venit de la o întreagă fabrică, studiile detaliate ar fi trebuit să fie efectuate pe întreaga plantă. S-a demonstrat că unele dintre celelalte chinone au, de asemenea, activități antineoplazice. A fost prea complex să luăm în considerare reacțiile chimice ale celor peste 20 de componente găsite în lapacho? Sau stimulentul economic/politic standard pentru brevetarea unui analog a fost un impediment pentru investigarea unei specii de plante?

Lapacholul este absorbit rapid prin tractul gastrointestinal după administrarea orală la șobolani care poartă tumori Walker 256. Este absorbit de toate țesuturile, cu excepția creierului și a celulelor sanguine. O cantitate semnificativă apare în tumoare după 6 ore, cea mai mare parte a medicamentului dispărând din celelalte țesuturi ale corpului. Timpul de înjumătățire al lapacolului intravenos este de 33 de minute la șoareci (75 de minute la câini). Lapacholul este metabolizat pe scară largă și excretat mai ales în fecale.38 S-a demonstrat că beta-lapachona inhibă creșterea unei mari varietăți de celule tumorale, inclusiv cancerul epidermoid laringian; cancere de prostată, colon, ovar și sân; precum și diferite tipuri de celule leucemice.39

Teoriile privind modul în care lapacholul funcționează ca agent antineoplazic variază considerabil. Una dintre cele mai proeminente implică capacitățile ciclului de reducere-oxidare (redox). Lapachol s-a dovedit a fi un inhibitor in vivo al respirației la doze chimioterapeutice.5 Mai târziu, s-a demonstrat că lapachol mărește fluxul de electroni din fosfatul redus de nicotinamidă adenin dinucleotidă pentru a forma radicali liberi legați de oxigen. Aceștia par a fi radicali liberi specifici locului care se leagă de ADN-ul sau ARN-ul canceros, producând fie superoxizi, fie radicali hidroxil liberi.40,41.

Se pare că există un potențial redox care este important pentru inhibarea transferului de electroni în coenzima Qiq.42 Bennett și colab.43 au susținut că această intoxicație prin respirație nu este mecanismul activității antitumorale. În studiul lor, s-a demonstrat că lapacolul reduce semnificativ cantitatea de uridin trifosfat, cea mai mare cantitate de nucleotide de pirimidină (timpul de expunere a fost foarte scurt, 2 până la 4 ore).

Lapachol este teoretizat a fi asemănător cu dicloroalil lawsona, deoarece blochează biosinteza pirimidinei prin inhibarea dihidroorotat dehidrogenazei. apare cu inhibarea ulterioară a replicării ADN și/sau sintezei ARN. Grupările amino libere din fragmentul de zahăr sunt necesare pentru legarea ADN-ului.44

Beta-lapachona are un efect asupra modulării creșterii celulare și a apoptozei în liniile celulare tumorale de carcinom de colon uman (HCT-116). Expunerea celulelor HCT-116 la j-lapachonă a dus la inhibarea creșterii și inducerea apoptozei într-o manieră dependentă de doză. Cercetătorii sugerează, prin urmare, că apoptoza indusă de j-lapachone poate fi parțial reglată prin inactivarea celui de-al doilea mesager NF-Kj! sistem.45

De asemenea, s-a demonstrat că beta-lapachona scade viabilitatea celulelor de sarcom prin stimularea peroxidării lipidelor. Acest lucru a fost realizat prin următoarele activități32:

Reducerea lapachonei la nivelul membranelor mitocondriale și microzomale cu generarea formei de semichinonă

Autooxidare pentru a produce O2

Producerea de H2O2 prin superoxid dismutază

S-a demonstrat că mai mult de un mecanism stau la baza efectului antineoplazic.7 Există cercetări pozitive în curs de desfășurare asupra cancerelor de ficat,46,47 vezică urinară48, de prostată,49,50 de plămâni,51 de colon,45 și de sân (inhibarea situsului receptorului de estrogen).52

Activitate antiinflamatoare

Extractele de scoarță de la T avellanedae demonstrează o activitate antiinflamatoare clară cu toxicitate scăzută.53 Dusurile cu Pau d'arco și utilizarea tampoanelor înmuiate într-un extract alcoolic de lapacho s-au dovedit a fi de mare succes împotriva unei game largi de inflamații, cum ar fi vaginita, cervicita și cervicovaginita.1,27,34.

Un extract apos din scoarța interioară de T. avellanedae a demonstrat activități antinociceptive și antiedematogene la modele de șoarece, cu un posibil efect antinociceptiv corelat cu sistemul adenozinei.54 Adenozina însăși este considerată că interacționează cu receptorii cuplati cu proteina G pentru acest efect. de lapachol.54,56 Într-un studiu, a doua fază a inflamației, care este corelată cu apariția prostaglandinelor și kininelor, a fost locul în care lapacholul părea să exercite cel mai mare efect antiinflamator.56 Compușii lapacho au demonstrat, de asemenea, o activitate puternică împotriva creșterii keratinocitelor umane și par a fi promițători ca agenți antipsoriazici eficienți; j-lapachona a prezentat o activitate comparabilă cu cea a medicamentului antipsoriazic antralină. S-a demonstrat că decoctul similar utilizării etnobotanice suprimă PGE2.57 Beta-lapachona s-a dovedit eficientă în vindecarea rănilor prin inducerea proliferării celulare, inclusiv keratinocite, fibroblaste și celule endoteliale.58

Alte actiuni studiate:

Antidepresiv posibil59; activă și împotriva ulcerelor (precum și

pylori), 60'61 modularea imună, 62 agregarea trombocitară, 63 și fracții volatile antioxidante.64

Quercetină

Quercetina este un flavonoid foarte activ care inhibă o gamă largă de enzime și suprimă sinteza ADN, ARN și proteine. mitocondriile. Alte flavonoide care au demonstrat această activitate au produs O2 și H2O2, sugerând că quercetina poate genera și aceste substanțe chimice citotoxice.

Următoarele sunt printre enzimele inhibate de quercetin30,32,67:

Nicotinamidă adenin dinucleotidă (NADH) oxidază

Fosfodiesteraza

Adenozin monofosfat ciclic (AMPc) - protein kinaze independente

Protein kinaza dependentă de fosfolipide Ca^{2+}

Tirozin protein kinaze

Shapiro și colab.16 au sugerat că citotoxicitatea quercetinei se poate datora abilităților sale de chelare. Acest agent este tripanocid pentru Trypanosoma brucei, un parazit al animalelor aparținând aceluiași gen ca T. cruzi. La scurt timp după ce parazitul intră în gazdă, proteinele nesaturate care formează fier ale gazdei îndepărtează fierul din hemoflagelat. Deoarece parazitul nu poate sintetiza hem, se confruntă cu o lipsă de fier. Prin chelarea fierului gazdei, quercetina blochează utilizarea fierului de către parazit, dar nu afectează negativ gazda. Acest flavonoid este, de asemenea, citotoxic împotriva Crithidia fasciculata. Faptul că quercetina este mică și litofilă pare a fi important pentru activitatea sa.

Asemenea lapacholului, quercetina a inhibat consumul de O_2 și producția de H_2O_2 în neutrofile.68 Multe flavonoide prezintă activitate antivirală. Când șoarecii care au fost infectați intracerebral cu viruși atenuați, inclusiv cu rabie, au primit quercetină în dieta lor, a fost observat un efect profilactic.69 Quercetina inactivează următoarele viruși (inactivarea este definită ca reducerea de zece ori a infecțiozității virale):

Herpes simplex tip 1

Virus respirator sincițial

Pseudorabie/virusul lui Aujesky

Poliovirus tip 1

Paragripa tip 3

Virusul Sindbis

Virusul cartofului x

P APLICAȚII CLINICE

Spectrul de aplicații clinice ale T. avellanedae este destul de larg. Utilizarea curentă s-a concentrat pe activitatea antineoplazică și antimicrobiană a lapacho. Utilizarea sa este extrem de populară în tratamentul (atât local, cât și intern) al candidozei intestinale și al candidozei vaginale. Cercetările s-au concentrat și pe proprietățile antipsoriazice și antiedem. Există, de asemenea, multe rapoarte anecdotice despre remisia diferitelor forme de cancer cu utilizarea acestui botanică.68

Din păcate, din cauza lipsei de control al calității și a confuziei cu privire la porțiunea de plantă de utilizat, este foarte probabil ca mulți practicieni să nu folosească materiale eficiente. Această probabilitate ar putea explica diferitele rezultate clinice.

P DOZARE

Forma obișnuită de administrare a lapacho este sub formă de decoct, doza standard fiind de 1 cană de scoarță decoctată de două până la opt ori pe zi. Decoctul se face prin fierbere 1 linguriță de LaPacho pentru fiecare cană de apă timp de 5 până la 15 minute.

O doză mai precisă, bazată pe un conținut de lapachol de 2% până la 4%, ar fi 15 până la 20 g de coajă fiartă în 500 ml sau 1 litru de apă timp de 5 până la 15 minute de trei până la patru ori pe zi.

Dozele altor forme (extract apos, extract fluid, extract solid) trebuie să se bazeze pe conținutul de lapachol, oferind un aport zilnic de lapachol de 1,5 până la 2 g/zi.

Un tampon care a fost înmuiat în decoct sau extract fluid este folosit în tratamentul vaginitei și cervicitei. Tamponul se introduce pe cale vaginala si se schimba la fiecare 24 de ore pana la rezolvare.

P TOXICOLOGIE

Deși a fost raportată activitate anti-vitamina K pentru lapachol, prezența mai multor substanțe asemănătoare vitaminei K în întreaga plantă sugerează că aceasta nu este o problemă.

Sa constatat că administrarea pe termen lung de lapachol în doză de 0,0625 până la 0,25 g/kg pe zi la maimuțe produce anemie moderată până la severă. Anemia a fost cel mai pronunțată în primele 2 săptămâni de tratament. Moartea a survenit la maimuțe după șase doze de lapachol la 0,5 g/kg pe zi și după cinci doze de 1 g/kg pe zi.6

Nu au existat rapoarte în literatura de specialitate privind toxicitatea umană atunci când întreaga scoarță este utilizată ca decoct. Utilizarea pe termen lung a unor doze mari de decoct de către popoarele indigene nu a arătat reacții adverse. Deoarece s-a raportat că dozele mici provoacă greață și vărsături70, numai un medic naturist calificat, un herborist sau un alt medic cu experiență în utilizarea acestuia ar trebui să încerce să utilizeze acest medicament botanic.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Nu au fost raportate interacțiuni cu medicamentele farmaceutice, dar din cauza activității sale cunoscute de tip anti-vitaminei K, poate exista o interacțiune cu medicamentele anticoagulante, cum ar fi warfarina, care ar putea duce teoretic la tendințe crescute de sângerare. Acest efect ar fi probabil redus la minimum dacă tratamentul ar implica întreaga plantă, mai degrabă decât componente specifice. În orice caz, se recomandă prudență.

REFERINȚE

Burnett AR, Thomson RH. Chinonele care apar în mod natural. Partea X. Constituenții chinoid din Tabebuia avellanedae (Bignoniaceae). J Chem Soc. 1967(C):2100-2104.

Filiala canadiană pentru protecția sănătății. Ierburi și preparate botanice. Scrisoare de informare. 1987; august 13:726.

Ducele JA. Manual CRC de plante medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1985:470-473.

Bernardes A. O carte de buzunar cu ierburi braziliene (folclor—istorie—utilizări). Rio de Janeiro: Shogun Editora; 1984:22-23.

Hartwell JL. Plante folosite împotriva cancerului: un studiu. Lawrence, MA: Quarterman Publications; 1982.

Morrison RK, Brown DE, Oleson JJ și colab. Studii de toxicologie orală cu lapachol. Toxicol Appl Pharmacol. 1970;17:1-11.

Queiroz ML, Valadares MC, Torello CO,

et al. Studii comparative ale efectelor extractului de scoarță de Tabebuia avellanedae și beta-lapachonei asupra răspunsului hematopoietic al șoarecilor purtători de tumori.

J Etnofarmacol. 2008 mai 8;117(2): 228-235. Epub 2008 8 februarie.

de Lima OG, d'Albuquerque IL, Machado MP, et al. Primeiras observacoes sobre acao antimicrobiana do lapachol. Anais da Sociedade de biologica de pernambuco. 1956;XIV:129-135.

de Lima OG, d'Albuquerque IL, Machado MP, et al. Uma nova substanta antibiotica isolada do “Pau D'Arco,” Tabebuia sp. Anais da Sociedade de biologica de pernambuco. 1956;XIV:136-140.

Lagrota M, et al. Activitatea antivirală a lapacholului. Rev Microbiol. 1983;14: 21-26.

Guiraud P, Steiman R, Campos-Takaki GM, et al. Comparația activităților antibacteriene și antifungice ale lapacholului și beta-lapachonei. Planta Med. 1994;60:373-374.

Lopes JN, Cruz FS, Docampo R, et al. Evaluarea in vitro și in vivo a toxicității derivaților de 1,4-naftochinonă și 1,2-naftochinonă față de Trypanosoma cruzi. Ann Trop Med Parasitol. 1978;72:523-531.

Schuerch AR, Wehrli W. Beta-lapachone, un inhibitor al transcriptazei inverse a oncornavirusului și ADN polimerază-alfa eucariote: efect inhibitor, dependenţă de tiol și specificitate. Eur J Biochem. 1978;84:197-205.

Pinto AV, Pinto MD, Gilbert B, et al. Schistosomiasis mansoni: blocarea pătrunderii cutanate cercariale de către agenţi chimici. I. Naftochinone şi derivaţi. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1977;71:133-135.

de Lima OG, d'Albuquerqul IL, de Lima CG, et al. Antividade antimicrobiana de alguns derivados do lapachol em comparacao com a xiloidona, Nova ortonaftoquinona natural isolada de extractos do cerne do "Pau d'Arco" roxo, Tabebuia avellanedae Lor. ex. Griseb. Substanțe antimicrobiane de plante superioare. Revista do Instituto de Antibioticos Recife. 1962;4:20.

Shapiro A, Nathan HC, Hutner SH și colab. Activitate in vivo și in vitro a diverșilor chelatori împotriva Trypanosoma brucei brucei. J Protozool. 1982;29:85-90.

Howland JL. Decuplarea și inhibarea fosforilării oxidative de către 2-hidroxi-3-alchil-1,4-naftochinone. Biochem Biophys Acta. 1963;77: 659-662.

Wendel WB. Influența naftochinonelor asupra metabolismului respirator și glucidic al paraziților malariei. Fed Proc. 1946;5:406-407.

Ball EG, Anfinsen CB, Cooper O. Acțiunea inhibitoare a naftochinonelor asupra proceselor respiratorii. J Biol Chem. 1947;168:257-270.

Fieser LF, Richardson AP. Antimalarice naftochinonice. II. Corelația structurii și activității împotriva Plasmodium lophurae la rațe. J Am Chem Soc. 1948;70:3156-3165.

Gosalvez M, Garcia-Canero R, Blanco M, et al. Efectele și specificitatea agenților anticancerigen asupra respirației și metabolismului energetic al celulelor tumorale. Cancer Treat Rep. 1976;60:1-8.

Crawford DR, Schneider DL. Identificarea ubichinonei-50 în neutrofilele umane și rolul său în evenimentele microbicide. J Biol Chem. 1982;257:6662-6668.

Howland JL. Influența alchilhidroxinaftochinonelor asupra oxidării mitocondriale a tetrametil-p-fenilendiaminei. Biochim Biophys Acta. 1967;131:247-254.

Hadler HI, Moreau TL. Inducerea volumului mitocondrial energizat cu ATP se modifică prin combinarea celor doi agenți antitumorali de vârstă showdomicină și lapacol. J Antibiot (Tokio). 1969;22:513-520.

Koide SS. Inhibarea transhidrogenazei mediată de 3alfa-hidroxisteroid a ficatului de șobolan de către diverse chinone și flavonoide. Biochem Biophys Acta. 1962;59:708-710.

Austin FG. Chimioprofilaxia Schistosoma mansoni cu lapachol alimentar. Am J Trop Med Hyg. 1974;23:412-419.

Wanick MC, Bandeira JA, Fernandes RV. Acao antiinflamatoria e cicatrizante do extrato hidroalcoolico do liber do pau d'arco roxo (Tabebuia avellanedae), em patients portadoras de cervicites e cervico-vaginites. Separata da Revista do Instituto de Antibioticos. 1970;10:41-46.

Schaffner-Sabba K, Schmidt-Ruppin KH, Wehrli W, et al. Beta-lapachone: sinteza derivaților și activități în modelele tumorale. J Med Chem. 1984;27:990-994.

Gilbert B, de Souza JP, Fascio M, et al. Schistosomiasis: protecție împotriva infecției cu terpenoide. An Acad Bras Cienc. 1970;42:397-400.

Goijman SG, Stoppani AO. Radicalii de oxigen și rotația macromoleculelor în Trypanosoma cruzi. Life Chem Rep. 1984;2: 216-221.

Menna-Barreto RF, Henriques-Pons A, Pinto AV, et al. Efectul unui naftoimidazol derivat din beta-lapachone asupra Trypanosoma cruzi: identificarea organitelor țintă. J Chimie antimicrobiană. 2005 Dec;56(6): 1034-1041. Epub 2005 3 noiembrie.

Docampo R, Cruz FS, Boveris A, et al. Îmbunătățirea beta-lapachonă a peroxidării lipidelor și formării anionilor superoxid și a peroxidului de hidrogen de către celulele tumorale ascitice de sarcom 180. Biochem Pharmacol. 1979;28:723-728.

Boveris A, Stoppani AO, Docampo R, et al. Producția de anioni de superoxid și acțiunea tripanocidă a naftochinonelor asupra Trypanosoma cruzi. Comp Biochem Physiol C. 1978;61:327-329.

Genet J. Remedii naturiste pentru infectii vaginale. Sidahora. 1995;Iarna:40-41.

Portillo A, Vila R, Freixa B, et al. Activitatea antifungică a plantelor paraguayene utilizate în medicina tradițională. J Etnofarma- macol. 2001;76:93-98.

Block JB, Serpick AA, Miller W, și colab. Studii clinice timpurii cu lapachol (NSC-11905). Cancer Chemother Rep. 1974;2(4):27-28.

Preusch PC, Suttie JW. Lapachol inhibarea epoxid-reductazei vitaminei K și a vitaminei K chinona reductazei. Arch Biochem Biophys. 1984;234:405-412.

Guiraud P, Steiman R, Campos-Takaki

GM și colab. Comparația activităților antibacteriene și antifungice ale lapacholului și beta-lapachonei. Planta Med. 1994;60:373-374.

Dubin M, Fernandez Villamil SH, Stoppani AO. Citotoxicitatea beta-lapachonei, o naftochinonă cu posibilă utilizare terapeutică. Medicina (B Aires). 2001;61: 343-350.

Bachur NR, Gordon SL, Gee MV și colab. Activarea citocromului P-450 reductazei NADPH a agenților anticancer chinonici la radicalii liberi. Proc Natl Acad Sci USA. 1979;76:954-957.

Bachur NR, Gordon SL, Gee MV. Un mecanism general de activare microzomală a agenților anticancer chinonici la radicalii liberi. Cancer Res. 1978;38:1745-1750.

Iwamoto Y, Hansen IL, Porter TH, et al. Inhibarea enzimelor coenzimei Q10, succinoxidază și NADH-oxidază, de către Adriamicină și alte chinone cu activitate antitumorală. Biochem Biophys Res Commun. 1974;58:633-638.

Bennett Jr LL, Smithers D, Rose LM și colab. Inhibarea sintezei nucleotidelor pirimidinice de către 2-hidroxi-3-(3,3-dicloralil)-1,4-naftochinonă. Cancer Res. 1979;39:4868-4874.

Lee SH, Sutherland TO, Deves R, et al. Restaurarea transportului activ al substanțelor dizolvate și fosforilarea oxidativă de către naftochinone în veziculele membranare iradiate din Mycobacterium phlei. Proc Natl Acad Sci US A. 1980;77:102-106.

Choi BT, Cheong J, Choi YH. Apoptoza indusă de betalapachonă este asociată cu activarea caspazei-3 și inactivarea NF-kappaB în celulele HCT-116 de cancer de colon uman. Medicamente anticancerigene. 2003;14:845-850.

Kim SO, Kwon JI, Jeong YK și colab. Inducerea Egr-1 este asociată cu capacitatea anti-metastatică și anti-invazivă a beta-lapachonei în celulele hepatocarcinomului uman. Biosci Biotechnol Biochim. 2007 Sept;71(9):2169-2176. Epub 2007 7 septembrie.

Kim SO, Kwon JI, Jeong YK și colab. Inducerea Egr-1 este asociată cu capacitatea anti-metastatică și anti-invazivă a beta-lapachonei în celulele hepatocarcinomului uman. Biosci Biotechnol Biochim. 2007 Sept;71(9):2169-2176. Epub 2007 7 septembrie.

Lee JI, Choi DY, Chung HS și colab. Beta-lapachona induce inhibarea creșterii și apoptoza în celulele canceroase ale vezicii urinare prin modularea familiei Bcl-2 și activarea caspazelor. Exp Oncol. 2006 Mar;28(1): 30-35.

Lee JH, Cheong J, Park YM și colab. Reglarea în jos a activității ciclooxigenazei-2 și telomerazei de către beta-lapachonă în celulele carcinomului de prostată uman. Pharmacol Res. 2005 iunie;51(6): 553-560.

Choi YH, Kang HS, Yoo MA. Suprimarea creșterii celulelor cancerului de prostată uman de către beta-lapachonă prin reglarea în jos a fosforilării pRB și inducerea inhibitorului Cdk p21 (WAF1/CIP1). J Biochem Mol Biol. 31 martie 2003;36(2):223-229.

Woo HJ, Choi YH. Inhibarea creșterii celulelor de carcinom pulmonar uman A549 de către beta-lapachonă prin inducerea apoptozei și inhibarea activității telomerazei. Int J Oncol. 2005 Apr;26(4): 1017-1023.

Mukherjee B, Telang N, Wong GY. Inhibarea creșterii celulelor cancerului de sân uman pozitiv cu receptorul de estrogen de către Taheebo din scoarța interioară a arborelui Tabebuia avellandae. Int J Mol Med. 2009 Aug;24(2): 253-260.

Fredholm BB, Gustafsson LE, Hedquist P, et al. Adenozina în reglarea eliberării neurotransmițătorilor în sistemul nervos periferic. În: Berna RM, Rall TW, Rubio R, eds. Funcția de reglementare a adenozinei: lucrările Simpozionului internațional despre adenozină, Charlottesville, Virginia, 7-11 iunie 1982. Boston: M Nijhoff Publishers; 1983: 479-493.

de Miranda FG, Vilar JC, Alves IA, et al. Proprietăți antinociceptive și antiedematogene și toxicitate acută a Tabebuia avellanedae Lor. ex Griseb. extract apos de scoarță interioară. BMC Pharmacol. 2001;1:6.

Daval JL, Nehlig A, Nicolas F. Proprietăți fiziologice și farmacologice ale adenozinei: implicații terapeutice. Life Sci. 1991;49:1435-1453.

de Almeida ER, da Silva Filho AA, dos Santos ER, et al. Acțiunea antiinflamatoare a lapacholului. J Etnofarmacol. 1990;29:239-241.

Byeon SE, Chung JY, Lee YG și colab.

Efecte antiinflamatorii in vitro și in vivo ale taheebo, un extract de apă din scoarța interioară a Tabebuia avellanedae. J Etnofarmacol. 2008 sept;119(1): 145-152. Epub 2008 27 iunie.

Kung HN, Yang MJ, Chang CF și colab. Activitățile de promovare a vindecării rănilor in vitro și in vivo ale beta-lapachonei. Am J Physiol Cell Physiol. 2008 Oct;295 (4):C931-C943. Epub 2008 23 iulie.

Freitas AE, Budni J, Lobato KR, et al. Acțiunea antidepresivă a extractului etanolic din Tabebuia avellanedae la șoareci: dovezi pentru implicarea sistemului monoaminergic. Prog Neuropsy- chopharmacol Biol Psihiatrie. 2010 Mar 17;34(2):335-343. Epub 2009 22 decembrie.

Twardowschy A, Freitas CS, Baggio CH, et al. Activitatea antiulcerogenă a extractului de scoarță de Tabebuia avellanedae, Lorentz ex Griseb. J Etnofarmacol. 2008 Aug 13;118(3):455-459. Epub 2008 18 mai.

Park BS, Lee HK, Lee SE și colab. Activitatea antibacteriană a Tabebuia impetiginosa Martius ex DC (Taheebo) împotriva Helicobacter pylori. J Etnofarmacol. 21 apr 2006;105(1-2):255-262. Epub 2005 15 decembrie.

Bohler T, Nolting J, Gurragchaa P, et al. Extractele de Tabebuia avellanedae inhibă activarea și proliferarea limfocitelor T independente de IL-2. Transpl Immunol. 2008 Feb;18(4):319-323. Epub 2007 4 septembrie.

Son DJ, Lim Y, Park YH și colab. Efectele inhibitoare ale extractului de scoarță interioară de Tabebuia impetiginosa asupra agregării trombocitelor și proliferării celulelor musculare netede vasculare prin suprimarea eliberării acidului arahidonic și a activării ERK1/2 MAPK. J Etnofarmacol. 2006 Nov 3;108(1): 148-151.

Park BS, Lee KG, Shibamoto T, et al. Activitatea antioxidantă și caracterizarea constituenților volatili ai Taheebo (Tabebuia impetiginosa Martius ex DC). J Agric Food Chim. 2003 ianuarie 1;51(1): 295-300.

Graziani Y. Efectul quercetinei activităților kinazei pp60v-src. În: Cody V, Middleton Jr E, Harborne JB, eds. Flavonoide vegetale în biologie și medicină: relații biochimice, farmacologice și structură-activitate: lucrările unui simpozion ținut în Buffalo, New York, 22-26 iulie 1985. New York: Liss, 1986:301-313.

Hodnick WF, Roettger WJ, Kung FS. Inhibarea respirației mitocondriale și producerea de superoxid și peroxid de hidrogen de către flavonoide: un studiu al activității structurii. În: Cody V, Middleton Jr E, Harborne JB, eds. Flavonoide vegetale în biologie și medicină: relații biochimice, farmacologice și structură-activitate: lucrările unui simpozion ținut în Buffalo, New York, 22-26 iulie 1985. New York: Liss, 1986:249-252.

Srivastava AK, Chiasson JL. Efectul quercetinei asupra serină/treonină și tirozin protein kinaze. În: Cody V, Middleton Jr E, Harborne JB, eds. Flavonoide vegetale în biologie și medicină: relații biochimice, farmacologice și structură-activitate: lucrările unui simpozion ținut în Buffalo, New York, 22-26 iulie 1985. New York: Liss, 1986:315-318.

Buruiana B. A doua opinie: Lapacho lupta împotriva cancerului. Vancouver: Rostrum Communication; 1984.

Selway JWT. Activitatea antivirală a flavonelor și flavinelor. În: Cody V, Middleton Jr E, Harborne JB, eds. Flavonoide vegetale în biologie și medicină: relații biochimice, farmacologice și structură-activitate: lucrările unui simpozion ținut în Buffalo, New York, 22-26 iulie 1985. New York: Liss, 1986:521-536.

Metode discutabile de management al cancerului: terapii „nutriționale”. CA Cancer J Clin. 1993;43:309-319.

Tanacetum parthenium (Feverfew)

Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG) și Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG)

Tanacetum parthenium (familia: Asteraceae)

Sinonim: Chrysanthemum parthenium

Nume comune: feverfew, featherfew

P DESCRIERE GENERALĂ

Feverfew (Tanacetumparthenium) este o plantă compozită cultivată în grădinile cu flori din toată Europa și Statele Unite. Numele de febrifug este o corupție a cuvântului febrifuge, semnificând proprietățile sale de eliminare a febrei.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Principalele substanțe chimice active din plantă au fost emise de ipoteza a fi lactone sesquiterpenice, în principal partenolidă. Cu toate acestea, mulți cercetători au găsit dovezi ale altor constituenți activi, inclusiv compuși lipofili (cum ar fi lactone sesquiterpenice) și compuși hidrofili, deși identitatea lor exactă nu a fost determinată. activitate farmacologică.6

P ISTORIE ȘI UTILIZARE POPULARĂ

Feverfew a fost folosit de secole ca febrifug și pentru tratamentul migrenelor și artritei. Alte întrebuințări istorice ale feverfew au fost în tratamentul anemiei, durerilor de urechi, dismenoreei, dispepsiei, traumatismelor și paraziților intestinali.4 A fost, de asemenea, folosit ca abortiv și în grădini pentru a controla dăunătorii nocivi (componenta sa piretrină este un insecticid și erbicid eficient).

FARMACOLOGIE

Feverfew a demonstrat unele efecte farmacologice remarcabile în studii experimentale. S-a demonstrat că extractele de feverfew inhibă sinteza compușilor care promovează inflamația, inclusiv prostaglandine inflamatorii, leucotriene și tromboxani. Nicio reacție adversă raportată pentru feverfew nu le imită pe cele ale aspirinei sau medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), ceea ce sugerează că efectele feverfew sunt într-un fel distincte de cele ale medicamentelor. Inhibarea fosfolipazei A2 seamănă mai mult cu efectele corticosteroizilor.7

Feverfew are, de asemenea, efecte favorabile asupra comportamentului trombocitelor in vitro,7,8 inclusiv inhibarea agregării plachetare și secreția de mediatori inflamatori și alergici precum histamina și serotonina. Componentele partenolide exercită și un efect tonic asupra mușchiului neted vascular.9

Efectul combinat asupra mușchilor netezi și a trombocitelor este probabil responsabil pentru efectul mascaiului în prevenirea și tratarea migrenei.

P APLICAȚII CLINICE

Feverfew a fost folosit de secole pentru a calma febra, migrenele și artrita. Singura condiție cu documentație științifică confirmată în prezent este în prevenirea și tratamentul migrenei.

P MIGRENA DURELE DE CAP

Medicul John Hill, în cartea sa The Family Herbal (1772), a remarcat: „În cea mai mare durere de cap, această plantă depășește orice altceva este cunoscut." Un sondaj din 1983 a constatat că 70% dintre cei 270 de bolnavi de migrenă care mâncaseră zilnic pentru perioade prelungite au susținut că planta a scăzut frecvența și/sau intensitatea atacurilor lor.10 Mulți dintre acești pacienți nu au arătat niciun răspuns la medicamentele ortodoxe.

Au fost efectuate numeroase studii dublu-orb privind eficacitatea feverfew la pacienții cu migrenă10-15, ale căror rezultate au fost evaluate în trei meta-analize.16'18 Primele două dintre acestea au concluzionat că majoritatea studiilor arată că extractele de feverfew sunt superioare placebo pentru scăderea frecvenței și severității, deși majoritatea studiilor de calitate relativ scăzută a metodei migrenei au fost de calitate relativ scăzută. eficacitatea nu a fost dovedită dincolo de orice îndoială rezonabilă.14,17 A treia meta-analiză a concluzionat că extractele de feverfew nu au fost dovedite în studii controlate pentru a preveni migrena mai bine decât placebo.18

Studiul de cea mai înaltă calitate dintre studiile clinice cu feverfew a folosit un extract de etanol granulat de feverfew și a constatat că acesta este ineficient în comparație cu placebo, în timp ce toate celelalte studii au folosit pulbere neextrasă. Ca urmare, în studiile viitoare trebuie acordată o atenție deosebită tipurilor de produse utilizate, iar rezultatele studiilor care utilizează diferite produse probabil nu ar trebui combinate în meta-analize.

Un studiu clinic dublu-orb, randomizat, a comparat efectele unei combinații de extract de magneziu (100 mg) cu riboflavină 400 mg și magneziu 300 mg administrat zilnic cu riboflavină 25 mg.19 Martorul, riboflavină 25 mg, părea a fi la fel de activ ca și formula combinată, iar studiul a arătat că febra suplimentară cu riboflavină și combinația de magneziu nu a fost adăugată. beneficii pentru prevenirea migrenei.

Într-un studiu deschis, Feverfew combinat cu extracte de Salix alba (salcie albă), câte 300 mg din fiecare de două ori pe zi, s-a dovedit eficient în prevenirea și reducerea severității migrenei fără aură. iar studiile randomizate dublu-orb sunt necesare.

P ARTRITĂ REUMATOIDĂ

Compușii inflamatori eliberați de globulele albe și trombocite contribuie în mare măsură la inflamația și deteriorarea celulară găsită în artrita reumatoidă. Inhibarea eliberării particulelor inflamatorii de către feverfew este mult mai mare decât cea obținută de AINS cum ar fi aspirina.8 Această constatare, împreună cu multe dintre celelalte efecte ale feverfew, indică faptul că feverfew poate reduce inflamația în artrita reumatoidă.

Deși un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, nu a demonstrat niciun beneficiu aparent de la felivul oral în poliartrita reumatoidă, doza utilizată a fost mică (76 mg frunze uscate de pudră pulbere, corespunzând la două frunze de dimensiuni medii), nivelul de partenolidă nu a fost determinat în produs, iar pacienții au continuat să ia AINS pentru a reduce eficacitatea. feverfew.22 Prin urmare, beneficiul feverfew în artrita reumatoidă nu a fost încă determinat.

P DOZAJE

Se credea că eficacitatea feverfew depinde de nivelurile adecvate de partenolidă, deși mai multe studii confirmă faptul că există mai mulți compuși activi în feverfow și că extractele fără partenolide sunt încă active.23,24 Este dificil de determinat relevanța măsurării partenolidei în extracte; evaluările activității extractelor ar fi probabil superioare, deși mai scumpe.

Preparatele utilizate în unele studii clinice de succes au avut un conținut de partenolide de 0,4% până la 0,66%. Doza de feverfew utilizată în studiul London Migraine Clinic a fost o capsulă care conținea 25 mg de frunze pulverizate liofilizate administrate de două ori pe zi.6 În studiul Nottingham, a fost o capsulă care conținea 82 mg de frunze uscate pulbere administrată o dată pe zi. 0,5 mg.

Deși aceste doze mici pot fi eficiente în prevenirea unui atac, o doză mai mare (1 până la 2 g) este necesară în timpul unui atac acut: frunze uscate pulverizate 25 până la 50 mg administrate de două ori pe zi.

P TOXICITATE

Nu s-au raportat reacții toxice la pacienții cărora li s-a administrat feverfew în studiul cu migrenă de 6 luni. Feverfew a fost folosit de un număr mare de oameni timp de mulți ani, fără rapoarte de toxicitate. Mestecarea frunzelor, totuși, poate duce la ulcerații aftoase, iar unele persoane sensibile experimentează o dermatită exsudativă de contact extern.25 În studiile clinice, nici ulcerele bucale și nici dermatita nu au fost mai frecvente în grupurile cu febră mai puțin decât grupurile placebo; într-un studiu, ulcerele aftoase au fost de fapt mai frecvente în grupul placebo.12

REFERINȚE

Brown AMG, Edwards CM, Davey MR,

et al. Activitatea farmacologică a fiorului (Tanacetum parthenium (L) Schultz-Bip.): evaluarea prin inhibarea chemiluminiscenței leucocitelor polimorfonucleare umane in vitro. J Pharm Pharmacol. 1997;49:558-561.

Sumner H, Salan U, Knight DW și colab. Inhibarea 5-lipoxigenazei și ciclooxigenazei în leucocite de către feverfew: implicarea lactonelor sesquiterpenice și a altor componente. Biochem Pharmacol. 1992;43:2313-2320.

Marles RJ, Kaminski J, Arnason JT, et al. Un biotest pentru inhibarea eliberării serotoninei din trombocitele bovine. J Nat Prod. 1992;55:1044-1056.

Ducele JA. Manual CRC de plante medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1985:118.

Bohlmann F, Zdero C. Sesquiterpene lactones și alți constituenți din Tanacetum parthenium. Fitochimie. 1982;21:2543-2549.

Pugh WJ, Sambo K. Inhibitori ai prostaglandinei sintetazei la feverfew. J Pharm Pharmacol. 1988;40:743-745.

Makheja AN, Bailey JM. Un inhibitor al fosfolipazei trombocitelor din planta medicinală (Tanacetum parthenium). Prostaglandine Leukot Med. 1982;8:653-660.

Hepinstall S, White A, Williamson L,

et al. Extractele de fiortă inhibă secreția de granule în trombocitele sanguine și leucocitele polimorfonucleare. Lancet. 1985;1:1071-1074.

Barsby RW, Salan U, Knight DW și colab. Feverfew și mușchi neted vascular: extractele din plante proaspete și uscate prezintă profiluri farmacologice opuse, dependente de conținutul de lactonă sesquiterpenă. Planta Med. 1993;59:20-25.

Johnson ES, Kadam NP, Hylands DM,

et al. Eficacitatea feverfew ca tratament profilactic al migrenei. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;291:569-573.

Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J,

et al. Eficacitatea și siguranța extractului de CO2 (MIG-99) de feverfew 6,25 mg tid în prevenirea migrenei - un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo. Cefalalgie. 2005;25(11):1031-1041.

Murphy JJ, Hepinstall S, Mitchell JRA. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, despre felivul în prevenirea migrenei. Lancet. 1988;2:189-192.

Palevitch D, Earon G, Carasso R. Feverfew (Tanacetum parthenium) ca tratament profilactic pentru migrenă: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Phytother Res. 1997;11:508-511.

De Weerdt CJ, Bootsma HPR, Hendriks H. Herbal medicine in migraine prevention. Studiu încrucișat randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, al unui preparat pentru căciulă. Fitomedicina. 1996;3:225-230.

Kuritzky A, Elhacham Y, Yerushalmi Z, et al. Feverfew în tratamentul migrenei: efectul său asupra captării serotoninei și asupra activității trombocitelor. Neurologie. 1994;44(Suppl 2):293P.

Pittler MH, Vogler BK, Ernst E. Feverfew pentru prevenirea migrenei. Cochrane Database Syst Rev. 2000:CD002286.

Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. Feverfew ca tratament preventiv pentru migrenă: o revizuire sistematică. Cefalalgie. 1998;18:704-708.

Pittler MH, Ernst E. Feverfew pentru prevenirea migrenei. Cochrane Database Syst Rev. 2004(1):CD002286.

Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R. O combinație de riboflavină, magneziu și feverfew pentru profilaxia migrenei: un studiu randomizat. Durere de cap. 2004;44:885-890.

Shrivastava R, Pechadre JC, John GW. Combinația Tanacetum parthenium și Salix alba (Mig-RL) în profilaxia migrenei: un studiu prospectiv, deschis. Clin Drug Invest. 2006;26(5):287-296.

Cady RK, Schreiber CP, Beach ME și colab. Gelstat Migraine (compus de ghimbir și ghimbir administrat sublingual) pentru tratamentul acut al migrenei atunci când este administrat în timpul fazei de durere ușoară. Med Sci Monit. 2005;11(9):PI65-PI69.

Pattrick M, Hepinstall S, Doherty M. Feverfew în artrita reumatoidă: un studiu dublu orb, controlat cu placebo. Ann Rheum Dis. 1989;48:547-549.

Sur R, Martin K, Liebel F, et al. Activitatea antiinflamatoare a saraciului cu partenolide (Tanacetum parthenium). Inflamofarmacologie. 2009;17(1):42-49.

Sumner H, Salan U, Knight DW și colab. Inhibarea 5-lipoxigenazei și a ciclooxigenazei în leucocite de către feverfew. Implicarea lactonelor sesquiterpenice și a altor componente. Biochem Pharmacol. 1992;43(11):2313-2320.

Awang DVC. Feverfew. Can Pharm J. 1989;122:266-270.

Taraxacum officinale (Păpădie)

Michael T. Murray, ND

Taraxacum officinale (familia: Compositae)

Nume comune:

Engleză: păpădie, ud-un-pat, dinte de leu

Franceză: dent-de-lion, pissenlit

Germană: Lowenzahn, Pfaffenrohrlein

Spaniolă: diente de leon

italiană: tarassaco

Chineză: p'u kungying, Chingp'o po, chiang-nou-ts'ao, huang-hua-tii-ting

P DESCRIERE GENERALĂ

Papadia (Taraxacum officinale) este un membru al familiei Compositae și este strâns înrudit cu cicoarea. Mai multe origini au fost atribuite numelui Taraxacum, cel mai probabil fiind din grecescul taraxo („tulburare”, „tulburare”) și akos („remediu”) și akeomai („vindec”) și din tharakhcharkon, posibil un derivat al cuvântului persan-araba pentru „comestibil” și numele prin care planta este denumită în botanică arabă.

Taraxacum este cunoscut în întreaga lume sub o varietate de nume. În țările vorbitoare de limbă engleză, păpădia (din franceză dent-de-lion, referindu-se la frunzele dinților de leu ale plantei) este numele său cel mai comun. Este, de asemenea, cunoscut sub numele de wet-a-bed (după acțiunea sa diuretică), dinte de leu, ceas de zâne, coroană de preot, bot de porc, blowball, milk gowan, andive sălbatice, andive white, cankerwort, puffball și margaretă irlandeză.

Păpădia este o plantă perenă variabilă care crește până la o înălțime de 12 inchi. Frunzele sale asemănătoare unei spatule sunt adânc dințate, strălucitoare și fără păr și sunt aranjate într-o rozetă la nivelul solului. Florile galbene înfloresc în cea mai mare parte a anului și sunt sensibile la lumină și vreme - se deschid la răsăritul zilei și se închid la căderea nopții și se deschid pe vreme uscată și se închid pe vreme umedă (o floare de păpădie închisă semnalează ploaie). Când floarea se maturizează, se închide, petalele se ofilesc și se formează într-un puf care conține semințe care sunt împrăștiate de briză.

Formarea rozetă a frunzelor canelate canalizează apa de ploaie în centru și în jos până la o rădăcină pivotantă, care este groasă și maro închis, aproape neagră la exterior. Rădăcina este cilindrică, se îngustează și oarecum ramificată. Are un miros ușor și gust dulceag. Interiorul rădăcinii uscate de păpădie este gălbui, foarte poros și fără măduvă. Se crede că planta își are originea în Asia Centrală și s-a răspândit în cea mai mare parte a lumii, preferând climatele mai reci. Deși Taraxacum este foarte adaptabil, preferă solurile umede, bogate în azot, la altitudini mai mici de 6000 ft. Cele mai multe specii apar în zonele temperate ale emisferei nordice, cu cea mai mare concentrație în nord-vestul Europei.

Porțiunea de plantă care se folosește cel mai frecvent este rădăcina; cu toate acestea, se pot folosi și frunzele și planta întreagă. Pe lângă utilizarea medicinală, păpădia este un aliment și o băutură hrănitoare. Frunzele fragede sunt folosite crude în salate și sandvișuri sau ușor gătite ca legumă. Ceaiul este făcut din frunze, înlocuitor de cafea din rădăcini și vin și rachiu din flori.

p COMPOZIȚIA CHIMĂ

Numărul de calorii al rădăcinii de păpădie este excepțional de scăzut – o ceașcă are doar 25 de calorii – și conținutul său de nutrienți este excepțional de mare. De fapt, rădăcina de păpădie are o valoare nutritivă mai mare decât multe alte legume. Este deosebit de bogat în vitamine și minerale, proteine, colină, inulină și pectină. Conținutul său de carotenoizi este extrem

FIGURA 127-2 Taraxasterol.

mare, după cum se reflectă prin faptul că are un conținut mai mare de vitamina A (sub formă de betacatoten) decât morcovii (păpădia are 14.000 UI de vitamina A la 100 de grame, comparativ cu 11.000 UI pentru morcovi). Verdețurile de păpădie sunt o sursă remarcabilă de vitamina A și o sursă excelentă de vitamina C, riboflavină, vitamina B6 și tiamină, precum și calciu, cupru, mangan și fier.

Se crede că acțiunile terapeutice primare ale păpădiei se datorează principiului amar al taraxacinei, diverselor terpenoide, inulinei și concentrației sale mari de nutrienți, în special colină.3 Alți constituenți ai păpădiei care pot contribui la efectele sale farmacologice sunt rășinile, pectina, taraxantina (un pigment carotenoid în flori), acizii grasi și flavonoide.

Rădăcinile T. officinale conțin triterpenele b-amirin, taraxasterol și taraxerol și sterolii sitosterin, stigmasterin și fitosterin (Figurile 127-1 și 127-2).4

Cercetările ulterioare au scos mai mulți compuși care sunt probabil să fie semnificativi clinic. Trei glicozide flavonoide — luteolină 7-glucozidă și două luteolină 7-diglucozide — au fost izolate din florile și frunzele de păpădie, împreună cu luteolină și crisoeriol liber în țesutul florii. Trei acizi hidroxicinamici - acid cicoric, acid monocafeiltartric și acid clorogenic - au fost găsiți în întreaga plantă, iar cumarinele cichoriin și aesculin au fost identificate în extractele de frunze. Acidul cicoric și acidul monocafeiltartric înrudit s-au dovedit a fi constituenții fenolici majori în florile de păpădie, rădăcini, frunze și bractee involucrale și, de asemenea, în preparatele medicinale testate.5

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Deși mulți indivizi pot considera păpădia comună o buruiană nedorită, herboriștii din întreaga lume au venerat această plantă valoroasă. Considerată în general ca un remediu pentru ficat, păpădia are o istorie lungă de utilizare populară în întreaga lume. În Europa, păpădia a fost utilizată în tratamentul următoarelor afecțiuni:

Febre

Furuncule

Probleme cu ochii

Diaree

Retentie de lichide

Congestie hepatică

Arsuri la stomac

Diverse probleme ale pielii

În China, păpădia a fost folosită pentru a trata următoarele tulburări:

Probleme ale sânilor (cancer, inflamație, lipsa fluxului de lapte etc.)

Boli hepatice

Apendicită

Afecțiuni digestive

Utilizarea păpădiei în India, Rusia și majoritatea altor părți ale lumii s-a învârtit în principal în jurul acțiunii sale asupra ficatului.

p FARMACOLOGIE

Acțiunile farmacologice primare ale păpădiei se referă la digestie, funcția hepatică și diureză.

Efecte digestive

Ierburile amare precum păpădia sunt folosite pentru a ajuta digestia pe baza credinței că principiile amare stimulează faza inițială a digestiei, inclusiv secreția de suc salivar și gastric. Păpădia depășește această fază inițială prin stimularea eliberării bilei de către ficat și vezica biliară.

Se crede că proprietățile tonice digestive atribuite păpădiei se datorează unui principiu amar pe care cercetătorii l-au numit taraxacină și l-au identificat ca aparținând unei clase de substanțe active numite guaianolide, care au efecte antiseptice intestinale, germicide și expectorante.6

Rădăcina de păpădie conține o concentrație foarte mare (până la 40%) de inulină, care servește drept sursă de hrană pentru speciile de bacterii colonice „prietenoase” Bifidobacterium și Lactobacillus și astfel promovează creșterea acestora. Extractele apoase de rădăcină de Taraxacum officinale au fost testate pentru activitatea lor în stimularea creșterii a 14 tulpini diferite de bifidobacterii. Creșterea a șase tulpini (B. adolescentis 1 și 2,

B. bifidum 1, B. catenulatum și B. longum 2) a fost semnificativ îmbunătățită; două tulpini au fost ușor îmbunătățite, în timp ce celelalte șase tulpini nu au prezentat nicio îmbunătățire

Diabet

Inulina este, de asemenea, utilă în îmbunătățirea controlului zahărului din sânge și a diabetului. Într-un studiu, păpădia dată șobolanilor diabetici sub formă de extract de apă a îmbunătățit semnificativ producția de enzime hepatice antioxidante de către șobolani; de asemenea, le-a scăzut glicemia, colesterolul total și nivelul trigliceridelor și le-a crescut concentrațiile de colesterol benefic cu lipoproteine de înaltă densitate.8 Studiile in vitro au arătat că extractele de Taraxacum exercită activitate secretagog de insulină, în timp ce administrarea la șoareci diabetici neobezi induși de alloxan a scăzut semnificativ nivelul de glucoză și fructozamină.

Tonic hepatic

Studiile efectuate la oameni și la animale de laborator au arătat că rădăcina de păpădie îmbunătățește fluxul de bilă, îmbunătățind condiții precum congestia ficatului, inflamația căilor biliare, hepatita, calculii biliari și icterul.9-11. vezica biliară, determinând contracția acesteia și eliberarea bilei stocate (efect colagog). Conținutul ridicat de colină al rădăcinii poate fi un factor major în capacitatea păpădiei de a acționa ca un „tonic” pentru ficat. Din punct de vedere istoric, efectul pozitiv al păpădiei asupra unei varietăți atât de mari de afecțiuni este probabil strâns legat de capacitatea sa de a îmbunătăți funcția hepatică.

Într-un studiu pe animale, păpădia a îmbunătățit semnificativ capacitatea ficatului de a curăța toxinele cu 244%. Eficacitatea păpădiei în îmbunătățirea capacității ficatului de a elimina agenții potențial toxici a fost demonstrată și într-un studiu în care șobolanii au primit medicamentul antimicrobian ciprofloxacin (Cipro). La acei șobolani care au primit și păpădie, nivelurile de medicament au fost scăzute rapid și semnificativ cu 73% în comparație cu șobolanii care nu au primit păpădie.12 Mai multe studii au arătat că extractul apos de rădăcină de T officinale are acțiune protectoare împotriva alcoolului sau a toxicității induse chimic în ficat prin creșterea potențialelor antioxidante și scăderea carbonului13,14. Fibroza hepatică indusă de tetraclorură, extractul de Taraxacum a inactivat și celulele stelate hepatice responsabile de fibroză și a îmbunătățit capacitățile de regenerare hepatică.15,16.

Efecte diuretice și de slăbire

Frunzele de păpădie au activitate diuretică confirmată. Într-un studiu pe șoareci, păpădia a exercitat un efect diuretic comparabil cu cel al furosemidului (Lasix).17 Deoarece păpădia înlocuiește potasiul pierdut prin diureză, nu are efectele secundare potențiale ale furosemidului, cum ar fi coma hepatică și colapsul circulator. Doza administrată a fost de 8 ml/kg greutate corporală de extract fluid apos din frunze. Această doză a produs o pierdere de 30% a greutății corporale la șoareci și șobolani într-o perioadă de 30 de zile. O mare parte din pierderea în greutate a fost atribuită efectului diuretic semnificativ.

Efecte anticancerigene și de îmbunătățire a imunității

Diverse extracte și componente de păpădie au demonstrat proprietăți antitumorale în experimente pe animale.18-20 Dovezile indică, de asemenea, că păpădia îmbunătățește imunitatea mediată celular, umoral și nespecific; induce secreția de factor de necroză tumorală-alfa; și influențează producția de oxid nitric.21,22 Într-un studiu, trei extracte apoase au fost preparate din frunze, flori și rădăcini mature și au fost testate pentru efectele lor asupra proceselor legate de progresia tumorii, cum ar fi proliferarea și invazia.23 Extractul de frunze de păpădie a scăzut creșterea celulelor canceroase de sân, în timp ce extractele apoase de curgere și rădăcină nu au avut efect asupra creșterii acestor extracte de rădăcină. S-a descoperit că extractul de rădăcină de păpădie blochează invazia celulelor canceroase de sân, iar extractul de frunze a blocat invazia celulelor canceroase de prostată.

P APLICAȚII CLINICE

Acțiunea specifică a păpădiei este asupra ficatului, dar ca alterativ sau tonic beneficiază organismul în ansamblu. Este adesea folosit ca:

Un diuretic

Un laxativ

Un colagog

Un stimulent general pentru sistemul urinar

Un coleretic

Un depurativ (purificator)

Un agent hipoglicemiant

Un agent antitumoral

Două studii pe oameni au demonstrat proprietățile de vindecare a ficatului ale păpădiei. Într-un studiu din 1938 în Italia, 12 pacienți cu dezechilibre hepatice severe - mulți prezentând simptome clasice, cum ar fi pierderea poftei de mâncare, energie scăzută și icter - au fost tratați cu extract de păpădie (o injecție de 5 ml pe zi, timp de 20 de zile). Dintre cei 12 pacienți, 11 au prezentat o scădere considerabilă a colesterolului din sânge. În celălalt studiu, sa demonstrat că extractul de păpădie tratează cu succes hepatita, umflarea ficatului, icterul și dispepsia cu secreție biliară deficitară.

Într-un studiu pilot pentru evaluarea activității sale diuretice la om, extractul de frunze de păpădie în doză de 8 ml de trei ori pe zi a produs o creștere semnificativă a frecvenței urinării în perioada de 5 ore după prima doză, o creștere semnificativă a raportului de excreție în perioada de 5 ore după a doua doză și niciun efect după a treia doză. Aceste rezultate indică un efect diuretic acut.

P DOZAJE

Ca tonic general și remediu ușor pentru ficat, rădăcina de păpădie poate fi utilizată în următoarele doze de trei ori pe zi:

Rădăcină uscată: 2 până la 8 g prin infuzie sau decoct

Extract fluid (1:1): 4 până la 8 ml (1 până la 2 lingurițe)

Tinctură: tincturile de păpădie pe bază de alcool nu sunt recomandate din cauza dozei extrem de mari necesare

Suc de rădăcină proaspătă: 4 până la 8 ml (1 până la 2 lingurițe)

Extract solid sub formă de pulbere (4:1): 250 până la 500 mg

Preparatele din frunze pot fi utilizate ca diuretic ușor și agent de slăbire în următoarele doze de trei ori pe zi:

Frunză uscată: 4 până la 10 g prin perfuzie

Extract fluid (1:1): 4 până la 8 ml (1 până la 2 lingurițe)

P TOXICITATE

Nu au fost raportate efecte toxice sau adverse pentru utilizarea externă sau internă a păpădiei. Este considerat sigur de utilizat chiar și în cantități mari, practic fără efecte secundare documentate.1 A existat un raport de caz al unei persoane atopice care a experimentat o reacție anafilactică după ingestia orală a unei combinații de plante care conține T officinale. În acest caz, s-a descoperit că compusul din plante are urme de polen de la T officinale și alte câteva plante medicinale, ceea ce a dus la această reacție sistemică.25 Acest raport de caz unic indică o posibilă necesitate de precauție la indivizii cu alergie la polen la alte plante din familia Compositae.

Carcinogenitatea T. officinale a fost investigată pe un model animal. Nu s-a observat activitate carcinogenă după 120 de zile de administrare.26

REFERINȚE

Schutz K, Carle R, Schieber A. Taraxacum: o revizuire a profilului său fitochimic și farmacologic. J Etnofarma- col. 2006 Oct 11;107(3):313-323.

Leung AY, Foster S. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente și produse cosmetice. New York: John Wiley; 1996:205-207.

Broda B, Andrzejewska E. Conținutul de colină în unele plante medicinale. Ferma Pol. 1966;22:181-184.

Devys M. Alcooli triterpenici din polenul de papadie (T dens-leonis). CR Acad Sci Ser D. 1969;269:798-801.

Williams CA, Goldstone F, Greenham J. Flavonoide, acizi cinamici și cumarine din diferite țesuturi și preparate medicinale ale Taraxacum officinale. Fitochimie. 1996;42:121-127.

Ahmad VU, Yasmeen S, Ali Z, et al. Taraxacin, o nouă guaianolidă din Taraxacum wallichii. J Nat Prod. 2000;63:1010-1011.

Trojanovă V, Rada L, Kokoska et al. Efectul bifidogen al rădăcinii de Taraxacum officinale. Fitoterapia. 2004;75:760-763.

Yamashita K, Kawai K, Itakura M. Efectele fructo-oligozaharidelor asupra glicemiei și lipidelor serice la subiecții diabetici. Nutr Res. 1984;4:961-966.

Faber K. [Păpădia Taraxacum officinale.] Pharmazie. 1958;13:423-436.

Susnik F. Starea actuală a cunoștințelor plantei medicinale Taraxacum officinale Weber. Med Razgl. 1982;21:323-328.

Bohm K. [Acțiunea coleretică a diferitelor medicamente din plante.] Arzneimittelforschung. 1959;9:376-378.

Cho SY, Park JY, Park EM și colab. Alternarea activităților enzimelor antioxidante hepatice și a profilului lipidic la șobolanii diabetici induși de streptozotocină prin suplimentarea cu extract de apă de păpădie. Clin Chim Acta. 2002;317:109-117.

Tu Y, Yoo S, Yoon HG și colab. Efectele hepatoprotectoare in vitro și in vivo ale extractului apos din rădăcină de Taraxacum officinale (păpădie) împotriva stresului oxidativ indus de alcool. Food Chem Toxicol. 2010 iunie;48(6):1632-1637.

Choi UK, Lee OH, Yim JH și colab. Efectele hipopolipidemice și antioxidante ale rădăcinii și frunzelor de păpădie (Taraxacum officinale) asupra iepurilor hrăniți cu colesterol. Int J Mol Sci. 2010;11(1):67-78.

Domitrovic R, Jakovac H, Romic Z, et al. Activitatea antifibrotică a rădăcinii Taraxacum officinale în leziunile hepatice induse de tetraclorura de carbon la șoareci. J Etnofarmacol. 9 august 2010;130(3):569-577.

Mahesh A, Jeyachandran R, Cindrella L, et al. Potențialul hepatocurativ al lactonelor sesquiterpenice de Taraxacum officinale asupra toxicității hepatice induse de tetraclorura de carbon la șoareci. Acta Biol Hung. 2010 iunie;61(2):175-190.

Racz-Kotilla E, Racz G, Solomon A. Acțiunea extractelor de Taraxacum officinale asupra greutății corporale și a diurezei animalelor de laborator. Planta Med. 1974;26:212-217.

Sieyaku KK. Extractele de taraxacum ca agenți antitumorali. Chem Abstr. 1981;94:374.

Takasaki M, Konoshima T, Tokuda H, et al. Activitatea anticancerigenă a plantei Taraxacum. II. Biol Pharm Bull. 1999;22:606-610.

Takasaki M, Konoshima T, Tokuda H, et al. Activitatea anticancerigenă a plantei Taraxacum. I. Biol Pharm Bull. 1999;22:602-605.

Kim HM, Shin HY, Lim KH și colab. Taraxacum officinale inhibă producția de factor de necroză tumorală alfa din astrocitele de șobolan. Imunofarmacol Imunotoxicol. 2000;22:519-530.

Kim HM, Lee EH, Shin TY și colab. Taraxacum officinale restabilește inhibarea producției de oxid nitric de către cadmiu în macrofagele peritoneale de șoarece. Imunofarmacol Imunotoxicol. 1998;20:283-297.

Sigstedt SC, Hooten CJ, Callewaert MC, et al. Evaluarea extractelor apoase de Taraxacum officinale privind creșterea și invazia celulelor canceroase de sân și prostată. Int J Oncol. 2008 mai;32(5):1085-1090.

Clare BA, Conroy RS, Spelman K. Efectul diuretic la subiecții umani al unui extract de Taraxacum officinale folium pe parcursul unei singure zile. J Complement Altern Med. 2009 Aug;15(8):929-934.

Lovell CR, Rowan M. Dermatita păpădie. Dermatita de contact. 1991;25:185-188.

Hirono I, Mori H, Kato K și colab. Examinarea siguranței unor plante comestibile, Partea 2. J Environ Pathol Toxicol. 1978;1:71-74.

Zhu M, Wong PY, Li RC. Efectele Taraxacum mongolicum asupra biodisponibilității și dispoziției ciprofloxacinei la șobolani. J Pharm Sci. 1999;88:632-634.

Goksu E, Eken C, Karadeniz O, et al. Primul raport de hipoglicemie secundară ingerării de păpădie (Taraxacum officinale). Am J Emerg Med. 2010 ianuarie; 28(1):111.e1-111.e2.

Taxus brevifolia (Tisa Pacificului)

Michael T. Murray, ND, Cathryn M. Flanagan, ND

Taxus brevifolia (familia: Taxaceae) Denumiri comune: tisa de Pacific

P DESCRIERE GENERALĂ

Tisa Pacificului este acum bine cunoscută ca sursa originală a agentului chimioterapic paclitaxel. Datorită randamentului scăzut, costului de extracție și preocupărilor de mediu, au fost dezvoltate surse alternative. Cu toate acestea, succesul paclitaxelului oferă o

susținere puternică a faptului că natura minieră pentru noile medicamente este o abordare extrem de viabilă a dezvoltării medicamentelor.

Tisele sunt copaci sau arbuști veșnic verzi care au fost greu de clasificat taxonomic, deoarece arată ca niște conifere, dar, din cauza absenței conurilor și a canalelor de rășină, au fost plasate într-o ordine separată. Deși tisa pare a fi tenace, se reproduce lent. Specia este dioică, copacii femele producând fructe relativ rare. Răsadurile sunt rare. Cel mai adesea, copacii noi de tisă provin din ramuri ale unui „copac mamă", motiv pentru care se găsesc de obicei în ciorchine. Ele cresc cel mai bine pe soluri adânci, umede, bogate, stâncoase sau pietrișoase. Cea mai mare tisa din Pacific cunoscută se află în comitatul Lewis, în statul Washington, lângă Muntele Rainier. Are o înălțime de 21,3 m, are o circumferință de 4,5 m și se estimează că are o vechime de 1000 de ani.

Paclitaxelul (Taxol) și taxanii diterpenoizi complecși sunt compuși găsiți în Taxus brevifolia. Docetaxelul (Taxotere) este un agent semisintetic asemănător ca acțiune cu paclitaxelul derivat din 10-deacetil baccatin III, un taxan izolat din ace de Taxus baccata, tisa engleză. Înainte de dezvoltarea lor formală a medicamentelor, acești compuși au fost citați ca printre cei mai promițători compuși vegetali testați pentru proprietăți anticanceroase în 1990.1 Tisa Pacificului a fost colectată pentru prima dată în 1962 de o echipă a Departamentului Agriculturii SUA din statul Washington, ca parte a programului mare de screening al produselor naturale al Institutului Național al Cancerului din SUA. Activitatea confirmată a unui extract de scoarță împotriva liniei celulare KB în cultura de țesut a fost raportată în 1964. Studiile de izolare au început în 1965, iar până în 1971, Wall et al2 de la Research Triangle Institute (Durham, NC) identificaseră paclitaxelul ca constituent activ. Rată de răspuns de 30% în cazurile de cancer ovarian refractar, o rată remarcabilă pentru acest tip de cancer.3 Dezvoltarea docetaxelului a început în 1981 în Franța. Taxanii utilizați împreună cu chimioterapie și iradiere au demonstrat rezultate îmbunătățite în comparație cu oricare dintre aceste terapii în monoterapie, precum și o toleranță mai bună a acestor terapii.3a

Din 1967 până în 1993, aproape tot paclitaxelul produs a fost derivat din scoarța de tisă din Pacific, a cărei recoltare ucide copacul. În prezent, toată producția de paclitaxel folosește tehnologia de fermentare a celulelor vegetale. Aceasta pleacă de la o linie celulară specifică Taxus propagată în mediu apos în rezervoare mari de fermentație. Paclitaxelul este apoi extras direct, purificat prin cromatografie și izolat prin cristalizare.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Tisa Pacificului este otrăvitoare deoarece conține cel puțin 11 alcaloizi, cunoscuți în mod colectiv sub denumirea de taxine. Structura a doar doi dintre constituenții alcaloizi este cunoscută: taxina A, care reprezintă 30%, și taxina B, care reprezintă 2%. Paclitaxelul (Figura 128-1) este un pseudoalcaloid, dar nu este un constituent al taxiinei, deoarece azotul său este acilat cu acid benzoic și nu are un principiu de bază. Concentrația de paclitaxel în scoarța de tisă este scăzută, doar 0,01%.

R'

10-Deacetilbaccatina III

FIGURA 128-1 Paclitaxel.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Din punct de vedere istoric, tisa a fost foarte apreciată pentru lemnul său dens, rezistent, rezistent la descompunere, cu granulație strânsă și proprietățile sale medicinale. Grecii au numit tisa toxus în referire la utilizarea sa pentru a face un arc puternic (toxon) și natura sa otrăvitoare (toxikon).2 A fost folosită ca otravă pentru animale și pești de culturile primitive, precum și pentru crimă și sinucidere. În secolul I d.Hr., Claudius a sugerat utilizarea lui ca antidot pentru mușcăturile de viperă. Europenii o foloseau ca abortiv, precum și pentru a trata afecțiunile cardiace și hidrofobia.2 Nativii americani foloseau tisa pentru multe afecțiuni, după cum urmează:

Reumatism

Afecțiuni pulmonare

Răceli și febră

Durere și amorțeală

Paralizie

Scorbut

Dureri de stomac

Afecțiuni intestinale

Dismenoree

Gonoree

Femeile au mâncat fructe de tisa pentru a preveni conceperea. Tinerii își frecau bețișoare netede de tisă pe corpurile lor în curs de dezvoltare pentru a-și câștiga puterea. Atât coaja, cât și frunzele au fost preparate pentru ceai, iar pulberile au fost făcute numai din coajă. Arilul roșu cărnos (bace) care înconjoară sămânța nu este otrăvitor, deși sămânța în sine este.4

Există mult folclor despre puterile supranaturale ale tisei. Deoarece este un copac cu creștere lentă, cu viață lungă, a fost asociat cu nemurirea și folosit în vrăji pentru a ridica morții.5 Deoarece era considerat printre cei mai puternici copaci pentru protecție împotriva răului, a fost considerat ghinion să tăiați sau să deteriorați un copac de tisă. Multe au fost

plantate în curțile bisericilor/cimitire și lângă case pentru protecție. Specimenele supraviețuiesc astăzi, în ciuda faptului că trunchiurile principale au fost scobite de degradare după sute de ani de existență.

p FARMACOLOGIE

Acțiunea anticanceroasă a Paclitaxels este unică prin faptul că inhibă diviziunea celulară prin promovarea formării de microtubuli, structuri asemănătoare bastonașului care funcționează ca un schelet celular, făcând celulele mai stabile și mai rezistente la depolimerizare. În schimb, alți fitoagenți anticancer (de exemplu, colchicină și alcaloizi vinca) induc polimerizarea microtubulilor. În plus, sub influența paclitaxelului, microtubulii polimerizează independent de centrul de organizare a microtubulilor, care se află într-o zonă perinucleară, și în schimb se localizează predominant la periferia celulei.6 Acest lucru interferează cu fusul mitotic și blochează selectiv celulele din fazele G2 și M ale ciclului celular, fazele cele mai radiosensibile. În plus, paclitaxelul induce formarea de aster fusiformi anormali care nu necesită centrioli pentru enucleare și sunt reversibile după tratament.7-10 În plus, in vivo, paclitaxelul a demonstrat capacitatea de a activa eliberarea locală a unei citokine care induce apoptoza. apoptoza. Un test pentru expresia gml ar putea servi ca un predictor util clinic al sensibilității chimioterapeutice.12

p APLICAȚII CLINICE

Paclitaxelul a demonstrat un spectru larg de activitate antitumorală. Studiile de fază I, începute în 1983, au demonstrat activitatea antineoplazică a paclitaxelului împotriva mai multor tipuri de tumori, cum ar fi următoarele13'20:

Melanomul

Adenocarcinom de origine necunoscută

Carcinom ovarian refractar

Carcinom pulmonar cu celule mici și non-mici

Carcinoame gastrice, de colon, de prostată, de sân și de cap și gât

Leucemii limfoblastice și mieloblastice

În studiile timpurii, s-au observat rezultate impresionante folosind paclitaxel în combinație cu alți agenți antineoplazici, cum ar fi cisplatin.21 După ce au tratat pacienți care anterior erau rezistenți la cisplatină cu combinație de cisplatină și paclitaxel, Gynecology Oncology Group a raportat o rată de răspuns de 33%. carcinoame de sân, ovare avansate, de colon și de col uterin; cancere de cap și gât; carcinoame pulmonare și de prostată cu celule mici; și limfomul non-Hodgkin de grad scăzut.23 Paclitaxelul are activitate și în alte afecțiuni maligne care sunt refractare la chimioterapia convențională, inclusiv limfomul tratat anterior, cancerele pulmonare cu celule mici și tumorile esofagiene, gastrice, endometriale, vezicii urinare și ale celulelor germinale. Paclitaxelul este, de asemenea, activ împotriva

sarcomului Kaposi asociat SIDA. Deși paclitaxelul este o opțiune de tratament bine acceptată pentru aceste tipuri de cancer și altele, toxicitățile semnificative, cum ar fi mielosupresia și neuropatia periferică, limitează eficacitatea schemelor de tratament pe bază de paclitaxel.24,25 Aceste toxicități vor fi discutate în continuare.

p TOXICITATE

Otrăvirea umană prin consumul deliberat de frunze sau semințe de tisă este acum rară. Cazurile publicate care implică pacienți psihiatri și deținuți descriu primele simptome de intoxicație ca fiind la 1 oră după ingestie. Manifestările includ midriază, greață, vărsături, crampe abdominale și aritmie. Moartea are loc prin stop cardiac la 3 până la 24 de ore după ingestie.26 Doza letală la om este de aproximativ patru sau cinci pumni de frunze, corespunzând la 150 de ace. Nu se cunoaște un antidot specific.

Paclitaxelul se leagă în proporție de 95% până la 98% cu proteinele plasmatice, dar este ușor eliminat prin metabolismul hepatic, excreția biliară și/sau legarea extensivă de țesut. Excreția urinară totală a fost nesemnificativă, indicând că clearance-ul renal contribuie minim la clearance-ul sistemic.20,27'29 Metabolismul hepatic prin intermediul citocromului P450 (CYP) este implicat atât pentru paclitaxel, cât și pentru docetaxel. Cu toate acestea, primul este hidroxilat de CYP2C8, în timp ce al doilea este hidroxilat de CYP3A4.30

Toxicitatea se manifestă după cum urmează:

Suprimarea măduvei osoase

Hipersensibilitate

Anomalii cardiovasculare

Neurotoxicitate

Artralgii și mialgii

Alopecie

Tulburări gastro-intestinale

S-a sugerat tahicardia joncțională prin blocarea conducerii, mai degrabă decât toxicitatea primară directă asupra miocitelor.31 Hipersensibilitatea, reacțiile cutanate și sindromul de retenție de lichid acumulat sunt minimizate cu un regim de 3 până la 5 zile de corticosteroizi înainte de perfuzia cu paclitaxel.32

Pacienții cu leucemie care sunt tratați cu doze mari de paclitaxel au prezentat mucozită, care a apărut și ca răspuns la doze mai mici, cumulative. O acumulare de celule epidermice cu sterii fusiformi anormali induși de paclitaxel a fost evidentă în mucoasa ulcerată, indicând faptul că ciclul celular a fost oprit în mitoză.33

Se știe că paclitaxelul inhibă creșterea neuriților și induce efecte morfologice proeminente, cum ar fi fasciculele de microtubuli în neuroni, celulele satelit și celulele Schwann în culturile organotipice de ganglioni ai rădăcinii dorsale.34'39 Clinic, cele mai frecvente simptome au fost parestezii cu mănuși și ciorapi și amorțeală periorală. S-a observat pierderea senzorială distală la modalitățile cu fibre mari (propriocepție, vibrație) și fibre mici (înțepătură, temperatură) și pierderea sau scăderea reflexelor tendinoase profunde distale, deși nervii motori par să fie cruțați. În general, incidența clinică și severitatea neurotoxicității periferice au fost legate de doză. Pacienții cu antecedente de consum substanțial de alcool au părut a fi mai predispuși la dezvoltarea efectelor toxice neurosenzoriale ale cisplatinei și paclitaxelului.13'16,40'42.

Dezvoltarea unei formulări clinice adecvate a fost împiedicată de solubilitatea slabă în apă a paclitaxelului. Cremophor este folosit ca vehicul pentru administrare și a fost implicat în reacții adverse, cum ar fi reacțiile de hipersensibilitate de tip 1.43

Neutropenia, principalul efect toxic limitator de doză al paclitaxelului, se rezolvă rapid (în 15 până la 21 de zile) după oprirea tratamentului.40

CASETA 128-1 Medicamente care interacționează cu paclitaxel

Amfotericină B prin injecție (de exemplu, Fungizone)

Agenți antitiroidieni

Azatioprină (de exemplu, Imuran)

Cloramfenicol (de exemplu, cloromicetină)

colchicina

Flucitozină (de exemplu, Ancobon)

Ganciclovir (de exemplu, Cytovene)

Interferon (de exemplu, Intron A, Roferon A)

Plicamicină (de exemplu, mitracină)

Zidovudină (de exemplu, AZT, Retrovir)

Date din US Pharmacopeia. Interacțiuni medicamentoase, voi. II. Rockville, MD: Convenția Farmacopeală a Statelor Unite, 1997:1237-1238.

CASETA 128-2 Probleme medicale care pot afecta utilizarea paclitaxelului

Varicelă

Herpes zoster

Aritmii cardiace

Infecţie

Factorul de risc clinic major pentru neutropenie pare să fie amploarea chimioterapiei și/sau iradierii mielotoxice anterioare.

Bradiaritmii, care au fost observate ca tranzitorii și asimptomatice, au fost raportate în timpul perfuziei cu paclitaxel la cel puțin 29% dintre pacienții cu cancer ovarian.40 Această dezvoltare pare să fie legată mai mult de paclitaxel, deoarece alți agenți formulați cu Cremophor nu au fost asociați cu aritmii similare. Au fost observate dureri toracice atipice în timpul perfuziei cu paclitaxel, dar se crede că acestea sunt o manifestare a unei reacții de hipersensibilitate.26,41.

Alte reacții adverse legate de paclitaxel sau Cremophor sunt alopecia bruscă și completă, care apare adesea într-o singură zi; efecte toxice venoase locale, cum ar fi eritemul, sensibilitatea și celulita în zonele de extravazare dermică; precum și oboseală, dureri de cap, perversiuni ale gustului, creșteri semnificative ale trigliceridelor serice și creșteri minore ale valorilor funcției hepatice și renale.20

Pot fi necesare precauții suplimentare cu utilizarea concomitentă a medicamentelor enumerate în Caseta 128-1.

Problemele medicale care pot afecta utilizarea paclitaxelului sunt enumerate în Caseta 128-2. Studiile la șobolani și iepuri au arătat că paclitaxelul provoacă avorturi spontane și decese fetale. Alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu paclitaxel. Paclitaxelul legat de albumină în loc să utilizeze un solvent are ca rezultat mai puține și mai puține efecte secundare, cu reacții alergice mult reduse.44

REFERINȚE

1. Bolsinger C, Jaramillo AE. Taxus brevifolia Nutt. Pacific Yew, 1990. În: Burns RM, Honkala BH, eds. Silvicul arborilor forestieri din America de Nord (rev ed). Portland, OR: Pacific Northwest Research Station, USDA Forest Service; 1990:17.

Hartzell Jr H. Tisa: o mie de șoapte. Eugene, OR: Hulogosi; 1991:31, 80, 154-156, 176, 230.

Rowinsky EK, Donehower RC. Taxol: douăzeci de ani mai târziu, povestea se desfășoară. J Natl Cancer Inst. 1991;83:1778-1781.

3a. Cragg GM. Paclitaxel (Taxol): o poveste de succes cu lecții valoroase pentru descoperirea și dezvoltarea medicamentelor de produse naturale.

Med Res Rev. 1998 Sep;18(5):315-331.

Duke J. Manual de plante medicinale din nord-estul Indiei. Lincoln, MA: Quarterman; 1986:156.

Cunningham S. Enciclopedia ierburilor magice. St. Paul, MO: Llewellyn Publications; 1985:228.

Wehland J, Henkart M, Klausner R, et al. Rolul microtubulilor în distribuția aparatului Golgi: efectul taxolului și anticorpilor anti-alfa-tubulină microinjectați. Proc Natl Acad Sci US A. 1983;80: 4286-4290.

Rowinsky EK, Donehower RC, Jones RJ, et al. Modificări ale microtubulilor și citotoxicitate în liniile celulare leucemice create cu taxol. Cancer Res. 1988;48:4093-4100.

De Brabander M, Geuens G, Nuydens R, et al. Taxolul induce asamblarea microtubulilor liberi în celulele vii și blochează capacitatea de organizare a centrozomului și a cinetocorilor. Proc Natl Acad Sci US A. 1981;78:5608-5612.

Brasch RC, Rockoff SD, Kuhn C, et al. Contrast media ca eliberator de histamină. II. Eliberarea histaminei în plasma venoasă în timpul urografiei intravenoase la om. Invest Radiol. 1970;5:510-513.

Shedadi WH. Reacții adverse la administrarea intravenoasă de substanțe de contrast: un studiu comparativ bazat pe un studiu prospectiv. Am J Roentgenol. 1975;124:145-151.

Lanni JS, Lowe SW, Licitra EJ, et al. Apoptoza independentă de p53 indusă de paclitaxel printr-un mecanism indirect. Proc Natl Acad Sci US A. 1997;94: 9679-9683.

Kimura Y, Furuhata T, Shiratsuchi T, et al. GML sensibilizează celulele canceroase la taxol prin inducerea apoptozei. Oncogene. 1997;15:1369-1374.

Koeller J, Brown T, Havlin K, et al. Un studiu de fază I/farmacocinetică al taxolului administrat prin perfuzie prelungită fără premedicație. Proc ASCO. 1989;8:82.

Donehower RC, Rowinsky EK, Grochow LB, et al. Studiul de fază I cu taxol la pacienții cu cancer avansat. Cancer Treat Rep. 1987;71:1171-1177.

Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ,

et al. Studiu clinic și farmacocinetic de fază I al taxolului. Cancer Res. 1987;47: 2486-2493.

Wiernik PH, Schwartz EL, Einzig A, și colab. Studiu de fază I cu taxol administrat sub formă de perfuzie de 24 de ore la fiecare 21 de zile: răspunsuri observate în melanomul metastatic. J Clin Oncol. 1987;5:1232-1239.

Legha SS, Tenney DM, Krakoff IR. Studiul de fază I al taxolului folosind un program intermitent de 5 zile. J Clin Oncol. 1986;4:762-766.

Grem JL, Tutsch KD, Simon KJ și colab. Studiu de fază I al taxolului administrat ca perfuzie iv scurtă zilnic timp de 5 zile. Cancer Treat Rep. 1987;71:1179-1184.

Ohnuma T, Zimet AS, Coffey VA, et al. Studiul de fază I al taxolului într-un program de perfuzie de 24 de ore. Proc Am Assoc Cancer Res. 1985;26:662.

Kris MG, O'Connell JP, Gralla RJ, et al. Test de fază I cu taxol administrat sub formă de perfuzie de 3 ore la fiecare 21 de zile. Cancer Treat Rep. 1986;70:605-607.

Belani C. TAX 326 Grupa de Studii. Studiu randomizat de fază III cu docetaxel în asociere cu cisplatină sau carboplatină sau vinorelbină plus cisplatină în cancerul pulmonar cu celule non-mici avansate: analiză intermediară. Semin Oncol. 2001;28(3 suppl 9):10-14.

Thigpen JT, Blessing JA, Ball H, și colab. Studiu de fază II a taxolului ca terapie de linia a doua pentru carcinomul ovarian: un studiu de grup de oncologie ginecologică. Proc Am Soc Clin Oncol. 1990;9:604.

Rowinsky EK. Farmacologia paclitaxelului și alte tipuri de tumori. Semin Oncol. 1997 Dec;24(6 suppl 19):S19-1-S19-12.

Marupudi NI, Han JE, Li KW, et al. Paclitaxel: o revizuire a toxicităților adverse și a strategiilor noi de livrare. Expert Opin Drug Saf. 2007 septembrie;6(5):609-621. Recenzie.

Mekhail TM, Markman M. Paclitaxel în terapia cancerului. Expert Opin Pharmacother. 2002 iunie;3(6):755-766.

Appendino G. Taxol (paclitaxel): aspecte istorice și ecologice. Fitoterapia. 1993;64:5-25.

Jacrot M, Riondel J, Picot F, et al. Acțiunea taxolului asupra tumorilor umane transplantate la șoareci atimici. CR Seances Acad Sci III. 1983;297:597-600.

Riondel J, Jacrot M, Nissou MF, et al. Activitatea antineoplazică a doi derivați de taxol pe o tumoră ovariană xenogrefată la șoareci nuzi. Anticancer Res. 1988;8:387-390.

Sternberg CN, Sordillo PP, Cheng E, et al. Evaluarea noilor agenți anticancer împotriva carcinoamelor pancreatice umane la șoareci nuzi. Am J Clin Oncol. 1987;10:219-221.

30 Dorr RT. Farmacologia taxanilor. Farmacoterapia. 1997;17:S96-S104.

Faivre S, Goldwasser F, Soulie P, et al. Tahicardie joncțională asociată cu paclitaxel (Taxol). Medicamente anticancerigene. 1997;8: 714-716.

Von Hoff DD. Taxoizii: aceleași rădăcini, medicamente diferite. Semin Oncol. 1997;24: S3-S10.

Hruban RH, Yardley JH, Donehower RC, et al. Toxicitatea taxolului: necroză epitelială în tractul gastrointestinal asociată cu acumularea de microtubuli polimerizați și oprirea mitotică. Cancer. 1989;63: 1944-1950.

Masurovsky EB, Peterson ER, Crain SM și colab. Rețele de microtubuli în culturi de ganglion-măduva spinării rădăcinii dorsale de șoarece tratate cu taxol. Brain Res. 1981;217:392-398.

Masurovsky EB, Peterson ER, Crain SM și colab. Modificări morfologice în satelit și Schwann după expunerea culturii ganglionilor rădăcinii dorsale a șoarecelui fetal-măduva spinării la taxol. IRCS Med Sci Libr Compend. 1981;9:968-969.

Masurovsky EB, Peterson ER, Crain SM și colab. Modificări morfologice în neuronii ganglionilor rădăcinii dorsale și celulele de susținere ale culturilor organotipice de măduva spinării-ganglioni de șoarece expuse la taxol. Neuroștiință. 1983;10:491-509.

Letourneau PC, Ressler AH. Inhibarea inițierii și creșterii neuritei de către taxol. J Cell Biol. 1984;98:1355-1362.

Letourneau PC, Shattuck TA, Ressler AH. Ramificația nevritei senzoriale și simpatice in vitro este inhibată prin tratamentul cu taxol. J Neurosci. 1986;6:1912-1917.

Roytta M, Horwitz SB, Raine CS. Neuropatie indusă de taxol: efecte pe termen scurt ale injecției locale. J Neurocytol. 1984;13:685-701.

McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB și colab. Taxol: un agent antineoplazic unic cu activitate semnificativă în neoplasmele epiteliale ovariene avansate. Ann Intern Med. 1989;111:273-279.

Rowinsky EK, Burke PJ, Karp JE, et al. Faza I și studiul farmacodinamic al taxolului în leucemiile acute refractare. Cancer Res. 1989;49:4640-4647.

Burgoyne RD, Cumming R. Taxol stabilizează microtubulii sinaptozomal fără a inhiba eliberarea de acetilcolină. Brain Res. 1983;280:190-193.

Laussus M, Scott D, Leyland-Jones B. Reacții alergice (ar) cremofor asociat (c) care conține antineoplazice (anp). Proc Am Soc Clin Oncol. 1985;4:1042.

Montana M, Ducros C, Verhaeghe P, et al. Paclitaxel legat de albumină: beneficiul acestei noi formulări în tratamentul diferitelor tipuri de cancer. J Chemother. 2011 Apr;23(2):59-66.

Urtica dioica (urzica)

Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG) și Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG)

Urtica dioica ssp. dioica (familia: Urticaceae)

Sinonim: Urtica dioica

Denumiri comune: urzica, urzica, urzica mare

P DESCRIERE GENERALĂ

Urtica dioica este o perenă eurasiatică prolifică, care s-a naturalizat pe tot globul. Două subspecii majore sunt recunoscute ca importante în medicină în Occident: dioica, urzica standard și gracilis, urzica din California. Urtica urens, urzica pitică sau câine, este, de asemenea, folosită în mod interschimbabil. Frunzele, fructele (numite adesea în mod nepotrivit semințe) și rădăcina sunt toate folosite, fiecare oarecum diferit.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Se știe că frunzele de urzică conțin glicozide flavonoide (inclusiv quercetină și kaempferol), fenilpropanoizi (inclusiv acid cafeic malic), steroli, carotenoizi, vitamine și minerale. Se cunosc foarte puține lucruri despre chimia fructelor, cu excepția faptului că acestea conțin proteine, carbohidrați și 30% acizi grași.1

Chimia rădăcinilor urzicii a fost cea mai amănunțită examinată.2 Polizaharidele acide, lectinele, sterolii inclusiv ('-sitosterol, triterpenoide, compusul asemănător cumarinei scopoletin, fenilpropanoizi, ceramide și lignani sunt toate potențial legate de efectele fiziologice și fiziologice ale 129-2).3 Lignanii de importanță potențială includ neoolivil și secoisolaricirezinol, care sunt metabolizați de flora intestinală umană la enterodiol și enterolactonă, compuși fitoestrogeni bine caracterizați.4

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Speciile Urtica au fost folosite de mult timp ca medicament în Europa și Asia. Frunzele aburite sau uscate erau consumate ca legumă sau condiment și adesea încă mai sunt.4 Fibrele de urzică erau anterior prelucrate în fir folosit pentru a face îmbrăcăminte, frânghie și pânză de pânze, deși în cele din urmă a fost înlocuită cu in. Sursa fibrei cunoscute sub denumirea de „ramie” provine din planta Boehmeria nivea, care face parte și din familia Urticaceae. Cuvântul urzică pare să fie derivat din vechiul anglo-saxon noedl, „ac” și chiar înainte de verbul comun indo-european ne, „a învârti/a coase”. Există puține date despre utilizarea rădăcinilor în culturile tradiționale, cu excepția ca sursă de colorant galben.4

Din punct de vedere medicinal, frunzele de urzică erau considerate cândva un tonic de primăvară, luate în fiecare an în special de către pacienții cu piele cronică sau afecțiuni reumatismale.5 Proprietățile diuretice ale frunzelor (de asemenea atribuite fructelor), tonifiante, lactagogue, antiastmatice, antihemoragice și „sânge” sunt în mod constant referite de către plantele europene, descrierea frunzelor până în timpurile moderne ale aplicațiilor proaspete ale plantelor. articulații, provocând în mod intenționat înțepături pentru ameliorarea simptomelor. De asemenea, se spune frecvent că frunzele de urzică favorizează creșterea părului.

FARMACOLOGIE

Cele două efecte principale ale frunzelor de urzică sunt inhibarea inflamației și promovarea diurezei. Cele mai multe cercetări au implicat un extract brevetat de 50% etanol 10:1 din frunze, cunoscut sub numele de IDS 23 (Strathmann AG & Co, Hamburg,

Germania). In vitro, extractul IDS 23 și acidul cafeic malic inhibă 5-lipoxigenaza și ciclooxigenaza (izotip nedeterminat); extractele întregi sunt mai puternice decât acidul cafeic malic singur.7 IDS 23 inhibă, de asemenea, secreția de factor de necroză tumorală-a și interleukina-1-Ş induse de lipopolizaharide în sângele uman; fenilpropanoidele și flavonoidele izolate din frunze nu au fost eficiente în acest sistem.8 Poate și mai important, s-a demonstrat că IDS 23 inhibă activarea factorului nuclear kappaB (NFkappaB) prin prevenirea degradarii subunității sale inhibitoare, IkappaB, in vitro.9

In vitro, IDS 23 a stimulat producția de IL-4 de către monocite și a inhibat producția de IL-2 și interferon-y (IFN-y).10 Producția de IL-4 promovează formarea celulelor T helper de tip 2, care sunt asociate cu mult mai puțină inflamație decât celulele T helper de tip 1. Cercetările preliminare in vitro arată, de asemenea, că frunzele de urzică sunt antioxidanți puternici.11 Efectele multiple de modulare a inflamației, imunomodulatoare și antioxidante ale frunzelor de urzică ajută la explicarea modului în care ar putea fi utile pentru atât de multe boli inflamatorii.

O perfuzie intravenoasă continuă dintr-un extract apos de frunze de urzică a crescut natriureza și volumul de urină la șobolani, ducând la o scădere a tensiunii arteriale.12 Într-un mic studiu necontrolat de

FIGURA 129-1 Scoploetin.

pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, sucul din frunze de urzică a arătat un efect diuretic.13 Deși este nevoie de mult mai multă muncă, datele existente susțin credința tradițională că frunzele de urzică sunt un diuretic ușor. Un extract care combină rădăcina de urzică și scoarța de Prunus africanum (pygeum) a inhibat slab 5-a-reductaza și a inhibat moderat aromataza în țesutul de prostată.14 Un studiu separat a constatat că extractul de rădăcină de urzică a inhibat aromataza in vitro, deși mult mai puțin puternic decât extractul de Serenoa repens (saw palmetto) combinat.15 Cele două efecte aditive combinate au arătat. Nu s-a observat niciun efect pentru un alt extract de rădăcină de urzică asupra receptorilor prostatici aradrenergici.16

Un studiu dublu-orb controlat cu placebo confirmă că extractele de rădăcină de urzică inhibă sau reduc nivelurile de globulină de legare a hormonilor sexuali (SHBG) la bărbații cu hiperplazie benignă de prostată (HBP).17 In vitro, extractele etanolice s-au dovedit că reduc legarea dihidrotestosteronului de către SHBG. studiul. Aceste rezultate sugerează în mod clar că compușii activi multipli din urzica conferă acestei plante medicinale un spectru larg de efecte.

De asemenea, s-a demonstrat în mod repetat că extractele de rădăcină de urzică interferează cu legarea factorului de creștere epidermal, un stimul major al BPH, de receptorul său de pe celulele prostatei.4,20 Lectinele par să fie cei mai activi compuși izolați în aceste studii.

P APLICAȚII CLINICE

Principalele utilizări ale urzicii, organizate în funcție de partea utilizată și calea de administrare, sunt prezentate în Tabelul 129-1.21. Datele publicate din studiile clinice sunt disponibile pentru trei dintre aceste indicații, așa cum este discutat aici.

Hiperplazia benignă de prostată

Extractele de rădăcină de urzică au făcut obiectul unui număr de studii clinice care au arătat că este benefică pentru simptomele HBP (Tabelul 129-2). Multe dintre acestea sunt studii mici, mai vechi, scurte, deși au fost efectuate și studii moderne mai lungi și toate arată cel puțin un anumit beneficiu față de placebo. Cele mai riguroase trei studii sunt analizate mai detaliat mai jos.

Într-un studiu dublu-orb, 50 de bărbați cu simptome de HBP în stadiul I sau II (ușoare până la moderate) au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie placebo, fie 300 mg dintr-un extract de rădăcină de urzică standardizat la o cantitate nespecificată dintr-un glicozid steroid nespecificat de două ori pe zi.22 Nivelurile SHBG au fost semnificativ mai mici și

TABELUL 129-1 Utilizări majore ale Urtica dioica după partea de plantă

a Nivelul de sprijin clinic se referă la numărul de studii clinice publicate cu rezultate pozitive. Slab, unul sau două încercări și în mare parte de calitate scăzută; Bun, mai mult de două încercări de bună sau de înaltă calitate. bDate de la Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, et al, eds. Monografiile complete ale Comisiei E germane: ghid terapeutic pentru medicamente pe bază de plante. Boston: Integrative Medicine Communications, 1998:216-217.

volumul urinei și debitul maxim (dar nu debitul mediu) semnificativ mai mari în grupul cu urzici decât în grupul placebo. Volumul de urină rezidual a crescut ușor și nesemnificativ în ambele grupuri. Nu au fost raportate efecte adverse.

Cel mai riguros studiu până în prezent a fost un studiu de 1 an care a implicat 246 de bărbați în care 459 mg dintr-un extract de rădăcină de urzică au fost semnificativ mai eficiente decât placebo în ameliorarea simptomelor HBP, deși diferența a fost mică. Ratele efectelor adverse nu au fost diferite între grupurile de tratament.

În cel mai mare studiu dublu-orb până în prezent, 558 de bărbați cu HBP au fost randomizați să ia fie 120 mg dintr-un extract de eter dietilic 20:1 în 18 picături de lichid de trei ori pe zi, fie placebo timp de 1 an.26 Simptomele, debitul maxim și cantitățile de urină reziduală postmizională s-au îmbunătățit semnificativ în grupul cu urzică în comparație cu placebo. A existat, de asemenea, o mică scădere a volumului prostatei (aproximativ 3 ml) față de niciunul în grupul placebo, o diferență semnificativă. Nu au existat efecte adverse în niciunul dintre grupuri.

Până în prezent, niciun studiu clinic nu a comparat rădăcina de urzică singură cu medicamentele disponibile pentru tratamentul HBP, deși studiile combinate au făcut acest lucru. Urzica combinată cu saw palmetto a fost la fel de eficientă ca și finasterida (Proscar) și a avut semnificativ mai puține efecte adverse într-un studiu dublu-orb.27 Acest studiu a durat 1 an și a implicat 543 de bărbați cu HBP simptomatică. Un studiu necontrolat de după punerea pe piață care a monitorizat 2080 de pacienți cu HBP ușor simptomatică care au luat același extract de palmier verde și urzică a documentat doar 15 evenimente adverse ușoare.28 Combinația de extract a fost foarte utilă în ameliorarea simptomelor.

În rezumat, aceste studii susțin ideea că rădăcina de urzică are unele beneficii la bărbații cu HBP simptomatică. Mai multe studii clinice controlate de calitate superioară ar ajuta la confirmarea acestei concluzii. De o importanță deosebită sunt studiile care compară extractele de urzică cu alte fitomedicamente pentru BPH (saw palmetto, pygeum și -sitosterol) și extractele combinate cu grupurile de control cu medicamente pentru comparație. Dacă s-ar putea dovedi definitiv că urzica este la fel de eficientă ca aceste alte medicamente, această plantă foarte durabilă și ieftină ar putea reduce nevoia de a se baza pe celelalte trei extracte mai puțin durabile sau mai scumpe.

Artrită

Frunzele de urzică au fost folosite intern și local pentru a trata artrita. Un studiu clinic inițial necontrolat a constatat că 1340 mg pe zi dintr-un extract de frunze de urzică (6,4:1 până la 8,1:1) au redus nevoia de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) cu 50% la pacienții cu osteoartrită a genunchiului.29

Un studiu deschis ulterior, care a implicat pacienți cu exacerbări acute ale diferitelor forme de artrită, a comparat utilizarea unei doze standard de 200 mg de diclofenac AINS (Cambia, Cataflam, Voltaren, Voltarol, Zipsor) cu o doză subterapeutică de 50 mg de diclofenac combinată cu 50-mg de diclofenac combinat cu urzica 50-mg o dată pe zi. săptămâni.30 Cele două grupuri au avut niveluri similare de îmbunătățire (fără diferențe semnificative între grupuri) în comparație cu valoarea inițială pe diferite scale de evaluare a durerii. Nu au

existat evenimente adverse grave. Sunt justificate studii dublu-orb pentru a confirma aceste rezultate.

Două studii de caz publicate în 1994 au anunțat prima mențiune în literatura medicală modernă a urzicilor topice ca analgezice potențial eficiente pentru pacienții cu artrită.31 Practicianul care a remarcat aceste cazuri a continuat să publice o serie de cazuri, arătând din nou că mulți pacienți care se tratau cu înțepături topice de urzică se confruntă cu o reducere vizibilă a durerii în NSAID32.

Natura terapiei a făcut ca proiectarea unui studiu dublu-orb să pară aproape imposibilă. Cu toate acestea, un astfel de studiu a fost efectuat la pacienți cu osteoartrită a degetului mare sau arătător.33 Placebo ales a fost frunza de Lamium album (urzică albă), o imitație fără înțepături a Urtica dioica. Fiecare pacient a folosit frunza plantei cu care a fost tratat o dată pe zi, aplicând-o în trei locuri diferite timp de 30 de secunde fiecare. După 1 săptămână de tratament, a existat o perioadă de spălare de 5 săptămâni; apoi toți pacienții au „încrucișat" pentru un tratament de încă o săptămână cu cealaltă plantă. Când pacienții au fost tratați cu urzică, scorurile lor de durere și dizabilitate au fost semnificativ mai bune decât în timpul tratamentului cu urzici. Deși utilizarea unui placebo care nu ustură ar fi compromis acest studiu, acesta oferă sprijin pentru utilizarea populară a aplicării topice a urzicilor pentru a reduce simptomele artritei.

Un studiu similar, randomizat, simplu-orb, care a folosit Urtica galeopsifolia ca martor, nu a constatat că frunzele de urzică au fost mai eficiente pentru pacienții cu osteoartrită a genunchiului, deși tratamentul a fost considerat tolerabil.34

Rinită alergică

Un singur studiu dublu-orb a fost raportat cu privire la eficacitatea frunzelor de urzică pentru rinita alergică.35 Un total de 69 de pacienți cu debut acut al simptomelor de rinită alergică au luat 600 mg de urzică liofilizată sau placebo la debutul simptomelor,

TABEL 129-2 Studii randomizate controlate ale rădăcinii de urzică pentru hiperplazia benignă de prostată

„International Prostate Symptom Score, un chestionar standardizat cu șapte itemi, folosit pentru a monitoriza simptomele HBP.

apoi și-au înregistrat răspunsurile 1 oră mai târziu. Numărul total de doze și răspunsurile generale au fost înregistrate pe parcursul săptămânii rămase. Evaluarea generală a eficacității urzicii a fost mai bună decât cea a placebo, deși diferențele dintre jurnalele zilnice de simptome nu au arătat o diferență puternică. Nu a fost furnizată nicio analiză statistică. Doi pacienți din grupul cu urzici au renunțat la studii din cauza intensificării simptomelor, dar nu au fost observate alte efecte adverse semnificative.

Insuficiență renală cronică

Sămânța de urzică poate avea capacitatea de a proteja în mod nespecific nefronii de multiple insulte și astfel să întârzie progresia insuficienței renale cronice. Au fost publicate două studii de caz, un pacient având nefrită lupică și transplant de rinichi și altul care a suferit nefrectomie pentru cancer și ale cărui niveluri de creatinine serice au scăzut în timpul tratamentului cu tinctură de semințe de urzică.36 Doza utilizată a fost de 5 ml de trei ori pe zi.

P DOZARE

Frunza și rădăcina de urzică sunt disponibile într-un număr de forme de dozare, așa cum este rezumat în Tabelul 129-3. Frunzele proaspete sunt aplicate de una până la două ori pe zi până la câteva zile, în funcție de simptome, așa că tratamentul necesită, evident, acces continuu la plantele în creștere.

p TOXICITATE

Utilizarea orală a frunzelor, fructelor sau rădăcinii de urzică nu este asociată cu efecte adverse semnificative. Aplicarea locală a frunzelor proaspete

TABELUL 129-3 Forme de dozare ale urzicii

ridică roci ușor dureroase, inflamate din cauza firelor de păr înțepătoare. După cum sa menționat anterior, acest efect este uneori exploatat terapeutic. De obicei, zgomotele se limpezesc complet în 2 ore, cu scăderea simptomelor după 30 de minute. Ca și în cazul tuturor medicamentelor pe bază de plante, este posibil ca pacienții să fie alergici la urzică, deși această reacție este extrem de rară.

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Nu există interacțiuni negative documentate între urzică și orice alt medicament. Unele studii deschise (descrise anterior) sugerează că frunzele de urzică potențează AINS, permițând reducerea dozei acestor agenți.

REFERINȚE

Bisset NG, Wichtl M, eds. Medicamente din plante și fitofarmaceutice.

Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers; 1994.

Upton R, Axentiev P, Soria T, eds. Rădăcină de urzică, Urtica dioica L. Standarde de analiză, control de calitate și terapie. Scotts Valley, CA: Farmacopeea americană pe bază de plante și Compendiu terapeutic; 2010.

Wagner H, Willer F, Samtleben R, și colab. Caută principiul antiprostatic al rădăcinilor de urzică (Urtica dioica). Fitomedicina. 1994;1:213-224.

Schottner M, Gansser D, Spiteller G. Lignanii din rădăcinile Urtica dioica și metaboliții lor se leagă de globulina de legare a hormonilor sexuali umani (SHBG). Planta Med. 1997;63:529-532.

Foster S. Renaștere pe bază de plante: cultivarea, utilizarea și înțelegerea plantelor medicinale în lumea modernă. Salt Lake City, UT: Gibbs-Smith; 1993.

Grieve M. O plantă modernă. Vol. 2 New York: Dover Publications; 1971.

Obertreis B, Giller K, Teucher T, et al. [Efectele antiinflamatorii ale extractului de Urtica dioica folia în comparație cu acidul cafeic malic.] Arzneimittelforschung. 1996;46: 52-56.

Obertreis B, Ruttkowski T, Teucher T, et al. Inhibarea ex-vivo in vitro a lipopolizaharidelor a stimulat secreția factorului de necroză tumorală-alfa și interleukină-1 beta în sângele integral uman prin extractum Urticae dioicae foliorum. Arzneimittelforschung. 1996;46: 389-394.

Riehemann K, Behnke B, Schulze-Osthoff K. Extractele de plante din urzica (Urtica dioica), un remediu antireumatic, inhibă factorul de transcripție proinflamator NF-kappaB. FEBS Lett. 1999;442:89-94.

Klingelhoefer S, Obertreis B, Quast S, et al. Efectul antireumatic al IDS 23, un extract de frunze de urzică, asupra expresiei in vitro a citokinelor T helper.

J Reumatol. 1999;26:2517-2522.

Pieroni A, Janiak V, Durr CM, et al. Activitatea antioxidantă in vitro a legumelor necultivate ale etnicilor albanezi din sudul Italiei. Phytother Res. 2002;16:467-473.

Tahri A, Yamani S, Legssyer A, et al. Efecte acute diuretice, natriuretice și hipotensive ale unei perfuzii continue a extractului apos de Urtica dioica la șobolan. J Etnofarmacol. 2000;73:95-100.

Kirchhoff HW. [Suc de urzică ca diuretic.] Z Phytother. 1983;4:621-626.

Hartmann RW, Mark M, Soldati F. Inhibarea 5 alfa-reductazei și aromatazei de către PHL-00801 (Prostatonin), o combinație de extracte PY 102 (Pygeum africanum) și UR 102 (Urtica dioica). Fitomedicina. 1996;3:121-128.

Koch E, Biber A. Efectele farmacologice ale extractelor de Sabal și Urtica ca bază pentru o medicație rațională a hiperplaziei benigne de prostată. Urolog. 1994;334:90-95.

Goepel M, Hecker U, Krege S, et al. Extractele de Saw Palmetto inhibă puternic și necompetitiv receptorii alfa-1-adrenergici umani in vitro. Prostata. 1999;38:208-215.

Fischer M, Wilbert D. [Test of a phytomedicine for treatment of bengin prostatic hyperplazia (BPH).] În: Rutishauser G, ed. Benigne Prostatahyperplasie III: Klinische und experimentelle Urologie. Vol 22. New York: W Zuckswerdt; 1992:79-84.

Gansser D, Spiteller G. Constituenții vegetali care interferează cu evaluarea globulinei de legare a hormonilor sexuali umani a unei metode de testare și aplicarea acesteia la extractele de rădăcină de Urtica dioica. Z Naturforsch. 1995;50:98-104.

Hryb DJ, Khan MS, Romas NA și colab. Efectul extractelor din rădăcinile de urzică (Urtica dioica) asupra interacțiunii SHBG cu receptorul său pe membranele prostatice umane. Planta Med. 1995;61:31-32.

Wagner H, Geiger WN, Boos G și colab. Studii privind legarea aglutininei Urtica dioica (UDA) și a altor lectine într-un test in vitro pentru receptorul factorului de creștere epidermic. Fitomedicina. 1995;2:287-290.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, et al. eds. Monografiile complete ale Comisiei E germane: ghid terapeutic pentru medicamente pe bază de plante. Boston: Comunicații de Medicină Integrativă; 1998:216-217.

Vontobel HP, Herzog R, Rutishauser G, et al. [Rezultatele unui studiu dublu-orb privind eficacitatea capsulelor ERU (extractum radicis urticae) în tratamentul conservator al hiperplaziei benigne de prostată.] Urologe A. 1985;24:49-51.

Dathe G, Schmid H. [Phytother pentru hiperplazia benignă de prostată (HBP).] Urologe B. 1987;27:223-226.

Engelmann U. [Un studiu clinic prospectiv, randomizat, grup paralel, controlat cu placebo, dublu-orb, multicentric, de fază 4 pentru a lua în considerare eficacitatea și tolerabilitatea comprimatelor filmate BU08 (extract de rădăcină de urzică) pentru tratamentul dificultăților urinare datorate adenomului de prostată Alken stadiul II.] 1996BZU 0894. Date Kanoldt la dosar.

Schneider T, Rubben H. Extract de rădăcină de urzică (Bazoton-uno) în tratamentul pe termen lung al sindromului prostatic benign (BPS) rezultatele unui studiu multicentric randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo după 12 luni. Urologe A. 2004;43:302-306.

Safarinejad MR. Urtica dioica pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată: un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat. J Herb Pharmacother. 2005;5:1-11.

Sokeland J, Albrecht J. [Combinația de extract de Sabal și Urtica vs. finasterid în hiperplazia benignă de prostată (stadiile Aiken I la II).] Comparație a eficacității terapeutice într-un studiu dublu-orb de un an. Urologe A. 1997;36:327-333.

Schneider HJ, Honold E, Masuhr T. [Rezultatele tratamentului hiperplaziei benigne de prostată ale unui studiu de tratament cu combinația fitogenă de extract de Sabal WS 1473 și extract de Urtica WS 1031 în cabinetele de specialitate urologică.] Fortschr Med. 1995;113:37-40.

Ramm S, Hansen C. [Extract de frunze de urzica pentru artroza si artrita reumatoida.] Therapiewoche. 1996;28:3-6.

Chrubasik S, Enderlein W, Bauer R, et al. Dovezi pentru eficacitatea antireumatică a herbei Urticae dioicae în artrita acută: un studiu pilot. Fitomedicina. 1997;4:105-108.

Randall CF. Urzici pentru durerea de șold cauzată de osteoartrita. Br J Gen Pract. 1994;44:533-534.

Randall C, Meethan K, Randall H, și colab. Intepatura de urzica de Urtica dioica pentru dureri articulare: un studiu explorator al acestei terapii complementare. Complement Ther Med. 1999;7:126-131.

Randall C, Randall H, Dobbs F și colab. Studiu randomizat controlat al înțepăturii de urzică pentru tratamentul durerii la baza degetului mare. JR Soc Med. 2000;93:305-309.

Randall C, Dickens A, White A și colab. Intepatura de urzica pentru durerea cronica de genunchi: un studiu pilot randomizat controlat. Complement Ther Med. 2008;16(2):66-72.

Mittman P. Studiu randomizat, dublu-orb al Urtica dioica liofilizată în tratamentul rinitei alergice. Planta Med. 1990;56:44-47.

Sperma Treasure J. Urtica reduce nivelul creatininei serice. J Am Breasla pe bază de plante. 2003;4(2):22-25.

Tyler V. Ierburi de alegere: utilizarea terapeutică a fitomedicinalelor. New York: Pharmaceutical Products Press; 1994.

Mills S, Bone K. Principii și practica fitoterapiei: medicina pe bază de plante modernă. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.

CAPITOLUL 130

Uva ursi (ruș de urs)

Michael T. Murray, ND

Efecte antiinflamatorii

Unele cercetări timpurii pe animale arată acum că arbutina și, eventual, alți constituenți ai uva ursi, potențează activitatea medicamentelor antiinflamatoare prescrise în mod obișnuit. Un studiu a constatat că un extract apos a crescut activitatea inhibitoare a dexametazonei în modelele alergice și inflamatorii fără a crește niciunul dintre efectele secundare.10 Rezultate similare au fost demonstrate cu arbutina izolată combinată cu indometacină.11

Inhibarea sintezei melaninei

S-a demonstrat că extractul de uva ursi inhibă enzima tirozinaza.12 Acest efect afectează sinteza melaninei, ceea ce indică faptul că extractul de uva ursi poate fi eficient ca agent de albire a pielii. De fapt, hidrochinona este aprobată de US Food and Drug Administration ca agent în produsele pentru piele fără prescripție medicală pentru albirea petelor de vârstă și hiperpigmentare.

p APLICAȚII CLINICE

Extractele brute sunt utilizate pe scară largă în Europa ca componente în anumite produse diuretice și laxative, dar utilizarea majoră a uva ursi este ca dezinfectant urinar în cazurile de infecție a tractului urinar.

Infecții ale tractului urinar

Uva ursi este raportat a fi deosebit de activ împotriva E. coli.6 Pe lângă faptul că exercită efecte antibiotice directe, extractul de uva ursi favorizează agregarea E. coli in vitro.9 Aceste

efecte combinate indică faptul că uva ursi poate fi utilizat atât în tratamentul imediat, cât și în prevenirea cistitei recurente. Într-un studiu dublu-orb, efectele profilactice ale unui extract standardizat de uva ursi și ale unui placebo asupra cistitei recurente au fost evaluate la 57 de femei.13 La sfârșitul unui an, 5 din 27 de femei din grupul placebo au avut o recidivă, în timp ce niciuna dintre cele 30 de femei care au primit extract de uva ursi nu a avut o recidivă. Nu au fost raportate efecte secundare în niciunul dintre grupuri. Aceste rezultate impresionante indică faptul că utilizarea regulată a uva ursi este o măsură sigură și eficientă pentru a preveni cistita recurentă. Într-un studiu pe subiecți normali, sa demonstrat că consumul de ceai de uva ursi are efecte bacteriostatice mai mari decât urina normală.6 Eficacitatea ceaiului în inhibarea creșterii bacteriene (5. aureus și E. colt) depindea de produșii de excreție adecvati ai arbutinei (hidrochinonă asociată cu glucuronat sau sulf) și un pH peste 8. uva ursi poate spori efectele terapeutice în infecțiile acute ale tractului urinar.

p DOZAJE

Dozele pentru uva ursi sunt următoarele:

Frunze uscate sau ca infuzie: 1,5 până la 4,0 g (1 până la 2 lingurițe) de trei ori pe zi

Frunze liofilizate: 500 până la 1000 mg de trei ori pe zi

Tinctură (1:5): 4 până la 68 ml (1 până la 2 lingurițe) de trei ori pe zi

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (1/2 până la 1 linguriță) de trei ori pe zi

Extract solid sub formă de pudră (10% arbutină): 250 până la 500 mg de trei ori pe zi

P TOXICOLOGIE

Preocuparea toxicologică cu uva ursi este legată de conversia arbutinei în hidrochinonă, dar toxicitatea este extrem de puțin probabilă în cazul consumului de preparate comerciale.7,14 Hidrochinona este metabolizată în ficat de enzimele de fază II în hidrochinonă glucuronat sau sulfat și apoi excretată în urină. La diferite animale de laborator, DL50 orală (doza la care 50% dintre subiecți sunt uciși) de hidrochinonă în soluție apoasă 2% este între 320 și 550 mg/kg greutate corporală. Semnele și simptomele toxicității uva ursi includ următoarele:

Tinitus

Greață

vărsături

Senzație de sufocare

Dificultăți de respirație

Cianoză

Convulsii

Delir

Colaps

Singurul efect secundar semnificativ raportat în literatura medicală cu consumul de uva ursi a fost cel al unei femei de 56 de ani care a ingerat uva ursi timp de 3 ani și a prezentat pierderea vederii.15 Diagnosticul a indicat o maculopatie bilaterală de ochi de taur, probabil din cauza inhibării sintezei melaninei retiniene. Acest raport ridică problema oportunității terapiei pe termen lung cu uva ursi.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

S-a descoperit că un extract de uva ursi potențează în mod semnificativ efectele antibioticelor beta-lactamice, cum ar fi oxacilina (Bactocil) și cefmetazol (Zefazone), împotriva 5. aureus rezistent la meticilină.16 Compusul eficient a fost identificat ca polifenol corilagin. Corilagin a redus concentrațiile inhibitorii medii (CMI) ale diferitelor beta-lactame de 100 până la 2000 de ori, dar nu și CMI ale altor agenți antimicrobieni testați. Efectul corilaginului și oxacilinei a fost sinergic. Corilaginul a prezentat o acțiune bactericidă atunci când a fost adăugat în mediul de creștere în combinație cu oxacilină.17

REFERINȚE

Parejo I, Viladomat F, Bastida J, et al. Etapa de extracție unică în analiza cantitativă a arbutinei din frunzele de ursuș (Arctostaphylos uva-ursi) prin cromatografie lichidă de înaltă performanță. Phytochem Anal. 2001;12:336-339.

Veit M, Van Rensen I, Kirch J, et al. Analiza HPLC a fenolicilor și flavonoidelor în Arctostaphylos uvae-ursi. Planta Med. 1992;58:A687-A688.

Jahodăr L, Jflek P, Păktovă M, et al. [Efectul antimicrobian al arbutinei și un extract din frunze de Arctostaphylos uva-ursi in vitro.] Cesk Farm. 1985;34:174-178.

Frohne D. [Efectul dezinfectant urinar al extractului din frunze de uva ursi.] Planta Medica. 1970;18:1-25.

Quintus J, Kovar KA, Link P, et al. Excreția urinară a metaboliților de arbutină după administrarea orală a extractelor de frunze de urs. Planta Med. 2005 Feb;71(2):147-152.

Schindler G, Patzak U, Brinkhaus B, et al. Excreția urinară și metabolismul arbutinei după administrarea orală a extractului de Arctostaphylos uvae ursi sub formă de tablete filmate și soluție apoasă la oameni sănătoși. J Clin Pharmacol. 2002 august;42(8):920-927.

Turi E, Turi M, Annuk H, et al. Acțiunea extractelor apoase de frunze de urșișor și coș și flori de mușețel sălbatic și buruieni de ananas asupra structurilor de suprafață ale Escherichia coli. Pharmaceut Biol. 1999;37:127-133.

Matsuda H, Nakamura S, Tanaka T, et al. [Studii farmacologice pe frunza de Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng. V. Efectul extractului de apă din Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spring. (frunză de urș) asupra activităților antialergice și antiinflamatorii ale unguentului de dexametazonă.] Yakugaku Zasshi. 1992;112:673-677.

Matsuda H, Tanaka T, Kubo M. [Studii farmacologice pe frunza de Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng. III. Efectul combinat al arbutinei și indometacinei asupra imunoinflamației.] Yakugaku Zasshi. 1991;111:253-258.

Matsuda H, Higashino M, Nakai Y, et al. Studii ale medicamentelor cutice din surse naturale. IV. Efectele inhibitoare ale plantelor Arctostaphylos asupra biosintezei melaninei. Biol Pharm Bull. 1996;19:153-156.

Larsson B, Jonasson A, Fianu S. Efectul profilactic al UVA-E la femeile cu cistită recurentă: un raport preliminar. Curr Ther Res. 1993;53:441-443.

Paper DH, Koehler J, Franz G. Biodisponibilitatea preparatelor medicamentoase care conțin un extract de frunze de Arctostaphylos uva-ursi (Uvae ursi folium). Planta Med. 1993;59:A589.

Wang L, Del Priore LV. Maculopatie ochi de taur secundară toxicității plantelor din uva ursi. Am J Oftalmol. 2004 iunie;137(6):1135-1137.

Shimizu M, Shiota S, Mizushima T, et al. Potențarea marcată a activității beta-lactamelor împotriva Staphylococcus aureus rezistent la meticilină prin corilagin. Agenți antimicrobieni Chemother. 2001;45:3198-3201.

Shiota S, Shimizu M, Sugiyama J, et al. Mecanisme de acțiune ale corilaginului și telimagrandinului I care potențează remarcabil activitatea beta-lactamelor împotriva Staphylococcus aureus rezistent la meticilină. Microbiol Immunol.

2004;48(1):67-73.

Vaccinium macrocarpon (merișor american)

Rhonda Dorren, BScPharm, Sherry Torkos, BScPharm și Michael T. Murray, ND

P DESCRIERE GENERALĂ

Merișorul stacojiu strălucitor, ca și vărul său, afinul, aparține genului Vaccinium și se găsește în creștere în sălbăticie în nordul Europei, nordul Asiei și America de Nord. Merișorul american (Vaccinium macrocarpon) este specia asociată cu majoritatea cercetărilor științifice privind beneficiile pentru sănătate. Merișoarele cultivate sunt cultivate în mlaștini nisipoase uriașe pe viță de vie joasă, înclinată. Merișoarele au mai fost numite și „bobine de merișor", pentru că boabele coapte țâșnesc și „bobii de macara", o referire la florile roz pal ale arbustului de merișor, care seamănă cu capetele macaralelor care frecventează mlaștinile de merișor.

Merișorul câștigă multă atenție ca posibilă alternativă la antibiotice în prevenirea infecțiilor tractului urinar (ITU). Antibioticele în doze mici sunt adesea prescrise ca metodă preferată de prevenire a infecțiilor, dar acest regim duce la creșterea rezistenței la antibiotice. Apariția mai multor organisme rezistente la antibiotice în comunitatea generală este o potențial amenințare serioasă pentru sănătatea publică.1 Poate fi necesară o schimbare de paradigmă în prevenirea și tratamentul bolilor infecțioase, în special infecțiilor cronice, pentru a preveni ca antibioticele să devină învechite; acolo unde este cazul, alternativele la antibiotice trebuie luate în considerare.2 Ca urmare, pentru prevenirea infecțiilor, sa înregistrat o creștere a utilizării produselor naturale, precum și a consumului de merișoare (procesate și proaspete) în America de Nord.

Majoritatea cercetărilor privind merișorul implică sănătatea tractului urinar. Cu toate acestea, bibliografia istorică a investigațiilor asupra merișorului include, dar nu se limitează la, diabetul de tip 2, prevenirea blocajului în cateterele urinare, dezodorizarea urinei ofensive, vindecarea pielii din jurul stoamelor de urostomie și ca agent anticancerigen, antifungic și antioxidant.3-9.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Pe lângă acidul ascorbic, sucul de merișor conține o varietate de substanțe care pot fi active biologic. Merișoarele conțin flavonoide și alți compuși fenolici.10 Cantitatea de flavonoide din sucul de afine (aproximativ 31,9 mg per porție) este mai mare decât în vinul roșu (aproximativ 22 mg) dar mai mică decât în ciocolata neagră care conține niveluri ridicate de flavanoli (aproximativ 165 mg (aproximativ 165 mg) și aproximativ 165 mg (aproximativ 22 mg). Într-o probă de suc de afine proaspăt stors, un studiu a găsit 400 mg de flavonoide și compuși fenolici totale per litru de probă, care a fost distribuit ca aproximativ 44% din acizi fenolici și 56% din flavonoide. Acidul benzoic a fost compusul fenolic major, iar flavonolii majori au fost quercetina și miricetina. Antocianinele se găsesc și în merișor și sunt responsabile de pigmentarea roșie a fructului. Acestea sunt abundente sub formă de glicozide de cianidică (grupe de zahăr atașate).11,12 Merișoarele conțin și acizi organici, inclusiv acizi chinic, malic și citric.13

Merișoarele conțin proantocianidine (numite și taninuri condensate), care sunt compuse din epicatechine legate între ele prin legături neobișnuite de tip A, care nu se găsesc în majoritatea altor alimente care conțin tanin. Aceste forme diferite de polifenoli sunt adesea menționate în literatura științifică despre merișor.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Nativii americani foloseau merișorul atât ca hrană, cât și pentru tratamentul bolilor vezicii urinare și ale rinichilor. Pelerinii au aflat despre merișor de la triburile locale pentru a

afecțiune denumită „pietriș vezical” (pietrișuri vezicii urinare mici) și pentru a elimina toxinele din sânge. Merișoarele erau servite echipajelor navelor ca sursă de vitamina C pentru a preveni scorbutul. Alte aplicații medicale documentate în secolul al XVII-lea includ ameliorarea afecțiunilor stomacale, a problemelor hepatice, a tulburărilor de sânge și a cancerului. Boabele fierte și uleiul de focă au fost folosite pentru a reduce severitatea atacurilor vezicii biliare.14

Se credea că efectele benefice ale merișorului asupra sănătății tractului urinar se datorează acidificării urinei. Au fost evidențiate efecte antibacteriene și antifungice directe ale sucului de merișor.15-17 Acidul hipuric, transformat din acizii chinic și benzoic din merișor, este un agent bacteriostatic puternic, iar potențialul său de a acidifica urina a fost investigat. infectii si intensifica activitatea antibiotica.21-24 Cu toate acestea, din punct de vedere clinic, concentratia de acid hipuric din merisor nu atinge in mod obisnuit niveluri adecvate pentru actiunea antibacteriana.

Cercetările ulterioare nu au reușit să valideze teoria propusă conform căreia merișorul reduce pH-ul urinar. Merișorul a continuat să fie un remediu popular pentru sănătatea urinară și doar în ultimul deceniu a fost elucidat adevăratul său mecanism de acțiune. Dovezile actuale sunt cele mai puternice pentru eficacitatea sa în promovarea sănătății tractului urinar, scutând în același timp pacientul de experiența efectelor secundare nedorite și de utilizarea continuă a medicamentelor eliberate pe bază de rețetă în doze mici.25

p FARMACOLOGIE

Aplicația principală a merișorului este în prevenirea infecțiilor urinare. Componentele merișorului interferează cu aderența bacteriană la celulele mucoasei - un pas important în dezvoltarea infecției. Pentru ca bacteriile să se atașeze cu succes de gazdă, ele trebuie să identifice și să se atașeze de situsurile receptorilor de celule epiteliale. Fibrele proteice de pe peretele celular al Escherichia coli uropatogenă, numite fimbrie, produc molecule de adeziune care se atașează de acești receptori de monozaharide sau oligozaharide de pe celulele uroepiteliale. Două tipuri diferite de fimbrie sunt cele mai importante pentru inițierea ITU: fimbria de tip 1, care aderă la receptorii specifici manozei și P fimbriae, care aderă la receptorii dizaharidici aD-Gal(1,4)-Ş-D-Gal (Gal-Gal).

Cercetările moderne au arătat că proantocianidinele (PAC) din merișor pot inhiba aderența tulpinilor uropatogenice P-fimbriate de E. coli la celulele vezicii urinare.26-28 Merișorul conține doi inhibitori diferiți: fructoză, eficientă pentru inhibarea fimbriei de tip 1 și un al doilea inhibitor neidentificat pentru obstrucția specifică a fimbrieiG29, care este eficient pentru fimbriaG. Cu toate acestea, fructoza este complet metabolizată după consum și nu ajunge în urină. Prin urmare, nu influențează aderența bacteriilor în organism. În plus,

dovezile științifice sugerează că merișorul acționează asupra peretelui celular nu numai prin prevenirea atașării subunităților fimbriale, ci și servind ca control genetic, împiedicând exprimarea subunităților fimbriale normale sau ambele.30-33.

Pe modele animale, investigațiile a aproximativ 77 de izolate clinice de E. coli au demonstrat că sucul de merișor a inhibat aderența bacteriană la vezică cu peste 75% pentru mai mult de 60% din tulpinile de bacterii. aureus, Klebsiella pneumoniae, specii de Enterobacter și Pseudomonas aeruginosa.353

Efectele cumulate ale merișorului au fost acum demonstrate că acționează cu succes asupra pereților celulari pentru a preveni atașarea corectă a subunităților fimbriale, inhibând astfel aderența bacteriană la celulele uroepiteliale și alungirea celulară.37

Dovezile actuale demonstrează că consumul de PAC de merișor are ca rezultat un răspuns antiaderență în urină pentru a oferi efecte de protecție împotriva bacteriilor care migrează din perineu și vagin. 38 Cercetările continuă pentru a determina dacă PAC induc un răspuns urinar sau sunt descompusi în metaboliți bioactivi care ajung în urină. PAC mai mari care sunt eliminate prin colon se pot lega de izolatele bacteriene uropatogene rectale din intestin, scăzând astfel virulența acestor microbi dacă intră în contact cu uroepiteliul. Cercetătorii din Finlanda care au studiat efectele preventive ale ITU ale unui concentrat de suc de merișor-afine, disponibil comercial, au afirmat că descoperirile lor susțin selecția bacteriană în scaun, deoarece subiecții din grupul de merișor nu au avut o creștere a recurenței ITU în cele șase luni după ce au oprit profilaxia merișorului.39

Conceptele emergente privind considerațiile preventive pentru gestionarea infecțiilor urinare recurente (RUTI) sugerează luarea de suplimente de merișor ca parte a protocolului.40

Au fost finalizate numeroase investigații asupra merișorului. Următoarea discuție oferă o privire de ansamblu asupra unora dintre datele recente, inclusiv o revizuire a studiilor privind merișorul și sănătatea tractului urinar.

p APLICAȚII CLINICE

Aplicații ale tractului urinar

Reducerea bacteriilor și piuriei după ingestia de suc de afine

Un studiu timpuriu realizat de Avorn et al41 a evaluat efectele merișorului asupra bacteriuriei la 153 de femei în vârstă. Participanții au consumat 300 ml/zi fie dintr-o băutură de merișoare disponibilă în comerț, fie dintr-o băutură placebo care avea un gust similar și conținea vitamina C, dar fără conținut de merișor. După 1 lună de tratament, 15% din probele de urină ale celor care au băut suc de merișor au avut bacteriurie cu piurie, comparativ cu 28% dintre cei din grupul placebo. Majoritatea pacienților cu bacteriurie au fost asimptomatici. Deși nu a fost atinsă semnificația statistică, a existat o tendință spre utilizarea mai puțină a antibioticelor pentru tratamentul infecțiilor urinare în grupul de

merișoare (1,7 față de 3,2 antibiotice la 100 de pacient-luni). O critică la adresa acestui studiu este că grupul de control a avut o rată mai mare de infecții urinare înainte de studiu, ceea ce sugerează că ar fi putut exista o prejudecată de eșantionare, iar rezultatul principal, identificat ca bacteriurie asimptomatică, nu necesită în general tratament.42 Deși a existat o tendință către mai puține infecții urinare relevante clinic, studiul nu a fost conceput pentru a demonstra acest efect. Acest studiu, ca și altele, a avut o rată ridicată de abandon, ceea ce pune la îndoială tolerabilitatea pe termen lung a sucului de merișoare.43,44.

Infecții ale tractului urinar și activitate sexuală

Foxman et al45 au eșantionat aleatoriu 288 de subiecți de control (studenți), studiind infecțiile urinare pentru prima dată la femei tinere necăsătorite. Participanții au fost recrutați de la un serviciu de sănătate universitar și toți au avut cel puțin o dată relații sexuale. În comparație cu populația generală de studenți, actul sexual a crescut semnificativ riscul de ITU (43%), la fel ca și consumul de băuturi răcoritoare carbogazoase (237%), dar s-a constatat că consumul de suc de merișor a redus riscul (52%).

Un studiu mai recent din Franța a investigat impactul consumului unei singure doze postcoitale de merișor asupra dezvoltării infecțiilor urinare. Acest studiu dublu-orb a evaluat 120 de femei cu ITU recurentă (6 sau mai multe în ultimele 12 luni). Pacienții au fost randomizați într-unul din cele trei grupuri și au primit fie o capsulă de pudră de merișor infuzată realizată printr-o procedură brevetată (Bio-Shield, Cran-Max), cunoscută comercial în Franța ca GynDelta), o capsulă de extract uscat de merișor care conține 36 mg de PAC sau o capsulă care conține un placebo. Pacienții au fost instruiți să-și ia produsul de testat în decurs de 6 ore după actul sexual. Pe parcursul perioadei de studiu de 45 de zile, 10,8% dintre pacienții din grupul GynDelta au suferit o ITU, comparativ cu 18,9% din grupul PAC de afine și 43,2% din grupul placebo. Rezultatele pentru GynDelta au fost semnificative statistic (P = 0,005).46

Sucul de afine și aderența agenților uropatogeni rezistenți la antibiotice

Howell și colab.47 au efectuat un studiu ex vivo care a verificat capacitatea merișorului de a preveni aderarea anumitor tulpini de E. coli care sunt rezistente la trimetoprim-sulfametoxazol.47 Cercetătorii au obținut 39 de izolate uropatogenice de E. coli P-fimbriate, dintre care 24 erau rezistente, de la femei cu UTI confirmate de cultură. Incubarea bacteriilor în urine colectate de la participanții care au consumat 240 ml de cocktail de suc de merișor a prevenit aderența în 31 din 39 de izolate, inclusiv 19 din 24 de izolate rezistente; activitatea antiaderență a început în decurs de 2 ore de la expunere și a persistat până la 10 ore. Deoarece mecanismul de acțiune nu este bactericid, utilizarea merișorului nu crește selecția pentru tulpini bacteriene rezistente la antibiotice. O reducere a frecvenței infecțiilor poate scădea frecvența utilizării antibioticelor, salvând antibioticele de primă linie pentru alte infecții.48

Studii care implică cateterism, vezici neurogenice și pacienți cu leziuni ale măduvei spinării

Ratele de bacteriurie și infecții urinare simptomatice la persoanele care primesc cateterism intermitent curat reprezintă o preocupare de durată. Schlager și colab.49, comparând merișor cu placebo, au finalizat un studiu încrucișat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 3 luni, cu copii (n = 15) cu vezică neurogenă tratați cu cateterism intermitent. Cercetătorii au raportat că 75% din 151 de culturi au indicat bacteriurie la ambele intervale de probă. În acest caz, nu a existat nicio diferență între copiii care au băut concentrat de afine și cei care au primit un placebo. Reid et al50 au examinat 15 pacienți cu leziuni ale măduvei spinării (SCI) pentru a stabili dacă sucul de merișor a modificat încărcarea biofilmului bacterian în vezică. Ei au descoperit că sucul de afine a scăzut semnificativ încărcarea biofilmului în comparație cu valoarea inițială, cu o reducere a aderenței atât a bacteriilor gram-pozitive, cât și a bacteriilor gram-negative la celule. Aportul de apă nu a afectat aderența bacteriană.

Linsenmeyer și colab.51 au finalizat un studiu încrucișat prospectiv, dublu-orb, controlat cu placebo, pe 21 de indivizi cu vezică neurogenă secundară SCI, care au fost repartizați aleatoriu să primească fie comprimate de merișor de 400 mg, fie placebo de trei ori pe zi timp de 4 săptămâni. indivizi cu vezică neurogenă.

Cel mai recent studiu a evaluat efectul comprimatelor de merișor pentru prevenirea ITU la pacienții cu SCI cu vezică neurogenă. Pacienții au fost randomizați pentru a primi 6 luni de tablete de afine (Cran-Max) sau placebo, urmate de un preparat alternativ pentru încă 6 luni. Patruzeci și șapte de subiecți au finalizat studiul. Cercetătorii au descoperit o reducere a probabilității de apariție a ITU și a simptomelor pentru orice lună la pacienții cărora li s-a administrat tableta de merișor (P <0,05 pentru toți). În perioada merișorului, 6 subiecți au avut 7 ITU, comparativ cu 16 subiecți și 21 ITU în perioada placebo (P < 0,05 atât pentru numărul de subiecți, cât și pentru incidență). Frecvența ITU a fost redusă la 0,3 ITU pe an față de 1 ITU pe an la cei care au primit placebo. Subiecții cu o rată de filtrare glomerulară (RFG) mai mare de 75 ml/min au primit cel mai mare beneficiu.52

Studii suplimentare pe termen lung care evaluează tipuri specifice de management al vezicii urinare și UTI vor ajuta la determinarea rolului merisoarelor la persoanele care au vezică neurogenă, necesită cateterizare sau au SCI.

Studiu comparativ ulterior terapiei cu antibiotice

Utilizarea suplimentelor de afine la femeile cu ITU după tratamentul cu antibiotice poate reduce recurența ITU. Într-un studiu deschis în Finlanda, Kontiokari și colab.53 au tratat 150 de femei cu ITU din cauza E. coli cu un regim antimicrobian standard; apoi participanții au fost repartizați aleatoriu să primească zilnic 50 ml de concentrat de suc de afine și afine timp de 6 luni, 100 ml de băutură Lactobacillus 5 zile pe săptămână timp de 1 an sau nicio intervenție. La 6 luni, 16% dintre femeile din grupul de merișor, 39% din grupul Lactobacillus și 36% din grupul de control au avut ITU. Această constatare demonstrează că un consum regulat de suc de merișor, dar nu de Lactobacillus, pare să reducă recurența ITU.

Studii comparative - Antibiotic versus merișor pentru prevenirea UTI

McMurdo et al54 au comparat eficacitatea extractului de merișor sau a trimetoprimului în doză mică în prevenirea infecțiilor urinare recurente la un grup de 137 de femei cu două sau mai multe infecții urinare tratate cu antibiotice în ultimele 12 luni. Subiecții au fost randomizați să primească fie 500 mg de merișor (Cran-Max) fie 100 mg de trimetoprim timp de 6 luni.

Treizeci și nouă din 137 de participanți (28%) au avut o ITU tratată cu antibiotice (25 în grupul cu merișoare și 14 în grupul cu trimetoprim); diferență de proporții risc relativ 1,616 (95% CI: 0,93, 2,79) P = 0,084. Timpul până la prima recurență a ITU nu a fost semnificativ diferit între grupuri (P = 0,100). Timpul median până la reapariția ITU a fost de 84,5 zile pentru grupul de merișor și 91 de zile pentru grupul de trimetoprim (U = 166, P = 0,479).

Cercetătorii au ajuns la concluzia că trimetoprimul a avut un avantaj foarte limitat față de extractul de merișor în prevenirea infecțiilor urinare recurente la femeile în vârstă și că a avut mai multe efecte adverse.54

Beerepoot și colab.54a au efectuat un studiu dublu-orb pe 221 de femei în premenopauză cu infecții urinare recurente, care au fost randomizate la utilizarea profilaxiei timp de 12 luni de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), 480 mg o dată pe zi, sau capsule de merișor (Cran-Max), de 500 mg de două ori pe zi. Punctele finale primare au fost numărul mediu de ITU simptomatice pe parcursul a 12 luni, proporția de pacienți cu cel puțin 1 ITU simptomatică, timpul median până la prima ITU și dezvoltarea rezistenței la antibiotice la E. coli indigene.

După 12 luni, numărul mediu de pacienți cu cel puțin o ITU simptomatică a fost mai mare la merișor decât în grupul TMP-SMX (4,0 vs 1,8; P = 0,02), iar proporția pacienților cu cel puțin o ITU simptomatică a fost mai mare la merișor decât în grupul TMP-SMX (78,2% vs 71,1%). Timpul median până la prima ITU simptomatică a fost de 4 luni pentru merișor și 8 luni pentru grupul TMP-SMX. Deși antibioticul a fost puțin mai eficient în prevenirea ITU, subiecții care au primit antibiotice au dezvoltat rezistență semnificativă la mai multe antibiotice utilizate în principal pentru prevenirea și tratarea ITU.

După 1 lună, în grupul TMP-SMX, 86,3% din izolatele fecale și 90,5% din bacteriurie asimptomatică E. coli au fost rezistente la TMP-SMX. Au existat, de asemenea, rate semnificative crescute de rezistență la trimetoprim în monoterapie, amoxicilină și ciprofloxacină la aceste izolate de E. coli după 1 lună în grupul TMP-SMX. Rezistența la antibiotice nu a crescut în grupul de merișoare. Produsul de merișor și TMP-SMX au fost la fel de bine tolerate.

Eficacitatea ca profilactic împotriva infecției urinare

Stothers55 a executat un studiu randomizat controlat cu placebo care a evaluat, dintr-o perspectivă socială, eficacitatea comparativă și rentabilitatea comprimatelor concentrate de merișor, suc de merișor și placebo pentru profilaxia ITU la femeile adulte. Femeile active

sexual (n = 150) cu vârsta cuprinsă între 21 și 72 de ani au fost repartizate aleatoriu timp de 1 an într-unul dintre următoarele trei grupuri:

Suc placebo + tablete placebo

Suc placebo + tablete de afine

Suc de afine + comprimate placebo

Tabletele au fost un extract brevetat de merișor (30:1), administrat de două ori pe zi. Sucul a fost un suc pur neîndulcit de afine (nu cocktail de afine) dat în doze de 250 ml de trei ori pe zi. Măsurile de rezultat au demonstrat scăderi mai mari de 50% atât a infecțiilor urinare simptomatice pe an, cât și a consumului anual de antibiotice. Atât sucul de merișor, cât și tabletele de merișor, într-o manieră semnificativă statistic, au scăzut numărul de pacienți care se confruntă cu cel puțin o ITU simptomatică pe an (20% și, respectiv, 18%), comparativ cu placebo (32%). Consumul anual total de antibiotice a fost mai mic în ambele grupuri de tratament decât în grupul placebo. Raportul cost-eficacitate a arătat că tabletele de merișor au fost de două ori mai rentabile decât sucul pentru prevenirea infecțiilor urinare.

O revizuire Cochrane a studiilor clinice pe merișor pentru prevenirea infecțiilor urinare a fost efectuată în 2008. Zece studii (n = 1049) au îndeplinit criteriile de includere (cinci încrucișate, cinci grupuri paralele). Sucul de merișor/merișor-merișor versus placebo, suc sau apă a fost evaluat în șapte studii, iar tabletele de afine versus placebo în patru studii (un studiu a evaluat atât sucul, cât și tabletele). Produsele cu afine au redus semnificativ incidența infecțiilor urinare la 12 luni (RR 0,65, IC 95% 0,46 până la 0,90) în comparație cu placebo. Produsele cu afine au fost mai eficiente în reducerea incidenței infecțiilor urinare la femeile cu infecții urinare recurente, decât bărbații și femeile în vârstă sau persoanele care necesită cateterism. Efectele secundare și abandonurile sau retragerile au fost comune în toate studiile, iar în câteva dintre studii au fost ridicate. Autorii au concluzionat că „există unele dovezi că sucul de merișor poate scădea numărul de infecții urinare simptomatice pe o perioadă de 12 luni, în special pentru femeile cu infecții urinare recurente. Eficacitatea sa pentru alte grupuri este mai puțin sigură. Numărul mare de abandonuri/retrageri indică faptul că sucul de merișor poate să nu fie acceptabil pe perioade lungi de timp. Nu este clar care este doza optimă sau metoda de administrare (de exemplu, suc, tablete sau capsule). Sunt necesare studii suplimentare concepute corespunzător, cu rezultate relevante.”56

După revizuirea Cochrane, studii suplimentare au evaluat impactul suplimentelor de merișor, inclusiv două studii care au comparat merișor (Cran-Max) cu antibiotice (McMurdo și Beerepoot, așa cum s-a discutat anterior) pentru reducerea recurenței ITU. Vor fi discutate alte trei studii.

Sengupta et al57 au evaluat efectele unui produs standardizat de merișor (PACran) asupra reducerii recurenței ITU simptomatice la subiecții cu cultură pozitivă. Acest studiu clinic randomizat de 90 de zile a implicat 60 de subiecți de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 18 și 40 de ani, care au fost repartizați aleatoriu în trei grupuri, inclusiv un grup de control

netratat (n = 16), o doză mică (500 mg pe zi, n = 21) și o doză mare (1000 mg pe zi, n = 23). Siguranța produsului de merișor a fost evaluată prin evaluarea parametrilor biochimici și hematologici în zilele 10, 30, 60 și 90, comparând valorile cu cele de la linia de bază. Apariția ITU la momentul inițial și în timpul perioadei de urmărire a fost caracterizată prin prezența simptomelor și a E. coli în cultura probelor de urină. La sfârșitul studiului, modificarea prezenței E. coli în grupul de control netratat nu a fost semnificativă, în timp ce a existat o reducere semnificativă (P <0,05) la subiecții pozitivi pentru E. coli atât în grupurile de tratament cu doze mari, cât și cu doze mici, comparativ cu evaluarea inițială. Cu toate acestea, nu au existat diferențe semnificative în bacteriurie între urină în grupurile de merișoare și grupul de control netratat în orice moment după începerea studiului. De asemenea, ameliorarea simptomatică a fost raportată în grupurile de tratament cu doze mici și mari, în timp ce niciuna nu a fost raportată de subiecții din grupul de control netratat.57

Profilaxia infecțiilor tractului urinar la bărbații cu boală de prostată

Simptomele tractului urinar inferior (LUTS) sunt o afecțiune frecventă la bărbații în vârstă, în special printre cei cu hiperplazie benignă de prostată (HBP) și prostatita cronică (PC). Se presupune că merișorul poate oferi beneficii pentru bărbații cu boală de prostată peste și dincolo de capacitatea sa de a inhiba aderența bacteriană uroepitelială și de a reduce apariția ITU. Printre efectele recent raportate ale merișorului se numără acțiunea sa antiinflamatoare prin reducerea expresiei ciclo-oxigenazei-2, suprimarea degradării IkBa în celulele canceroase de colon umane57a și inhibarea creșterii și proliferării mai multor tipuri de celule tumorale, inclusiv prostata.576

A fost efectuat un studiu pentru a evalua efectul unui consum zilnic de 1500 mg de pudră de fructe de merișor (PACran) timp de 6 luni asupra funcției tractului urinar la bărbații cu LUTS, pe baza Scorului Internațional de Simptome de Prostată (IPSS), antigen specific prostatic (PSA), BPH și PC nebacterian confirmat histopatologic. Spre deosebire de grupul de control, pacienții din grupul de merișoare au avut o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului internațional al simptomelor de prostată, scorul calității vieții, parametrii de urinare, inclusiv parametrii de micționare (rata debitului de urină, debit mediu, volumul total și volumul de urină rezidual post-miționare) și nivelul PSA total mai scăzut în ziua 180 a studiului. Nu a existat nicio îmbunătățire semnificativă statistic în grupul de control. Rezultatele acestui studiu preliminar sunt prima dovadă fermă că merișorul poate ameliora LUTS, independent de hiperplazia benignă de prostată sau de nivelul proteinei C reactive.57c

Reducerea bacteriuriei asimptomatice în enterocistoplastia ileală

Bacteriuria este o complicație obișnuită a enterocistoplastiei după cistectomie. Botto et al57d au evaluat eficacitatea tratamentului cu un supliment de merișor în prevenirea bacteriuriei repetate la pacienții cu enterocistoplastie ileală. Acest studiu deschis a inclus 15 pacienți cu antecedente de infecții urinare repetate și/sau bacteriurie în timpul fazei de pretratament. În timpul fazei de tratament, pacienții au primit un preparat de merișor cu 36

mg PAC (Urell), o capsulă pe zi. Obiectivul principal a fost absența bacteriilor în urocultura. Obiectivele secundare au fost prezența sau absența simptomelor (durere, febră), starea de continență și mărirea tractului excretor superior. A existat o scădere semnificativă a numărului de uroculturi pozitive în timpul tratamentului cu compusul de merișor. Aceste rezultate trebuie validate prin alte studii randomizate dublu-orb.

Reducerea mirosului urinar

Mirosul urinar, frecvent la persoanele în vârstă, poate fi redus după administrarea de merișor.4,58,59 Mirosul de amoniac poate fi redus de merișor deoarece populațiile bacteriene sunt mai mici și produc mai puțin amoniac ca produs secundar al metabolismului.

Alte aplicații clinice

Deși o mare parte din atenția asupra beneficiilor merișorului s-a concentrat asupra infecțiilor urinare, merișorul poate oferi alte beneficii pentru sănătate, dintre care unele sunt descrise mai jos.

Antioxidant

Oxidarea sau producerea de radicali liberi este implicată în progresia multor procese corporale care pot duce la boli și afecțiuni, mai ales pe măsură ce îmbătrânim. Merișorul conține antioxidanți care pot elimina radicalii liberi. Dintre fructe de pădure, mure, afine, merișoare și zmeură au cele mai ridicate niveluri de antioxidanți.60-62 Pedersen și colab.63 au studiat efectele consumului de afine și merișor asupra capacității antioxidante plasmatice a voluntarilor sănătoase.63 Ingestia zilnică a 500 ml de suc de merișor a crescut conținutul fenolic de antioxidant în plasmă. Consumul unei cantități similare de afine nu a avut acest efect.

Cancer

Abordările antiangiogenice pentru prevenirea și tratarea cancerului reprezintă un domeniu prioritar în biologia tumorală investigativă. Factorul de creștere a endoteliului vascular joacă un rol crucial în vascularizarea tumorilor. Cercetările in vitro asupra celulelor endoteliale microvasculare dermale umane au arătat că fructele de pădure comestibile afectează angiogeneza.64 Mai multe studii in vitro asupra merișorului au raportat rezultate promițătoare similare.

Cercetătorii de la Universitatea din Western Ontario au descoperit că șoarecii care au primit suc de afine și produse din afine aveau un număr semnificativ mai mic de cancer de sân decât grupul de control, iar dezvoltarea tumorilor a fost întârziată în grupul hrănit cu afine. Proliferarea tumorilor la plămâni și a ganglionilor limfatici a fost redusă semnificativ la grupul hrănit cu merișor. Un efect mai mare a fost demonstrat de solidele de merișor decât de suc. Cercetările în curs de desfășurare examinează dacă activitatea solidelor din boabe se

datorează în mare parte unei singure componente sau mai multor care pot acționa în sinergie.65

O fracție PAC, un extract de flavonoide concentrate și esteri triterpenoizi de merișor au fost evaluate într-un model de cultură celulară in vitro și au prezentat o activitate anticancerigenă potențială, demonstrând capacitatea de a inhiba creșterea celulelor tumorale. asupra celulelor tumorale umane.69

O combinație de șase extracte de fructe de pădure (afine sălbatice, afin, merișor, soc, semințe de zmeură, căpșuni) a fost studiată pentru eficacitatea antioxidantă, potențialul citotoxic, absorbția celulară și proprietățile anti-angiogene. S-a raportat că combinația de fructe de pădure bogate în antociani prezintă potențial antiangiogenic, antioxidant și anticancerigen.70

Boala Vasculară

Cercetările indică faptul că consumul de flavonoide în alimente și băuturi poate reduce riscul de ateroscleroză.71 Experimentele in vitro și in vivo cu flavonoide de merișor demonstrează că acestea inhibă oxidarea colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C), agregarea și aderența trombocitelor, precum și metabolizarea enzimelor/lipoproteinei implicate în răspunsul lipoproteic. la LDL-C oxidat și captarea acestuia de către macrofagele endoteliale). De asemenea, poate induce vasorelaxare dependentă de endoteliu și crește transportul invers al colesterolului, scăzând astfel valorile colesterolului total și LDL-C. Wilson și colab.72 au arătat in vitro că extractele de merișor reduc oxidarea LDL-C.72 O revizuire realizată de Reed73 a examinat efectele flavonoidelor asupra aterosclerozei, cu accent pe efectele potențiale pozitive ale flavonolilor și PAC din merisoare.73

Youdim et al74 au investigat efectele antioxidante și antiinflamatorii presupuse ale antocianinelor de afine și merișor și ale acizilor hidroxicinamici. Polifenolii izolați din ambele fructe de pădure au oferit protecție celulelor endoteliale împotriva reglării pozitive induse de stres a insultelor oxidative și inflamatorii. Aceasta poate avea acțiuni benefice împotriva inițierii și dezvoltării bolilor vasculare și poate fi un factor care contribuie la reducerea deficitelor legate de vârstă în tulburările neurologice.74

Ruel și colab.74a au examinat efectul consumului zilnic de cocktail de suc de afine cu conținut scăzut de calorii asupra concentrațiilor de LDL oxidat în plasmă (oxLDL), molecule de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1), molecule de adeziune a celulelor vasculare-1 (VCAM-1) și E-selectină la bărbați. Treizeci de bărbați (vârsta medie 51 de ani) au fost recrutați și li s-a cerut să consume doze zilnice crescânde de cocktail cu suc de afine (125, 250 și 500 ml/zi) în trei perioade succesive de 4 săptămâni. Concentrațiile plasmatice de OxLDL și moleculele de adeziune au fost măsurate prin ELISA înainte și după fiecare fază. Cercetătorii au observat o scădere semnificativă statistic a OxLDL, ICAM-1 și VCAM-1 în plasmă.

Helicobacter pylori

Burger și colab.75 susțin că, deoarece merișorul s-a dovedit că inhibă aderența bacteriană la celulele uroepiteliale, acesta poate fi, de asemenea, util ca terapie antiaderență în infecțiile cu H. pylori. Într-un număr de mici studii in vitro, cercetătorii au demonstrat că un constituent cu greutate moleculară mare (HMW) al merișorului inhibă aderența specifică sialilactozei a H. pylori la o linie celulară gastrică umană și la mucusul uman, precum și la eritrocite umane.

Bacteriile orale

A fost testat efectul merișorului asupra coagregării (adunării împreună) a bacteriilor orale. Weiss et al76 au descoperit un material HMW nedializabil, compus în principal din PAC izolate din sucul de merișor. Deși structura moleculară a acestui material și mecanismul său de acțiune nu sunt cunoscute, studiile in vitro au arătat că coagregarea perechilor de bacterii a fost inhibată, iar studiile pilot in vivo au arătat că coagregarea unui număr mare de perechi diferite a fost inversată.77

Studiile care utilizează apă de gură au demonstrat rezultate pozitive și justifică cercetări suplimentare. Weiss78 a efectuat un mic studiu pilot pe indivizi (n = 59) folosind o apă de gură standard care conținea acest constituent HMW.78 După 6 săptămâni de utilizare zilnică, rezultatele au arătat o reducere a unităților de bacterii formatoare de colonii din salivă, comparativ cu placebo. Aceste date și cele ale altor studii similare determină teoria conform căreia inhibarea colonizării streptococilor orali și a atașării la suprafața dentară in vivo se datorează activității antiaderențe a constituentului de merișor.79 Un alt studiu a emis ipoteza inhibării sintezei polizaharidelor extracelulare, care promovează aderența dependentă de zaharoză a bacteriilor orale.80

Probleme peristomale

Tsukada et al6 au efectuat un mic studiu asupra incidenței problemelor peristomale la 13 pacienți care au suferit urostomie. Pacienții au băut 160 până la 320 g/zi de suc de afine timp de 6 luni în medie; Ca rezultat, 4 din 6 pacienți care au avut inițial eritem, macerație sau hiperplazie pseudoepitelială la locul stomei au prezentat o îmbunătățire. Acest efect aparent protector al pielii împotriva urinei poate fi relevant pentru pacienții care sunt imobili și incontinenti și care suferă ca urmare leziuni ale pielii. Sunt justificate studii suplimentare pentru a confirma această constatare.28

Gestionarea urolitiazei cu oxalat de calciu

Au fost raportate investigații privind influența potențială a sucului de merișor asupra factorilor de risc biochimici și fizico-chimici urinari asociați cu formarea de calculi renali cu oxalat de calciu. Cercetări mai vechi cu calculi renali au raportat o reducere a excreției urinare de calciu după ce pacienții studiați au băut suc de merișor, sugerând că acesta poate fi util în tratamentul calculilor renali recurenți.81

Variabilele urinare au fost evaluate de McHarg et al82 într-un studiu randomizat încrucișat (n = 20) la participanți fără antecedente de pietre la rinichi. Ingestia de suc de afine a

modificat semnificativ și unic trei factori cheie de risc urinar. Excreția de oxalat și fosfat a scăzut, în timp ce excreția de citrat a crescut. În plus, a existat o reducere a suprasaturației relative a oxalatului de calciu, care tinde să fie semnificativ mai mică decât cea indusă numai de apă. Fiecare dintre aceste rezultate este de dorit la pacienții cu risc de nefrolitiază (urolitiază). Anchetatorii au concluzionat că sucul de afine are proprietăți antilitogene și merită luat în considerare ca protocol terapeutic conservator în gestionarea urolitiazelor cu oxalat de calciu. Utilizarea merișorului poate fi justificată la unii pacienți cu calculi renali recurenți, dar sunt necesare cercetări suplimentare.28

p DOZAJE

Există o varietate de produse din afine din care puteți alege, care variază foarte mult în calitate, potență și activitate. Există diferențe între nivelul de bioactivi (PAC) și formularea în tablete, capsule și sucuri disponibile comercial. Multe produse de pe piață nu sunt standardizate, fiind fie pulberi uscate de fructe întregi, pulberi de suc, cât și sucuri mixte cu cantități nedefinite de suc de afine.

Deși consumul de suc de afine este o modalitate de a obține beneficiile pentru sănătate ale acestei fructe de pădure, este posibil să nu fie ideal pentru toți oamenii. Majoritatea cocktail-urilor comerciale cu suc de afine conțin doar 27% până la 33% suc de afine pur, restul volumului fiind de zahăr și apă. Astfel de băuturi sunt adesea bogate în calorii. Pudrele de afine încapsulate pot fi o alternativă convenabilă la cocktailul cu suc de afine, în special pentru persoanele cărora nu le place gustul de afine, călătoresc sau cei preocupați de calorii, zahăr sau alți îndulcitori.

Furnizorii de servicii medicale care își îndrumă pacienții în alegerea produselor eficiente ar trebui să se asigure că găsesc cel mai gustos produs și ar trebui să încurajeze aderarea pe termen lung. În cazul prevenirii ITU, această strategie poate reduce potențialul individului de dezvoltare a tulburării, scăzând, de asemenea, nevoia de antibiotice.

Pe baza studiilor clinice, cantitatea de suc de merișor recomandată pentru prevenirea infecțiilor urinare este de 1 până la 10 oz pe zi; totuși, doza ideală nu a fost încă determinată.41,56,83 Pentru utilizarea ca dezodorizant urinar pentru pacienții cu incontinență, s-au folosit 3 până la 6 oz (90 până la 180 ml) pe zi de suc de afine.59

Tabletele și capsulele sunt adesea luate în doze de 500 mg o dată sau de două ori pe zi, în funcție de concentrația de merișor. Aproximativ 1500 g de fructe proaspete produc 1 L de suc.14,83

p EFECTE ADVERSE

Luat pe cale orală, merișorul este în general bine tolerat. Până în prezent, nu au fost raportate efecte adverse semnificative. Cu toate acestea, sucul de afine în doze mari de 3 până la 4 L pe zi poate provoca tulburări gastro-intestinale și diaree.5

Pacienţii cu diabet ar trebui să minimizeze sucul de afine îndulcit cu zahăr sau suc de fructe.83

Teoretic, consumul regulat de suc de afine poate precipita formarea calculilor urinari. Cu toate acestea, excreţia urinară de oxalat nu creşte după consumul de suc de merişor şi nici un studiu nu a raportat formarea de pietre ca o complicaţie.

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Nu există interacțiuni cunoscute între merișor și alte ierburi sau suplimente.83 Interacțiunea cu warfarina a fost subiectul investigațiilor. Merișorul conține antioxidanți, inclusiv flavonoide, despre care se știe că inhibă enzimele citocromului P450, iar warfarina este metabolizată predominant de enzimele P450 din forma 2C9.83-86 Câteva rapoarte de caz au sugerat o interacțiune între merișor și warfarină, care afectează valorile INR. Cu toate acestea, aceste rapoarte au fost prost documentate și este posibil să fi fost implicați factori de confuzie.

Recent, mai mulţi cercetători au examinat potențiala interacțiune dintre merișor și warfarină. Șapte studii de interacțiune separate au evaluat efectele farmacodinamice (PD) și/sau farmacocinetice valide și acceptate, examinând o expunere totală de 75 de pacienți și voluntari sănătoși. Șase dintre aceste studii au concluzionat că o interacțiune suc de merisor-warfarină este puțin probabilă.87'92 Un studiu a susținut o potențială interacțiune PD pe baza evaluării unui parametru PD inadecvat și neconvențional bazat pe ASC și utilizarea unei doze unice, foarte mari (25 mg) de warfarină la voluntari sănătoși.93

O analiză a cercetărilor privind potențiala interacțiune dintre merișor și warfarină a concluzionat că nu există dovezi ale riscului unei interacțiuni relevante clinic între warfarină și produsele din merișor din studiile de interacțiune evaluate de colegi atunci când sucul de merișor este consumat cu moderație. Nu se poate exclude posibilitatea unei interacțiuni cu consumul de cantități excesive de produse cu afine. Astfel, nu pare necesar să se evite nivelurile normale de consum de produse cu afine (două pahare de 8 uncii pe zi).94

REFERINȚE

Cunha BA. Strategii de control al rezistenței la antibiotice. Semin Respir Infect. 2002;17:250-258.

Carson CF, Riley TV. Terapii non-antibiotice pentru boli infecțioase. Commun Dis Intell. 2003;27(Suppl):S143-S146.

Chambers BK, Camire ME. Suplimentarea cu merișor poate aduce beneficii adulților cu diabet de tip 2? Îngrijirea diabetului. 2003;26: 2695-2696.

Rogers J. Treci sucul de afine. Nurs Times. 1991;87:36-37.

Jackson B, Hicks LE. Efectul sucului de afine asupra pH-ului urinar la adulții în vârstă. Asistent medical la domiciliu. 1997;15: 198-202.

Tsukada K, Tokunaga K, Iwama T, et al. Sucul de afine și impactul său asupra afecțiunilor pielii peristomale la pacienții cu urostomie. Controlul plăgilor de ostomie. 1994;40:60-62,64,66-68.

Bomser J, Madhavi DL, Singletary K,

et al. Activitate anticanceroasă in vitro a extractelor de fructe din speciile Vaccinium. Planta Med. 1996;62:212-216.

Swartz JH, Medrek TF. Proprietățile antifungice ale sucului de afine. Appl Microbiol. 1968;16:1524-1527.

Wilson T, Porcari JP, Harbin D. Extractul de afine inhibă oxidarea lipoproteinelor cu densitate scăzută. Life Sci. 1998;62:PL381-PL386.

Chen H, Zuo Y, Deng Y. Separarea și determinarea flavonoidelor și a altor compuși fenolici în sucul de afine prin cromatografie lichidă de înaltă performanță. J Chromatogr A. 2001;913:387-395.

Flavonoide. În Fitochimia ierburilor. www.herbalchem.net. Accesat 04/06/04.

Manach C, Scalbert A, Morand C, et al. Polifenoli: surse alimentare și biodisponibilitate. Am J Clin Nutr. 2004;79: 727-747.

Coppola ED, Conrad EC, Cotter R. Determinarea prin cromatografie lichidă la presiune înaltă a acizilor organici majori din sucul de merișor. J Assoc Off Anal Chem. 1978;61:1490-1492.

Laboratorul Consumatorului. Enciclopedia produselor naturiste: monografia afinelor. www. consumerlab.com. Accesat 04/06/04.
Swartz JH, Medrek TF. Proprietățile antifungice ale sucului de afine. Appl Microbiol. 1968;16:1524-1527.
Borukh IF, Kirbaba VI, Senchuk GV. Proprietățile antimicrobiene ale merișorului. Vopr Pitan. 1972;31:82.

Ibragimov DI, Kazanskaia GB. Acțiunea antimicrobiană a tufișului de merișor, a șoricelului comun și a Achillea biebersteinii. Antibiotice. 1981;26:108-109.

Kinney AB, Blount M. Efectul sucului de afine asupra pH-ului urinar. Nurs Res. 1979;28:287-290.

Kahn HD, Panariello VA, Saeli J, et al. Efectul sucului de afine asupra urinei. J Am Dieta Asoc. 1967;51:251-254.

Bodel PT, Cotran R, Kass EH. Sucul de afine și acțiunea antibacteriană a acidului hipuric. J Lab Clin Med. 1959;54:881-888.

Nahata MC, Cummins BA, McLeod DC, et al. Efectul acidificanților urinari asupra concentrației de formaldehidă și eficacității terapiei cu metanamină. Eur J Clin Pharmacol. 1982;22:281-284.

Simpson GM, Khajawall AM. Acidificatori urinari în detoxifierea cu fenciclidine. Hillside J Clin Psihiatrie. 1983;5: 161-168.

Walsh BA. Urostomie și pH urinar. J ET Nurs. 1992;19:110-113.

Chernomordik AB, Vasilenko EG. Creșterea activității novobiocinei și o extindere a spectrului său de acțiune antimicrobiană. Antibiotice. 1981;26: 456-460.

Jones AH. Următorul pas în bolile infecțioase: îmblânzirea bacteriilor. Ipoteze Med. 2003;60:171-174.

Ofek I, Goldhar J, Zafiri D, et al. Activitatea anti-escherichia adhesină a sucurilor de afine și afine. N Engl J Med. 1991;324(22):1599.

Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, et al. Inhibarea aderenței Escherichia coli P-fimbriate la suprafețele celulelor uroepiteliale de către extractele de proantocianidină din merisoare. N Engl

J Med. 1998;339:1085-1086.

Sobota AE. Inhibarea aderenței bacteriene de către sucul de afine: utilizare potențială pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar. J Urol. 1984;131: 1013-1016.

Zafriri D, Ofek I, Adar R, et al. Activitatea inhibitoare a sucului de afine asupra aderenței Escherichia coli fimbriate de tip 1 și tip P la celulele eucariote. Agenţi antimicrobi Chemother. 1989;33:92-98.

Ahuja S, Kaack B, Roberts J. Pierderea aderenței fimbriale cu adăugarea de Vaccinum macrocarpon la mediul de creștere al Escherichia coli P-fimbriată. J Urol. 1998;159:559-562.

Foo LY, Lu Y, Howell AB, et al. Structura proantocianidinelor de merișor care inhibă aderența Escherichia coli P-fimbriată uropatogenă in vitro. Fitochimie. 2000;54:173-181.

Foo LY, Lu Y, Howell AB, et al. Trimeri de proantocianidină de tip A din merișor care inhibă aderența Escherichia coli uropatogenă P-fimbriată. J Nat Prod. 2000;63:1225-1228.

Reid G. Rolul merișorului și al probioticelor în sănătatea tractului intestinal și urogenital. Crit Rev Food Sci Nutr. 2002;42(suppl):293-300.

Sobota AE. Inhibarea aderenței bacteriene de către sucul de afine: utilizare potențială pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar. J Urol. 1984;131: 1013-1016.

Schmidt DR, Sobota AE. O examinare a activității anti-aderență a sucului de afine pe izolatele bacteriene urinare și nonurinare. Microbios.

1988;55:173-181.

Habash MB, Van der Mei HC, Busscher HJ și colab. Efectul suplimentelor derivate din apă, acid ascorbic și merișor asupra urinei umane și aderenței uropatogenului la cauciucul siliconic. Can J Microbiol. 1999;45:691-694.

Sharon N, Ofek I. Combaterea bolilor infecțioase cu inhibitori ai aderenței microbiene la țesuturile gazdă. Crit Rev Food Sci Nutr. 2002;42(suppl):267-272.

Howell AB, Leahy M, Kurowska E, et al. Dovezi in vivo că proantocianidinele de merișor inhibă aderența bacteriilor E. coli p-fimbriate la celulele uroepiteliale. FASEB J. 2001;15:A284.

Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, et al. Studiu randomizat cu suc de merișor-lingonberry și băutură Lactobacillus GG pentru prevenirea infecțiilor tractului urinar la femei. British Med J. 2001;322:1571-1573.

Gormley EA. Infecția recurentă a tractului urinar la femei: concepte emergente cu privire la etiologie și considerente de tratament. Curr Urol Rep. 2003;4:399-403.

Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, et al. Reducerea bacteriuriei și piuriei după ingestia de suc de afine. JAMA. 1994;271:751-754.

Nicolle LE, Mayhew WJ, Bryan L. Comparație prospectivă randomizată a terapiei și fără terapie pentru bacteriuria asimptomatică la femeile în vârstă instituționalizate. Am J Med. 1987;83:27-33.

KP mare. Strategii nutriționale pentru creșterea imunității și prevenirea infecțiilor la persoanele în vârstă. Clin Infect Dis. 2001;33:1892-1900.

Flota JC. Nou suport pentru un remediu popular: sucul de afine reduce bacteriuria și piuria la femeile în vârstă. Nutr Rev. 1994;52:168-170.

Foxman B, Geiger AM, Palin K și colab. Prima infecție a tractului urinar și comportament sexual. Epidemiologie. 1995;6:162-168.

Bohbot JM. Rezultatele unui studiu randomizat, dublu-orb privind prevenirea cistitei recurente cu GynDelta. Jurnalul ginecologului și obstetricianului, ianuarie, număr special. 2007.

Howell AB, Foxman B. Sucul de afine și aderența agenților uropatogeni rezistenți la antibiotice. JAMA. 2002;287:3082-3083.

Walsh N. Dovezi în creștere: sucul de merișor este legat de un risc mai scăzut de UTI - NIH întreprinde un studiu amplu. Știri de la ginecolog. 2003;38:18.

Schlager TA, Anderson S, Trudell J, et al. Efectul sucului de afine asupra bacteriuriei la copiii cu vezică neurogenă care primesc cateterism intermitent. J Pediatr. 1999;153:698-702.

Reid G, Hsiehl J, Potter P, și colab. Consumul de suc de afine poate reduce biofilmele pe celulele uroepiteliale: studiu pilot la pacienții cu leziuni ale măduvei spinării. Măduva spinării. 2001;39:26-30.

Linsenmeyer TA, Harrison B, Oakley A, et al. Evaluarea suplimentului de merișor pentru reducerea infecțiilor tractului urinar la persoanele cu vezică neurogenă secundară leziunii măduvei spinării: un studiu prospectiv, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat. J Măduva spinării Med. 2004;27:29-34.

Hess MJ, Hess PE, Sullivan MR și colab. Evaluarea comprimatelor de merișor pentru prevenirea infecțiilor tractului urinar la pacienții cu leziuni ale măduvei spinării cu vezică neurogenă. Măduva spinării. 2008;46(9):622-626.

Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, et al. Studiu randomizat cu suc de merișor-lingonberry și băutură Lactobacillus GG pentru prevenirea infecțiilor tractului urinar la femei. BMJ. 2001;322:1571.

McMurdo M, Argo I, Phillips G și colab. Merișor sau trimetoprim pentru prevenirea infecțiilor recurente ale tractului urinar? Un studiu randomizat controlat la femei în vârstă. Jurnalul de chimioterapie antimicrobiană. 2009;63(2):389-395.

54a. Beerepoot MAJ, ter Riet G, Nys S, et al. Merișoare vs antibiotice pentru a preveni infecțiile tractului urinar. Arch Intern Med. 2011;171(14):1270-1278.

Stothers L. Un studiu randomizat pentru a evalua eficacitatea și rentabilitatea produselor naturiste cu merișor ca profilaxie împotriva infecției tractului urinar la femei. Can J Urol. 2002;9:1558-1562.

Jepson RG, Craig JC. Merișoare pentru prevenirea infecțiilor tractului urinar. Baza de date Cochrane Syst Rev.

2008(1): CD001321.

Sengupta K, Alluri KV, Golakoti, et al. Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat, dependent de doză, pentru a evalua eficacitatea unei pulberi de merișor întreg standardizat cu proantocianidină (Vaccinium macrocarpon) asupra infecțiilor tractului urinar. Compuși bioactivi actuali. 2011;7:39-46.

57a. Narayansingh R, Hurta RAR. Extractul de afine și quercetina modulează expresia ciclooxigenazei-2 (COX-2) și IkBa în celulele canceroase de colon umane. J Sci Food Agric. 2008;89:542-547.

57b. Neto CC, Amoroso JW, Liberty AM. Activitățile anticanceroase ale fitochimicelor merișorului: o actualizare. Mol Nutr Food Res. 2008;52:S18-S27.

57c. Vidlar A, Vostalova J, Ulrichova J, et al. Eficacitatea merisoarelor uscate (Vaccinium macrocarpon) la bărbații cu simptome ale tractului urinar inferior. Brit J Nutr. 2010;104:1181-1189.

57d. Botto H, Neuzillet Y. Eficacitatea unui preparat de merișor (Vaccinium macrocarpon) în reducerea bacteriuriei asimptomatice la pacienții cu o enterocistoplastie ileală. Scand J Urol Nephrol. 2010;44(3):165-168.

Kraemer RJ. Sucul de afine și reducerea mirosului amoniacal al urinei. Sud-Vest Med. 1964;45:211-212.

DuGan CR, Cardaciotto PS. Reducerea mirosurilor urinare amoniacale prin hrănirea susținută cu suc de afine. J Psihiatrie Nurs. 1966;8:467-470.

Wang SY, Jiao H. Capacitatea de eliminare a culturilor de fructe de pădure asupra radicalilor superoxid, peroxid de hidrogen, radicali hidroxil și oxigen singlet. J Agric Food Chim. 2000;48:5677-5684.

Kahkonen MP, Hopia AI, Heinonen M. Berry phenolics și activitatea lor antioxidantă. J Agric Food Chim. 2001;49:4076-4082.

Zheng W, Wang SY. Capacitatea de absorbție a radicalilor de oxigen a substanțelor fenolice din afine, merisoare, aronia și lingonberries. J Agric Food Chim. 2003;51:502-509.

Pedersen CB, Kyle J, Jenkinson AM,

et al. Efectele consumului de suc de afine și afine asupra capacității antioxidante plasmatice a voluntarilor sănătoase. Eur J Clin Nutr. 2000;54:405-408.

Roy S, Khanna S, Alessio HM și colab. Proprietatea anti-angiogenă a fructelor de pădure comestibile. Radic liber Res. 2002;36: 1023-1031.

Guthrie N. Efectul sucului de afine și al produselor asupra creșterii celulelor cancerului de sân uman (rezumat 531.13). FASEB J. 2000:14.

Ferguson PJ, Kurowska E, Freeman DJ și colab. O fracțiune de flavonoid din extractul de merișor inhibă proliferarea liniilor celulare tumorale umane. J Nutr. 2004;134: 1529-1535.

Bomser J, Madhavi DL, Singletary K,

et al. Activitate anticanceroasă in vitro a extractelor de fructe din speciile Vaccinium. Planta Med. 1996;62:212-216.

Murphy BT, MacKinnon SL, Yan X și colab. Identificarea hidroxicinamaților triterpenici cu activitate antitumorală in vitro din fructe întregi de merișor (Vaccinium macrocarpon). J Agric Food Chim. 2003;51:3541-3545.

Seeram NP, Adams LS, Hardy ML și colab. Extract total de merișor față de constituenții săi fitochimici: efecte antiproliferative și sinergice împotriva celulelor tumorale umane

linii. J Agric Food Chim. 2004;52: 2512-2517.

Bagchi D, Sen CK, Bagchi M, et al. Proprietăți anti-angiogenice, antioxidante și anti-cancerigene ale unei formule noi de extract de fructe de pădure bogate în antociani. Biochimie (Mosc). 2004;69:75-80.

Yan X, Murphy BT, Hammond GB și colab. Activități antioxidante și screening antitumoral al extractelor din fructe de merișor (Vaccinium macrocarpon). J Agric Food Chim. 2002;50:5844-5849.

Wilson T, Porcari JP, Harbin D. Extractul de afine inhibă oxidarea lipoproteinelor cu densitate scăzută. Life Sci. 1998;62:PL381-PL386.

Reed J. Flavonoide de afine, ateroscleroză și sănătate cardiovasculară. Crit Rev Food Sci Nutr. 2002;42(suppl):301-316.

Youdim KA, McDonald J, Kalt W, et al. Rolul potențial al flavonoidelor dietetice în reducerea vulnerabilității endoteliului microvascular la insultele oxidative și inflamatorii. J Nutr Biochem. 2002;13:282-288.

74a. Ruel G, Pomerleau S, Couture P, et al. Suplimentarea cu suc de afine cu conținut scăzut de calorii reduce concentrațiile de LDL oxidate în plasmă și de molecule de adeziune celulară la bărbați. Br J Nutr. 2008;99:352-359.

Burger O, Weiss E, Sharon N, et al. Inhibarea aderenței Helicobacter pylori la mucusul gastric uman de către un constituent cu greutate moleculară mare al sucului de afine. Crit Rev Food Sci Nutr. 2002;42(suppl):279-284.

Weiss EI, Lev-Dor R, Kashamn Y, et al. Inhibarea coagregării între specii a bacteriilor din plăci cu un constituent al sucului de merișor [errata J Am Dent Assoc 1999;130:36 și 1999;130:332]. J Am Dent Asoc. 1998;129:1719-1723.

Weiss EL, Lev-Dor R, Sharon N, et al. Efectul inhibitor al unui constituent cu greutate moleculară mare a merișorului asupra aderenței bacteriilor orale. Crit Rev Food Sci Nutr. 2002;42(suppl):285-292.

Weiss EI, Kozlovsky A, Steinberg D, et al. Un constituent de merișor cu masă moleculară mare reduce nivelul de streptococi mutanți din salivă și inhibă aderența in vitro la hidroxiapatită. FEMS Microbiol Lett. 2004;232:89-92.

Yamanaka A, Kimizuka R, Kato T, et al. Efectele inhibitoare ale sucului de afine asupra atașării streptococilor orali și formării biofilmului. Microbiol Immunol oral. 2004;19:150-154.

Steinberg D, Feldman M, Ofek I, et al. Efectul unei componente cu greutate moleculară mare a merișorului asupra constituenților biofilmului dentar. J Chimie antimicrobiană. 2004;54:86-89.

Light I, Gursel E, Zinnser HH. Calciu ionizat urinar în urolitiază: efectul sucului de afine. Urologie. 1973;1:67-70.

McHarg T, Rodgers A, Charlton K. Influența sucului de afine asupra factorilor de risc urinar pentru formarea pietrelor la rinichi de oxalat de calciu. BJU Int. 2003;92:765-768.

National Institutes of Health. Monografie MedlinePlus: Merisor. http://www. nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/ natural/958.html. Accesat 27.11.11.

Hodek P, Trefil P, Stiborova M. Flavonoide: compuși biologic activi puternici și versatili care interacționează cu citocromii P450. Chem Biol Interact. 2002;139:1-21.

Rettie AE, Korzekwa KR, Kunze KL,

et al. Hidroxilarea warfarinei de către citocromul P-450 exprimat de cADN uman: un rol pentru P-4502C9 în etiologia interacțiunilor (S)-warfarină-medicament. Chem Res Toxicol. 1992;5:54-59.

Grant P. Warfarină și suc de afine: o interacțiune? J Valvei cardiace Dis. 2004;13:25-26.

Li Z, Seeram NP, Carpenter CL, et al. Merișorul nu afectează timpul de protrombină la subiecții de sex masculin tratați cu warfarină. J Amer Dieta Conf. univ. 2006;106(12): 2057-2061.

Lilja JJ, Backman JT, Neuvonen PJ. Efectele ingerării zilnice a sucului de afine asupra farmacocineticii sondelor de warfarină, tizanidină și midazolam ale CYP2C9, CYP1A2 și CYP3A4. Clin Pharmacol & Ther. 2007;81(6):833-839.

Mellen CK, Ford M, Rindone JP. Efectul sucului de afine cu doze mari asupra farmacodinamicii warfarinei la pacienți. Br J Clin Pharmacol. 2010;70(1):139-142.

Greenblatt DJ, von Moltke LL, Perloff ES și colab. Interacțiunea flurbiprofenului cu suc de merișor, suc de struguri, ceai și fluconazol: studii in vitro și clinice.

Clin Pharmacol Ther. 2006;79:125-133.

Ansell J, McDonough M, Zhao Y, et al. Absența unei interacțiuni între warfarină și sucul de afine: un studiu randomizat dublu-orb. J Clin Pharmacol. 2009;49:824-830.

Ushijima K, Tsuruoka S, Tsuda H, et al. Sucul de afine a suprimat metabolismul diclofenacului de către microzomii ficatului uman, dar nu la subiecții umani sănătoși. Br J Clin Pharmacol. 2009 august;68(2):194-200.

94. Ansell J. Sucul de afine este sigur de consumat împreună cu warfarină. Forumul de anticoagulare. Primăvara 2011: ediție specială.

Vaccinium myrtillus (Afine)

Michael T. Murray, ND

Vaccinium myrtillus (familia: Ericaceae)

Denumiri uzuale: afine, afine, afin european, afine, afin

P DESCRIERE GENERALĂ

Genul Vaccinium din familia Ericaceae cuprinde aproape 200 de specii, dintre care majoritatea se găsesc în emisfera nordică. Acest capitol se concentrează pe Vaccinium myrtillus și utilizarea medicinală a extractelor din fructele sale.

V myrtillus, sau afinul, este o plantă perenă cu arbusti care crește în zonele nisipoase din nordul Statelor Unite și în pădurile și pajiștile forestiere din Europa. Tulpina unghiulară, verde, ramificată crește de la un portaltoi târâtor la o înălțime de 1 to

5 ft. Frunzele de 0,5 până la 1 in lungime sunt ovale, ușor dintate și de culoare verde strălucitor, în timp ce florile sunt roșiatice sau roz verzui și în formă de clopot. Sezonul de înflorire al afinului este din aprilie până în iunie. Fructul este o boabe albastru-negru.1

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Constituenții activi din punct de vedere farmacologic ai afinului sunt componentele sale flavonoide, în special antocianozidele sale. O antocianozidă este compusă dintr-o agliconă (de exemplu, antocianidină) legată de una dintre cele trei glicozide (arabinozidă, glucozidă sau galactozidă). Mai mult de 15 antocianozide diferite provin din cele cinci agliconi găsite în V myrtillus (Figura 132-1).2 Alți membri ai genului Vaccinium, precum și Ribes nigrum (coacăz negru) și Vitis vinifera (struguri) conțin antocianozide similare.3 Extractele din aceste fructe sunt, de asemenea, utilizate în scopuri medicinale în Europa.

Concentrația de antocianozide în fructele proaspete este de aproximativ 0,1% până la 0,25%, în timp ce se produc extracte concentrate de V. myrtillus care dau un conținut de

antocianidine de 25%.2 Un extract cu un conținut de antocianidine de 25% conține de fapt aproximativ 37% antocianozide datorită conjugarii unei antocianidine. (În scopuri analitice, conținutul de antocianozide ar trebui întotdeauna exprimat în termeni de antocianidine.) Numai cantități foarte mici de antocianidine libere există în natură și în extractele de V. myrtillus.

Afinele sunt, de asemenea, surse bune de resveratrol4 și quercetină biodisponibile5, deși nivelurile acestor compuși sunt mai mici decât cele găsite în alte alimente (de exemplu, nivelul de resveratol din afin este mai mic de 10% din cel raportat pentru struguri). Cu toate acestea, consumul de afine poate duce la creșteri semnificative ale acestor compuși în ser, deoarece sunt mai biodisponibili. Într-un studiu, 40 de bărbați sănătoși au consumat 100 g/zi de fructe de pădure (coacăze negre, lingonberries și afine) timp de 8 săptămâni.5 Douăzeci de subiecți care își consumau dietele obișnuite au servit drept martori. Nivelurile sanguine de quercetină au fost obținute la momentul inițial și la 2, 4 și 8 săptămâni. În timpul perioadei de consum de fructe de pădure, concentrațiile medii serice de quercetină au variat între 21,4 și 25,3 mg/L în grupul cu fructe de pădure, ceea ce s-a tradus cu 32% până la 51% mai mult decât în grupul de control - indicând faptul că fructele de pădure utilizate în acest studiu au fost o sursă bună de quercetină biodisponibilă.

P ISTORIE ȘI UTILIZARE POPULARĂ

Afinele au fost, desigur, folosite ca hrană și pentru valoarea lor nutritivă ridicată. Din punct de vedere medicinal, acestea au fost utilizate în tratamentul scorbutului și a afecțiunilor urinare (inclusiv infecții și pietre).1 Boabele uscate au fost folosite în primul rând pentru astringentul lor.

FIGURA 132-1 Anthocyanosides de Vaccinum myrtillis. (Baj A, Bombardelli E, Gabetta B, Martinelli EM. Evaluarea calitativă și cantitativă a antocianilor de Vaccinium myrtillus prin cromatografie gazoasă de înaltă rezoluție și cromatografie lichidă de înaltă performanță. J Chromatogr 1983;279:365-372.)

calități în tratamentul diareei și dizenteriei. Decocturile din frunze au fost folosite în tratamentul diabetului. efectul de reducere a fragilității capilare și a permeabilității este de aproximativ dublu față de cel al rutinei, atât ca intensitate, cât și ca durata acțiunii.18

Extractele de myrtillus au fost utilizate pe scară largă în Europa în tratamentul diferitelor tulburări arteriale, venoase și capilare. Studiile clinice au demonstrat un efect pozitiv în tratamentul următoarelor afecțiuni19-24:

Fragilitate capilară

Purpure de sânge

Diverse tulburări ale circulației encefalice (asemănătoare cu Ginkgo biloba)

Insuficiență venoasă

Vene varicoase

Hematurie microscopică cauzată de fragilitatea capilară difuză și renală

Eficacitatea lui myrtillus în tratamentul unei varietăți de afecțiuni venoase se referă la capacitatea antocianozidelor de a proteja venele alterate (venele postflebotice, precum și venele varicoase) prin două mecanisme17: (1) creșterea efectului de barieră endotelială prin stabilizarea fosfolipidelor membranare și creșterea bio-acidelor mucoacipozidelor (2) a substanței fundamentale conjunctive, restabilind astfel teaca pericapilară mucopolizaharidă alterată. Acest din urmă efect duce la o creștere marcată a capilarelor și fibrilelor de colagen nou formate.

Un efect interesant al normalizării structurilor de colagen și a capilarelor este demonstrația că antocianozidele din V. myrtillus reduc permeabilitatea barierei hemato-encefalice. Se presupune că antocianozidele inhibă degradarea atât enzimatică, cât și neenzimatică a colagenului membranei bazale a capilarelor cerebrale, ajutând astfel la menținerea sau restabilirea protecției creierului față de medicamente, poluanți, produși de degradare naturali și alte toxine cerebrale.9-12,25.

Un alt studiu demonstrează în continuare eficacitatea remarcabilă a afinului în protejarea și întărirea capilarelor și a microcirculației. În acest studiu, au fost investigate efectele antocianidinelor asupra microcirculației obrazului de hamster după ischemie și reperfuzie. Grupul tratat a avut o aderență redusă a leucocitelor la venule după reperfuzie, ceea ce a dus la prevenirea permeabilității capilare semnificativ crescute observată în grupul placebo.26

Efect antiagregare asupra trombocitelor

S-a demonstrat că antocianozidele, ca multe alte flavonoide, au efecte antiagregare semnificative asupra trombocitelor.27-29. Acțiunea lor in vivo pare să fie efecte antiagregare directe asupra trombocitelor și un efect indirect prin acțiune asemănătoare prostaciclinei.27-29 Prostaciclina este un stimulator puternic al producției de adenil ciclază, adenil-ciclazei, monociclazei catalyzei aciclozei. din adenozin trifosfat. Adenozin monofosfat ciclic previne agregarea trombocitelor și aderarea la suprafața endotelială.

Activitate de relaxare a mușchilor netezi

Extractele de antocianozide au demonstrat efecte semnificative de relaxare a mușchilor netezi vasculari într-o varietate de modele experimentale.30-32 Aplicația clinică a acestei cercetări poate fi în tratamentul dismenoreei, pentru care un studiu preliminar a demonstrat efecte pozitive.33

Efecte asupra celulelor canceroase

Un studiu in vitro a demonstrat că dintre extractele cu etanol din 10 fructe de pădure comestibile, extractul de afine a fost cel mai eficient în inhibarea creșterii celulelor leucemice umane și a celulelor carcinomului de colon. De asemenea, s-a demonstrat că antocianidinele din afin inhibă angiogeneza. 35 Extractul de afine a fost cel mai puternic dintre extractele testate, deoarece conținea cele mai mari cantități de compuși fenolici, inclusiv antociani, și a arătat cea mai mare activitate de captare a radicalilor liberi. Delfinidina pure și malvidina, ca și glicozidele izolate din extractul de afine, au indus apoptoza în celulele leucemice. Cu toate acestea, doar delfinidina pură și glicozida izolată din extractul de afine, dar nu și malvidina și glicozida, au inhibat creșterea celulelor canceroase de colon umane. Douăzeci și cinci de pacienți cu cancer colorectal programați să fie supuși rezecției tumorii primare sau a metastazelor hepatice au primit 1,4, 2,8 sau 5,6 g (conținând 0,5 până la 2,0 g de antociani) zilnic timp de 7 zile înainte de operație. În țesutul tumoral de la toți pacienții, proliferarea a fost scăzută cu 7% comparativ cu valorile preintervenție.36

P APLICAȚII CLINICE

Aplicația clinică principală a extractelor de afin a fost în prevenirea și tratamentul unui grup divers de tulburări ale ochiului și vederii. Cu toate acestea, aceleași mecanisme de acțiune care beneficiază ochiul sunt de valoare pentru alte probleme de sănătate, în special pentru cele care implică disfuncția capilară sau inflamația.

Aplicații oftalmologice

Vedere de noapte

Poate că cele mai semnificative aplicații clinice pentru extractele de V. myrtillus sunt în domeniul oftalmologiei. Interesul pentru antocianozidele de V. myrtillus a fost trezit pentru prima dată când s-a observat că administrarea de extracte de afine la subiecții sănătoși a avut ca rezultat o acuitate vizuală îmbunătățită pe timp de noapte, o adaptare mai rapidă la întuneric și o restabilire mai rapidă a acuității vizuale după expunerea la strălucire. (Hemeralopia se referă la „orbirea zilei" sau o incapacitate de a vedea la fel de distinct în lumină puternică ca și în lumină slabă.)

Se pare că, pe lângă efectul lor asupra capilarelor, antocianozidele V myrtillus au o afinitate pentru epiteliul pigmentat al retinei, care alcătuiește partea optică sau funcțională a retinei.43 Această caracteristică este în concordanță cu mai multe dintre efectele clinice observate.

Extractele de antocianozide de V. myrtillus par a fi de mare valoare atât în vederea slabă pe timp de noapte, cât și în vederea slabă în timpul zilei. Într-un studiu dublu-orb la pacienți cu oboseală oculară și simptome clinice de miopie scăzută până la moderată, 30 de subiecți au primit fie o doză mare de oligomer antocianozidic purificat (un comprimat de 100 mg cuprinzând 85% oligomer antocianozidic) sau un comprimat placebo de două ori pe zi timp de 4 săptămâni. Înainte de tratament, grupurile placebo și antocianozide au fost similare în ceea ce privește vârsta și sensibilitatea la contrast. Înainte și după tratament, subiecții au

completat un chestionar pentru a-și determina simptomele clinice și au fost, de asemenea, evaluați pentru funcția vizuală nocturnă folosind testarea sensibilității la contrast. Analiza datelor din chestionar a arătat că, după tratament, 22 (73,3%) subiecți cu antocianozide au prezentat simptome îmbunătățite, în timp ce doar 1 subiect placebo a prezentat o îmbunătățire. Nivelurile de sensibilitate la contrast s-au îmbunătățit semnificativ în grupul cu antocianozide și au rămas stabile în grupul placebo. Modificarea medie a sensibilității la contrast în grupul cu antocianozide a fost de 2,41, comparativ cu -0,66 decibeli (dB) pentru grupul placebo. La toate nivelurile de ciclu pe grad, au existat îmbunătățiri mai mari ale sensibilității la contrast în grupul cu antocianozide decât în grupul placebo. Această evaluare clinică foarte detaliată a demonstrat că administrarea de oligomer antocianozidic îmbunătățește atât simptomele subiective, cât și sensibilitatea obiectivă la contrast la subiecții cu miopie cu astenopie.44

Glaucom

V. myrtillus poate juca un rol semnificativ în prevenirea și tratamentul glaucomului prin efectul său asupra structurilor colagenului ocular. În ochi, colagenul oferă rezistență la tracțiune și integritate țesuturilor - cornee, sclera, lamina cribrosa, rețea trabeculară și vitros.

Modificările morfologice ale colagenului ochiului preced anomaliile detectabile clinic. Aceste modificări pot duce la valori crescute ale presiunii intraoculare (PIO) sau, poate mai semnificativ, progresia pierderii vederii periferice. Modificările în structura colagenului ar explica următoarele observații:

Pierdere similară a vederii periferice la pacienții cu PIO normală și crescută

Ventilarea discului optic chiar și la niveluri scăzute de PIO

Nici un motiv anatomic aparent pentru scăderea fluxului apos (a se vedea capitolul 168 pentru discuții complete și referințe) Prin urmare, prevenirea primară a glaucomului implică menținerea integrității substanței fundamentale și a cadrului de colagen. Se pare că prevenirea defalcării matricei de colagen este importantă aici, așa cum este și în alte afecțiuni care implică anomalii de colagen, cum ar fi ateroscleroza, artrita reumatoidă și boala parodontală.

Consumul de V. myrtillus poate oferi o protecție semnificativă împotriva dezvoltării glaucomului datorită acțiunilor sale de creștere a colagenului. În plus, antocianozidele pot fi benefice în tratamentul glaucomului cronic, deoarece s-a demonstrat că rutina scade IOP atunci când este utilizată ca adjuvant la pacienții care nu răspund numai la miotice.45 Antocianozidele V. myrtillus sunt în general mult mai active biologic decât rutina.18

Cataracta si degenerarea retinei

Anthocyanosides de V. myrtillus pot oferi o protecție semnificativă împotriva dezvoltării degenerescenței retiniene (maculare) și a cataractei, în special a retinopatiei diabetice și a cataractei.46,47 Atât rata degenerescenței retiniene, cât și apariția cataractei la șobolani pot

fi întârziate prin schimbarea dietei lor de la o mâncare comercială de laborator la o „cercetare bine definită49". Componentele flavonoide din dieta bine definită pot fi responsabile pentru efectele protectoare împotriva cataractei și a degenerării retinei.50 Cercetări limitate au arătat că, atunci când sunt combinate cu vitamina E, afinul încetinește semnificativ progresia cataractei senile la om.51

Extractele de antocianozide de V. myrtillus sunt utilizate pe scară largă în Europa pentru prevenirea retinopatiei diabetice.51'53 Efectele pozitive observate în studiile clinice se pot datora integrității capilare îmbunătățite, precum și inhibării producției de sorbitol (vezi capitolul 161). S-a dovedit că flavonoidele sunt inhibitori puternici in vitro și in vivo ai acumulării de sorbitol. În experimente de laborator, s-au găsit capabile să inhibe dezvoltarea cataractei diabetice.54'56

Alte aplicații clinice

Diabet zaharat

Un decoct de frunze de afin are o istorie lungă de utilizare populară în tratamentul diabetului. Această utilizare este susținută de cercetări, care au arătat că administrarea orală reduce hiperglicemia la câinii normali și depancreați chiar și atunci când glucoza este injectată concomitent intravenos.53,57.

Extractul de afine ameliorează hiperglicemia și sensibilitatea la insulină prin activarea proteinei kinazei activate de AMP.58 Anthocyanoside myrtilin (3-glucozidă a delfinidinei) este aparent cea mai activă componentă hipoglicemiantă a V. myrtillus. La injectare, este ceva mai slabă decât insulina, dar este și mai puțin toxică, chiar și la 50 de ori doza terapeutică de 1 g/zi. Este interesant de observat că o singură doză poate avea efecte benefice care durează câteva săptămâni.53

Cu toate acestea, cele mai importante beneficii ale utilizării antocianozidelor în tratamentul diabetului zaharat se referă la capacitatea acestora de a îmbunătăți integritatea colagenului și permeabilitatea capilară. Beneficiul derivă, de asemenea, din capacitatea lor de a inhiba acumularea de sorbitol, oferind astfel protecție împotriva sechelelor vasculare și neurologice grave ale diabetului.

Antocianozidele de V. myrtillus s-au dovedit, de asemenea, că au un efect protector asupra fragilității capilare în diabet și că reduc nivelurile serice de colesterol și trigliceride în dislipidemia primară.59

Deși studiile la iepuri nu au confirmat un efect de scădere a colesterolului, antocianozidele scad semnificativ proliferarea intimală, producția de matrice extracelulară și depunerea de calciu și lipide găsite în aorta iepurilor aterosclerozați netratați. Probabil că această scădere este rezultatul unei reticulare mai mari a colagenului, care diminuează astfel permeabilitatea în vasele de sânge mici și mari.60

Boala inflamatorie a articulațiilor

Efectele antocianozidelor asupra structurilor de colagen și activitatea lor antioxidantă puternică fac ca extractele de antocianozide de V. myrtillus să fie foarte utile în tratamentul unei largi varietăți de afecțiuni inflamatorii, în special poliartrita reumatoidă. S-a descoperit că bioflavonoidele cresc sinteza de colagen și inhibă catabolismul colagenului la șobolanii cu artrită indusă de adjuvant (o poliartrită cronică progresivă cu unele asemănări cu artrita reumatoidă).15

Afinele, ca și cireșele, sunt indicate în special în tratamentul gutei, deoarece componentele lor flavonoide pot reduce atât nivelul acidului uric, cât și distrugerea țesuturilor (vezi capitolul 184).61

Hematurie microscopică

Efectul V. myrtillus în reducerea hematuriei microscopice poate reflecta distribuția sa tisulară. Studiile farmacocinetice la șobolani au demonstrat o afinitate pentru piele și rinichi.60 Afinitatea antocianozidelor pentru aceste țesuturi reflectă concentrația mare de colagen și mucopolizaharide în piele și rinichi și faptul că acestea sunt excretate prin rinichi.

Alte efecte

După cum sa menționat anterior, efectele de relaxare a mușchilor netezi ale extractului de afine au fost folosite în mod adecvat în tratamentul dismenoreei.33 O îmbunătățire semnificativă a durerii pelvi-lombosacrale, a tensiunii mamare, a greață și a greutății membrelor inferioare a fost observată atunci când femeilor cu dismenoree li s-a administrat extract de afine (115 mg pe zi înainte de menstruație și timp de menstruație).

Extractele de afine au demonstrat efecte antiulceroase în diverse modele experimentale și au fost promovate ca medicament pentru ulcer în Italia.63

P DOZARE

Doza standard pentru V. myrtillus se bazează pe conținutul său de antocianozide, calculat din procentul său de antocianidine. Preparatele farmaceutice utilizate pe scară largă în Europa sunt de obicei standardizate pentru un conținut de antocianidină de 25%. Dozele sunt după cum urmează:

Antocianozide (calculate ca antocianidine): 20 până la 40 mg de trei ori pe zi

Extract de Vaccinium myrtillus (25% conținut de antocianidine): 80 până la 160 mg de trei ori pe zi

Boabele proaspete: 55 până la 115 g de trei ori pe zi

P TOXICOLOGIE

Investigații toxicologice ample au demonstrat că extractele de antocianozide de V. myrtillus sunt lipsite de efecte toxice. Administrarea la șobolani a dozelor de până la 400 mg/kg nu

are efecte secundare aparente, iar nivelurile în exces sunt excretate rapid prin urină și bilă.18,26.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Nu au fost raportate interacțiuni medicamentoase pentru V myrtillus.

P REZUMAT

Anthocyanosides de V. myrtillus prezintă activitate farmacologică semnificativă, în special asupra structurilor de colagen. Cercetările au demonstrat un efect pozitiv în tratamentul următoarelor probleme:

Fragilitate capilară

Purpure de sânge

Diverse tulburări ale circulației encefalice

Insuficiență venoasă

Vene varicoase

Hematurie microscopică cauzată de fragilitatea capilară difuză și renală

Vedere de noapte slabă

Hemeralopia

Retinopatie diabetică

Studiile experimentale indică faptul că antocianozidele ar trebui, de asemenea, să fie utile în majoritatea afecțiunilor inflamatorii sau degenerative care implică țesuturile conjunctive (de exemplu, osteoartrita, guta, artrita reumatoidă, boala parodontală), precum și în glaucom, diabet, cataractă, degenerare retiniană și schizofrenie.

REFERINȚE

Grieve M. A modern herbal vol. l.New York: Dover Publications; 1971; 385-386.

Baj A, Bombardelli E, Gabetta B, et al. Evaluarea calitativă și cantitativă a antocianinelor de Vaccinium myrtillus prin cromatografie gazoasă de înaltă rezoluție și cromatografie lichidă de înaltă performanță. J Cromatogr. 1983;279:365-372.

Andersen OM. Antociani din fructele de Vaccinium uliginosum L. (bog whortleberry). J Food Sci. 1987;52:665-656, 680.

Lyons MM, Yu C, Toma RB, et al. Resveratrol în afine și afine crude și coapte. J Agric Food Chim. 2003;51:5867-5870.

Erlund I, Marniemi J, Hakala P, et al. Consumul de coacăze negre, lingonberry și afin crește concentrațiile serice de quercetină. Eur J Clin Nutr. 2003;57:37-42.

Kuhnau J. Flavonoidele: o clasă de componente alimentare semi-esențiale. Rolul lor în alimentația umană. Dieta World Rev Nutr. 1976;24:117-191.

Gabor M. Efectele farmacologice ale flavonoidelor asupra vaselor de sânge. Angiologica. 1972;9:355-374.

Havsteen B. Flavonoide, o clasă de produse naturale cu potență farmacologică ridicată. Biochem Pharmacol. 1983;32:1141-1148.

Monboisse JC, Braquet P, Randoux A, et al. Degradarea neenzimatică a colagenului din pielea de vițel solubilă în acid prin efectul protector al ionilor de superoxid al flavonoidelor. Biochem Pharmacol. 1983;32:53-58.

Detre A, Jellinek H, Miskulin M, et al. Studii privind permeabilitatea vasculară în hipertensiune arterială: acțiunea antocianozidelor. Clin Physiol Biochem. 1986;4:143-149.

Faria A, Oliveira J, Neves P, et al. Proprietățile antioxidante ale extractelor preparate de afine (Vaccinium myrtillus). J Agric Food Chim. 24 august 2005;53(17):6896-6902.

Jonadet M, Meunier MT, Bastide J, et al. Antocianozide extrase din Vitis vinifera, Vaccinium myrtillus și Pinus maritimus. I. Activități de inhibare a elastazei in vitro. II. Activități angioprotectoare comparate in vivo. J Pharm Belg. 1983;38:41-46.

Middleton E. Flavonoidele. Trends Pharm Sci. 1984;5:335-358.

Amella M, Bronner C, Briancon F și colab. Inhibarea eliberării histaminei mastocitelor de către flavonoide și bioflavonoide. Planta Med. 1985;51:16-20.

Rao CN, Rao VH, Steinman B. Influența bioflavonoidelor asupra metabolismului colagenului la șobolani cu artrită indusă de adjuvant. Ital J Biochem. 1981;30:54-62.

Ronziere MC, Herbage D, Garrone R, et al. Influența unor flavonoide asupra reticularii fibrilelor de colagen in vitro. Biochem Pharmacol. 1981;30:1771-1776.

Mian E, Curri SB, Lietti A, et al. Antocianozide și pereții microvaselor: alte aspecte ale mecanismului de acțiune al efectului lor protector în sindroame datorate fragilității capilare anormale. Minerva Med. 1977;68:3565-3581.

Lietti A, Cristoni A, Picci M. Studies on Vaccinium myrtillus anthocyanosides. I. Activitate vasoprotectoare și antiinflamatoare. Arzneim Forsch. 1976;26:829-832.

Ghiringhelli C, Gregoratti L, Marastoni F. [Acţiunea capilarotropică a antocianozidelor în doze mari în statia flebopatică.] Minerva Cardioangiol. 1978;26:255-276.

Treviso A. Valoarea terapeutică a asocierii glucozidelor antocianice cu glutamina și fosforilserina în tratamentul tulburărilor de învățare la diferite vârste. Gazz Med Ital. 1979;138:217-232.

Grismondi GL. [Tratamentul flebopatiilor cauzate de stază în sarcină.] Minerva Ginecol. 1981;33:221-230.

Piovella F, Almasio P, Ricetti MM, et al. Rezultate cu antocianidine în tratamentul diatezei hemoragice din cauza hemostazei primare defectuoase. Gazz Med Ital. 1981;140:445-449.

Pennarola R, Roco P, Matarazzo G, et al. Acțiunea terapeutică a antocianozidelor în modificările microcirculatorii datorate polinevritei induse de adeziv. Gazz Med Ital. 1980;139:485-491.

Amouretti M. Valoarea terapeutică a antocianozidelor Vaccinium myrtillus într-o secție de medicină internă. Terapeu- tică. 1972;48:579-581.

Robert AM, Godeau G, Moati F, et al. Acțiunea antocianozidelor Vaccinium myrtillus asupra permeabilității barierei hematoencefalice. J Med. 1977;8:321-332.

Bertuglia S, Malandrino S, Colantuoni A. Efectul Vaccinium myrtillus anthocyanoside asupra leziunii de reperfuzie ischemie în microcirculația pungii obrajilor de hamster. Pharmacol Res. 1995;31:183-187.

Zaragoza F, Iglesias I, Benedi J. Studiu comparativ al efectelor anti-agregare ale antocianozidelor și altor agenți. Arch Pharmacol Toxicol. 1985;11:183-188.

Morazzoni P, Magistretti MJ. Efectele antocianozidelor Vaccinium myrtillus asupra activității asemănătoare prostaciclinei în țesutul arterial de șobolan. Fitoterapia. 1986;57:11-14.

Bottecchia D, Bettini V, Martino R, et al. Raport preliminar privind efectul inhibitor al antocianozidelor Vaccinium myrtillus asupra agregării trombocitelor și retractării cheagurilor. Fitoterapia. 1987;48:3-8.

Bettini V, Mavellaro F, Ton P, et al. Efectele antocianozidelor Vaccinium myrtillus asupra mușchiului neted vascular. Fitoterapia. 1984;55:265-272.

Bettini V, Mavellaro F, Patron E, et al. Inhibarea de către Vaccinium myrtillus antocianozide a contracțiilor induse de bariu în segmentele venei toracice interne. Fitoterapia. 1984;55:323-327.

Bettini V, Mayellaro F, Pilla I, et al. Răspunsurile mecanice ale arterelor coronare izolate la bariu în prezența antocianozidelor Vaccinium myrtillus. Fitoterapia. 1985;56:3-10.

Colombo D, Vescovini R. Studiu clinic controlat al antocianozidelor din Vaccinium myrtillus în dismenoreea primară. G Ital Obstet Ginecol. 1985;7:1033-1038.

Katsube N, Iwashita K, Tsushida T, et al. Inducerea apoptozei în celulele canceroase de către afin (Vaccinium myrtillus} și antociani. J Agric Food Chem. 2003;51:68-75.

Matsunaga N, Tsuruma K, Shimazawa M, et al. Acțiunile inhibitorii ale antocianidinelor de afin asupra angiogenezei. Phytother Res. 2010 ian;24(suppl 1):S42-S47.

Thomasset S, Berry DP, Cai H, et al. Studiu pilot al antocianilor orale pentru chimioprevenția cancerului colorectal. Cancer Prev Res (Phila). 2009 iulie;2(7):625-633.

Jayle GE, Aubert L. Acțiunea glicozidelor antocianice asupra vederii scotopice și mezopice a subiectului normal (des glucosides d'anthocyanes sur la vision scotopique et mesopique du sujet normal). Terapie. 1964;19:171-185.

Terrasse J, Moinade S. Premiers résultats obtenus avec un nouveau facteur vitamininique P 'les anthocyanosides' extraits du Vaccinium myrtillus. Presse Med. 1964;72:397-400.

Sala D, Rolando M, Rossi PL, et al. Efectul antocianozidelor asupra performanței vizuale la iluminare scăzută. Minerva Oftalmol. 1979;21:283-285.

Gloria E, Peria A. Efectul antocianozidelor asupra pragului vizual absolut. Ann Ottalmol Clin Ocul. 1966;92:595-607.

Junemann G. Despre efectul antocianozidelor asupra hemeralopiei în urma intoxicației cu chinină. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1967;151:891-896.

Caselli L. Studiu clinic și electroretinografic asupra activității antocianozidelor. Arch Med Intern. 1985;37:29-35.

Wegmann R, Maeda K, Tronche P, et al. Efectele antocianozidelor asupra fotoreceptorilor: aspecte citoenzimatice. Ann Histochim. 1969;14:237-256.

Lee J, Lee HK, Kim CY și colab. Administrarea purificată de oligomer antocianozidic în doze mari îmbunătățește vederea nocturnă și simptomele clinice la subiecții cu miopie. Br J Nutr. 2005;93(6):895-899.

Stocker F. Noi moduri de influențare a presiunii intraoculare. NY State J Med. 1949;49:58-63.

Matsunaga N, Imai S, Inokuchi Y, et al. Afinele și constituenții săi principali au efecte neuroprotectoare împotriva leziunilor neuronale retiniene in vitro și in vivo. Mol Nutr Food Res. 2009 iulie;53(7):869-877.

Yao Y, Vieira A. Activități protectoare ale antioxidanților Vaccinium cu potențială relevanță pentru disfuncția mitocondrială și neurotoxicitate. Neurotoxicologie. 2007 ianuarie;28(1):93-100.

Pauller EL, Ennis SR. Efectul dietei asupra distrofiei retiniene moștenite la șobolan. Curr Eye Res. 1984;3:1221-1224.

Hess H, Knapka JJ, Newsome DA și colab. Prevenirea alimentară a cataractei la șobolanul RCS cu ochi roz. Lag Anim Sci. 1985;35:47-53.

Pauller EL, Maga JA, Tengerdy C. Un produs natural puternic farmacologic în retina bovină. Exp Eye Res. 1986;42:285-288.

Bravetti G. [Tratamentul medical preventiv al cataractei senile cu vitamina E si antocianozide.] Evaluare clinica. Ann Ottalmol Clin Ocul. 1989;115:109.

Scharrer A, Ober M. Anthocyanosides in the treatment of retinopathies. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1981;178:386-389.

Bever B, Zahnd G. Plante cu acțiune hipoglicemiantă orală. QJ Crude Drug Res. 1979;17:139-196.

Chaundry PS, Cambera J, Juliana HR, et al. Inhibarea aldozo-reductazei lentilelor umane de către flavonoide, sulindac și indometacin. Biochem Pharmacol. 1983;32:1995-1998.

Varma SD, Mizuno A, Kinoshita JH. Cataractă diabetică și flavonoide. Ştiinţă. 1977;195:87-89.

Varma SD, El-aguizy HK, Richards RD. Modificare refractivă la iepuri diabetici alloxan: control prin flavonoide I. Acta Ophthalmol. 1980;58:748-759.

Allen FM. Extract din frunze de afine. Proprietăți fiziologice și clinice în legătură cu metabolismul carbohidraților. JAMA. 1927;89:1577-1581.

Takikawa M, Inoue S, Horio F, et al. Extractul alimentar de afine bogat în antociani ameliorează hiperglicemia și sensibilitatea la insulină prin activarea proteinei kinazei activate de AMP la șoarecii diabetici. J Nutr. 2010 Mar;140(3):527-533.

Passariello N, Bisesti V, Sgambato S. Influența antocianozidelor asupra microcirculației și tabloului lipidic la subiecții diabetici și dislipidici. Gazz Med Ital. 1979;138:563-566.

Kadar A, Robert L, Miskulin M, et al. Influența tratamentului cu antocianozide asupra aterosclerozei induse de colesterol la iepure. Paroi Arterielle. 1979;5:187-206.

Blau LW. Controlul dietei cu cireșe pentru gută și artrită. Tex Rep Biol Med. 1950;8:309-311.

Lietti A, Forni G. Studies on Vaccinium myrtillus anthocyanosides. II. Aspecte ale farmacocineticii antocianilor la șobolan. Arzneimittelforschung. 1976;26:832-835.

Magistretti MJ, Conti M, Cristoni A. Activitatea antiulceroasă a unei antocianidine din Vaccinium myrtillus. Arzneimitteforsc- hung. 1988;38:686-690.

Valeriana officinalis (Valeriana)

Michael T. Murray, ND

Valeriana officinalis (familia: Valerianaceae)

Nume comune: valeriană, toate se vindecă

P DESCRIERE GENERALĂ

Valeriana este o plantă perenă originară din America de Nord și Europa. Portaltoiul tuberos galben-maro produce o tulpină înfloritoare de 2 până la 4 picioare înălțime. Tulpina este rotundă, dar canelată și goală, cu frunzele dispuse în perechi. Florile mici de culoare trandafir sunt în floare din iunie până în septembrie. Portaltoiul este porțiunea folosită medicinal.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Compușii activi importanți ai valerianei sunt valepotriații (molecule iridoide) (Figura 133-1) și acidul valerenic. Acești compuși se găsesc exclusiv în valeriană. Inițial s-a crezut că doar valepotriatele sunt responsabile pentru efectele sedative ale valerianei, dar s-a dovedit, de asemenea, că un extract apos de valeriană are un efect sedativ. Deoarece valepotriații nu sunt solubili în apă, s-a ajuns la concluzia că acidul valerenic posedă și acțiune sedativă și este factorul chimic responsabil pentru efectul sedativ observat în studiile clinice la om cu extracte apoase de rădăcină de valeriană (vezi mai târziu).

Mai mult, deoarece siguranța valepotriaților a fost pusă la îndoială după ce studiile au demonstrat mutagenitatea, majoritatea extractelor comerciale conțin extracte solubile în apă standardizate pentru acizii valerenic.1-3.

Alte componente ale valerianei sunt uleiul volatil (0,5% până la 2%), colina (3%), flavonoidele, sterolii și câțiva alcaloizi (actinidina, valerianina, valerina și chatinina).1

P ISTORIE ȘI UTILIZARE POPULARĂ

Utilizarea tradițională principală a valerianei a fost ca sedativ pentru ameliorarea insomniei, anxietății și a afecțiunilor asociate cu durerea. Condițiile specifice pentru care a fost utilizat sunt migrenele, insomnia, isteria, oboseala, crampele intestinale și alte afecțiuni nervoase.

FARMACOLOGIE

Valeriana a demonstrat o serie de efecte farmacologice, cum ar fi următoarele4'7:

Normalizarea sistemului nervos central (acționează ca sedativ în stările de agitație și ca stimulant în cazurile de oboseală extremă)

Scăderea tensiunii arteriale

Creșterea fluxului de bilă (efect coleretic)

Relaxarea mușchilor intestinali

Activitate antitumorală și antibiotică

Cu toate acestea, efectul său farmacologic principal este în concordanță cu utilizarea sa istorică ca sedativ. Studiile farmacologice au indicat că atât valepotriații, cât și acidul valerenic sunt capabili să se lege de receptorii acidului gamma-aminobutiric (GABA), la fel ca benzodiazepinele.8 Cu toate acestea, valeriana nu pare să acționeze într-o manieră similară, deoarece efectele secundare precum tulburarea funcției mentale, mahmureala dimineață și dependența nu au fost raportate la valeriană. În plus, compuși cu valeriană

FIGURA 133-1 Valeopotriatele la valeriana officinalis.

care nu se leagă de receptorii GABA s-a dovedit, de asemenea, că produc efecte sedative. Prin urmare, alte mecanisme pot fi mai importante, inclusiv acizii valerenici care modulează receptorii GABA sau promovează eliberarea de GABA.9

Un alt mecanism cheie de acțiune al componentelor valeriane este acționarea ca un agonist al receptorilor de adenozină. Adenozina nu este un hormon sau neurotransmițător tipic, dar este probabil cel mai important neuromodulator din sistemul nervos central și periferic. Un neuromodulator este un compus care are un efect modulator asupra activității neuronale, crescând sau scăzând viteza cu care se declanșează o celulă nervoasă.

Neuromodulatorii sunt diferiți de neurotransmițători (de exemplu, glutamatul), care sunt în mod obișnuit stocați în terminalul presinaptic, sunt eliberați în fanta sinaptică și apoi interacționează cu receptorii postsinaptici și sunt fie absorbiți, fie metabolizați. Un neuromodulator cum ar fi adenozina este mai probabil să fie fie eliberat constitutiv, fie eliberat în momente de activitate metabolică ridicată sau scăzută. Neuromodulatorii pot acționa presinaptic sau postsinaptic și pot fi apoi absorbiți sau metabolizați.

Exploatarea terapeutică a receptorilor de adenozină este încă la început, deși proprietățile stimulatoare ale metilxantinelor (cofeină, teofilină, teobromină etc.) se explică parțial prin antagonismul acestora față de receptorii de adenozină. În contrast, s-a demonstrat că valeriana acționează ca un agonist al adenozinei.10,11

P APLICAȚII CLINICE

Aplicația clinică principală a valerianei este ca sedativ în tratamentul insomniei. Poate fi folosit și în tratamentul stresului și anxietății.

Insomnie

Peste 20 de studii clinice dublu-orb au dovedit acum capacitatea valerianei de a îmbunătăți calitatea somnului și de a ameliora insomnia.12-23 Cele mai multe dintre aceste studii au

arătat rezultate pozitive.24 Mai multe studii dublu-orb recente nu au arătat niciun beneficiu semnificativ cu valeriană în îmbunătățirea parametrilor de somn în insomnie. Într-un studiu, o doză de 300 mg extract de valeriană nu a arătat nicio diferență semnificativă statistic față de un placebo după o singură doză sau după 2 săptămâni de dozare noaptea în orice măsură de latență a somnului, trezire după debutul somnului, eficiență a somnului și calitatea auto-evaluată a somnului. 300 mg, extract de valeriană 600 mg sau placebo.26 Rezultatele nu au arătat niciun efect semnificativ între valeriană 300 mg, valeriană 600 mg sau placebo asupra vreunui parametru EEG sau măsurători psihometrice. Cu toate acestea, aceste rezultate nu sunt considerate concludente, având în vedere rezultatele altor studii și istoricul lung de utilizare a valerianei.24

Studiile inițiale au fost efectuate pe subiecți care nu prezentau insomnie. Aceste studii au arătat destul de clar că extractele de rădăcină de valeriană au îmbunătățit evaluările subiective ale calității și latenței somnului (timpul necesar pentru a merge la culcare), dar nu au lăsat „mahmureală” în dimineața următoare.12 Într-un studiu timpuriu, efectele valerianei asupra somnului au fost studiate în două grupuri de subiecți tineri sănătoși.13 Un grup dormea acasă, iar celălalt într-un laborator de somn. Somnul a fost evaluat pe baza chestionarelor, a scalelor de autoevaluare și a activității motorii pe timp de noapte. În condiții de acasă, ambele doze de extract apos de valeriană (450 și 900 mg) au redus latența de somn percepută și timpul de trezire după debutul somnului. Activitatea motrică pe timp de noapte a fost îmbunătățită în treimea mijlocie a nopții și redusă în ultima treime. Datele sugerează un efect dependent de doză. În laboratorul de somn, unde a fost testată doar doza mai mare de valeriană, nu s-au obținut diferențe semnificative față de placebo. Cu toate acestea, direcțiile modificărilor în măsurile subiective și obiective ale latenței somnului și timpului de trezire după debutul somnului, precum și în activitatea motrică pe timp de noapte, au corespuns cu cele observate în condiții de acasă. Nu a existat nicio dovadă a unei modificări a stadiilor de somn sau a spectrelor EEG. Rezultatele indică faptul că extractul apos de valeriană exercită un efect sedativ ușor.

Deși studiile inițiale au demonstrat că valeriana ar putea îmbunătăți calitatea somnului la subiecții normali, ele nu au reușit să răspundă la întrebarea dacă valeriana ar putea îmbunătăți tiparele de somn la persoanele care suferă de insomnie. Într-o continuare a acestor două studii preliminare, în mai mult de 15 studii dublu-orb, s-a demonstrat că extractul de valeriană reduce semnificativ latența somnului, îmbunătățește calitatea somnului și reduce trezirile nocturne la persoanele care suferă de insomnie. Cu toate acestea, deși ultimii compuși cresc și somnolența dimineață, valeriana reduce de obicei somnolența dimineață.

Într-unul dintre studiile dublu-orb mai bine concepute, pacienții cu vârsta între 18 și 73 de ani diagnosticați cu insomnie neorganică, conform Clasificării Internaționale a Bolilor, ediția a 10-a, au fost tratați noaptea fie cu 600 mg de extract de valeriană, fie cu 10 mg de oxazepam (Serax) timp de 6 săptămâni, cu o durată totală de 20 de ani. insomnia de 3,5 luni la momentul inițial au fost implicate în studiu. Calitatea somnului după 6 săptămâni măsurată prin chestionarul B pentru somn a arătat că doza de 600 mg de extract de

valeriană a fost cel puțin la fel de eficientă ca un tratament cu 10 mg de oxazepam. Ambele tratamente au crescut semnificativ calitatea somnului în comparație cu valoarea inițială (P < 0,01). Celelalte subscale ale funcției de somn - senzație de împrospătare după somn, stabilitate psihică seara, epuizare psihică seara, simptome psihosomatice în faza de somn, amintirea viselor și durata somnului - au confirmat efecte similare ale ambelor tratamente. Scala Clinical Global Impressions și Global Assessment of Efficacy de către investigator și pacient au arătat din nou efecte similare ale ambelor tratamente. Nu au fost raportate efecte secundare semnificative sau reacții adverse grave în niciunul dintre grupuri. Majoritatea pacienților au evaluat tratamentul respectiv ca fiind foarte bun (82,8% în grupul cu valeriană, 73,4% în grupul cu oxazepam). Aceste rezultate arată că extractul de valeriană prezintă o eficacitate comparabilă cu cea a 10 mg de oxazepam în terapia insomniei neorganice.

Într-un alt studiu care compară efectele valerianei și oxazepamului, 75 de pacienți cu insomnie nonorganică și nonpsihiatrică între 18 și 70 de ani au fost alocați aleatoriu fie pentru a primi 600 mg de extract de valeriană, fie 10 mg de oxazepam în fiecare zi, cu 30 de minute înainte de a merge la culcare, pe o perioadă de 28 de zile. Rezultatele acestui studiu au fost în concordanță cu cele ale celuilalt, prin aceea că măsurile de calitate a somnului ale ambelor grupuri s-au îmbunătățit semnificativ, dar nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între grupuri.22

De asemenea, sa demonstrat că extractul de valeriană ajută la îmbunătățirea somnului și la ameliorarea insomniei la persoanele care se retrag de la consumul cronic de benzodiazepine.18 Studiul a constat din pacienți cu insomnie care s-au plâns de somn slab, în ciuda utilizării pe termen lung a benzodiazepinelor. Acești pacienți au luat benzodiazepine în fiecare noapte timp de o medie de 7 ani. EEG-urile de somn ale pacienților au fost analizate cu analiza amplitudinii perioadei și algoritmii asociați în timpul utilizării cronice de benzodiazepină (noaptea 1), apoi după 15 zile de un studiu cu valeriană-placebo (inițiat după eliminarea benzodiazepinelor; noaptea 2). Subiecții cărora li sa administrat extract de valeriană au raportat o calitate subiectivă a somnului semnificativ mai bună decât cei cărora li sa administrat placebo. Rezultatele EEG au arătat, de asemenea, un timp semnificativ mai mic de trezire după debutul somnului la subiecții cu valeriană decât la subiecții placebo și că pacienții tratați cu valeriană au experimentat o latență mai lungă a somnului și un număr crescut de alfa în somn cu unde lente. Toate împreună, aceste rezultate indică faptul că extractul de valeriană are un efect pozitiv asupra retragerii de la benzodiazepine.

Valeriana poate fi de ajutor la pacientii cu sindromul picioarelor nelinistite (RLS). Într-un studiu, 37 de pacienți cu RLS au fost repartizați aleatoriu pentru a primi 800 mg de extract de valeriană sau placebo timp de 8 săptămâni. Rezultatele au indicat că suplimentarea cu valeriană timp de 8 săptămâni îmbunătățește simptomele RLS și scade somnolența în timpul zilei.27

Extractul de valeriană pare a fi util și la copii. Tulburările grave ale somnului sunt deosebit de problematice pentru copiii cu deficite intelectuale și sunt adesea sursa de multă suferință

atât pentru copii, cât și pentru îngrijitorii. Medicamentele convenționale nu sunt potrivite pentru tratamentul pe termen lung, ceea ce face din valeriană o alternativă atractivă. Într-un studiu mic, dublu-orb, pe cinci copii cu diferite deficite intelectuale și diferite probleme primare de somn, tratamentul cu extract de valeriană a condus la reduceri semnificative ale latențelor de somn și a timpului de veghe nocturnă, a prelungit timpul total de somn și a îmbunătățit calitatea somnului.19 Tratamentul a fost aparent cel mai eficient la copiii cu deficite care implicau hiperactivitate. Deși rezultatele au fost preliminare și au nevoie de replicare, rezultatele sugerează că valeriana poate fi utilă în tratamentul sigur și eficient pe termen lung al dificultăților de somn la copiii cu deficite intelectuale.

Unul dintre avantajele majore ale extractului de valeriană este că rareori are un efect negativ asupra timpului de reacție, vigilență sau concentrare în dimineața după administrare. Într-un studiu dublu-orb, 102 voluntari de sex masculin și feminin au fost studiati pentru a determina dacă timpul de reacție, vigilența și concentrația ar putea fi afectate de tratamentul cu un extract de rădăcină de valeriană. mg) sau un placebo. Evaluarea criteriului primar (mediana timpului de reacție măsurat cu Testul de Determinare de la Viena) și a criteriilor secundare (testul de alertă, testul de urmărire, calitatea somnului, parametrii suplimentari ai Testului de Determinare Viena și criteriile de siguranță) toate au demonstrat că nici o singură administrare, nici 14 zile de tratament cu extract de valeriană nu au produs o afectare a capacității de reacție, concentrație sau coordonare.

Anxietate și/sau depresie

Extractele de valeriană, bazate pe studii preliminare, au demonstrat unele dovezi de utilitate în tratamentul anxietății și depresiei generalizate. De exemplu, într-un studiu care a implicat 36 de pacienți în ambulatoriu cu tulburare de anxietate generalizată, pacienții au fost supuși unei perioade de eliminare de 2 săptămâni și apoi au fost repartizați aleatoriu la unul dintre următoarele trei tratamente timp de 4 săptămâni: valepotriați (doză medie zilnică: 81,3 mg), diazepam (Valium) (doza medie zilnică a fost observată), deși nu s-a observat o diferență semnificativă între 6,5 mg și 6,5 mg. trei grupuri la momentul inițial sau la schimbarea față de valoarea inițială pe Scala de anxietate Hamilton - probabil din cauza dimensiunii mici a eșantionului din fiecare grup - au existat totuși unele dovezi de beneficiu. Mai exact, doar grupurile cu diazepam și valepotriați au arătat o reducere semnificativă a factorului psihic al Scalei de Anxietate Hamilton.

Într-un studiu, extractul de valeriană s-a dovedit a fi eficient în reducerea efectelor fiziologice ale stresului psihologic indus în condiții de laborator într-un grup de voluntari sănătoși.30 Extractul de valeriană a produs o scădere semnificativă a sensibilității tensiunii arteriale sistolice, nicio reducere semnificativă a tensiunii arteriale diastolice și o scădere a reacției ritmului cardiac la stresul mental.

Valeriana se poate dovedi utilă în ameliorarea anxietății la un pacient cu depresie comorbidă. Într-un studiu clinic deschis, s-a descoperit că combinația de valeriană cu

sunătoare ameliorează simptomele mai rapid decât monoterapia cu sunătoare.31 Terapia combinată a fost bine tolerată și nu au apărut efecte secundare semnificative.

P DOZARE

Ca sedativ ușor, valeriana poate fi luată cu 30 până la 45 de minute înainte de culcare. Acest moment al dozării a fost verificat prin studii farmacocinetice care arată că nivelurile de vârf ale acidului valerenic în sânge apar în decurs de 1 până la 2 ore după ingestie. Recomandările de dozare sunt următoarele:

Rădăcină uscată (sau sub formă de ceai): 1,5 până la 3 g

Tinctură (1:5): 4 până la 8 ml (1 până la 2 lingurițe)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (1/2 până la 1 linguriță)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1): 400 până la 800 mg

Extract de valeriană (1,0% până la 1,5% valtrat sau 0,5% acid valerenic): 300 până la 600 mg

Pentru pacientul rar cu somnolență dimineață crescută, reducerea dozei va elimina problema. Pentru cele mai bune rezultate, ar trebui eliminați factorii dietetici precum cofeina și alcoolul, care perturbă somnul (vezi capitolul 182).

P TOXICITATE

Valeriana este în general considerată sigură și este aprobată pentru uz alimentar de către Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente.32 O preocupare majoră pentru orice medicament sedativ sau antianxietate este potențialul său de a afecta capacitatea unei persoane de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje potențial periculoase. Un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, a evaluat impactul unui preparat de valeriană-melisă asupra testelor de performanță psihomotorie și mentală.33 Nu a fost găsit niciun efect asupra timpului de reacție, concentrației sau atenției.

În literatura de specialitate a fost raportat un caz de supradozaj cu valeriană.34 Pacientul a prezentat simptome ușoare, toate acestea dispărând în decurs de 24 de ore după ce pacientul a luat o supradoză – de aproximativ 20 de ori doza terapeutică recomandată de valeriană. Un alt istoric de caz raportează hepatotoxicitate indusă de valeriană.35

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Deși studiile in vitro au demonstrat că valeriana inhibă enzimele de metabolizare a medicamentelor, la doze tipice este puțin probabil să producă efecte semnificative clinic asupra dispoziției medicamentelor dependente de căile metabolice CYP2D6 sau CYP3A4.36 Există o anumită îngrijorare că valeriana poate prelungi tiopental și pentobarbital - o îngrijorare bazată pe date privind utilizarea concomitentă a somnului indus de valeriană. barbiturice.

Houghton PJ. Activitatea biologică a valerianei și a plantelor înrudite. J Etnofarmacol. 1988;22:121-142.

von der Hude W, Scheutwinkel-Reich M, Braun R. Mutagenicitatea bacteriană a constituenților tranchilizanți ai rădăcinilor Valerianaceae. Mutat Res. 1986;169:23-27.

von der Hude W, Scheutwinkel-Reich M, Braun R. Mutagenicitatea in vitro a valepotriaților. Arch Toxicol. 1985;56:267-

271.

Takeda S, Endo T, Aburada M. Studii farmacologice asupra compușilor iridoizi. III. Mecanismul coleretic al compușilor iridoizi. J Pharmacobiodyn. 1981;4:612-623.

Hendriks H, Bos R, Allersma DP, et al. Screeningul farmacologic al valerenalului și al altor componente ale uleiului esențial de Valeriana officinalis. Planta Med. 1981;42:62-68.

Hazelhoff B, Malingre TM, Meijer DK. Efectele antispastice ale compușilor valerianei: un studiu in vivo și in vitro asupra ileonului de cobai. Arch Int Pharmacodyn. 1982;257:274-287.

Bounthanh C, Bergmann C, Beck JP și colab. Valepotriații, o nouă clasă de agenți citotoxici și antitumorali. Planta Med. 1981;41:21-28.

Mennini T, Bernasconi P, Bombardelli E, et al. Studiu in vitro privind interacțiunea extractelor și compușilor puri din rădăcinile de Valeriana officinalis cu receptorii GABA, benzodiazepine și barbiturice din creierul șobolanului. Fitoterapia. 1993;64:291-300.

Trauner G, Khom S, Baburin I, et al. Modularea receptorilor GABAA de către extractele de valeriană este legată de conținutul de acid valerenic. Planta Med. 2008 ian;74(1):19-24.

Schumacher B, Scholle S, Holzl J, și colab. Lignani izolați din valeriană: identificarea și caracterizarea unui nou derivat de olivil cu activitate agonistă parțială la receptorii de adenozină A(1). J Nat Prod. 2002;65:1479-1485.

Muller CE, Schumacher B, Brattstrom A, et al. Interacțiunile extractelor de valeriană și o combinație fixă de extract de valeriană-hamei cu receptorii de adenozină. Life Sci. 2002;71:1939-1949.

Leathwood P, Chauffard F, Heck E și colab. Extractul apos de rădăcină de valeriană (Valeriana officinalis L.) îmbunătățește calitatea somnului la om. Pharmacol Biochem Behav. 1982;17:65-71.

Balderer G, Borbely AA. Efectul valerianei asupra somnului uman. Psihofarmacologie (Berl). 1985;87:406-409.

Leathwood PD, Chauffard F. Extractul apos de valeriană reduce latența de a adormi la om. Planta Med. 1985;54:144-148.

Lindahl O, Lindwall L. Studiu dublu orb al unui preparat cu valeriană. Pharmacol Biochem Behav. 1989;32:1065-1066.

Dressing H, Riemann D, Low H. Insomnie: sunt combinațiile Valerian/Melissa de valoare egală cu benzodiazepinei? Therapiewoche. 1992;42:726-736.

Ziegler G, Ploch M, Miettinen-Baumann A, et al. Eficacitatea și tolerabilitatea extractului de valeriană LI 156 în comparație cu oxazepam

în tratamentul insomniei non-organice - un studiu clinic randomizat, dublu-orb, comparativ. Eur J Med Res. 2002;7:480-486.

Poyares DR, Guilleminault C, Ohayon MM, et al. Poate valeriana să îmbunătățească somnul persoanelor insomniace după retragerea benzodiazepinei? Prog Neuropsihofarmacol Biol Psihiatrie. 2002;26:539-545.

Francis AJ, Dempster RJ. Efectul valerianei, Valeriana edulis, asupra dificultăților de somn la copiii cu deficite intelectuale: studiu randomizat. Fitomedicina. 2002;9:273-279.

Herrera-Arellano A, Luna-Villegas G, Cuevas-Uriostegui ML, et al. Evaluarea polisomnografică a efectului hipnotic al extractului standardizat de Valeriana edulis la pacienții care suferă de insomnie. Planta Med. 2001;67:695-699.

Wheatley D. Kava și valeriană în tratamentul insomniei induse de stres. Phytother Res. 2001;15:549-551.

Dorn M. [Eficacitatea și tolerabilitatea Baldrian versus oxazepam la insomniaci non-organici și non-psihiatrici: un studiu randomizat, dublu-orb, clinic, comparativ.] Forsch Komplementa- rmed Klass Naturheilkd. 2000;7:79-84.

Donath F, Quispe S, Diefenbach K, et al. Evaluarea critică a efectului extractului de valeriană asupra structurii și calității somnului. Farmacopsihiatrie. 2000;33:47-53.

Fernăndez-San-Martîn MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L, et al. Eficacitatea valerianei asupra insomniei: o meta-analiză a studiilor randomizate controlate cu placebo. Sleep Med. 2010 iunie;11(6):505-511.

Taibi DM, Vitiello MV, Barsness S, et al. Un studiu clinic randomizat cu valeriană nu reușește să îmbunătățească somnul auto-raportat, polisomnografic și actigrafic la femeile în vârstă cu insomnie. Sleep Med. 2009 Mar;10(3):319-328.

Scutec A, Hindmarch I. O investigație dublu-orb, controlată cu placebo, a efectelor a două doze de preparat cu valeriană asupra somnului, funcției cognitive și psihomotorii ale adulților în vârstă cu tulburări de somn. Phytother Res. 2004 Oct;18(10):831-836.

Cuellar NG, Ratcliffe SJ. Valeriana îmbunătățește somnolența și severitatea simptomelor la persoanele cu sindromul picioarelor neliniștite? Altern Ther Health Med. 2009 Mar-Apr;15(2):22-28.

Kuhlmann J, Berger W, Podzuweit H,

et al. Influența tratamentului cu valeriană asupra „timpului de reacție, vigilență și concentrare” la voluntari. Farmacopsihiatrie. 1999;32:235-241.

Andreatini R, Sartori VA, Seabra ML, et al. Efectul valepotriaților (extract de valeriană) în tulburarea de anxietate generalizată: un studiu pilot randomizat controlat cu placebo. Phytother Res. 2002;16:650-654.

Cropley M, Cave Z, Ellis J, et al. Efectul kava și valeriană asupra răspunsurilor fiziologice și psihologice umane la stresul mental evaluat în condiții de laborator. Phytother Res. 2002;16:23-27.

Muller D, Pfeil T, von den Driesch V. Tratarea comorbidității depresiei cu anxietatea: rezultatele unui studiu deschis, orientat spre practică, cu sunătoare WS 5572 și extract de valeriană în doze mari. Fitomedicina. 2003;10(suppl 4):25-30.

Leung A. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente și produse cosmetice. New York: Wiley; 1980.

Albrecht M, Berger W, și colab. [Psihofarmaceutice și siguranță în trafic.] Zeits Allegmeinmed. 1995;71:1215-1221.

Wiley LB, Mady SP, Cobaugh DJ și colab. Supradozaj cu valeriană: raport de caz. Vet Hum Toxicol. 1995;37:364-365.

Vassiliadis T, Anagnostis P, Patsiaoura K, et al. hepatotoxicitate Valeriana. Sleep Med. 2009 septembrie;10(8):935.

Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD și colab. Doze multiple de valeriană pe timp de noapte (Valeriana officinalis) au avut efecte minime asupra activității CYP3A4 și niciun efect asupra activității CYP2D6 la voluntari sănătoși. Drug Metab Dispos. 2004 Dec;32(12):1333-1336.

Anderson GD, Elmer GW, Kantor ED și colab. Farmacocinetica acidului valerenic după administrarea de valeriană la subiecții sănătoși. Phytother Res. 2005 septembrie;19(9):801-803.

Viscum album (Vâsc european)

Michael T. Murray, ND

Viscum album L. (familia: Loranthaceae)

Denumiri comune: vâsc european, all-heal, birdlime, fugea diavolului

P DESCRIERE GENERALĂ

Viscum album, sau vâscul european, este o plantă semiparazită veșnic verde care se găsește pe ramurile copacilor de foioase din Europa și nordul Asiei. Rădăcinile plantei pătrund prin scoarță în lemnul copacului gazdă. Ramurile verzi sunt lungi de 1 până la 2 metri și formează tufe suspendate cu frunze opuse, piele, galben-verzui și îngust obovate. Din martie până în mai apar flori discrete galben-pal sau verzi, femela dezvoltându-se în fructe de pădure albe lipicioase care se coc din septembrie până în noiembrie.1,2

Viscum este cel mai frecvent întâlnit pe copacii bătrâni de măr, frasin și păducel. În mod tradițional, vâscul din stejar a fost cel mai utilizat, deși nu crește la fel de bine pe stejar ca pe copacii menționați anterior.1,2

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

V album conține o varietate de substanțe farmacologic active, inclusiv alcaloizi, polizaharide, fenilpropani, lignine, lectine și viscotoxine.3'10 Unii compuși specifici găsiți în Viscum sunt următorii2,5,6,10:

O gamă largă de carbohidrați, inclusiv zaharuri simple, precum și polizaharide

Compuși fenolici, cum ar fi flavonoidele, acidul cafeic, siringina și eleuterozidele

Steroli, inclusiv beta-sitosterol, stigmasterol și triterpene

Diferiți aminoacizi, precum și amine vasoactive, inclusiv tiramină, feniletilamină și histamina

Acizi grași precum acizii linoleic, palmitic și oleic

Alcaloizii izolați din Viscum par a fi înrudiți cu cei găsiți în planta gazdă.3,4 De exemplu, vâscurile care cresc pe arbuștii Solanaceae conțin alcaloizi de nicotină precum hioscina, anabazină și izopeletierina. Glicozide cardiace au fost găsite la vâscul care crește pe Nerium oleander; stricnina a fost găsită în vâscul care crește pe speciile Strychnos; iar cofeina a fost găsită în vâscul care crește pe plantele de cafea.

Deoarece compușii activi din punct de vedere farmacologic par a fi concentrați în vâsc, diferiți arbori gazdă care oferă diferiți constituenți chimici ar putea fi utilizați pentru diferite acțiuni terapeutice. De asemenea, este important și faptul că proteinele/lectinele sunt prezente doar în extractele apoase, ceea ce indică faptul că activitatea lor terapeutică ar diferi de cea a extractelor alcoolice/apoase. Extractele alcoolice/apoase demonstrează, de asemenea, o toxicitate considerabil mai mică.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Vâscul era ținut cu mare venerație de către druizi care, îmbrăcați în robe albe, căutau planta sacră. Când unele erau descoperite, avea să urmeze o mare ceremonie, culminând cu despărțirea vâscului de stejar cu un cuțit de aur. Druizii credeau că vâscul îi protejează de

orice rău și că stejarii pe care se vedea crescând trebuiau respectați datorită leacurilor minunate pe care preoții le puteau produce cu el.1

Utilizarea vâscului a fost înregistrată în Orientul Mijlociu, Africa, India și Japonia și a fost menționat ca medicament împotriva cancerului de către Pliniu, Dioscoride și Galen.

1720, un medic englez, Sir John Colbatch, a lăudat virtuțile lui Viscum într-un pamflet intitulat Tratamentul epilepsiei de către Vâsc. Timp de mulți ani, vâscul a fost folosit în tratamentul unei varietăți de tulburări ale sistemului nervos, inclusiv convulsii, delir, isterie, nevralgie și debilitate nervoasă.1,3 A fost folosit în medicina naturistă în tratamentul hipertensiunii și a tulburărilor vasculare ale uterului, vezicii urinare și intestinelor.

Probabil din cauza toxicității potențiale a lui Viscum, utilizarea sa pare să fi căzut într-un oarecare discredit la scurt timp după munca lui Colbatch. Timp de mulți ani a fost folosit numai în preparate externe pentru tratamentul dermatitei. Apoi, în 1906, a fost publicat un studiu care demonstrează efectul hipotensiv al lui Viscum la animale și la oameni. Această lucrare pare să-și fi restabilit prestigiul medical, inițial în Franța și în cele din urmă în toată Europa.3

p FARMACOLOGIE

Albumul V prezintă diverse acțiuni farmacologice. Planta și diverse extracte au demonstrat că servește ca

Un hipotensiv

Un vasodilatator

Un deprimant cardiac

Un sedativ

Un antispastic

Un imunostimulator

Un agent antineoplazic

Lectinele de vâsc purificate nu sunt, în general, la fel de active în studiile experimentale precum sunt preparatele brute.11,12 Se presupune că preparatele brute conțin un număr de compuși care acționează sinergic. S-a propus, de asemenea, că componentele alcaloide sunt responsabile pentru menținerea structurii și activității lectinei.5 În timpul procedurilor de izolare și purificare, legăturile alcaloidelor sunt scindate de lectine, rezultând o pierdere a specificității pentru moleculele țintă. Preparatele Viscum nefermentate demonstrează de obicei o citotoxicitate directă mai mare asupra celulelor tumorale datorită concentrațiilor mai mari de lectină I de vâsc viscotoxină (ML I).13-15.

Efecte cardiovasculare

Viscum a prezentat o varietate de efecte asupra sistemului cardiovascular.3,16 În special, Viscum a demonstrat în mod repetat acțiune hipotensivă în studiile pe animale. Mecanismul de acțiune al efectului său hipotensiv nu este încă pe deplin clar și nu au fost publicate investigații recente. S-a demonstrat că viscum inhibă excitabilitatea centrului vasomotor din medula oblongata și posedă activitate colinomimetică.16

Activitatea hipotensivă a lui Viscum poate depinde de forma în care este administrat vâscul și de arborele gazdă din care a fost recoltat. Studiile indică faptul că extractele apoase sunt mai eficiente; cea mai mare activitate hipotensivă a fost demonstrată de un macerat de frunze de vâsc parazitând pe salcie și culese în ianuarie.16

Componentele neproteice ale Viscum - flavonoide, acizi fenol carboxilici, fenilpropani și lignine - s-au dovedit a avea acțiune hipotensivă. Soluțiile alcoolice (tincturi și extracte fluide) conțin acești compuși, dar nu viscotoxine sau lectine. Așa cum sa menționat anterior, totuși, extractele apoase par a fi mai eficiente.

Mai multe preparate Viscum pentru hipertensiune arterială sunt disponibile în prezent în Europa. De fapt, numai în Marea Britanie, sunt disponibile peste 150 de preparate diferite de vâsc.3 Aceste preparate au de obicei cantități mici de Viscum în combinație cu alte plante botanice cu acțiune hipotensivă, cum ar fi usturoiul, Crataegus oxyacantha și Tilia platyphyllos.

Efecte antineoplazice și imunostimulatoare

Preparatele Viscum au fost folosite clinic în Europa pentru tratamentul cancerului din 1926, când Iscador, un produs fermentat din sucul brut presat, a fost introdus ca agent imunoterapeutic pentru cancer. Această lucrare a fost realizată sub conducerea lui Rudolph Steiner. De atunci, numeroase studii au arătat că Iscador și alte preparate și componente Viscum sunt agenți antineoplazici și imunostimulatori eficienți.11'15,17'31.

Iscador și alte preparate fermentate de Viscum diferă de extractele nefermentate prin eficacitatea lor mai mare și toxicitatea lor mai scăzută.17 Mai exact, viscotoxina majoră, ML I, nu se găsește în Iscador.18 Se crede că fermentația transformă ML I în lanțurile sale A și B, care au proprietăți imunologice importante.13 Lanțul A are eliberarea mitogenă a lanțurilor și efectul macrofagelor B. limfokine. În plus, există o scădere rapidă a lectinelor în timpul fermentației.

Sa demonstrat că activitatea farmacologică a lui Iscador se datorează componentelor sale Viscum, mai degrabă decât altor constituenți, cum ar fi lactobacilii, care posedă activitate adjuvantă. S-a demonstrat clar că lectinele sunt componentele Viscum responsabile în mare măsură pentru activitatea adjuvantă a lui Iscador. Deși sucul de plante nefermentat a demonstrat o citotoxicitate de zece ori mai mare pentru celulele tumorale decât Iscador in vitro, Iscadorul fermentat conține un număr mare de substanțe care pot acționa sinergic. Studiile in vivo la șoareci au demonstrat că Iscador are o activitate adjuvantă mai mare decât lectina de vâsc purificată și că nu are efecte toxice secundare.19,20

Activitatea adjuvantului Viscums este demonstrabilă atât în hipersensibilitatea de tip întârziat, cât și în răspunsurile anticorpilor la șoareci la globulele roșii de oaie.19,20 Ca și alți adjuvanți (de exemplu, bacilul Calmette-Guerin, levamisol, muramil dipeptidă, componente bacteriene și de drojdie etc.), Iscador este cel mai eficient atunci când este administrat în apropierea tumorii, deși are rezultate pozitive în sistem. La administrarea locală, apare un proces inflamator care promovează infiltrarea globulelor albe (WBC) și încapsularea tumorii.

Factorii de apărare nespecifici ai gazdei stimulați de Viscum includ următorii:

Activitate fagocitară și citotoxică crescută a macrofagelor17,20

Creșterea producției de neutrofile17

Creșterea greutății timice și creșterea activității și proliferarea timocitelor corticale21,23

Activitate îmbunătățită a celulelor ucigașe naturale (NK)17,22,24,32

Creșterea citotoxicității mediate celular dependentă de anticorpi17,22

Inhibarea angiogenezei33

Efectele lui Iscador asupra acestor parametri imunologici au fost confirmate la pacienții cu cancer.17,22

Efectul lui Iscador în stimularea glandei timus a fost demonstrat în mai multe studii.21,23 Capacitatea sa de a induce hiperplazia cortexului timic și de a accelera regenerarea celulelor hematopoietice după iradierea cu x este mult mai mare decât cea a oricărui alt agent raportat până în prezent.21 În plus, limfocitele timice au devenit de 29 de ori mai multe ca rezultat al administrării Iscadorului.

În rezumat, V album prezintă numeroase efecte citotoxice, adjuvante și imunostimulatoare care indică un efect terapeutic în cancerul uman. Aceste efecte au fost confirmate in vivo împotriva tumorilor murine, carcinomului pulmonar Lewis, adenocarcinomului de colon 38 și adenocarcinomului mamar C3H 16/C.4

p APLICAȚII CLINICE

Cancer

Aplicația clinică cu cea mai semnificativă documentație științifică este utilizarea preparatelor Viscum ca adjuvanti în terapia cancerului. În studiile publicate, calea de administrare a preparatelor Viscum utilizate a fost subcutanată sau intravenoasă. Prin urmare, nu se știe în ce măsură (dacă există) efectele observate pentru Iscador, precum și pentru alte preparate și compuși Viscum pot fi obținute prin administrare orală, deși un studiu a arătat că un preparat Viscum cu acoperire enterică, special preparată, a condus la absorbția lectinelor intacte.34

Investigațiile clinice timpurii ale lui Iscador nu au fost bine documentate. Din cauza lipsei de studii clinice controlate acceptabile, utilizarea Iscador și a altor preparate Viscum pentru tratamentul cancerului în Europa a rămas controversată, deși efectele pozitive în tratamentul postoperator al carcinoamelor pulmonare, de sân, de colon și de col uterin au fost demonstrate în mai multe studii controlate.25 Problema este că criteriile metodologice din aceste studii sunt slabe. Până când beneficiile lor sunt mai bine documentate, preparatele din vâsc par cele mai utile ca adjuvanti la terapia standard.

Rezultatele unui studiu prospectiv indică faptul că Iscador este util în creșterea ratei de supraviețuire pentru diferite tipuri de cancer.35 Studiul epidemiologic prospectiv pe termen lung a căutat să determine dacă tratamentul cu Iscador prelungește timpul de supraviețuire al pacienților cu carcinom de colon, rect sau stomac; carcinom mamar cu sau fără metastaze axilare sau la distanță; sau carcinom bronhogen cu celule mici sau non-mici. Au fost evaluați un total de 10.226 de pacienți cu cancer. Dintre acești pacienți, 1668 au fost tratați cu Iscador și 8475 nu au luat nici Iscador și nici alt produs din vâsc (pacienți martor). În studiul nerandomizat cu perechi, timpul de supraviețuire al pacienților tratați cu Iscador a fost mai lung pentru toate tipurile de cancer studiate. În grupul de 396 de perechi potrivite, timpul mediu de supraviețuire în grupurile Iscador (4,23 ani) a fost cu aproximativ 40% mai lung decât în grupurile de control (3,05 ani).

Poate chiar mai benefică decât Iscador este noua generație de preparate de vâsc standardizate pe ML I (de exemplu, Eurixor, Lektinol). Această standardizare mai mare oferă avantaje semnificative. ML I este un inductor puternic al citokinelor, cum ar fi interleukina-1, interleukina-6 și factorul de necroză tumorală. Efectele sale citotoxice sunt, de asemenea, legate de capacitatea sa de a induce apoptoza (moartea celulară programată).26

Într-un studiu, efectul Eurixor a fost examinat la 40 de pacienți cu carcinom mamar avansat. Alături de chimioterapia standard (schema cu vinblastină, epidoxorubicină și cisplatină [VEC]), 21 de pacienți au fost desemnați să primească vâsc (grupul de tratament) și 19 au primit un placebo (grupul de control). grupul de tratament a avut un număr mediu de leucocite de 3000/mm3 și grupul de control un număr mediu de leucocite de 1000/mm3. În plus, parametrii calității vieții și anxietatea au relevat valori semnificativ mai bune în grupul de tratament decât în grupul de control. Aceste rezultate arată că tratamentul adjuvant cu extracte de vâsc, în acest caz Eurixor, este un plus valoros la chimioterapia standard pentru pacienții cu cancer de sân avansat. Aceste rezultate sunt importante deoarece cancerul de sân avansat are un prognostic foarte prost. Rezultate similare în studii mai bine concepute au fost demonstrate cu diferite preparate Viscum în cancerele pancreatice, de colon și hepatice avansate.28,36'41.

Recenziile detaliate ale tuturor studiilor publicate cu preparate Viscum indică îmbunătățiri semnificative ale diferiților parametri ai calității vieții, cum ar fi adaptarea, oboseala, somnul, epuizarea, energia, greața, vărsăturile, pofta de mâncare, depresia, anxietatea, capacitatea de a lucra și bunăstarea emoțională și funcțională în general și, mai puțin

constant, în ceea ce privește durerea, performanța generală și efectele secundare convenționale. tratamente.42,43

Un studiu privind cancerul ovarian a constat din două substudii randomizate în perechi: primul substudiu a inclus 42 de paciente cu cancer ovarian fără metastaze la distanță (Ovar) și 40 de paciente cu cancer ovarian cu metastaze la distanță (OvarRand). Pacienții au fost asociați în alocare aleatorie fie la Iscador, fie la control. Al doilea substudiu a cuprins 150 de pacienți cu cancer ovarian fără metastaze la distanță (Ovar) și 124 de pacienți cu cancer ovarian cu metastaze la distanță (OvarRand). Pacienții care au primit deja terapie cu Iscador au fost potriviți de aceleași criterii pentru a controla pacienții. Creșterea ratelor de supraviețuire cu Iscador a fost semnificativă în OvarRand, dar nu și în Ovar în ambele studii.44

Tratamentul prechirurgical cu preparate Viscum poate ajuta la prevenirea scăderii activității celulelor NK asociate cu intervenția chirurgicală. Într-un studiu al pacienților cu cancer colorectal supuși rezecției tumorale deschise, pacienții au fost repartizați aleatoriu fie pentru perfuzie de vâsc, fie pentru nicio terapie suplimentară. Activitatea celulelor NK a pacienților tratați cu extract de vâsc nu sa schimbat semnificativ pe parcursul studiului, în timp ce activitatea celulelor NK a pacienților de control a scăzut semnificativ după intervenție chirurgicală (—44,4% la 24 de ore).45

Suport imunitar

Efectele de îmbunătățire a sistemului imunitar ale preparatelor Viscum se pot extinde și la afecțiuni dincolo de cancer. De exemplu, s-a demonstrat că Iscador reduce rata infecțiilor respiratorii recurente (IRR) la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 14 ani care trăiesc în zone expuse la precipitațiile radioactive din accidentul reactorului nuclear de la Cernobîl.46 Doza a fost de două injecții subcutanate pe săptămână timp de 5 săptămâni. La un an după un singur tratament, frecvența recăderilor RRI a scăzut cu 75%. În plus, terapia cu V album a dus la normalizarea indicilor imunitari inițiali care au fost fie sub, fie peste intervalele normale. Acest efect imunomodulator a fost evaluat prin investigarea subgrupurilor de limfocite, a activității celulelor NK, a activității fagocitare și oxidative a leucocitelor polimorfonucleare și a activității antivirale a serului înainte și la o săptămână după tratament.

În mod clar, sunt necesare investigații suplimentare în farmacologia V. album. În mod specific, trebuie determinat dacă efectele observate atât in vitro, cât și in vivo la animale, precum și la pacienții cărora li se administrează preparate injectabile Viscum pot fi obținute prin administrare orală. În plus, este necesară o mai mare clarificare pentru a determina preparatele optime de Viscum. Ce arbore gazdă ar trebui să fie selectat pentru ce condiție? Care este timpul optim de recoltare? Sub ce formă ar trebui să fie administrat Viscum - plantă brută, extract apos sau alcoolic, fermentat sau nefermentat?

Viscum este, fără îndoială, una dintre cele mai complexe botanice; datele actuale sugerează că viitoarea utilizare medicinală a V. album pare promițătoare.

p DOZAJE

Doza standard de V. album, bazată pe farmacopeea britanică pe bază de plante,47 este următoarea:

Frunze uscate: 2 până la 6 g (sau prin perfuzie) de trei ori pe zi

Tinctură 1:5 (45% alcool): 1 până la 3 ml de trei ori pe zi

Extract fluid 1:1 (25% alcool): 0,5 ml de trei ori pe zi

Extract apos uscat 4:1: 100 până la 250 mg de trei ori pe zi

P TOXICITATE

V. album posedă toxicitate semnificativă. Din punct de vedere istoric, boabele au fost considerate ca fiind considerabil mai toxice decât frunzele și tulpinile, în ciuda faptului că toate conțin compuși toxici similari. Boabele sunt considerate a fi mai toxice, probabil din cauza otrăvirilor fatale ale copiilor care le ingerează.

Dozele letale de lectine Viscum administrate pe diferite căi la șoareci produc următoarele două tipuri de toxicitate: (1) un tip tipic caracterizat prin moarte după 3 până la 4 zile cu simptome asemănătoare marasmusului și (2) un tip atipic caracterizat prin moarte imediată prin paralizie respiratorie. pe kilogram de greutate corporală a sucului de plante administrat intraperitoneal.29

Valorile DL50 ale V. album, fie administrate oral, fie sub formă de extract, nu au fost încă determinate. După cum sa spus mai devreme, extractele pe bază de alcool nu conțin practic proteine Viscum. Acest fapt ar implica o toxicitate semnificativ mai mică cu aceste preparate; cu toate acestea, ar implica, de asemenea, pierderea activității, deoarece o mare parte din farmacologia Viscum este legată de conținutul său de proteine, în special de activitatea sa de îmbunătățire a sistemului imunitar.

Toxicitatea vâscului coreean, Viscum album coloratum, pare a fi mai mică decât cea a vâscului european.30,31 Această altă specie a demonstrat și efecte anticancerigene, dar par să se datoreze mai degrabă alcaloizilor foarte citotoxici decât lectinelor. inhibarea celulelor canceroase. În plus, extractele proaspete de vâsc coreean au prezentat o activitate mai mare decât extractele fermentate.5,30 Vâscul coreean se poate dovedi în cele din urmă a fi superior vâscului european.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Există o anumită îngrijorare teoretică că efectele hipotensive ale vâscului ar putea fi adiționale cu medicamentele antihipertensive convenționale și că efectele sale imunostimulante ar putea contracara medicamentele imunosupresoare. Cu toate acestea, se pare că nu există rapoarte clinice despre astfel de efecte.

REFERINȚE

Grieve M. O plantă modernă. New York, NY: Dover Publications; 1971: 547-548.

Becker H. Botanica vâscului european (Viscum album L.). Oncologie. 1986;43:2-7.

Anderson LA, Phillipson JD. Vâsc: planta magică. Pharm J. 1982;229:437-439.

Khwaja TA, Dias CB, Pentecost S. Studii recente asupra activităților anticanceroase ale vâscului (Viscum album) și alcaloizilor săi. Oncologie. 1986;43:42-50.

Jordan E, Wagner H. Structura și proprietățile polizaharidelor din Viscum album (L.). Oncologie. 1986;43:8-15.

Wagner H, Jordan E, Feil B. Studii privind standardizarea preparatelor de vâsc. Oncologie. 1986;43:16-22.

Franz H, Ziska P, Kindt A. Izolarea și proprietățile a trei lectine din vâsc (Viscum album L.). Biochem J. 1981;195:481-484.

Olsnes S, Stirpe F, Sandvig K, et al. Izolarea și caracterizarea viscuminei, o lectină toxică din Viscum album L. (vâsc). J Biol Chem. 1982; 257(13):263-270.

Petricic J, Kalogjera Z. Izolarea glucozidelor din frunzele de vâsc (Viscum album L.). Acta Pharm Jugosl. 1980;30:163.

Wagner H, Feil B, Kalogjera Z, et al. Fenilpropanii și ligninele medicamentelor cardioactive Viscum album. Planta Medica. 1986;2:102.

Evans MR, Preece AW. Viscum album: un posibil tratament pentru cancer? Bristol Med Chir J. 1973;88:17-20.

Klamerth O, Vester F, Kellner G. Efectele inhibitorii ale unui complex proteic din Viscum album asupra fibroblastelor și celulelor HeLa. Hoppe Seylers Z Physiol Chem. 1968;349:863-864.

Ribereau-Gayon G, Jung ML, Di Scala D, et al. Comparația efectelor preparatelor de vâsc fermentate și nefermentate asupra celulelor tumorale cultivate. Oncologie. 1986;43:35-41.

Hulsen H, Doser C, Mechelke F. Diferențele în eficacitatea in vitro a preparatelor produse din vâsc de diverși copaci gazdă. Arzneimitteforschung. 1986;36:433-436.

Hulsen H, Mechelke F. Influența unui preparat de vâsc asupra culturilor celulare în suspensie de leucemie umană și celule de mielom uman. Arzneimitteforschung. 1982;32:1126-1127.

Petkov V. Plante cu acțiune hipotensivă, antiateromatoasă și coronarodilatatoare. Am J Chin Med. 1979;7: 197-236.

Hajto T. Efectele imunomodulatoare ale Iscador: un preparat album Viscum. Oncologie. 1986;43:51-65.

Jordan E, Wagner H. Detectarea și determinarea cantitativă a lectinelor și viscotoxinelor în preparatele de vâsc. Arzneimitteforschung. 1986;36: 428-433.

Bloksma N, Dijk HV, Korst P, et al. Activitatea adjuvantă celulară și umorală a unui extract de vâsc. Imunobiologie. 1979;156:309-319.

Bloksma N, Schmiermann P, deReuver MD, et al. Stimularea imunității umorale și celulare prin preparate de viscum. Planta Med. 1982;46:221-227.

Rentea R, Lyon E, Hunter R. Proprietăți biologice ale Iscador. Un preparat Viscum album I. Hiperplazia cortexului timic și regenerarea accelerată a celulelor hematopoietice în urma iradierii X. Lab Invest. 1981;44:43-48.

Hajto T, Lanzrein C. Activități de citotoxicitate mediată de celulele ucigașe naturale și dependente de anticorpi și frecvențe mari ale limfocitelor granulare la pacienții cu cancer de sân tratați cu Viscum album. Oncologie. 1986;43:93-97.

Nienhaus J, Stoll M, Vester F. Stimularea timusului și profilaxia cancerului prin proteine Viscum. Experienta. 1970;26:523-525.

Hamprecht K, Handretinger R, Voetsch W, et al. Medierea activității umane NK de către componente din extractele de Viscum album. Int J Imunofarmacol. 1987;9:199-209.

Kleijnen J, Knipschild P. Tratamentul cu vâsc pentru cancer: revizuirea studiilor controlate la oameni. Fitomedicina. 1994;1:255-260.

Janssen O, Scheffler A, Kabelitz D. Efectele in vitro ale extractelor de vâsc și lectinelor de vâsc: citotoxicitate față de celulele tumorale datorită inducerii morții celulare programate (apoptoză). Arzneimitteforschung. 1993;43:1221-1225.

Heiny BM. [Tratamentul adjuvant cu extract standardizat de vâsc reduce leucopenia și îmbunătățește calitatea vieții pacienților cu carcinom mamar avansat care primesc chimioterapie paliativă (regim VEC).] Krebsmedizin. 1991;12:3-14.

Friess H, Beger HG, Kunz J, și colab. Tratamentul cancerului pancreatic avansat cu vâsc: rezultatele unui studiu pilot. Anticancer Res. 1996;16:915-920.

Ducele JA. Manual de ierburi medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1986: 512-513.

Khwaja TA, Varven JC, Pentecost S, et al. Izolarea alcaloizilor biologic activi din vâscul coreean Viscum album, coloratum. Experienta. 1980;36:599-600.

Manjikian S, Pentecost S, Khwaja TA. Izolarea proteinelor citotoxice din Viscum album, coloratum. Proc Am Assoc Cancer Res. 1986;27:266.

Braedel-Ruoff S. Efectele imunomodulatoare ale extractelor de album Viscum asupra celulelor ucigașe naturale: revizuirea studiilor clinice. Forsch Komplementmed. 2010 Apr;17(2):63-73.

Elluru SR, Duong Van Huyen JP, et al. Proprietățile antiangiogenice ale extractelor de viscum album sunt asociate cu citotoxicitatea endotelială. Anticancer Res. 2009 Aug;29(8):294529-294550.

Lyu SY, Kwon YJ, Joo HJ și colab. Prepararea microcapsulelor de alginat/chitosan și a granulelor acoperite enteric de lectină de vâsc. Arch Pharm Res. 2004;27: 118-126.

Grossarth-Maticek R, Kiene H, Baumgartner SM, et al. Utilizarea Iscador, un extract de vâsc european (Viscum album), în tratamentul cancerului: studii prospective nonrandomizate și randomizate cu perechi de potrivire imbricate într-un studiu de cohortă. Altern Ther Health Med. 2001;7:57-66:68-72, 74-76.

Cazacu M, Oniu T, Lungoci C, et al. Influența izorelului asupra cancerului colorectal avansat. Cancer Biother Radiopharm. 2003;18:27-34.

Mabed M, El-Helw L, Shamaa S. Studiu de fază II al viscum fraxini-2 la pacienții cu carcinom hepatocelular avansat. Br J Cancer. 2004;90:65-69.

Kovacs E, Kuehn JJ. Măsurători ale IL-6, receptorului IL-6 solubil și gp130 solubil în serul pacienților cu limfom cu celule B: tratamentul cu viscum album afectează acești parametri? Biomed Pharmacother. 2002;56:152-158.

Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, et al. Extractul standardizat de vâsc PS76A2 îmbunătățește QoL la pacienții cu cancer de sân care primesc chimioterapie CMF adjuvantă: un studiu clinic multicentric, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb. Anticancer Res. 2004;24:1293-1302.

Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, et al. [Eficacitatea și siguranța tratamentului complementar pe termen lung cu extract de vâsc european standardizat (Viscum album L.) în plus față de terapia oncologică adjuvantă convențională la pacienții cu carcinom mamar primar nemetastazat. Rezultatele unui studiu de cohortă epidemiologic multicentric, comparativ, în Germania și Elveția]. Arzneimittelforschung. 2004;54:456-466.

Piao BK, Wang YX, Xie GR și colab. Impactul tratamentului complementar cu extract de vâsc asupra calității vieții la pacienții cu cancer pulmonar mamar, ovarian și fără celule mici: un studiu clinic controlat randomizat prospectiv. Anticancer Res. 2004;24:303-309.

Kienle GS, Kiene H. Articol de recenzie: influența extractelor Viscum album L (Vâscul european) asupra calității vieții la pacienții cu cancer: o revizuire sistematică a studiilor clinice controlate. Integr Cancer Ther. 2010 iunie;9(2):142-157.

Melzer J, Iten F, Hostanska K, et al. Eficacitatea și siguranța preparatelor de vâsc (Viscum album) pentru pacienții cu boli canceroase: o revizuire sistematică. Forsch Komplementmed. 2009 august;16(4):217-226.

Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Studii prospective controlate de cohortă privind terapia pe termen lung a pacienților cu cancer ovarian cu extracte de iscador de vâsc (Viscum album L.). Arzneimittelforschung. 2007;57(10):665-678.

Schink M, Troger W, Dabidian A, et al. Extractul de vâsc reduce suprimarea chirurgicală a activității celulelor ucigașe naturale la pacienții cu cancer: un studiu randomizat de fază III. Forsch Komplementmed. 2007 februarie;14(1):9-17.

Chernyshov VP, Heusser P, Omelchenko LI, et al. Efectele imunomodulatoare și clinice ale Viscum album (Iscador M și Iscador P) la copiii cu infecții respiratorii recurente ca urmare a accidentului nuclear de la Cernobîl. Am J Ther. 2000;7:195-203.

Asociația britanică de medicină pe bază de plante, comitetul științific. Farmacopeea britanică a plantelor. Cowling, Asociația Britanică de Medicină pe bază de plante; 1983:235-236.

Vitamina A

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Vitamina A a fost prima vitamina liposolubila care a fost recunoscuta. Deși identificat ca factor de creștere necesar în 1913, nu a fost caracterizat chimic până în 1930. Descoperirea inițială a vitaminei A a fost făcută aproape simultan de două grupuri de cercetători, McCollum și Davis de la Universitatea din Wisconsin și Osborne și Mendel de la Universitatea Yale. Ei au descoperit că animalele tinere hrănite cu o dietă deficitară în grăsimi naturale au devenit foarte nesănătoase, fapt dovedit de incapacitatea de a crește și funcția imunitară deficitară. Acești cercetători au remarcat, de asemenea, că ochii animalelor ar deveni grav inflamați și infectați cu dieta restricționată și că această afecțiune ar putea fi ameliorată rapid prin adăugarea la dietă de grăsime de unt sau ulei de ficat de cod. Vitamina A a fost odată cunoscută drept „vitamina antiinfecțioasă”, iar starea vitaminei A rămâne un factor determinant major al stării imunitare.

Nomenclatură

Când izolată în forma sa pură, vitamina A este un cristal galben pur, solubil în lipide, cu o formulă condensată C20H29OH. Vitamina A este numită retinol, ceea ce înseamnă că este un alcool care este implicat în mod complex în funcția retinei ochiului. Alltrans retinolul se găsește în natură în principal sub formă de esteri retinilici cu lanț lung. Forma aldehidă a retinolului all-trans este denumită în mod obișnuit retinaldehidă sau retinină, în timp ce forma acidă este denumită acid retinoic. S-a sugerat că retinolul servește doar ca un precursor al acestor două forme active de vitamina A — retina fiind implicată în principal cu vederea și reproducere, iar acidul retinoic fiind important în alte funcții somatice, cum ar fi creșterea și diferențierea (Figura 135-1).1

Derivații sintetici ai acidului retinoic au fost dezvoltați pentru a trata multe afecțiuni dermatologice și, mai recent, anumite forme de cancer. Cu toate acestea, acești compuși nu sunt lipsiți de efecte secundare.

Aportul dietetic recomandat

Vitamina A a fost măsurată inițial în unități internaționale (UI), 1 UI fiind definită ca 0,3 mg de retinol all-trans cristalin sau 0,6 mg Ș-caroten. În 1967, un comitet de experți al Organizației Națiunilor Unite pentru Alimentație și Agricultură și al Organizației Mondiale a Sănătății a recomandat ca activitatea vitaminei A să fie menționată în termeni de echivalenți de retinol, mai degrabă decât în UI, 1 mg de retinol fiind echivalent cu 1 echivalent de retinol (RE). Cantitatea de beta-caroten necesară pentru 1 RE este de 6 mg, în timp ce cantitatea necesară pentru alte carotenoide de provitamina A este de 12 mg. În 1980, Consiliul pentru Alimentație și Nutriție al Consiliului Național de Cercetare/Academiei Naționale de Științe a adoptat această recomandare, iar doza alimentară recomandată (RDA) din 1980 pentru vitamina A este exprimată în miligrame și echivalenți de retinol; în 2001, RDA-urile au fost revizuite la valorile actuale (Tabelul 135-1).

Surse alimentare

Cele mai concentrate surse de vitamina A preformată sunt ficatul, rinichii, untul, laptele integral și laptele degresat fortificat, în timp ce sursele principale de provitamina A sunt legumele cu frunze de culoare verde închis (guză și spanac) și legumele galben-portocalii (morcovi, cartofi dulci, igname și dovleac) (Tabelul 135-2). Ingestia excesivă

cantități de ficat – 2,7 până la 11 kg/săptămână – au fost raportate că cauzează hipervitaminoză A.2

DEFICIENTA P

Deficitul de vitamina A se poate datora aportului alimentar inadecvat (deficiență primară) sau unui factor secundar care interferează cu absorbția, depozitarea sau transportul vitaminei A. Unii factori cunoscuți pentru a induce o deficiență de vitamina A sunt următorii:

Malabsorbție datorată insuficienței de acid biliar sau pancreatic

Malnutriție proteico-energetică

Boala de ficat

Deficit de zinc

Abetalipoproteinemie

Conversia slabă a beta-carotenului în vitamina A

Efectele sistemului imunitar

Anomaliile sistemului imunitar asociate cu o deficiență de vitamina A includ capacitatea afectată de a genera un răspuns eficient al anticorpilor, niveluri scăzute de celule T helper și modificări ale mucoasei mucoasei ale tractului respirator și gastrointestinal. Vitamina A - indivizii cu deficit de vitamina A sunt mai susceptibili la boli infecțioase și au rate mai mari de mortalitate. Se pare că, deși o deficiență de vitamina A poate predispune o persoană la o infecție, rezervele de vitamina A sunt, de asemenea, sever epuizate în timpul unei infecții. Astfel, apare un cerc vicios. Condițiile infecțioase asociate cu deficitul de vitamina A includ rujeola, varicela, virusul respirator sincițial, sindromul imunodeficienței dobândite și pneumonia.

Alte efecte

Deficitul prelungit de vitamina A are ca rezultat semnele caracteristice de hipercheratoză foliculară (acumularea de resturi celulare în foliculii de păr, dând pielii un aspect de piele de găină, care apare cel mai adesea pe partea din spate a brațului superior), orbire nocturnă și o rată mai mare de infecție. Pe măsură ce starea se înrăutățește, membranele mucoase ale tractului respirator, tractului gastrointestinal și tractului genito-urinar sunt, de asemenea, afectate și apare boala clasică a ochiului cunoscută sub numele de xeroftalmie din cauza deficienței de vitamina A. Chiar și o deficiență ușoară de vitamina A este asociată cu o creștere semnificativă a mortalității. Această asociere este extrem de semnificativă, deoarece deficitul de vitamina A este deosebit de răspândit în țările în curs de dezvoltare, în special în Asia, unde se constată că până la 10 milioane de copii suferă de xeroftalmie în fiecare an.3

Xeroftalmie

Termenul de xeroftalmie este folosit în general pentru a acoperi toate manifestările oculare ale deficitului de vitamina A. Orbirea este una dintre cele

TABELUL 135-3 Stadializarea xeroftalmiilor

cele mai grave consecințe ale deficitului de vitamina A. Deși apare rar în Statele Unite, este cauza majoră prevenibilă a orbirii în Asia. Xeroftalmia deficitului de vitamina A este etanată așa cum se arată în Tabelul 135-3.

În efortul de a preveni deficiența de vitamina A în țările subdezvoltate, Organizația Mondială a Sănătății le administrează copiilor doze profilactice mari (200.000 UI) la fiecare 6 luni.

Determinarea Deficienței

Testul rapid de adaptare la întuneric este poate cel mai sensibil dintre testele disponibile în prezent, concepute pentru a determina deficiența de vitamina A. Măsurarea nivelurilor serice de retinol nu este de obicei utilă, deoarece acestea pot să nu scadă până când apare o deficiență marcată. Deficiența în Statele Unite și alte țări dezvoltate este de obicei secundară malabsorbției, bolii hepatice sau proteinuriei.

P METABOLISMUL

Absorbţie

Se știe că o varietate de factori influențează eficiența de absorbție a vitaminei A și a carotenoizilor. Deși retinolul nu necesită acizi biliari pentru a facilita absorbția, carotenoizii o fac. Alți factori care afectează absorbția vitaminei A și a carotenoizilor sunt următorii:

Prezența grăsimilor, proteinelor și antioxidanților în alimente

Prezența bilei și a unui complement normal de enzime pancreatice în lumenul intestinal

Integritatea celulelor mucoasei

Eficiența de absorbție a vitaminei A dietetice este de obicei destul de mare (80% până la 90%), cu doar o ușoară reducere a eficienței la doze mari. În schimb, eficiența de absorbție a beta-carotenului este mult mai mică (40% până la 60%) și scade rapid odată cu creșterea dozei. Suplimentele de caroten sunt mai bine absorbite decât carotenii din alimente.4

Transformarea mucoasei intestinale

Majoritatea retinolului absorbit este esterificat cu acid palmitic sau alt acid gras liber în celulele mucoasei intestinale. Este apoi încorporat, împreună cu trigliceridele, fosfolipidele și esterii de colesterol, în chilomicră. Fiecare chilomicron este transportat prin canalele limfatice în circulația generală și în cele din urmă eliminat din circulație de către ficat.

TABELUL 135-4 Distribuția vitaminei A la unii oameni

Țesuturi (mcg/kg)

Transport, depozitare și excreție

La atingerea ficatului, vitamina A este stocată în primul rând în lipocite perisinusoidale speciale (celule Ito); hepatocitele conțin doar o mică parte din vitamina A totală stocată în ficat. Deși în majoritatea țesuturilor se găsesc cantități mici de vitamina A (Tabelul 135-4), mai mult de 90% din conținutul total de vitamina A din organism este stocat în ficat. Este stocat ca un complex de lipoglicoproteine format din 96% esteri retinilici și 4% retinol neesterificat. Esterii retinilici sunt hidrolizați de o hidrolază retinil ester strâns legată, care transferă aW-trans retinolul eliberat la proteina intracelulară de legare a retinolului (RBP). Retinolul legat este apoi procesat prin aparatul Golgi și secretat în plasmă, unde formează un complex molar reversibil 1:1 cu prealbumină.1,5

Proteinele alimentare adecvate, fier și zinc sunt necesare pentru mobilizarea corectă a retinolului. Timpul de înjumătățire al RBP și al prealbuminei este mai mic de 12 ore, ceea ce face ca acestea să fie deosebit de probabile să fie deficitare în timpul malnutriției proteico-calorice sau în alte situații în care metabolismul proteic este anormal. Deficiența de zinc, fier sau vitamina E afectează sever metabolismul vitaminei A, deoarece acești nutrienți funcționează sinergic în multe procese fiziologice ale metabolismului vitaminei A (absorbție, transport și mobilizare în special).6,7

Retinolul este transferat în celulă după ce RBP se leagă de un receptor de suprafață celulară. Retinolul este apoi legat rapid de proteina celulară de legare a retinolului (CRBP) în citosolul celular.

Acidul retinoic este metabolizat diferit de retinol. Este absorbit prin sistemul portal și transportat în plasmă legat de albumină. Nu se acumulează în ficat sau în alte țesuturi în cantități apreciabile. Este metabolizat destul de rapid la compuși oxigenați mai polari. Intracelular, se leagă de proteina celulară care leagă acidul retinoic.

Metaboliții vitaminei A sunt excretați în principal prin fecale (prin bilă) și urină. În perioadele de deficiență pare să existe o adaptare în utilizare, evidențiată de o reducere a ratei de catabolism a vitaminei A.1,5.

Conversia beta-carotenului în vitamina A

Cercetările emergente dezvăluie că variațiile genomice care au ca rezultat conversia afectată a beta-carotenului în vitamina A sunt surprinzător de frecvente. Au fost identificate polimorfisme cu un singur nucleotide care au ca rezultat scăderea activității 15,15’-monoxigenazei, enzima cheie responsabilă pentru conversia beta-carotenului în retinol. Variantele R267S și A379V sunt comune, cu frecvențe în populație de 42%, respectiv 24%. Cele cu atât 267S, cât și 379V au o reducere de 57% a ratei de conversie. Cei cu această variantă au niveluri sanguine crescute de betacaroten și scăderea nivelului sanguin de vitamina A.8

ROLILE FIZIOLOGICE ALE VITAMINEI A

Viziune

Rolul fiziologic cel mai bine înțeles al vitaminei A îl reprezintă efectele sale asupra sistemului vizual. Retina umană are patru tipuri de vitamina A - care conțin fotopigmenti. Rodopsina, cu absorbție maximă la 498 nm, este prezentă în tije. Cele trei iodopsine, după cum urmează, sunt în conuri:

Conuri albastre (absorbție maximă 420 nm)

Conuri verzi (absorbție maximă 534 nm)

Conuri roșii (absorbție maximă 563 nm)

Forma de vitamina A găsită în acești pigmenți este izomerul 11-s al aldehidei vitaminei A (retiniană). Când un foton de lumină lovește retina adaptată la întuneric, configurația cu 11 canale este convertită în forma all-trans a retinaldehidei și despărțită din molecula de rodopsina pentru a produce opsina și retinol all-trans. Acest lucru duce la o modificare a potențialului membranei și la excitația vizuală ulterioară. În timpul adaptării la lumină, deoarece procesele vizuale depind în mare măsură de celulele conice, retinianul sau retinolul eliberat din celulele bastonului este transportat în celulele epiteliale pigmentare și stocat ca palmitat de retinil. În timpul adaptării la întuneric, aceste procese sunt inversate și retina este izomerizată la forma 11-«s. Celulele bastonașe sunt deosebit de sensibile la deficiența de vitamina A, astfel încât orbirea nocturnă sau adaptarea slabă la întuneric este o consecință timpurie a deficienței de vitamina A. Această sensibilitate poate avea semnificație clinică la adulții în vârstă cu sănătate normală a retinei sau maculopatie legată de vârsta timpurie (ARM). Într-un experiment dublu-orb, controlat cu placebo, 104 adulți cu vârsta de 50 de ani sau mai mult ale căror fotografii fundice pentru ochi se încadrau în pașii 1 până la 9 din Sistemul de clasificare a bolilor oculare legate de vârstă au fost repartizați aleatoriu unui curs de 30 de zile de 50.000 UI de retinol oral sau un placebo. La 30 de zile, grupul de intervenție cu retinol a avut pante semnificativ mai mari (adică, mai abrupte), indicând o recuperare mai rapidă a sensibilității decât grupul placebo. Se crede că modificările structurale ale epiteliului pigmentar retinian și ale membranei Bruch în îmbătrânire și ARM precoce cauzează o deficiență localizată de vitamina A.5

Creștere și dezvoltare

Se crede că vitamina A afectează creșterea și dezvoltarea prin rolul său necesar în sinteza multor glicoproteine (de exemplu, mucus), dintre care unele pot controla diferențierea celulară și prin funcția sa ca CRBP în controlul expresiei genelor.1

Aderența dintre celule este aparent legată de sinteza glicoproteinelor, care este semnificativ scăzută în deficiența de vitamina A. În consecință, există o pierdere a stimulilor normali pentru creșterea și diferențierea celulară în timpul deficienței. CRBP este transferat direct în nucleu și poate funcționa la fel ca unii dintre hormonii steroizi. Efectele deficienței de vitamina A cel mai ușor observate la nivel celular sunt în acele țesuturi diferențiate care au o rată de turnover rapidă - celule epiteliale ale cavității bucale, tractului respirator, tractului urinar și canalelor glandelor secretoare.1

Dezvoltarea și întreținerea țesutului epitelial

Rolul vitaminei A și carotenoidelor în dezvoltarea și întreținerea țesutului epitelial nu poate fi exagerat. Starea vitaminei A determină dacă mucina sau cheratina sunt sintetizate în celulele epidermice - prezența vitaminei A adecvate are ca rezultat producția de mucină, în timp ce lipsa duce la hiperkeratinizarea pielii, corneei, tractului respirator superior și tractului genito-urinar. Sinteza mucopolizaharidelor pare să depindă, de asemenea, de starea adecvată a vitaminei A.1,9

Reproducere

Nevoia de vitamina A pentru funcțiile de reproducere la animalele superioare este cunoscută încă din 1922. S-a raportat, de asemenea, că beta-carotenul are un efect specific asupra fertilității, diferit de rolul său ca precursor al vitaminei A.10"12 În studiile nutriționale la bovine, vacile hrănite cu deficit de beta-caroten au prezentat ovulație întârziată și creșterea numărului folicular10 și al foliculelor10. corpus galben are cea mai mare concentrație de beta-caroten din orice organ măsurat.12 Activitatea de scindare a carotenului se modifică odată cu ciclul ovulației, cea mai mare activitate având loc în timpul etapei de midovulație S-a speculat că trebuie menținut un raport adecvat de caroten și retinol pentru a asigura funcționarea corectă a corpului galben.

Corpul galben produce progesteron; prin urmare, funcția inadecvată a corpului galben ar putea avea efecte dăunătoare semnificative. Funcția secretorie inadecvată a corpului galben este una dintre trăsăturile caracteristice ale ciclurilor menstruale infertile și/sau neregulate.13 În plus, un raport crescut estrogen/progesteron a fost implicat într-o varietate de afecțiuni clinice, inclusiv chisturi ovariene, sindromul de tensiune premenstruală, boala fibrochistică a sânului și cancerul de sân. chisturile ovariene (42% în grupul martor față de 3% în grupul beta-caroten), poate avea un efect similar la oameni.11,12 O altă afecțiune bovină care a beneficiat de niveluri mai mari de beta-caroten alimentar este mastita chistică.13 Se pare că fermierii au o apreciere mai mare a betacarotenului decât mulți nutriționist. Desigur, există motive financiare semnificative pentru aceasta, deoarece pierderea monetară anuală din mastita bovină în Statele Unite a fost estimată la cel puțin 1,5 până la 2 miliarde de dolari, iar chisturile ovariene reprezintă cauza majoră a infertilității la bovine.

Sistemul imunitar

Vitamina A este absolut esențială pentru buna funcționare a sistemului imunitar. Vitamina A joacă un rol esențial în menținerea suprafețelor epiteliale și mucoase și a secrețiilor acestora. Aceste părți ale sistemului imunitar constituie un mecanism primar de apărare nespecific al gazdei. Mai mult, s-a dovedit că vitamina A stimulează și/sau îmbunătățește numeroase procese imunitare, inclusiv inducerea activității antitumorale, îmbunătățirea funcției celulelor albe din sânge și un răspuns crescut al anticorpilor.15 Aceste efecte nu se datorează pur și simplu unei inversări a deficienței de vitamina A, deoarece multe sunt îmbunătățite și mai mult de (se presupune) cantități excesive de vitamina A. Retinolul a

indus și activitatea imună semnificativă a glucocorticoizi, arsuri severe și intervenții chirurgicale. Unele dintre aceste efecte sunt probabil legate de capacitatea vitaminei A de a preveni involuția timică indusă de stres și de a promova creșterea timului. Carotenii, care sunt antioxidanți mai buni, se pot dovedi a fi și mai eficienți în protejarea glandei timus decât vitamina A, deoarece glanda timus este deosebit de susceptibilă la deteriorarea radicalilor liberi și oxidative.

P APLICAȚII CLINICE

Nivelurile adecvate de vitamina A din țesut sunt vitale pentru o sănătate optimă. În plus, acest nutrient poate fi folosit dincolo de rolul său „fiziologic" în tratamentul diferitelor afecțiuni. Vitamina A suplimentară este utilizată în primul rând pentru a îmbunătăți sistemul imunitar în bolile virale pentru a trata numeroase afecțiuni ale pielii.

Vitamina A naturală este disponibilă fie sub formă de retinol, fie sub formă de retinil palmitat. Absorbția poate fi îmbunătățită prin micelizare sau emulsionare. Micelizarea este procesul de transformare a vitaminei A solubile în grăsimi în picături foarte mici (micele), astfel încât materialul să fie dispersat în apă. Emulsionarea este procesul de suspendare a vitaminei A într-un amestec coloidal cu o altă substanță chimică (cum ar fi lecitina), astfel încât să se poată amesteca cu apa. În ciuda afirmațiilor producătorilor, este important să ne amintim că vitamina A obișnuită este absorbită cu o rată de 80% până la 90%.

Infecții

După cum sa discutat anterior, vitamina A este absolut esențială pentru un sistem imunitar sănătos și funcțional. Vitamina A - indivizii cu deficit de vitamina A sunt mai susceptibili la boli infecțioase în general, dar în special la infecții parazitare și virale. Deși deficiența de vitamina A poate predispune o persoană la o infecție, rezervele de vitamina A sunt sever epuizate în timpul unei infecții.

Infecții parazitare

Vitamina A este esențială nu numai pentru funcția imunitară, ci și pentru integritatea și funcția barierei intestinale. Prin urmare, deficiența de vitamina A poate fi un factor predispozant la infecțiile parazitare intestinale. Într-un studiu care evaluează efectele retinolului asupra funcției barierei intestinale, asupra creșterii, a paraziților totali și a infecțiilor cu speciile Giardia la copiii din nord-estul Braziliei, 79 de copii au primit vitamina A 100.000 până la 200.000 UI (n = 39) sau placebo (n = 40) la înscriere și apoi din nou la 4 și 8 luni; au fost urmăriți timp de 36 de luni. Infecțiile totale cu paraziți intestinali, în special noi, au fost semnificativ mai mici în grupul cu vitamina A comparativ cu grupul de control; acest rezultat a fost explicat în totalitate de un număr semnificativ mai mic de infecții noi cu Giardia în grupul de vitamina A, ceea ce indică faptul că depozitele adecvate de vitamina A pot ajuta la prevenirea infecțiilor cu Giardia.16

Într-un alt studiu, efectul suplimentării cu vitamina A asupra incidenței generale a bolilor diareice și a infecțiilor tractului respirator la copii a fost evaluat la 188 de copii, cu vârsta

cuprinsă între 6 și 15 luni, din comunitățile marginalizate periurbane din Mexico City. Copiii au fost desemnați să primească vitamina A (sub 12 luni, 20.000 UI retinol; la sau peste 12 luni, 45.000 UI retinol) sau un placebo la fiecare 2 luni și au fost urmăriți până la 15 luni. Suplimentarea cu vitamina A nu a avut un efect semnificativ asupra riscului de boală diareică generală, dar a redus diareea apoasă ușoară (raportul ratei de incidență [RR] 0,69) și tusea cu febră (RR, 0,69). Suplimentarea cu vitamina A a redus, de asemenea, bolile diareice în timpul verii (RR, 0,74), în rândul copiilor care nu suferă de pipernicie (RR, 0,69) și în rândul copiilor din gospodării cu nivel socio-economic superior.17

Pojar

Deficitul de vitamina A este o problemă majoră în multe țări în curs de dezvoltare. O serie de studii bine concepute au confirmat un efect observat pentru prima dată în 1932 - suplimentarea cu vitamina A poate reduce semnificativ mortalitatea infantilă din cauza rujeolei cu cel puțin 50%. În mod obișnuit, doza de vitamina A în studiile dublu-orb a fost de 200.000 până la 400.000 UI administrată doar o dată sau de două ori pentru a umple rezervele corporale.18,19 Cu toate acestea, beneficiul suplimentării cu vitamina A în tratamentul rujeolei nu se limitează la țările în curs de dezvoltare. Un studiu asupra copiilor bine hrăniți din Long Beach, California, care suferă de rujeolă, a indicat că 50% aveau deficit de vitamina A.20 Această constatare susține utilizarea suplimentelor cu vitamina A chiar și în Statele Unite.

Sugari cu infecții cu virus respirator sincițial

Programele de imunizare pe scară largă au redus riscul de rujeolă la copii. Cu toate acestea, terapia cu vitamina A pare potrivită și pentru alte boli virale din copilărie. Unul dintre cele mai frecvente virusuri este virusul respirator sincițial (RSV), o cauză comună a bolilor respiratorii severe la copiii mici. Studiile au arătat că copiii cu VSR au niveluri serice scăzute de vitamina A. Mai mult, cu cât nivelul de vitamina A este mai scăzut, cu atât severitatea bolii este mai mare, similar relației prezentate la rujeolă. Deoarece suplimentarea cu vitamina A diminuează morbiditatea și decesul cauzate de rujeolă, un grup de cercetători a decis să determine siguranța vitaminei A și modelul de absorbție în RSV ca prim pas în evaluarea eficacității sale terapeutice.21

Douăzeci și unu de copii cu o vârstă medie de 2,3 luni (interval de la 1 la 6 luni) cu infecție ușoară cu RSV au fost tratați cu 12.500 până la 25.000 UI de vitamina A micelizată orală. Nivelurile inițiale ale vitaminei A s-au dovedit a fi scăzute; cu toate acestea, în 6 ore de la administrarea a 25.000 UI, dar nu a 12.500 UI de vitamina A, nivelurile normale au fost restabilite. În ciuda vârstei mici, niciunul dintre copii nu a prezentat semne sau simptome evidente de toxicitate cu vitamina A. Deși studiul nu a fost conceput ca un studiu terapeutic, subiecții cărora li s-a administrat vitamina A au avut spitalizări mai scurte decât copiii cu o severitate similară a bolii care nu au fost înscriși în studiu.

Deși suplimentarea cu vitamina A este un tratament atractiv al infecțiilor cu RSV datorită costului său scăzut, disponibilității largi și ușurinței de administrare, studiile controlate cu

placebo au sugerat că poate fi de valoare numai în cazurile cele mai severe. Un studiu controlat cu placebo pe 180 de copii din Chile cu RSV a furnizat 50.000 până la 200.000 UI de palmitat de retinil (în funcție de vârstă) în decurs de 2 zile de la internare.22 Suplimentarea nu a dus la niciun beneficiu semnificativ, cu excepția copiilor care sufereau de hipoxemie. Acești copii au experimentat beneficii substanțiale, constând într-o rezolvare mai rapidă a tahipneei și scurtarea spitalizării de la 9,3 la 5,5 zile. Rezultate similare au fost observate într-un studiu care a implicat copii și adolescenți internați cu infecții nespecifice ale căilor respiratorii superioare.23

Sindromul imunodeficienței dobândite

Pacienții cu sindrom de imunodeficiență dobândită (SIDA) pot beneficia, de asemenea, de suplimente cu vitamina A. Un studiu a arătat că deficiența de vitamina A este destul de comună în timpul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și că deficiența de vitamina A este asociată în mod clar cu un nivel scăzut de celule T helper circulante, una dintre caracteristicile SIDA.24

Analiza nivelului de vitamina A, a celulelor T helper și a altor parametri sanguini la persoanele cu HIV a indicat că mai mult de 15% aveau niveluri serice scăzute de vitamina A. Nivelurile celulelor T helper au fost mult mai scăzute la pacienții cu infecție HIV ale căror niveluri de vitamina A erau scăzute decât la cei care aveau niveluri normale de vitamina A. Deficitul de vitamina A s-a dovedit, de asemenea, asociat cu o rată mai mare a mortalității din cauza HIV.

Creșterea beta-carotenului poate fi forma preferată de vitamina A pentru suplimentarea la pacienții cu HIV, deoarece acidul retinoic, forma activă a vitaminei A, poate crește de fapt replicarea HIV la oameni. Nivelurile scăzute de beta-caroten sunt frecvente în SIDA, probabil ca urmare a malabsorbției grăsimilor. Nivelurile scăzute de beta-caroten sunt asociate cu o afectare mai mare a funcției imune.25

Tulburări ale pielii

Utilizarea terapiei cu doze mari de vitamina A pentru acnee și alte afecțiuni ale pielii a fost introdusă în dermatologie la sfârșitul anilor 1930. Este încă folosit de câțiva dermatologi, deși acest tip de terapie nu este la fel de popular ca înainte de apariția retinoizilor sintetici. Terapia cu vitamina A s-a dovedit a fi destul de eficientă în tratarea afecțiunilor pielii asociate cu formarea excesivă a keratinei (hiperkeratoză), o proteină a pielii care poate înfunda porii pielii pentru a produce un efect de „buc de găină". Exemple de unele afecțiuni ale pielii asociate cu hiperkeratoza includ acneea, psoriazisul, ihtioza, lichenul plan, boala Darier, keratodermia palmoplantară și pitiriazisul rubra pilaris. Dozele de vitamina A utilizate pentru tratarea acestor afecțiuni au fost de obicei destul de mari (300.000 până la 500.000 UI/zi timp de 5 până la 6 luni în tratamentul acneei; 1 până la 3,5 milioane UI/zi timp de 1 până la 2 săptămâni pentru celelalte afecțiuni).26-29 Utilizarea acestor doze mari duce de obicei la dezvoltarea unei toxicități semnificative mai târziu. Deși există unele dovezi că carotenii pot fi mai utili și mai puțin toxici în unele dintre aceste afecțiuni, se

crede că activitatea farmacologică responsabilă pentru efectele vitaminei A în hiperkeratoză apare atunci când nivelurile serice de retinol depășesc capacitatea RBP serice, provocând destabilizarea membranelor și distrugerea celulelor producătoare de keratina.25

În monitorizarea toxicității vitaminei A, testele de laborator par nesigure până când simptomele evidente de toxicitate sunt evidente. Primul simptom toxic semnificativ este de obicei durerea de cap, urmată de oboseală, instabilitate emoțională și dureri musculare și articulare. Buzele crăpate (cheilita) și pielea uscată (xeroza) apar în general la majoritatea pacienților, în special pe vreme uscată. Deoarece dozele mari de vitamina A în timpul sarcinii pot provoca malformații congenitale, femeile aflate la vârsta fertilă ar trebui să folosească un control al nașterii eficient în timpul tratamentului cu vitamina A și timp de cel puțin 1 lună după întreruperea tratamentului.

Dozele mari de vitamina A pot să nu fie necesare dacă sunt incluși și alți factori nutriționali, cum ar fi zincul și vitamina E. Acești nutrienți lucrează împreună cu vitamina A în promovarea pielii sănătoase. O recomandare sigură și eficientă pentru vitamina A în tratamentul acneei este mai puțin de 25.000 UI/zi.

Ochi uscați

Tulburările de ochi uscat sunt un grup complex de boli caracterizate printr-o deficiență de apă localizată în canalele lacrimale, o deficiență de mucină sau o combinație a celor două. În ciuda diversității cauzelor subiacente, modificările conjunctivei ochiului sunt similare în toate cazurile - pierderea celulelor caliciforme (celule producătoare de mucină), mărirea anormală a celulelor epiteliale non-caliciforme și creșterea straturilor celulare, depunerea și stratificarea de keratină și keratinizarea.

În afară de terapia topică cu vitamina A, toate celelalte terapii nechirurgicale pentru ochiul uscat (adică aplicarea frecventă de lacrimi artificiale, lubrifianți sau polimeri cu eliberare lentă și utilizarea terapeutică a lentilelor de contact moi) nu sunt direcționate spre inversarea procesului de bază, ci mai degrabă către atenuarea simptomelor.

Ipoteza că o deficiență de vitamina A localizată în mucoasa ochiului exterior ar putea fi responsabilă pentru ochiul uscat, bazată pe rolul vital al vitaminei A în țesutul epitelial, pare evidentă. Studiile clinice cu picături comerciale de vitamina A pentru ochi (Viva-Drops, Vision Pharmaceuticals, vivadrops.com, Mitchell, Dakota de Sud) au dat rezultate clinice impresionante în tratamentul ochilor uscați.30,31

P DOZARE

Intervalele de dozare pentru vitamina A reflectă intenția de utilizare. În scopuri generale de sănătate, o doză de 5000 UI pentru bărbați și 2500 UI pentru femei pare rezonabilă. În timpul unei infecții virale acute, o singură doză orală de 50.000 UI timp de 1 sau 2 zile pare să fie sigură chiar și la sugari (rețineți că femeile care ar putea fi însărcinate nu trebuie să utilizeze suplimente de vitamina A; beta-caroten, totuși, este bine). Pentru tratamentul

acneei și afecțiunilor hiperkeratotice ale pielii, terapia cu doze mari poate fi utilă, dar trebuie monitorizată îndeaproape de un medic.

P TOXICITATE

Suplimentarea cu vitamina A trebuie evitată în timpul sarcinii, deoarece dozele mari s-au dovedit a fi teratogene. Din păcate, dozele sigure pentru femeile însărcinate nu au fost încă determinate, deși datele combinate umane și animale sugerează că 30.000 UI/zi ar trebui considerate sigure.32 Cu toate acestea, femeile care ar putea rămâne însărcinate ar trebui să-și mențină nivelurile suplimentare de vitamina A sub 5000 UI sau, mai bine, să treacă la caroteni. Beta-caroten la vitamina A. Singura modalitate de a afla este prin măsurarea nivelurilor din sânge.) Excesul de aport alimentar de vitamina A a fost asociat cu malformații congenitale la oameni în mai puțin de 20 de cazuri raportate în ultimii 30 de ani34. 300.000 UI), se manifestă după cum urmează:

Creșterea presiunii intracraniene cu vărsături

Durere de cap

Dureri articulare

Stupoare

Papiledem ocazional

Simptomele scad rapid la retragerea vitaminei și întotdeauna urmează o recuperare completă.

Toxicitatea vitaminei A poate apărea la adulții care au luat mai mult de 50.000 UI/zi timp de câțiva ani. Dozele zilnice mai mici pot produce simptome de toxicitate dacă există defecte în stocarea și transportul vitaminei A, așa cum se întâmplă în ciroza hepatică, hepatită sau malnutriție proteico-caloric, precum și la copii și adolescenți.35,36 Semnele toxicității vitaminei A includ în general următoarele:

Piele uscată, fisurată

Unghii casante

Alopecie

Gingivita

Cheiloza

anorexie

Iritabilitate

Oboseală

Greaţă

Nivelurile serice ale vitaminei A între 250 și 6600 UI/dL sunt tipice pentru toxicitate. Hipervitaminoza A prelungită și severă duce la fragilitatea oaselor și la îngroșarea oaselor lungi.

Toxicitatea este de obicei întâlnită în timpul terapiei cu doze mari de vitamina A pentru diferite afecțiuni ale pielii. Deși dozele mai mici de 300.000 UI/zi timp de câteva luni cauzează rareori simptome de toxicitate, recunoașterea precoce este încă foarte importantă. Cheilita (buzele crăpate) și xeroza (piele uscată) apar în general la majoritatea pacienților, în special pe vreme uscată. Primul simptom semnificativ de toxicitate este de obicei durerea de cap, urmată de oboseală, labilitate emoţională și dureri musculare/articulare. Testele de laborator au o valoare mică în monitorizarea toxicității deoarece nivelurile serice de vitamina A se corelează slab cu toxicitatea, iar valorile transaminazei glutamico-oxaloacetice și transaminazei glutamat piruvat serice sunt crescute numai la pacienții simptomatici.25

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Vitamina E și zincul sunt deosebit de importante pentru buna funcționare a vitaminei A. O deficiență de zinc, vitamina C, proteine sau hormoni tiroidieni va afecta conversia carotenilor provitaminei A în vitamina A.

Aportul excesiv de vitamina A poate inhiba absorbția de calciu mediată de vitamina D, poate accelera pierderea osoasă și poate inhiba formarea de os nou.37,38 Toate aceste acțiuni pot crește riscul de osteoporoză și fractură de șold. Într-un studiu prospectiv, un aport de vitamina A mai mare de 5000 UI/zi, în comparație cu un aport mai mic, a fost asociat cu o reducere a densității minerale osoase care a dublat aproximativ riscul de fractură de șold.39

Studiile au demonstrat o legătură între expunerea la substanțe chimice toxice și nutriţia cu vitamina A. Administrarea de compuși precum bifenili polibromurați, dioxină și alte substanțe chimice toxice la șobolani duce la o scădere a conținutului hepatic de vitamina A. Administrarea concomitentă de vitamina A și xenobiotice previne parțial simptomele de toxicitate. Expunerea la acești compuși duce la un necesar crescut de vitamina A din cauza degradării sporite a vitaminei A în ficat.40,41

REFERINȚE

Gerster H. Vitamina A: funcții, cerințe alimentare și siguranță la om. Int J Vitam Nutr Res. 1997;67(2):71-90.

Selhorst JB, Waybright EA, Jennings S,

et al. Cefaleea iubitorului de ficat: pseudotumor cerebri și intoxicație cu vitamina A. JAMA. 1984;252:3365.

Sommer A. Deficit de vitamina a și boală clinică: o privire de ansamblu istorică. J Nutr. 2008 oct;138(10):1835-1839.

Brown ED, Micozzi MS, Craft NE, et al. Carotenoizii plasmatici la bărbații normali după o singură ingestie de legume sau beta-caroten purificat. Am J Clin Nutr. 1989;49:1258-1265.

Owsley C, McGwin G, Jackson GR și colab. Efectul pe termen scurt, în doze mari de retinol asupra adaptării la întuneric la îmbătrânire și la maculopatia precoce legată de vârstă. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Apr;47(4):1310-1318.

Rahman MM, Wahed MA, Fuchs GJ și colab. Efectul sinergic al zincului și vitaminei A asupra indicilor biochimici ai nutriției cu vitamina A la copii. Am J Clin Nutr.

2002;75:92-98.

Munoz EC, Rosado JL, Lopez P, et al. Suplimentarea cu fier și zinc îmbunătățește indicatorii stării de vitamina A a preșcolarilor mexicani. Am J Clin Nutr.

2000;71:789-794.

Leung WC, Hessel S, Meplan C, et al. Două polimorfisme obișnuite de un singur nucleotide în gena care codifică beta-carotenul 15,15'-monoxigenaza modifică metabolismul beta-carotenului la femeile voluntare. FASEB J. 2009 Apr;23(4):1041-1053.

Zile MH, Cullum ME. Funcția vitaminei A: concepte actuale. Proc Soc Exp Biol Med. 1983;172:139-152.

Folman Y, Rosenberg M, Ascarelli I, et al. Efectul factorilor dietetici și climatici asupra fertilității și asupra nivelurilor plasmatice de progesteron și estradiol-17B la vacile de lapte. J Steroid Biochim. 1983;19:863-868.

Metabolizarea beta-carotenului de către corpul galben bovin. Nutr Rev. 1983;41:357-358.

Lotthammer KH. Importanța betacarotenului pentru fertilitatea bovinelor de lapte. Furaje. 1979;51:16-19.

O'Fallon JV, Chew BP. Distribuția subcelulară a beta-carotenului în corpul galben bovin. Proc Soc Exp Biol Med. 1984;177:406-411.

Sherman BM, Korenman SG. Funcția inadecvată a corpului galben: o interpretare patofiziologică a epidemiologiei cancerului de sân uman. Cancer. 1974;33:1306-1312.

Semba RD. Vitamina A, imunitate și infecție. Clin Infect Dis. 1994;19:489-499.

Lima AA, Soares AM, Lima NL, et al. Efectele suplimentării cu vitamina A asupra funcției barierei intestinale, a creșterii, a parazitului total și a infecțiilor specifice cu Giardia spp la copiii brazilieni: un studiu prospectiv randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Mar;50(3):309-315.

Long KZ, Rosado JL, DuPont HL și colab. Suplimentarea cu vitamina A reduce diareea apoasă și infecțiile respiratorii la copiii mexicani. Br J Nutr. 2007 Feb;97(2):337-343.

Huiming Y, Chaomin W, Meng M. Vitamina A pentru tratarea rujeolei la copii. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19(4):CD001479.

D'Souza RM, D'Souza R. Vitamina A pentru tratamentul copiilor cu rujeolă: o revizuire sistematică. J Trop Pediatr. 2002 Dec;48(6):323-327.

Arrieta AC, Zaleska M, Stutman HR, et al. Nivelurile de vitamina A la copiii cu rujeolă din Long Beach, California. J Pediatr. 1992;121:75-78.

Neuzil KM, Gruber SC, Chytil F, et al. Siguranța și farmacocinetica terapiei cu vitamina A pentru sugarii cu infecții respiratorii sincițiale. Agenți antimicrobieni Chemother. 1995;39:1191-1193.

Dowell SF, Papic Z, Bressee JS, et al. Tratamentul infecției cu virus respirator sincițial cu vitamina A: un studiu randomizat, controlat cu placebo, în Santiago, Chile. Pediatr Infect Dis J. 1996;15:782-786.

Julien MR, Gomes A, Varandas L, et al. Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, al vitaminei A la copii mozambicani spitalizați cu infecții acute ale tractului respirator inferior nonrujeolă. Trop Med Int Health. 1999;4:794-800.

Semba RD, Graham NM, Caiaffa WT, et al. Creșterea mortalității asociată cu deficiența de vitamina A în timpul infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1. Arch Intern Med. 1993;153:2149-2154.

Ullrich R, Schneider T, Heise W, și colab. Deficitul de caroten seric la pacienții infectați cu HIV. SIDA. 1994;8:661-665.

Kligman AM, Mills OH, Leyden JJ, și colab. Vitamina A orală în acneea vulgară: raport preliminar. Int J Dermatol. 1981;20:278-285.

Thomas 3rd JR, Cooke JP, Winkelmann RK. Doze mari de vitamina A în boala Darier. Arch Dermatol. 1982;118:891-894.

Randle HW, Diaz-Perez JL, Winkelmann RK. Doze toxice de vitamina A pentru pitiriazis rubra pilaris. Arch Dermatol. 1980;116:888-892.

Winkelmann RK, Thomas 3rd JR, Randle HW. Experiență suplimentară cu terapia toxică cu vitamina A în pitiriazisul rubra pilaris. Cutis. 1983;31:621-632.

Rengstorff RH. Tratamentul topic al afecțiunilor oculare externe cu preparate care conțin vitamina A. Optometrie practică. 1993;4:163-165.

Westerhout D. Tratamentul ochilor uscați cu picături de ochi antioxidante apoase. Contact Lens J. 1989;19:165-173.

Wiegand UW, Hartmann S, Hummler H. Siguranța vitaminei A: rezultate recente. Int J Vitam Nutr Res. 1998;68:411-416.

Rothman KJ, Moore LL, Singer MR și colab. Teratogenitatea aportului ridicat de vitamina A.

N Engl J Med. 1995;333:1369-1373.

Azais-Braesco V, Pascal G. Vitamina A în sarcină: cerințe și limite de siguranță. Am J Clin Nutr. 2000;71(Suppl):1325S- 1333S.

Hatoff DE, Gertler SL, Miyai K, et al. Hipervitaminoza A demascata de hepatita virala acuta. Gastroenterologie. 1982;82:124-128.

Farris WA, Erdman Jr JW. Hipervitaminoză prelungită: un consum scăzut, pe termen lung. JAMA. 1982;247:1317.

Genaro Pde S, Martini LA. Suplimentarea cu vitamina A și riscul de fractură a scheletului. Nutr Rev. 2004;62:65-67.

Johansson S, Melhus H. Vitamina A antagonizează răspunsul calciului la vitamina D la om. J Bone Miner Res.

2001;16:1899-1905.

Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A,

et al. Aportul alimentar excesiv de vitamina A este asociat cu o densitate minerală osoasă redusă și un risc crescut de fractură de șold. Ann Intern Med. 1998;129:770-778.

Cullum ME, Zile MH. Toxicoza acută de bifenil polibromurat modifică homeostazia vitaminei A și îmbunătățește degradarea vitaminei A. Toxicol Appl Pharmacol. 1985;81:177-181.

Thunberg T, Ahlborg Ug, Wahlstrom B. Comparația efectelor 2,3,7, 8-tetraclorodibenzo-p-dioxinei și a altor șase compuși asupra stocării vitaminei A, a activității UDP-gluconosiltransferazei și a aril-hidroxilazei în ficatul de șobolan. Arch Toxicol. 1984;55:16-19.

CAPITOLUL 136

Vitamina K

Cristiana Paul, MS Nutriție

P INTRODUCERE

Când a fost descoperită vitamina K1, se credea că are doar un singur rol de a susține coagularea, de unde și numele K, din cuvântul german Koagulation. Cercetările din ultimul deceniu sau mai mult au descoperit numeroase funcții ale vitaminei K, dincolo de cea de coagulare. De asemenea, am devenit conștienți de diferite forme de vitamina K, deoarece familia de vitamine K2 apare cu proprietăți distincte față de vitamina K1. Se pare că natura a dezvoltat un sistem foarte complex de forme de vitamina K care lucrează împreună pentru a susține diverse funcții fiziologice pentru supraviețuirea și reproducerea cu succes, chiar și atunci când hrana este deficitară.

Cel mai important, cunoștințele actuale despre funcțiile nou descoperite ale vitaminei K provoacă o schimbare de paradigmă în definirea deficienței de vitamina K și a aportului optim de vitamina K pentru susținerea sănătății generale. Această cunoaștere extinsă a rolurilor vitaminei K în fiziologia umană deschide oportunități interesante de a interveni cu dozele adecvate de vitamina K pentru gestionarea și, potențial, inversarea multor afecțiuni comune de sănătate.

FIGURA 136-1 A, Vitamina Kir numită și filochinonă sau fitomenadionă.

Familia de vitamine K2, K2 (MKn) n = 1 până la 14, numite și menachinone. Menaquinonele au catene laterale compuse dintr-un număr variabil de reziduuri izoprenoide.

Vitamina K3, menadionă.

Principalele aspecte ale vitaminei K1 (filochinonă sau fitomenadionă)

Vitamina K1, numită și filochinonă sau fitomenadionă, este sintetizată numai de plante sau alge, unde este legată de membranele ticaloide ale cloroplastelor și participă la lanțul de transport de electroni al fotosintezei. Vitamina K1 apare în cantități semnificative (50 până la 800 mcg/100 g aliment) în anumite legume, uleiuri vegetale, semințe, alge și în cantități mici (<50 mcg/100 mcg hrană) în restul alimentelor vegetale și de origine animală, așa cum este prezentat în Figura 136-2. Consultați Tabelul 136-1 pentru randamentul tipic de vitamina K1 în măsurile comune ale legumelor selectate, care sunt cele mai semnificative surse de vitamina K1 dintre toate alimentele vegetale.

Vitamina K1 este, de asemenea, disponibilă pentru injecție orală sau intramusculară pentru a corecta deficiența de coagulare la nou-născuți sau pentru a compensa supradozajul anticoagulant la adulți. Studiile sunt contradictorii în ceea ce privește îngrijorarea că injecția cu vitamina K1 poate crește riscul apariției diferitelor tipuri de cancer, inclusiv leucemie la sugari. Cercetări recente par să fi stabilit că riscul era legat de calea de administrare, în special de injectare și nu pe cale orală. De asemenea, cel mai sigur și mai de încredere mod de a crește vitamina K1 la fătul nenăscut și de a reduce riscul de sângerare după naștere pare să fie prin creșterea nivelului de vitamina K al mamei, așa cum sugerează unele studii.5

Absorbţie

Absorbția vitaminei K1 variază considerabil în funcție de sursa acesteia. Atunci când este livrat într-o legumă, biodisponibilitatea acesteia este scăzută (3% până la 10%), deoarece este prins în cloroplast.6 Gătitul și/sau prelucrarea mecanică (amestecare, strângerea sucului) a legumelor sau presarea uleiului din semințele de legume (cum ar fi semințele de floarea soarelui) crește biodisponibilitatea vitaminei la fel de absorbite cu până la 50%, cu cât biodisponibilitatea primă este absorbită până la 50% legume.7

Prin adăugarea de grăsimi alimentare la alimentele care conțin vitamina K1, absorbția vitaminei poate fi dublată; poate ajunge apoi la 10% până la 15%.8 În continuare este un

rezumat al valorilor estimate de absorbție a vitaminei K1, obținute prin compararea unui număr de studii9-17:

Absorbția din legume crude (cum ar fi spanacul sau broccoli):

3% până la 5%; unii sugerează până la 10%.

Absorbția din legumele fierte fără grăsime: unii nu au găsit nicio diferență în comparație cu legumele crude.

Absorbția din legumele fierte cu grăsime: de aproximativ 2,5 ori mai mult decât absorbția din legumele crude.

Absorbția din vitamina K1 dizolvată în ulei vegetal: aproximativ 50% până la 80%.

Absorbție dintr-un supliment sintetic de vitamina K1: aproximativ 10% (dacă este amestecat într-o capsulă cu 85% celuloză) și aproximativ 80% (dacă este amestecat într-o emulsie care conține lecitină și un acid biliar).

Expunerea la lumina ultravioletă (UV) inactivează vitamina K. Când uleiurile care conțin vitamina K1 sunt hidrogenate (în timpul prelucrării industriale, gătirii, prăjirii sau coacerii), un procent mare (40% până la 50%) din conținutul de vitamina K1 este, de asemenea, hidrogenat. Studiile au arătat că vitamina K1 hidrogenată are o activitate biologică foarte mică.18 Este important de reținut că o mare parte a populației obține o majoritate a vitaminei K1 din uleiurile vegetale, spre deosebire de legume, astfel încât efectul inactivării vitaminei K prin hidrogenare poate avea un impact important asupra deficiențelor comune de vitamina K, care poate fi mai mare decât cea estimată doar din studiile privind aportul de vitamina K1.

Transport, metabolism și distribuție în țesuturile umane

Odată ingerată, vitamina K1 poate fi metabolizată prin diferite căi în organism (vezi Figura 136-2).

Vitamina K1 este transportată inițial în chilomicroni prin limfă și sânge către ficat și alte țesuturi. Odată preluată de diferite țesuturi, vitamina K1 poate fi stocată și utilizată neschimbată, în timp ce o parte din ea poate fi transformată în K2 (MK-4). Din motive neclare, raportul la starea de echilibru al K1/K2 (MK-4) stocat în fiecare țesut pare să fie specific fiecărui țesut. Vezi Figura 136-2 pentru o listă a acestor rapoarte în diferite țesuturi și organe.19

Un studiu estimează că 5% până la 25% din vitamina K1 absorbită, la fel ca diferitele forme K2, este convertită în K3 în celulele intestinale.20 Diverse celule din organism pot prelua vitamina K3 și o pot transforma în vitamina K2 (MK-4). O porţiune de vitamina K3 este transformată în K2 (MK-4) în fiecare ţesut.21

O parte din vitamina K1 ingerată este preluată de anumite tipuri de bacterii gastrointestinale (Bacteroides, Escherichia coli și Propioni-bacteria) și transformată în vitamina K3 sau în vitamina K2 (MK-n, n = 1 până la 14), cele mai predominante forme fiind MK-7, 8, 9, 10 și 11111.

Ca urmare a absorbției în toate căile metabolice descrise anterior, aportul de vitamina K1 poate duce la o creștere a diferitelor forme de vitamina K în organism, astfel: vitamina K1 în ser și țesuturi, vitamina K3 în special în ser, vitamina K2 (MK-4) în țesuturi și K2 cu lanț lung în special în ficat.

Un studiu a analizat vitamina K stocată în creierul șobolanului ca răspuns la suplimentarea fie cu vitamina K1, fie cu vitamina K2 (MK-4).20 Spre deosebire de ceea ce era de așteptat, rezultatele au arătat că suplimentarea cu vitamina K1 a putut crește conținutul creierului de K2 (MK-4) mai mult decât suplimentarea directă cu vitamina K2 (MK-4).

Surse principale de vit K1: verdeață cu frunze, uleiuri vegetale Absorbție 3%-10%, 50 până la 800 mcg/100 g aliment

Conversiile
vitaminei K în
celulele intestinale

Transportul
vitaminei K în
sânge sau limfă

Absorbție din legume: aprox. 3%-5% (obișnuit), 10% (gr. grăsime) 50 până la 800 mcg K1/100 g alimente: legume cu frunze verzi și galbene: spanac, kale, broccoli, varză, salată verde, pătrunjel, alge marine, alge (verde/albastru verde)

Absorbție din uleiurile vegetale aproximativ 10%

50 până la 800 mcg K1/100 g alimente: ulei de floarea soarelui/soia/semințe de bumbac, măsline, margarină, semințe (floarea-soarelui, dovleac), lapte matern (în funcție de aportul de vitamina K1 al mamei)

Vit K1 hidrogenat nu este activ și poate interfera cu vit K1

<50 mcg/100 g: fructe, cereale, tuberculi (cartofi, morcovi) conopida, leguminoase (fasole, mazăre, linte, soia, arahide) 1-10 mcg K1/100 g: grăsimi animale/carne/ficat, gălbenuș de ou, unt de vacă: lapte, kefir, iaurt, brânză, lapte

Conversii ale vitaminei K în organe și țesuturi: ficat, creier, piele, os/măduvă osoasă, glanda salivară/salivă, testicul, ovare, inimă, artere, vene, plămân, cartilaj, dinți, rinichi, pancreas, splină, glanda mamară, țesut adipos

Absorbția din suplimente = 13%, 50%, 80%.

Doze suplimentare: K1 = 100 mcg până la 1 mg. Aport mediu = 80 până la 150 mcg

Rețetă: injectabil sau oral: K1 = 1 până la 10 mg pentru nou-născuți

Doze studiate: K1 = (100, 200, 500) mcg, (1,2, 5, 10, 40) mg

Ki

5%-25% conversie

K1

mai ales în
chilomicroni
trigliceride „
mai puțin în

LDL, HDL

Ki

Conversie parțială

Surse principale de vit K2 (MK-4) (1-10 mcg K2/100 g aliment):

carne, peste, ficat, galbenus de ou, lapte, branza, iaurt, zara, chefir

Absorbție din alimente sau suplimente 16%-44%

K2 (MK-4)

Absorbție: 16%, 21% sau 44% cu 8 g, 20 g sau 35 g grăsime

Doze suplimentare disponibile: K2(MK-4) = 50 mcg, [1,15, 45] mg Medicamente pe bază de prescripție medicală în Japonia: Glakay 15 mg TID

▯ K2(MK-4) mai ales în

LDL, HDL

Raportul dintre

K2(MK-4) la K1 stocat este specific fiecărui țesut: creier: rinichi: artere: testicul: pancreas: os: inimă: ficat:a

= 6-9

= 7

= 3

> 1

= 1

= 0,3 = 0,1 <<1

Doza tipică: 0,5-28 mcg K2(MK-4)/zi (pe bază de animale), niciuna în alimente vegetariene, cu excepția cazului în care sunt fermentate

Doze studiate: MK-4 = [1,5, 15, 45, 90]mg Nu se setează RDI pentru K2.

K3
intermediar

Principalele surse de vit K2 (MK-n, n=5-14): alimente vegetariene și lactate fermentate (sintetizate de bacterii), stocate și în ficatul și intestinele animalelor.

Absorbția K2(MK-n) poate fi aproape de 100%

Conținut de alimente fermentate: varză murată/kimchi: MK-n, n = 5, 6, 7, 9 Natto: MK-7, brânză/zara/chefir: MKn, n= 8, 9,10 Doze suplimentare disponibile: K2(MK-7): 20-100 mcg/porție.

K2 în dieta occidentală = av. 29(1-128)mcg, MK-7 = av. 0,4(1-2,2)mcg, brânză = 5 până la 70 mcg K2(MK- 8, 9, 10)/100 g, natto = 350 mcg/40g K2 în dieta asiatică = av. 62(0111)mcg, MK-7= av. 58(0-165)mcg Doze studiate: MK-7= [45, 130, 180]mcg, [390-900 în natto]mcg

Ki

K2(MK-n)s (MK-1, MK-14) sintetizat de bacteriile intestinale umane

Celulele de colon

K2(MK-n) n = (8-11)

K3 în ser

X K2(MK-n)s N = 1-14

A K2 (MK-4)

(90% din totalul de
vitamina K stocat în
organism)

Bacteriile intestinale (anaerobi și anaerobi facultativi: e.coli, bacterioide, bacterii propioni) sintetizează MK-ns din vit K1 sau din alți compuși dietetici. Mai puţin de 100 mcg pot fi absorbite

K2(MK- n)
n = 1-14
mai ales
in

LDL, HDL

K2(MK-n) sunt convertite în K2(MK4) în majoritatea țesuturilor, cu excepția ficatului, unde se acumulează neschimbat și formează până la 90% din conținutul său de vit K.

K2(MK-n)

Conținut mediu de scaun: 1-2 mg găsit în membranele celulare ale mitocondriilor bacteriene

Vitamina K3 intravenoasă sau orală: K3 orală este permisă numai pentru animale

Pentru oameni: numai în cercetare, tratamentul cancerului, cu sau fără chimioterapie

K3

K3 în ser

FIGURA 136-2 Vitamina K se formează, surse, absorbție, conversie, transport și distribuție în sânge și organe.

Principalele aspecte ale vitaminei K2

O familie de menachinone: K2 (MK-1) până la K2 (MK-14)

Menachinone semnificative disponibile din alimente și suplimente: K2 (MK-4) și K2 (MK-7). Vitamina K2 nu este considerată o vitamină în adevăratul sens deoarece teoretic nu este un nutrient esențial; este discutabil dacă este nevoie în plus

la vitamina Ki pentru menţinerea sănătății normale. Acest lucru se datorează faptului că țesuturile animale și umane, precum și bacteriile lor intestinale, sunt de obicei capabile să sintetizeze vitamina K2 din vitamina Ki ingerată. Nu este clar nici dacă vitamina K2 poate îndeplini toate funcțiile pe care le exercită vitamina K1, deoarece nu există dovezi că se transformă în vitamina K1.

Date de la USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 17. Content of Selected Foods per Common Vitamin K (phylloquinone) Measure, sorted by nutrient content, http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/SR17/wtrank/sr17w430.pdf. Accesat 2/13/12.

Vitamina K2 poate fi privită ca un metabolit al vitaminei în țesuturile umane/animale, dar unii cercetători o numesc „forma activă a vitaminei K1”. În consecință, vitamina K2 poate fi condiționată esențială pentru anumiți indivizi datorită genotipurilor, îmbătrânirii și condițiilor metabolice sau de boală în care conversia vitaminei K1 în K2 este inadecvată.

Asemenea rolului esențial al vitaminei K1 în producerea de energie (fotosinteza) plantelor sau algelor, vitamina K2 este o componentă obligatorie a căii de transfer de electroni în mitocondriile anumitor bacterii, analog rolului coenzimei chinonice Q10 în mitocondriile animale.22

Conversia vitaminei K1 în vitamina K2 (MK-4): Distribuția tisulară a vitaminei K1 față de Vitamina K2 (MK-n), n = 1 până la 14. Vitamina K2 (MK-4) este cea mai răspândită formă de vitamina K în țesuturile umane și animale, la aproximativ 90% din vitamina K totală stocată, restul fiind mai ales în cantități mici de vitamina K1 și cantități mici (MnK-in K) 11).

Distribuția K1 față de K2 în țesuturile animale este destul de variabilă. Din motive necunoscute, raportul la starea de echilibru al K1/K2 (MK-4) stocat în fiecare țesut pare să fie specific acelui țesut.

Multe studii au arătat că diferite K2 cu lanț lung (MK-n) sunt convertite în K2 (MK-4) în toate țesuturile, cu excepția ficatului. De exemplu, s-a demonstrat că suplimentarea alimentară cu K2 (MK-7) din natto are ca rezultat o creștere semnificativă a K2 (MK-4) în oase, în timp ce nu a fost detectat niciun MK-7 în os.23

O cantitate substanțială de K2 [MK-n]s cu lanț lung, n = 7 până la 11 este stocată în ficat neschimbată, iar acest organ are o distribuție distinctă a vitaminei K în comparație cu toate celelalte țesuturi: adică 90% menachinone cu lanț lung (K2[MK-n]s, n = 8 până la 11) și 10% vitamina K1. Acest lucru se poate datora faptului că ficatul este primul organ care are acces la vitamina K2 sintetizată de bacteriile intestinale, care este absorbită prin ileonul inferior. Această sechestrare preferențială a MK-ns în ficat este presupusă a fi o adaptare evolutivă pentru asigurarea unui rezervor de vitamina K cu turnover scăzut pentru a sprijini nevoile de coagulare și pentru a proteja împotriva variabilității dietei a vitaminei K1 sau K2 (MK-4).

Surse alimentare ale diferitelor forme de vitamina K2

Sursele alimentare de diferite forme de vitamina K2 (diverse menaquinone) includ carnea și lactatele animale, precum și alimentele fermentate de origine animală sau vegetală, după cum urmează:

Alimente pentru animale:. Carne (2 până la 3 mcg/100 g), gălbenuș de ou (10 mcg/un ou) și lapte. Aceste surse furnizează de preferință forma K2 (MK-4) împreună cu cantități similare de vitamina Kp. Consultați Tabelul 136-2 pentru o listă a conținutului de vitamina K2 al diferitelor alimente. Tabelul 136-2 enumeră conținutul de vitamina K2 al alimentelor selectate din trei studii din Statele Unite, Olanda și Japonia.24

Conținutul de vitamine K1 și K2 din laptele uman depinde de aportul mamei de aceste vitamine.25 Același lucru poate fi valabil și pentru laptele de vacă și alte lapte de origine animală. În mod similar, conținutul de vitamina K al țesuturilor animale poate fi mai mic pentru animalele hrănite în principal cu porumb față de cele care sunt hrănite exclusiv cu iarbă, deși niciun studiu nu a măsurat acest lucru. Conținutul de vitamina K2 al alimentelor de origine animală poate fi mai mare atunci când acestea sunt suplimentate cu vitamina K3 (o practică comună). Deoarece suplimentarea cu vitamina K3 s-a dovedit dăunătoare pentru oameni, poate fi de siguranță îndoielnică pentru animale. De asemenea, tratamentul continuu cu antibiotice al animalelor (pentru a crește creșterea) poate afecta producția bacteriană intestinală de vitamina K2.

Alimente fermentate (de origine animală sau vegetală). Diverse forme de vitamina K2 sunt produse de anumite bacterii, variind de la K2 (MK-4) la K2 (MK-12) (vezi Tabelul 136-2):

Origine animală: brânza și alte produse lactate fermentate (iaurt, chefir, zară, smântână) furnizează vitamine K2 în principal sub formă de K2 (MK-8) și K2 (MK-9).

Origine vegetală: natto, varză murată, kimchi. De exemplu, bacteriile specifice natto (un amestec fermentat de boabe de soia și orez) vor furniza vitamina K2 mai ales sub formă K2 (MK-7); bacteriile din alimente precum varza murată (varză murată) furnizează vitamina K2 într-o mare varietate de forme, cum ar fi K2 (MK-5) până la K2 (MK-9).

Vitamina K2 produsă de bacteriile intestinale umane

Anumite bacterii care rezidă în tractul intestinal uman transformă vitamina K1 ingerată sau alte componente dietetice (cum ar fi alfacetoglutaratul) în diferite forme de vitamina K2 (MK-n). Tipurile de bacterii care au această proprietate sunt în mare parte gram-negative, cum ar fi Bacteroides fragilis, Propionibacterium și anumite tulpini de E. coli (tulpină rezidentă gastrointestinală normală, nu neapărat patogenă). S-a descoperit că anumite tulpini de Lactobacillus produc vitamina K2, deși acestea nu sunt tulpinile cunoscute de Lactobacillus sau probioticele utilizate în suplimente sau găsite în iaurt. Vitamina K produsă de bacteriile intestinale poate reprezenta o parte semnificativă din totalul vitaminei K2 dobândite de unii oameni dacă statutul lor de vitamina K este marginal.26

Absorbția și transportul vitaminei K2

Foarte puține studii au evaluat absorbția diferitelor forme de vitamina K2.27 Există un anumit consens în rândul cercetătorilor că, cu cât lanțul lateral al vitaminei K2 este mai lung, cu atât este mai lipofil, K2 (MK-4) fiind mai puțin lipofil decât K2 cu lanț mai lung.

Un studiu a constatat că absorbția K2 (MK-4) a fost de 16%, 21%, 44% și 44% cu mesele care conțin 8 g, 20 g, 35 g și, respectiv, 45 g grăsime.

Un studiu a administrat K2 (MK-7) dintr-un extract de natto și a susținut că a obținut o absorbție „aproape completă".

Se crede că vitaminele K2 (MK-4) și K2 (MK-7) sunt parțial scindate (aproximativ 5% până la 25%) în peretele intestinal pentru a forma vitamina K3, care a fost găsită în urină la 2 până la 3 ore după ingestia acestor vitameri.

Vitamina K2 pare să fie transportată în mod preferenţial de lipoproteinele plasmatice - lipoproteinele cu densitate joasă (LDL) şi lipoproteinele cu densitate mare (HDL) - şi au timpi de înjumătăţire plasmatică foarte diferite; de exemplu, timpul de înjumătățire al lui K2 (MK-4) este de aproximativ 1 până la 2 ore, în timp ce cel al K2 (MK-7) este de aproximativ 2 zile. Unii presupun că K2 (MK-4) este preluat de țesuturi mult mai repede, deoarece este gata pentru a fi depozitat și utilizat ca atare, în timp ce K2 (MK-7), de exemplu, tinde să fie convertit lent în K2 (MK-4), înainte de a fi stocat în

diverse tesuturi. K2 (MK-7) poate servi ca sursă de „eliberare în timp" a K2 (MK-4) (Tabelul 136-2).

Aportul mediu de vitamina K2 și absorbția comparativă între vitamina K2 și vitamina K1

Tabelul 136-3 prezintă aporturile medii ale diferitelor forme de vitamina K dintr-un studiu epidemiologic al unei populații olandeze. Contribuția deosebit de mare a MK-9, MK-4 și MK-8 se datorează cel mai probabil consumului mare de brânză din Olanda.

Chiar dacă aportul real de vitamina K1 este mult mai mare decât cel al vitaminei K2 (de șapte ori mai mare). Cantitatea efectivă absorbită de vitamine K1 și de vitaminele totale K2 (MK-ns) poate fi foarte asemănătoare.

Forme și doze de supliment de vitamina K2 disponibile

Vitamina K2 este disponibilă în prezent ca supliment în doar două forme:

Vitamina K2 (MK-4) (menachinona-4 sau menatrenonă), care este furnizată într-o versiune sintetică. Este disponibil în mod obișnuit în doze cuprinse între 40 și 50 mcg, 1 mg, 15 mg sau 45 mg în formule de vitamina K de sine stătătoare, combinație de vitamina D cu formule de vitamina K sau formule specifice oaselor. De asemenea, este disponibil ca medicament pe bază de rețetă în Japonia, numit Glakay, în doze de 15 mg (cu indicația de trei ori pe zi).28

Vitamina K2 (menachinona-7, MK-7) este disponibilă fie într-o versiune sintetică, fie ca extract concentrat din hrana fermentată japoneză natto. Poate fi, desigur, ingerat cu hrana natto în sine, care oferă o medie de 350 mcg/50 g în fiecare porție. K2 (MK-7) se găsește și în cantități mult mai mici în alimente precum varza fermentată (varza murată și kimchi) sau brânzeturile și laptele fermentat; vezi Tabelul 136-3. Aportul mediu de vitamina K2 găsit la femeile tinere japoneze a fost de 61,7 mcg. Din aceasta, K2 (MK-7) reprezintă de obicei 57,4 mcg datorită consumului comun de natto.

Principalele aspecte ale vitaminei K3 (Menadiona): apariție, proprietăți și considerații speciale pentru consumul animal și uman

Vitamina K3 (menadiona) nu a fost observată să apară în alimente naturale în cantitate semnificativă. Se crede că se formează în interiorul celulelor intestinale și, eventual, în alte țesuturi și organe ale oamenilor și animalelor și poate fi găsit în plasmă și urină la 2 până la 3 ore după ingestia fie de vitamina K1, K2 (MK-4), fie K2 (MK-7). Anumite bacterii intestinale pot transforma vitamina K1 ingerată în K3 sau pot sintetiza de novo vitamina K3 din compuși precum alfa-ceto-glutaratul.

Vitamina K3 nu este o vitamină în adevăratul sens; inițial a fost sintetizat pentru a fi utilizat ca compus oral de provitamina K, cel mai probabil datorită conversiei sale în vitamina K2 (MK-4) în țesuturile umane și animale.

Vitamina K3 poate să fi fost aleasă ca supliment deoarece este o moleculă mult mai simplă de sintetizat decât vitaminele Ki sau K2; astfel era mai puțin costisitor de produs. Cu toate acestea, consumul oral de vitamina K3 a fost interzis la oameni atunci când au fost

observate diferite efecte secundare, cum ar fi liza crescută a globulelor roșii, stresul oxidativ excesiv și legarea nespecifică a tiolilor din moleculele mari și mici din sânge.

Cu toate acestea, efectele citotoxice ale vitaminei K3 au fost recunoscute ca fiind utile în sprijinul tratamentului cancerului, singur sau în plus față de chimioterapie, iar K3 a fost utilizat în formele orale și intravenoase (discutate mai târziu) în studiile de cercetare care implică oameni. Vitamina K3 nu este disponibilă în prezent ca medicament sau supliment pentru uz uman.

Este important de reținut că vitamina K3 seric poate crește semnificativ ca urmare a ingerării unor doze suprafiziologice de vitamine Ki sau K2 (peste 1 mg), mai ales dacă este administrată într-un bolus. (Această îngrijorare este discutată în „Efecte secundare potențiale ale dozelor mari de vitamine K1, K2 și K3”).

Vitamina K3 și Nutriția Animală

Anumite practici de hrănire a animalelor includ vitamina K3 sintetică ca supliment, probabil pentru că animalele hrănite cu porumb în loc de iarbă primesc puțină vitamina K1 naturală. Vitamina K3 este aleasă deoarece costă mult mai puțin decât ar adăuga vitamina K1 sau include alimente bogate în vitamina K1 în mod natural, cum ar fi iarba. Niciun studiu nu a raportat conținutul de vitamina K3 în alimente de origine animală de la animale suplimentate cu vitamina K3 și foarte puține au raportat conținutul de țesut de vitamina K2 (MK-4) la aceste animale. Există cel puțin o preocupare teoretică că aceste alimente pot conține niveluri anormal de ridicate de vitamina K3 din cauza conversiei incomplete la K2 care apare în mod normal (MK-4). Nu este clar dacă carnea organică provine de la animale hrănite cu vitamina K3, deoarece primesc multă vitamina Ki din iarbă.

ROLURI FIZIOLOGICE ALE VITAMINEI K: EFECTE ALE DOZELOR NORMALE PÂNĂ SUPRAFIZIOLOGICE

Mecanismele de acțiune ale vitaminelor K1 și K2

Pe lângă sprijinul pentru coagularea sângelui, noi cercetări dezvăluie numeroase roluri ale vitaminei K în multe țesuturi și organe printr-o varietate de mecanisme.

Acțiunile vitaminei K în fiziologia umană sunt foarte complexe:

Modificarea posttranslațională (prin carboxilare) a unui număr de proteine funcționale, numite proteine dependente de vitamina K (VDK)

Proteine țintă

„Warfarina blochează acest pas

FIGURA 136-3 Reacții de reciclare și carboxilare a vitaminei K. (De la Bowen

RA. Vitamina K. http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/misc_topics/ vitamink.html. Accesat 29.05.12.)

Modularea inflamației prin reglarea în jos a citokinei IL-6 și a prostaglandinei E2 (PGE2) (prin inhibarea COX-2)

Reglarea în jos a proteinelor de semnalizare celulară (produse în aval de mevalonat și 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A [HMG-CoA]), care afectează diferențierea celulelor și apoptoza

Efecte neurologice prin modularea enzimei galactocerebrozid sulfotransferazei (GST)

Modularea expresiei genetice

Efecte anticancerigene

Vitamina K activează o varietate de VKD în întreg organismul prin carboxilarea unui anumit număr de reziduuri de acid glutamatic pe care le conțin, care devin, ca urmare, reziduuri de gammacarboxiglutamat, numite și Gla. O moleculă de vitamina Ki sau K2 poate fi reciclată de mai multe ori, astfel încât este utilizată de mai multe ori pentru a produce reziduuri Gla înainte de a fi metabolizată pentru eliminare (Figura 136-3).

Odată carboxilate, aceste reziduuri pot lega calciul sau pot interacționa mai eficient cu membranele celulare. Cu cât mai multe reziduuri de glutamat sunt carboxilate pe o proteină VKD, cu atât este mai bună funcționalitatea acesteia. În cele din urmă, cu cât este disponibilă mai multă vitamina K în organism, cu atât procentul de VKD complet carboxilați va fi mai mare.

Până în prezent, AI (aportul adecvat) pentru vitamina K a fost definit ca fiind cantitatea necesară pentru a carboxiliza complet protrombina. Odată cu descoperirea de noi roluri pentru diferite VKD din organism, mulți cercetători propun acum redefinirea IA la un nivel în care toate VKD din organism sunt 100% carboxilate. O revizuire a lui McCann și Ames subliniază că afinitatea cu vitamina K variază foarte mult pentru fiecare tip de VKD, ceea ce poate influența ordinea în care VKD sunt carboxilate. Cel mai probabil, acest lucru se face într-o ordine de prioritate fiziologică.29 De exemplu, coagularea poate avea cea mai mare prioritate în utilizarea majorității vitaminei K ingerate atunci când aportul este în jurul sau sub 100 mcg/zi. În această situație, majoritatea celorlalte VKD din organism vor avea tendința de a fi inadecvat carboxilate și, prin urmare, au funcționalitate slabă. Din păcate, nu există teste care să verifice carboxilarea tuturor VKD cunoscute, cu excepția celor trei care vor fi discutate (PIVKA II, osteocalcină și MGP). Cofactorii importanți care afectează rata de carboxilare a VKD sunt manganul și vitamina B6, în special P5P (piridoxal-5-fosfat). Deficiența acestor cofactori poate regla în jos carboxilarea, în timp ce suplimentarea cu P5P s-a demonstrat in vitro că o reglează de două ori.

Osteocalcina este o proteină produsă de osteoblaste (celule care formează oasele) care transportă calciul în interiorul osului pentru fixarea acestuia în structura hidroxiapatită, susținând astfel mineralizarea osoasă. S-a demonstrat că vitamina K stimulează osteoblastii pentru a-și crește producția de osteocalcină și colagen de tip I, ambele componente importante ale structurii osoase. Nivelurile crescute de osteocalcină sunt capabile să susțină

mai bine remodelarea osoasă și astfel să îmbunătățească arhitectura osoasă, ceea ce se traduce printr-o mai bună elasticitate osoasă și un risc redus de fractură.30-32.

Osteodentina (dentina dentară) este responsabilă de mineralizarea dentară, similar cu rolul osteocalcinei în os.33 Rețineți că glanda salivară concentrează o cantitate semnificativă de vitamina K, care poate avea un rol în susținerea sănătății bucale. Se știe că vitamina K afectează anumite bacterii participând ca un cofactor la producerea lor de energie (similar cu coenzima Q10 din mitocondriile animalelor). Dacă se dovedește de fapt că glandele salivare secretă vitamina K, aceasta ar afecta bacteriile bucale; un cercetător a afirmat că excesul de vitamina K poate exacerba boala parodontală.34

Nefrocalcina se găsește în țesutul renal și se crede că sprijină solubilizarea ionilor de calciu și inhibă nuclearea cristalelor, reducând astfel riscul apariției pietrelor la rinichi.

Proteina Matrix Gla, sau MGP, se găsește în multe țesuturi moi, unde are cel puțin un rol identificat, acela de a respinge depunerea de calciu. Mai exact, se gaseste in piele si in peretii arterelor si venelor, unde previne calcificarea fibrelor de elastina, reducand astfel riscul pierderii elasticitatii acestor tesuturi. De asemenea, se găsește încorporat cu substanța fundamentală subiacentă a pielii și cartilajului (asociată cu condrocite), unde pare să joace un rol în sinteza glicozaminoglicanilor.35 MGP-urile au fost identificate și în testicule și spermatozoizi; rolul lor acolo nu este clar, dar s-a demonstrat că deficitul de vitamina K reduce producția de testosteron și motilitatea spermatozoizilor. Un studiu care a analizat celulele primare de cancer de prostată versus celulele metastatice a constatat că „pierderea exprimării MGP poate fi asociată cu progresia tumorii și metastaze."36

Rețineți aici rolurile importante ale vitaminelor D și A în unele dintre aceste VKD:

Forma activă a vitaminei D (1,25 [OH] D3) stimulează sinteza osteocalcinei și a MGP.37

Vitamina A (acidul retinoic) stimulează sinteza osteocalcinei, dar o inhibă pe cea a MGP.38

În consecință, vitaminele K, D și A funcționează în comun și au acțiuni interdependente. Astfel, pentru ca vitamina K să-și îndeplinească funcțiile, statusul vitaminelor D și A trebuie optimizat, astfel încât VKD-urile să fie exprimate adecvat. De asemenea, sa stabilit că efectele genetice ale 1,25(OH)D3 sunt mediate de vitamina A prin receptorul său nuclear, care exercită o activare permisivă asupra receptorului nuclear al vitaminei D.39

Se crede că proteina GAS-6 (gena 6 specifică stopării creșterii) joacă un rol în agregarea trombocitelor, creșterea celulelor și apoptoză și s-a dovedit că sprijină supraviețuirea celulelor în țesuturi precum mușchiul arterial, epiteliul cristalinului ocular, creier și, posibil, altele. De asemenea, este implicat în susținerea imunității înnăscute adecvate (celule ucigașe naturale [NK]) și în reducerea riscului sau severității evenimentelor celulare autoimune.40

Modularea inflamației prin reglarea în jos a citokinelor inflamatorii

Vitamina K poate reduce inflamația prin reglarea în jos a IL-6 și PGE2, după cum urmează:

Metaboliții vitaminei K, cataboliții acidului carboxilic cu 5 și 7 atomi de carbon ai vitaminelor K1 sau K2 (MK-4 sau MK-7), inhibă eliberarea IL-6. Acest lucru a fost arătat în mod specific pentru osteoblaste.41

S-a demonstrat că vitamina K2 (MK-4) reduce producția de PGE2 prin inhibarea directă a enzimei COX-2.42

Aceste acțiuni ale vitaminei K pot reduce activitatea oricăror boli inflamatorii/autoimune care sunt exacerbate de PGE2 și IL-6.43 În osteoporoză, s-a dovedit că IL-6 și PGE2 îmbunătățesc resorbția osoasă prin activarea receptorului RANKL, care, la rândul său, reglează diferențierea osteoclastelor.44 Acest mecanism este considerat esențial de la tratamentul cu doze mari de K2 în doze mari de K2. reducerea și inversarea pierderii osoase. De asemenea, s-a demonstrat că vitamina K2 reduce activitatea poliartritei reumatoide prin inhibarea proliferării celulelor sinoviale reumatoide.45 S-a găsit o corelație între starea vitaminei K (vitamina KJ în plasmă și activitatea bolii osteoartritice la nivelul mâinilor și genunchilor.46 În studiul Framingham, s-a demonstrat că vitamina K1 plasmatică este corelată invers cu marcajul CRP-a inversă a proteinei CRP). inflamatie.

O PGE2 crescută ar trebui, de asemenea, corectată prin abordarea raportului acid arahidonic/acid eicosapentaenoic (AA/EPA). Aceasta, de fapt, modulează substraturile enzimei COX2 și ar avea un impact suplimentar asupra producției de PGE2 atunci când este adăugată la efectul vitaminei K2 (MK-4) de inhibare a COX2. Un studiu afirmă efectul raportului AA/EPA asupra unui alt intermediar inflamator astfel: „factorul nuclear kB este activat de acidul arahidonic, dar nu de acidul eicosapentaenoic.”47

Reglarea în jos a proteinelor de semnalizare celulară (produse în aval de Mevalonat și HMG-CoA) care afectează diferențierea celulară și apoptoza

Se crede că vitamina K2 (MK-4) are un efect inhibitor în căile din aval de mevalonat, aceleași căi în care se crede că statinele și bisfofonații inhibă enzimele cheie (HMG-CoA reductază și, respectiv, proteina farnesil transferaza). Cu toate acestea, acțiunile lui K2 (MK-4) nu sunt aceleași cu cele ale medicamentelor farmaceutice, care au o acțiune directă inhibitoare a enzimelor. În schimb, K2 (MK-4) pare să lucreze printr-un efect de inhibare a feedback-ului asupra căii mevalonatului prin „imitând” unul dintre metaboliții săi din aval, molecula geranilgeranil pirofosfat. Acesta poate fi motivul pentru care K2 (MK-4) are efecte distincte în comparație cu cele ale altor forme de vitamine K2 sau Ki.

Inhibarea căii mevalonatului are efecte multiple asupra fiziologiei umane, pe lângă inhibarea colesterolului, deoarece, de asemenea, reglează în jos sinteza diferitelor proteine geranilgeranilizate (rho, rab, rac) implicate în proliferarea celulară, moartea celulelor și supraviețuirea, inflamația și răspunsul imun. 45 mg și chiar 90 mg,51 care se află în intervalul suprafiziologic), exercită o „acțiune de masă” caracterizată de unii cercetători ca fiind „farmacologică” în natura.

K2 (MK-4) a fost folosit ca medicament în Japonia și ca nutrient terapeutic în Statele Unite pentru prevenirea sau inversarea osteoporozei, prevenirea sau inversarea calcificării cardiovasculare, prevenirea cancerului și sprijinirea tratamentului.

În concluzie, vitamina K ca K1 sau K2 se dezvăluie că are o multitudine de acțiuni și beneficii specifice pentru menținerea sănătății și prevenirea sau tratamentul bolilor.

Roluri în sănătatea oaselor și intervenții terapeutice pentru osteoporoză

Oasele suferă o remodelare continuă prin două procese opuse: (1) formarea osului de către celulele osteoblastelor și (2) degradarea osoasă (sau resorbția osoasă) de către celulele osteoclaste. Vitaminele K1 și/sau K2 modulează metabolismul osos prin mecanisme similare, dar vitamina K2 are efecte suplimentare pe care vitamina K1 nu le poate exercita direct:

Vitaminele Ki și K2 sunt cofactori pentru activarea (prin carboxilare) a osteocalcinei, care permite depunerea și legarea corectă a calciului în matricea osoasă.

Producția de osteocalcină și colagen de tip I de către osteoblaste este crescută de vitamina K2 prin modularea expresiei genetice a acestor proteine.52

Vitamina K2 reduce apoptoza osteoblastelor (moartea celulară)53 și stimulează alte proteine blastice osoase, cum ar fi osteoprotegerina și osteopontina.54

Vitamina K2 reduce producția de osteoclaste din celulele măduvei osoase55 și induce apoptoza osteoclastelor, care de fapt reduce numărul total de osteoclaste. Aceste efecte metabolice sunt realizate prin capacitatea vitaminei K2 de a regla în jos inflamația (IL-6, PGE2) și proliferarea celulară în timp ce crește apoptoza (prin proteinele geranilate produse pe calea mevalonatului).56 Acest lucru ar fi benefic numai dacă activitatea osteoclastică ar fi excesiv de mare.

Vitamina K2 poate reduce resorbția osoasă accelerată indusă de pierderea hormonală la menopauză57 sau de tratamentul cu corticosteroizi.58,59.

Rezultatul acțiunilor combinate ale vitaminelor Ki și K2 este o optimizare a încorporării calciului în matricea osoasă și, în același timp, datorită activității K2, o reducere a degradarii excesive a osului (resorbția osoasă). Resorbția osoasă este un proces necesar pentru reînnoirea osoasă optimă, dar poate fi dăunătoare dacă este excesivă, ca în cazul inflamației crescute (PGE2, IL-6), a semnalelor metabolice crescute de la proteinele geranilate (produse în aval de mevalonat) sau a deficienței anumitor hormoni (menopauză/andropauză: estrogen scăzut, protestosteron scăzut, protestosteron scăzut).

Doze de vitamina K în intervalul fiziologic

Unele studii care au testat intervenții pentru sănătatea oaselor au folosit doze de vitamina K care pot fi considerate fiziologice - de exemplu, 200, 500 și 1000 mcg de Kp31 Intervalul fiziologic optim nu a fost complet definit pentru vitamina Ki și se știe mai puțin despre

vitamina K2. Se crede că doza necesară pentru activarea completă a osteocalcinei osoase este de aproximativ 1000 mcg de Ki, dar unii indivizi pot avea nevoie de 2000 mcg.60 Această doză este de 10 până la 20 de ori mai mare decât cea necesară pentru coagularea optimă, care este în intervalul 90 până la 120 mcg. a evoluat pentru a utiliza acest nutrient. Datorită consumului foarte scăzut de verdeață sau de ficat, majoritatea oamenilor ingerează rar mai mult de 100 până la 200 mcg de vitamina K1 și mai mult de 50 mcg de vitamina K2.114 Dozele de vitamina K în intervalul fiziologic „normal" ar fi cel mai probabil eficiente, după cum au arătat unele studii,62 pentru prevenirea osteopenozei sau osteopenozei.

Doze de vitamina K în intervalul suprafiziologic

Doze terapeutice de vitamina K2, cum ar fi 45 mg de K2 (MK-4) sau 5 și 10 mg de Kp au fost utilizate pentru intervenții agresive în încercarea de a inversa osteoporoza sau osteopenia deja stabilită sau pentru a reduce pierderea osoasă rapidă tipică menopauzei fără terapie de substituție hormonală (HRT) sau datorită tratamentului cu corticosteroizi. Această abordare profită cel mai probabil de un efect de „acțiune în masă" al vitaminei K în anumite căi biochimice. Aceste doze mari de vitamina K nu ar putea fi atinse printr-o dietă realistă.

Majoritatea studiilor care utilizează o doză zilnică foarte mare de K2 (MK-4) (de exemplu, 45 mg) efectuate în Japonia cu versiunea medicamentoasă a K2 (MK-4), Glakay, au arătat un efect semnificativ asupra densității minerale osoase (DMO). Diferențele dintre modificările DMO dintre grupul de tratament și grupul placebo pentru DMO au fost următoarele: +1,1%, +5,2% și +7,5% după 6, 12 și, respectiv, 24 de luni. Unele studii au raportat, de asemenea, o rată redusă a fracturilor (FR) cu până la 80%. Unele studii au arătat că vitamina K poate reduce FR chiar și atunci când DMO nu este afectată.63

Cu toate acestea, în două studii recente efectuate în Olanda și Statele Unite, unde anchetatorii au folosit același material K2 (MK-4) din Japonia (Glakay), nu a existat niciun efect asupra DMO.64,65 Cel puțin studiul olandez a constatat o creștere a conținutului total de minerale osoase ca urmare a acestui tratament, precum și a rezistenței osoase (valoarea calculată). De asemenea, surprinzător este faptul că un studiu de populație Glakay din 1996, realizat în Japonia, cu 4000 de persoane care au luat aceeași doză de 45 mg/zi de K2 (MK-4) nu a arătat niciun efect asupra FR generală (cu toate acestea, un subgrup care a avut cel puțin cinci fracturi la momentul inițial a arătat o reducere a fracturilor de aproximativ 40%).

Doar câteva dintre studiile care au folosit vitamina K1 (în doze zilnice de 200 și 1000 mcg) au observat o DMO mai mare în grupul de tratament față de placebo. Cu toate acestea, alții care au folosit doze zilnice de 500 mcg, 1 mg, 5 mg și 10 mg nu au găsit niciun efect asupra DMO, chiar dacă dozele de 5 mg și 10 mg au fost de 5 și 10 ori mai mari decât doza fiziologică superioară de 1 mg. Niciunul dintre studiile despre vitamina K1 menționate anterior nu a raportat FR, cu excepția celui care a folosit 5 mg, care a arătat o reducere de aproximativ 50%, în ciuda faptului că nu se modifică DMO.62

În mod interesant, câteva dintre aceste studii au inclus mai multe grupuri de tratament în plus față de placebo, în încercarea de a sorta efectul vitaminei K în monoterapie sau al vitaminei D în monoterapie față de tratamentele combinate care au inclus vitamina K plus vitamina D sau vitamina D plus calciu sau toate trei împreună. efecte. Doar un studiu a adăugat magneziu și zinc la grupul de tratament (luând vitamina K1 = 1 mg, vitamina D = 320 UI și calciu = 500 mg), iar acesta este unul dintre singurele două studii care au utilizat vitamina K1 care a arătat o scădere mai lentă a DMO legată de vârstă în grupul de tratament.69

Motivele potențiale pentru unele dintre rezultatele dezamăgitoare și contradictorii dintre toate studiile privind vitamina K pot fi explicate prin următoarele motive, dar nu se limitează la acestea:

Suport incomplet și doze insuficiente de nutrienți esențiali pentru acțiunile specifice ale vitaminei K asupra oaselor (cum ar fi vitamina D, calciu, vitamina A și vitamina B6), precum și alte aspecte ale metabolismului osos, cum ar fi magneziu, zinc, mangan, vitamina B6 și acizi grași omega-3. Acești nutrienți complementari au efecte sinergice și aditive la acțiunile vitaminei K, așa cum sa discutat mai devreme în „Mecanisme de acțiune ale vitaminelor Ki și K2".

Biodisponibilitatea suplimentelor date în diferite studii poate varia foarte mult: (de exemplu, solubilitatea și absorbția vitaminelor D și K și absorbția mineralelor, în special a calciului, ale căror rate de absorbție variază foarte mult în funcție de forma sa)70.

Tehnica obișnuită de diagnosticare pentru măsurarea DMO utilizată în studiile despre vitamina K nu este la fel de sensibilă în detectarea acțiunilor specifice ale vitaminei K asupra osului, precum sunt alte tipuri de evaluări ale sănătății și calității oaselor, cum ar fi BU (test cu ultrasunete al călcâiului), BMC (conținutul total de minerale osoase), BG (geometria osoasă sau dimensiunea diferitelor componente osoase, inclusiv modificările de înălțime), sau BS (BMD, greutate și înălțime calculate din oase, greutate, BG). Prin natura măsurării, se consideră că DMO nu poate „să ofere imaginea completă" a stării osoase, deoarece nu poate distinge aspectele arhitecturale ale calității osoase.71 Aceste aspecte ale sănătății osoase îi influențează elasticitatea și reziliența și sunt toți predictori importanți ai FR.

Se crede că suplimentarea cu vitamina K îmbunătățește calitatea osului, indiferent dacă prezintă sau nu efecte asupra DMO.72 Calitatea osului poate fi reflectată cel mai bine de evaluările BU, BMC, BG și BS; acest lucru a fost făcut în câteva studii în plus față de măsurarea DMO lombară și spinală.73,74 Un studiu intervențional cu 45 mg de vitamina K2 (MK-4) a arătat o creștere atât a BMC, cât și a BG, în ciuda faptului că nu a avut niciun efect asupra DMO. Grupul de tratament și-a menținut, de asemenea, rezistența osoasă (calculată din DMO și glicemia) în comparație cu grupul placebo, care a arătat o scădere așteptată a rezistenței osoase în funcție de vârstă. În consecință, acest studiu a arătat că suplimentarea cu vitamina K ar putea reduce FR chiar dacă nu a afectat DMO.64

Cercetătorii estimează că starea vitaminei K (așa cum este evaluată prin Oc subcarboxilat [ucOc] în plasmă) se poate corela mai bine cu BU și FR decât cu DMO. În consecință, poate fi util să se facă o măsurătoare BU (în plus față de sau în loc de DEXA) în evaluarea efectelor intervențiilor cu vitamina K în practica clinică. Un studiu a constatat că „parametrii cu ultrasunete erau încă predictori independenți semnificativi ai fracturii vertebrale chiar și după ajustarea pentru DMO."75 Testul BU poate oferi informații suplimentare testului DMO, în special pentru pacienții care, de exemplu, și-au crescut DMO după mulți ani de terapie cu bifosfonați (care reduce sever remodelarea osoasă datorită principalului său mecanism de acțiune de inducere a apoptozei osteoclastelor).

Doze optime de vitamine K1 și K2 pentru activarea completă a osteocalcinei

Un studiu a folosit doze crescătoare de vitamina Ki (250, 500, 1000 și 2000 mcg) și a măsurat creșterea procentului de Oc plasmatic care a fost complet carboxilat. Rezultatele au arătat că, pentru acea populație particulară, un aport de aproximativ 1000 până la 2000 mcg de vitamina K1 a fost suficient și necesar pentru a realiza carboxilarea aproape completă a Oc plasmatic, ceea ce înseamnă că aceasta ar fi complet activată. Un alt studiu care a folosit doze de 1 mg de vitamina Ki într-un grup și 45 mg de K2 (MK-4) într-un altul a arătat că ambele grupuri au obținut carboxilarea aproape completă a Oc.65 Cu toate acestea, nu este clar dacă o doză de K2 (MK-4) mai mică de 45 mg ar fi putut atinge același grad de carboxilare.

Un studiu publicat în 2009 a analizat efectele pe termen scurt (4 săptămâni) ale unei doze de 1500 mcg de K2 (MK-4) asupra procentului de ucOc din plasmă.76 Rezultatele au arătat o scădere a procentului de ucOc de la aproximativ 30% la 20%, ceea ce este încă suboptim. Un alt studiu a arătat că o doză de 45 mg/zi a fost suficientă pentru a reduce ucOc la aproximativ 4% (care poate fi aproape de limitele de detecție ale evaluărilor curente de laborator).65

Efectele nivelurilor medii de vitamina K1 derivate din dietă

După cum sa discutat, câteva studii au observat o corelație inversă între aportul normal de vitamina K1 derivat din dietă și FR și o corelație directă cu DMO. Diferența dintre dieta și vitamina K1 suplimentară este că subiecții cu un aport alimentar ridicat de vitamina K1 ar putea să-l fi obținut din consumul multor legume cu frunze verzi - care în sine ar putea îmbunătăți sănătatea oaselor prin conținutul său de magneziu, calciu, potasiu și bicarbonat - îmbunătățind astfel alcalinitatea. Un fapt important de luat în considerare este că aporturile medii de vitamina K1 din dietă sunt de obicei prea scăzute (puțin sub 100 mcg în Statele Unite și Marea Britanie până la puțin peste 200 mcg în Olanda) pentru a satisface nevoia de osteocalcină complet carboxilantă (care se crede a fi în apropiere de 1000 mcg sau alte 2000 mcg din KD100) metabolismul osos. Statutul mediu de vitamina D în populația generală este deficitar, ceea ce ar afecta și mai mult sănătatea oaselor.77

Sinergia și necesitatea combinării vitaminelor K și D

Se știe că vitamina D îmbunătățește expresia Oc. S-a demonstrat, de asemenea, in vitro că forma activă a vitaminei D (1,25[OH] D3) sporește efectul vitaminei K2 asupra Oc.78 Vitamina K nu își poate realiza potențialul de a carboxila Oc dacă Oc nu este exprimat în mod adecvat în primul rând din cauza statutului scăzut de vitamina D.79

Niciunul dintre studiile care au folosit suplimente cu vitamina K1 sau K2 nu a optimizat starea vitaminei D (așa cum este evaluată prin plasma 25[OH]D3) cu expunerea la soare sau suplimentarea cu vitamina D. Cele mai multe studii au folosit doze insuficiente de vitamina D în intervalul de la 200 la 1000 UI, în timp ce unele au folosit un analog al unei forme active de vitamina D: 1-alfa-hidroxicolecalciferol (care are statut de medicament în Japonia). Multe laboratoare comerciale au crescut limita superioară a intervalului de referință pentru a include întregul „interval fiziologic normal". Limita superioară a noului interval de referință al plasma 25(OH)D3 corespunde acum indivizilor expuși în mod adecvat la soare (așa-numitul „nivel de salvator"), care aproape a dublat vechea limită superioară a intervalului de referință. Vechea limită a fost pur și simplu derivată dintr-o populație care nu a fost expusă în mod adecvat la soare.80

Studiile care au folosit doze puțin mai mari de vitamina D, cum ar fi 800 sau 1000 UI, au obținut unele dintre cele mai bune rezultate: (1) reducerea FR de aproximativ 50% (cu 5 mg Ki și 800 UI de D3)63 și (2) o creștere a DMO de 2,3% față de valoarea inițială și o creștere de 7,35% K-4M cu placebo, (cu 7,35% K-4M) 1454 mg de calciu și 1000 UI de vitamina D2. Ei au arătat că cu cât nivelurile inițiale ale 25(OH)D3 sunt mai mari, cu atât rata de creștere a DMO a fost mai mare în grupul de tratament. De asemenea, cu cât nivelurile inițiale ale 25(OH)D3 au fost mai mici, cu atât scăderea DMO a fost mai rapidă în grupul netratat.

Motivul pentru care acest studiu a folosit D2 a fost declarat de autori ca fiind lipsa de disponibilitate a vitaminei D3 în Japonia la acel moment (2005). Vitamina D2 în comparație cu vitamina D3 este similară, dar nu la fel de eficientă. De fapt, cercetătorii au crezut că, dacă ar fi folosit D3, rezultatele ar fi putut fi mai puternice, iar o lucrare publicată recent arată că vitamina D3 a fost cu 87% mai eficientă în creșterea nivelului sanguin de vitamina D și a dus, de asemenea, la o creștere de două până la trei ori a stocării vitaminei D în comparație cu D2.81.

Un studiu pe animale, publicat în 1994 și finanțat de compania farmaceutică care produce Glakay (K2[MiK-4]) 155, a demonstrat că suplimentarea cu vitamina K nu a avut niciun efect asupra densității osoase la grupul de șobolani cu deficit de vitamina D, dar a arătat o creștere a densității osoase în grupul suplimentat cu vitamina D, care a ajuns, de asemenea, cu niveluri plasmatice cu 50% mai mari de D325(OH). Cu toate acestea, niciun studiu nu a încercat să crească nivelurile plasmatice de 25(OH) D3 în mod adecvat și poate fi posibil din cauza faptului că dozele necesare pentru a realiza acest lucru, cum ar fi 2000 până la 5000 UI de vitamina D3 pe zi, sunt încă considerate peste UL (limita superioară tolerabilă) acceptată în mod obișnuit.

Doi autori ai studiului declară de fapt în lucrările lor că nu au proiectat studiile de vitamina K cu doze adăugate de vitamina D peste 400 UI, deoarece suplimentarea cu vitamina D3 la

un nivel de 800 UI a reușit să arate o reducere a fracturilor osoase de la sine și a confundat efectele vitaminei K. nutrienți la niveluri care apar într-o fiziologie umană naturală și optimă și în diete evolutive adecvate cu expunere suplimentară la soare.

Studii folosind doze suprafiziologice de vitamina K1

Câteva studii au testat ipoteza dacă creșterea aportului de vitamina K1 la 5 până la 10 mg (care este peste nivelul atins printr-o dietă evolutivă) poate avea efecte mai pronunțate asupra metabolismului osos. Aceste doze sunt în mod clar mult peste doza de 1 până la 2 mg necesară pentru activarea completă a Oc și, cel mai probabil, ar determina ca o cantitate semnificativă de vitamina Ki să fie convertită în K2 (MK-4) în diferite țesuturi, inclusiv os. Vitamina K2 (MK-4) rezultată ar fi de așteptat să reducă inflamația și activitatea osteoclastelor și să provoace apoptoza osteoclastelor, similar cu suplimentarea directă cu doze foarte mari de K2 (MK-4).

De ce să folosiți 45 mg K2 (MK-4) și există efecte secundare potențiale?

De asemenea, nu este clar de ce producătorii Glakay au ales doza terapeutică specială de 45 mg de K2 (MK-4) pe zi pentru majoritatea studiilor lor. Nu s-au observat până acum efecte secundare de la utilizarea vitaminei K2 (MK-4) sub denumirea de medicament farmaceutic Glakay, de când a fost introdusă în Japonia în 1995 sau în numeroasele studii care au folosit-o (inclusiv sondajul post-marketing pe 4000 de subiecți publicat în 2005). Cu toate acestea, este de imaginat că ar putea exista efecte secundare de la dozele suprafiziologice de K2 (MK-4) care nu au fost detectate până acum, deoarece ar necesita teste mai sofisticate decât cele efectuate în aceste studii și în anchetele populației. Iată câteva consecințe potențiale ale dozei mari de K2 (MK-4) pe baza conversiilor sale și a mecanismului de acțiune:

Stresul oxidativ, care poate fi intensificat din cauza metaboliților intermediari K3 ridicati formați din ingerarea K2 (MK-4).

Producția de coenzimă Q10 sau răspunsul imun pot fi diminuate deoarece K2 (MK-4) inhibă calea mevalonatului, similar cu ceea ce s-a observat cu statine, deoarece acestea reduc prin aceeași cale.

Efecte nefavorabile asupra osului pot apărea din reducerea excesivă a numărului de celule osteoclaste, deoarece aceasta poate determina o reducere excesivă a remodelării osoase. În acest sens, vitamina K2 (MK-4) acționează ca un bifosfonat (BP), așa că nu se poate exclude faptul că, pe termen lung, pot fi descoperite efecte secundare similare pentru vitamina K2 (MK-4), așa cum au fost și pentru BP. Cu toate acestea, spre deosebire de BP, K2 (MK-4) este probabil să aibă un efect mai pozitiv asupra osului, deoarece stimulează producția de 0c și activarea acestuia, îmbunătățind astfel procesul de formare a oaselor, mai degrabă decât să reducă doar activitatea de resorbție osoasă, așa cum fac BP.

O atenție deosebită trebuie acordată pacienților care urmează terapie cu statine, deoarece aceasta inhibă în mod evident HMG-CoA reductaza și reduce toți metaboliții din aval,

inclusiv cel în care K2 (MK-4) exercită o inhibare prin feedback asupra geranygeranil pirofosfat (după cum s-a discutat și la „Mecanismele de acțiune ale vitaminelor K1 și K2”).

Cum se compară K2 (MK-4) cu bifosfonații și are sens să le combine?

Un studiu japonez a arătat că combinarea suplimentelor cu K2 (MK-4) cu tratamentul BP a arătat un efect aditiv și sinergic, probabil datorită acțiunilor lor complementare, cum ar fi susținerea construcției osoase de către vitamina K și nu doar apoptoza osteoclastelor de către BP.83,84 Un alt studiu a arătat că vitamina K2 (MK-4) a îmbunătățit efectul FR decât BP50, dar a avut doar un efect mai redus în mod semnificativ decât BP50. în îmbunătățirea DMO. În general, BP par să aibă un efect mult mai puternic în creșterea DMO decât K2 (MK-4). Cu toate acestea, BP par să producă de fapt o creștere a anumitor tipuri de FR după utilizarea pe termen lung.85 De asemenea, așa cum sa discutat în capitolul 194, „Osteoporoza”, deși bifosfonații cresc DMO, astfel de oase sunt mai puțin remodelate și par a fi mai puțin elastice și mai fragile și, prin urmare, cu timpul, tind să devină mai vulnerabile la fracturi.

Care este potențialul K2 (MK-7) în sprijinirea sănătății osoase?

Cantitatea totală de vitamina K2 (amestec de diferite lungimi) într-o dietă occidentală (de la un eșantion de populație olandeză) (care poate conține brânză fermentată, lapte fermentat și carne procesată) este în medie de 29 mcg/zi (într-un interval de la 1 la 128), de la care K2 (MK-7) reprezintă o medie de 0,4 mc (în intervalul 0,2 mc) 136-3). Aportul de vitamina K2 este mult mai mare în dieta asiatică datorită conținutului său ridicat de legume fermentate și alimente fermentate pe bază de soia; variază de la 35 la 247 mcg/zi, din care K2 (MK-7) poate reprezenta 50 până la 100 mcg/zi la cei care consumă natto.

K2 (MK-7) este considerat un candidat pentru suplimente pentru îmbunătățirea sănătății oaselor, deoarece studiile au arătat o corelație pozitivă între nivelurile de aport de natto (un aliment fermentat de soia și orez) și diferiți markeri ai sănătății osoase, cum ar fi gradul de carboxilare a OC, BMD și FR. un efect semnificativ asupra oaselor la femeile aflate la menopauză care nu iau substituție hormonală. Alimentele din soia conțin, de asemenea, minerale și alți nutrienți.

Un studiu care a completat adolescenții cu 45 mcg de K2 (MK-7) a raportat o scădere a Oc subcarboxilat de la aproximativ 48% la 38%, arătând în mod clar că doza de 45 mcg de K2 (MK-7) nu a fost suficient de mare pentru a sprijini carboxilarea completă a Oc.87 se încadrează în intervalul normal al vitaminei K2 dietetice totale în Olanda. Cu toate acestea, K2 alimentar este un amestec de diferite forme de vitamina K2, dintre care K2 (MK-7) poate reprezenta doar un mic procent, în funcție de dietă (ridicată în Japonia; scăzută în Olanda și Statele Unite). S-a descoperit că acest nivel de 45 mcg dintr-un amestec de vitamina K2 dintr-o dietă olandeză se corelează cel mai bine cu calcificarea arterială redusă și riscul redus de cancer în studii epidemiologice anterioare (discutate la „Rolul în sănătatea cardiovasculară și intervențiile terapeutice pentru inversarea calcificării arteriale”). Există

un studiu în curs de desfășurare care utilizează 180 mcg de K2 (MK-7) care investighează efectul acestuia asupra sănătății oaselor și arteriale, rezultatele urmând ca în 201188.

Un studiu de 6 săptămâni a arătat că o doză de K2 (MK-7) — 147 mcg — a fost capabilă să carboxileze Oc într-o măsură mai mare decât o doză echimolară de vitamina Ki (100 mcg).89 Cu toate acestea, la sfârșitul acestui studiu, procentul de ucOc a fost de 23%, ceea ce este încă mai mare decât optim.

Singura concluzie care se poate trage din studiul de comparație cu vitamina Ki este că doza optimă de K2 (MK-7) pentru carboxilarea Oc este mai mică decât echivalentul molar al K1. Pot exista beneficii specifice utilizării unei cantități mici de K2 (MK-7) într-un regim de supliment împreună cu K1 și K2 (MK-4), deoarece se transformă lent în organism în K2 (MK-4). Acest lucru oferă un avantaj, deoarece K2 (MK-7) ar putea fi o sursă eliberată în timp de K2 (MK-4). În rezumat, vitamina K2 (MK-7) poate fi utilizată cel mai bine împreună cu alte forme de vitamina K în doze comparabile cu valorile tradiționale de consum japoneze de până la 165 mcg/zi.

Suport dentar

Starea vitaminei K poate fi esențială pentru sănătatea orală, deoarece susține activarea Oc și a osteodentinei, două proteine funcționale implicate în mineralizarea dinților și metabolismul osos dentar. În plus, glandele salivare au un conținut ridicat de vitamina K, ceea ce sugerează roluri suplimentare pentru aceasta în sănătatea orală.

Nevoi crescute de vitamina K în sprijinul osos pentru copii, adolescenți, persoane în vârstă, menopauză, andropauză, terapie cu corticosteroizi

Majoritatea studiilor intervenționale cu vitamina K s-au concentrat pe prevenirea sau inversarea pierderii osoase la femeile aflate în postmenopauză, dar maximizarea masei osoase maxime în timpul dezvoltării copilăriei este la fel de importantă. Toate populațiile (inclusiv adolescenții) studiate pentru nivelurile plasmatice de ucOc s-au dovedit a avea niveluri neoptimale, variind de la 7,5% până la 50%, ceea ce indică o deficiență subclinică larg răspândită de vitamina K.90 Deoarece aportul suboptimal al copiilor de verdeață cu frunze și ficat este puțin probabil să fie corectat cu ușurință la nivel maxim, deoarece oasele și vitamina K ar fi putut fi corectate cu ușurință la maximum9. ca dezvoltare cranio-facială adecvată. Vitamina K poate ajuta, de asemenea, să accelereze vindecarea oaselor și cartilajului, deoarece este, de asemenea, implicată în creșterea producției de colagen și glicozaminoglicani.35

Persoanele în vârstă pot avea o nevoie crescută de vitamina K1 pentru a avea activarea optimă (carboxilarea) a Oc.92. Aceasta poate fi asociată cu funcția enzimatică suboptimă legată de vârstă și/sau creșterea cortizolului și a inflamației generale. S-a demonstrat că corticosteroizii reduc expresia Oc, dar suplimentarea cu vitamina K2 (MK-4) la 45 mg a fost capabilă să compenseze parțial acest efect.

Aportul crescut de vitamina K, în special K2, poate fi util în special pentru femeile cu estrogen insuficient din cauza menopauzei, ovariectomiei93, anorexiei sau exercițiilor în exces. Când nivelurile de estrogen scad dramatic, se pare că provoacă următoarele modificări (1) activitate crescută a celulelor osteoclaste, (2) niveluri mai mari de ucOc (probabil datorită eficienței reduse de carboxilare necesară pentru carboxilarea Oc) și (3) niveluri crescute de cortizol.94

Vor putea femeile care nu pot sau nu vor lua TSH să își mențină masa osoasă și să reducă FR prin implementarea doar a unei abordări nutriționale intensive, precum și femeile cu TSH? Doar un studiu japonez a comparat pierderea osoasă în trei grupuri de femei aflate la menopauză cu cea a femeilor tratate cu placebo: grupul 1 a luat singur 45 mg de K2 (MK-4), grupul 2 a luat vitamina D sub formă de medicament (un analog al vitaminei active D3) singur, iar grupul 3 a luat amestec de estrogen ecvin conjugat (CEE) împreună cu 0,625 mg/zi (275 mg/zi).

După un an, grupurile au avut următoarele modificări ale DMO: +0,23% pentru grupul 1 (cu K2), -0,47% pentru grupul 2 (cu D3), +4% pentru grupul 3 (cu HRT) și -2,87 pentru placebo. Doar rezultatul pentru grupul 3 a fost semnificativ statistic în diferența față de placebo. Deci, rezultatele acestui studiu sugerează că vitamina K2 (MK-4) la 45 mg/zi poate preveni cel puțin pierderea osoasă tipică menopauzei. Dacă acești investigatori ar fi combinat tratamentul cu vitamina K cu vitamina D și minerale adecvate, rezultatele ar fi putut deveni semnificative, cu o creștere potențial mai mare a DMO. De asemenea, trebuie remarcat faptul că acest studiu a folosit HRT ecvină. Niciun studiu nu a analizat efectele tratamentului cu vitamina K2 în comparație cu – sau în mod ideal, în combinație cu – HRT bioidentică (BHRT), care din numeroase motive este superioară, mai sigură și mai eficientă decât HRT pe bază de ecvine. Combinarea vitaminei K2 și a tratamentului cu BHRT este probabil să producă rezultate mai bune, nu numai în ceea ce privește oasele, ci și efectele asupra sănătății generale.

Când vine vorba de compensarea efectelor deficienței de estrogen asupra pierderii osoase, pot fi necesare doze terapeutice de vitamina K2, spre deosebire de doar doze fiziologice de vitamine și K2, așa cum sugerează o serie de studii. Acest lucru se datorează faptului că pierderea de estrogen determină o reglare excesivă a exprimării și activității osteoclastelor, care se traduce printr-o resorbție osoasă crescută.

În mod similar, un studiu a arătat că pentru bărbații cu testosteron scăzut din cauza tratamentului cu leuprolidă, un tratament zilnic de 45 mg de vitamina K2 (MK-4) a fost capabil să reducă scăderea așteptată a DMO.42 Este de imaginat că același tratament poate fi util și pentru alte stări scăzute de testosteron.

Intervenții complementare importante care trebuie implementate împreună cu suplimentele cu vitamina K

Aportul adecvat de vitamina K din alimente și/sau suplimente sau suplimente terapeutice în doze mari poate obține cele mai bune rezultate dacă este coordonat cu următorii pași:

Starea corectă de vitamina D scăzută80

Corectează starea scăzută a vitaminei A, precum și prevenirea hipervitaminozei A, care s-a dovedit că provoacă o creștere excesivă a turnover-ului osos și că reduce calitatea osoasă95

Asigurați un aport adecvat de minerale bine absorbite (Ca, Mg, Zn, bor) și vitamina B696

Inițiați un echilibru optim de omega-3/omega-6 (limitați acidul arahidonic) pentru a preveni formarea excesivă de PGE2)97

Asigurați un echilibru acid/alcalin adecvat (eventual prin monitorizarea ph-ului urinei) prin echilibrul alimentar și aportul optim de minerale și potasiu98

Stresați scheletul cu tipul potrivit de exercițiu de susținere a greutății

Asigurați niveluri adecvate de hormoni anabolizanți (estrogen, testosteron, DHEA, hormon de creștere)99

Corectați hormonii catabolici excesivi (cortizol, tiroida)

Rol în sănătatea cardiovasculară și intervenții terapeutice pentru inversarea calcificării arteriale

Vitamina K influențează multe aspecte ale fiziologiei cardiovasculare: coagularea sângelui, calcificarea țesuturilor critice pentru funcția cardiovasculară, hipertensiunea arterială, inflamația și stresul oxidativ.

Efectul vitaminei K în prevenirea, întârzierea sau inversarea calcificării în sistemul cardiovascular

Vitamina K este un cofactor important necesar procesului fiziologic de inhibare a calcificării inadecvate a țesuturilor moi care nu sunt în mod normal calcificate, cum ar fi pereții vaselor arteriale/venoase, valvele cardiace, pielea (fibre de elastină), cartilajul (altul decât mineralizarea normală legată de creștere) și rinichii. GAS-6, care le sporește capacitatea de a lega ionii de calciu și de a preveni depunerea lor necorespunzătoare în țesuturi.

Oc este o altă proteină a vitaminei K implicată în calcificare, dar are efectul opus MGP; promovează retenția de calciu în țesuturi. Expresia Oc în pereții vaselor de sânge este considerată o manifestare patologică a unora dintre celulele musculare netede vasculare (VSMC) care se transformă în celule osoase sau „asemănătoare cartilajului”. Cu toate acestea, expresia Oc în celulele osoase este considerată în mod evident de dorit.101

MGP-urile se găsesc adesea în interiorul peretelui arterial (chiar acolo unde are loc calcificarea) și au fost identificați ca jucători importanți în prevenirea depunerilor de calciu în acele țesuturi.102 MGP-urile se găsesc și în țesuturi precum pielea, rinichii și cartilajele. MGP, care conține cinci reziduuri GLA, trebuie să fie complet carboxilat și, de asemenea, fosforilat pentru a avea activitate maximă. Fracția de MGP subcarboxilată (ucMGP) care circulă în plasmă a fost evaluată ca un marker al calcificării arteriale sau a altor tipuri.

Calcificarea care apare în țesuturile sistemului cardiovascular poate fi grupată în diferite tipuri, în funcție de potențiala etiologie și tratament. Cu toate acestea, starea vitaminei K și intervențiile cu vitamina K pot afecta fiecare tip de calcificare în mod diferit.

Calcificarea intimă. Acest tip de calcificare apare în placa aterosclerotică, adiacentă intimei și este întotdeauna asociat cu boala aterosclerotică. Intervențiile care abordează factorii de risc cardiovascular pot ajuta la prevenirea sau reducerea ratei de formare a plăcii intimale și a calcifierii. Statinele au arătat un oarecare potențial în întârzierea calcificării intimale și/sau mediale, dar nu și în inversarea calcificărilor existente.103

Un studiu pe animale a arătat că o doză foarte mare de vitamina K2 (MK-4) (1 sau 10 mg/kg) „a suprimat progresia plăcii arteriale, îngroșarea intimală, ateroscleroza pulmonară, a redus colesterolul total și peroxidarea lipidelor și nu a promovat tendințele de coagulare”. interval fiziologic. Cu toate acestea, este posibil ca unele beneficii să fie observate la doze mult mai mici, dar studiile corespunzătoare pe oameni nu au fost încă efectuate.

Studiile in vitro au arătat că toate formele de vitamina K2 pot reduce inflamația (PGE2). Sa constatat că aportul de vitamina K1 se corelează invers cu CRP,105 și s-a demonstrat că vitaminele K1 și K2 (MK-4) acționează ca antioxidanți.

Calcificarea medială (sau arterioscleroza lui Monckeberg). Acest tip de calcificare are loc în stratul medial al peretelui arterial din jurul fibrelor de elastină și în VSMC transformate, precum și în valvele inimii și pereții venelor. Spre deosebire de calcificarea intimală, acest tip de calcificare nu este asociat cu boli cardiovasculare. Pare atât de comun încât un studiu a constatat că este prezent la 95% dintre bărbați și femei la autopsie.106 Se pare că progresează lent odată cu îmbătrânirea și poate fi o componentă importantă a creșterii asociate cu vârsta a calcificării arterei coronare (CAC). Un studiu uman107 a arătat un potențial clar ca suplimentarea cu vitamina K să încetinească progresia CAC.

Deficitul de vitamina K face ca MGP să fie inadecvat carboxilat și, prin urmare, incomplet funcțional. Acest lucru poate duce la următoarele fenomene:

Depunerea de calciu în jurul fibrelor de elastină din interiorul peretelui arterial, ceea ce le face să își piardă elasticitatea. Acest lucru, la rândul său, va duce la o complianță arterială redusă și un risc crescut de hipertensiune arterială esențială. Aceleași fenomene apar și pentru fibrele de elastină ale pielii, care poate fi unul dintre motivele pentru care elasticitatea pielii scade odată cu îmbătrânirea.

Unele celule musculare ale stratului medial din peretele arterial se schimbă fenotipic în celule de țesut „asemănătoare cu oase”, care seamănă cu celulele măduvei osoase sau ale cartilajului. Aceste celule exprimă osteocalcina şi încep să reţină calciul.108

Depunerea de calciu în pereții și valvele venelor, care poate duce la vene varicoase și circulația de întoarcere afectată la inimă.

Calcifilaxia vasculară. Acest tip de calcificare este asociat cu boli de rinichi și alți factori, dintre care deficitul de vitamina K poate fi un mediator important.

Suplimentarea cu 1 mg de vitamina K1 a fost suficientă pentru a preveni o creștere tipică de 3 ani a rigidității arteriale și a presiunii pulsului observată în grupurile care ingerează niveluri „normale" de vitamine K1 și K2 din dietă.

Terapia anticoagulantă induce o stare extremă de deficiență de vitamina K, iar studiile au arătat că poate crește de două ori până la opt ori calcificarea arterială, precum și presiunea pulsului aortic și calcificarea valvei cardiace.109 Din păcate, pentru pacienții care urmează această terapie, orice aport suplimentar de vitamina D și calciu poate intensifica efectele de calcificare cauzate de anticoagulant.

Vitamina A și suplimentele tiroidiene sunt ambele modulatori ai expresiei MGP. S-a demonstrat că excesul de vitamina A crește riscul de calcificare arterială, care poate fi legat de faptul că reglează în jos expresia MGP. În mod similar, hormonul tiroidian T3 este esențial în susținerea expresiei adecvate a MGP și s-a demonstrat că expresia MGP este redusă în hipotiroidism. De exemplu, o reducere de 68% a expresiei MGP a fost asociată cu o creștere de 33% a conținutului de calciu.110 Deficiența de estrogen reduce eficiența carboxilării. Vitamina B6 și manganul sunt cofactori ai reacției de carboxilare, în timp ce excesul de vitamina E (în special alfa-tocoferol) s-a dovedit că interferează cu reciclarea vitaminei K (similar cu warfarina), reducând astfel capacitatea acesteia de a carboxila VKD.111 Alte interacțiuni cu vitaminele E și K sunt discutate în „Interacțiuni cu vitamina K".

Care este potențialul de a preveni sau de a inversa calcificarea arterială cu suplimente de vitamina K la oameni?

Un studiu uman a testat dacă suplimentarea cu 500 mcg de vitamina K1 timp de 3 ani ar putea încetini progresia „normală" legată de vârstă în CAC (calcificarea arterei coronare).107 Scorurile CAC sunt de obicei o reflectare a combinației dintre calcificarea intimală și medială. Suplimentarea cu 500 mcg de vitamina Ki a redus progresia CAC cu doar 6%. Aceasta este o mică reducere și nu este surprinzătoare, deoarece doza de vitamina K1 utilizată nu a fost probabil suficient de mare pentru a sprijini carboxilarea adecvată a proteinelor MGP, care sunt implicate în respingerea depunerilor de calciu. Poate că în plus față de dozele mai mari, suplimentarea cu vitamina K2 ar fi putut completa reducerea CAC prin afectarea multor procese care contribuie la calcificarea intimală și medială, așa cum sa explicat mai devreme.

Unul dintre cele mai interesante efecte extrahepatice recent descoperite ale vitaminei K este potențialul său de a inversa de fapt calcificarea arterială deja stabilită a stratului medial din peretele arterial. Acest potențial a fost demonstrat într-un studiu pe șobolani din 2007 și încă nu a fost reprodus la om.109 În prima parte a studiului, șobolanii au fost într-un protocol conceput pentru a-i determina să dezvolte calcificarea arterială prin tratament cu warfarină, care provoacă o stare de deficit sever de vitamina K. În a doua parte a studiului,

ipoteza testată a fost dacă o doză mică sau o doză mare de vitamina Ki sau K2 (MK-4) (100 mcg sau 2 mg/zi) ar putea inversa această calcifiere.

Warfarina a fost întreruptă când a fost atins nivelul dorit de calcificare. Suplimentarea cu vitamina K1 sau K2 (MK-4) a fost administrată imediat după oprirea tratamentului cu warfarină. Ambele tratamente de 6 săptămâni cu 2 mg/zi de vitamina K1 și 2 mg/zi de vitamina K2 (MK-4) au reușit să reducă acumularea de calcifiere inițială cu 35%. Doza mai mică de 100 mcg/zi de Ki sau K2 nu a obținut același lucru; de fapt, calcificarea arterială a progresat în ciuda faptului că warfarina fusese întreruptă. Vitaminele K1 și K2 (MK-4) au fost la fel de eficiente.

Inversarea calcificării observată în acest studiu este impresionantă, dar întrebarea este dacă putem traduce doza eficientă pentru animale într-o doză echivalentă pentru un om tipic de 70 kg. Doza echivalentă la om ar fi de 490 mg/zi, ceea ce se află într-un interval foarte suprafiziologic.

Singurele alte studii care au studiat doze foarte suprafiziologice au folosit aproximativ 45 până la 90 mg/zi de K2 (MK-4) la oameni pentru a inversa osteoporoza sau a reduce dezvoltarea cancerului hepatic; în timp ce un studiu cu sportivi suplimentați cu 10 mg de K1.31,42 Din păcate, studiul la șobolan discutat anterior nu a testat nicio doză intermediară între 2 mg și 100 mcg/zi per șobolan pentru a vedea dacă inversarea calcificării arteriale ar putea fi realizată la o doză între acestea.

Unii cercetători propun că, pentru a obține inhibarea calcificării și potențial inversare, nivelul vitaminei K ar trebui să fie suficient de ridicat pentru a obține un grad foarte ridicat de carboxilare a MGP. Cu toate acestea, niciun studiu nu a fost conceput pentru a găsi doza optimă de vitamina K1 sau K2, singură sau în combinație, care ar fi capabilă să carboxileze complet MGP.

O doză de 1000 până la 2000 mcg/zi de vitamina K1, care este de obicei capabilă să carboxileze osteocalcina aproape de 100%, poate, de asemenea, să carboxileze MGP-urile într-o mare măsură. Vitamina K2 este necesară pentru pacienții care nu convertesc în mod adecvat vitamina K1 în K2.

Conversia vitaminei Ki în K2 pare crucială pentru ca vitamina K să-și exercite rolul în prevenirea calcificării. Acest lucru a fost demonstrat de un studiu care a dat warfarină plus fie Ki (WK1) fie K2 (WK2) la șobolani, știind că warfarina blochează conversia Ki în K2.112 Dozele de vitamina Ki și K2 au fost dietă de 1,5 mg/g, concepute pentru a fi suficient de mari pentru a compensa efectul de calcificare arterială al warfarinei la o dietă de 3 mg/g. Vitamina K2 a prevenit calcificarea în grupul WK2, în timp ce o doză egală de K1 nu a făcut-o. Acest studiu nu a fost conceput pentru a explora posibilele beneficii ale administrării vitaminei K împreună cu warfarină, deoarece doza utilizată a anulat orice efect anticoagulant al warfarinei, dar a demonstrat că vitamina K1 trebuie convertită în vitamina K2 pentru a preveni calcificarea arterială.

Câteva studii epidemiologice au analizat corelația dintre aportul de vitamina K1 sau vitamina K2 și riscul de calcifiere cardiovasculară (CC), boli coronariene (CHD) și mortalitate cu toate riscurile (ARM).113 În special, trei dintre studii au fost efectuate la populații olandeze și toate au găsit corelații puternice între aportul de vitamina K2 și scăderea cantităților de vitamina K2 și CHD cu cât mai mult, cât și A20%, CHD. 32% până la 41% și, respectiv, 19%, în timp ce nu a fost găsită nicio corelație între aportul de K1 și aceiași factori de risc. Un studiu a constatat, de asemenea, o reducere a CHD de 9% pentru fiecare creștere cu 10 mcg a aportului total de vitamina K2, variind de la 17 la 42 mcg (varietate mixtă de forme).114

Astfel, pentru un aport de 42 mcg (limitul superior al conținutului mediu al dietei), reducerea riscului ar fi în jur de 38%. S-ar putea extrapola că, pentru un aport de vitamina K2 (varietate mixtă de forme) mai mare de 42 mcg, reducerea riscului de CHD poate fi mult mai mare de 38% și apoi se poate ridica. La prima vedere, lipsa corelației găsite între aportul de vitamina K1 și reducerea riscului de BCV este surprinzătoare, deoarece aportul mediu de vitamina Ki în studiu a fost în intervalul de 211 până la 250 mcg, care este de 7 până la 8 ori mai mare decât aportul de vitamina K2 la o medie de aproximativ 30 mcg. Cu toate acestea, dacă luăm în considerare ratele de absorbție tipice pentru fiecare tip de vitamina K, putem estima că cantitatea medie de vitamina K1 absorbită a fost de 5% până la 15% din 230,5 mcg, aproximativ 11,5 până la 34,6 mcg, în timp ce cantitatea medie de vitamina K2 absorbită a fost probabil aproape de 100% din 30 până la 48 mcg. Astfel, în realitate, cantitatea medie de K2 din dietă absorbită a fost potențial de 1 până la 3,5 ori mai mare decât cea a vitaminei Ki în această populație.

Desigur, corelația găsită între aportul de vitamina K2 (din diferite tipuri de K2) și reducerea riscurilor CC, CHD și ARM poate să nu fi fost în întregime datorată vitaminei K2, ci altor modele și factori alimentari asociați.115

Pentru a pune lucrurile în perspectivă, din moment ce contribuția K2 (MK-7) în dieta tipică olandeză (ca eșantion de dietă mixtă) s-a dovedit a fi foarte mică (la aproximativ 0,4 mcg într-un amestec total de K2 de o medie de 29,1 mcg), rezultatul suplimentării cu doze mult mai mari de vitamina K2 (MK-7), cum ar fi 180 mcg, poate fi foarte diferit de 1720 mcg. că dintr-un model alimentar normal al unui amestec de forme de vitamina K2 deoarece acestea tind să aibă căi metabolice diferite.

Dietele japoneze sunt singurele care furnizează cantități semnificative de K2 (MK-7) la aproximativ 50 până la 100 mcg (de exemplu, o porție de natto [40g] furnizează 350 mcg de K2 (MK-7). S-a demonstrat că K2 (MK-7) se transformă în întregime în MK-4 în MK-4 foarte lent (cu toate acestea, dacă dozele devin excesiv de mari, dozele devin foarte lent). saturată și se acumulează în organism ca K2 (MK-7).

K2 (MK-4) pare o alegere bună pentru suplimentare, mai ales la doze mai mari, deoarece K2 (MK-4) este forma preferată de vitamina K2 stocată în organism și forma în care este transformat K1. Contribuția K2 (MK-4) în dieta tipică olandeză a fost de numai 7 mcg dintr-o medie de aproximativ 29 mcg/zi, dar probabil ar fi fost mai mare dacă produsele de

origine animală ar fi fost derivate din carne hrănită cu iarbă. Suplimentarea cu K2 (MK-7) poate prezenta avantaje față de K2 (MK-4), deoarece poate acționa ca o sursă de K2-MK-4 eliberată în timp, datorită faptului că este metabolizată lent la K2 (MK-4) în medie în 3 zile. S-ar părea că combinația acestor două forme de vitamina K2 poate fi cel mai asemănătoare cu apariția dietei a vitaminei K2 și are șansa de a avea un efect pozitiv asupra CC, CHD și ARM. Având în vedere datele disponibile până în prezent, putem emite ipoteza că menținerea unui nivel ridicat de vitamina K pe tot parcursul vieții poate preveni sau întârzia parțial sau complet creșterile legate de vârstă ale calcificării și rigidității arteriale mediale. De fapt, termenul de calcificare legată de vârstă poate fi înlocuit cu calcificare legată de deficitul de vitamina K și tratat ca o afecțiune reversibilă. De asemenea, poate fi posibil să se inverseze calcificarea arterială legată de vitamina K cu doze mari de suplimente de vitamina K1 și K2, dar acest lucru nu a fost încă documentat.

Există beneficii din adăugarea vitaminei K1 sau K2 la tratamentele anticoagulante, cum ar fi warfarina?

Ori de câte ori pacienții urmează un tratament anticoagulant, li se spune să reducă la minimum și să păstreze la niveluri constante alimentele care conțin vitamina K, cum ar fi legumele cu frunze verzi. Majoritatea pacienților ajung să nu mănânce suficiente legume de teamă să nu contracareze terapia anticoagulante. Acest lucru este regretabil, deoarece le-ar lipsi, evident, beneficii importante. Unele studii au propus și demonstrat că suplimentarea cu o doză mică de vitamina K1 în intervalul 100 până la 500 mcg în timpul terapiei anticoagulante ar ajuta la minimizarea nevoii de ajustare a dozei de anticoagulant ca răspuns la variațiile dietetice ale vitaminei K116,117. în special în țesuturile extrahepatice.

Această strategie ar putea fi implementată cu vitamina K2 în loc de vitamina K1, deși niciun studiu nu a explorat încă acest lucru. Avantajele utilizării vitaminei K2 ar fi următoarele: (1) ar ocoli blocul warfarinei în conversia vitaminei K1 în K2 și (2) o parte din vitamina K2 ingerată ar ocoli ficatul pentru a ajunge la țesuturile extrahepatice, cum ar fi arterele (K2[MK-4], mai mult decât K2[MK-7]), unde efectele anticoagulante ale vitaminei K2 pot compensa parțial efectele anticoagulante ale vitaminei K2. calcificări (în artere, vene și valve cardiace).

Un studiu a arătat că raportul internațional normalizat (INR) a fost scăzut de la 2 la 1,5 atunci când o doză de 130 mcg (200 nmol)/zi de K2 (MK-7) sau 315 mcg (700 nmol) de vitamina K1 a fost administrată împreună cu acenocumarol. Acest lucru arată că vitamina K2 (MK-7) este de aproximativ trei ori mai puternică la nivel molar în contracararea efectului de subțiere a sângelui al anticoagulantelor care blochează reciclarea vitaminei K.89

Dozele terapeutice de vitamina K vor crește excesiv coagularea și tromboza?

După cum se discută în detaliu mai târziu, K2 (MK-4) la doze de 45 mg sau mai mici sau vitamina K1 la aproximativ 1 mg pot să nu crească coagularea și tromboza dincolo de corectarea deficiențelor de vitamina K, în timp ce pot optimiza, de asemenea, factorii de

coagulare dependenți de vitamina K C, S și Z. coagularea la doze mari, deși se știe că este de obicei transformată lent în K2 (MK-4).

Efectele asupra cancerului ale vitaminelor Kn K2 și K3

Studiile epidemiologice, intervenționale și in vitro oferă dovezi că vitamina K joacă un rol în reducerea incidenței și progresiei cancerului. Cele trei forme diferite de vitamina K par să manifeste fiecare activități distincte in vitro împotriva celulelor canceroase. S-a descoperit că vitamina K3 are cea mai mare activitate anticanceroasă prin mecanisme multiple, urmată de vitamina K2, în timp ce vitamina K1 a avut cel mai slab efect. S-a demonstrat in vitro și in vivo că vitamina K3 induce stresul oxidativ, generează peroxid de hidrogen și epuizează glutationul, spre deosebire de vitaminele K1 și K2. De fapt, unele studii au arătat o activitate antioxidantă pentru acestea din urmă.118

Cel mai probabil, corpul uman obține o cantitate semnificativă de vitamina K3 din scindarea lanțurilor laterale ale vitaminei K1 sau K2, mai ales atunci când acești agenți sunt ingerați în doze suprafiziologice. Un studiu a constatat că excreția urinară a vitaminei K3 a fost semnificativă la 2 până la 3 ore după ingestia vitaminei K1, dar vitamina K3 în plasmă nu a fost măsurată. Se crede că acest lucru se întâmplă în celulele intestinale și în alte țesuturi extrahepatice, posibil și în ficat. Orice efect al vitaminei K1 pe cale orală asupra cancerului ar putea fi atribuit acțiunilor sale directe și, de asemenea, conversiei sale parțiale în K3 și K2. În mod similar, orice efect asupra cancerului de la vitamina K2 orală ar putea fi atribuit acțiunilor sale directe și, de asemenea, conversiei sale parțiale în K3.

Vitamina K3 este citotoxică pentru celulele canceroase prin efecte oxidative și prin diferite alte mecanisme de acțiune. Studiile in vitro cu vitamina K3 au arătat un efect inhibitor împotriva cancerului de sân, endometrial, urologic și de prostată, precum și a leucemiei și a carcinomului cu celule scuamoase.2 Din păcate, K3 este toxic și pentru celulele normale, în special pentru celulele roșii din sânge, motiv pentru care nu mai este folosit ca provitamina la om. Acest profil ar califica cel mai probabil vitamina K3 ca agent chimioterapeutic, dar din moment ce nu este o moleculă brevetabilă, nu există suficiente studii pentru a realiza evaluarea FDA. În prezent, vitamina K3 poate fi utilizată numai în scopuri de cercetare la om; la animale, este folosit ca precursor al vitaminei K2.

Multe studii au observat un beneficiu sinergic din combinarea vitaminei K3 cu vitamina C (în formele intravenoase și orale) pentru reducerea creșterii antigenului specific prostatic la pacienții cu cancer de prostată119 și, de asemenea, cu tot acidul trans-retionoic (ATRA) pentru tratamentul leucemiei2.

Vitamina K3 orală și intravenoasă a fost utilizată în studii pentru tratamentul diferitelor tipuri de cancer (leucemie, plămâni, prostată și vezică urinară) cu și fără chimioterapie; un astfel de tratament a avut ca rezultat o supraviețuire îmbunătățită și reducerea creșterii cancerului, dar nu vindecări complete.2

Un studiu epidemiologic al unei populații olandeze a constatat un risc redus de incidență generală a cancerului și de mortalitate cu 14% și, respectiv, 28% pentru chintilele

superioare ale aportului de vitamina K2, în timp ce nu a fost găsită nicio corelație cu aportul de vitamina Kp121. Reducerea riscului a fost cea mai pronunțată pentru cancerul pulmonar și de prostată. Aceste rezultate sunt uimitor de similare cu corelațiile găsite pentru aportul de vitamina K2 și riscul redus de calcifiere cardiovasculară în studiile epidemiologice olandeze. Având în vedere că aportul mediu de vitamina K2 în populația studiată este în intervalul de la 26 mcg (prima chintilă) la 42 mcg (a patra chintilă), rezultatele sunt surprinzătoare și justifică studii intervenționale viitoare cu doze de vitamina K2 (MK-4) în acest interval și mai sus.

Vitamina si Cancerul

Foarte puține studii au investigat efectele suplimentelor orale cu vitamina K1 asupra cancerului, dar cele care au fost făcute includ următoarele:

Suplimentarea orală cu 5 mg de K1 timp de 4 ani, împreună cu 800 UI de vitamina D3 și 1500 mg de calciu, rezultând o reducere de aproximativ 75% a tuturor tipurilor de cancer la femeile aflate în postmenopauză. Acesta a fost un studiu controlat randomizat conceput pentru a observa efectul vitaminei K1 plus vitamina D și calciu asupra densității osoase; constatările de cancer au fost întâmplătoare.63

Un număr de studii de fază I/fază II au investigat efectul suplimentării orale cu 40 mg (20 mg de două ori pe zi) de K1 la pacienții cu carcinom hepatocelular. Toate studiile au descoperit rate de supraviețuire îmbunătățite, stabilizarea temporară a bolii și creșterea și invazia tumorii reduse.2

Un studiu recent a folosit atât o doză orală de 40 mg/zi de vitamina K1 într-un grup, cât și doze intravenoase incrementale de vitamina K1 (de la 40 mg la 1000 mg) la grupuri mici de pacienți cu carcinom hepatocelular nerezecabil și metastaze la distanță. Toate dozele, orale și intravenoase, au fost tolerate fără toxicitate. Un mic procent de pacienți, 3 din grupul de 23 care au primit vitamina K1 pe cale orală și 3 din grupul de 27 care au primit vitamina K1 intravenoasă au avut o contracție tumorală, în timp ce 16 din fiecare grup au avut stabilizare tumorală (conform tomografiei computerizate). De asemenea, 3 și, respectiv, 6 pacienți din grupul oral și, respectiv, intravenos, au avut o reducere a markerului tumoral alfa fetoprotein (AFP).122 Testarea in vitro a celulelor tumorale extrase de la subiecții din acest studiu a arătat că vitamina K1 a indus o inhibare a creșterii celulare prin „fosforilarea JNK și c-Jun și mediată de apoptoză". Chiar dacă autorii cunoșteau dovezile privind eficacitatea vitaminei K2 (MK-4) în acest tip de cancer, ei au declarat că au ales vitamina K1 în schimb pentru că „este singura formă de vitamina K disponibilă clinic în SUA".

Vitamina K2 și cancerul

Studiile in vitro au identificat o activitate anticanceroasă a vitaminei K2 împotriva liniilor celulare de ficat, colon, leucemie, plămân, stomac, limfocite, osteosarcom, epidermoid, gliom, hepatom și cancer de sân. Unele dintre mecanismele anticancer care au fost identificate pentru vitamina K2 sunt inducerea apoptozei, oprirea ciclului celular (la tranziția G1/S), diferențierea celulară, reducerea proliferării celulare și angiogeneza

(datorită inhibării COX2), inhibarea semnalizării creșterii tumorii și activarea genelor PXR. Multe dintre aceste acțiuni nu sunt împărtășite de vitamina K1, ceea ce poate fi din cauza lanțului lateral specific vitaminei K2S, molecula geranilgeranil.

Intervențiile cu doze orale de 20 până la 135 mg (dar cel mai frecvent cu 15 mg de trei ori pe zi) de K2 (MK-4) au condus la rate de supraviețuire îmbunătățite pentru carcinomul hepatocelular, cu o progresie mai lentă și rate reduse de recurență (mai ales atunci când pacienții au fost infectați cu virusul hepatitei C).123 inhibitorul enzimatic (ACE) a scăzut recurența carcinomului hepatocelular.

Deoarece niciunul dintre studiile care au folosit doze mari de vitamina K1 sau K2 nu a investigat doze mai mici de vitamina K, cum ar fi 1 mg sau orice doză între 1 și 40 mg de K1 sau 1 și 45 mg de K2 (MK-4), doza minimă care ar avea același efect nu este clară și, cel mai important, nu se știe în ce moment nu se mai poate obține un beneficiu crescut prin creșterea dozei.

Unele răspunsuri promițătoare au fost obținute din utilizarea dozelor mari de K2 (MK-4) (45 mg) pentru pacienții cu leucemie sau sindrom mielodisplazic (MDS), cu o ameliorare a anemiei și trombocitopeniei și uneori a remisie completă.124 Efectul a fost și mai pronunțat pentru grupul căruia i sa administrat și vitamina D3.

Starea vitaminei K, măsurată prin procentul de osteocalcină necaboxilată din ser, s-a dovedit a se corela cu cancerul de prostată în stadiu avansat și de grad înalt.125 După cum sa discutat mai târziu, acest biomarker al statusului vitaminei K poate fi considerat un marker nu numai pentru sănătatea oaselor, ci și pentru predicția riscului pentru alte afecțiuni în care vitamina K joacă un rol important.

În utilizarea suplimentelor cu vitamina K pentru sănătatea generală și pentru terapia cancerului, este important să rețineți că, în stadiile avansate ale anumitor tipuri de cancer, tromboza este activată anormal. Acest lucru este mediat prin mecanisme neclare care pot fi unice pentru strategia fiecărui cancer de a promova supraviețuirea și metastaza acestuia. Reglarea în creștere a factorilor de coagulare și a altor VKD, așa cum sa menționat, poate avea un rol important în acest proces patologic. McCann și colab. subliniază că, în unele cazuri specifice de cancer, sa demonstrat că tratamentul cu warfarină îmbunătățește ratele de supraviețuire.29

În utilizarea vitaminei K pentru reducerea riscului de cancer sau tratament, pacientul trebuie evaluat mai întâi pentru starea de coagulare/tromboză, pentru a se asigura că el sau ea nu se află într-o stare în care procesul de cancer reglează în sus această stare.

În plus, pentru efecte terapeutice, forma vitaminei K2 (MK-4) poate fi o alegere mai bună decât vitamina K1 în implementarea unei terapii cu doze suprafiziologice. Doza din apropierea de 45 mg are un record bun de siguranță și cele mai multe dovezi pentru eficacitate. S-a constatat că dozele mari de vitamina K2 (MK-4) nu cresc coagularea sau agregarea trombocitelor, reducând în același timp tendințele trombotice. Dimpotrivă, s-a demonstrat că vitamina K1 crește tendințele trombotice la doze foarte mari. Acest lucru și

faptul că eficacitatea generală a vitaminei K1 împotriva cancerului este mai slabă în comparație cu K2 (MK-4) fac din vitamina K2 (MK-4) candidatul general mai bun pentru doze terapeutice în tratamentul și prevenirea cancerului la pacienții cu risc ridicat.

Efecte asupra diferitelor alte afecțiuni: insulina, pietrele la rinichi, elasticitatea pielii, fibroza chistică, protecția creierului, hemoragie, sănătatea articulațiilor și inflamația după terapia cu laser

Optimizarea statusului vitaminei K cu dietă și/sau suplimente, precum și dozele terapeutice ale acestor doi vitameri, pot avea multe beneficii suplimentare față de cele discutate anterior. Aceste efecte suplimentare pot fi deduse din prezența VKD în multe țesuturi, chiar dacă toate rolurile lor nu au fost identificate cu precizie. În plus, observarea stărilor de deficit de vitamina K sau inducerea acestora în experimente de laborator pentru diferite țesuturi a oferit multe indicii asupra potențialului vitaminei K de a atenua diferite procese patologice.

Vitamina K are un rol complex în procesele de coagulare susținând atât căile de coagulare, cât și de anticoagulare/echilibrare. Deficiența acestuia poate duce la creșterea riscului de hemoragie în diferite afecțiuni: menstruație excesivă, sângerare a gingiilor sau nazale și risc crescut de hemoragie la copiii născuți și alăptați de mame care au deficit de vitamina K.61,126.

Deficitul de vitamina K poate avea multe alte consecințe:

Maturarea necorespunzătoare a cartilajului din cauza mineralizării excesive a plăcii de creștere127

Degenerescenta accelerata legata de varsta a discurilor intervertebrale (cresterea raportului cartilaj calcificat/necalcificat)128

Reducerea sintezei de glucozamină și glicozaminoglicani, care afectează sănătatea multor țesuturi din organism: cartilajele articulare, tendoanele, ligamentele, stratul dermic al pielii, căptușeala tractului gastrointestinal, precum și pereții vaselor de sânge și venelor35

Sănătatea, elasticitatea și aspectul general al pielii suboptime din cauza următoarelor consecințe ale deficienței de vitamina K:

Creșterea colagenului din piele.

Risc de calcificare a fibrelor de elastina, care sunt un factor determinant major al elasticitatii pielii.

Subțierea stratului de substanță fundamentală a pielii. MGP-urile se găsesc în derm și controlează expresia colagenului, precum și biosinteza glicozaminoglicanilor (colagenul și glicozaminoglicanii sunt ambele componente ale structurii de susținere a dermului).

Secreția de insulină afectată și rezistența crescută la insulină129

Risc crescut de formare a pietrelor la rinichi130

În studiile efectuate pe animale (șobolani), s-a demonstrat că deficitul de vitamina K provoacă o producție suboptimă de energie, o reducere cu 10% a creatinkinazei musculare și o reducere cu 20% a fosfatazei alcaline a mucoasei intestinale, care se poate datora modificărilor structurale mitocondriale131.

Protecție antioxidantă inadecvată a creierului

Severitatea crescută a fibrozei chistice. Suplimentare cu

1 mg de vitamina Ki sa dovedit a fi util în compensarea defectelor de carboxilare care sunt caracteristice fibrozei chistice132

Scăderea producției de testosteron133

Alte beneficii observate: Sa demonstrat că aplicarea topică a vitaminei Ki reduce roșeața (inflamația) indusă de tratamentul cu laser.134 După cum este descris, s-ar părea că o cremă topică care conține vitamina K ar putea influența pozitiv fiziologia pielii.

P INTERACȚIUNI CU ALTE VITAMINE

Interacțiuni cu vitaminele E, A și D

Aceste interacțiuni și efecte sinergice ale vitaminei K cu vitamina D și vitamina A au fost discutate anterior cu privire la influența lor asupra expresiei VKD: osteocalcina și MGP.

Vitamina E poate interfera cu metabolismul vitaminei K

Când este administrat în doze foarte mari

Suplimentarea cu doze mari de vitamina E, cum ar fi 800 până la 1200 UI de alfa-tocoferol, s-a dovedit că afectează coagularea sângelui prin interferarea cu carboxilarea dependentă de vitamina K a

Produse genetice xenobiotice

—► Faza I: oxidare

CYP-3A

Alte CYP-uri

—► Faza II: conjugare

UGT-uri

Sulfotransferaze

—► Faza III: transport

MDR1

MRP2 (ABCC2)

FIGURA 136-4 Activarea receptorului xenobiotic de către vitamina E sau vitamina K. (De la Traber MG, Frei B, Beckman JS. Vitamina E revizuită: datele noi validează beneficiile pentru prevenirea bolilor cronice? Curr Opin Lipidol. 2008;19(1):30-38. Recenzie.)

protrombina.111 Se crede că aceasta este mediată de un metabolit al vitaminei E oxidate numit tocoferil chinonă. Un alt studiu la șobolani a sugerat că dozele mari de vitamina E pot afecta conversia vitaminei Ki în K2.135 Acest lucru se crede că se datorează competiției care poate apărea între vitamina K1 și vitamina E în exces pentru o enzimă specifică citocromului P450 responsabilă de primul pas în conversia vitaminei Ki în K2.

Recenziile subliniază, de asemenea, că dozele excesive de vitamina E pot regla în creștere expresia enzimelor metabolizante responsabile atât pentru eliminarea vitaminei E, cât și a vitaminei K.135 Reversul poate fi adevărat și atunci când sunt administrate doze suprafiziologice de vitamina K, mai ales când statutul de vitamina E al individului este marginal. Trauber 136 estimează că 90% din populație nici măcar nu îndeplinește doza zilnică recomandată (DR I) de 15 UI/zi. Dozele mari de vitamina E sau vitamina K pot activa căile xenobiotice (prin receptorul nuclear PXR) de două ori până la zece ori. Figura 136-4 prezintă interacțiunea dintre vitaminele A, E și K în activarea receptorului nuclear PXR. Landes et al. comentați acest fenomen după cum urmează: „organismul se ocupă de astfel de doze supranutritive de vitamine, cum ar fi potențialele xenobiotice dăunătoare."137 Ar trebui să țineți cont de faptul că căile metabolice activate de PXR sunt, de asemenea, implicate în eliminarea multor medicamente farmaceutice.

Deoarece vitamina K pare să joace un rol important în reducerea calcificării cardiovasculare, interferența de către excesul de vitamina E (de diferite forme) asupra metabolismului vitaminei K poate fi unul dintre motivele pentru care câteva studii meta-analitice au găsit risc crescut de evenimente cardiovasculare la populațiile care au suplimentat cu alfa tocoferol peste 400 UI. Efectele excesului de vitamina E pot fi cele mai relevante atunci când starea vitaminei K este marginală, ceea ce este foarte frecvent. Pentru a pune lucrurile în perspectivă evolutivă, o analiză realizată de Cordina a conținutului nutrițional al unei diete tipice din Paleolitic a constatat că aportul mediu de alfa-tocoferol a fost de aproximativ 19 UI pentru o dietă de 2200 Kcal.138 Cu toate acestea, conținutul total mediu al celorlalte forme de vitamina E din dieta respectivă (cum ar fi beta-, gamma-tocoferol, sau delta-coferol, dar nu s-a știut că nu a fost estimat). multe roluri metabolice care sunt distincte de cele ale alfa-tocoferolului. La un aport de alfa-tocoferol peste 100 UI, anumite căi metabolice pot fi împinse dincolo de intervalul „fiziologiei normale".

Interacțiuni cu medicamentele farmaceutice

Anticoagulante bazate pe antagonismul vitaminei K

Anticoagulantele, cum ar fi warfarina sau cumarina, interferează cu activarea și reciclarea vitaminei K (vezi Figura 136-3). Mai exact, ele inhibă enzimele epoxid reductaza și chinona reductază. S-a estimat că organismul reutiliza aceeași moleculă de vitamina K în intervalul de 100 de ori înainte de a o metaboliza pentru excreție prin bilă sau urină. Când este prezent un anticoagulant, reciclarea vitaminei K este mult redusă. Anticoagulantele interferează, de asemenea, cu activitatea vitaminei K în țesuturile extrahepatice, iar studiile au arătat că acestea cresc riscul de osteoporoză și fractură, precum și întârzie vindecarea fracturilor; ele pot contribui, de asemenea, la calcificarea arterială sau a valvelor cardiace și la hipertensiune arterială.139,140 Dacă cantitatea totală de vitamina K din alimente și suplimente este crescută cu 100 mcg/zi, cel mai probabil va necesita o ajustare a dozei de anticoagulant. În consecință, aportul de vitamina K din alimente și suplimente trebuie monitorizat îndeaproape cu această terapie. Consultați discuția anterioară despre potențialele beneficii ale suplimentării cu o doză mică de vitamina K2 împreună cu terapia anticoagulantă.

Anticoagulante cu mecanisme de acțiune independente de metabolismul vitaminei K

Vitamina K nu interferează cu acțiunea diluanților de sânge, cum ar fi heparina, agenții antiplachetari (clopidrogel, abciximab, tirofiban și eptifibatidă), inhibitori direcți ai trombinei (hirudin, argatroban) sau agenți trombolitici (enzime proteolitice de dizolvare a cheagurilor).141

Aspirina și salicilații interferează ușor cu metabolismul vitaminei K

Aspirina (acidul acetilsalicilic) și salicilații își exercită cea mai mare parte a efectului lor de subțiere a sângelui prin reducerea agregării trombocitelor prin inhibarea enzimelor COX și, eventual, a altor mecanisme. În plus, acești compuși au o acțiune anticoagulantă ușoară prin inhibarea reciclării vitaminei K (asemănătoare cu cea a warfarinei, dar mult mai blândă).142 S-a demonstrat că aspirina crește pierderea osoasă și afectează vindecarea fracturilor și, deși mecanismele nu au fost elucidate, acest lucru s-ar putea datora cu siguranță în parte efectului său ușor anti-vitamina K.

Antibioticele interferează cu metabolismul vitaminei K

Antibioticele pot crește nevoia de suplimentare cu vitamina K deoarece (1) pot ucide bacteriile intestinale care produc în mod normal vitamina K2 în tractul intestinal, (2) pot interfera cu activarea și reciclarea vitaminei K (similar, dar mai blând decât anticoagulantele precum warfarina), (3) pot inhiba activarea diferitelor proteine (carboxilarea) de către vitamina K. cefamandol, moxalactam și cefoperazonă.

Medicamente anticonvulsivante

Medicamentele anticonvulsivante induc deficitul de vitamina K. Suplimentarea la șobolani cu fenitoină cu doze foarte mari de K2 (MK-4) (30 mg/kg greutate corporală) a prevenit reducerea DMO.144

Hidroxitoluenul butilat interferează cu metabolismul vitaminei K

Hidroxitoluenul butilat (BHT), un conservant încă folosit în unele alimente ambalate și creme topice, inhibă vitamina K epoxid reductaza cu până la 20%, ceea ce este similar cu mecanismul de acțiune al warfarinei. Acest lucru poate fi relevant pentru metabolismul vitaminei K în piele atunci când BHT este aplicat local și ar putea, de exemplu, să crească riscul de calcificare a fibrelor de elastină, scăzând astfel elasticitatea pielii.

P VITAMINA K BIOMARKERI DE STARE

Majoritatea vitaminei K1 ingerate este metabolizată și excretată (prin bilă și urină) în decurs de 12 până la 24 de ore. În consecință, vitamina K1 din plasmă de post, deși oferită de multe laboratoare comerciale, nu este un bun indicator al stării vitaminei K, deoarece este determinată în mare parte de aportul de vitamina K1 din ziua precedentă și, de asemenea, nu este afectată de aportul de vitamina K2. Vitamina K1 din plasmă a jeun este utilă doar ca estimare aproximativă a cantității de vitamina K1 ingerată în ziua anterioară extragerii de sânge. Acest lucru poate fi util în monitorizarea pacienților tratați cu anticoagulante în combinație cu testele tipice legate de coagulare, cum ar fi INR și timpul de protrombină.

O evaluare completă a stării vitaminei K ar trebui să reflecte gradul de suficiență a vitaminei K pentru toate funcțiile fiziologice din organism care necesită vitamina K1 și/sau K2 pentru activitatea lor optimă. Din păcate, o astfel de evaluare completă nu este disponibilă în acest moment, parțial pentru că există atât de multe VKD în organism care sunt carboxilate de vitamina K, iar cercetătorii prevăd că altele noi ar putea fi încă descoperite în cercetările viitoare. De asemenea, multe dintre funcțiile și efectele fiziologice ale vitaminei K nu au legătură cu efectul său de carboxilare.

Spre deosebire de alte vitamine solubile în grăsimi, vitaminele K1 și K2 nu s-au găsit a fi stocate în exces nicăieri în organism. Chiar și după administrarea pe termen lung, cum ar fi câțiva ani, suplimentarea cu doze suprafiziologice de vitamina K1 sau K2 (10 sau, respectiv, 45 mg), aparent nu au fost observate niveluri sau efecte toxice de depozitare. Fiecare moleculă de vitamina K este reutilizată de mai multe ori printr-un mecanism de reciclare înainte de a fi excretată și poate de aceea nu este nevoie să depozitați cantități mari din ea în țesuturi.

S-a demonstrat că aportul prelungit al unei doze semnificative de vitamina K are un efect cumulativ în îmbunătățirea markerilor funcționali ai statusului vitaminei K. De exemplu, s-a demonstrat că provoacă o creștere progresivă pe parcursul mai multor luni a procentului de osteocalcină carboxilată (Oc) și niveluri crescute de Oc total (suma Oc carboxilat plus necarboxilat).

Teste disponibile în prezent pentru starea vitaminei K

Deficitul de vitamina K are ca rezultat apariția VKD subcarboxilate (ucVKD) în plasmă și în diferite țesuturi și organe din organism. De asemenea, este de imaginat, deși nu a fost încă

complet demonstrat, că dacă aportul de vitamina K atinge un nivel suficient de ridicat, toate VKD-urile din organism ar fi aproape 100% carboxilate; în consecință, toate nivelurile de ucVKD ar fi aproape de zero.

Markerii biochimici tipici ai statusului vitaminei K utilizați în studii sunt nivelurile plasmatice ale ucVKD sau valorile lor normalizate. Cu toate acestea, ar trebui să rețineți că nivelurile plasmatice ale oricărui tip de ucVKD sau VKD carboxilat (cVKD) nu se corelează întotdeauna cu cantitățile lor totale găsite în organism.

Următoarele teste privind starea vitaminei K au fost utilizate în studii: protrombină plasmatică subcarboxilată (PIVKA II, care reprezintă proteinele induse de absența vitaminei K sau antagonismul vitaminei K de către medicamentele anticoagulante), ucOc în plasmă sau urină și proteina GLA a matricei subcarboxilate plasmatice (ucMGP). Dintre toate testele menționate, doar PIVKA II este disponibil de la multe laboratoare comerciale din Statele Unite, în timp ce nivelurile plasmatice de ucOc sunt disponibile doar de la un singur laborator de specialitate.

Este important de reținut că, pe măsură ce aportul de vitamina K crește, VKD legate de coagulare (cum ar fi protrombina sintetizată în ficat) sunt carboxilate cu prioritate mai mare decât VKD extrahepatice (cum ar fi Oc și MGP). Acesta este un exemplu de „teoria triajului” prezentată de McCann și Ames în revizuirea lor.29 Acolo prezintă dovezi pentru conceptul că presiunea evolutivă ar fi putut conduce la prioritizarea alocării nutrienților în ordinea importanței pentru „supraviețuirea speciei”. În acest caz, coagularea este în mod evident mai importantă pentru supraviețuire decât sănătatea osoasă sau arterială, astfel că carboxilarea proteinelor legate de coagulare este prioritară.

De exemplu, un studiu a arătat că, pentru pacienții cărora li s-a administrat o doză mică (1 mg) de warfarină, PIVKA II a început să scadă atunci când vitamina K| aportul a fost de aproximativ 100 mcg, în timp ce nivelurile plasmatice de ucOc nu au început să scadă până când aportul de vitamina K1 a ajuns la aproximativ 300 mcg/zi.117

În consecință, PIVKA II poate scădea semnificativ și se poate apropia de zero pentru aportul de vitamina K1 în intervalul inferior al aporturilor medii, în timp ce nivelurile de ucOc pot să nu se apropie de zero până când aportul de vitamina K este mult mai mare. Un studiu de referință a arătat că procentele nivelurilor de ucOc se pot apropia de zero atunci când aportul de vitamina K1 este în intervalul de la 1000 la 2000 mcg.60 Niciun studiu nu a găsit o cantitate echivalentă de vitamina K2 care să poată realiza aceeași scădere a procentului de ucOc, ceea ce corespunde unei carboxilări aproape complete a Oc. Sugestii pentru posibili biomarkeri ai statusului vitaminei K:

PIVKA II este forma inactivă a protrombinei și este un marker sensibil al stării vitaminei K1 la aporturi foarte mici (de exemplu, în apropierea a 100 mcg de K/zi).

Nu este clar cum nivelurile PIVKA II sunt afectate de vitamina K2 (în diferite forme) în comparație cu vitamina Kp Un studiu a arătat că INR a fost scăzut în mod similar cu o cantitate mai mică de vitamina K2 (MK-7) în comparație cu vitamina Kp89. În consecință,

pacienții care iau suplimente și alimente care conțin diferite forme de vitamina K (cum ar fi K1, MK-7-4 ar trebui să fie monitorizați foarte îndeaproape pentru MK-7). INR.

Nivelul ucOc în plasmă este un test disponibil în prezent doar de la un laborator comercial din Statele Unite, specializat în teste legate de starea nutrițională (Metametrix). Unele studii au măsurat, de asemenea, valoarea normalizată a ucOc în raport cu osteocalcina totală (numită %ucOc = ucOc/Oc total, sau raportul OCR = ucOc/iOc, iOc cu sensul „osteocalcină intactă sau carboxilată").

Nivelurile plasmatice ale ucOc și rapoartele sale normalizate, %ucOc și OCR, au o sensibilitate bună pentru o gamă largă de aporturi de vitamina K1 și/sau K2. Pragul superior de sensibilitate pare a fi atins pentru un aport de vitamina K1 în intervalul 1000 până la 2000 mcg. Cu toate acestea, măsurătorile ucOc pot să nu fie suficient de sensibile pentru pacienții aflați în terapie anticoagulantă sau cu aport foarte scăzut de vitamina K (care reprezintă un alarmant de 60% până la 70% din populație).

Măsurarea atât a PIVKA II, cât și a ucOc poate oferi o bună aproximare a stării vitaminei K cu o sensibilitate bună pentru o gamă largă de aporturi de vitamina K, chiar dacă acestea reflectă doar câteva fațete ale stării vitaminei K.

Trebuie remarcat faptul că, chiar dacă un pacient are un aport considerabil de mare de vitamina K1 (aproximativ 1000 până la 2000 mcg/zi) și un nivel corespunzător de ucOc scăzut, acest lucru nu exclude o deficiență de vitamina K2 dacă s-ar considera vitamina K2 un nutrient esențial condiționat. Acest lucru este deosebit de important pentru anumiți pacienţi mai în vârstă și care au polimorfisme genetice sau anumite afecțiuni severe, cum ar fi osteoporoza avansată și/sau calcificarea arterială, cancerul, scleroza multiplă sau artrita reumatoidă.

Oc are un rol stabilit în metabolismul osos și studiile au relevat corelații directe semnificative între ucOc sau %ucOc și riscul de fractură și densitatea osoasă.145

Totuși, markerul ucOc poate fi util pentru managementul bolilor în afară de cele legate de os, deoarece se corelează probabil cu procentul de carboxilare a altor VKD extrahepatice din organism.

De exemplu, un studiu a găsit o corelație pozitivă între nivelurile plasmatice de %uOc și riscul de cancer de prostată.121

Este important de menționat că populațiile medii considerate „aparent sănătoase" au o medie de 15% până la 50% ucOc. Mai exact, un studiu a constatat că adolescentele au o medie %ucOc de 21,9%.146 Acest lucru este considerat de mulți cercetători un semn al deficienței subclinice de vitamina K, care poate avea diverse consecințe negative asupra dezvoltării oaselor, cartilajului, creierului și sistemului nervos, deoarece vitamina K este atât de important implicată în fiziologia tuturor acestor țesuturi și organe. Acesta este doar un exemplu de ce RDI pentru vitamina K este depășit.

ucMGP este evaluat în prezent doar în laboratoarele de cercetare, dar sperăm că poate fi oferit în viitor de laboratoarele comerciale, deoarece are un potențial bun în evaluarea și elaborarea intervențiilor nutriționale pentru pacienții cu risc sau cu calcifiere arterială existentă.

S-a constatat că nivelurile plasmatice ale ucMGP se corelează direct cu acumularea arterială de calciu și scorurile de calciu, dar numai pentru pacienții cu cantități relativ scăzute de calciu arterial și în stadiile incipiente ale bolii cardiovasculare.102 Astfel, nivelul plasmatic al ucMGP este considerat a fi un bun indicator al acumulării ușoare de calciu în peretele arterial și/sau al riscului viitor de calcificare arterială.

Dacă acest test devine disponibil comercial în viitor, poate fi util în îndrumarea clinicienilor să elaboreze aportul adecvat de vitamina K pentru fiecare pacient, astfel încât să reducă la maximum riscul de calcificare cardiovasculară ulterioară și, eventual, chiar să-l inverseze.

Deoarece măsurarea ucMGP nu este încă oferită de laboratoarele comerciale, cel mai bun marker surogat disponibil pentru acesta este ucOc plasmatic sau raportul său normalizat, care poate, de asemenea, prezice într-o anumită măsură riscul actual sau viitor de calcifiere arterială. Cu toate acestea, este, de asemenea, important să rețineți că atunci când nivelul ucOc este aproape de zero, poate să nu însemne neapărat că nivelul ucMGP din organism este, de asemenea, cel mai scăzut posibil sau că aportul de vitamina K a atins un nivel suficient de ridicat pentru a sprijini carboxilarea completă a tuturor MGP-urilor din organism și, astfel, oferă o protecție semnificativă împotriva calcificării arteriale.

Unii cercetători subliniază faptul că osteocalcina conține trei reziduuri GLA, în timp ce MGP conține cinci; prin urmare ei presupun ipoteza că carboxilarea MGP poate necesita un aport mai mare de vitamina K decât cel al Oc. Acesta poate fi un alt exemplu al teoriei triajului prezentat de McCann și Ames în recenzia lor, discutată mai devreme.

În rezumat, până când sunt disponibile mai multe evaluări ale vitaminei K, ucOc plasmatic este cel mai bun biomarker pentru a ghida pacienții spre optimizarea statusului lor de vitamina K cu vitamina K1 și/sau K2 din dietă și suplimente, deși este doar un marker parțial al suficienței vitaminei K în organism.

Warfarina determină, prin proiectare, o afectare a carboxilării diferitelor proteine de coagulare, dar, din păcate, afectează și toate celelalte VKD extrahepatice. De exemplu, un studiu a constatat că o „minidoză” de warfarină de 1 mg/zi a indus o creștere a %ucOc de la 8% la aproximativ 20% și, cel mai probabil, va crește și ucMGP.147

Prin monitorizarea ucOc și ucMGP în plus față de PIVKA II, împreună cu parametrii standard de coagulare (cum ar fi timpul de protrombină și INR) la acești pacienți, este posibil să se găsească doza adecvată de vitamina K2 pentru fiecare individ care poate reduce într-o anumită măsură efectele warfarinei asupra țesuturilor extrahepatice. Toate acestea s-ar face menținând INR-ul în intervalul terapeutic.

În interpretarea testelor care măsoară nivelurile de VKD subcarboxilate, este important să rețineți că există și alți factori, alții decât vitamina K, care pot afecta aceste rezultate, după cum urmează:

Deficiențele de vitamina B6 și mangan, precum și starea scăzută a hormonilor sexuali (estrogen sau testosteron), pot reduce rata de carboxilare a VKD.3

Factorii care pot scădea producția de osteocalcină sau MGP includ statutul scăzut de vitamina D și K (inclusiv tratamentul cu warfarină), excesul sau deficiența vitaminei A, terapia cu corticosteroizi, starea hipotiroidiană (definită ca niveluri suboptime de T3) și, posibil, producția endogenă mare de cortizol.148

Nivelurile plasmatice totale de Oc pot fi crescute prin suplimentarea cu vitamina D și în stări de turnover osos crescut (de exemplu, în timpul adolescenței, după leziuni sau după menopauză).

Deoarece atât de mulți factori pot influența nivelurile de osteocalcină, unii cercetători consideră că valorile normalizate ale ucOc (OCR și %ucOc), mai degrabă decât valorile absolute ale ucOc, pot fi un indicator mai bun al stării vitaminei K. Cu toate acestea, acest lucru este încă în dezbatere, iar cercetătorii care favorizează nivelurile absolute de uOc susțin că ucOc poate fi eliberat mai ușor din matricea osoasă în sânge, în comparație cu Oc carboxilat, deoarece carboxilarea îi sporește capacitatea de a lega calciul în matricea osoasă. Astfel, este posibil ca rapoartele plasmatice ale acestor doi biomarkeri să nu se coreleze cu rapoartele lor tisulare.

Expresia MGP este scăzută în hipotiroidism, ceea ce va afecta și capacitatea organismului de a reduce calcificarea arterială.

Alți factori care pot crește nevoia de aport de vitamina K și pot afecta interpretarea testelor ucVKD includ polimorfismele genetice, îmbătrânirea, maldigestia și/sau malabsorbția grăsimilor, produsele farmaceutice (antibiotice, medicamente antiepileptice, aspirina) sau excesul de vitamina E.

Ar trebui să rețineți că stresul oxidativ poate afecta capacitatea țesuturilor de a recicla vitamina K pentru a o reutiliza pentru carboxilare de mai multe ori. Astfel, starea vitaminei K ar trebui gândită în funcție nu numai de aportul de vitamina K, ci și de câte ori poate fi reciclată fiecare moleculă de vitamina K.

De asemenea, este important de reținut că în timpul dezvoltării active a cancerului, diverși factori de coagulare pot deveni suprareglați, inclusiv trombina.

P CONSIDERAȚII DE DOZARE: PREVENIRE VERSUS TERAPIE

CDI actuale versus criterii extinse pentru definirea aportului optim de vitamina K

Aportul adecvat (AI) de vitamina K, în special pentru forma K1, este de 90 mcg pentru femei și 120 mcg pentru bărbați, sau 1 mcg/kg pe zi.149 Pentru vitamina K, criteriul AI a fost

inițial o coagulare adecvată a sângelui, deoarece acesta era singurul rol al vitaminei K recunoscut la acea vreme. Cu toate acestea, acest criteriu a trebuit să fie extins în lumina rolurilor suplimentare ale vitaminei K descoperite de atunci. Este posibil ca o nouă IA să fie crescută semnificativ pentru a susține funcția diferitelor țesuturi și organe afectate de starea vitaminei K.

Dovezile în sprijinul unui IA mai ridicat pentru vitamina K s-au acumulat de mai bine de 10 ani și, după cum sa revizuit anterior, vitamina K are numeroase roluri extrahepatice. Din păcate, rezultatele studiului disponibile sunt departe de a oferi răspunsuri certe cu privire la nivelul aportului de vitamina K care ar maximiza fiecare funcție specifică a organismului în care vitamina K joacă un rol.

Sondajele au descoperit deficiențe severe ale populației de vitamina K1, chiar și în raport cu actualul AI150:

Șaizeci până la șaptezeci la sută din populația SUA nici măcar nu îndeplinește actualul AI (90 până la 120 mcg) pentru vitamina K, care este deja cu mult sub ceea ce ar putea fi necesar pentru o sănătate optimă.

Sa constatat că aportul mediu de vitamina K1 în Statele Unite este de 70 mcg/zi pentru cei mai tineri și 120 mcg/zi și pentru populația în vârstă. În timp ce aportul de vitamina K în Regatul Unit este similar cu cel din Statele Unite, în alte țări europene, precum Olanda, aportul mediu de vitamina K1 este semnificativ mai mare, la 246 mcg.

S-a descoperit că aproximativ 5% până la 15% dintre oameni au niveluri nedetectabile de vitamina Kp în plasmă

Majoritatea vitaminei K1 consumată în Statele Unite este derivată din uleiuri vegetale, spre deosebire de legume. Datorită prevalenței ridicate a uleiurilor hidrogenate și prăjite și a depozitării în sticle transparente (care permite distrugerea vitaminei K), este posibil ca cantitatea activă de vitamina K1 ingerată să fie chiar mai mică decât cea estimată anterior.

Această deficiență larg răspândită de vitamina K1 nu este surprinzătoare, deoarece consumul de fructe și legume este deficitar în dieta americană.

Ghid pentru aportul optim de vitamina K1 și terapii cu doze mari

Strategii preventive versus terapeutice

După cum sa discutat, vitamina K1 are multiple funcții extrahepatice. Singura funcție studiată cu doze crescânde de vitamina K1 a fost carboxilarea osteocalcinei.

Din rezultatele acelui studiu, putem presupune că 1000 până la 2000 mcg de vitamina K1 poate fi cea mai bună doză preventivă pentru aspectul sănătății osoase. Nu a fost demonstrat dacă există un beneficiu cert de la utilizarea de doze terapeutice mai mari de 1000 până la 2000 mcg/zi de vitamina Kp. Un studiu a arătat că 5 mg/zi de vitamina K1

poate reduce semnificativ riscul de fractură și incidența cancerului de toate tipurile, dar nu a inclus grupuri de comparație care au luat orice alte doze între 1 și 5 mg.63.

Pe baza studiilor disponibile, dozele de vitamina K1 de 500 și 1000 mcg ar fi cel mai probabil utile pentru un efect preventiv asupra calcificării arteriale, deși nu există nicio dovadă a prevenirii complete la aceste doze. Cu toate acestea, o doză în intervalul 1000 până la 2000 mcg de vitamina K1 poate fi mai eficientă pentru indicații preventive, deoarece poate fi mai probabil să carboxileze MGP într-o măsură mai mare.

Pentru inversarea calcificării arteriale existente, putem lua în considerare doar un echivalent teoretic cu doza utilizată în studiul pe animale, care poate fi între 14 și 490 mg pe zi de K1 sau K2 (MK-4). Cu toate acestea, deoarece studiul pe animale folosind 240 mg/kg greutate corporală de vitamina K1 a arătat „tendințe trombotice" crescute, în timp ce K2 (MK-4) a arătat contrariul, cel mai bine ar fi să folosiți doze terapeutice de K2 (MK-4) pentru această aplicație și nu K1.

O altă linie de dovezi care poate ajuta la dezvăluirea care ar putea fi aportul optim de vitamina K1 pentru oameni provine din evaluarea aportului de vitamina K1 în timpul evoluției, ca în conținutul tipic al unei diete paleolitice. Studiile au analizat multe componente nutriționale ale acestui tip de dietă.138 Datele preliminare sugerează că oamenii din paleolitic ingerau vitamina K1 în apropierea a 1000 mcg/zi în medie. Această cantitate este de asemenea realizabilă într-o dietă modernă dacă ar include porții substanțiale de spanac sau altă combinație de legume plus unele uleiuri vegetale la două până la trei mese pe zi, așa cum este indicat în Tabelul 136-1.

Probabil că nu este o coincidență faptul că nivelurile paleolitice ale aportului de vitamina K1 se suprapun cu cantitatea de vitamina K1 necesară pentru a activa complet Oc. Deoarece vitamina K1 a fost disponibilă și consumată din abundență în cea mai mare parte a evoluției umane, este de imaginat că vitamina K necesară supraviețuirii de bază a fost adecvată și că funcțiile legate de reproducere au fost bine susținute. Cu toate acestea, pentru longevitatea trecută de vârsta reproductivă și inversarea bolii, necesarul de vitamina K poate fi mai mare și poate implica toate formele sale diferite.

Nu există nicio îndoială că cea mai bună bază pentru obținerea unui statut optim de vitamina K începe cu o dietă bogată în legume cu frunze verzi și care include cantități moderate de uleiuri și semințe vegetale (neoxidate și nehidrogenate). Suplimentarea cu vitamina Ki poate fi necesară numai atunci când dietele sunt deficitare și în scopuri terapeutice. Cel puțin, recomandarea bine întemeiată de a consuma cinci până la nouă porții de fructe și legume pe zi ar oferi o cantitate substanțială de vitamina Ki în intervalul 200 până la 1000 mcg/zi.

Pentru cei care nu reușesc să încorporeze în dietă alimente care să ofere vitamina K1 de aproximativ 1000 mcg/zi, suplimentarea poate fi singura modalitate de a obține un statut optim de vitamina K. Trebuie remarcat faptul că există o diferență semnificativă între biodisponibilitatea vitaminei K1 derivată din dietă (în jur de 5% până la 15%) în

comparație cu cea din suplimentele de vitamina K1, care este în jur de 10% când este încapsulată cu 85% celuloză și aproape de 80% când este încapsulată cu emulgatori.151.

În prezent, suplimentele de vitamina K1 se găsesc în mod obișnuit ca parte a formulărilor de multivitamine în intervalul de 100 până la 1000 mcg per porţie zilnică și în formulele de susţinere a oaselor şi formulele de vitamina K de sine stătătoare în jur de 500 până la 1000 mcg/zi. Vitamina K1 a fost adăugată, de asemenea, în cantități de 200 până la 500 mcg la formulele de vitamina D de sine stătătoare, pentru a compensa tendința vitaminei D de a crește calcificarea în țesuturile arteriale și alte țesuturi la subiecții care au deficit de vitamina K.

Îmbătrânirea, conversia slabă a K1 în K2 din cauza polimorfismelor genetice sau a altor factori metabolici care afectează activarea sau acțiunea vitaminei K și nevoia de sprijin terapeutic pentru afecțiuni severe (cum ar fi cancerul, bolile autoimune și calcificarea arterială, sau pur și simplu menopauza și andropauza) pot necesita doze mai mari de vitamina K1 și vitamina K2 suplimentară.

Ghid pentru aportul optim de vitamina K2 și terapii cu doze mari

Strategii preventive versus terapeutice

Este vitamina K2 utilă sau necesar să fie luată în plus față de vitamina K1? În prezent, nu există un set de IA pentru vitamina K2, deoarece acest nutrient nu este recunoscut ca o vitamină în adevăratul sens. Un alt factor poate fi pentru că s-a presupus întotdeauna că starea adecvată a vitaminei K (așa cum este definită de coagularea optimă la 90 până la 120 mcg) poate fi obținută cu ușurință din alimente și/sau suplimente. Cu toate acestea, noi cercetări au descoperit suficiente dovezi pentru a recomanda o anumită cantitate preventivă de diferite forme de vitamina K2, în timp ce doze mult mai mari pot fi necesare pentru intervenții clinice specifice.

Aportul mediu de vitamina K2 a fost evaluat de câteva studii epidemiologice, cum ar fi corelațiile cu riscul de boli cardiovasculare și riscul de cancer la populațiile olandeze sau riscul de osteoporoză la populațiile japoneze.152 Aportul mediu de vitamina K2 raportat de aceste studii a fost de aproximativ 29 mcg (interval de la 1 la 128) pentru dietele occidentale și 35 până la 24 mcg pentru Asia. De asemenea, vezi Tabelul 136-3 pentru un exemplu de distribuție detaliată a diferitelor forme de vitamina K2 dintr-un studiu. Este important de reținut faptul că populațiile occidentale au un consum deosebit de mare de brânză, de unde și aportul mare de K2 (MK-4), K2 (MK-8) și K2 (MK-9), în timp ce japonezii au un consum deosebit de mare de soia fermentată, de unde și aportul mare de K2 (MK-7).

Pentru unele situații metabolice, ingerarea vitaminei K2 preformate (din dietă și/sau suplimente) poate fi mult mai terapeutică decât simpla ingerare a vitaminei K1 și bazarea pe organism sau pe bacteriile din intestin pentru a o transforma în vitamina K2. De asemenea, vitamina K2 poate fi esențială pentru celulele intestinale, deoarece nu există dovezi că celulele intestinale convertesc vitamina K1 în K2 (vezi Figura 136-2). Acest lucru se poate datora faptului că nu a existat o nevoie evolutivă pentru aceasta, deoarece celulele

intestinale au fost întotdeauna expuse la cantități mari de vitamina K2. Deoarece vitamina K2 este cunoscută că reduce inflamația și riscul de cancer în general, poate fi benefică pentru exercitarea acestor efecte în celulele colonului.

În consecință, vitamina K2 poate fi condițional esențială pentru anumite organe și anumite persoane care au dificultăți în transformarea K1 în K2 din cauza modificărilor legate de vârstă sau pentru cei care au nevoie de intervenție intensivă pentru anumite stări de boală, care au polimorfisme genetice sau care iau medicamente precum warfarina.

Un alt indiciu al nevoii umane de vitamina K2 preformată poate fi fundamentat din nou într-o perspectivă evolutivă a dietei paleolitice. Conținutul de vitamina K2 din aportul paleolitic nu a fost încă estimat, dar este foarte probabil mai mare din mai multe motive:

Flora intestinală a omului modern poate fi adesea afectată din cauza utilizării terapeutice a antibioticelor sau a antibioticelor ingerate în alimente de origine animală și lactate.

Bacteriile gastrointestinale existente nu pot produce cantități adecvate de K2 (MK-n) dintr-un aport scăzut de vitamina K1

Tractul gastro-intestinal al omului din Paleolitic a fost cel mai probabil populat cu o varietate de bacterii producând o cantitate suficientă de vitamina K2 cu lanț lung (MK-n). Aportul de vitamina K1 a fost ridicat, ceea ce a servit ca substrat pentru bacteriile intestinale pentru a produce cantități abundente de K2 (MK-n). Fibrele au fost, de asemenea, abundente, care susțin bacteriile gastrointestinale.

Singurele surse alimentare semnificative de MK-n cu lanț lung pentru oamenii moderni sunt brânzeturile și varza murată (în Europa și Statele Unite) sau legumele fermentate (kimchi) sau alimentele fermentate din soia (cum ar fi natto, mai ales în Asia).

De asemenea, este puțin probabil ca oamenii din paleolitic să fi ingerat alimente fermentate în mod intenționat, dar este posibil să fi mâncat alimente parțial „stricate” (deci fermentate în mod natural). Lactatele nu au fost probabil consumate des și nici cerealele, leguminoasele sau alimentele din soia.138

Conținutul modern de K2 (MK-4) în carne poate fi scăzut, deoarece animalele sunt hrănite în principal cu porumb și nu iarbă.

Singurul tip de vitamina K2 cu lanț lung (MK-n) disponibil comercial este K2 (MK-7). Motivul principal pentru a suplimenta cu K2 (MK-7) poate fi acela de a oferi o livrare susținută de vitamina K2 prin conversia sa lentă în vitamina K2 (MK-4), deoarece timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 3 zile).

Suplimentarea cu vitamina K2 pentru prevenire

Atunci când se suplimentează cu vitamina K2 pentru prevenire, doza care ar fi cea mai potrivită este în intervalul 40 până la 250 mcg/zi dintr-un amestec de diferite forme de vitamina K2. S-a constatat că nivelul mai scăzut de 40 până la 50 mcg/zi de vitamina K2 se

corelează cu beneficii semnificative. Aceste niveluri pot fi comparabile, dar potențial mai mici decât ceea ce oamenii ingerau în timpul paleoliticului din alimentele animale hrănite cu iarbă plus ceea ce era derivat din bacteriile lor intestinale (probabil mai puțin de 100 mcg).

Dacă scopul suplimentării este de a compensa conversia deficitară a K1 în K2, atunci o doză mai apropiată de 1 mg/zi de vitamina K2 poate fi mai potrivită, având în vedere că aportul paleolitic de vitamina K1 a fost de aproximativ 1000 mcg, care se poate transforma într-o cantitate similară de K2 (MK-4) în diferite țesuturi. K2 (MK-7), poate fi adăugat în aproximativ aceeași doză de aproximativ 50 mcg/zi.

Dacă scopul suplimentării este o intervenție terapeutică majoră pentru cancer, osteopenie, osteoporoză, osteoartrită sau antecedente de fractură, calcificare arterială sau boli autoimune (cum ar fi scleroza multiplă sau artrita reumatoidă), o doză farmacologică poate fi utilizată în intervalul de la mai mult de 4 mg/5 mg până la 4 mg/5 mg până la 1 mg/zi. doza utilizată în forma de medicament Glakay în Japonia). Nu se știe dacă dozele de K2 (MK-4) mai mici de 45 mg pot fi la fel de eficiente, deoarece pur și simplu nu au fost studiate. O doză mai mică de 45 mg K2 (MK-4) poate fi suficientă, mai ales dacă pacientul urmează tratament cu statine, deoarece ambii inhibă metaboliții în aval de HMG-CoA/mevalonat, dar acest lucru trebuie investigat. Cele 45 mg de K2 (MK-4) trebuie administrate în doze divizate, ideal de trei ori pe zi pentru o utilizare optimă. Deși toate aceste studii au folosit exclusiv K2 (MK-4) (sub formă de Glakay), poate fi o idee bună să adăugați sau să înlocuiți o parte din acesta cu o cantitate mică de K2 (MK-7). Această combinație ar putea oferi un efect terapeutic mai susținut.

În prezent, suplimentele de vitamina K2 devin din ce în ce mai răspândite, iar dozele disponibile în mod obișnuit sunt următoarele:

K2 (MK-4) este disponibil în doze de aproximativ: 45 mcg, 1 mg, 15 mg și 45 mg. Este disponibil și sub formă lichidă pentru o titrare mai ușoară.

K2 (MK-7) este disponibil în doze de aproximativ 20, 50 și 100 mcg.

Efecte secundare potențiale ale dozelor mari de vitamine

Ki, K2 și K3

Nu a fost stabilit un nivel superior de toxicitate (UL) pentru vitamina K1, chiar dacă aceasta aparține familiei de vitamine liposolubile, care au toate un UL datorită tendinței lor tipice de a fi stocate și acumulate în diferite organe. Acest lucru se poate datora faptului că vitamina K1 este metabolizată rapid din plasmă, iar cea mai mare parte este excretată prin bilă și urină (50% și, respectiv, 20%) în decurs de o zi, cu excreția completă a restului în aproximativ 3 zile. Până în prezent, nu s-a găsit nicio dovadă de acumulare de toxice oriunde în organism.

Este sigur să luați vitamina K la niveluri mai mari decât AI (aport adecvat)?

Vor crește prea mult aporturile atât de mari de coagulare? Unele studii sugerează că, odată ce factorii de coagulare a ficatului sunt maximizați (prin carboxilare completă), nicio cantitate de vitamina K1 sau K2 în exces nu poate crește performanța de coagulare în continuare.153.

Ori de câte ori este inițiată suplimentarea cu vitamina K, majoritatea oamenilor vor experimenta o creștere a factorilor de coagulare, deoarece o mare parte (60% până la 70%) din populație are un aport de vitamina K sub necesarul optim de coagulare. Cu toate acestea, vitamina K susține și activarea proteinelor anticoagulante care mențin tendințele generale de coagulare într-un interval optim (proteinele C, Z, S). Un studiu a analizat efectele suplimentării femeilor aflate în postmenopauză cu 45 mg de K2 (MK-4) și a constatat că, deși markerii de coagulare au crescut, activitatea anticoagulante a crescut, de asemenea; astfel s-a menținut echilibrul de coagulare.154

Un studiu a analizat efectele suplimentării iepurilor cu doze foarte mari de vitamina K1 sau K2 (MK-4) (250 mg/kg) și nu a găsit nicio creștere a factorilor de coagulare sau a agregării trombocitelor. Cu toate acestea, anchetatorii au analizat, de asemenea, activitatea trombogenă (definită ca timpul de dezvoltare a unui cheag într-o anumită rană din aortă), care a fost crescută pentru tratamentul cu vitamina K1 și a scăzut pentru tratamentul cu vitamina K2 (MK-4), comparativ cu placebo. Acest studiu a demonstrat, de asemenea, că diferitele efecte trombogenice se pot datora lanțurilor laterale ale vitaminelor K1 și K2 (MK-4), fitol și respectiv geranyol, printr-un mecanism necunoscut.

Numeroase studii de 2 până la 3 ani au folosit doze de 45 mg și chiar 90 mg de vitamina K2 (MK-4) pentru diverse intervenții și niciunul nu a raportat anomalii de coagulare sau trombotice.

În ceea ce privește vitamina K1, există doar câteva studii pe termen scurt care au completat cu doze de vitamina K1 de la 500 mcg până la 10 mg și nu au raportat anomalii de coagulare sau trombogenice. Cu toate acestea, deoarece studiul discutat anterior a constatat tendințe trombogenice crescute cu K1 (deși la doze suprafiziologice foarte mari de 250 mg/kg), ar putea să nu fie prudent să se prescrie mai mult de 1000 până la 2000 mcg de vitamina K1 pe zi.153 Un nivel de 1000 mcg de vitamina K1 pe zi poate fi considerat dintr-o cantitate ridicată de vitamina K1 pe zi, deoarece verdețuri, semințe, uleiuri și unele organe.

Nu au fost publicate studii pe termen lung până acum care să fi utilizat suplimente K2 (MK-7) timp de mai mult de 8 săptămâni. K2 (MK-7) a fost consumat în mod tradițional în Japonia (de aproximativ 42% din populație) la niveluri medii de 58 mcg/zi, cu intervalul de referință superior de până la 165 mcg/zi. Acest nivel de K2 (MK-7) este de obicei derivat din consumul în medie a 350 mcg per porție de natto (una până la trei ori pe săptămână). Nu au fost raportate probleme de coagulare la acest nivel de aport; totuși, mâncarea natto conține și nattokinază, care are efecte antitrombotice.

Dozele suprafiziologice de vitamina K1 sau K2 ar putea avea efecte secundare?

Vitaminele K1 și K2 se transformă parțial temporar în vitamina K3 în celulele intestinale și alte celule. Sa demonstrat că suplimentarea cu vitamina K3 crește liza globulelor roșii și provoacă stres oxidativ excesiv, precum și legarea nespecifică a tiolilor din moleculele mari și mici din sânge. Dozele de vitamina K1 și K2 mai mari de 1 până la 2 mg/zi nu au fost evaluate pentru perioade de timp mai mari de 2 până la 3 ani la oameni cu evaluări adecvate ale sănătății, cum ar fi măsurarea stresului oxidativ și a leziunilor ADN. Aceste studii nu au raportat niciun efect secundar, dar evaluările lor de sănătate ar putea să nu fie o dovadă suficientă a siguranței.

Mai exact, dozele foarte mari de vitamina K1 sau K2 (MK-n) ar putea da naștere teoretic la niveluri neobișnuit de ridicate de vitamina K3 în câteva ore de la ingerarea lor. Studiile care au folosit doze de 5, 10 sau 40 mg de vitamina K1 sau 45 mg de K2 (MK-4) nu au raportat niveluri plasmatice sau urinare de vitamina K3.31,63

De asemenea, trebuie avută în vedere povara fiziologică pe care dozele suprafiziologice de vitamina K o pot impune asupra diferitelor căi pe care le activează pentru reciclarea și detoxifierea ei: chinona reductază și glucuronidarea. Reductaza chinonă poate genera radicali excesivi de peroxid de hidrogen și superoxid.

Unii cercetători și-au exprimat îngrijorarea față de potențialul efect stimulator pe care dozele mari de vitamina K îl pot avea asupra creșterii bacteriene excesive în tractul gastrointestinal, deoarece vitamina K este implicată în producerea de energie a anumitor bacterii, similar modului în care coenzima Q10 afectează energia mitocondrială. Un alt cercetător a comentat posibilitatea ca excesul de vitamina K să susțină potențial parodontoza.34

Studiile japoneze care au folosit 45 până la 90 mg de K2 (MK-4) nu au observat niciun efect secundar. Cu toate acestea, știind că dozele mari de vitamina K2 (MK-4) inhibă căile din aval de mevalonat pe calea HMG-CoA, potențialul de efecte secundare nu poate fi ignorat.

După cum am menționat, la doze mari, atât vitamina E (toate formele) cât și vitamina K activează căile xenobiotice de două ori până la zece ori, deoarece organismul percepe că „cantitățile supranutriționale ale acestor vitamine ar putea fi considerate străine”.

În concluzie, în timp ce în prezent nu există UL pentru vitamina K1 sau K2 (fie MK-4 sau MK-7), deoarece doze mai mari ale acestor vitamine sunt folosite de populații în general, cu sau fără supravegherea unui clinician, este nevoie de standarde mai bune în monitorizarea potențialelor efecte secundare pe care le pot avea aceste doze suprafiziologice. De asemenea, clinicienii ar trebui să încerce să găsească cea mai mică doză eficientă de vitamina Ki sau K2 pentru fiecare situație clinică particulară, utilizând terapii sinergice, astfel încât potențialul de reacții adverse necunoscute să poată fi redus.

p REZUMAT

Optimizarea statusului vitaminei K și a terapiilor prin dietă și suplimente

Actuala schimbare de paradigmă a cunoștințelor despre vitamina K este foarte asemănătoare cu cea a vitaminei D, pentru care există, de asemenea, o mare discrepanță între noile cercetări care se acumulează rapid și ghidurile învechite RDA/UL și terapeutice.

Mulți cercetători care au efectuat recenzii recente ale vitaminei K1 și K2 solicită stabilirea unui IA mai ridicat și pentru mai multe cercetări pentru a clarifica și mai mult fiziologia vitaminei K și pentru a oferi mai multe dovezi pentru aplicații clinice. Cu toate acestea, ei sunt departe de a ajunge la un consens asupra a ceea ce ar trebui să fie noul IA pentru vitamina K și asupra dozelor de vitamina Ki și/sau K2 care pot fi utilizate în mod eficient și în siguranță în scopuri terapeutice. Ca o notă secundară, este surprinzător faptul că unii cercetători au numit o doză zilnică de 1000 mcg de Ki „farmacologică", deoarece acest lucru este realist realizabil cu o dietă foarte bogată în verdeturi cu frunze. În mod similar, alți cercetători consideră că 100 mcg/zi de K1 este un aport „normal" care ar putea fi crescut doar cu suplimente.

Cu siguranță este logic să recomandăm obținerea cât mai multă vitamina K din dieta cuiva într-un echilibru între toate formele: K1, K2 (MK-4) și unele K2 cu lanț lung (MK-n) din alimente fermentate. Un alt aspect de abordat este sănătatea tractului intestinal, astfel încât unele K2 (MK-n) pot fi derivate din producția bacteriană intestinală. În acest sens, ar fi de ajutor evitarea tratamentelor cu antibiotice inutile și favorizarea produselor de origine animală hrănite cu iarbă.

Vitamina K poate fi suplimentată în două scopuri majore:

Pentru completarea deficiențelor alimentare ale pacientului și corectarea oricărei deficiențe fiziologice a diferitelor forme de vitamina K: Ki, K2 (MK-4), K2 (MK-7). În cele mai multe cazuri, este logic să se suplimenteze cu toate cele trei forme de vitamina K.

În scopuri terapeutice, în cazul în care orice combinație a celor trei forme suplimentare disponibile de vitamina K poate fi utilizată pentru a obține o acțiune asemănătoare farmacologică (după cum se discută în „Mecanismele de acțiune ale vitaminelor Ki și K2"). Această aplicație este experimentală și pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru potențiale efecte secundare și ajustări ale dozei.

Un alt aspect important de luat în considerare este distribuția dozei aportului de vitamina K pe parcursul zilei. De exemplu, o doză mare de vitamina Ki sau K2 administrată o dată pe zi, în intervalul 10 până la 15 mg, poate să nu fie metabolizată corespunzător și poate avea mai multe șanse să aibă efecte secundare nedorite. Trebuie să țineți cont de faptul că, pentru ca suplimentarea cu vitamina K1 să-și realizeze unele dintre rolurile fiziologice în țesuturile extrahepatice, este posibil ca aceasta să fie scindată pentru a forma K3 de către celulele intestinale sau să fie convertită periferic în vitamina K2 în diferite țesuturi și organe. Această reacție enzimatică poate fi foarte probabil saturabilă la aporturi puțin peste 1 până la 2 mg.

Este important să se ia în considerare absorbția afectată a vitaminei K la persoanele cu insuficiență pancreatică și biliară, sindrom de intestin scurt și afecțiuni inflamatorii

intestinale (inclusiv boala celiacă). Pentru aceste cazuri, o livrare sublinguală într-o formulare emulsionată sau lipozomală poate avea cea mai bună șansă de absorbție.

Grăsimea alimentară stimulează secrețiile biliare și pancreatice, așa că cel mai bine ar fi să încorporați o cantitate rezonabilă de grăsime (de exemplu, 30 g) cu masa ingerată în același timp cu un supliment de vitamina K.

În alimentele naturale, vitamina K1 este legată de membranele ticaloide ale cloroplastelor, în timp ce vitamina K2 poate fi dizolvată în grăsimea din lapte sau țesuturi animale. De asemenea, procesarea mecanică, cum ar fi amestecarea, stoarcerea sau gătitul poate îmbunătăți și mai mult biodisponibilitatea vitaminei K1 din alimente.

Concluzia este că cerințele de vitamina K1 sau K2 pot varia de la o persoană la alta, în funcție de genetica lor particulară, starea de sănătate și obiceiurile alimentare. În mod ideal (numai teoretic în acest moment), starea vitaminei K ar trebui să fie la nivelul care susține activitatea maximă pentru toate funcțiile legate de vitamina K. Suplimentarea terapeutică cu doze suprafiziologice de vitamina K are un mare potențial de inversare a bolilor severe prin efecte complexe. Pacienții trebuie monitorizați pentru diferite efecte secundare și interacțiuni cu alte medicamente farmaceutice, cum ar fi statine și bifosfonați, și prin teste specifice privind starea vitaminei K și alte teste relevante pentru căile de acțiune ale vitaminei K, așa cum se discută în „Biomarkeri de stare și evaluări disponibile comercial”.

REFERINȚE

Suttie JW. Vitamina K în sănătate și boală. Boca Raton, FL: CRC Press; 2009.

Lamson DW, Plaza SM. Efectele anticancer ale vitaminei K. Altern Med Rev. 2003 Aug;8(3):303-318:Review.

Olson RE. Funcția și metabolismul vitaminei K. Annu Rev Nutr. 1984;4:281-337:Review.

Elder SJ, Haytowitz DB, Howe J, et al. Conținutul de vitamina K din carne, lactate și fast-food în dieta SUA. J Agric Food Chim. 25 ianuarie 2006;54(2):463-467.

Greer FR, Marshall SP, Foley AL, et al. Îmbunătățirea stării de vitamina K a sugarilor care alăptează cu suplimente materne de vitamina K. Pediatrie. 1997 ianuarie;99(1):88-92.

Novotny JA, Kurilich AC, Britz SJ, et al. Absorbția și cinetica vitaminei K la subiecții umani după consumul de filochinonă marcată cu 13C din kale. Br J Nutr. 2010 Sep;104(6):858-862:Epub 2010 Apr 27.

Garber AK, Binkley NC, Krueger DC, et al. Comparația biodisponibilității filochinonei din surse alimentare sau un supliment la subiecții umani. J Nutr. 1999 iunie;129(6):1201-1203.

Gijsbers BL, Jie KS, Vermeer C. Efectul compoziției alimentelor asupra absorbției vitaminei K la voluntari umani. Br J Nutr. 1996 Aug;76(2):223-229.

Booth SL, O'Brien-Morse ME, Dallal GE, et al. Răspunsul statusului vitaminei K la diferite aporturi și surse de alimente bogate în filochinonă: comparație între adulții mai tineri și cei mai în vârstă. Am J Clin Nutr. 1999 septembrie;70(3):368-377.

Sokoll LJ, Booth SL, O'Brien ME, et al. Modificări ale osteocalcinei serice, filochinonei plasmatice și acidului gammacarboxiglutamic urinar ca răspuns la aporturile modificate de filochinonă alimentară la subiecții umani. Am J Clin Nutr. 1997 Mar;65(3):779-784.

Booth SL, Lichtenstein AH, Dallal GE. Absorbția filochinonei din uleiul fortificat cu filochinonă este mai mare decât cea dintr-o legumă la bărbații și femeile mai tineri și mai în vârstă. J Nutr. 2002 septembrie;132(9): 2609-2612.

Bugel S, S0rensen AD, Hels O, et al. Efectul suplimentării cu filochinonă asupra markerilor biochimici ai statusului vitaminei K și a turnover-ului osos la femeile aflate în postmenopauză. Br J Nutr. 2007 februarie;97(2):373-380.

Uematsu T, Nagashima S, Niwa M, et al. Efectul conținutului de grăsimi alimentare asupra biodisponibilității orale a menatetrenonei la om. J Pharm Sci. 1996 Sept;85(9): 1012-1016.

Shearer MJ, Barkhan P, Webster GR. Absorbția și excreția unei doze orale de vitamina K1 tritată la om. Br J Haematol. 1970 Mar;18(3):297-308.

Jones KS, Bluck LJ, Wang LY și colab. O metodă cu izotop stabil pentru măsurarea simultană a cineticii și absorbției vitaminei K1 (filochinonă). Eur J Clin Nutr. 2008 noiembrie;62(11): 1273-1281.

Jones KS, Bluck LJ, Wang LY și colab. Efectul diferitelor mese asupra absorbției filochinonei marcate cu izotopi stabili. Br J Nutr. 2009 oct;102(8):1195-1202.

Shearer MJ, McBurney A, Barkhan P. Studii privind absorbția și metabolismul filochinonei (vitamina K1) la om. Vitam Horm. 1974;32:513-542: Review.

Booth SL, Lichtenstein AH, O'Brien- Morse M, et al. Efectele unei forme hidrogenate de vitamina K asupra formării și resorbției osoase. Am J Clin Nutr. 2001 Dec;74(6):783-790.

Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ. Statutul vitaminei K în țesuturile umane: acumularea specifică țesutului de filochinonă și menachinonă-4. Br J Nutr. 1996 ianuarie;75(1):121-127.

Okano T, Shimomura Y, Yamane M, et al. Conversia filochinonei (Vitamina K1) în menachinonă-4 (Vitamina K2) la șoareci: două căi posibile pentru acumularea menaquinonei-4 în creierul șoarecilor. J Biol Chem. 25 apr 2008;283(17): 11270-11279.

Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ, Fischer MA. Distribuția filochinonei și menachinonei-4 la șobolani: sinteza mai degrabă decât absorbția determină concentrațiile de menachinonă-4 în organe. J Nutr. 1996 Feb;126(2):537-543.

Bentley R, Meganathan R. Biosinteza vitaminei K (menachinona) în bacterii. Microbiol Rev. 1982 Sep;46(3):241-280:Review.

Yamaguchi M, Kakuda H, Gao YH, et al. Consumul prelungit de diete cu soia fermentată (natto) care conțin vitamina K2 (menachinonă-7) previne pierderea osoasă la șobolanii ovariectomizați. J Bone Miner Metab. 2000;18(2):71-76.

Kamao M, Suhara Y, Tsugawa N, et al. Conținutul de vitamina K al alimentelor și aportul alimentar de vitamina K la femeile tinere japoneze. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2007 Dec;53(6):464-470.

Thijssen HH, Drittij MJ, Vermeer C și colab. Menachinona-4 din laptele matern este derivată din filochinona alimentară. Br J Nutr. 2002 Mar;87(3):219-226.

Shearer MJ, Newman P. Metabolismul și biologia celulară a vitaminei K. ThrombHae- most. 2008 Oct;100(4):530-547: Review.

Schurgers LJ, Vermeer C. Determinarea filochinonei și menachinonei în alimente: efectul matricei alimentare asupra concentrațiilor circulante de vitamina K. Hemostaza. 2000 noiembrie-dec;30(6):298-307.

Glakay (Capsule 15mg) fișă de date pentru medicamente (versiunea medicamentului MK-4 în Japonia), Preparat cu vitamina K2 pentru tratamentul osteoporozei - de Eisai Co., revizuit: noiembrie 2009 (versiunea a 9-a) Clasificarea standard a mărfurilor Nr. a Japoniei.

McCann JC, Ames BN. Vitamina K, un exemplu de teorie a triajului: este inadecvarea micronutrienților legată de bolile îmbătrânirii? Am J Clin Nutr. 2009 Oct;90(4): 889-907.

Adams J, Pepping J. Vitamina K în tratamentul și prevenirea osteoporozei și a calcifierii arteriale. Am J Health Syst Pharm. 2005 Aug 1;62(15):1574-1581:Review.

Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, și colab. Vitamina K și prevenirea fracturilor: revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Arch Intern Med. 26 iunie 2006;166(12):1256-1261:Review.

Bugel S. Vitamina K și sănătatea oaselor la oamenii adulți. Vitam Horm. 2008;78:393-416:Review.

Howe AM, Webster WS. Vitamina K — rolul său esențial în dezvoltarea cranio-facială: o revizuire a literaturii privind vitamina K și dezvoltarea cranio-facială. Aust Dent J. 1994 Apr;39(2):88- 92:Review.

Hojo K, Nagaoka S, Murata S, et al. Reducerea concentrației vitaminei K de către tulpinile salivare de Bifidobacterium și posibila lor competiție nutrițională cu Porphyromonas gingivalis. J Appl Microbiol. 2007 nov;103(5): 1969-1974.

Sharaev PN. Rolul vitaminei K în metabolismul biopolimerilor țesutului conjunctiv. Vopr Med Khim. 1984 ian-feb;30(1):13-17:Review. rusă.

Levedakou EN, Strohmeyer TG, Effert PJ, et al. Exprimarea proteinei matrice Gla în afecțiunile maligne urogenitale. Int J Cancer. 1992 Oct 21;52(4):534-537.

Pret PA. Proteinele osoase care conțin gla. Connect Tissue Res.

1989;21(1-4):51-57:discuţie 57-60. Recenzie.

Cancela ML, Pret PA. Acidul retinoic induce expresia genei proteinei matrice Gla în celulele umane. Endocrinologie. 1992 ianuarie;130(1):102-108.

Bettoun DJ, Burris TP, Houck KA și colab. Receptorul retinoid X este un contributor major non-silențios la activarea transcripțională mediată de receptorul de vitamina D. Mol Endocrinol. 2003 noiembrie;17(11): 2320-2328.

Bellido-Martîn L, de Frutos PG. Vitam Horm. Acțiunile dependente de vitamina K ale gazului6. 2008;78:185-209. Departamentul de moarte și proliferare celulară, Institutul de Cercetări Biomedicale din Barcelona, IIBB-CSIC-IDIBAPS, Barcelona 08036, Spania.

Vermeer C, Shearer MJ, Zittermann A, et al. Dincolo de deficiență: beneficii potențiale ale aportului crescut de vitamina K pentru sănătatea oaselor și vasculare. Eur J Nutr. 2004 Dec;43(6):325-335:Epub 2004 Feb 5. Review.

Plaza SM, Lamson DW. Vitamina K2 în metabolismul osos și osteoporoză. Altern Med Rev. 2005 Mar;10(1): 24-35:Review.

Ohsaki Y, Shirakawa H, Hiwatashi K și colab. Vitamina K suprimă inflamația indusă de lipopolizaharide la șobolan. Biosci Biotechnol Biochim. 2006 Apr;70(4): 926-932.

Hiruma Y, Nakahama K, Fujita H, și colab. Vitamina K2 și geranilgeraniolul, componenta sa laterală, au inhibat formarea osteoclastelor într-un mod diferit. Biochem Biophys Res Commun. 30 ianuarie 2004;314(1):24-30:PubMed PMID: 14715241.

Okamoto H. Vitamina K și artrita reumatoidă. Viața IUBMB. 2008 iunie;60(6):355-361:Review.

Neogi T, Booth SL, Zhang YQ, et al. Statutul scăzut de vitamina K este asociat cu osteoartrita la nivelul mâinii și genunchiului. Artrita Rheum. 2006 Apr;54(4): 1255-1261.

Camandola S, Leonarduzzi G, Musso T, et al. Factorul nuclear kB este activat de acidul arahidonic dar nu de acidul eicosapentaenoic. Biochem Biophys Res Commun. 1996 Dec 13;229(2): 643-647.

Hara K, Akiyama Y, Nakamura T, et al. Efectul inhibitor al vitaminei K2 (menatetrenona) asupra resorbției osoase poate fi legat de lanțul său lateral. Os. 1995 Feb;16(2):179-184.

Taira H, Fujikawa Y, Kudo O, et al. Menatetrenona (vitamina K2) acționează direct asupra precursorilor osteoclastelor umani circulanți. Calcif Tissue Int. 2003 iulie;73(1):78-85.

Grasser WA, Baumann AP, Petras SF, et al. Reglarea diferențierii osteoclastelor de către statine. J Musculoschelet Neuronal Interact. 2003 Mar;3(1): 53-62.

Vitamina K2. Monografie. Altern Med Rev. 2009 Sep;14(3):284-293:Review.

Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K,

et al. Vitamina K2 induce fosforilarea proteinei kinazei A și exprimarea unor noi gene țintă în celulele osteoblastice. J Mol Endocrinol. 2007 Oct;39(4):239-247.

Vermeer C, Jie KS, Knapen MH. Rolul vitaminei K în metabolismul osos. Annu Rev Nutr. 1995;15:1-22:Review.

Tabb MM, Sun A, Zhou C și colab. Reglarea vitaminei K2 a homeostaziei osoase este mediată de receptorul SXR steroizi și xenobiotic. J Biol Chem. 2003 noiembrie 7;278(45):43919-43927.

Akiyama Y, Hara K, Tajima T, et al. Efectul vitaminei K2 (menatetrenona) asupra formării celulelor asemănătoare osteoclastelor în culturile de măduvă osoasă de șoarece. Eur J Pharmacol. 22 septembrie 1994;263(1-2):181-185.

Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Efectele vitaminei K2 asupra osteoporozei. Curr Pharm Des. 2004;10(21):2557-2576:Review.

Iwamoto I, Kosha S, Noguchi S, et al. Un studiu longitudinal al efectului vitaminei K2 asupra densității minerale osoase la femeile aflate în postmenopauză, un studiu comparativ cu vitamina D3 și terapia cu estrogenprogestin. Maturitas. 1999 4 ianuarie;31(2):161-164.

Hozuki T, Imai T, Tsuda E, et al. Răspunsul osteocalcinei serice carboxilată și subcarboxilată la monoterapia cu risedronat și terapia combinată cu vitamina K(2) la pacienții tratați cu corticosteroizi:

un studiu pilot. Intern Med. 2010;49(5): 371-376.

Iwamoto J, Seki A, Sato Y, et al. Vitamina K2 promovează vindecarea osoasă într-un model de osteotomie femurală de șobolan cu sau fără tratament cu glucocorticoizi. Calcif Tissue Int. 2010 Mar;86(3):234-241.

Binkley NC, Krueger DC, Kawahara TN și colab. Este necesar un aport ridicat de filochinonă pentru a obține gama-carboxilarea maximă a osteocalcinei. Am J Clin Nutr. 2002 noiembrie;76(5):1055-1060.

Dahlback B. Coagularea sângelui. Lancet. 2000 mai 6;355(9215):1627-1632: Review.

Stand SL. Rolurile vitaminei K dincolo de coagulare. Annu Rev Nutr. 2009;29L:89-110:Review.

Cheung AM, Tile L, Lee Y, et al. Suplimentarea cu vitamina K la femeile în postmenopauză cu osteopenie (trial ECKO): un studiu controlat randomizat. PLoS Med. 2008 Oct 14;5(10): e196:Erratum în: PLoS Med. Dec 2008;5(12):e247.

Knapen MH, Schurgers LJ, Vermeer C. Suplimentarea cu vitamina K2 îmbunătățește geometria osului șoldului și indicii de rezistență ai oaselor la femeile aflate în postmenopauză. Osteoporos Int. 2007 iulie;18(7): 963-972.

Binkley N, Harke J, Krueger D și colab. Tratamentul cu vitamina K reduce osteocalcina subcarboxilată, dar nu modifică turnover-ul osos, densitatea sau geometria la femeile sănătoase în postmenopauză din America de Nord. J Bone Miner Res. 2009 iunie;24(6):983-991.

Eisai anunță analiza intermediară a cercetării post-marketing pentru tratamentul antiosteoporozei pentru a investiga beneficiile menatetrenonului, ca parte a programului de evaluare a medicamentelor farmacoepidemiologice al Ministerului Sănătății, Muncii și Bunăstării. http://www.eisai.co.jp/ enews/enews200506.html.

Bolton-Smith C, McMurdo ME, Paterson CR, et al. Studiu controlat randomizat de doi ani de vitamina K1 (filochinonă) și vitamina D3 plus calciu asupra sănătății osoase a femeilor în vârstă. J Bone Miner Res. 2007 Apr;22(4):509-519.

Iwamoto J. Eficacitatea administrării combinate de vitamina D3 și vitamina K2 pentru osteoporoza primară. Clin Calcium. 2002 Jul;12(7):955-965:Japoneză.

Braam LA, Knapen MH, Geusens P, et al. Suplimentarea cu vitamina K1 intarzie pierderea osoasa la femeile aflate in postmenopauza intre 50 si 60 de ani. Calcif Tissue Int. 2003 iulie;73(1):21-26.

Patrick L. Absorbția comparativă a surselor de calciu și malat de citrat de calciu pentru prevenirea osteoporozei. Altern Med Rev. 1999 Apr;4(2):74-85: Review.

Heaney RP. BMD: problema. Osteoporos Int. 2005 Sep;16(9): 1013-1015:Epub.

Amizuka N, Li M, Guo Y, et al. Efectele biologice ale vitaminei K2 asupra calității oaselor. Clin Calcium. 2009 Dec;19(12):1788- 1796:Recenzie. Japonez.

De Terlizzi F, Battista S, Cavani F, et al. Influența densității și elasticității țesutului osos asupra propagării ultrasunetelor: un studiu in vitro. J Bone Miner Res. 2000 Dec;15(12):2458-2466.

Cepollaro C, Gonnelli S, Pondrelli C, et al. Utilizarea combinată a ultrasunetelor și a densitometriei în predicția fracturii vertebrale. Br J Radiol. 1997 iulie;70(835):691-696.

Gonnelli S, Cepollaro C, Agnusdei D, et al. Valoarea diagnostică a analizei cu ultrasunete și a densitometriei osoase ca predictori ai deformității vertebrale la femeile aflate în postmenopauză. Osteoporos Int. 1995;5(6):413-418:Review.

Koitaya N, Ezaki J, Nishimuta M și colab. Efectul suplimentării cu doze mici de vitamina K2 (MK-4) asupra bio-indicilor la femeile japoneze aflate în postmenopauză. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2009 februarie;55(1):15-21.

Grant WB, Holick MF. Beneficiile și cerințele vitaminei D pentru o sănătate optimă: o revizuire. Altern Med Rev. 2005 Jun;10(2):94-111:Review.

Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Tratament cu vitamina D3 și/sau vitamina K2 pentru osteoporoza postmenopauză. Keio J Med. 2003 Sep;52(3): 147-150:Review.

Hara K, Akiyama Y, Tomiuga T, et al. Influența vitaminei D3 asupra efectului inhibitor al vitaminei K2 asupra pierderii osoase la șobolani ovariectomizați. Nippon Yakurigaku Zasshi. 1994 Aug;104(2):101-109: japoneză.

Cannell JJ, Hollis BW. Utilizarea vitaminei D în practica clinică. Altern Med Rev. 2008 Mar;13(1):6-20.

Heaney RP, Recker RR, Grote J, et al. Vitamina D3 este mai puternică decât vitamina D2 la om. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Mar;96(3):E447-E452.

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevenirea fracturilor nonvertebrale cu vitamina D orală și dependența de doză: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Arach Intern Med. 23 martie 2009;169(6):551-561:Review.

Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Tratament combinat cu vitamina K2 și bifosfonat la femeile aflate în postmenopauză cu osteoporoză. Yonsei Med J. 2003 Oct 30;44(5):751-756:Review.

Morishita M, Nagashima M, Wauke K, et al. Efectele inhibitorii osteoclaste ale vitaminei K2 în monoterapie sau în combinație cu etidronat sau risedronat la pacienții cu poliartrită reumatoidă: rezultate pe 2 ani. J Reumatol. 2008 Mar;35(3):407-413.

Shane E, şi colab. Societatea Americană pentru Cercetarea Oaselor și Mineralelor. Fracturi atipice subtrohanteriale și diafizare femurale: raportul unui grup de lucru al Societății Americane pentru Cercetare Osoasă și Minerală. J Bone Miner Res. 2010 noiembrie;25(11):2267-2294.

Tsukamoto Y, Ichise H, Kakuda H, et al. Aportul de boabe de soia fermentate (natto) crește concentrația de vitamina K2 circulantă (menachinonă-7) și de osteocalcină gamma-carboxilată la indivizii normali. J Bone Miner Metab. 2000;18(4):216-222.

van Summeren MJ, Braam LA, Lilien MR, et al. Efectul suplimentelor cu menachinonă-7 (vitamina K2) asupra carboxilării osteocalcinei la copiii sănătoși prepubertali. Br J Nutr. 2009 oct;102(8):1171-1178.

Rees K, Guraewal S, Wong YL, et al. Consumul de vitamina K este asociat cu tulburări cardio-metabolice? O revizuire sistematică. Maturitas. 2010 oct;67(2): 121-128.

Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyak K, et al. Suplimente alimentare care conțin vitamina K: comparație între vitamina K1 sintetică și menaquinona-7 derivată din natto. Sânge. 2007 Apr 15;109(8): 3279-3283.

van Summeren MJ, van Coeverden SC, Schurgers LJ, et al. Statutul de vitamina K este asociat cu conținutul de minerale osoase din copilărie. Br J Nutr. 2008 februarie 18:1-7.

Kalkwarf HJ, Khoury JC, Bean J și colab. Vitamina K, turnover-ul osos și masa osoasă la fete. Am J Clin Nutr. 2004 Oct;80(4):1075-1080.

Liu G, Peacock M. Modificări legate de vârstă ale osteocalcinei subcarboxilate serice și relațiile sale cu densitatea osoasă, calitatea osului și fractura de șold. Calcif Tissue Int. 1998 Apr;62(4):286-289.

Akiyama Y, Hara K, Ohkawa I, et al. Efectele menatetrenonei asupra pierderii osoase induse de ovariectomie la șobolani. Jpn J Pharmacol. 1993 iunie;62(2):145-153.

Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, et al. Statutul de vitamina K al femeilor japoneze sănătoase: necesarul de vitamina K legat de vârstă pentru gama-carboxilarea osteocalcinei. Am J Clin Nutr. 2006 februarie;83(2):380-386.

Barker ME, Blumsohn A. Este consumul de vitamina A un factor de risc pentru fractura osteoporotică? Proc Nutr Soc. 2003 noiembrie;62(4):845-850:Review.

Amizuka N, Li M, Maeda T. Interacțiunea magneziului și vitaminei K2 asupra mineralizării osoase. Clin Calcium. 2005 iulie;15(7):57-61:Review. Japonez.

Maggio M, Artoni A, Lauretani F, et al. Impactul acizilor grași omega-3 asupra osteoporozei. Curr Pharm Des. 2009;15(36):4157-4164.

Pizzorno J, Frassetto LA. Acidoza indusă de dieta Katzinger: este reală și relevantă clinic? J Br J Nutr. 2010 Apr;103(8):1185-1194.

van Geel TA, Geusens PP, Winkens B, et al. Măsuri ale testosteronului și estradiolului seric biodisponibil și relațiile lor cu masa musculară, forța musculară și densitatea minerală osoasă la femeile aflate în postmenopauză: un studiu transversal. Eur J Endocrinol. 2009 Apr;160(4):681-687.

Berkner KL, Runge KW. Fiziologia nutriției cu vitamina K și funcția proteinelor dependente de vitamina K în ateroscleroză. J Tromb Haemost. 2004 Dec;2(12):2118-2132:Review.

Fodor D, Albu A, Poantă L, et al. Vitamina K și calcificări vasculare. Acta Physiol Hung. 2010 septembrie;97(3):256-266.

Cranenburg EC, Vermeer C, Koos R, et al. Forma inactivă circulantă a proteinei Gla matrice (ucMGP) ca biomarker pentru calcificarea cardiovasculară. J Vasc Res. 2008;45(5):427-436.

Wallin R, Wajih N, Greenwood GT și colab. Calcificarea arterială: o revizuire a mecanismelor, modelelor animale și perspectivelor terapiei. Med Res Rev. 2001 Jul;21(4):274-301:Review.

Kawashima H, Nakajima Y, Matubara Y, et al. Efectele vitaminei K2 (menatetre-none) asupra aterosclerozei și coagulării sângelui la iepuri hipercolesterolemici. Jpn J Pharmacol. 1997 Oct;75(2):135-143.

Shea MK, Booth SL, Massaro JM, et al. Vitamina K și starea vitaminei D: asocieri cu markerii inflamatori în studiul Framingham Offspring. Am J Epidemiol. 2008 Feb 1;167(3): 313-320.

Viegas CS, Cavaco S, Neves PL, et al. Proteina bogată în Gla este o nouă proteină dependentă de vitamina K prezentă în ser, care se acumulează în locurile de calcificări patologice. Sunt J Pathol. 2009 Dec;175(6):2288-2298.

Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U, et al. Suplimentarea cu vitamina K și progresia calciului arterelor coronare la bărbați și femei în vârstă. Am J Clin Nutr. 2009 iunie;89(6):1799-1807.

Proudfoot D, Shanahan CM. Mecanismele moleculare care mediază calcificarea vasculară: rolul proteinei matrice Gla. Nefrologie (Carlton). 2006 Oct;11(5):455-461:Review.

108a.Braam LA, Hoeks AP, Brouns F, et al. Efectele benefice ale vitaminelor D și K asupra proprietăților elastice ale peretelui vaselor la femeile aflate în postmenopauză: un studiu de urmărire. Tromb Haemost. 2004 februarie;91(2):373-80.

Schurgers LJ, Spronk HM, Soute BA, et al. Regresia elastocalcinozei mediale induse de warfarină prin aportul ridicat de vitamina K la șobolani. Sânge. 2007 Apr 1;109(7):2823-2831.

Sato Y, Nakamura R, Satoh M, et al. Hormonul tiroidian vizează gena proteinei matrice Gla asociată cu calcificarea mușchilor netezi vasculari. Circ Res. 2005 16 septembrie;97(6):550-557.

Booth SL, Golly I, Sacheck JM, et al. Efectul suplimentării cu vitamina E asupra stării vitaminei K la adulții cu stare normală de coagulare. Am J Clin Nutr. 2004 iulie;80(1):143-148.

Spronk HM, Soute BA, Schurgers LJ, et al. Utilizarea specifică a țesuturilor a menachinonei-4 are ca rezultat prevenirea calcificării arteriale la șobolanii tratați cu warfarină. J Vasc Res. 2003 noiembrie-dec;40(6):531-537.

Beulens JW, Bots ML, Atsma F și colab. Aportul mare de menachinonă din dietă este asociat cu calcifierea coronariană redusă. Ateroscleroza. 2009 Apr;203(2):489-493.

Gast GC, de Roos NM, Sluijs I, et al. Un aport ridicat de menachinonă reduce incidența bolilor coronariene. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009 septembrie;19(7):504-510.

Rees K, Guraewal S, Wong YL, et al. Consumul de vitamina K este asociat cu tulburări cardio-metabolice? O revizuire sistematică. Maturitas. 2010 oct;67(2): 121-128.

Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyak K, et al. Efectul aportului de vitamina K asupra stabilității tratamentului anticoagulant oral: relații doză-răspuns la subiecții sănătoși. Sânge. 2004 noiembrie 1;104(9):2682-2689.

Ford SK, Moll S. Suplimentarea cu vitamina K pentru a reduce variabilitatea raportului internațional normalizat la pacienții cu antagoniști ai vitaminei K: o revizuire a literaturii. Curr Opin Hematol. 2008 Sep;15(5): 504-508:Review.

Li J, Lin JC, Wang H, și colab. Rolul nou al vitaminei K în prevenirea leziunilor oxidative ale oligodendrocitelor și neuronilor în curs de dezvoltare. J Neurosci. 2 iul 2003;23(13):5816-5826.

Verrax J, Cadrobbi J, Delvaux M, et al. Asocierea vitaminelor C și K3 ucide celulele canceroase în principal prin autoschizis, o nouă formă de moarte celulară: o bază pentru utilizarea lor potențială ca coadjuvanți în terapia anticancer. Eur J Med Chem. 2003 mai;38(5):451-457:Review.

Matsubara K, Kayashima T, Mori M,

et al. Efectele inhibitoare ale vitaminei K3 asupra ADN polimerazei și angiogenezei. Int J Mol Med. 2008 septembrie;22(3):381-387.

Nimptsch K, Rohrmann S, Linseisen J. Aportul dietetic de vitamina K și riscul de cancer de prostată în cohorta Heidelberg a Investigației Prospective Europene în Cancer și Nutriție Am J Clin Nutr. 2008 Apr;87(4):985-992.

Carr BI, Wang Z, Wang M, et al. Efecte diferențiate ale vitaminei K1 asupra nivelurilor de AFP și DCP la pacienții cu HCC nerezecabil și în liniile celulare de HCC. Dig Dis Sci. 28 decembrie 2010.

Mizuta T, Ozaki I, Eguchi Y, et al. Efectul menatetrenonei, un analog al vitaminei K2, asupra recidivei și supraviețuirii bolii la pacienții cu carcinom hepatocelular după tratament curativ: un studiu pilot. Cancer. 2006 Feb 15;106(4):867-872.

Abe Y, Muta K, Hirase N, et al. Terapia cu vitamina K2 pentru sindromul mielodisplazic. Rinsho Ketsueki. 2002 februarie;43(2): 117-121.

Nimptsch K, Rohrmann S, Nieters A, et al. Osteocalcina serică subcarboxilată ca biomarker al aportului de vitamina K și al riscului de cancer de prostată: un studiu caz-control imbricat în cohorta Heidelberg a investigației prospective europene în cancer și nutriție. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2009 ianuarie;18(1):49-56.

Autret-Leca E. Jonville-Bera AP. Vitamina K la nou-născuți: cum se administrează, când și cui. Medicamente pediatrice. 2001;3(1):1-8.

Yagami K, Suh JY, Enomoto-Iwamoto M, și colab. Proteina Matrix GLA este un regulator de dezvoltare al mineralizării condrocitelor și, atunci când este exprimată constitutiv, blochează osificarea endocondrală și intramembranoasă a membrului. J Cell Biol. 1999 29 noiembrie;147(5):1097-1108.

Hyc A, Osiecka-Iwan A, Jozwiak J, et al. Morfologia și proprietățile biologice selectate ale cartilajului articular. Ortop Traumatol Rehabil. 2001 Apr 30;3(2):151-162.

Beulens JW, van der ADL, Grobbee DE, et al. Aportul alimentar de filochinonă și menachinonă și riscul de diabet de tip 2. Îngrijirea diabetului. 2010 august;33(8):1699-1705.

Chen J, Liu J, Zhang Y, și colab. Scăderea activității renale a gammaglutamil carboxilazei dependente de vitamina K la pacienții cu calculi de oxalat de calciu. Chin Med J (Engl). 2003 Apr;116(4):569-572.

Kolesova GM, Sokol'nikov AA, Kodentsova VM, et al. Efectul deficienței de vitamina K la șobolani asupra diferitelor sisteme enzimatice care participă la metabolismul energetic. Vopr Med Khim. 1988 iulie-aug;34(4):46-51:rusă.

van Hoorn JH, Hendriks JJ, Vermeer C și colab. Suplimentarea cu vitamina K în fibroza chistică. Arch Dis Copil. 2003 noiembrie;88(11):974-975.

Shirakawa H, Ohsaki Y, Minegishi Y, et al. Deficitul de vitamina K reduce producția de testosteron în testicul prin reglarea în jos a Cyp11a, o enzimă de scindare a lanțului lateral al colesterolului la șobolani. Biochim Biophys Acta. 2006 oct;1760(10):1482-1488.

Cohen JL, Bhatia AC. Rolul gelului topic de oxid de vitamina K în rezoluția purpurei postprocedurale. J Drugs Dermatol. 2009 noiembrie;8(11):1020-1024.

Traber MG. Interacțiuni cu vitamina E și K: o problemă veche de 50 de ani. Nutr Rev. 2008 Nov;66(11):624-629:Review.

Traber MG, Frei B, Beckman JS. Vitamina E revizuită: noile date validează beneficiile pentru prevenirea bolilor cronice? Curr Opin Lipidol. Februarie 2008;19(1):30-38:Recenzie.

Miller 3rd ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Metaanaliză: suplimentarea cu doze mari de vitamina E poate crește mortalitatea de orice cauză. Ann Intern Med. 4 ianuarie 2005;142(1):37-46.

Cordain L. Caracteristicile nutriționale ale unei diete contemporane bazate pe grupe alimentare paleolitice. J Am Neutraceut Asoc. 2002;5:15-24.

Pearson DA. Sănătatea oaselor și osteoporoza: rolul vitaminei K și potențialul antagonism al anticoagulantelor. Nutr Clin Pract. 2007 Oct;22(5):517-544:Review.

Krishnan S, Chawla N, Ezekowitz MD, et al. Terapia cu warfarină și hipertensiunea sistolică la bărbații cu fibrilație atrială. Sunt J hipertens. 2005 Dec;18(12 Pt 1):1592-1599.

Wu KK, Matijevic-Aleksic N. Aspecte moleculare ale trombozei și medicamentelor antitrombotice. Crit Rev Clin Lab Sci. 2005;42(3):249-.

Di Micco B, Colonna G, Di Micco P,

et al. Acțiune antitrombină a acidului acetilsalicilic în doză mică. Eur J Pharmacol. 26 ianuarie 2003;460(1):59-62.

Westphal JF, Vetter D, Brogard JM. Efectele secundare hepatice ale antibioticelor. J Chimie antimicrobiană. 1994 Mar;33(3):387-401.

Onodera K, Takahashi A, Wakabayashi H, și colab. Efectele menatetrenonei asupra nivelurilor osoase și serice ale vitaminei K2 (derivați de menachinonă) în osteopenia indusă de fenitoină la șobolani în creștere. Nutriţie. 2003 mai;19(5):446-450:PubMed PMID: 12714099.

Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, et al. Osteocalcina seric subcarboxilată este un marker al riscului de fractură de șold: un studiu de urmărire de trei ani. Os. 1996 mai;18(5):487-488.

O'Connor E, M0lgaard C, Michaelsen KF, et al. Procentul seric de osteocalcină subcarboxilată, o măsură sensibilă a stării vitaminei K și relația sa cu indicii de sănătate a oaselor la fetele daneze. Br J Nutr. 2007 Apr;97(4):661-.

Bach AU, Anderson SA, Foley AL, et al. Evaluarea statusului vitaminei K la subiecții umani cărora li s-a administrat warfarină în „minidoză". Am J Clin Nutr. 1996 Dec;64(6):894-902.

Yonemura K, Fukasawa H, Fujigaki Y, et al. Efectul protector al vitaminelor K2 și D3 asupra pierderii induse de prednisolon a densității minerale osoase în coloana lombară. Am J Rinichi Dis. 2004 ianuarie;43(1):53-60.

Aportul dietetic de referință pentru vitamina A, vitamina K, arsen, bor, crom, cupru, iod, fier, mangan, molibden, nichel, siliciu, vanadiu și zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

Booth SL, Suttie JW. Aportul alimentar și adecvarea vitaminei K. J Nutr. 1998 mai;128(5):785-788:Review.

Booth SL, Dallal G, Shea MK și colab. Efectul suplimentelor cu vitamina K asupra pierderii osoase la bărbați și femei în vârstă.

J Clin Endocrinol Metab. 2008 Apr;93(4):1217-1223.

Nimptsch K, Rohrmann S, Kaaks R,

et al. Aportul alimentar de vitamina K în relație cu incidența și mortalitatea cancerului: rezultate din cohorta Heidelberg a Investigației Prospective Europene în Cancer și Nutriție (EPIC-Heidelberg). Am J Clin Nutr. 2010 mai;91(5): 1348-1358.

Ronden JE, Groenen-van Dooren MM, Hornstra G, et al. Modularea tendinței de tromboză arterială la șobolani de către vitamina K și lanțurile sale laterale. Ateroscleroza. 11 iulie 1997;132(1):61-67.

Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Efectul terapiei combinate continue cu vitamina K(2) și vitamina D(3) asupra densității minerale osoase și a funcției de coagulofibrinoliză la femeile aflate în postmenopauză. Maturitas. 25 martie 2002;41(3):211-221.

Hara K, Akiyama Y, Tomiuga T, et al. Influența vitaminei D3 asupra efectului inhibitor al vitaminei K2 asupra pierderii osoase la șobolani ovariectomizați. Nippon Yakurigaku Zasshi. 1994 Aug;104(2):101-109:Japoneză. PubMed PMID:7927067.

Toxicități vitaminice și monitorizare terapeutică

Joseph E. Pizzorno, ND

P INTRODUCERE

Atunci când nutrienți precum vitaminele sunt utilizați în doze mari pentru efecte farmacologice, medicul trebuie să fie vigilent pentru posibila toxicitate sau efecte secundare. În general, terapia cu vitamine este practic „netoxică" și riscul mic de a dezvolta orice toxicitate poate fi redus și mai mult prin monitorizarea atentă a pacientului. De asemenea, medicul trebuie să fie conștient de toxicitatea rezultată din vitaminele autoadministrate. Semnele și simptomele primare ale toxicității vitaminelor sunt enumerate în Tabelele 137-1 și 137-2, care sunt completate de o discuție mai detaliată a toxicității și ghiduri pentru monitorizarea anumitor vitamine.

P TOXICITATE VITAMINĂ

Vitamine liposolubile

Vitamina A

Deși deficiența de vitamina A este o problemă mult mai mare decât toxicitatea vitaminei A, în special în țările în curs de dezvoltare, atât toxicitățile clinice, cât și cele subclinice au fost asociate cu aportul excesiv de vitamina A preformată. Multe cazuri de hipervitaminoză A implică ingestia unei cantități mari odată de către copiii mici, care, împreună cu vârstnicii, sunt mai susceptibili la toxicitate, atunci când adulții apar într-o perioadă scurtă de timp. ingeră mai mult de 100 de ori doza zilnică recomandată (DZR), iar copiii ingeră mai mult de 20 de ori doza zilnică recomandată (DZR). Cu toate acestea, pe lângă toxicitatea acută, aportul cronic de doze mari de vitamina A a fost, de asemenea, asociat cu efecte nocive.3 Cel

mai recunoscut dintre acestea este un efect advers asupra osului, studiile observaționale sugerând un risc crescut de osteoporoză și fractură. Din păcate, evaluarea toxicității vitaminei A este limitată de lipsa markerilor sensibili de laborator.

Reacțiile adverse la toxicitatea acută la copii pot apărea cu aporturi de până la 1500 de unități internaționale pe kilogram pe zi (UI/kg/zi)4 și sunt de obicei tranzitorii. Simptomele hipervitaminozei acute A la copiii cărora li se administrează 100.000 până la 300.000 UI includ diaree, dureri de cap (posibil rezultate din presiunea intracraniană crescută), greață, vărsături, amețeli ocazionale și febră, precum și o bombare tranzitorie a fontanelei la sugari. La adulți, simptomele de toxicitate pot include, de asemenea, vedere încețoșată și lipsa de coordonare musculară.5 Excesele cronice de vitamina A pot precipita alopecie, artralgii, anemie, eritem, descuamare a pielii, epiteliu îngroșat și ficat gras, precum și defecte cardiace, renale și testiculare și hipercolesterolemie. Alte simptome mai puțin frecvent raportate includ disfagia datorată hiperostozei vertebrale și colestaza intrahepatică.6 Interesant, într-un număr mic de cazuri de disfagie, niciunul dintre pacienți nu a raportat suplimentarea cu vitamina A, în ciuda nivelurilor ridicate de retinol seric, sugerând o afectare a vitaminei A mai degrabă decât aportul excesiv7. a folosirii sale.

Dintre toate efectele adverse raportate, anomaliile osoase au primit cea mai mare atenție, aportul excesiv de vitamina A sugerând că are un efect dăunător de durată asupra osului prin inducerea osteoporozei.8,9 Cu toate acestea, datele sunt mixte și pot fi confundate de alte variabile, în special de starea vitaminei D.

Un studiu de 9,5 ani care a implicat aproape 35.000 de femei în postmenopauză cu fracturi de șold și alte fracturi a găsit puține dovezi ale unui risc crescut de fractură cu

TABELUL 137-1 Doze toxice și efecte secundare ale vitaminelor liposolubile

TABELUL 137-2 Doze toxice și efecte secundare ale solubilului în apă

aportul de vitamina A sau retinol. De asemenea, nu au existat dovezi ale unei relații doză-răspuns în riscul de fractură de șold cu cantități crescânde de vitamina A sau retinol din suplimente. În plus, rezultatele nu au arătat nicio asociere între ingestia de vitamina A din alimente și suplimente sau numai alimente și riscul de fracturi de orice fel.10 Rezultate similare au fost publicate în Jurnalul American de Nutriție Clinică în 2009. Acesta a fost un studiu observațional amplu care a inclus peste 75.000 de participanți de la Women's Health Initiative. Retinol și aportul de vitamina A nu au fost asociate în mod semnificativ nici cu incidența fracturilor de șold sau a fracturilor totale în rândul femeilor aflate în postmenopauză. Cu toate acestea, femeile din cea mai mare chintilă de aport de retinol și vitamina A, care au avut și un aport scăzut de vitamina D, au avut un risc total de fracturi

crescut modest (15%-20%).11 Un studiu mai mic care a înrolat femei spaniole aflate în postmenopauză a găsit un risc independent de osteoporoză în rândul celor cu cel mai mare aport, dar acest risc a fost mărit atunci când a fost combinat cu nivelul scăzut de vitamina D și vitamina D. nivelurile pare plauzibile din punct de vedere biologic, deoarece vitamina A poate antagoniza unele dintre acțiunile vitaminei D, inclusiv absorbția calciului.13 Acest lucru poate fi relevant nu numai pentru sănătatea oaselor, ci posibil și pentru susceptibilitatea la infecții respiratorii.14 O revizuire din 2007 a efectelor osoase ale vitaminei A a concluzionat că sensibilitatea slabă a markerilor de laborator și evaluarea conflictuală a alimentelor poate contribui la alimentație; a sugerat că studiile viitoare încorporează tehnici analitice superioare, în special metodologia de diluare a izotopilor stabili.15 Deși retinolul seric este adesea folosit pentru a detecta toxicitatea vitaminei A, se crede că are o sensibilitate slabă, deoarece este supus controlului homeostatic pentru o gamă largă de aporturi, precum și concentrații hepatice și, prin urmare, nu interferează neapărat cu mulți factori de acuratețe hepatice. O alternativă este măsurarea concentrațiilor de retinil ester a jeun. Când mai mult de 5% până la 10% din vitamina A circulantă este sub formă de esteri retinilici, poate indica fie capacitatea de stocare hepatică, fie capacitatea proteinei de legare a retinolului a fost depășită. Din păcate, esterii retinilici crescuti nu indică neapărat afectarea funcției hepatice și nu sunt sensibili la toxicitatea subclinică.15,17.

Deși sunt costisitoare și nu sunt disponibile pe scară largă, tehnicile de diluare a izotopilor stabili par să se coreleze bine cu valorile determinate de biopsia hepatică și pot apărea ca cel mai bun marker al rezervelor totale de vitamina A atât în ceea ce privește deficiența, cât și toxicitatea. Într-adevăr, variații ale acestei metode pot fi utilizate pentru a determina aportul necesar pentru a menține nivelurile de depozitare a corpului țintă. La modelele animale au arătat o sensibilitate de 100% pentru diagnosticul hipervitaminozei A.18,19 Deși metoda de diluare a retinolului deuterat a fost validată atât la copii, cât și la adulți pentru a oferi o estimare cantitativă a rezervelor interne, aceasta necesită o verificare suplimentară în rândul populațiilor diverse și o accesibilitate mai mare.20 Când se administrează doze mari de vitamina A, este necesară o monitorizare atentă. Mai degrabă decât ingestia bruscă de doze mari, este indicată o creștere treptată a dozei, cu o evaluare a simptomelor făcută înainte ca doza să fie crescută. De obicei, primul simptom al hipervitaminozei care trebuie recunoscut este cefaleea frontală. Dacă apar semne sau simptome, suplimentarea trebuie întreruptă până când acestea dispar. Nivelurile enzimelor hepatice trebuie determinate periodic pentru a verifica dacă există leziuni hepatice. De obicei, nivelurile de aspartat transaminaze sunt primele care sunt afectate.1,2,21,22 Pacienții a căror funcție hepatică este compromisă de hepatită virală, malnutriție proteico-energetică, ciroză sau hemodializă par a fi cei mai vulnerabili la toxicitatea vitaminei A și necesită o monitorizare atentă.4 rezultate nedorite. Suplimentarea peste RDA nu este justificată la femeile însărcinate sau potențial gravide. Potrivit unui studiu observațional amplu publicat în New England Journal of Medicine, femeile care consumau mai mult de 10.000 UI de vitamina A în timpul sarcinii (în special în primele 7 săptămâni după concepție) au avut un risc de 1 din 57 de a avea un copil născut cu un defect congenital.22a

Opinia acestui autor este că o mare parte, dacă nu cea mai mare parte, a problemei toxicității vitaminei A, cu excepția dozelor foarte mari, se datorează probabil prevalenței ridicate a deficienței de vitamina D.

Carotenoide

Carotenoizii par să nu aibă efecte toxice la dozele terapeutice utilizate în mod obișnuit. Singurul efect al dozelor mari este o îngălbenire aparent benignă a pielii. Deși toxicitatea carotenoidelor este limitată, există îngrijorarea că unele persoane au dificultăți în transformarea carotenoidelor în vitamina A și pot fi mai predispuse la deficiența vitaminei A.23-25.

Mai multe studii terapeutice mari, mediatizate pe scară largă, cu beta-caroten sintetic au descoperit că acesta pare să crească riscul de cancer pulmonar la fumătorii înrăiți. De asemenea, poate prezenta un risc crescut de cancer gastric, în special în rândul fumătorilor și celor expuși la azbest.26 Cu toate acestea, mai mulți factori complică interpretarea acestor rezultate. Semnificația acestor încercări este discutată pe deplin în capitolul 69.

Vitamina D

S-au făcut progrese semnificative în înțelegerea rolului și importanței vitaminei D în sănătatea umană. Acum se știe că deficiența este larg răspândită, cu niveluri suboptime mult mai răspândite decât toxicitatea. Utilizarea vitaminei D 25-OH este larg acceptată ca biomarker de încredere, majoritatea indicatorilor sugerând că un nivel de 75 până la 110 nmol/L este suficient, deși unele studii indică faptul că niveluri chiar mai mari pot fi optime.27,28 Limitele superioare ale vitaminei D 25-OH nu sunt clar stabilite, deși nivelurile mai mici de 250 nmol/L ar trebui considerate strategii sigure. Nivelurile de 25-OH vitamina D, mai degrabă decât o doză suplimentară specifică, deoarece efectul suplimentării asupra nivelurilor serice variază considerabil între indivizi. Dozele între 2000 UI și 4000 UI vor aduce majoritatea indivizilor în intervalul de 75 până la 110 nmol/L.27 Cu toate acestea, unii vor necesita doze mai mari, iar acest lucru este, de asemenea, o considerație pentru persoanele cu polimorfisme mai puțin funcționale ale receptorilor de vitamina D. Dozele de până la 40.000 UI pe zi nu au fost asociate cu toxicitate.28 Cu toate acestea, dozele unice foarte mari (500.000 UI într-o singură doză anuală) au fost asociate cu un risc crescut de fractură și căderi temporale, cu cel mai mare risc în perioada de după administrare. În ciuda controverselor în curs de desfășurare, vitamina D3 pare să fie mai puternică și să producă o stocare mai mare decât D2.31

Bolile granulomatoase, cum ar fi sarcoidoza, justifică îngrijorare specială, deoarece acești indivizi sunt mai susceptibili la hipercalcemie. Deși mulți au niveluri scăzute de 25-OH vitamina D (care pare să crească riscul de sarcoidoză), au și niveluri crescute de 1,25 dihidroxivitamina D și, prin urmare, necesită un management atent.32 Se pare că există o supraconversie a 25-OH vitamina D3 în 1,25(OH)2-vitamina D3 de către boala macrofagelor în granulomatoză33.

Vitamina E

Deși timp de mulți ani studiile observaționale au constatat că suplimentarea cu vitamina E este sigură, au fost publicate mai multe studii controlate care sugerează daunări cu suplimentarea. De exemplu, într-o mare meta-analiză a studiilor randomizate controlate cu placebo, în care participanților li s-au administrat între 50 și 800 UI de vitamina E naturală sau sintetică pe zi, s-a constatat că suplimentarea reduce riscul de accident vascular cerebral ischemic cu 10%, dar crește riscul de accident vascular cerebral hemoragic cu 22%. 400 UI vitamina E a crescut mortalitatea de toate cauzele.35

Deși utilizarea vitaminei E sintetice versus naturale poate explica o parte din creșterea efectelor adverse, forma naturală a vitaminei D (d-alfa tocoferol) utilizată în multe studii clinice nu este lipsită de riscuri. De exemplu, suplimentarea cu vitamina E naturală la 400 UI pe zi a fost asociată cu un risc crescut de insuficiență cardiacă în rândul pacienților cu diabet sau boli vasculare.36

O explicație care pare mai plauzibilă este aceea că, în ciuda beneficiilor fiziologice ale alfa-tocoferolului, suplimentarea cu doze mari epuizează alte forme de vitamina E naturală, cum ar fi beta- sau gamma-tocoferol, care au o semnificație fiziologică mai mare. De exemplu, într-un studiu observațional pe pacienți vârstnici, nivelurile plasmatice mai mari de beta-tocoferol au fost asociate cu un risc redus de a dezvolta boala Alzheimer, în timp ce alte forme de vitamina E au fost doar puțin semnificative. Mai mult, dovezile in vitro și in vivo indică faptul că alfatocoferolul nu numai că nu a reușit să demonstreze proprietăți anticancerigene, ci și a blocat efectele anticancer ale gamma-tocoferolului.38,39 Gamma-tocoferolul este de fapt mai răspândit decât forma alfa în dieta SUA, precum și în multe semințe de plante, deși marea majoritate a studiilor și a produselor disponibile ar putea să nu folosească alfa40 și produsele disponibile. E" care are efectele nocive menționate mai sus, ci mai degrabă utilizarea izolată a alfa-tocoferolului. Factorii suplimentari sunt probabil să aibă o influență de asemenea, cum ar fi vârsta și aportul de vitamina C.41 Genetica este, de asemenea, probabil să joace un rol, deoarece pacienții diabetici cu genotipul haptoglobinei 2-2 au mai multe șanse să beneficieze de suplimente.42 Din păcate, majoritatea evaluărilor de laborator ale toxicității vitaminei E se bazează pe alfa-tocoferol sau nivelurile serice, astfel încât să nu fie de ajutor în determinarea nivelurilor plasmatice sau toxice.

Vitamina K

Doze mari de vitamina K3 sintetică solubilă în apă (menadionă) administrate la sugari pot provoca anemie hemolitică, hiperbilirubinemie, hepatomegalie și posibil deces. Adulții cu deficiență de glucoză-6-fosfat dehidrogenază pot prezenta reacții hemolitice.43 Vitamina naturală Ki (filochinona) și menachinona (MK-4, MK-7) nu par să provoace toxicitate atunci când sunt administrate pe cale orală decât dacă se administrează doze uriașe (de exemplu, 200 mg). teorie; că, având în vedere un aport suboptim, vitamina K este transferată la funcțiile de bază necesare supraviețuirii în detrimentul funcțiilor mai puțin esențiale, care sunt probabil asociate cu îmbătrânirea și bolile cronice. Având în vedere că mulți indivizi au un aport suboptim de vitamina K, suplimentarea cu menachinone are potențialul de a reduce incidența bolilor cronice.45

Toate formele de vitamina K pot interfera cu unele medicamente anticoagulante, cum ar fi warfarina (Coumadin) și trebuie utilizate cu prudență. Având în vedere că menachinonele pot avea o potență mai mare decât vitamina K1, a fost propusă o limită superioară de 50 mcg/zi (MK-7) pentru acei pacienți sub terapie anticoagulantă.46 Cu toate acestea, timpul de înjumătățire mai mare al MK-7 (comparativ cu alte forme de vitamina K) poate ajuta la menținerea unui raport internațional normalizat mai stabil, protejând, de asemenea, acești pacienți la calcificarea arterială crescută și la osteoporoză. risc.47

Vitamine solubile în apă

Acid ascorbic

S-a raportat că vitamina C are, probabil, cea mai scăzută toxicitate dintre toate vitaminele. Diareea și distensia intestinală sau gazele sunt cele mai frecvente plângeri atunci când este consumată la doze mai mari. S-a demonstrat că dozele mari de vitamina C

Creșteți excreția urinară de calciu, fier și mangan

Creșteți absorbția fierului

Creșteți nivelurile urinare de oxalat sau acid uric, dar numai într-un subgrup mic al populației (Acest lucru poate varia în funcție de forma vitaminei C, deoarece esterul-C s-a dovedit că reduce nivelul de oxalat într-un studiu încrucișat.48)

Modificați mulți parametri de laborator de rutină (de exemplu, vitamina B12 seric, aminotransferaze, bilirubină, glucoză, sânge ocult în scaun)

Cauza greață, edem și gură sau piele uscată atunci când sunt utilizate intravenos, toate considerate minore49

Clinicianul trebuie să ia în considerare aceste efecte atunci când suplimentează cu megadoze de vitamina C. De asemenea, capacitatea vitaminei C orale de a crește nivelurile plasmatice este limitată, s-a demonstrat că administrarea intravenoasă de vitamina C crește nivelul de 70 de ori mai mare.

O preocupare cu dozele mari de vitamina C adesea citată în literatura medicală este dezvoltarea pietrelor la rinichi cu oxalat de calciu. După cum s-a menționat mai sus, diferite forme de acid ascorbic pot anula acest efect, așa cum s-a demonstrat cu esterul-C față de acidul ascorbic. În plus, oxidarea in vitro a acidului ascorbic la acid oxalic în timpul depozitării sau analizei este considerată a fi un parametru comun în aceste studii. Cu toate acestea, 500 mg/zi poate fi o limită rezonabilă pentru cei predispuși la formarea de calculi.51 În ceea ce privește administrarea intravenoasă de vitamina C, mai puțin de 0,5% dintr-o doză de 100 g a fost transformată în acid oxalic la persoanele cu funcție renală normală, mult mai puțin decât s-ar putea aștepta de la o doză atât de mare.52

O a doua preocupare, mai teoretică, cu privire la vitamina C se referă la utilizarea excesivă a acesteia în bolile inflamatorii progresive, cum ar fi artrita reumatoidă și boala Crohn. Se

teoretizează că surplusul disponibil de vitamina C poate interacționa cu ionii metalici, provocând o consecință prooxidantă.53 Alternativ, date mai recente sugerează că vitamina C poate chela ionii metalici, reducând de fapt capacitatea lor de a genera specii reactive de oxigen, iar modelele animale sugerează că megadozarea poate reduce inflamația. afecțiunile inflamatorii cronice care nu răspund sau se agravează și să fie precauți cu privire la administrarea de doze mari de vitamina C pacienților cu afecțiuni cunoscute de exces de fier sau cupru. Acest lucru poate fi relevant și pentru aportul alimentar de fier. De exemplu, s-a constatat că aportul ridicat de heme din dietă în rândul femeilor care iau mai mult de 500 mg de vitamina C pe zi crește riscul de cancer pulmonar, în timp ce aportul ridicat de zinc a redus riscul.56

Au existat rapoarte că întreruperea bruscă a aportului de vitamina C în doze mari duce la „scorbbutul de rebound, care a fost raportat că apare după naștere la copiii femeilor însărcinate care au luat doze mari. Cu toate acestea, alte studii nu susțin existența scorbutului de rebound în aceste condiții. Deși unii experți pun la îndoială existența scorbutului de rebound, este mai bine să greșim din partea precauției. În acest moment, o recomandare sigură pentru femeile însărcinate ar fi o doză zilnică de 500 mg vitamina C.

Acid folic

Deși, în general, este considerat sigur, trebuie avută prudență în suplimentarea cu acid folic în prezența unei deficiențe de vitamina B12. Deși acidul folic va corecta o macrocitoză, nu va corecta degenerarea neurologică de bază cauzată de deficiența de vitamina B12. În plus, nivelurile ridicate de acid folic par să accentueze toxicitatea vitaminei B12.57,58 scăzute.

Acid folic în doze mari (15 mg/zi) a fost utilizat fără efecte adverse în mai multe studii. De exemplu, atunci când este administrat sub formă de 5-metiltetrahidrofolat femeilor aflate în postmenopauză, le-a redus semnificativ tensiunea arterială și nivelurile de homocisteină și le-a îmbunătățit sensibilitatea la insulină. Acesta a fost un studiu randomizat controlat cu placebo, cu peste 500 de participanți și nu a fost citată nicio diferență în ceea ce privește efectele adverse între grupuri.60 O meta-analiză a constatat, de asemenea, că suplimentarea cu acid folic a redus riscul de accident vascular cerebral în prevenția primară, în special atunci când a fost continuată pentru o perioadă mai lungă de timp.61

Un studiu randomizat controlat cu placebo foarte important, publicat în 2008, a constatat că acidul folic administrat la 5 mg/zi timp de 3 ani a redus recurența adenoamelor colorectale; rata de recurență în grupul placebo a fost de două ori mai mare decât în grupul cu acid folic. În plus, niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat acid folic nu s-a dovedit a avea adenoame sau carcinom agresive din punct de vedere histologic la endoscopia finală.62 Acest studiu este deosebit de relevant deoarece au fost ridicate preocupări că atât nivelurile scăzute, cât și cele ridicate de acid folic pot crește riscul de cancer. cancer.65,66 Este posibil ca conținutul ridicat de acid folic al alimentelor fortificate să poată fi o variabilă de confuzie atunci când se utilizează o doză mică de 1 mg/zi. În plus, există cel mai probabil o diferență între acidul folic sintetic și formele mai naturale reduse și metilate, în primul rând 5-metil tetrahidrofolat.

În cele din urmă, un nivel seric de folat mai mare de 45,3 nmol/L este adesea folosit pentru a defini niveluri ridicate, dar este ales arbitrar din cauza dificultăților tehnice în analiză, mai degrabă decât din cauza toxicității funcționale.67

niacina

Efectele secundare acute ale niacinei (acidul nicotinic) sunt bine cunoscute. Cea mai frecventă și deranjantă este înroșirea pielii care apare de obicei la 20 până la 30 de minute după administrarea niacinei. Consecințele pe termen lung ale terapiei cu niacină includ iritația gastrică, greața și afectarea ficatului. În încercarea de a combate reacția acută de înroșire a pielii, câțiva producători au început să comercializeze produse cu niacină cu „eliberare susținută", „eliberare temporizată" și „eliberare lentă". Aceste formulări permit niacinei să fie absorbită treptat, reducând astfel reacția de înroșire. Cu toate acestea, deși aceste forme de niacină reduc înroșirea pielii, ele s-au dovedit de fapt a fi mai toxice pentru ficat, în special pentru produsele cu eliberare lentă. Un studiu a recomandat cu tărie ca utilizarea niacinei cu eliberare lentă să fie restricționată din cauza procentului mare (78%) de retrageri ale pacienților din studiu din cauza efectelor secundare; 52% dintre pacienții care au luat niacină cu eliberare susținută au avut leziuni hepatice, comparativ cu niciunul dintre pacienții care au luat niacină cu eliberare imediată68. că creșterile care conduc la hepatotoxicitate severă apar rar, dacă chiar deloc.69

De asemenea, s-a demonstrat că niacina provoacă o creștere cu 4% până la 5% a glucozei a jeun și o reducere cu 20% până la 28% a sensibilității la insulină. Din acest motiv trebuie utilizat cu prudență la pacienții diabetici și cei cu risc de diabet. Cu toate acestea, beneficiul său cardiovascular depășește adesea semnificativ riscul, chiar și la acești pacienți. Într-o meta-analiză recentă publicată în Atherosclerosis, acidul nicotinic administrat singur sau în combinație a fost asociat cu o reducere a riscului de evenimente coronariene și accident vascular cerebral (aproximativ cu 75%), precum și cu efecte pozitive asupra evoluției aterosclerozei atunci când este utilizat la 1 până la 3 g/zi. Autorii acestei analize subliniază, de asemenea, că reduce colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută într-un grad similar cu medicamentele cu statine și este singura terapie eficientă pentru reducerea lipoproteinei (a).70 Când niacina cu eliberare prelungită a fost administrată pacienților diabetici la 1000 până la 1500 mg/zi, a fost asociată cu o creștere doar cu 0,3% a hemoglobinei A1, în comparație cu placebo. îmbunătățirea dependentă de doză a nivelurilor de trigliceride și a colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate. Cu toate acestea, creșterea medicamentelor pentru diabet poate să fi prevenit o creștere mai mare a hemoglobinei A1c.71 Având în vedere că îmbunătățirea colesterolului cu lipoproteine cu densitate mare este un obiectiv principal în diabet, utilizarea acidului nicotinic este adesea indicată pentru acești pacienți.72

Efectele secundare pot apărea cu orice formă de niacină, inclusiv niacinamida. Deși niacinamida nu provoacă înroșirea acută a pielii, poate provoca și leziuni hepatice și nu a demonstrat același beneficiu asupra profilurilor lipidice ca nicotinamida. Hexaniacinatul de inozitol este o formă alternativă de niacină care poate avea foarte puține efecte secundare, dar lipsesc studii mari, bine concepute, care să documenteze beneficiile acesteia.73

ALT, alanin transaminaza; AST, aspartat aminotransferaza.

Indiferent de forma de niacină utilizată, verificarea periodică (cel puțin o dată la 3 luni) a funcției hepatice este indicată atunci când se utilizează terapia cu doze mari (de exemplu, 2 până la 6 g/zi) niacină, hexaniacinat de inozitol sau niacinamidă. Niacina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu boală hepatică preexistentă sau cu creșterea valorilor enzimelor hepatice, gută sau ulcer peptic.

Piridoxina

Vitamina B6 este una dintre puținele vitamine solubile în apă care este asociată cu toxicitate atunci când este administrată în doze mari sau în doze moderate pentru perioade lungi și este cunoscută că provoacă o neuropatie senzorială tranzitorie. Doze mari de vitamina B6 sunt utilizate în prezent pentru o mare varietate de afecțiuni.

Dozele mai mari de 1000 mg/zi pot produce simptome de toxicitate nervoasă (senzații de furnicături la nivelul picioarelor, pierderea coordonării musculare și degenerarea țesutului nervos) la unii indivizi, ataxia fiind semnul clinic al hipervitaminozei vitaminei B6. rapoarte de toxicitate care apare la doze cronice pe termen lung de până la 150 mg/zi.76-78 Un studiu pe animale raportează posibilitatea crescută de toxicitate nervoasă la indivizii cu insuficiență renală care suferă de uremie, din cauza scăderii excreției de piridoxină, care induce o creștere a susceptibilității la piridoxină, deoarece pacienții cu insuficiență renală indusă de piridoxină sunt frecvent tratați cu insuficiență renală îndelungată. terapie cu piridoxină, se recomandă prudență și este prudent să se caute semne neuropatice la pacienții uremici suplimentați cu piridoxină și cu insuficiență renală.

Se crede că toxicitatea apare atunci când piridoxina suplimentară copleșește capacitatea ficatului de a adăuga un grup fosfat pentru a produce forma activă a vitaminei B6 (piridoxal-5-fosfat sau PLP). Ca rezultat, se speculează că piridoxina este fie toxică pentru celulele nervoase, fie că de fapt acționează ca un antimetabolit prin legarea de receptorii PLP, creând astfel o deficiență relativă de vitamina B6. Prin urmare, dozele trebuie limitate la 50 mg. Dacă se dorește mai mult de 50 mg, atunci dozele trebuie distribuite pe parcursul zilei sau ar putea fi utilizată forma activă (PLP).

TESTE DE LABORATOR PENTRU TOXICITATEA VITAMINEI

Doar un număr limitat de teste de laborator de rutină sunt disponibile pentru detectarea toxicității vitaminelor. Acestea sunt prezentate în Tabelul 137-3.

REFERINȚE

Miloslav R, ed. Seria de manuale CRC în nutriție și alimentație, secțiunea E: tulburări de nutriție. vol. 1. West Palm Beach, FL: CRC Press; 1978.

Omaye S. Siguranța terapiei cu megavitamine. Adv Exp Med Biol. 1984;177:169-203.

Penniston KL, Tanumihardjo SA. Efectele toxice acute și cronice ale vitaminei A. Am

J Clin Nutr. 2006 februarie;83(2):191-201.

Perrotta S, Nobili B, Rossi F, et al. Vitamina A și copilăria: aspecte biochimice, funcționale și clinice. Vitam Horm. 2003;66:457-591.

Allen LH, Haskell M. Estimarea potențialului de toxicitate a vitaminei A la femei și copii mici. J Nutr. 2002 septembrie;132(9 Suppl):2907S-2919S.

Ramanathan VS, Hensley G, și colab. Hipervitaminoza A care induce colestază intrahepatică: raport de caz rar. Exp Mol Pathol. 2010 Apr;88(2):324-325.

Wendling D, Hafsaoui C, Laurain JM, et al. Disfagia si hipervitaminoza A: hiperostoza cervicala. Coloana vertebrală osoasă articulară. 2009 iulie;76(4):409-411.

Feskanich D, Singh V, Willett WC și colab. Aportul de vitamina A și fracturile de șold în rândul femeilor aflate în postmenopauză. JAMA.

2002;287:47-54.

Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A,

et al. Aportul alimentar excesiv de vitamina A este asociat cu o densitate minerală osoasă redusă și un risc crescut de fractură de șold. Ann Intern Med. 1998;129:770-778.

Lim LS, Harnack LJ, Lazovich D și colab. Aportul de vitamina A și riscul de fractură de șold la femeile aflate în postmenopauză: Studiul de sănătate a femeilor din Iowa. Osteoporos Int. 2004;15:552-559.

Caire-Juvera G, Ritenbaugh C, Wactawski- Wende J, et al. Aportul de vitamina A și retinol și riscul de fracturi în rândul participanților la Studiul observațional al inițiativei pentru sănătatea femeilor. Am J Clin Nutr. 2009 ianuarie;89(1):323-330.

Mata-Granados JM, Cuenca-Acevedo R, Luque de Castro MD, et al. Deficitul de vitamina D și nivelurile serice ridicate de vitamina A cresc riscul de osteoporoză evaluat prin măsurători cu ultrasunete cantitative (QUS) la femeile spaniole aflate în postmenopauză. Clin Biochem. 2010 septembrie;43(13-14):1064-1068.

Johansson S, Melhus H. Vitamina A antagonizează răspunsul calciului la vitamina D la om. J Bone Miner Res. 2001 Oct;16(10):1899-1905.

Cannell JJ, Vieth R, Willett W, și colab. Ulei de ficat de cod, toxicitate cu vitamina A, infecții respiratorii frecvente și epidemia de deficit de vitamina D. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2008 noiembrie;117(11):864-870.

Ribaya-Mercado JD, Blumberg JB. Vitamina A este un factor de risc pentru osteoporoza si fractura osoasa? Nutr Rev. 2007 Oct;65(10):425-438.

Olson JA. Nivelurile serice ale vitaminei A și carotenoidelor ca reflectori ai stării nutriționale. J Natl Cancer Inst. 1984;74:1439-1444.

Ballew C, Bowman BA, Russell RM. Esterii retinilici serici nu sunt asociați cu markerii biochimici ai disfuncției hepatice la participanții adulți la al treilea Studiu național de examinare a sănătății și nutriției (NHANES III), 1988-1994. Am J Clin Nutr. 2001 mai;73(5):934-940.

Haskell MJ, Jamil KM, Peerson JM și colab. Tehnica de diluare a retinolului deuterat în pereche poate fi utilizată pentru a estima aportul zilnic de vitamina A necesar pentru a menține o dimensiune țintită a grupului de vitamina A pentru întregul corp la bărbați. J Nutr. 2011 Mar;141(3):428-432.

Escaron AL, Green MH, Howe JA, et al. Modelarea matematică a retinolului 13C seric la maimuțele rhesus captive oferă noi perspective asupra hipervitaminozei A. J Nutr. 2009 oct;139(10):2000-2006.

Ribaya-Mercado JD, Maramag CC, et al. Alimentele vegetale bogate în caroten, ingerate cu grăsimi dietetice minime, îmbunătățesc dimensiunea totală a corpului de vitamina A la școlari filipinezi, așa cum este evaluată prin metodologia de diluare a izotopilor stabili. Am J Clin Nutr. 2007 Apr;85(4):1041-1049.

DiPalma J, Ritchie D. Toxicitatea vitaminelor. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1977;17:133-148.

Buist R. Toxicități vitaminice, efecte secundare și contraindicații. Int Clin Nutr Rev. 1984;4:159-171.

22a.Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al. Teratogenitatea aportului ridicat de vitamina A. N Engl J Med. 1995 23 noiembrie;333(21):1369-1373.

Tang G. Bioconversia carotenoidelor de provitamina A din dietă la vitamina A la om. Am J Clin Nutr. 2010 mai;91(5):1468S- 1473S.

Ferrucci L, Perry JR, Matteini A, et al. Variația obișnuită a genei beta-carotenului 15,15'-monooxigenază 1 afectează nivelurile circulante ale carotenoidelor: un studiu de asociere la nivelul genomului. Am J Hum Genet. 2009 februarie;84(2):123-133.

Leung WC, Hessel S, Meplan C, et al. Două polimorfisme obișnuite de un singur nucleotide în gena care codifică beta-carotenul 15,15'-monoxigenaza modifică metabolismul beta-carotenului la femeile voluntare. FASEB J. 2009 Apr;23(4):1041-1053.

Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, et al. Suplimentarea cu beta-caroten și riscul de cancer: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Int J Cancer. 2010 Jul 1;127(1):172-184.

Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, et al. Evaluarea beneficiului-risc a suplimentării cu vitamina D. Osteoporos Int. 2010 iulie;21(7):

1121-1132.

Garland CF, French CB, Baggerly LL și colab. Doze de supliment de vitamina D și 25-hidroxivitamina D seric în intervalul asociat cu prevenirea cancerului. Anticancer Res. 2011 februarie;31(2):607- 611.

Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM și colab. Vitamina D și sănătatea musculo-scheletică, boli cardiovasculare, autoimunitate și cancer: recomandări pentru practica clinică. Autoimmun Rev. 2010 Sep;9(11):709-715.

Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ,

et al. Vitamina D orală cu doze mari anuale și căderi și fracturi la femeile în vârstă: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2010 mai 12;303(18):1815-1822.

Heaney RP, Recker RR, et al. Vitamina D(3) este mai puternică decât vitamina D(2) la om. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Mar;96(3):E447-E452.

Burke RR, Rybicki BA, Rao DS. Calciu și vitamina D în sarcoidoză: cum se evaluează și se gestionează. Semin Respir Crit Care Med. 2010 august;31(4):474-484.

Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. Metabolizarea 25-hidroxivitaminei D3 de către macrofagele alveolare pulmonare cultivate în sarcoidoză. J Clin Invest. 1983;72:1856-1860.

Schurks M, Glynn RJ, Rist PM și colab. Efectele vitaminei E asupra subtipurilor de accident vascular cerebral: meta-analiză a studiilor controlate randomizate. BMJ. 4 noiembrie 2010;341:c5702.

Miller 3rd ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Metaanaliză: vitamina în doză mare

Suplimentarea cu E poate crește mortalitatea de orice cauză. Ann Intern Med. 4 ianuarie 2005;142(1):37-46.

Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al. Efectele suplimentării pe termen lung cu vitamina E asupra evenimentelor cardiovasculare și cancerului: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2005 Mar 16;293(11):1338-1347.

Mangialasche F, Kivipelto M, Mecocci P, et al. Niveluri plasmatice ridicate ale formelor de vitamina E și risc redus de boală Alzheimer la vârsta înaintată. J Alzheimer Dis. 2010;20(4):1029-1037.

Devaraj S, Leonard S, Traber MG, et al. Suplimentarea cu gamma-tocoferol în monoterapie și în combinație cu alfa-tocoferol modifică biomarkerii stresului oxidativ și ai inflamației la subiecții cu sindrom metabolic. Free Radic Biol Med. 2008 Mar 15;44(6):1203-1208.

Yu W, Jia L, Park SK și colab. Acțiuni anticanceroase ale formelor naturale și sintetice ale vitaminei E: RRR-alfa-tocoferol blochează acțiunile anticancer ale gamma-tocoferolului. Mol Nutr Food Res. 2009 Dec;53(12):1573-1581.

Wagner KH, Kamal-Eldin A, Elmadfa I. Gamma-tocoferol: o vitamină subestimată? Ann Nutr Metab. 2004;48(3):169-188.

Hemila H, Kaprio J. Modificarea efectului suplimentării cu vitamina E asupra mortalității fumătorilor de sex masculin în funcție de vârstă și vitamina C din dietă. Am J Epidemiol. 2009 Apr 15;169(8):946-953.

Asleh R, Blum S, Kalet-Litman S, et al. Corectarea disfuncției HDL la persoanele cu diabet și genotipul haptoglobinei 2-2. Diabet. 2008 Oct;57(10):2794-2800.

Krupp MA, Chatton MJ. Diagnostic medical și tratament actual. Los Altos, CA: Lange Medical; 1984; 803-808.

Bicknell F, Prescott F. Vitaminele în medicină. a 3-a ed. New York: Grune & Stratton; 1953: 694.

McCann JC, Ames BN. Vitamina K. un exemplu de teorie a triajului este inadecvarea micronutrienților legată de bolile îmbătrânirii? Am J Clin Nutr. 2009 Oct;90(4):889-907.

Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyak K, et al. Suplimente alimentare care conțin vitamina K: comparație între vitamina K1 sintetică și menachinona-7 derivată din natto. Sânge. 2007 Apr 15;109(8):3279-3283.

Ford SK, Moll S. Suplimentarea cu vitamina K pentru a reduce variabilitatea raportului internațional normalizat la pacienții cu antagoniști ai vitaminei K: o revizuire a literaturii. Curr Opin Hematol. 2008 septembrie;15(5):504-508.

Moyad MA, Combs MA, Crowley DC, et al. Vitamina C cu metaboliți reduc nivelurile de oxalat în comparație cu acidul ascorbic: o descoperire urologică clinică preliminară și nouă. Urol Nurs. 2009 Mar- Apr;29(2):95-102.

Riordan HD, Casciari JJ, Gonzalez MJ, et al. Un studiu clinic pilot al ascorbatului intravenos continuu la pacienții cu cancer terminal. PR Health Sci J. 2005 Dec;24(4):269-276.

Padayatty SJ, Sun H, Wang Y. Farmacocinetica vitaminei C: implicații pentru utilizarea orală și intravenoasă. Ann Intern Med. 2004 Apr 6;140(7):533-537.

Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbatul crește riscul de oxalurie și pietre la rinichi la om. J Nutr. 2005 iulie;135(7):1673-1677.

Robitaille L, Mamer OA, Miller Jr WH, et al. Excreția acidului oxalic după administrarea intravenoasă a acidului ascorbic. Metabolism. 2009 februarie;58(2):263-269.

Fisher AE, Naughton DP. Vitamina C contribuie la inflamație prin mecanisme generatoare de radicali: o notă de precauție. Ipoteze Med. 2003;61:657-660.

Jomova K, Valko M. Progrese în stresul oxidativ indus de metale și bolile umane. Toxicologie. 2011 mai 10;283(2- 3):65-87.

Jeong YJ, Kim JH, Kang JS și colab. Mega-doză de vitamina C a atenuat inflamația pulmonară în modelul de astm la șoarece. Anat Cell Biol.. 2010 Dec;43(4):294- 302.

Lee DH, Jacobs Jr DR. Interacțiunea dintre fierul hem, zinc și aportul suplimentar de vitamina C asupra riscului de cancer pulmonar: Iowa Women's Health Study. Nutr Cancer. 2005;52(2):130-137.

Selhub J, Morris MS, Jacques PF. În deficiența de vitamina B12, acidul folic seric mai mare este asociat cu concentrații crescute de homocisteină totală și acid metilmalonic. Proc Natl Acad Sci US A.

2007 Dec 11;104(50):19995-20000.

Selhub J, Morris MS, Jacques PF, et al. Interacțiunea folat-vitamina B-12 în legătură cu afectarea cognitivă, anemie și indicatorii biochimici ai deficitului de vitamina B-12. Am J Clin Nutr. Februarie 2009;89(2):702S-706S.

Cagnacci A, Cannoletta M, Volpe A. Administrarea de folat în doze mari pe termen scurt modifică tensiunea arterială ambulatorie la femeile în postmenopauză: un studiu controlat cu placebo. Eur J Clin Nutr. 2009 Oct;63(10):1266-1268.

Hodis HN, Mack WJ, Dustin L și colab. Suplimentarea cu doze mari de vitamina B și progresia aterosclerozei subclinice: un studiu controlat randomizat. Accident vascular cerebral. 2009 Mar;40(3):730-736.

Wang X, Qin X, Demirtas H, și colab. Eficacitatea suplimentării cu acid folic în prevenirea accidentului vascular cerebral: o meta-analiză. Lancet. 2 iunie 2007;369(9576):1876-1882.

Jaszewski R, Misra S, Tobi M, et al. Suplimentarea cu acid folic inhibă recurența adenoamelor colorectale: un studiu randomizat de chimioprevenție. World J Gastroenterol. 28 iulie 2008;14(28):4492-4498.

Duthie SJ. Folati și cancer: modul în care afectarea ADN-ului, repararea și metilarea afectează carcinogeneza de colon. J Moștenire Metab Dis. 2011 Feb;34(1):101-109.

Sauer J, Mason JB, Choi SW. Prea mult acid folic: un factor de risc pentru cancer și boli cardiovasculare? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009 ian;12(1):30-36.

Cole BF, Baron JA, Sandler RS și colab.

Acid folic pentru prevenirea adenoamelor colorectale: un studiu clinic randomizat.

JAMA. 2007 iunie 6;297(21):2351-2359.

Figueiredo JC, Grau MV, et al. Acidul folic și riscul de cancer de prostată: rezultate dintr-un studiu clinic randomizat. J Natl Cancer Inst. 2009 Mar 18;101(6):432435.

Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW, et al. Indicatori biochimici ai statusului vitaminei B în populația SUA după fortificarea cu acid folic: rezultate din Sondajul National de Sănătate și Nutriție 1999-2000. Am J Clin Nutr. 2005 august;82(2):442-450.

McKenney JM, Proctor JD, Harris S. O comparație a eficacității și efectelor toxice ale niacinei cu eliberare susținută și imediată la pacienții cu hipercolesterolemie. JAMA. 1994;271:672-677.

Bays H. Siguranța terapiei combinate cu niacină și simvastatină. Am J Cardiol. 17 aprilie 2008;101(8A):3B-8B.

Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analiză a efectului acidului nicotinic singur sau în combinație asupra evenimentelor cardiovasculare și a aterosclerozei.

Ateroscleroza. 2010 iunie;210(2):353- 361.

Grundy SM, Vega GL, McGovern ME și colab. Eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea niacinei administrate o dată pe zi pentru tratamentul dislipidemiei asociate cu diabetul de tip 2: rezultate ale evaluării controlului diabetului și evaluării eficacității studiului niaspan. Arch Intern Med. 22 iulie 2002;162(14):1568-1576.

Bell DS, Al Badarin F, O'Keefe Jr JH. Terapii pentru dislipidemia diabetică. Diabet Obes Metab. 2011 Apr;13(4):313-325.

Dib JG, Dedeyan S. Pretinse beneficii ale niacinatului de inozitol. Am J Health Syst Pharm. 1 februarie 2004;61(3):307-308.

Gdynia HJ, Muller T, Sperfeld AD și colab. Neuropatie severă senzorio-motorie după administrarea celor mai mari doze de vitamina B6. Tulburare neuromusculară. 2008 Feb;18(2): 156-158.

Cohen M, Bendich A. Siguranța piridoxinei: o revizuire a studiilor umane și animale. Toxicol Lett. 1986;34:129-139.

Parry GJ, Bredesen DE. Neuropatie senzorială cu piridoxină în doză mică. Neurologie. 1985;35:1466-1468.

Waterston JA, Gilligan BS. Neuropatie cu piridoxină. Med J Aust. 1987;146:640-642.

Dalton K, Dalton MJ. Caracteristicile sindromului de neuropatie cu supradozaj cu piridoxină. Acta Neurol Scand. 1987;76:8-11.

Levine S, Saltzman A. Toxicitatea piridoxinei (vitamina B6): intensificarea prin uremie la șobolani. Food Chem Toxicol. 2002;40:1449-1451.

Vitex agnus castus (Arbore cast)

Donald Brown, ND și Michael T. Murray, ND

Vitex agnus castus (familia: Verbenaceae)

Nume comun: arbore cast

P DESCRIERE GENERALĂ

Vitex agnus castus, cunoscut și sub numele de arbore cast, este un arbust cu frunze în formă de deget și flori subțiri violete. Crește în albiile pârâurilor și pe malurile râurilor, în văi și la poalele dealurilor din Marea Mediterană și Asia Centrală. Planta înflorește în plină vară și, după polenizare, dezvoltă fructe de culoare brun-închis până la negru de mărimea boabelor de piper. Fructul are o aromă și o aromă asemănătoare ardeiului. Fructul copt și uscat de V. agnus castus este partea plantei folosită astăzi în preparatele medicinale.1

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Fructul Vitex conține uleiuri esențiale, glicozide iridoide și flavonoide.2 Uleiurile esențiale includ limonen, 1,8-cineol și sabinen.3 Flavonoidele primare sunt castican, orientin și izovitexină. Cele două glicozide iridoide izolate sunt agnuzida și aucubina (Figurile 138-1 și 138-2).4 Agnuzida servește ca material de referință pentru controlul calității la fabricarea extractelor Vitex, deși casticina flavonoidă pare a fi componenta cea mai activă.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Numele genului Vitex este derivat din cuvântul vitilium, care înseamnă „împletire”. Ramurile flexibile, dar dure și dure au fost folosite pentru a construi garduri. Plinius, în secolul I d.Hr., a făcut cea mai veche referire la plantă ca Vitex. Numele speciei agnus castus provine din latinescul castitas („castitate”) și echivalarea grecescului agnos cu latinescul agnus („miel”).

Numele englezesc pentru V agnus castus, „copac cast”, este derivat din credința că planta ar suprima libidoul la femeile care au luat-o. În orașele grecești, festivalurile în cinstea lui Demeter includeau un jurământ de castitate de către femeile locale. Biserica Romano-Catolică din Europa a dezvoltat o variație pe această temă prin plasarea florilor plantei în hainele călugărilor începători pentru a suprima libidoul. Interesant, un alt nume comun

pentru V. agnus castus, „ardei călugăresc”, derivat din faptul că călugării din sudul Europei foloseau în mod obișnuit fructul ca condiment în gătit.

FARMACOLOGIE

Vitex acționează pe axul hipotalamo-hipofizar. Un efect observat este că crește producția de hormon luteinizant (LH) (Figura 138-3), rezultând un efect hormonal asemănător corpului galben care schimbă raportul estrogen/progesteron în favoarea progesteronului5.

Vitex modulează, de asemenea, secreția de prolactină din glanda pituitară. În studiile efectuate cu șobolani, sa demonstrat că inhibă eliberarea de prolactină de către glanda pituitară, în special în condiții de stres. Mecanismul de acțiune pare să implice capacitatea Vitex de a lega în mod direct receptorii de dopamină și, ulterior, de a inhiba eliberarea de prolactină în hipofiză.7,8 Casticina flavonoidă pare să fie responsabilă pentru acest efect antihiperprolactinemie.9 Vitex posedă și un efect antioxidant semnificativ.10,11.

FIGURA 138-2 Agnuside.

TABEL 138-1 Cele mai frecvente afecțiuni clinice la 1592 de femei diagnosticate cu insuficiență de corpus luteum

FIGURA 138-3 Efectul secreției hormonului hipofizar Vitexon.

P APLICAȚII CLINICE

Cauzele tulburărilor menstruale sunt multiple și pot varia foarte mult în manifestările lor. Frecvent, intervențiile terapeutice trebuie utilizate pe bază de încercare și eroare pe parcursul unui număr de cicluri menstruale pentru a determina eficacitatea acestora. Intervențiile nutriționale, cum ar fi vitamina B6, magneziul și vitamina E, precum și uleiul de primulă pentru mastalgia ciclică, au demonstrat toate o eficacitate mai mare atunci când sunt utilizate timp de câteva luni. Această caracteristică reflectă efectul de echilibrare treptată pe care multe dintre aceste intervenții îl au asupra sistemului hormonal feminin. Vitex cu siguranță se potrivește cu această matriță.

Majoritatea studiilor clinice anterioare finalizate cu Vitex au fost studii necontrolate cu populații mari de paciente de sex feminin în cabinetele europene de ginecologie. Vitex, care are o monografie a Comisiei E în Germania, este utilizat în mod obișnuit în aceste practici ca o intervenție inițială într-o serie de tulburări menstruale, după cum urmează:

Cicluri anovulatorii

Hipermenoree

Hiperprolactinemie

Infertilitate

Mastalgie

Polimenoree

Sindromul premenstrual

Amenoree secundară

Multe dintre aceste afecțiuni au fost legate de insuficiența corpului galben.

Insuficiența Corpus Luteum

Insuficiența corpus luteum (denumită și defect de fază luteală) este o manifestare a funcției ovariene suboptimale. În termeni de laborator, insuficiența corpului galben este de obicei definită ca un nivel anormal de scăzut de progesteron la 3 săptămâni după debutul menstruației (progesteron seric sub 10 până la 12 ng/ml). Această stare este normală în

perioada pubertății și la menopauză; cu toate acestea, este considerată de obicei anormală la femeile cu vârste cuprinse între 20 și 40 de ani.12

Insuficiența corpului luteum indică formarea anormală a foliculilor ovarieni, o anomalie care poate fi atât de pronunțată încât nu se produc foliculi secundari sau terțiari, rezultând o lipsă de ovulație (anovulație). Insuficiența de corpus luteum duce, de asemenea, la o deficiență relativă de progesteron. Nivelurile insuficiente de progesteron pot duce, de asemenea, la formarea de chisturi ovariene.

Insuficiența corpului galben poate da naștere la o multitudine de anomalii menstruale. Tabelul 138-1 enumeră cele mai frecvente afecțiuni clinice la 1592 de femei diagnosticate cu insuficiență a corpului galben. În primul rând sunt hipermenoreea (perioade grele), polimenoreea (perioade anormal de frecvente) și sângerarea anovulatorie persistentă. Amenoreea secundară (lipsa unei menstruații) poate fi observată uneori la femeile cu insuficiență a corpului galben.

Tulburările altor hormoni pot fi, de asemenea, asociate cu insuficiența corpului galben. Un studiu a constatat hiperprolactinemie în 70% din cazuri.13 De asemenea, se remarcă un răspuns exagerat la testul hormonului de eliberare a tiroidei, care este asociat cu hipotiroidism manifest sau latent.

Sindromul premenstrual și mastalgia ciclică

Sindromul premenstrual (PMS) este una dintre cele mai frecvente plângeri întâlnite în cabinetele de ginecologie. Conform unor estimări, 30% până la 40% dintre femeile care au menstruație sunt afectate de PMS.14 Tabelul 138-2 enumeră diferitele subgrupe de PMS și simptomele asociate cu acestea.

TABELUL 138-3 Eficacitatea Vitex

SIMPTOMELOR DE SUBGRUP (%)

REZULTAT PROCENT AL PACIENȚILOR

Anxietate Tensiune nervoasă

Iritabilitate Retentie de lichide Creștere în greutate Extremități umflate Balonare abdominală Sensibilitate a sânilor Apetit crescut Pofta de dulciuri Dureri de cap Oboseală Vrăji de leșin Depresie Insomnie Uitare

Într-un studiu dublu-orb, 170 de femei (vârsta medie, 36 de ani) cu diagnostic de sindrom premenstrual au fost repartizate aleatoriu să primească fie 20 mg dintr-un extract Vitex (extract etanolic uscat [6-12:1]) fie placebo o dată pe zi timp de trei cicluri menstruale. Douăzeci și trei de femei au luat contraceptive orale (11 în grupul Vitex și 12 în grupul placebo) în timpul perioadei de studiu. La sfârșitul perioadei de tratament, femeile care au luat extract Vitex au avut o reducere semnificativ mai mare a scorului general al simptomelor PMS decât cele care au primit placebo (P < 0,001). Cinci dintre cele șase itemi de autoevaluare au indicat o reducere semnificativ mai mare pentru grupul Vitex, cu excepția itemului enumerat „alții și balonare", care a fost măsurat ca neafectat de tratamentul cu Vitex. Clinical Global Impressions (evaluarea medicului) a arătat, de asemenea, o reducere semnificativ mai mare a simptomelor PMS în grupul Vitex decât în grupul placebo (P < 0,001). Rata globală de răspuns a fost de 52% pentru grupul Vitex, comparativ cu 24% pentru grupul placebo.15

Un studiu a comparat eficacitatea Vitex (3,5 până la 4,2 mg/zi de extract de fructe uscate) cu vitamina B6 (200 mg/zi) la 175 de femei cu sindrom de tensiune premenstruală16. rezultate excelente pentru Vitex, comparativ cu doar 12,1% pentru B6. Cu toate acestea, mai mult de două ori mai multe femei (12) au raportat reacții adverse de la Vitex decât de la vitamina B6 (5).

Două studii dublu-orb controlate cu placebo au fost efectuate pe femei chineze. Într-un studiu dublu pe 67 de femei, Vitex a redus scorul total al jurnalului de sindrom premenstrual (PMSD) de la 29,38 la momentul inițial la 4,28 la al treilea ciclu în grupul de tratament. și de la 28,14 la momentul inițial la 12,64 la terminare (al treilea ciclu) pentru grupul placebo.18 Un efect placebo aproape de 50% a fost găsit în ambele studii.

Alte studii cu Vitex pentru PMS au fost studii necontrolate sau de monitorizare clinică. Un sondaj de monitorizare a practicilor de ginecologie din Germania a examinat efectul Vitex asupra 1542 de femei cu diagnostic de PMS.19 Vârsta medie a pacienților a fost de 34,7 ani, cu un interval de 13 de 62 de ani. Diagnosticele suplimentare observate la acești pacienți au inclus insuficiența corpului galben (n = 1016) și fibroamele uterine (n = 170). Pacienții au fost instruiți să ia 40 de picături pe zi dintr-un extract lichid Vitex. Durata medie a tratamentului a fost

166 de zile. Eficacitatea tratamentului a fost evaluată atât de pacienți, cât și de medicii acestora. Aceste evaluări sunt enumerate în Tabelul 138-3.

La peste 90% dintre pacienți, simptomele au fost complet ameliorate, cu un raport de reacții adverse la doar 2% (enumerate în Tabelul 138-3). Doar 17 dintre cele 1542 de femei studiate au trebuit să întrerupă tratamentul din cauza efectelor secundare. Îmbunătățirea simptomelor a început după o durată medie de tratament de 25,3 zile. După încheierea perioadei de monitorizare, 562 de pacienți au continuat să ia Vitex. Rezultate similare au fost raportate în trei studii necontrolate.20-23

S-a demonstrat că Vitex reduce durerea ciclică a sânilor (mastalgie) în multe dintre studiile PMS. Într-o revizuire detaliată, a datelor din studii randomizate și nerandomizate privind eficacitatea și siguranța Vitex, autorii au concluzionat că Vitex poate fi considerat un agent sigur și eficient în tratamentul mastalgiei.24 Într-un studiu dublu-orb pe 97 de pacienți care suferă de mastalgie ciclică, intensitatea mastalgiei, măsurată prin scorul vizual analogic, la pacienți tratați cu un scor analog lichid, la pacienți tratați în combinație semnificativă cu un scor analog de lichide, la pacienți tratați în mod semnificativ cu Vitex. a scăzut după unul sau două cicluri de tratament și a rămas redusă după al treilea ciclu.25 Nu numai intensitatea, ci și durata durerii s-au îmbunătățit la tratamentul cu Vitex. În grupul Vitex, după două cicluri 50% dintre paciente nu au avut deloc dureri severe în timpul ciclului menstrual. Clinicienii ar trebui să se aștepte să dureze trei sau patru cicluri pentru ca Vitex să funcționeze și pentru mastalgie.

Hiperprolactinemie

După cum sa menționat anterior, Vitex a demonstrat un efect modulator asupra prolactinei și este considerat un agent util pentru tratamentul hiperprolactinemiei.26 Un studiu dublu-orb controlat cu placebo a examinat efectul Vitex asupra a 52 de femei cu defecte de fază luteală din cauza hiperprolactinemiei latente. Doza zilnică de extract Vitex a fost de 20 mg, iar studiul a durat 3 luni. Analiza hormonală a fost efectuată în zilele 5 până la 8 și în ziua 20 ale ciclului menstrual înainte și după 3 luni de terapie. După 3 luni de terapie, 37 de cazuri au fost disponibile pentru analiză (20 placebo și 17 Vitex). Eliberarea de prolactină a fost redusă semnificativ în grupul Vitex. Atât fazele luteale scurtate, cât și deficitele în producția de progesteron au fost normalizate. Nu au fost observate efecte secundare, iar două femei din grupul Vitex au rămas însărcinate.27

Infertilitate și amenoree secundară

Douăzeci de pacienți cu amenoree secundară au fost înrolați în a

studiu lunar folosind extract lichid Vitex la 40 de picături pe zi. Monitorizarea de laborator a valorilor progesteronului, hormonului foliculostimulant (FSH) și LH, precum și frotiurile Papanicolaou au fost efectuate înainte de studiu și la 3 și 6 luni. La sfârșitul studiului, datele erau disponibile la 15 pacienți. Debutul ciclurilor menstruale a fost observat cu tratamentul Vitex la 10 din cele 15 paciente. Valorile hormonale au arătat valori crescute pentru progesteron și LH, dar valorile FSH fie nu s-au modificat, fie au scăzut ușor.28

Un studiu necontrolat non-orb a studiat efectul Vitex asupra funcției corpului galben la 48 de femei infertile cu vârsta cuprinsă între 23 și 39 de ani. Criteriile de includere au fost niveluri normale de prolactină (<20 ng/mL), rezultate normale la testele de prolactină și hormoni de stimulare a tiroidei și un nivel anormal de scăzut de progesteron seric (<12,0 ng/ml în a douăzecea zi a ciclului). Tratamentul a constat în extract lichid Vitex 40 de picături pe zi, fără alte medicamente, timp de 3 luni. Patruzeci și cinci de femei au finalizat studiul (3 au fost excluse din cauza utilizării concomitente de hormoni). Rezultatul terapiei a fost evaluat prin evaluarea normalizării nivelului de progesteron midluteal și corectarea

(prelungirea) oricărei scurtări preexistente a fazelor ciclului. Tratamentul a fost considerat de succes la 39 din cei 45 de pacienți. Șapte femei au rămas însărcinate, progesteronul seric a fost restabilit la normal (>12 ng/ml) la 25 de paciente și a existat o tendință spre normalizarea nivelurilor de progesteron la 7 paciente.29

Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care a implicat 89 de femei cu infertilitate, defect de fază luteală sau amenoree secundară, a analizat efectul unui extract lichid de Vitex (32,4 mg) cu ingrediente homeopate asupra nivelurilor de progesteron, LH și prolactină și asupra ratelor de concepție pe o perioadă de 3 luni. Dintre cele 66 de femei evaluate la finalul studiului, 31 aveau valori hormonale normale. Mai important, 15 femei (7 cu amenoree, 4 cu infertilitate și 7 cu defect de fază luteală) au fost concepute în timpul studiului.30

P DOZARE

Doza zilnică recomandată de Vitex este un extract uscat sau lichid care livrează echivalentul a 30 până la 40 mg de fructe uscate pe zi.31 Vitex se ia de obicei o dată dimineața înainte de micul dejun; ar trebui luat timp de cel puțin trei cicluri menstruale pentru a evalua eficacitatea.

p TOXICOLOGIE

Studiile pe oameni și pe animale au determinat că Vitex este sigur pentru majoritatea femeilor aflate la vârsta fertilă. Vitex nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii32, iar utilizarea sa în timpul alăptării este în curs de desfășurare

TABELUL 138-4 Efecte secundare de la Vitex la 1542 femei

pus sub semnul întrebării din cauza posibilelor sale acțiuni dopaminergice, care ar putea duce la suprimarea lactației. De asemenea, siguranța Vitex la copii nu a fost determinată.

Datele din studiile clinice, studiile de supraveghere după punerea pe piață, sondajele, schemele de raportare spontană, producătorii și organizațiile din plante medicinale indică faptul că evenimentele adverse după tratamentul cu Vitex sunt ușoare și reversibile. Efectele secundare observate într-un studiu populațional mare sunt enumerate în Tabelul 138-4.

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Din cauza interacțiunilor teoretice, unele autorități sugerează ca Vitex să fie evitat de către femeile care iau contraceptive orale sau sub terapie hormonală.35 Cu toate acestea, două studii clinice nu au găsit interacțiuni adverse la femeile care iau contraceptive orale concomitent cu Vitex.15,23.

REFERINȚE

Roemheld-Hamm B. Chasteberry. Sunt un medic de familie. 2005 septembrie 1;72(5):821-824.

Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, et al. Arbore cast (Vitex agnus-castus): farmacologie și indicații clinice. Fitomedicina. 2003 mai;10(4):348-357.

Kustrak D, Kuftinec J, Balzevic N. Compoziția uleiului esențial de Vitex agnus castus. Planta Med.

1992;58:A681.

Gomaa CS. Flavonoide și iridoide din Vitexagnus castus. Planta Med.

1978;33:277.

Weiss RF. Medicina pe bază de plante. Göteborg, Suedia: Ab Arcanum; 1988.

Amann W. Eliminarea ostipatiei cu Agnolyt. Ggw. 1965;104:1263-1265.

Sliutz G, Speiser P, Schultz AM și colab. Extractele de Agnus castus inhibă secreția de prolactină a celulelor pituitare de șobolan. Horm Metab Res. 1993;25:253-255.

Jarry H, Leonhardt S, Wuttke W. Agnus castus ca principiu eficient dopaminergos în mastodynon N. Zeitschrift Phytother. 1991;12:77-82.

Hu Y, Xin HL, Zhang QY și colab. Activitățile antinociceptive și antihiperprolactinemie ale fructus viticis și fracțiile sale eficiente și constituenții chimici. Fitomedicina. 2007 Oct;14(10):668-674.

Saglam H, Pabuțcuoglu A, Kivțak B. Antioxidant activity of Vitex agnus-castus L. extracts. Phytother Res. 2007 noiembrie;21(11):1059-1060.

Hajdu Z, Hohmann J, Forgo P, et al. Diterpenoide și flavonoide din fructele de Vitex agnus-castus și activitatea antioxidantă a extractelor de fructe și a constituenților acestora. Phytother Res. 2007 Apr;21(4):391-394.

Propping D, Katzorke T, Belkien L. Diagnostic and therapy of corpus luteum deficiency in general practice. Thera- piewoche. 1988;38:2992-3001.

Muhlenstedt D, Wutke W, Schneider HPG. Faza luteală scurtă și prolactină. Int J Fertil. 1978;23:213-217.

Lurie S, Borenstein R. Sindromul premenstrual. Obstet Gynecol Surv. 1990;45:220-228.

Schellenberg R. Tratamentul sindromului premenstrual cu extract de fruct de agnus castus: studiu prospectiv, randomizat, controlat cu placebo. BMJ. 2001;322:134-137.

Lauritzen C, Reuter HD, Repges R, et al. Tratamentul sindromului de tensiune premenstruală cu Vitexagnus castus: studiu controlat, dublu-orb versus piridoxină. Fitomedicina. 1997;4:183-189.

Ma L, Lin S, Chen R, și colab. Tratamentul sindromului premenstrual moderat până la sever cu Vitexagnus castus (BNO 1095) la femeile chineze. Ginecol Endocrinol. 2010 august;26(8):612-616.

He Z, Chen R, Zhou Y și colab. Tratamentul sindromului premenstrual cu Vitex agnus castus: un studiu prospectiv, randomizat, multicentric controlat cu placebo în China. Maturitas. 20 mai 2009;63(1):99- 103.

Dittmar FW, Bohnert KJ. Sindrom premenstrual: tratament cu un fitofarmaceutic. Therapiewoche Gynakol. 1992;5:60-68.

Coeugniet E, Elek E, Kuhnast R. Sindromul premenstrual (PMS) și tratamentul acestuia. Arztezeitchr Naturheilverf. 1986;27:619-622.

Peteres-Welt C, Albrecht M. Anomalii menstruale și PMS: Vitex agnuscastus. Acolo Gynakol. 1994;7:49-52.

Loch EG, Selle H, Boblitz N. Tratamentul sindromului premenstrual cu o formulare fitofarmaceutică care conține Vitex agnus castus. J Sănătatea femeilor Bazat pe gen Med. 2000;9:315-320.

Berger D, Schaffner W, Schrader E, și colab. Eficacitatea extractului de Vitex agnus castus L. ZE 440 la pacienții cu sindrom premenstrual (PMS). Arch Gynecol Obstet. 2000;264:150-153.

Carmichael AR. Vitex agnus castus poate fi utilizat pentru tratamentul mastalgiei? Care sunt dovezile actuale? Evid Based Complement Alternat Med. 2008 Sep;5(3):247-250.

Hala'ka M, Beles P, Gorkow C, et al. Tratamentul mastalgiei ciclice cu o soluție care conține extract de Vitexagnus castus: rezultatele unui studiu dublu-orb controlat cu placebo. Breast J. 1999;8:175-181.

Tamagno G, Burlacu MC, Daly AF, et al. Vitex agnus castus ar putea îmbogăți armamentul farmacologic pentru tratamentul medical al prolactinomului. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007 noiembrie;135(1):139-140.

Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, et al.

Extract de Vitex agnus castus în tratamentul defectelor fazei luteale datorate hiperprolactinemiei: rezultatele unui studiu dublu-orb randomizat controlat cu placebo. Arzneimittelforschung. 1993;43: 752-756.

Losh EG, Kayser E. Diagnosticul și tratamentul perioadelor menstruale dishormonale în practica generală. Gynakol Prax. 1990;14:489-495.

Propping D, Katzorke T. Tratamentul insuficienței corpului galben. Z Allgemei- nmed Zeits Allgemeinmedizin. 1987;63:932-933.

Gerhard I, Patek A, Monga B, et al. Mastodynon pentru infertilitatea feminină. Forsch completat. 1998;5:272-278.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, et al. eds. The Complete Commission E Monografii. Boston: Comunicații de Medicină Integrativă; 1998:108.

Blumenthal M, Goldberg A, Brinkmann J, eds. Medicina pe bază de plante: monografii extinse ale Comisiei E. Newton, MA: Comunicații de Medicină Integrativă; 2000:62-64.

Dugoua JJ, Seely D, Perri D și colab. Siguranța și eficacitatea arborelui cast (Vitex agnuscastus) în timpul sarcinii și alăptării. Can J Clin Pharmacol. Iarna 2008;15(1): e74-e79.

Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH, et al. Vitex agnus castus: o revizuire sistematică a evenimentelor adverse. Drug Saf. 2005;28(4):319-332.

Bohnert KJ. Utilizarea Vitexagnus castus pentru hiperprolactinemie. Q Rev Natural Med. 1997;Primăvara:19-21.

Apa: Cel mai de bază nutrient și agent terapeutic

Herb Joiner-Bey, ND

P

apa a fost subevaluată ca instrument terapeutic din cauza unui număr de presupuneri și credințe false, potrivit dr. Fereydoon Batmanghelidj. Erorile conceptuale în ceea ce privește nevoia și utilizarea apei de către organism sunt următoarele:

• Gura uscată este singurul semn al nevoii de apă.

• Apa este doar un solvent pasiv, fără proprietăți chimice proprii.

• Corpul uman nu se poate epuiza niciodată de apă, deoarece apa este gratuită și ușor disponibilă.

• Nevoile de apă ale organismului pot fi satisfăcute cu ușurință de orice fluide preparate comercial.1

P APA ȘI CORPUL UM

Apa este compusul predominant în corpul uman. La naștere, corpul unui copil este 78% apă din greutate. Adultul tânăr mediu are 70% apă și, deși conținutul de apă al corpului scade odată cu vârsta, conținutul de apă rămâne la nu mai puțin de 50% chiar și la individul geriatric. În timpul tinereții, majoritatea celulelor, cu excepția celulelor adipoase, sunt 90% apă. La vârsta adultă, două treimi din apa corpului rezidă în celule; restul rezidă în spațiile extracelulare.2 Chiar și țesutul osos este 22% apă.

Apa are numeroase roluri de jucat în fiziologia umană3:

• Material de construcție. Moleculele de apă facilitează plierea lanțurilor de aminoacizi asamblate pe baza secvențelor genetice ADN și întăresc integritatea structurală a proteinelor. Moleculele de apă umplu fiecare spațiu care nu este ocupat de alte molecule în fiecare colț și colț al fiecărei celule.

• Solvent. Natura ionică a moleculelor de apă face ca apa să fie un excelent solvent al compușilor ionici: săruri, glucoză, aminoacizi etc.4 Tendința moleculelor de apă de a înconjura ionii și moleculele de substanțe dizolvate permite agenților chimici să se deplaseze liber oriunde sunt necesari.

• Mediu de reacție și reactant. Reacțiile biochimice care susțin viața au loc în mediul apei. Cu toate acestea, apa nu este doar mediul din fundal; este, de asemenea, un participant activ - un reactant în hidroliza macromoleculelor, cum ar fi proteinele, carbohidrații și grăsimile. Apa este, de asemenea, un produs secundar al metabolismului moleculelor energetice alimentare care conțin hidrogen: carbohidrați, proteine și grăsimi.

• Purtător pentru nutrienți și deșeuri. Apa este mediul de transport care mută nutrienții în celule și deșeurile din celule și apoi din organism. Apa este, de asemenea, cel mai elementar constituent al sângelui, indispensabil pentru funcționarea sistemului cardiovascular, respirator, urinar și nervos.5

• Termoregulare. Legăturile electromagnetice dintre moleculele de apă conferă apei o mare capacitate de a absorbi căldura, de a reține căldura și de a rezista la schimbările de temperatură. Această proprietate permite apei să susțină homeostazia ajutând la menținerea temperaturii corpului. În plus, evaporarea apei din piele pe măsură ce transpirație eliberează căldură suficient pentru a menține temperatura corpului chiar și atunci când temperatura atmosferică din jur este mai mare decât temperatura corpului.

• Lubrifiant. Apa se combină cu molecule formând substanțe vâscoase care lubrifiază și protejează funcțiile țesuturilor. Exemplele includ mucusul mucoaselor respiratorii și gastrointestinale, lichidul sinovial în articulații, saliva, lacrimile etc.

• Amortizor. În interiorul celulei, apa ia configurația structurală a unui gel care menține forma și forma celulară. Această proprietate amortizează țesuturile împotriva șocului de mișcare și a traumei ușoare. Moleculele de apă au o afinitate pentru moleculele electronegative ale matricei țesutului conjunctiv (de exemplu, condroitina, keratina,

etc.), inclusiv nucleul pulpos al discurilor vertebrale. Moleculele de apă care înconjoară compușii matricei țesutului conjunctiv sunt cele care asigură efectul de amortizare.

Cauzele deshidratării

Cele mai frecvente sunt:

vărsături

Diaree

Pierderea de sânge

Malnutriție

Nereumplerea lichidelor pierdute din transpirație și urinare

P SETE: SENSUL CARE NU POATE FI ÎNCREDE

Osmoreceptorii din hipotalamus sunt sensibili doar la anumite substanțe dizolvate din sânge (de exemplu, sodiu), dar insensibili la altele (de exemplu, uree).6 Astfel, osmoreceptorii nu sunt indicatori precisi ai concentrației de substanțe dizolvate din sânge și a necesarului de apă la nivel celular. „Centrul setei" al hipotalamusului, declanșat de reacția osmosreceptorilor la concentrația de solut, este diferit de osmoreceptori.

Din păcate, pentru o hidratare optimă, senzația de sete din gură (uscăciune) este rapid și ușor săturată de cantități mici de apă, stimulând receptorii de umiditate din mucoasele gurii, gâtului și tractului gastrointestinal superior. Deși setea revine dacă osmoreceptorii și centrul setei nu sunt săturați, organismul este prins într-un joc de catch-up pe care nu-l poate câștiga niciodată pentru că nu i se permite niciodată să fie într-o stare continuă de hidratare optimă.

Semne și simptome de deshidratare

Deshidratarea clinică este o afecțiune medicală gravă care trebuie tratată imediat. Iată indicațiile de căutat:

Oboseală și slăbiciune

Durere de cap

Piele aspră, uscată

Membrane mucoase uscate în nas, gură sau gât

Sângerări nazale (în special în aerul interior uscat în timpul iernii)

Urina inchisa, concentrata, cu miros puternic produsa in cantitati mici

Iritabilitate

Comportament irațional

Constipaţie

Greaţă

Crampe intestinale

Puls slab, neregulat

Tensiune arterială scăzută

Respirație superficială, rapidă

Surse de apă pentru organism

Ființele umane își obțin aportul de apă din aceste surse de bază:

Băuturi (70% până la 80%)

Alimente cu conținut ridicat de apă (20% până la 30%)

Eliberarea moleculelor de apă în timpul metabolismului oxidativ al surselor de alimente7

Pierderile de apă din organism

Apa iese din organism prin mai multe portaluri:

Piele - transpirație insensibilă (450 ml pe zi în zonele cu climă temperată). Desigur, creșterea temperaturii corpului poate duce la creșteri masive ale pierderilor de apă sub formă de transpirație.

Rinichi - 1 până la 2 L de urină pe zi. Pierderea de apă prin urină crește în timpul hiperglicemiei (diabet zaharat), precum și în tulburările care implică hormonul antidiuretic (vasopresină).

Membrane mucoase respiratorii - respirație (250 până la 350 ml pe zi). Pierderea suplimentară de apă are loc în timpul infecțiilor respiratorii, care declanșează descărcarea crescută a secrețiilor mucoase.

Sistemul digestiv, inclusiv fecale (200 ml pe zi). Pierderile dramatice de apă apar din tulburări ale căror simptome includ vărsături și/sau diaree.

Transpirația este hipotonică; adică are un conținut mai mic de electroliți decât plasma sau lichidul extracelular. Acest fenomen înseamnă că transpirația duce la mai multă pierdere de apă decât pierderea de electroliți. Pe măsură ce concentrația de electroliți din lichidul extracelular crește, acesta trage apa din celule (lichidul intracelular), ducând la deshidratarea celulară. Această stare de deshidratare hipertonică necesită reaprovizionare

cu băuturi hipotonice, cum ar fi apa pură. Nevoia de apă înlocuiește nevoia de sare în timpul exercițiilor de anduranță.8

Factorii care influențează nevoia de apă

Cerințele de aport de apă variază în funcție de nevoile și circumstanțele individuale. Unii dintre factorii care afectează nevoia de apă sunt

Activitate fizică/exercițiu fizic

Metabolism

Dieta

Temperatura atmosferică ambientală

Umiditate

Starea de sănătate

Consumul ideal de apă

În unități de litri pe zi, nivelurile de apă recomandate de Consiliul pentru Alimentație și Nutriție din SUA, în funcție de vârstă și sex, sunt următoarele9:

Sugari, 0,7 până la 0,8 L

Copii

1 până la 3 ani, 1,3 L

4 - 8 ani, 1,7 L

Masculii

9 - 13 ani, 2,4 L

14 - 18 ani, 3,3 L

19+ ani, 3,7 L

Femele

9 - 13 ani, 2,1 L

14 - 18 ani, 2,3 L

19+ ani, 2,7 L

În timpul sarcinii, 3,0 L

În timpul alăptării, 3,8 L

Hidratare pentru sportivi și muncitori

Asociația Națională a Antrenorilor de Atletism a publicat ghiduri pentru hidratarea atletică. Iată câteva dintre recomandările lor care se aplică în mod egal „războinicilor de weekend" și celor implicați în muncă fizică grea10:

Stabiliți protocoale de hidratare, în funcție de rata de transpirație, pauzele de odihnă, accesul la lichide, factorii de mediu, starea de aclimatizare, durata și intensitatea exercițiilor și preferințele personale.

Faceți băuturile de înlocuire a lichidelor ușor accesibile în recipiente individuale pentru a permite monitorizarea mai ușoară a aportului de lichide.

Asigurați-vă că activitatea sportivă începe într-o stare bine hidratată. Hidratarea înainte de exercițiu implică consumul a 500 până la 600 ml (17 până la 20 fl oz) de apă cu 2 până la 3 ore înainte de exercițiu și a 200 până la 300 ml (7 până la 10 fl oz) de apă cu 10 până la 20 de minute înainte de exercițiu.

Înlocuiți lichidele suficient pentru a face față pierderilor de transpirație și urină și pentru a menține hidratarea prin prevenirea reducerii greutății corporale cu mai puțin de 2%. Această nevoie necesită 200 până la 300 ml (7 până la 10 fl oz) la fiecare 10 până la 20 de minute.

Hidratează-te după exercițiu pentru a corecta orice pierdere de lichide, ideal în 2 ore după exercițiu. Când rehidratarea trebuie să fie rapidă, compensați pierderile de urină în timpul rehidratării bând cu 25% până la 50% mai mult decât pierderile de transpirație pentru a asigura o rehidratare optimă la 4 până la 6 ore după exercițiu.

Fiți atenți la semnele și simptomele deshidratării - sete, iritabilitate, disconfort general, urmate de dureri de cap, slăbiciune, amețeli, crampe, frisoane, vărsături, greață, senzații de căldură la cap sau gât și scăderea performanței.

P APA PURA VS ALTE BĂUTURI

Prin definiție, osmoza este difuzia moleculelor de apă dintr-un loc de concentrație relativ mare printr-o membrană semipermeabilă într-un loc de concentrație relativ scăzută. Cantitatea de presiune care trebuie aplicată împotriva acestei mișcări osmotice a apei se numește presiune osmotică. Este o măsură a cât de viguroasă încearcă apa să traverseze membrana. Diferențele de concentrație a apei între membrane definesc „gradientul de concentrație a apei" de-a lungul acelei membrane. Astfel, presiunea osmotică este proporțională cu gradientul de concentrație. Cu cât este mai mare concentrația de apă pe o parte a membranei în raport cu cealaltă parte, cu atât este mai mare presiunea osmotică și cu atât este mai mare vigoarea mișcării moleculelor de apă de-a lungul membranei. Orice substanțe dizolvate în apă în afara membranei scad gradientul de concentrație a apei de-a lungul membranei și vigoarea mișcării apei. Dacă concentrația de substanțe dizolvate în apa

din afara celulei este mai mică decât concentrația de substanțe dizolvate din interiorul celulei, concentrația de molecule de apă va fi mai mare în afara celulei decât în interiorul acesteia. Prin urmare, moleculele de apă se vor deplasa prin osmoză în jos în gradientul lor de concentrație de la exterior spre interior și celula va fi hidratată.11

În schimb, dacă concentrația de substanțe dizolvate este mai mare în exterior decât în interior, moleculele de apă sunt în concentrație mai mare în interiorul celulei. Prin urmare, moleculele de apă își vor deplasa în jos gradientul de concentrație de la interior la exterior; astfel celula devine deshidratată.

Evident, băutura care are cea mai mică cantitate de substanțe dizolvate și, prin urmare, cel mai mare impuls osmotic de a hidrata corpul până la nivel celular este apa pură. Dacă ceva este dizolvat în apă (cafea, ceai, zahăr, arome, coloranți, proteine etc.), osmoza este redusă. Prin urmare, hidratarea corpului și a celulelor sunt inhibate de consumul de băuturi care conțin substanțe dizolvate. Astfel, principiile de bază ale fiziologiei indică faptul că apa pură este băutura de alegere pentru hidratarea optimă a organismului.12

P TEMPERATURA APEI

Conform principiilor medicinei tradiționale chineze, consumul de alimente și băuturi reci este un dezastru al sănătății și al bunăstării optime în rândul oamenilor occidentali. Temperatura interioară a corpului este mai mare decât temperatura orală, axilară sau rectală. De exemplu, temperatura interioară a stomacului este de aproximativ 102 ° F și cea a inimii este de aproximativ 106 ° F. Aceste temperaturi calde sunt adecvate pentru funcțiile fiziologice optime și procesele biochimice care susțin viața. Ingestia de cantități mari de alimente și băuturi reci tinde să inhibe aceste procese.

Din acest motiv, este prudent să vă asigurați că apa consumată este la temperatura camerei sau mai caldă.

P NEVOI SPECIALE

Trebuie avută o grijă deosebită pentru hidratarea adecvată a persoanelor care, din cauza unor circumstanțe speciale, pot avea nevoie de un aport de apă și mai mare decât cel recomandat mai sus. Aceste persoane includ următoarele:

Sugarii hrăniți cu formule bogate în proteine (cu precauție pentru a nu suprahidrata sugarii)

Persoanele care urmează diete bogate în proteine

Pacienții care suferă de tulburări ale căror simptome includ febră, vărsături, diaree, scurgeri respiratorii și alte tipuri de pierderi de apă

Pacienții care iau diuretice

Oameni care trăiesc în medii cu temperaturi atmosferice ridicate

FIZIOLOGIA METABOLISMULUI APEI

Transportul oxigenului

În alveole și în capilarele tisulare și țesutul conjunctiv, apa este mediul în care are loc schimbul de gaze. Fără solubilitatea rapidă a oxigenului și a dioxidului de carbon în apă, schimbul de gaze în sistemele vii nu ar fi posibil. Oxigenul difuzează din aerul atmosferic în apa țesuturilor alveolare și a plasmei înainte de a se asocia cu hemoglobina din globulele roșii. După ce este transportat către capilarele țesutului periferic, oxigenul se disociază de hemoglobină în apa plasmei și țesutului conjunctiv. Apa transportă oxigenul în celulă prin acvaporine membranare.13,14

Rolul apei în structura și funcția proteinelor

Funcția unei proteine este determinată de forma sa - forma sa tridimensională. Secvența unică de aminoacizi, codificată de ADN-ul uman, determină forma sau forma unei proteine. Acea secvență este determinată de secvența genelor codificatoare de pe ADN-ul cromozomial care inițiază sinteza acelei proteine.15

Moleculele de apă oferă mediul care nu numai că permite proteinelor să funcționeze, ci și sprijină eforturile lor în moduri nerecunoscute. Pentru a-și îndeplini misiunile respective, firele de aminoacizi ale proteinelor trebuie să se îndoaie, să răsucească și să contorsioneze structura lor liniară primară în forme secundare, terțiare și cuaternare. Interacțiunile hidrofobe și hidrofile dintre apă și firele de aminoacizi conduc schimbările conformaționale necesare proteinelor pentru a-și realiza formele funcționale finale. Forma finală a unei proteine este determinată de modul în care apa și firele de aminoacizi sunt legate între ele. Ca agent lubrifiant, apa facilitează ruperea și restabilirea legăturilor de hidrogen și a altor legături între diferitele părți ale proteinei. Odată ce legătura corespunzătoare este stabilită, moleculele de apă sunt esențiale pentru continuarea integrității și stabilității structurii proteinei.16 Prin urmare, se poate sugera că codul genetic ADN este aranjat într-un mod care anticipează în mod specific interacțiunea conformațională a moleculelor de apă necesare pentru a finaliza sarcinile generatoare de proteine.17,18.

Hidratarea celulelor și comportamentul celular

Din cauza lipsei tehnicilor de rutină pentru măsurarea hidratării celulare și a volumului la pacienți, medicii naturisti și practicienii convenționali nu reușesc adesea să ia în considerare starea de hidratare a celulelor în timpul evaluării clinice. Aceasta este o neglijare nefericită din cauza efectului stării de hidratare a celulelor asupra comportamentului celulelor.

Există dovezi că starea de hidratare a celulelor este un determinant important al schimbului de proteine și ARN - anabolism și catabolism. Se pare că hormonii și aminoacizii modifică turnover-ul proteinelor, parțial prin modificarea stării de hidratare a celulelor, care modifică volumul celular. Modificările în volumul celulelor pot servi ca semnale care mediază efectele hormonale și aminoacizilor, care controlează turnover-ul proteinelor.

Creșterile în volumul celulelor (umflarea) inhibă catabolismul proteinelor și degradarea ARN-ului stimulând în același timp sinteza proteinelor, ADN-ului și ARN-ului. Pierderea volumului celular (contracție) are efectul opus asupra ARN, ADN-ului și proteinelor. În consecință, umflarea celulelor stimulează metabolismul proliferativ anabolic, în timp ce contracția celulară are o influență catabolică și antiproliferativă.19,20.

Având în vedere catabolismul proteic care apare în stările de boală, cercetătorii au propus că contracția celulară sau pierderea volumului celular cauzată de o pierdere a volumului de apă intracelular, așa cum se observă adesea în mușchii scheletici și țesutul hepatic, poate fi un efect comun care declanșează catabolismul proteinelor într-o varietate de stări de boală.

P APLICAȚII CLINICE

Hidratarea și bătrânii

Deshidratarea este una dintre cele mai frecvente cauze de spitalizare în rândul persoanelor cu vârsta peste 65 de ani. S-a estimat că jumătate dintre cei internați pentru deshidratare clinică mor în decurs de un an de la internare.

Există mulți factori care duc la deshidratarea clinică și subclinică în rândul vârstnicilor:

Procent de apă corporală mai scăzut

Lipsa de conștientizare a nevoilor de hidratare

Lipsa clarității mentale și a atenției la nevoile personale

Boli care accelerează pierderea de apă prin inducerea vărsăturilor, febrei și/sau diareei

Scăderea senzației de sete odată cu vârsta

Deshidratarea treptată a corpului total este un semn distinctiv al procesului de îmbătrânire. În plus, preponderența apei corporale se schimbă treptat odată cu vârsta de la interiorul celulelor la țesutul conjunctiv exterior. Chiar și moartea însăși este frecvent legată de deshidratare. Boala cronică pe termen lung uzează în cele din urmă corpul până la punctul în care pacienții nu mai pot ingera apă și alimente, cedând în cele din urmă la deshidratare.

Pentru a înrăutăți lucrurile, sentimentul nostru de sete scade odată cu vârsta. Cercetătorii au ajuns la concluzia că, după privarea de apă, „există un deficit în sete și aportul de apă la bărbații în vârstă sănătoși, în comparație cu bărbații mai tineri". Acest lucru este adevărat în ciuda faptului că răspunsul hormonului antidiuretic este menținut.21

Deshidratarea cronică „subclinică" (sau „hipohidratarea") contribuie la procesul de îmbătrânire. În lupta sa pentru supraviețuire, organismul transferă resurse prețioase de la procesele care cresc longevitatea spre cele necesare supraviețuirii pe termen scurt.

Hidratarea de iarnă

Corpul uman pierde apă în multe feluri în timpul iernii. Unele sunt evidente; altele nu sunt:

Exercițiile fizice pe vreme rece atenuează experiența transpirației la mulți oameni, amăgindu-i să creadă că corpurile lor nu pierd multă apă.

Aerul rece nu poate reține la fel de multă umiditate ca aerul cald. Prin urmare, aerul de iarnă este mai uscat decât cel de vară. Aerul mai uscat atrage mai multă apă din plămâni pe măsură ce respirăm, astfel încât expirăm mai multă umiditate în timpul lunilor de iarnă.

Mediile interioare sunt de obicei foarte uscate în timpul iernii din cauza utilizării metodelor de încălzire cu dezumidificare. Scăderea umidității interioare crește pierderea de apă din plămâni și piele.

Când corpul se răcește, sângele este deplasat de la periferie către organele interioare pentru a păstra căldura vitală. Șuntarea sângelui către interior crește fluxul arterial renal, rata de filtrare glomerulară și debitul de urină. Acest efect se numește diureză la rece.

Vremea rece crește metabolismul corpului și necesarul de apă asociat necesar pentru a menține temperatura corporală sănătoasă.

Bolile respiratorii din timpul iernii determină organismul să genereze cantități mari de mucus pentru a elimina agenții patogeni. Apa din aceste scurgeri trebuie înlocuită.

Gripa intestinală, cu diaree și vărsături, necesită apă suplimentară și poate înlocuirea electroliților.

Deshidratare și Jet Lag

Presiunea atmosferică în cabină a avioanelor moderne de pasageri este echivalentă cu cea găsită pe uscat la o altitudine de 8000 ft deasupra nivelului mării. Deși umiditatea relativă a deșertului Sahara este de obicei de 20% până la 25%, umiditatea aerului din cabina cu jet poate fi uscată până la 1% până la 10%. Din aceste motive, deshidratarea este un factor major în experiența jet lag. Oamenii ar trebui să se hidrateze bine cu apă pură și să evite celelalte băuturi oferite de însoțitorii de bord. Este prudent să bei cel puțin 8 uncii de apă pură pe oră.

Efectul stării de hidratare asupra fluxului sanguin

Vâscozitatea sângelui întreg a fost identificată ca un factor de risc independent pentru ateroscleroză și evenimente cardiovasculare. Cel mai periculos moment al zilei pentru infarct este ultima perioadă de somn și primele ore dimineața după trezire. O serie de factori pot juca un rol în această tendință; starea de hidratare poate fi una dintre ele. Postul peste noapte din aportul de lichide crește vâscozitatea sângelui și afectează negativ fluxul sanguin (reologia) către organele majore. Consumul a 200 ml de apă în aceste circumstanțe ajută la normalizarea fluxului sanguin către organele majore.22

Funcția cognitiv-motrică și starea de hidratare

La adulții tineri, nici funcția cognitiv-motorie și nici funcția neurofiziologică nu diferă între persoanele aflate în privarea de apă și controale. Pe de altă parte, evaluările subiective ale performanței mentale în timpul lipsei de apă indică oboseală crescută, precum și vigilență afectată și concentrarea necesară pentru a îndeplini sarcinile. Oamenii sănătoși tind să folosească mecanisme de compensare pentru oboseală crescută și vigilență redusă. Testul timpului de reacție dezvăluie diferențe semnificative de gen în răspunsul la deshidratare. Privarea de apă induce un timp de reacție prelungit la femei dar unul scurtat la bărbați.23

Efecte ale sistemului multiplu de organe ale cronicii

Deshidratare subclinica

Efectele insidioase ale hipohidratării cronice sunt variate și uluitoare. Luați în considerare următoarele efecte:

Dezintegrarea structurii celulare

Fluxul afectat al nutrienților în celulă din cauza canalelor proteice membranare compromise și a insuficienței solventului purtător (apă)

Rezistența locală a țesuturilor la hormonii endocrini din cauza integrității și a răspunsului defectuos al receptorilor membranari

Oboseală cronică din cauza lipsei producției de energie catalizată de enzime24

Deteriorarea radicalilor liberi asupra structurilor celulare, inclusiv ADN-ului, din cauza reducerii captării radicalilor liberi enzimatic

Repararea inadecvată a leziunilor ADN-ului nuclear din cauza activității de reparare a enzimelor defectuoase

Producția redusă de compuși bioactivi cheie, cum ar fi hormoni, enzime digestive, neurotransmițători etc.

Acumularea de toxine în celule

Creșterea sintezei histaminei în sistemul nervos central25

Niveluri cronice crescute ale hormonului antidiuretic (vasopresină)

Niveluri cronice crescute de cortizol, cu efecte adverse asupra integrității osoase, masei musculare, țesutului conjunctiv, tensiunii arteriale și imunității2

Deshidratare subclinica (hipohidratare): Diagnosticul lipsă

Apa nu vindecă nimic în afară de deshidratare. Cu toate acestea, odată ce deshidratarea a fost corectată la nivel celular, vindecarea este posibilă. Acest lucru se datorează faptului că hipohidratarea la nivel celular este un factor major care contribuie la multe afecțiuni. Pe baza unor ani de cercetare cu deținuții unei închisori iraniene, dr. Fereydoon Batmanghelidj

a propus o nouă paradigmă a bolii și vindecării. Afirmă că suferința asociată multor tulburări este declanșată sau agravată de deshidratare.

Motivul acestui efect este că, sub stresul deshidratării, organismul ia măsuri disperate pentru conservarea apei. O parte a acestui efort implică sinteza și eliberarea histaminei. Se pare că eliberarea de histamină activează alte sisteme menite să economisească apa din corp. Hormonul antidiuretic scade pierderea de apă în urină. Compușii de histamina și kinină influențează evacuarea apei din capilare în țesutul conjunctiv. Scăderea conținutului de apă din sânge scade volumul sanguin și crește concentrația plasmatică de sodiu, activând sistemul renină-angiotensină și vasopresina pentru a crește tensiunea arterială.4,5,26.

Un concept cheie al noii paradigme a Dr. Batmanghelidj se bazează pe anii săi de observație clinică și practică, cu doar cele mai simple instrumente de vindecare brute la dispoziție. El scrie: „Deshidratarea celulară cronică ucide dureros și prematur. Manifestările sale exterioare inițiale au fost până acum etichetate ca boli de origine necunoscută."

Condițiile neinfecțioase recurente asociate cu durere și disconfort în diferite părți ale corpului, care nu pot fi explicate prin alte cauze identificabile, pot fi interpretate ca expresii ale deficitelor de apă la locurile țesutului care manifestă simptome4,27.

p CONDIȚII COMUNE ÎMBUNĂTĂTATE DE APĂ

Pe baza experienței empirice, domeniul de aplicare a apei ca instrument terapeutic este imens. Singura avertizare este că filtrarea rinichilor trebuie să fie intactă și sănătoasă pentru a permite excreția apei și a toxinelor însoțitoare. Următoarea este o listă a tulburărilor în care este indicată terapia cu apă:

Boala coronariană

Ulcere peptice

Artrită

Hipertensiune arterială

Dureri lombare

Claudicație intermitentă

Fibromialgie

Migrenă

Durere de cap mahmureala

Constipație

Colita

Obezitatea

Edem de origine necunoscută

Sindromul de oboseală cronică

Câteva dintre acestea sunt analizate mai detaliat mai jos.

Boala coronariană și infarctul miocardic fatal

Se știe de ceva timp că vâscozitatea crescută a sângelui și a plasmei, hematocritul ridicat și concentrațiile mari de fibrinogen în sânge sunt corelate cu boala coronariană și ateroscleroza. În mod remarcabil, chiar și niveluri „normale” ridicate ale acestor parametri sunt considerate factori de risc independenți.16,24,26'33 Acești factori au fost, de asemenea, legați de claudicația intermitentă.31 Hematocritul ridicat a fost asociat cu tahicardie, magnitudinea leziunii țesutului cardiac de la infarctul miocardic, reducerea transportului de oxigen și reducerea aportului de sânge către țesutul cardiac.

Pe baza acestor dovezi, cercetătorii de la Institutul Inimii de la Universitatea Loma Linda au analizat datele despre stilul de viață pentru a determina ce influență ar avea consumul de apă pură și alte băuturi asupra riscului de atac de cord fatal.

În comparație cu cei care au băut două sau mai puține pahare de apă pură zilnic, bărbații care au băut cinci sau mai multe au avut doar 46% din riscul de a avea un atac de cord fatal, iar femeile au avut doar 59% din risc. Și mai remarcabil, în comparație cu cei care au băut două sau mai puține pahare de lichide, altele decât apa pură (de exemplu, ceai, băutură răcoritoare, suc etc.), femeile care au băut cinci sau mai multe au avut un risc cu 147% mai mare, iar bărbații au avut un risc cu 46% mai mare. Mai mult, aceste relații de risc relativ s-au menținut indiferent de ajustările pentru orice alți factori. În esență, consumul de apă pură scade riscul de infarct fatal; consumul altor băuturi crește riscul.25

Potrivit cercetătorilor, lipsa de a bea suficientă apă poate fi la fel de dăunătoare pentru sănătatea inimii precum fumatul. Doar prin creșterea aportului de apă pură, se poate reduce riscul de deces prin atac de cord la jumătate. Acest beneficiu este mai mare decât cel obținut prin renunțarea la fumat, reducerea colesterolului, exercițiile fizice sau menținerea greutății corporale ideale. Astfel, creșterea aportului de apă pură ar putea fi cea mai ieftină și simplă metodă de reducere a riscului de atac de cord fatal imaginabil.

Ulcere peptice și dispepsie

Aceste condiții au fost primele care au adus în atenția doctorului Batmanghelidj deshidratarea ascunsă, subclinică, în închisoarea iraniană. Mii de cazuri tratate cu succes cu terapie cu apă dau credibilitate acestei modalități. Inflamația cronică a stomacului și a duodenului, cu arsuri la stomac și reflux acid, sunt indicații principale pentru intervenția apei. Conceptul de aici nu este exagerat atunci când este înțeleasă funcția organelor intestinale. Membranele mucoase gastrointestinale trebuie să producă suficient mucus pentru a se proteja de deteriorarea acidului digestiv și a enzimelor. Toate aceste secretii

sunt pe baza de apa. Hipohidratarea inhibă atât digestia, cât și protecția membranei. În plus, deficitele de apă reduc volumul de lichide care conțin bicarbonat eliberate din pancreas. Acest deficit are ca rezultat o incapacitate de a neutraliza corect acidul gastric, ceea ce duce la ulcere duodenale.34

Astm și alergii

Histamina este un mediator principal al alergiei și astmului. Este generată în sistemul nervos central atunci când organismul este deshidratat. De asemenea, este eliberat de mastocitele situate pe membranele mucoase ale tractului respirator și gastrointestinal. Histamina lucrează cu sistemul imunitar, facilitând mișcarea celulelor albe din sânge către locurile de invazie microbiană.

De remarcat este noua lumină științifică aruncată asupra astmului indus de efort. Studiile indică faptul că deshidratarea în timpul exercițiilor fizice poate crește intensitatea simptomelor de astm la persoanele supuse atacurilor de astm. Deshidratarea poate crește spasmele mușchiului neted bronșic din cauza membranelor căilor respiratorii prea uscate. Deshidratarea membranelor mucoase are loc chiar înainte ca sportivul astmatic să înceapă antrenamentul. Astmaticii deshidratati incep exercitiile cu capacitate de hidratare redusa; prin urmare, o stare respiratorie patologică apare mai rapid. Cercetătorii au ajuns la concluzia că „Astmul indus de efort este un răspuns exagerat al căilor respiratorii la deshidratarea căilor respiratorii”. Îngustarea căilor respiratorii din cauza exercițiilor fizice la sportivii de elită și la subiecții altfel sănătoși este acum considerată un răspuns fiziologic la modificările patologice ale celulelor căilor respiratorii rezultate din „leziuni de deshidratare”.

Pentru a minimiza riscul de atacuri astmatice în timpul efortului, este imperativ ca sportivul să fie într-o stare de hidratare optimă înainte de începerea antrenamentului și pentru menținerea unei bune stări de hidratare pe tot parcursul exercițiului și în timpul recuperării. Apa pură poate fi un prieten foarte drag pentru un astmatic.

Migrenă

Ca și în cazul alergiilor și astmului, se crede că histamina este un factor care contribuie la cefaleea migrenoasă.37 Hipohidratarea determină sistemul nervos central să-și mărească sinteza histaminei. Astfel, hidratarea optimă ar trebui să minimizeze sinteza histaminei, precum și durerea de cap migrenoasă asociată. Dovezile clinice anecdotice sunt în creștere în sprijinul apei pure ca un adjuvant util pentru alte abordări naturale.

REFERINȚE

Meyerowitz S. Apa: Leacul suprem. Summertown, TN: Book Publishing Co; 2001:7.

Wang Z, Deurenberg P, Wang W și colab. Hidratarea masei corporale fără grăsimi: revizuirea și critica unei constante clasice de compoziție corporală. Am J Clin Nutr. 1999 mai;69(5): 833-841.

Jequier E, Constant F. Apa ca nutrient esențial: baza fiziologică a hidratării. Eur J Clin Nutr. 2010 Feb;64(2):115-123:Epub 2009 Sep 2.

Haussinger D. Rolul hidratării celulare în reglarea funcției celulare. Biochem J. 1996 Feb 1;313 (Pt 3):697-710.

Szinnai G, Schachinger H, Arnaud MJ, et al. Efectul privării de apă asupra performanței cognitiv-motorii la bărbați și femei sănătoși. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2005 iulie;289(1): R275-R280:Epub 21 apr 2005.

Berna RM, Levy MN. Principii de fiziologie. a 3-a ed. St. Louis: Mosby, Inc; 2000:4-18:434-454.

Jurnalul European pentru Siguranța Alimentelor. Proiect de valori de referință dietetice pentru apă.

Avizul științific al Grupului pentru produse dietetice, nutriție și alergii.

2008:1-49.

Sawka MN, Cheuvront SN, Carter III R. Nevoile umane de apă. Nutr Rev. 2005 Jun;63(6 Pt 2):S30-S39.

Aporturi dietetice de referință: electroliți și apă. Tabel DRI pentru sodiu, clorură, potasiu, sulfat anorganic și apă. Washington, DC: Academia Națională de Științe. Institutul de Medicină. Consiliul pentru alimentație și nutriție; 2004.

Cazul DJ și colab. Declarația de poziție a Asociației Naționale a Antrenorilor de Atletism: Înlocuirea lichidelor pentru sportivi. Trenul J Athl. 2000;35(2):212-224.

Berna RM, Levy MN. Principii de fiziologie. a 3-a ed. St. Louis: Mosby, Inc; 2000:10.

Garrow JS, et al, eds. Nutriție umană și dietetică. a 10-a ed. Londra: Churchill Livingstone; 2000:149.

Berna RM, Levy MN. Principii de fiziologie. a 3-a ed. St. Louis: Mosby, Inc; 2000:334.

Borgnia M, și colab. Biologia celulară și moleculară a canalelor de apă aquaporinei. Annu Rev Biochem. 1999;68:425-458.

Recenziile ilustrate ale lui Champe P, Harvey R. Lippincott: Biochimie. a 2-a ed. Philadelphia: Compania JB Lippincott; 1994:13.

de Simone G, et al. Relația vâscozității sângelui cu variabilele demografice și fiziologice și cu factorii de risc cardiovascular la adulții aparent normali. Circulaţie. 1990 ianuarie;81(1):107-117.

Chaplin M, Școala de Științe Aplicate, Universitatea South Bank, Marea Britanie. www.sbu. ac.uk/apă.

Watterson JG. Rolul apei în arhitectura celulară. Mol Cell Biochem. 1988 Feb;79(2):101-105.

Haussinger D. Controlul turnover-ului proteic prin starea de hidratare celulară. Ital J Gastroenterol. 1993 ian;25(1):42-48.

Haussinger D, Roth E, Lang F și colab. Starea de hidratare celulară: un determinant important al catabolismului proteinelor în sănătate și boală. Lancet. 1993 22 mai;341(8856):1330-1332.

Phillips PA, și colab. Reducerea setei după privarea de apă la bărbații în vârstă sănătoși. N Engl J Med. 1984 20 septembrie;311(12): 753-759.

Vlastos GA, Tangney CC, Rosenson RS. Efectele hidratării asupra reologiei sângelui.

Clin Hemorheol Microcirc. 2003;28(1): 41-49.

Szinnai G, Schachinger H, Arnaud MJ, et al. Efectul privării de apă asupra performanței cognitiv-motorii la bărbați și femei sănătoși. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2005 iulie;289(1): R275-R280.

Kannel WB, McGee DL. Actualizare cu privire la unele caracteristici epidemiologice ale claudicației intermitente: Studiul Framingham. J Am Geriatr Soc. 1985 ianuarie;33(1):13-18.

Chan J, şi colab. Apa, alte lichide şi boala coronariană fatală: Studiul Adventist de Sănătate. Am J Epidemiol. 2002 mai 1;155(9):827-833.

Kjaer A, și colab. Deshidratarea stimulează expresia genei hipotalamice a enzimei de sinteză a histaminei: importanţă pentru reglarea neuroendocrină a secreţiei de vasopresină şi oxitocină. Endocrinologie. 1995 mai;136(5):2189-2197.

Batmanghelidj F. Durerea: o nevoie de schimbare de paradigmă. Anticancer Res. 1987 Sept-Oct;7(5B):971-989.

Lowe GD și colab. Vâscozitatea sângelui și riscul de evenimente cardiovasculare: Studiul Edinburgh Artery. Br J Haematol. 1997 ianuarie;96(1):168-173.

Lee AJ, și colab. Vâscozitatea sângelui și grosimea intima-media carotidă crescută la bărbați și femei: Studiul Artery Edinburgh. Circulație. 1998 Apr 21;97(15): 1467-1473.

Lowe GD și colab. Relația dintre extinderea bolii coronariene și vâscozitatea sângelui. Br Med J. 1980 Mar 8;280(6215):673-674.

Koenig W, Ernst E. Rolul posibil al hemoreologiei în aterotrombogeneză. Ateroscleroza. 1992 iunie;94(2-3): 93-107.

Erikssen G, și colab. Hematocritul: un predictor al mortalității cardiovasculare? J Intern Med. 1993 noiembrie;234(5):493-499.

Resch KL, și colab. Pot variabilele reologice să aibă relevanță prognostică în bolile arteriosclerotice? Angiologie. 1991 Dec;42(12):963-970.

Batmanghelidj F. O metodă nouă și naturală de tratament a bolii ulceroase peptice. J Clin Gastroenterol. 1983 iunie;5(3):203-205.

Medrala W, et al. Patogenia astmului indus de efort. Pol Merkuriusz Lek. 2001 septembrie;11(63):203-205.

Anderson SD, Holzer K. Astmul indus de efort: este diagnosticul corect la sportivii de elită? J Allergy Clin Immunol. 2000 septembrie;106(3):419-428.

Pizorno J, Murray M, eds. Manual de medicină naturală. a 2-a ed. Londra: Churchill Livingstone; 1999:1401-1412.

Zingiber officinale (ghimbir)

Michael T. Murray, ND

Zingiber officinale (familia: Zingiberaceae) Nume comun: ghimbir

P DESCRIERE GENERALĂ

Ghimbirul este o plantă perenă erectă, cu rizomi tuberoși groși (tulpini subterane) din care tulpina aeriană crește până la o înălțime de 2 până la 4 picioare. Frunze alternative, asemănătoare ierbii, de 6 până la 12 inchi lungime și 0,75 inchi lățime, se desprind din tulpina aeriană. Ghimbirul sălbatic produce o floare frumoasă, dar ghimbirul cultivat înflorește rar.

Deși ghimbirul este originar din Asia de Sud, acum este cultivat pe scară largă în zonele tropicale (de exemplu, India, China, Jamaica, Haiti și Nigeria). Jamaica este cel mai mare producător, cu exporturi în toate părțile lumii însumând peste 2 milioane de lire sterline anual.

Rizomul înnodat și ramificat, numit în mod obișnuit rădăcină, este porția de ghimbir folosită în scopuri culinare și medicinale. Extractele și oleorezina sunt produse din ghimbir uscat

nedecojit, deoarece ghimbirul decojit își pierde o mare parte din conținutul de ulei esențial.1,2 Uleiul de ghimbir este produs din ghimbir proaspăt prin distilare cu abur.

p COMPOZIȚIA CHIMĂ

Următorii compuși au fost izolați din ghimbir: 1,2

Amidon (până la 50%)

Proteine (aproximativ 9%)

Lipide (6% până la 8%) compuse din trigliceride, acid fosfatidic, lecitine și acizi grași liberi

O protează (2%)

Uleiuri volatile (1% până la 3%), ale căror componente principale sunt sesquiterpenele

(bisabolen, zingiberen și zingiberol) și diverse principii „înțepătoare", cetone aromatice, cunoscute colectiv sub denumirea de vitamine de gingerol (în special niacină și vitamina A)

Rășini

Principiile înțepătoare sunt considerate a fi cele mai active componente farmacologic ale ghimbirului. Gingerolul și derivații săi pot fi găsiți în concentrații de până la 33% în oleorezina de ghimbir (Figura 140-1). Oleorezina proaspătă va avea un procent mai mare de gingerol mai înțepător, deoarece gingerolul poate fi deshidratat în timpul depozitării pentru a forma shogaol sau poate avea fragmentul său de acid gras scindat pentru a forma zingerona (Figurile 140-2 și 140-3). Oleorezina este realizată prin extragerea materialelor uleioase și rășinoase cu ajutorul unui solvent (alcool, hexan sau acetonă). Studiile farmacocinetice la oameni arată că principalele principii înțepătoare sunt absorbite după administrarea orală și pot fi detectate ca glucuronoconjugați și sulfati în sânge.

p ISTORIE ȘI UTILIZARE POPULARĂ

Ghimbirul a fost folosit de mii de ani în China în scopuri medicinale. Înregistrările chineze datând din secolul al IV-lea î.Hr. indică faptul că a fost folosit pentru a trata următoarele afecțiuni1:

Dureri de stomac

Diaree

Greață

CH3

eu 3

(CH2)4

C — CH2 — CH

II I

O Oh

FIGURA 140-1 Gingerol.

C—CH3

O

FIGURA 140-2 Zingerone.

C — CH = CH

II

O

FIGURA 140-3 Shogaol.

Holeră

hemoragie

Reumatism

Durere de dinţi

A fost folosit de medicii eclectici din Statele Unite la sfârșitul anilor 1800 ca carminativ, diaforetic, stimulator al apetitului și contra-iritant local.

Ghimbirul este folosit pe scară largă ca condiment, mai ales în bucătăria asiatică şi indiană. De asemenea, este folosit în multe produse de patiserie, băuturi (ginger ale), bomboane, lichioruri și produse cosmetice (parfumuri, săpunuri, creme etc.).

p FARMACOLOGIE

Ghimbirul posedă numeroase proprietăţi farmacologice; următoarele sunt cele mai relevante:

Efecte antioxidante

Inhibarea sintezei de prostaglandine, tromboxan și leucotrienă

Inhibarea agregării trombocitelor

Acțiuni de scădere a colesterolului

Efecte coleretice

Efecte cardiotonice

Acțiuni gastrointestinale

Proprietăți termogenice

Activitati antibiotice

Efecte antioxidante

Ghimbirul a demonstrat efecte antioxidante în studii experimentale.5 Într-un studiu pe șobolani, ghimbirul a scăzut semnificativ peroxidarea lipidelor prin menținerea activităților enzimelor antioxidante superoxid dismutază, catalază și glutation peroxidază. Conținutul de glutation din sânge a crescut semnificativ la șobolanii hrăniți cu ghimbir. Pentru a obține un efect similar cu vitamina C, doza necesară a fost de 100 mg/kg greutate corporală.6

Proprietățile antioxidante puternice ale ghimbirului au condus la investigarea acestuia pentru prevenirea dezvoltării râncezirii în produsele din carne.7 S-a demonstrat că ghimbirul prelungește perioada de valabilitate a chifteluțelor de porc proaspete, congelate și pregătite. Deoarece utilizarea multor antioxidanți sintetici este interzisă prin lege, ghimbirul poate fi folosit într-o zi comercial pentru a prelungi perioada de valabilitate a cărnii și a altor alimente.

Efecte asupra metabolismului prostaglandinei și leucotrienelor

Numeroși constituenți din ghimbir s-au dovedit a fi inhibitori puternici ai sintezei de prostaglandine și leucotriene prin blocarea enzimelor ciclooxigenazei.8-13 Cele mai puternice componente par să fie principiile înțepătoare, deși extractul apos a demonstrat, de asemenea, inhibiție. Inhibarea formării de prostaglandine și leucotriene ar putea explica o parte din utilizarea istorică a ghimbirului ca agent antiinflamator. Cu toate acestea, ghimbirul și extractele sale au, de asemenea, activități antioxidante puternice, iar ghimbirul proaspăt conține o protează cu acțiune care poate fi similară cu cea a altor proteaze de plante (de exemplu, bromelaină, ficină, papaină) asupra inflamației.

Efecte asupra trombocitelor și fibrinolizei

Ghimbirul, ca usturoiul și ceapa, este un inhibitor al agregării trombocitelor.11 Cu toate acestea, efectele ghimbirului pot fi mult mai puternice. Într-o comparație, sa demonstrat că

un extract apos de ghimbir exercită efecte inhibitoare mai mari asupra agregării trombocitelor decât extractele apoase de usturoi și ceapă. Ghimbirul, dar nu ceapa sau usturoiul au redus semnificativ formarea de peroxid lipidic al trombocitelor. Într-un alt model, compușii de gingerol și derivații lor au fost agenți antiplachetari mai puternici decât aspirina.11

Superioritatea ghimbirului asupra cepei a fost demonstrată, de asemenea, într-un studiu controlat.16 Voluntarii cărora li sa administrat fie 70 g ceapă crudă, fie 5 g ghimbir crud au demonstrat că ghimbirul are un efect pronunțat în scăderea producției de tromboxan trombocitar, în timp ce ceapa a produs de fapt o creștere ușoară (rezultate combinate).

Pe lângă faptul că acționează asupra trombocitelor, ghimbirul favorizează fibrinoliza. Într-un studiu, administrarea a 50 g de grăsime la 30 de voluntari adulți sănătoși a scăzut activitatea fibrinolitică de la o medie de 64,20 la 52,10 U.17 Suplimentarea cu 5 g de pudră de ghimbir cu mâncarea grasă nu numai că a prevenit scăderea activității fibrinolitice, dar a crescut semnificativ activitatea.

Efecte de scădere a colesterolului și hepatice

S-a demonstrat că ghimbirul reduce semnificativ nivelul seric și hepatic al colesterolului la șobolanii hrăniți cu colesterol, prin afectarea absorbției colesterolului, precum și prin stimularea colesterolului-7-alfa-hidroxilazei, enzima limitatoare de viteză a sintezei acizilor biliari.18-20 În plus, s-a demonstrat că ghimbirul crește secreția biliară. absorbtie.

Proprietăți cardiotonice și hipotensive

Gingerolul a demonstrat o activitate cardiotonică puternică (efecte inotrope și cronotrope pozitive) asupra atriului stâng izolat de cobai.22,23 Aceste efecte sunt rezultatul accelerării captării calciului de către reticulul sarcoplasmatic. Gingerolul a fost prima substanță care s-a dovedit a produce aceste efecte.

Persoanele cu probleme cardiace sau hipertensiune arterială sunt probabil mai bine să folosească ghimbir proaspăt decât un preparat uscat. Această recomandare se bazează nu numai pe faptul că ghimbirul este cel mai puternic cardiotonic, ci și pe demonstrația că shogaol are un efect de creștere a tensiunii arteriale la animale.

Efecte analgezice

Ghimbirul a demonstrat efecte analgezice în studiile experimentale la animale.25 Se crede că acest efect este rezultatul inhibării eliberării substanței P de către shogaol, la fel ca cel de către capsaicina, principiul înțepător al ardeiului roșu (Capsicum frutescens).

Efecte asupra musculaturii netede gastrointestinale

Un alt aspect al ghimbirului este capacitatea sa de a îmbunătăți simultan motilitatea gastrică și de a exercita efecte antispastice. Această acțiune este în concordanță cu utilizarea sa ca tonic gastrointestinal. Un extract de ghimbir lipofil a fost demonstrat într-un studiu că

îmbunătățește motilitatea gastrică, așa cum este demonstrat de transportul intestinal crescut al unei făini de cărbune hrănită la șobolani,26 și diferite componente solubile în grăsimi ale ghimbirului, cum ar fi galanolactona, au demonstrat antagonismul receptorilor serotoninei.

Într-un studiu la om, 1000 mg de ghimbir uscat nu au afectat presiunea inferioară a sfincterului esofagian (LES) în repaus sau amplitudinea contractilă esofagiană și durata la înghițire, dar au provocat mai multă relaxare a LES (după 90, 150 și 180 de minute, la înghițire) și a scăzut viteza de expulzare a gazului antiflat, care poate produce o contracție a gazului esofagian. S-a demonstrat că ghimbirul inhibă diareea indusă de serotonină și exercită efecte antiemetice în modelele experimentale.29,30

Prin inhibarea producției de prostaglandine, ghimbirul previne, de asemenea, aritmiile cu unde lente produse de hiperglicemia gastrointestinală acută.31

Ghimbirul accelerează golirea gastrică și stimulează contracțiile antrale la voluntarii sănătoși.32 S-a demonstrat, de asemenea, că extractul de ghimbir oral îmbunătățește motilitatea gastroduodenală în stare de post și după o masă standard de testare la voluntari umani sănătoși.33

Efecte antiulceroase

Ghimbirul a demonstrat efecte antiulceroase semnificative într-o varietate de modele animale.34-36 Ghimbirul previne formarea ulcerului datorită etanolului, indometacinei, aspirinei și altor compuși ulcerogeni comuni. Principiile înțepătoare par a fi responsabile pentru acest efect. Într-un studiu, ghimbirul prăjit a inhibat formarea ulcerului în trei modele de ulcer gastric, dar ghimbirul uscat nu a avut un astfel de efect.37

Un extract cu metanol din rizomul uscat de ghimbir sub formă de pulbere, fracții ale extractului și constituenții izolați, gingerol și shogaol, au fost testate împotriva a 19 tulpini de Helicobacter pylori - o bacterie asociată cu ulcerul peptic și cancerul gastric. Extractul metanolic al rizomului de ghimbir a inhibat creșterea tuturor celor 19 tulpini in vitro, cu un interval minim de concentrație inhibitoare de 6,25 până la 50 mg/mL. O fracțiune din extractul brut, care conținea gingeroli, a fost activă și a inhibat creșterea tuturor tulpinilor cu un interval minim de concentrație inhibitorie de 0,78 până la 12,5 pg/mL.38

Proprietăți termogenice

Ghimbirul este remarcat pentru capacitatea sa aparentă de a încălzi în mod subiectiv corpul și a fost folosit în trecut ca diaforetic. În studiile pe animale, s-a demonstrat că ghimbirul ajută la menținerea temperaturii corpului și inhibă hipotermia indusă de serotonină.29,39.

S-a demonstrat că extractele brute și componentele înțepătoare ale ghimbirului cresc consumul de oxigen, presiunea de perfuzie și producția de lactat în membrul posterior al șobolanului perfuzat.40 Aceste efecte semnifică termogeneză crescută. Gingerol este cea mai puternică componentă termogenică a ghimbirului. Un studiu uman a demonstrat că

consumul unui sos de ghimbir (conținând cantități nespecificate de principii de ghimbir) cu o masă nu a avut un efect semnificativ asupra ratei metabolice.41 Cu toate acestea, au existat două probleme cu acest studiu: (1) concentrația de gingerol din preparatul utilizat a fost probabil scăzută sau zero și (2) intervalul de concentrație eficient de gingerol pentru efectele sale termogenice este destul de îngust.

Având în vedere utilizarea istorică a ghimbirului ca substanță „încălzitoare", aceste investigații științifice par să susțină utilizarea sa ca ajutor diaforetic și termogenic, deși confirmarea la om încă lipsește.

Activitate antibiotică

Ghimbirul, shogaolul și zingeronul s-au dovedit a fi puternic inhibitori împotriva Salmonella typhi, Vibrio cholerae și Trichophyton violaceum, în timp ce extractele apoase la concentrații de 2,5%, 5% și 25% s-au dovedit a fi eficiente împotriva Trichomonas vaginalis. drojdie.43

Efecte anticancerigene

Extractele de ghimbir și unii constituenți picante prezenți în ghimbir au prezentat activitate antitumorală în modelele experimentale de carcinogeneză.44

p APLICAȚII CLINICE

Ghimbirul este folosit pe scară largă ca condiment pentru aromele sale unice, dar din farmacologia descrisă anterior, are evident și efecte medicinale importante. În general, la fel ca multe alte ierburi și condimente culinare, cum ar fi usturoiul și ceapa, ghimbirul oferă multe efecte de promovare a sănătății. Mai exact, ghimbirul oferă beneficii multor sisteme ale corpului, inclusiv sistemului digestiv, hepatobiliar și cardiovascular.

Din punct de vedere istoric, majoritatea plângerilor pentru care a fost folosit ghimbirul au vizat sistemul gastrointestinal. Un indiciu despre eficacitatea ghimbirului în atenuarea suferinței gastro-intestinale este oferit în mai multe studii dublu-orb privind răul de mișcare, hiperemesis gravidum și greața și vărsăturile postoperatorii. Studiile pe oameni au arătat, de asemenea, un efect pozitiv în artrită și migrene. Aceste studii sunt discutate mai jos.

Răul de mișcare

Ghimbirul s-a dovedit pentru prima dată a fi eficient în tratarea răului de mișcare de către Mowrey și Clayson45 în 1982. În studiul lor, ghimbirul (940 mg) s-a dovedit a fi cu mult superior dimenhidrinatului (Dramamine) 100 mg în ameliorarea simptomelor de greață și vărsături. De la acest studiu inițial, mai multe studii de urmărire mai bine concepute au evaluat eficacitatea ghimbirului ca medicament pentru rău de mișcare.

Apariția testelor de rău de mișcare folosind ghimbir a provocat un interes pentru ghimbir din partea Administrației Naționale de Aeronautică și Spațiu, care a finanțat ulterior un

studiu la Universitatea de Stat din Louisiana. Acest studiu a comparat ghimbirul, atât proaspăt, cât și uscat sub formă de pudră, cu scopolamină, măsurând numărul de mișcări ale capului pe care subiecții experimentali le-ar putea face pe un scaun rotativ până când au atins un punct final definit ca rău de mișcare, mai puțin de vărsături. Nu s-a dovedit că ghimbirul produce nicio protecție împotriva răului de mișcare în acest model sau în două protocoale suplimentare (numai stimularea vestibulară și stimularea vestibulară-vizuală combinată).46 Cu toate acestea, într-un studiu dublu-orb, poate un test mai „real", ghimbirul (1 g) administrat cadeților navali neobișnuiți să navigheze în mare abundentă s-a dovedit că reduce tendința de transpirație47.

Mowrey și Clayson45 au propus că efectele anti-răul de mișcare ale ghimbirului se datorează efectelor locale ale tractului gastrointestinal, mai degrabă decât efectelor sistemului nervos central. Deși mecanismul de acțiune al ghimbirului în atenuarea suferinței gastrointestinale nu a fost încă pe deplin elucidat, există dovezi care susțin această ipoteză. S-a demonstrat că ghimbirul inhibă parțial motilitatea gastrică excesivă caracteristică răului de mișcare.46 Pentru a susține în continuare un mecanism de acțiune gastric versus un sistem nervos central, un studiu a demonstrat clar că nici sistemul vestibular și nici sistemul oculomotor, ambele fiind esențiale în apariția răului de mișcare, au fost influențate de ghimbir (1 g, cu toate acestea, într-un studiu controlat cu dublu-blicare). (1 g) s-a demonstrat că reduce semnificativ vertijul indus, dar nu nistagmusul.49

Alții au emis ipoteza că ghimbirul ameliorează greața asociată cu răul de mișcare prin prevenirea dezvoltării aritmiilor gastrice și a creșterii vasopresinei plasmatice. Pentru a testa această ipoteză, 13 voluntari cu antecedente de rău de mișcare au fost supuși vecției circulare, în timpul căreia greața (cu nota 0 până la 3, adică niciuna până la severă), înregistrările electrogastrografice și nivelurile de vasopresină plasmatică au fost evaluate cu sau fără pretratament cu ghimbir într-un studiu randomizat dublu-orb încrucișat, controlat cu placebo. 2,5 și creșterea activității tahigastrice și a vasopresinei plasmatice. Pretratamentul cu ghimbir (1000 și 2000 mg) a redus efectiv greața, activitatea tahigastrică și eliberarea de vasopresină indusă de vecția circulară.

Eficacitatea generală a ghimbirului în rău de mișcare nu a fost încă determinată definitiv. Problemele pe care studiile le-au ridicat includ variabilitatea calității preparatelor comerciale de ghimbir și timpul necesar pentru ca ghimbirul să-și producă efectele. Preparatele comerciale variază foarte mult ca compoziție chimică și conțin adesea adulteranți, iar în studiul pe ghimbir efectuat pe mare, ghimbirul a redus simptomele de transpirație rece și vărsături doar la sfârșitul a 4 ore. Cu alte cuvinte, se pare că ghimbirul se poate dovedi a fi mai eficient atunci când preparatele bine definite sunt administrate cu cel puțin 4 ore înainte de a experimenta mișcarea.

Greață și vărsături

Acțiunea antiemetică a ghimbirului a fost studiată în hiperemesis gravidum, cea mai severă formă de greață și vărsături legate de sarcină. Această condiție necesită de obicei spitalizare. Într-un studiu randomizat încrucișat dublu-orb, pulberea de rădăcină de

ghimbir în doză de 250 mg de patru ori pe zi a determinat o reducere semnificativă atât a severității greaței, cât și a numărului de atacuri de vărsături la 19 din 27 de paciente în stadiile incipiente ale sarcinii (<20 săptămâni).51

O altă abordare naturală a greaței și vărsăturilor în timpul sarcinii este vitamina B6. Într-un studiu dublu-orb, 138 de femei au primit fie 500 mg de ghimbir, fie 10 mg de vitamina B6 de trei ori pe zi, timp de 3 zile. Ghimbirul și vitamina B6 au redus semnificativ scorurile de greață de la 5 la 3,6 și respectiv 5,3 la 3,3 și numărul de episoade de vărsături de la 1,9 la 1,2 și, respectiv, de la 1,7 la 1,2. Nu a existat o diferență semnificativă între ghimbir și vitamina B6 pentru tratamentul greaței și vărsăturilor în timpul sarcinii. Cu toate acestea, într-un alt studiu, ghimbirul s-a dovedit a fi mai eficient53. În acel studiu, 70 de femei au fost randomizate să primească fie ghimbir 1 g/zi, fie vitamina B6 40 mg/zi timp de 4 zile. Subiecții au evaluat severitatea stării de greață folosind o scală analogă vizuală și au înregistrat numărul de episoade de vărsături în cele 24 de ore înainte de tratament și pe parcursul a 4 zile consecutive în timpul tratamentului. În comparație cu valoarea inițială, scăderea scorurilor de greață postterapie în grupul cu ghimbir a fost semnificativ mai mare decât cea pentru grupul cu vitamina B6. În grupul cu ghimbir, 29 din 35 de femei au raportat o îmbunătățire a simptomelor de greață, comparativ cu 23 din 34 de femei din grupul cu vitamina B6. Aceste rezultate indică faptul că ghimbirul este mai eficient decât vitamina B6 pentru ameliorarea severității stării de greață și este la fel de eficient pentru scăderea numărului de episoade de vărsături la începutul sarcinii.

Într-un studiu controlat cu placebo, 70 de femei cu greață și vărsături de sarcină au fost repartizate aleatoriu pentru a primi fie ghimbir oral 1 g/zi, fie un placebo identic timp de 4 zile. La o vizită de urmărire 7 zile mai târziu, numărul de episoade de vărsături a scăzut semnificativ în grupul cu ghimbir; 28 din 32 din grupul cu ghimbir au avut o îmbunătățire a simptomelor de greață, comparativ cu 10 din 35 din grupul placebo.

Într-un studiu dublu-orb care a comparat ghimbirul cu dimenhidrinat, 170 de femei însărcinate cu simptome de greață și vărsături în timpul sarcinii au fost alocate aleatoriu să ia o capsulă de ghimbir de două ori pe zi (o capsulă conținea 0,5 g de pudră de ghimbir), în timp ce pacienții din grupul B au primit o capsulă identică de 50 mg de ghimbir pe zi. Rezultatele au arătat că ghimbirul este la fel de eficient ca și dimenhidrinatul în tratamentul greaței și vărsăturilor în timpul sarcinii și are mai puține efecte secundare. În special, a existat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește efectul secundar al somnolenței după tratament în grupul cu difenhidramină, comparativ cu grupul cu ghimbir (78% față de 6%, respectiv).55

Aceste rezultate clinice și cele raportate de alții56-60, împreună cu siguranța și doza relativ mică de ghimbir necesară și problemele (de exemplu, teratogenitatea) cu medicamentele antiemetice în timpul sarcinii, susțin utilizarea ghimbirului pentru greață și vărsături în timpul sarcinii. Această recomandare devine o rețetă bine acceptată chiar și în practicile obstetricale ortodoxe.

Ghimbirul pare a fi foarte sigur pentru utilizare în timpul sarcinii. Într-un studiu de cohortă cu femei expuse la ghimbir în timpul sarcinii, toate care l-au folosit în primul trimestru, rezultatele au indicat că nu există un risc mai mare de malformații majore cu utilizarea ghimbirului. De fapt, singurele diferențe statistice între rezultatele sarcinii ale grupului de ghimbir și cele de comparație au fost numărul de sugari cu greutate mică la naștere (<2500 g): doar 3 în grupul de ghimbir, comparativ cu 12 în grupul de comparație.54

Acțiunea antiemetică a ghimbirului a fost observată și la femeile care au suferit o intervenție chirurgicală ginecologică majoră. În patru studii dublu-orb, s-a demonstrat că 1000 până la 1500 mg de rădăcină de ghimbir pudră uscată pe zi reduc semnificativ incidența greaței în comparație cu placebo, într-un mod similar cu medicamentul metoclopramid.61-64.

Ghimbirul a arătat, de asemenea, rezultate bune în atenuarea greaței și vărsăturilor induse de chimioterapie. Într-un studiu, 60 de cicluri de chimioterapie de cisplatină/doxorubicină la pacienții cu sarcom osos au fost randomizate pentru a primi capsule cu pudră de rădăcină de ghimbir sau capsule placebo ca antiemetic suplimentar la ondansetron și dexametazonă într-un design dublu-orb. 27 (55,6%) cicluri în grupul de ghimbir. Într-un studiu efectuat la femeile cărora li s-a administrat cisplatină pentru cancerul ginecologic, adăugarea de ghimbir la un regim antiemetic standard nu a avut niciun avantaj în reducerea greață sau vărsături în faza acută a emezei induse de cisplatină; cu toate acestea, după primele 24 de ore postcisplatină, ghimbirul s-a dovedit a fi egal cu metoclopramidă.66 Într-un alt studiu, ghimbirul nu a oferit niciun beneficiu suplimentar în reducerea prevalenței sau severității greaței și vărsăturilor induse de chimioterapie acute sau întârziate atunci când este administrat cu antagoniști ai receptorilor 5-HT3 și/sau aprepitant [Emen].

Afecțiuni inflamatorii

Capacitatea ghimbirului de a inhiba formarea de prostaglandine inflamatorii, tromboxani și leucotriene împreună cu activitățile sale antioxidante puternice și componenta protează sugerează un posibil beneficiu în afecțiunile inflamatorii. Pentru a testa această ipoteză, a fost efectuat un studiu clinic preliminar pe șapte pacienți cu poliartrită reumatoidă, la care medicamentele convenționale au oferit doar o ușurare temporară sau parțială.68 Un pacient a luat 50 g/zi de ghimbir ușor fiert, iar ceilalți șase au luat fie 5 g de ghimbir proaspăt, fie 0,1 până la 1 g de ghimbir pudră zilnic. Toți pacienții au raportat îmbunătățiri substanțiale, inclusiv ameliorarea durerii, o mobilitate mai mare a articulațiilor și scăderea umflăturilor și a rigidității matinale.

În continuarea acestui studiu, au fost evaluați 28 de pacienți cu poliartrită reumatoidă, 18 cu osteoartrită și 10 cu disconfort muscular care au luat ghimbir pudră pentru perioade cuprinse între 3 luni și 2,5 ani. Pe baza observațiilor lor clinice, Srivastava și Mustafa69 au raportat că 75% dintre pacienții cu artrită și 100% dintre pacienții cu disconfort muscular au experimentat ameliorarea durerii sau umflăturii. Doza recomandată a fost de 500 până la 1000 mg/zi, dar mulți pacienți au luat de trei până la patru ori această cantitate. Pacienții care au luat doze mai mari au raportat, de asemenea, o ușurare mai rapidă și mai bună.

Trei studii dublu-orb cu extracte standardizate și foarte concentrate de ghimbir oferă un sprijin suplimentar pentru utilitatea ghimbirului în osteoartrita, deși într-un studiu ghimbirul a fost eficient numai după 3 luni de utilizare. acetaminofenul permis ca medicament de salvare.71 Variabila principală de eficacitate a fost proporția de respondenți care au experimentat o reducere a „durerii de genunchi în picioare", cu utilizarea unei analize cu intenție de tratare Variabilele au evidențiat un răspuns constant mai mare în grupul cu extract de ghimbir în comparație cu grupul de control la următoarele valori medii: reducerea durerii de genunchi în picioare (24,5 față de 16,4 mm), reducerea durerii de genunchi după mersul 50 de picioare (15,1 față de 8,7 mm) și reducerea în Western Ontario și McMaster University Index92. mm). Schimbarea statutului global și reducerea aportului de medicamente de salvare au fost, de asemenea, mai mari numeric în grupul cu extract de ghimbir.

O evaluare care analizează capacitatea ghimbirului de a reduce durerea musculară a constat în două studii identice, dublu-orb, controlate cu placebo, cu participanții care consumau fie 2 g de ghimbir crud (studiul 1) fie încălzit (studiul 2) sau placebo timp de 11 zile consecutive. Intensitatea durerii, efortul perceput, prostaglandina plasmatică E(2), volumul brațului, intervalul de mișcare și puterea izometrică au fost evaluate înainte și timp de 3 zile după exercițiu. Ghimbirul crud și tratat termic a dus la reduceri similare ale durerii la 24 de ore după exercițiul excentric în comparație cu placebo (reducere de 25% și, respectiv, 23%). Într-un alt studiu, o singură doză de 2 g de ghimbir nu a atenuat durerea, inflamația sau disfuncția musculară indusă de efort excentric la 45 de minute după ingestie, ceea ce indică faptul că efectele ghimbirului sunt probabil mai cumulative în reducerea progresiei zilnice a durerii musculare.74

De asemenea, sa raportat că ghimbirul este benefic în cefaleea migrenoasă.75 Având în vedere efectele ghimbirului asupra trombocitelor, eicosanoidelor și inhibiției serotoninei, această recomandare are sens.

P DOZARE

Rămân multe întrebări cu privire la cea mai bună formă de ghimbir și la doza potrivită. Cele mai multe studii de cercetare au folosit 1 g de rădăcină de ghimbir pudră uscată. Practic vorbind, aceasta este o doză mică. De exemplu, ghimbirul este consumat în mod obișnuit în India la o doză zilnică de 8 până la 10 g. În plus, deși majoritatea studiilor au folosit rădăcină de ghimbir pudră, rădăcina de ghimbir proaspătă (sau eventual liofilizată) sau extractele (concentrate pentru gingerol) la o doză echivalentă pot da rezultate și mai bune, deoarece pot furniza niveluri mai mari de gingerol, precum și protează activă.

În tratamentul greaței și vărsăturilor cauzate de rău de mișcare sau de sarcină sau după o intervenție chirurgicală, poate fi eficientă o doză de 1 până la 2 g de ghimbir pudră uscat. Acest lucru ar fi echivalent cu aproximativ 10 g sau 1/3 oz de rădăcină de ghimbir proaspăt, aproximativ 1/4 inci. felie. Pentru afecțiuni inflamatorii, cum ar fi artrita reumatoidă, doza ar trebui să fie dublă.

Pentru extractele de ghimbir standardizate pentru a conține 20% gingerol și shogaol, o doză echivalentă în tratarea răului de mișcare sau greață și vărsături ar fi de 100 până la 200 mg. Pentru alte aplicații, doza este de 100 până la 200 mg de trei ori pe zi.

P TOXICOLOGIE

Ghimbirul nu pare să producă probleme de toxicitate atunci când este utilizat la doze normale. Deși s-a dovedit că extractele de ghimbir și câteva componente din ghimbir posedă activitate mutagenă puternică, ghimbirul conține și câteva substanțe antimutagene la fel de puternice. o problemă.

În testele de toxicitate acută la șoareci, extractul de ghimbir administrat ca lavaj a fost tolerat până la 2,5 g/kg fără mortalitate sau efecte secundare în timpul unei perioade de probă de 7 zile. În comparație, 0,6 g/kg de aspirină a produs mortalitate la 25%, ulcere gastrice la 40% și hipotermie la 60% dintre subiecți.

Unii indivizi care consumă doze mari – mai mult decât echivalentul a 6 g de ghimbir pudră uscat – singuri pe stomacul gol pot experimenta un anumit disconfort gastro-intestinal. S-a demonstrat că administrarea a 6 g de ghimbir uscat sub formă de pulbere crește exfolierea celulelor epiteliale de suprafață gastrică la subiecții umani.79 Acest efect poate provoca o anumită suferință gastrică și în cele din urmă ar putea duce la formarea de ulcer. Prin urmare, se recomandă ca dozele consumate pe stomacul gol să fie mai mici de 6 g.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Ghimbirul poate potența terapia antiplachetă.80 Cu toate acestea, administrarea de ghimbir nu a avut un astfel de efect la 12 subiecți de sex masculin sănătoși care au primit cumadin singur sau cu ghimbir. Nu s-au observat modificări ale agregării plachetare, raportului internațional normalizat al timpului de protrombină, legarea de proteina enantiomerului warfarinei, concentrațiile plasmatice ale enantiomerului warfarinei sau concentrația S-7-hidroxiwarfarinei în urină.81

REFERINȚE

Afzal M, Al-Hadidi D, Menon M și colab. Ghimbir: o revizuire etnomedicală, chimică și farmacologică. Drug Metab Drug Interact. 2001;18:159-190.

Tyler V, Brady L, Robbers J. Pharmacognosy. a 8-a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1981:156-157.

Zick SM, Djuric Z, Ruffin MT și colab. Farmacocinetica 6-gingerolului, 8-gingerolului, 10-gingerolului și 6-shogaolului și metaboliților conjugați la subiecții umani sănătoși. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2008 august;17(8):1930-1936.

Felter H. Materia eclectică medicală, farmacologie și terapie. Portland, OR: Eclectic Medical Publications; 1983:702.

Reddy AC, Lokesh BR. Studii asupra principiilor condimentelor ca antioxidanți în inhibarea peroxidării lipidelor microzomilor ficatului de șobolan. Mol Cell Biochim. 1992;111:117-124.

Ahmed RS, Seth V, Banerjee BD. Influența ghimbirului alimentar (Zingiber officinale Rosc) asupra sistemului de apărare antioxidantă la șobolan: comparație cu acidul ascorbic. Indian J Exp Biol. 2000;38:604-606.

Lee YB, Kim YS, Ashmore CR. Proprietatea antioxidantă a rizomului de ghimbir și aplicarea acestuia la produsele din carne. J Food Sci. 1986;51:20-23.

Kiuchi F, Iwakami S, Shibuya M, et al. Inhibarea biosintezei prostaglandinelor și leucotrienelor de către gingeroli și diarilheptanoizi. Chem Pharm Bull. 1992;40: 387-391.

Kiuchi F, Shibuyu M, Sankawa U. Inhibitori ai biosintezei prostaglandinelor din ghimbir. Chem Pharm Bull. 1982;30: 754-757.

Srivastava KC. Izolarea și efectele unor componente de ghimbir ale agregării trombocitelor și biosintezei eicosanoidelor. Prostaglandine Leukot Med. 1986;25: 187-198.

Nurtjahja-Tjendraputra E, Ammit AJ, Roufogalis BD, et al. Inhibitori eficienți antiplachetari și ai enzimei COX-1 din constituenții picante ai ghimbirului. Tromb Res. 2003;111:259-265.

Thomson M, Al-Qattan KK, Al-Sawan SM și colab. Utilizarea ghimbirului (Zingiber officinale Rosc.) ca potențial agent antiinflamator și antitrombotic. Prostaglandine Leukot Essenti acizi grași. 2002;67:475-478.

Tjendraputra E, Tran VH, Liu-Brennan D, et al. Efectul constituenților de ghimbir și al analogilor sintetici asupra enzimei ciclooxigenazei-2 în celulele intacte. Bioorg Chem. 2001;29:156-163.

Ueda H, Ippoushi K, Takeuchi A.

Administrarea orală repetată a unui extract de ghimbir stors (Zingiber officinale) a crescut nivelul seric de corticosteron și a avut proprietăți antiinflamatorii. Biosci Biotechnol Biochim. 23 noiembrie 2010;74(11):2248-2252.

Srivastava K. Efectele extractelor apoase de ceapă, usturoi și ghimbir asupra agregării trombocitelor și metabolismului acidului arahidonic în sistemul vascular sanguin. Studiu in vitro. Prostaglandine Leukot Med. 1984;13:227-235.

Srivastawa KC. Efectul consumului de ceapă și ghimbir asupra producției de tromboxan la om. Prostaglandine Leukot Essenti acizi grași. 1989;35: 183-185.

Verma SK, Bordia A. Ghimbir, grăsime și fibrinoliză. Indian J Med Sci. 2001;55: 83-86.

Gujral S, Bhumra H, Swaroop M. Efectul oleorezinei de ghimbir (Zingiber officinale Roscoe) asupra nivelurilor de colesterol seric și hepatic la șobolanii hrăniți cu colesterol. Nutr Rep Int. 1978;17:183-189.

Elrokh el-SM, Yassin NA, El-Shenawy SM, et al. Efectul antihipercolesterolemic al rizomului de ghimbir (Zingiber officinale) la șobolani. Inflamofarmacologie. 2010 Dec;18(6): 309-315.

Srinivasan K, Sambaiah K. Efectul condimentelor asupra activității colesterolului 7 alfa-hidroxilazei și asupra nivelurilor de colesterol seric și hepatic la șobolan. Int J Vitam Nutr Res. 1991;61:364-369.

Yamahara J, Miki K, Chisaka T, et al. Efectul colagogic al ghimbirului și al constituenților săi activi. J Etnofarmacol. 1985;13:217-225.

Shoji N, Iwasa A, Takemoto T, et al. Principiile cardiotonice ale ghimbirului (Zingiber officinale Roscoe). J Pharm Sci. 1982;10:1174-1175.

Kobayashi M, Ishida Y, Shoji N și colab. Acțiunea cardiotonică a [8]-gingerolului, un activator al adenozin trifosfatazei de pompare a Ca++ a reticulului sarcoplasmatic, în mușchiul arterial de cobai. J Pharmacol Exp Ther. 1988;246:667-673.

Suekawa M, Aburada M, Hosoya E. Studii farmacologice asupra ghimbirului. II. Acțiunea presoare a (6)-shogaolului la șobolanii anesteziați, sau sferturile posterioare, coada și paturile vasculare mezenterice ale șobolanilor.

J Pharmacobiol. 1986;9:842-860.

Onogi T, Minami M, Kuraishi Y, et al. Efectul asemănător capsaicinei al (6)-shogaolului asupra aferentelor primare care conține substanța P la șobolani: un posibil mecanism al acțiunii sale analgezice. Neurofarmacologie. 1992;31:1165-1169.

Yamahara J, Huang QR, Li YH și colab. Efectul de îmbunătățire a motilității gastrointestinale al ghimbirului și al constituenților săi activi. Chem Pharm Bull. 1990;38:430-431.

Huang QR, Iwamoto M, Aoki S și colab. Efect anti-5-hidroxitriptamină al galanolactonei, diterpinoid izolat din ghimbir. Chem Pharm Bull. 1991;39:397-399.

Lohsiriwat S, Rukkiat M, Chaikomin R,

et al. Efectul ghimbirului asupra presiunii sfincterului esofagian inferior. J Med Asoc Thai. 2010 Mar;93(3):366-372.

Huang Q, Matsuda H, Sakai K și colab. [Efectul ghimbirului asupra hipotermiei și diareei induse de serotonina.] Yakugaku Zasshi. 1990;110:936-942.

Vishwakarma SL, Pal SC, Kasture VS,

et al. Activitatea anxiolitică și antiemetică a Zingiber officinale. Phytother Res. 2002;16:621-626.

Gonlachanvit S, Chen YH, Hasler WL și colab. Ghimbirul reduce disritmiile gastrice evocate de hiperglicemie la oamenii sănătoși: posibil rol al prostaglandinelor endogene. J Pharmacol Exp Ther. 2003;307:1098-1103.

Wu KL, Rayner CK, Chuah SK și colab. Efectele ghimbirului asupra golirii gastrice și a motilității la oamenii sănătoși. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008 mai;20(5): 436-440.

Micklefield GH, Redeker Y, Meister V,

et al. Efectele ghimbirului asupra motilității gastroduodenale. Int J Clin Pharmacol Ther. 1999;37:341-346.

al Yahya MA, Rafatullah S, Mossa JS, et al. Activitatea gastroprotectoare a ghimbirului, Zingiber officinale Rosc., la șobolani albinoși. Am J Chin Med. 1989;17:51-56.

Yamahara J, Mochizuki M, Rong HQ și colab. Efectul anti-ulcer la șobolani a constituenților de ghimbir. J Etnofarmacol. 1988;23:299-304.

Yamahara J, Hatakeyama S, Taniguschi K, et al. [Principii stomacale în ghimbir. II. Efecte înțepătoare și anti-ulceroase ale constituenților polari scăzuti izolați din ghimbir, rizomul uscat al Zingiber officinale Roscoe cultivat în Taiwan: stereostructura absolută a unui nou diarilheptanoid.]

J Pharm Soc Japonia. 1992;112:645-655.

Wu H, Ye D, Bai Y și colab. Efectul ghimbirului uscat și al ghimbirului prăjit asupra ulcerelor gastrice experimentale la șobolani. China J Chinese Materia Medica. 1990;5:278-280: 317-318.

Mahady GB, Pendland SL, Yun GS și colab. Ghimbirul (Zingiber officinale Roscoe) și gingerolii inhibă creșterea tulpinilor Cag A+ de Helicobacter pylori. Anticancer Res. 2003;23:3699-3702.

Kano Y, Zong QN, Komatsu K. Proprietăți farmacologice ale preparatului galenic. XIV. Efectul de menținere a temperaturii corpului al medicinei tradiționale chineze, „goshuyu-to” și al medicamentelor brute componente. Chem Pharm Bull. 1991;39:690-692.

Elderhsaw TP, Colquhoun EQ, Dora KA, et al. Principiile înțepătoare ale ghimbirului (Zingiber officinale) sunt termogenice în membrele posterioare perfuzate de șobolan. Int J Obes Relat Metab Disord. 1992;16:755-763.

Henry CJ, Piggott SM. Efectul ghimbirului asupra ratei metabolice. Human Nutr Clin Nutr. 1987;41:89-92.

Chang HM, dar PPH. Farmacologia și aplicațiile materiei medicale chinezești. vol. 1. Philadelphia: World Scientific; 1986:366-369.

Ficker C, Smith ML, Akpagana K și colab. Izolarea ghidată de biotest și identificarea compușilor antifungici din ghimbir. Phytother Res. 2003;17:897-902.

Kundu JK, Na HK, Surh YJ. Substanțe fenolice derivate din ghimbir cu potențial preventiv și terapeutic pentru cancer. Forum Nutr. 2009;61:182-192.

Mowrey DB, Clayson DE. Răul de mișcare, ghimbir și psihofizică. Lancet. 1982;1:655-657.

Stewart JJ, Wood MJ, Wood CD și colab. Efectele ghimbirului asupra susceptibilității la rău de mișcare și asupra funcției gastrice. Farmacologie. 1991;42:111-120.

Grontved A, Brask T, Kamskard J, et al. Rădăcină de ghimbir împotriva răului de mare.

O încercare controlată în larg. Acta Otolaryngol. 1988;105:45-49.

Holtman S, Clarke AH, Scherer H, et al. Mecanismul anti-ră de mișcare al ghimbirului: un studiu comparativ cu placebo și dimenhidrinat. Acta Otolaryngol. 1989;108:168-174.

Grontved A, Hentzer E. Efectul de reducere a vertijului al rădăcinii de ghimbir: un studiu clinic controlat. ORL J Otorinolaringol Relat Spec. 1986;48:282-286.

Lien HC, Sun WM, Chen YH și colab. Efectele ghimbirului asupra răului de mișcare și a aritmiilor gastrice cu unde lente induse de vecția circulară. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2003;284:G481-G489.

Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C și colab. Tratamentul cu ghimbir al hiperemezei gravidice. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1990;38:19-24.

Sripramote M, Lekhyananda N. O comparație randomizată a ghimbirului și a vitaminei B6 în tratamentul greaței și vărsăturilor în timpul sarcinii. J Med Asoc Thai. 2003;86:846-853.

Ensiyeh J, Sakineh MA. Compararea ghimbirului și a vitaminei B6 pentru tratamentul greaței și vărsăturilor în timpul sarcinii: un studiu controlat randomizat. Moașă. 2009 Dec;25(6):649-653.

Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L,

et al. Studiu comparativ prospectiv al siguranței și eficacității ghimbirului pentru tratamentul greaței și vărsăturilor în timpul sarcinii. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:1374-1377.

Pongrojpaw D, Somprasit C, Chanthasenanont A. O comparație randomizată a ghimbirului și a dimenhidrinatului în tratamentul greaței și vărsăturilor în timpul sarcinii. J Med Asoc Thai. 2007 septembrie;90(9):1703-1709.

Vutyavanich T, Kraisarin T, Ruangsri R. Ghimbir pentru greață și vărsături în timpul sarcinii: studiu randomizat, dublu-mascat, controlat cu placebo. Obstet Gynecol. 2001;97:577-582.

Keating A, Chez RA. Siropul de ghimbir ca antiemetic la începutul sarcinii. Altern Ther Health Med. 2002;8:89-91.

Smith C, Crowther C, Willson K, et al. Un studiu randomizat controlat cu ghimbir pentru a trata greața și vărsăturile în timpul sarcinii. Obstet Gynecol. 2004 Apr;103(4): 639-645.

Willetts KE, Ekangaki A, Eden JA. Efectul unui extract de ghimbir asupra greației induse de sarcină: un studiu controlat randomizat. Aust NZJ Obstet Gynaecol. 2003 Apr;43(2):139-144.

Ozgoli G, Goli M, Simbar M. Efectele capsulelor de ghimbir asupra sarcinii, greață și vărsături. J Complement Altern Med. 2009 Mar;15(3):243-146.

Bone ME, Wilkinson DJ, Young JR și colab. Rădăcină de ghimbir - un nou antiemetic. Efectul rădăcinii de ghimbir asupra greației și vărsăturilor postoperatorii după o intervenție chirurgicală ginecologică majoră. Anestezie. 1990;45:669-671.

Pongrojpaw D, Chiamchanya C. Eficacitatea ghimbirului în prevenirea greației și vărsăturilor postoperatorii după laparoscopia ginecologică în ambulatoriu.

J Med Asoc Thai. 2003;86:244-250.

Nanthakomon T, Pongrojpaw D. Eficacitatea ghimbirului în prevenirea greață și vărsături postoperatorii după o intervenție chirurgicală ginecologică majoră. J Med Asoc Thai. 2006 Oct;89(suppl 4):S130-S136.

Apariman S, Ratchanon S, Wiriyasirivej B. Eficacitatea ghimbirului pentru prevenirea greață și vărsături după laparoscopia ginecologică. J Med Asoc Thai. 2006 Dec;89(12):2003-2009.

Pillai AK, Sharma KK, Gupta YK și colab. Efectul anti-emetic al pudrei de ghimbir versus placebo ca terapie suplimentară la copiii și adulții tineri care primesc chimioterapie emetogenă ridicată. Pediatr Blood Cancer. 2011 februarie;56(2):234-238.

Zick SM, Ruffin MT, Lee J și colab. Studiu de fază II a ghimbirului încapsulat ca tratament pentru greața și vărsăturile induse de chimioterapie. Suport Care Cancer. 2009 mai;17(5):563-572.

Manusirivithaya S, Sripramote M, Tangjitgamol S și colab. Efectul antiemetic al ghimbirului la pacienții cu oncologie ginecologică cărora li se administrează cisplatină. Int J Gynecol Cancer. 2004 noiembrie-dec;14(6):1063-1069.

Srivastava KC, Mustafa T. Ginger (Zingiber officinale) și tulburări reumatice. Ipoteze Med. 1989;29:25-28.

Srivastava KC, Mustafa T. Ginger (Zingiber officinale) în reumatism și tulburări musculo-scheletice. Ipoteze Med. 1992;39:342-348.

Altman RD, Marcussen KC. Efectele unui extract de ghimbir asupra durerii de genunchi la pacienții cu osteoartrită. Artrita Rheum. 2001;44:2531-2438.

Wigler I, Grotto I, Caspi D, et al. Efectele Zintona EC (un extract de ghimbir) asupra gonartritei simptomatice. Cartilajul osteoartritei. 2003;11:783-789.

Bliddal H, Rosetzsky A, Schlichting P, și colab. Un studiu randomizat, controlat cu placebo, încrucișat al extractelor de ghimbir și ibuprofenului în osteoartrita. Cartilajul osteoartritei. 2000;8:9-12.

Black CD, Herring MP, Hurley DJ și colab. Ghimbirul (Zingiber officinale) reduce durerile musculare cauzate de exercițiile excentrice. J Pain. 2010 septembrie;11(9):894-903.

CD negru, O'Connor PJ. Efectele acute ale ghimbirului alimentar asupra durerii musculare induse de exercițiile excentrice. Phytother Res. 2010 noiembrie;24(11):1620-1626.

Mustafa T, Srivastava KC. Ghimbir (Zingiber officinale) în durerile de cap migrenoase.

J Etnofarmacol. 1990;29:267-273.

Nakamura H, Yamamoto T. Mutagen și antimutagen în ghimbir, Zingiber officinale. Mutație Res. 1982;103: 119-126.

Nagabhushan M, Amonkar AJ, Bhide SV. Mutagenicitatea gingerolului și shogaolului și antimutagenicitatea zingeronului în testul salmonelei/microzomilor. Cancer Lett. 1987;36:221-233.

Macolo N, Jain R, Jain SC și colab. Investigarea etnofarmacologică a ghimbirului (Zingiber officinale). J Etnofarmacol. 1989;27:129-140.

Desai HG, Kalro RH, Choksi AP. Efectul ghimbirului și usturoiului asupra conținutului de ADN al aspiratului gastric. Indian J Med Res. 1990;92: 139-141.

Young HY, Liao JC, Chang YS și colab. Efectul sinergic al ghimbirului și nifedipinei asupra agregării trombocitelor umane: un studiu la pacienți hipertensivi și voluntari normali. Am J Chin Med. 2006;34(4): 545-551.

Jiang X, Williams KM, Liauw WS și colab. Efectul ginkgo și ghimbir asupra farmacocineticii și farmacodinamicii warfarinei la subiecții sănătoși. Br J Clin Pharmacol. 2005 Apr;59(4):425-432.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

T

secțiunea sa este atât un manual terapeutic, cât și un studiu al originilor și cauzelor bolii. Fiecare boală este discutată în detaliu, cu accent deosebit pe biochimia fiziologiei modificate care duce la simptomatologie și patologie. De asemenea, discutăm, după caz, aspectele genetice și ale stilului de viață care conduc la tulburare. În cele din urmă, prezentăm un regim terapeutic cuprinzător folosind terapii relativ naturale și netoxice.

Deși considerăm că acesta este cel mai eficient mod de a prezenta materialul, suntem extrem de îngrijorați că acesta ar putea continua să promoveze orientarea către boală a sistemului medical dominant actual. Putem oferi doar următoarea sugestie: tratați întotdeauna pacientul, nu boala!

Toate recomandările făcute aici trebuie luate în considerare în contextul întregului pacient. Scopul nostru este să ajutăm pacienții noștri să se facă bine, nu pur și simplu să atenuăm simptomele și să permitem adevăratei cauze ale bolii lor să continue fără încetare. Prin urmare, recomandăm cititorilor să studieze cu atenție Secțiunile 1 și 4 înainte de a citi

această secțiune și să fie luate în considerare întotdeauna motivele psihologice și spirituale pe care oamenii le pot avea pentru a fi bolnavi.

ORGANIZARE

În general, fiecare capitol este împărțit în următoarele cinci părți:

Rezumatul diagnosticului - o listă scurtă a elementelor cheie de diagnosticare

Considerații generale - o discuție asupra patologiei de bază și a fiziologiei modificate

Considerații terapeutice - o discuție despre deficiențele corectabile și diferitele terapii naturale care pot fi utilizate pentru a trata patofiziologia de bază

Abordare terapeutică - un regim terapeutic concis

Referințe - referire amănunțită a discuției noastre pentru a-i ajuta pe cei care doresc să studieze în continuare rațiunea tratamentului nostru

Secțiunea este aranjată alfabetic după numele bolii. Vă rugăm să utilizați și Indexul pentru a căuta boli, deoarece unele sunt abordate în alte capitole despre boli sau în cadrul unei grupări; de exemplu, depresia este discutată în capitolul „Tulburări afective".

Pentru a ne ajuta în dezvoltarea ulterioară a acestui manual, sunt binevenite comentariile. În special, suntem foarte interesați de succesele și eșecurile bine documentate ale utilizării acestor proceduri. De asemenea, am aprecia recomandări pentru abordări terapeutice și diagnostice care nu sunt incluse aici.

Acneea vulgară și acneea conglobată

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO și Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Comedoane deschise - foliculi dilatati cu dopuri centrale inchise la culoare (puncte negre)

Comedoane închise - papule foliculare mici cu (papule roșii) sau fără (puncte albe) modificări inflamatorii

Pustule superficiale - colecții de puroi la deschiderea foliculară

Noduli - colecții sensibile de puroi adânci în derm

Chisturi - de la noduli care nu reușesc să descarce conținutul la suprafață

Pustule mari profunde - de la noduli care descompun țesutul adiacent, ducând la cicatrici

P CONSIDERAȚII GENERALE

Acneea vulgară este caracterizată ca o boală pilosebacee cu comedoane, papule și pustule, în timp ce acneea conglobata este o formă mai severă, cu formare de chisturi și cicatrici ulterioare. Leziunile apar predominant pe față și, într-o măsură mai mică, pe spate, piept și umeri. Este mai frecventă la bărbați, iar debutul este de obicei la pubertate (oarecum mai târziu pentru forma conglobata).

Etiologie

Acneea este cea mai frecventă dintre toate problemele pielii. Un factor cheie este genetica. Se moștenește într-un model autosomal dominant cu penetranță incompletă. Dacă ambii părinți au avut acnee, 3 din 4 copii vor avea acnee. Dacă 1 părinte a avut acnee, atunci 1 din 4 dintre copii va avea acnee.1

Apariția acneei vulgare reflectă de obicei o creștere a dimensiunii glandelor pilosebacee și a secreției de sebum datorită stimulării androgenice. Severitatea și progresia sunt determinate de o interacțiune complexă între hormoni, keratinizare, sebum și bacterii.

Leziunile încep în porțiunea superioară a canalului folicular, hiperkeratinizarea fiind prima modificare microscopică. Acest lucru duce la blocarea canalului, ducând la dilatare și subțiere. În cele din urmă se formează un comedon. Formarea comedoanelor deschise sau închise pare a fi legată de gradul de keratinizare și de nivelul de blocare a conductului.

În ciuda unei cantități mari de exudat purulent în leziunile pustuloase și chistice, singurele bacterii cultivate în mod obișnuit sunt speciile de piele normale. Se crede că Propionibacterium acnes eliberează lipaze care hidrolizează trigliceridele de sebum în lipoperoxizi de acizi grași liberi, promovând astfel o cascadă inflamatorie.

Leziunile asemănătoare acneei pot apărea ca răspuns la diferiți compuși: corticosteroizi, halogeni, acid izonicotinic, difenilhidantoină și carbonat de litiu. Expunerea la diferiți poluanți industriali cauzează, de asemenea, acnee: uleiuri de mașini, derivați ai gudronului de cărbune și hidrocarburi clorurate. Cosmeticele, pomadele, spălarea excesivă și frecarea repetitivă pot produce acnee.

Aspecte endocrinologice

Acneea este considerată a fi o afecțiune dependentă de androgeni, iar excesul de androgeni, fie sistemic, fie local, este asociat cu forme mai severe ale bolii. Androgenii controlează secreția glandelor sebacee și exacerbează dezvoltarea epiteliului folicular keratinizant anormal. Tulburările endocrine care produc androgeni în exces sunt factori etiologici importanți: excesul de androgeni suprarenalieni idiopatici, defectul parțial al 21-hidroxilazei și sindromul ovarului polichistic. testosteron liber,

Dehidroepiandrosteronul, sulfatul de dehidroepiandrosteron și nivelurile scăzute de globulină care leagă hormonii sexuali au fost toate implicate.2-4 Pielea pacienților cu acnee prezintă o activitate mai mare a 5-a-reductazei, enzima care transformă testosteronul într-un androgen mai puternic, dihidrotestosteron. androgeni și severitatea leziunilor acneice.

Receptorii pentru hormonul de creștere și factorul de creștere asemănător insulinei (IGF-1) sunt prezenți pe glanda sebacee și acești hormoni stimulează producția de sebum. Condițiile de exces de hormon de creștere (cum ar fi acromegalia) sunt asociate cu producția crescută de sebum și acnee. Insulina la niveluri ridicate poate interacționa cu receptorii IGF-1. IGF-1 promovează exprimarea enzimelor responsabile pentru biosinteza și conversia androgenilor. Cortizolul crescut din cauza stresului cronic îngroașă sebumul. Stresul acneei agravează această problemă. descrie tulburarea de acnee. Având în vedere efectele imunosupresoare cunoscute ale zahărului (vezi capitolul 56), toți carbohidrații concentrați trebuie eliminați cu strictețe.

Drojdia bogată în crom este cunoscută că îmbunătățește toleranța la glucoză și crește sensibilitatea la insulină și a fost raportată într-un studiu necontrolat pentru a induce o îmbunătățire rapidă la pacienții cu acnee.

P NUTRIENTE

Vitamina A

Multe studii au demonstrat că retinolii, inclusiv vitamina A orală, reduc producția de sebum și hiperkeratoza foliculilor sebacei. Retinolul s-a dovedit a fi eficient în tratarea acneei atunci când este utilizat la doze mari și potențial toxice (adică, 300.000 până la 400.000 UI/zi timp de 5 până la 6 luni).

Deși dozele de vitamina A sub 300.000 UI/zi timp de câteva luni cauzează rareori simptome toxice,19 recunoașterea precoce este importantă. Cheilita (buzele crăpate) și xeroza (piele uscată) apar în general la majoritatea pacienților, în special pe vreme uscată.

Primul simptom toxic semnificativ este de obicei durerea de cap, urmată de oboseală, labilitate emoțională și dureri musculare și articulare. Testele de laborator par nesigure pentru monitorizarea toxicității, deoarece nivelurile serice de vitamina A se corelează slab cu toxicitatea, iar glutamat oxaloacetat transaminaza seric și glutamat piruvat transaminaza seric sunt crescute numai la pacienții simptomatici. O preocupare mult mai mare este teratogenitatea dozelor masive de vitamina A. Femeile aflate la vârsta fertilă ar trebui să utilizeze un control al nașterii eficient în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună după întreruperea tratamentului.

Consilierea contracepției este obligatorie și sunt necesare două rezultate negative la teste de sarcină înainte de inițierea terapiei cu vitamina A la femeile aflate la vârsta fertilă. Examenul de laborator inițial ar trebui să includă, de asemenea, evaluarea colesterolului și a trigliceridelor, nivelurile transaminazelor hepatice și o hemoleucogramă completă. Testele de sarcină și examinările de laborator trebuie repetate lunar în timpul tratamentului.

Din experiența autorului, vitamina A 150.000 UI zilnic sub formă emulsionată s-a dovedit a fi un mijloc sigur și sigur de a ține sub control acneea.

Zinc

Zincul este, de asemenea, important în tratamentul acneei. Este implicat în activarea hormonală locală, formarea proteinelor care leagă retinolul, vindecarea rănilor, activitatea sistemului imunitar și regenerarea țesuturilor.

Suplimentarea cu zinc în tratamentul acneei a făcut obiectul multor controverse și al multor studii dublu-orb. Rezultatele inconsecvente se pot datora absorbabilității diferite a diferitelor săruri de zinc utilizate. De exemplu, studiile care utilizează sulfat de zinc efervescent arată eficiențe similare cu cele ale tetraciclinei, cu mai puține efecte secundare din utilizarea cronică, în timp ce cele care folosesc sulfat de zinc simplu au arătat rezultate mai puțin benefice. Majoritatea pacienților au avut nevoie de 12 săptămâni de suplimente înainte de a se demonstra rezultate bune, deși unii au arătat o îmbunătățire dramatică imediată.

Într-un alt studiu, 66 de pacienți cu acnee inflamatorie au primit gluconat de zinc (30 mg zinc elementar) sau placebo timp de 2 luni. Pe baza numărului și severității leziunilor, fiecărui pacient i s-a atribuit un „scor inflamator". În grupul placebo, scorul inflamator a scăzut de la 58 la 47 în perioada de 2 luni, în timp ce în grupul de tratament scorul a scăzut de la 49 la 27. Medicii au evaluat 24 din 32 de pacienți din grupul cu zinc ca respondenți, comparativ cu doar 8 din 34 din grupul placebo.

Cel puțin două studii suplimentare dublu-orb cu gluconat de zinc oferă un sprijin suplimentar,23,24, dar, din păcate, nu au existat studii până în prezent care să utilizeze forme mai bine absorbite de zinc, cum ar fi picolinat de zinc, citrat, acetat sau monometionina.

Importanta zincului pentru functia normala a pielii este bine recunoscuta, mai ales in lumina sindromului de deficit de zinc acrodermatita enteropata. Zincul este esențial pentru proteina de legare a retinolului și, prin urmare, pentru nivelurile serice de retinol. Deși nivelurile scăzute de zinc cresc 5-a-reducerea testosteronului, concentrațiile mari inhibă semnificativ această reacție. Nivelurile serice de zinc sunt mai mici la bărbații de 13 și 14 ani decât la orice altă grupă de vârstă.

Vitamina E și seleniu

Nivelurile serice de vitamina A la șobolanii care urmează dietele cu deficit de vitamina E rămân scăzute, indiferent de cantitatea de supliment de vitamina A administrată pe cale orală sau intravenoasă. Nivelurile serice revin la normal după ce vitamina E este restabilită în dietă. S-a demonstrat că vitamina E reglează nivelurile de retinol la oameni.

Pacienții bărbați cu acnee au niveluri semnificativ scăzute de glutation peroxidază eritrocitară, care se normalizează cu vitamina E și tratament cu seleniu. Acneea atât la bărbați, cât și la femei se îmbunătățește cu acest tratament, probabil datorită inhibării formării peroxidului lipidic; sugerează utilizarea altor agenţi de stingere a radicalilor liberi.

Piridoxina

Femeile cu agravare premenstruală a acneei răspund adesea la suplimentarea cu vitamina B6, reflectând rolul acesteia în metabolismul normal al hormonilor steroizi. La șobolani, deficiența de vitamina B6 pare să provoace o absorbție crescută și o sensibilitate crescută la testosteron. Cu toate acestea, această observație nu a fost niciodată replicată.

Acid azelaic

Acest acid dicarboxilic cu nouă atomi de carbon care se găsește în mod natural a exercitat multă activitate farmacologică, inclusiv activitate antibiotică împotriva P. acnes. Studiile clinice cu cremă cu acid azelaic 20% au arătat că aceasta produce rezultate egale cu cele obținute cu peroxid de benzoil, tretinoină și tetraciclină orală. S-a dovedit a fi eficient în toate formele diferite de acnee. Pentru a obține beneficii, acidul azelaic trebuie aplicat pe zonele afectate de două ori pe zi în mod continuu pe o perioadă de cel puțin 4 săptămâni. Tratamentul trebuie continuat de obicei cel puțin 6 luni pentru a menține beneficiile produse după prima lună.

Un articol de revizuire a constatat că o cremă topică care conține 20% acid azelaic este la fel de eficientă ca 5% peroxid de benzoil, 4% crema cu hidrochinonă, 0,05% tretinoină, 2% eritromicină și 0,5 până la 1 g/zi de tetraciclină orală în ameliorarea eficienței comedonale, papulopustuletinelor și izoletinei orale. la o doză de 0,5 până la 1 mg/kg pe zi în reducerea acneei conglobate. Autorii au sugerat că puținele efecte secundare ale acidului azelaic topic și lipsa de toxicitate sistemică evidentă l-au făcut o alegere mai bună pentru utilizare cronică decât alți agenți. Incidența mai scăzută a sensibilizării alergice, a ocronozei exogene și a hipopigmentării reziduale oferă un avantaj clar față de medicamentele convenționale.

Vitamina C

Loțiunea L-ascorbil-2-fosfat de sodiu 5% este un derivat stabil de vitamina C și un antioxidant extrem de eficient care a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic în comparație cu vehiculul în toți parametrii măsurați.

Nicotinamida

Nicotinamida locală inhibă eliberarea enzimelor lizozomale, aminelor vasoactive și activitatea lipazei P. acnes. Este bine tolerat, nu induce rezistență bacteriană și a demonstrat o eficacitate superioară în comparație cu gelul de clindamicină 1% pentru acneea inflamatorie moderată.

p TRATAMENTE PROCEDURALE

Există un interes din ce în ce mai mare pentru tratamentul nemedical al acneei. Procedurile tradiționale pentru acnee includ extracția de comedon, injecțiile intralezionale, exfolierea epidermică (crioterapie, peelings, microdermabraziune). Procedurile mai recente includ utilizarea diferitelor tipuri de lumini și lasere. Lumina albastră poate fi antiinflamatoare, reducând producția indusă de citokine de IL-1 alfa în keratinocite.

p ALTE CONSIDERAȚII

Sprijinul psihologic poate fi necesar, deoarece depresia este o apariție frecventă care apare de două ori până la trei ori mai des în comparație cu populația generală. În 1948, Sulzberger și Zaidens afirmau: „Nu există o singură boală care să provoace mai multe traume psihice și mai multe inadaptari între părinți și copii, mai multă nesiguranță generală și sentimente de inferioritate și sume mai mari de evaluare psihică decât acneea vulgară."39

Acneea a fost întotdeauna asociată cu stresul emoțional, dar este posibil ca și stresul emoțional să joace un rol în progresia bolii. În anii 1940, dermatologii John H. Stokes și Donald M. Pillsbury au propus pentru prima dată un mecanism gastrointestinal pentru suprapunerea între depresie, anxietate și afecțiuni ale pielii, cum ar fi acnee.40 Acești medici au emis ipoteza că stările emoționale ar putea altera microflora intestinală normală, crește permeabilitatea intestinală și contribuie la inflamația sistemică. Ei au remarcat, de asemenea, că până la 40% dintre cei cu acnee au hipoclorhidrie și au emis ipoteza că acidul gastric mai puțin decât adecvat ar crea scena pentru migrarea bacteriilor din colon către porțiunile distale ale intestinului subțire, precum și o alterare a microflorei intestinale normale. Remediile discutate de acești autori ca mijloc de a întrerupe ciclul indus de stres au inclus administrarea de culturi de Lactobacillus acidophilus cu mult înainte ca acestea să fie cunoscute sub numele de probiotice. Multe aspecte ale acestei teorii unificatoare intestin-creier-piele propuse de Stokes și Pillsbury au fost recent validate. Capacitatea microflorei intestinale și a probioticelor orale de a influența inflamația sistemică, stresul oxidativ, controlul glicemic, conținutul de lipide ale țesuturilor și chiar starea de spirit în sine, poate avea implicații importante în acnee.41 Suplimentarea cu probiotice este adesea indicată, având în vedere utilizarea obișnuită a antibioticelor pentru tratarea acneei.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Acneea este o boală multifactorială care necesită o abordare terapeutică integrată pentru a evita toxicitatea suplimentelor în timpul tratamentului. Pacienții trebuie verificați pentru cauze tratabile și anomalii hormonale subiacente înainte de inițierea unor terapii specifice.

Cel mai eficient medicament pentru acnee este izotretinoina (Accutane), un derivat al vitaminei A. Este aprobat doar pentru acneea nodulară severă și recalcitrantă. Preocuparea cu privire la siguranța și utilizarea pe scară largă a acestui medicament este în creștere. Mai exact, rapoartele de hipertensiune intracraniană, depresie și ideație suicidară cu utilizarea izotretinoinului au determinat o examinare a potențialului său grav și care pune viața în pericol. Pe eticheta produsului a fost adăugat un avertisment pentru semne de depresie și idee suicidară, iar un registru mandatat de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA este acum în vigoare pentru toate persoanele care prescriu, administrează sau iau izotretinoină. Acest registru își propune să scadă și mai mult riscul de sarcină și efectele adverse potențial periculoase în timpul unui curs de terapie cu izotretinoină.

Dieta

Eliminați toți carbohidrații rafinați și concentrați și limitați alimentele bogate în grăsimi și carbohidrați. Evitați alimentele care conțin acizi grași trans și iod.

Suplimente

Vitamina A: 150.000 UI/zi timp de 3 luni (vă rugăm să citiți avertismentele de mai sus)

Vitamina E: 400 UI/zi

Vitamina C: 1000 mg/zi

Zinc: 30 până la 45 mg/zi (forma picolinat poate fi cea mai bună)

Seleniu: 200 mcg/zi

Crom: 200 până la 400 mcg pe zi sau drojdie de bere 1 lingură de două ori pe zi

Probiotice: 5 până la 10 miliarde de bacterii vii pe zi

Medicina Fizica

Lampă solară sau ultravioletă

Coji acide din fructe

Terapie cu lumină (lumină albastră și roșie), lumină pulsată intensă, laser, terapie fotodinamică, lumină fracționată (pentru cicatricile de acnee)

Tratamente topice

Preparate cu ulei de arbore de ceai (5% până la 15%)

Preparate cu acid azelaic (20%)

Gel de nicotinamidă (4%)

Curățare zilnică minuțioasă cu săpun de gălbenele

Exprimarea comedoanelor cu extractor de comedo

REFERINȚE

Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. Riscul familial de acnee la adulți: o comparație între rudele de gradul întâi ale persoanelor afectate și neafectate. Br J Dermatol. Aug 1999;141(2):297-300.

Pochi PE. Acnee: aspecte endocrinologice. Cutis. 1982;30:212-214:216-217, 219.

Schiavone FE, Rietschel RL, Squotas D, et al. Niveluri crescute de testosteron liber la femeile cu acnee. Arch Dermatol. 1983;119:799-802.

Darley CR, Moore JW, Besser GM și colab. Statutul androgen la femeile cu debut tardiv sau acnee vulgară persistentă. Clin Exp Dermatol. 1984;9:28-35.

Takayasu S, Wakimoto H, Itami S, et al. Activitatea testosteronului 5-alfa-reductazei în diferite țesuturi ale pielii umane. J Invest Dermatol. 1980;74:187-191.

Sansone G, Reisner RM. Rate diferențiale de conversie a testosteronului în dihidrotestosteron în acnee și pielea umană normală - un posibil factor patogen în acnee. J Invest Dermatol. 1971;56:366-372.

Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, et al. Acneea vulgară: o boală a civilizației occidentale. Arch Dermatol. 2002;138:1584-1590.

Ayres S, Mihan R. Acneea vulgară: terapie îndreptată către defectele fiziopatologice. Cutis. 1981;28:41-42.

Adebamowo C, Spiegelman D, Danby FW și colab. Aportul de produse lactate la liceu și acneea la adolescenți. J Am Acad Dermatol. Februarie 2005;52(2):207-214.

Kappas A, Anderson K, Conney A, et al. Interacțiuni nutriție-endocrină: inducerea modificărilor reciproce în delta 4-5 alfa-reducere a testosteronului și oxidarea estradiolului dependentă de citocromul P-450 de către macronutrienții dietetici la om. Proc Natl Acad Sci US A. 1983;80:7646-7649.

Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Dieta și acneea: o revizuire a dovezilor. Int J Dermatol. 2009 Apr;48(4):339-334.

Berra B, Rizzo AM. Indicele glicemic, sarcina glicemică: noi dovezi pentru o legătură cu acneea. J Am Coll Nutr. 2009 august;28(Suppl):450S-454S.

Semon H, Herrmann F. Câteva observații privind metabolismul zahărului în acneea vulgară și tratamentul acestuia cu insulină. Br J Dermatol. 1940;52:123-128.

Grover RW, Arikan N. Efectul insulinei intralezionale și al glucagonului în acneea vulgară. J Invest Dermatol. 1963;40: 259-261.

Kader MM, El-Mofty AM, Ismail AA, et al. Toleranța la glucoză în sânge și piele a pacienților cu acnee vulgară. Ind J Dermatol. 1977;22:139-149.

Cohen JL, Cohen AD. Stafilodermia acneei pustuloase și tratamentul acesteia cu tolbutamidă. Can Med Assoc J. 1958;80:629-632.

Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX. Efectul benefic al drojdiei bogate în crom asupra toleranței la glucoză și a lipidelor din sânge la pacienții vârstnici. Diabet. 1980;29:919-925.

McCarty M. Drojdie bogată în crom pentru acnee? Ipoteze Med. 1984;14:307-310.

Kilgman AM, Mills Jr OH, Leyden JJ, și colab. Vitamina A orală în acneea vulgară: un raport preliminar. Int J Dermatol. 1981;20:278-285.

Michaelsson G, Juhlin L, Ljunghall K. Un studiu dublu-orb al efectului zincului și oxitetraciclinei în acneea vulgară. Br J Dermatol. 1977;97:561-566.

Weimar VM, Puhl SC, Smith WH, et al. Sulfat de zinc în acneea vulgară. Arch Dermatol. 1978;114:1776-1778.

Dreno B, Amblard P, Agache P, et al. Doze mici de gluconat de zinc pentru acneea inflamatorie. Acta Derm Venereol. 1989;69:541-543.

Meynadier J. Studiu de eficacitate și siguranță a două regimuri cu gluconat de zinc în tratamentul acneei inflamatorii. Eur J Dermatol. 2000;10:269-273.

Kobayashi H, Aiba S, Tagami H. Tratament de succes al celulitei disecante și acneei conglobate cu zinc oral. Br J Dermatol. 1999;141:1137-1138.

Michaelsson G, Juhlin L, Vahlquist A. Efectele zincului oral și vitaminei A în acnee. Arch Dermatol. 1977;113:31-36.

Leake A, Chisholm GD, Habib FK. Efectul zincului asupra reducerii 5-alfa a testosteronului de către glanda prostată umană hiperplastică. J Steroid Biochim. 1984;20:651-655.

Michaelsson G, Vahlquist A, Juhlin L. Zincul seric și proteina de legare a retinolului în acnee. Br J Dermatol. 1977;96:283-286.

Michaelsson G, Edqvist L. Activitatea peroxidazei glutationului eritrocitelor în acneea vulgară și efectul tratamentului cu seleniu și vitamina E. Acta Derm Venereol. 1984;64:9-14.

Snider BL, Dieteman DF. Scrisoare: terapie cu piridoxină pentru acneea premenstruală. Arch Dermatol. 1974;110:130-131.

Symes EK, Bender DA, Bowen JF, et al. Creșterea absorbției țesutului țintă și a sensibilității la testosteron la șobolanul cu deficit de vitamina B6. J Steroid Biochim. 1984;20:1089-1093.

Carson CF, Riley TV. Activitatea antimicrobiană a uleiului de arbore de ceai. Med J Australia. 1994;160:236.

Bassett IB, Pannowitz DL, Barnetson RS. Un studiu comparativ al uleiului de arbore de ceai versus peroxidul de benzoil în tratamentul acneei. Med J Aust. 1990;153:455-458.

Nazzaro-Porro M. Acid azelaic. J Am Acad Dermatol. 1987;17:1033-1041.

Nguyen QH, Bui TP. Acid azelaic. Proprietăți farmacocinetice și farmacodinamice și rolul său terapeutic în tulburările hiperpigmentare și acnee. Int J Dermatol. 1995;34:75-84.

Woolery-Lloyd H, Baumann L, Ikeno H. L-ascorbil-2-fosfat de sodiu 5% loțiune pentru tratamentul acneei vulgare: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat. J Cosmet Dermatol. 2010 Mar;9(1):22-27.

Shalita AR, Smith JG, Parish LC, et al. Nicotinamida topică în comparație cu gelul de clindamicină în tratamentul acneei vulgare inflamatorii. Int J Dermatol. 1995;34:434-437.

Shnitkind E, și colab. Proprietăți antiinflamatorii ale luminii albastre cu bandă îngustă. J Drugs Dermatol. 2006;5:605-610.

Uhlenhake E, Yentzer BA, Feldman SR. Acnee vulgară și depresie: o examinare retrospectivă. J Cosmet Dermatol. 2010 Mar;9(1):59-63.

Sulzberger MB, Zaidens SH. Factori psihogeni în tulburările dermatologice. Med Clin North Am. 1948 mai;32:669-685.

Stokes JH, Pillsbury DH. Efectul stărilor emoționale și nervoase asupra pielii: considerație teoretică și practică a unui mecanism gastrointestinal. Arch Dermatol Syphilol. 1930;22:962-993.

Bowe WP, Logan AC. Acnee vulgară, probiotice și axa intestin-creier-piele: înapoi în viitor? Pathog intestinal. 31 ianuarie 2011;3(1):1.

Tulburări afective

Peter B. Bongiorno, ND, LAc, și Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Depresie

Definiția oficială a depresiei clinice, conform Asociației Americane de Psihiatrie în Manualul său de diagnostic și statistică al tulburărilor mintale (DSM-IV), se bazează pe următoarele opt criterii primare:

Pofta de mancare cu scadere in greutate sau apetit crescut cu crestere in greutate

Insomnie sau hipersomnie

Hiperactivitate sau inactivitate fizică

Pierderea interesului sau a plăcerii pentru activitățile obișnuite sau scăderea apetitului sexual

Pierderea energiei și senzația de oboseală

Sentimente de inutilitate, auto-reproș sau vinovăție inadecvată

Scăderea capacității de a gândi sau de a se concentra

Gânduri recurente de moarte sau sinucidere

Prezența a cinci dintre aceste opt simptome indică cu siguranță depresia clinică; individul cu patru este probabil deprimat. Conform DSM-IV, simptomele trebuie să fie prezente cel puțin 1 lună pentru a fi numite depresie. Depresia clinică este denumită și depresie majoră sau depresie unipolară.

Distimie

Ca și depresia clinică, distimia este diagnosticată conform criteriilor DSM-IV. Pentru a fi diagnosticat oficial ca distimic, un pacient trebuie să fie deprimat de cele mai multe ori timp de cel puțin 2 ani (1 an pentru copii sau adolescenți) și să aibă cel puțin trei dintre următoarele simptome:

Stimă de sine scăzută sau lipsă de încredere în sine

Pesimism, deznădejde sau disperare

Lipsa de interes pentru plăcerile și activitățile obișnuite

Retragerea din activități sociale

Oboseală sau letargie

Vinovăție sau rumegând despre trecut

Iritabilitate sau furie excesivă

Productivitate redusă

Dificultate de concentrare sau de luare a deciziilor

Faza maniacale

Starea de spirit este de obicei exaltare, dar iritabilitatea și ostilitatea sinceră nu sunt neobișnuite.

Semnele și simptomele includ stima de sine umflată, iluzii grandioase, lăudări, gânduri accelerate, scăderea nevoii de somn, accelerarea psihomotorie, pierderea în greutate din cauza activității crescute și lipsa de atenție la obiceiurile alimentare.

Tulburare afectivă sezonieră

• Depresia de iarnă care apare în mod regulat, asociată frecvent cu hipomanie de vară

P INTRODUCERE

Tulburările afective sunt tulburări ale dispoziției. În acest context, starea de spirit este un ton emoțional prelungit care domină perspectiva unui individ. Dispozițiile normale, de obicei trecătoare (de exemplu, tristețea, durerea, euforia) fac parte din viața de zi cu zi, făcând adesea dificil de determinat demarcația dintre „normal” și „patologic”. Depresia și mania, fie singure, fie în alternanță, sunt cele mai frecvente tulburări afective, depresia singură fiind mult mai frecventă.

Pentru a separa stările de depresie care alternează cu manie de cele mai comune tipuri de depresie (adică cele necomplicate de manie), termenii unipolar și bipolar sunt folosiți în mod obișnuit. Un depresiv unipolar suferă numai de depresie, în timp ce depresivul bipolar suferă fie de manie singur, fie de manie alternând cu depresie. Mulți factori nutriționali, de mediu și de stil de viață sunt discutați în acest capitol și este important să recunoaștem că aceștia au o sferă de aplicare clinică mult mai largă decât simpla depresie și manie. Acest capitol este într-adevăr o compilație de multe capitole care abordează factorii asociați cu tulburările de dispoziție.

Pe măsură ce biochimia stării de spirit și a comportamentului a devenit mai bine înțeleasă, multe afecțiuni considerate cândva ca având o etiologie psihologică sau sociologică s-au dovedit acum că au și o bază fiziologică sau biochimică. Se pare că există cel puțin opt factori care modifică starea funcțională a creierului, afectând astfel starea de spirit și comportamentul:

Structura genetică a individului

Vârsta particulară a dezvoltării neuronale, care are ca rezultat o variabilitate specifică vârstei

Plasticitatea funcțională a creierului în timpul dezvoltării, care contribuie la modelarea funcțională și structurală a sistemului

Starea motivațională, afectată de diverse impulsuri biologice, care canalizează comportamentul către obiective specifice prin stabilirea priorităților sau prejudiciind contextul anumitor tipuri de informații primite

Disponibilitatea informațiilor stocate în memorie și a strategiilor de procesare aferente

Mediul, care poate ajusta informațiile primite, în funcție de semnificația sa momentană

Boală sau leziune a creierului, care poate provoca stări funcționale aberante

Condițiile sistemului metabolic/hormonal sau mediul biochimic intern al sistemului nervos central (SNC) Acest capitol se concentrează pe factorii nutriționali, de mediu și stilul de

viață care contribuie la tulburările afective, precum și pe terapiile specifice utilizate pentru a modifica nivelurile de neurotransmițători cerebrali.

Există un spectru de depresie clinică care variază de la sentimente ușoare de depresie până la luarea în considerare serioasă a sinuciderii. Depresia ușoară este cunoscută și sub numele de distimie. Acest termen, inventat în anii 1980, a înlocuit termenul de nevroză depresivă, care a fost folosit în anii 1950, și termenul de personalitate depresivă, care a fost folosit în anii 1970.

P DEPRESIE

Aproximativ 20 de milioane de americani suferă de depresie clinică adevărată în fiecare an, iar peste 30 de milioane de americani iau medicamente antidepresive sau anxiolitice. Organizația Mondială a Sănătății prezice că depresia va deveni a doua cea mai împovărătoare boală din lume în următorul deceniu, cu cea mai mare povară de boală în America de Nord și Regatul Unit.1 Întrebarea evidentă este: De ce sunt atât de mulți oameni depresivi? Din punct de vedere nonfiziologic, câteva modele teoretice de bază ale depresiei încearcă să răspundă la această întrebare.

Construcția „agresiune-întoarsă înăuntru", care, deși apare în multe cazuri clinice, nu are nicio dovadă substanțială.

„Modelul pierderii", care postulează că depresia este o reacție la pierderea unei persoane, a unui lucru, a statutului, a stimei de sine sau chiar a unui model de obiceiuri.

Abordarea „relației interpersonale", care utilizează concepte comportamentale (de exemplu, persoana care este deprimată folosește depresia ca o modalitate de a controla alte persoane, inclusiv medicii). Aceasta poate fi o prelungire și o consecință a unor astfel de comportamente simple, cum ar fi bătăi de cap, tăcerea sau ignorarea a ceva sau pe cineva. Nu reușește să servească nevoia, iar problema se înrăutățește.

Modelul „neputinței învățate", care teoretizează că depresia este rezultatul sentimentelor obișnuite de pesimism și deznădejde.

Ipoteza „aminei biogene", care subliniază tulburările biochimice caracterizate prin dezechilibre ale aminelor biogene.

Ipoteza analitică (sau adaptivă) a ruminației, prin care procesele cognitive ruminative ale unei persoane cu depresie facilitează rezolvarea unor probleme sociale complexe.

Deși modelul de depresie mai fiziologic cu amine biogenice este acum modelul medical dominant al depresiei, consilierea are multă valoare, mai ales în cazuri clare de etiologie psihologică. Dintre diferitele teorii psihologice ale depresiei, cea care poate avea cel mai mult merit este modelul neputinței învățate dezvoltat de Martin Seligman. În anii 1960, Seligman a descoperit că animalele puteau fi antrenate să fie neajutorate. Modelul său animal a oferit un indiciu valoros asupra depresiei umane și a servit ca model de cercetare pentru testarea medicamentelor antidepresive.2

Modelul neputinței învățate

Primele experimente ale lui Seligman au fost efectuate pe trei grupuri de câini. Primul grup de câini a primit un șoc electric care poate scăpa. Câinii puteau opri șocul prin simpla apăsare a unui panou cu nasul. Acest grup de câini ar avea astfel controlul. Al doilea grup de câini a fost „înjugat” cu primul grup. Au primit exact aceleași șocuri ca și primul grup, dar nu au putut opri șocul. Șocul ar înceta doar atunci când câinele „în jug” din primul grup și-ar apăsa nasul pe panou. Astfel, al doilea grup de câini nu a avut control asupra gradului de șoc pe care l-au primit. Al treilea grup de câini nu a primit deloc șocuri.

Odată ce câinii au trecut prin această primă parte a experimentului, ei au fost plasați într-o „cutie cu navetă”, o cutie separată în mijloc printr-o mică barieră peste care puteau sări câinii. Câinii ar fi șocați electric, dar ar putea scăpa de șoc pur și simplu sărind peste bariera din cealaltă parte. Seligman a emis ipoteza că primul și al treilea grup și-ar da seama rapid acest lucru, dar că al doilea grup ar fi învățat să fie neajutorat, deoarece ar crede că nimic din ceea ce ar putea face nu ar conta. Seligman a crezut că câinii din al doilea grup s-ar întinde pur și simplu și vor accepta șocul.

După cum a fost prezis, primul și al treilea grup de câini au învățat în câteva secunde că ar putea evita șocul sărind peste barieră, în timp ce câinii din al doilea grup pur și simplu s-au întins și nici măcar nu ar face efort să sară peste barieră, deși puteau vedea partea fără șoc a cutiei navetei. Seligman și colegii săi au continuat să arate că mulți oameni reacționează într-un mod identic la animalele din aceste experimente.

Adoptarea modelului lui Seligman a fost revoluționară în psihofarmacologie, deoarece a devenit un experiment eficient de testare a medicamentelor antidepresive. Practic, atunci când animalele care învățaseră să fie neajutorate li s-au administrat medicamente antidepresive, acestea dezvățau neputința și începeau să exercite controlul asupra mediului lor. Cercetătorii au descoperit că atunci când animalele au învățat să fie neajutorate, a avut ca rezultat o modificare a conținutului de monoamine din creier. Medicamentele ar restabili echilibrul adecvat de monoamine și ar modifica comportamentul animalelor. Cercetătorii au descoperit, de asemenea, că atunci când animalele cu neputință învățată au fost învățate cum să obțină controlul asupra mediului lor, chimia creierului lor s-a normalizat și ea. Modificarea conținutului de monoamine din creier la animalele cu neputință învățată oglindește conținutul de monoamine modificat în depresia umană.

Deși majoritatea medicilor caută rapid medicamente pentru a modifica chimia creierului, ajutând pacienții să obțină un control mai mare asupra vieții lor produce de fapt modificări biochimice și mai mari. Una dintre cele mai puternice tehnici de a produce modificările biochimice necesare în creierul indivizilor depresivi este să îi înveți să fie mai optimiști.

În afara cadrului de laborator, Seligman a descoperit că factorul determinant asupra modului în care o persoană ar reacționa la evenimentele incontrolabile, fie „rău” fie „bune”, a fost stilul lor explicativ - modul în care explicau evenimentele. Oamenii optimiști erau imuni să devină neputincioși și depresivi. Cu toate acestea, persoanele care erau pesimiste

erau extrem de predispuse sa devina deprimate atunci cand ceva nu mergea prost in viata lor. Seligman și alți cercetători au găsit, de asemenea, o corelație directă între nivelul de optimism al unui individ și probabilitatea de a dezvolta nu numai depresie clinică, ci și alte boli.2 Într-unul dintre studiile mai lungi, pacienții au fost urmăriți pentru un total de 35 de ani. Optimiștii au fost rareori depresivi, dar pesimiștii erau extrem de probabil să lupte cu depresia și alte tulburări psihologice.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Psihiatria modernă se concentrează pe manipularea nivelurilor de neurotransmițători din creier, mai degrabă decât pe identificarea și eliminarea factorilor psihologici responsabili de producerea dezechilibrelor în serotonină, dopamină, acid gamma-aminobutiric și alți neurotransmițători. Deși utilizarea antidepresivelor poate fi importantă în tratarea bolilor depresive severe și a amenințării de sinucidere, antidepresivele nu s-au dovedit a funcționa mai bine decât placebo în cazurile de depresie ușoară până la moderată, cel mai frecvent motiv pentru medicamentele prescrise.4 De fapt, 25% dintre pacienții care iau antidepresive nici măcar nu au o problemă psihiatrică diagnosticabilă.5 au, iar pentru persoanele care au o afecțiune diagnosticabilă, aceste medicamente în general nu funcționează. Acesta este un mandat clar de a lua în considerare medicamentele naturiste terapeutice pentru aceste tulburări de dispoziție.

Depresia se poate datora adesea unei cauze organice sau fiziologice subiacente (caseta 142-1). Identificarea și eliminarea unei astfel de cauze subiacente ar trebui să fie terapia primară. În acest spirit, individul deprimat are nevoie de o evaluare clinică cuprinzătoare.

Abordarea clinică de bază a unei persoane care suferă de depresie este de a stabili care factori nutriționali, de mediu, sociali și psihologici sunt implicați în procesul bolii. După ce a fost pus diagnosticul de depresie, este important să excludem factorii organici simpli despre care se știe că contribuie la depresie:

Deficiență sau exces de nutrienți

Droguri (de exemplu, prescrise, ilicite, alcool, cofeină, nicotină)

CASETA 142-1 Factori organici și fiziologici care pot sta la baza depresiei

Hipoglicemie

Stresul și sentimentele de a fi copleșit

Dereglarea hormonală

Alergie

Factorii de mediu

Factori microbieni

Fiecare factor este discutat mai târziu. Indiferent dacă există o cauză organică subiacentă, consilierea este întotdeauna recomandată individului deprimat.

Consiliere

Deși multe tehnici de consiliere sunt utile, cea cu cel mai mult merit și sprijin în literatura medicală este terapia cognitiv-comportamentală (TCC). De fapt, TCC s-a dovedit a fi la fel de eficientă ca și medicamentele antidepresive în tratarea depresiei moderate.5,6 Deși există o rată mare de recidivă a depresiei atunci când sunt utilizate medicamente, rata de recădere pentru terapia cognitivă este mult mai mică. Persoanele care iau medicamente pentru depresie tind să rămână pe ele pentru tot restul vieții. Nu este cazul TCC, deoarece pacientului i se învață noi abilități cu care să facă față depresiei.7

Psihologii și alți specialiști în sănătate mintală instruiți în terapia cognitivă caută să schimbe modul în care persoana deprimată gândește despre eșec, înfrângere, pierdere și neputință. Terapeuții cognitivi folosesc cinci tactici de bază.

În primul rând, îi ajută pe pacienți să recunoască gândurile automate negative care le trec prin minte atunci când se simt cel mai rău. A doua tactică este contestarea gândurilor negative concentrându-se pe dovezi contrare. A treia tactică este de a învăța pacientul o explicație diferită pentru a contesta gândurile automate negative. A patra tactică implică învățarea pacienților să evite ruminarea (agitarea constantă a unui gând în minte), ajutându-i să obțină un control mai bun asupra gândurilor lor. Tactica finală este să pună sub semnul întrebării gândurile și credințele negative care provoacă depresie și să le înlocuiască cu gânduri și convingeri pozitive.

Terapia cognitivă nu implică procesul lung și îndelungat al psihanalizei. Este o psihoterapie orientată spre soluții, concepută pentru a ajuta pacienții să învețe noi abilități și astfel să-și îmbunătățească calitatea vieții.

O a doua tehnică utilă este terapia interpersonală (IPT), care se concentrează în general pe îmbunătățirea abilităților de comunicare și

creșterea încrederii în sine și a stimei de sine. Terapia interpersonală este adesea folosită cu depresia cauzată de pierderea unei persoane dragi, în timpul tranzițiilor vieții (cum ar fi devenirea părintelui sau schimbarea carierei), sentimente de izolare și conflicte relaționale. Un studiu de 233 de femei cu antecedente de depresie recurentă au primit IPT acută o dată pe săptămână, de două ori pe lună sau o dată pe lună. Dintre acești subiecți, 112 au obținut remisie (așa cum este definită ca o evaluare mai mică de 7 timp de 3 săptămâni consecutive pe Scala de Evaluare a Depresiei Hamilton [HDS]) numai cu IPT. S-a ajuns la concluzia că doza nu a fost un factor. Interesant este că frecvența de o dată pe lună a părut a fi la fel de eficientă ca și o dată pe săptămână în prevenirea reapariției simptomelor depresive. Cu toate acestea, sa observat că rata de uzură pentru terapia de două ori pe lună a fost cea mai

scăzută, ridicând ideea că preferințele pacienților pentru frecvența tratamentului pot fi un factor în determinarea eficacității tratamentului.8

Factori hormonali

Se știe că mulți hormoni influențează starea de spirit; cu toate acestea, este în afara domeniului de aplicare al acestui text să le abordăm pe toate. În schimb, accentul se pune pe efectele hormonilor tiroidieni și suprarenalieni.

Funcția tiroidiană

Boala depresivă este adesea o primă manifestare sau o manifestare precoce a bolii tiroidiene, deoarece chiar și scăderile subtile ale hormonului tiroidian disponibil sunt suspectate de a produce simptome. Probabil este o combinație. Potrivit Asociației Americane a Endocrinologilor Clinici, unul din zece americani suferă de boli tiroidiene, iar aproape jumătate dintre aceștia rămân nediagnosticați ca hipotiroidă. Mulți dintre acești indivizi pot fi susceptibili la depresie. Pacienții cu depresie trebuie să fie testați pentru hipotiroidism, în special dacă se plâng de oboseală sau au alte simptome care sugerează hipotiroidism.

Stresul și funcția suprarenală

La fel ca și cea a glandei tiroide, disfuncția glandei suprarenale este strâns asociată cu depresia. Adesea, această disfuncție este rezultatul stresului - un factor major de luat în considerare la individul deprimat. Nivelul de stres al pacientului și răspunsul la acesta pot fi măsurate cu indicele de stres suprarenal. Acest test măsoară nivelurile de cortizol și dehidroepiandrosteron din saliva. Tiparul tipic găsit în depresie este un nivel ridicat de cortizol dimineață și un nivel scăzut de dehidroepiandrosteron.

Creșterea cortizolului reflectă o perturbare a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA) este baza testului de supresie cu dexametazonă (discutat mai târziu). Defecte în reglarea HPA observate în tulburările afective includ secreția excesivă de cortizol independentă de răspunsurile la stres, eliberarea anormală nocturnă de cortizol și suprimarea inadecvată de către dexametazonă.11

Efectele SNC ale eliberării endogene crescute de cortizol reflectă efectele cortizolului exogen: depresie, manie, nervozitate, insomnie și, la niveluri ridicate, schizofrenie. Efectele glucocorticoizilor asupra stării de spirit sunt legate de inducerea lor a triptofanoxigenazei (Figura 142-1). Aceasta are ca rezultat derivarea triptofanului către calea chinureninei în detrimentul sintezei serotoninei și melatoninei.12

Teste ale funcției hipotalamo-hipofizare

Cele două teste utilizate pe scară largă ca ajutoare în clasificarea afecțiunilor psihiatrice sunt testul de supresie cu dexametazonă (DST) și

S-adenosil-

Testul hormonului de eliberare a tirotropinei (TRH).13,14 Funcția de bază a acestor teste este de a determina dacă afecțiunea este rezultatul disfuncției hipotalamice și de a clasifica boala psihiatrică (de exemplu, tulburări afective majore severe versus tulburări psihotice severe).

În general, se consideră că DST are o valoare clinică mică ca test de screening și este discutabil dacă oferă mai multe informații decât cortizolul liber urinar.

Deoarece testele hormonilor tiroidieni nu pot detecta toate cazurile de hipofuncție tiroidiană, acestea nu reprezintă o procedură de screening eficientă. Testul TRH este semnificativ mai sensibil în diagnosticarea „hipotiroidismului subclinic".15 Un sistem de clasificare a hipotiroidismului determinat de testul TRH a fost propus după cum urmează:

Gradul 3 (hipotiroidism subclinic—4%). Pacienții sunt de obicei fără semne clasice de insuficiență tiroidiană și au niveluri normale de T3RU, T4 și hormon de stimulare a tiroidei (TSH), dar cu siguranță un răspuns anormal al TSH la testul TRH.

Gradul 2 (hipotiroidism ușor—3,6%). Pacienții pot prezenta semne sau simptome clinice izolate ușoare de hipotiroidism, dar prezintă niveluri normale de T3RU și T4. Nivelurile inițiale de TSH sunt crescute și există un test TRH anormal.

Gradul 1 (hipotiroidism evident—1%). Pacienții demonstrează semne și simptome de hipotiroidism clasic împreună cu valori anormale de laborator (de exemplu, niveluri reduse de T3RU și T4, niveluri crescute de TSH și răspuns anormal de TRH).

Testul TRH poate avea o utilizare clinică largă, deoarece disfuncția glandei tiroide este implicată în multe afecțiuni.

Toxine de mediu

Metalele grele (plumb, mercur, cadmiu, arsen, nichel și aluminiu), precum și solvenți (de exemplu, materiale de curățare, formaldehidă, toluen, benzen), pesticidele și erbicidele au o afinitate pentru țesutul nervos. Ca urmare, pot apărea diverse simptome psihologice și neurologice, inclusiv următoarele16"18:

Depresie

Dureri de cap

Confuzie mentală

Boală mintală

Furnituri la extremitati

Reflexe nervoase anormale

Alte semne de afectare a funcției sistemului nervos

Un istoric medical detaliat și analiza mineralelor părului sunt posibile mecanisme de screening pentru toxicitatea mediului. Consultați Capitolul 23 (Toxicitatea metalelor: Evaluarea expunerii și a retenției) pentru discuții suplimentare.

Factorii stilului de viață

Un stil de viață și o dietă care promovează sănătatea sunt importante în tratamentul depresiei. Deosebit de important este renunțarea la fumat, consumul excesiv de alcool, consumul excesiv de zahăr și consumul de cofeină. Aceste modificări ale stilului de viață, împreună cu exerciții fizice regulate și o dietă sănătoasă, sunt mai mult decât probabil să producă rezultate clinice mai bune decât fluoxetina (Prozac), fără efecte secundare și fără costuri.

Fumat

Fumatul de țigară este unul dintre factorii majori care contribuie la moartea prematură. Fumatul de țigară este, de asemenea, un factor semnificativ în depresie. Principalul efect al nicotinei este stimularea hormonilor suprarenalii, inclusiv secreția de cortizol. Nivelurile crescute de cortizol sunt o caracteristică bine-cunoscută a depresiei.3 Unul dintre efectele cheie ale cortizolului (și stresului) asupra stării de spirit este activarea triptofanoxigenazei, ceea ce duce la livrarea mai puțin triptofan către creier. Deoarece nivelul de serotonina din creier depinde de nivelul de triptofan, cortizolul reduce dramatic nivelul de serotonina si melatonina. În plus, cortizolul reglează, de asemenea, receptorii de serotonină din creier, făcându-i mai puțin sensibili la serotonina disponibilă.

Fumatul de țigară duce, de asemenea, la o deficiență relativă de vitamina C, deoarece vitamina C este folosită pentru a detoxifica fumul de țigară. Nivelurile scăzute de vitamina C din creier pot duce la depresie și isterie.19

Alcool

Alcoolul, un deprimant al creierului, crește producția de hormoni suprarenali, interferează cu multe procese ale celulelor creierului și perturbă ciclurile normale de somn. Ingestia cronică de alcool va epuiza, de asemenea, o serie de nutrienți și prostaglandina E1, care îmbunătățește starea de spirit, toate acestea vor perturba starea de spirit. Ingestia de alcool duce, de asemenea, la hipoglicemie. Scăderea rezultată a zahărului din sânge produce o poftă de zahăr, deoarece poate crește rapid glicemia. Din păcate, consumul crescut de zahăr agravează în cele din urmă hipoglicemia. Hipoglicemia agravează problemele mentale și emoționale ale alcoolicului. Opțiunile de tratament care pot aborda simultan atât depresia,

cât și dependența individului sunt cele mai bune.20 Suplimentarea cu seleniu poate îmbunătăți stabilitatea dispoziției și poate ajuta, de asemenea, la schimbarea obiceiurilor de consum (vezi secțiunea despre seleniu mai târziu).

Cofeină

Deși cofeina este un stimulent bine-cunoscut, intensitatea răspunsului la cofeină variază foarte mult, persoanele predispuse să se simtă deprimate sau anxioase tinzând să fie deosebit de sensibile la cofeină. Termenul de cofeinism este folosit pentru a descrie un sindrom clinic similar cu anxietatea generalizată și tulburările de panică; simptomele sale includ depresie, nervozitate, palpitații, iritabilitate și dureri de cap recurente.21

Mai multe studii au analizat aportul de cofeină și depresia. De exemplu, un studiu a constatat că, printre studenții sănătoși, cei care au băut cantități moderate până la mari de cafea au obținut scoruri mai mari pe o scară de depresie decât cei care au băut mai puțin. Interesant este că băutorii mai mari de cafea au avut tendința de a performa semnificativ mai puțin bine din punct de vedere academic.22 Alte studii au arătat că pacienții cu depresie tind să consume cantități destul de mari de cofeină (de exemplu, mai mult de 700 mg/zi).23,24 În plus, aportul de cofeină a fost corelat pozitiv cu gradul de boală psihică a pacienților25,26.

Combinația de cofeină și zahăr rafinat pare să fie chiar mai proastă decât oricare dintre substanțele consumate singură. Mai multe studii au găsit o asociere între această combinație și depresie. Într-unul dintre cele mai interesante studii, 21 de femei și 2 bărbați au răspuns la o reclamă prin care se solicită voluntari „care se simt deprimați și nu știu de ce, adesea se simt obosiți, chiar dacă dorm mult, sunt foarte capricioase și, în general, par să se simtă rău de cele mai multe ori."27 După testarea psihologică inițială, subiecții au fost plasați într-o săptămână fără cofeină și dietă. Acei subiecți care au raportat îmbunătățiri substanțiale au fost apoi provocați într-un mod dublu-orb. Au luat fie o capsulă care conținea cofeină și o băutură Kool-Aid îndulcită cu zahăr, fie o capsulă care conținea celuloză și o băutură Kool-Aid îndulcită cu NutraSweet. Fiecare provocare a durat până la 6 zile. Aproximativ 50% dintre subiecții de testare care au primit cofeină și zaharoză au devenit depresive în timpul perioadei de testare.

Un alt studiu care a folosit un format similar a constatat că 7 din 16 pacienți depresivi au fost depresivi cu provocarea cu cafeină și zaharoză, dar fără simptome în timpul dietei fără cofeină și zaharoză și în perioada de testare cu celuloză și NutraSweet.28

Americanul obișnuit consumă zilnic 150 până la 225 mg de cofeină, sau aproximativ cantitatea de cofeină din una sau două cești de cafea. Deși majoritatea oamenilor par să tolereze această cantitate, unii sunt mai sensibili la efectele cofeinei decât alții. Chiar și cantitățile mici de cofeină, așa cum se găsesc în cafeaua decofeinizată, sunt suficiente pentru a le afecta negativ. Pacienții cu depresie sau orice tulburare psihologică trebuie sfătuiți să evite complet cofeina.

Exercita

Exercițiile fizice regulate pot fi cel mai puternic antidepresiv natural disponibil. De fapt, multe dintre efectele benefice ale exercițiilor fizice observate în prevenirea bolilor de inimă pot fi legate la fel de mult de capacitatea sa de a îmbunătăți starea de spirit, cât și de îmbunătățirea funcției cardiovasculare.29 În plus, obezitatea este asociată cu depresia.30 Diverse studii clinice și comunitare au indicat în mod clar că exercițiile fizice au efecte antidepresive profunde. anxietate, depresie și stare generală de rău. În plus, oamenii care participă la exerciții fizice regulate au o stima de sine mai mare, se simt mai bine și sunt mult mai fericiți decât oamenii care nu fac mișcare.

O mare parte din efectul de creștere a stării de spirit al exercițiului poate fi atribuit faptului că exercițiile fizice regulate s-au dovedit a crește nivelul de endorfine, care sunt direct corelate cu starea de spirit.32 Unul dintre cele mai interesante studii care a examinat rolul exercițiului și al endorfinelor în depresie a comparat nivelurile de beta-endorfine și profilurile depresiei la 10 bărbați de aceeași vârstă cu joggeri sedentari. Cei 10 bărbați sedentari testați au fost mai deprimați, au perceput un stres mai mare în viața lor și au avut niveluri mai mari de cortizol și niveluri mai scăzute de beta-endorfine. După cum au afirmat cercetătorii, acest lucru „reafirmă că depresia este foarte sensibilă la exerciții fizice și ajută la consolidarea unei legături biochimice între activitatea fizică și depresie."33

Cel puțin 100 de studii clinice au evaluat acum eficacitatea unui program de exerciții fizice în tratamentul depresiei. Într-o analiză a celor 64 de studii înainte de 1980, antrenamentul de fitness

TABELUL 142-1 Efectele comportamentale ale unor deficiențe de vitamine

s-a demonstrat că ameliorează depresia și îmbunătățește stima de sine și comportamentul la locul de muncă.34

Din păcate, calitatea multor studii a fost mai puțin decât ideală. Cu toate acestea, din cauza rezultatelor bune observate în analiza acestor studii, o serie de studii bine concepute au fost efectuate în anii 1980 pentru a determina mai bine cât de eficient ar putea fi exercițiul ca terapie. Aceste studii au folosit criterii științifice mai stricte decât cele anterioare, dar au produs rezultate similare. S-a ajuns la concluzia că exercițiile fizice pot fi la fel de eficiente ca și alte tratamente, inclusiv medicamentele și psihoterapia.35 Mai recent, chiar și studii mai stricte au demonstrat în continuare că exercițiile fizice regulate sunt un antidepresiv puternic.31,36,37.

Cele mai bune exerciții sunt fie antrenamentul de forță (ridicarea greutăților), fie activitățile aerobice, cum ar fi mersul vioi, joggingul, mersul cu bicicleta, schiul fond, înotul, dansul aerobic și sporturile cu rachetă.

Nutriție

O deficiență a oricărui singur nutrient poate modifica funcția creierului și poate duce la depresie, anxietate și alte tulburări mentale (Tabelul 142-1). Cu toate acestea, rolul deficienței de nutrienți este doar vârful aisbergului în ceea ce privește rolul efectelor asupra creierului și dispoziției. Melvin Werbach, MD, a declarat următoarele38:

Este clar că nutriția poate influența puternic cunoașterea, emoția și comportamentul. De asemenea, este clar că efectele bolilor clasice de deficiență nutrițională asupra funcției mentale constituie doar o mică parte dintr-o listă de interfețe care se extinde rapid între nutriție și minte. Chiar și în absența validării de laborator a deficiențelor nutriționale, numeroase studii care utilizează modele științifice riguroase au demonstrat beneficii impresionante ale suplimentelor nutriționale.

O vitamină multiplă de mare potență oferă o bază nutrițională bună pe care să se construiască. În selectarea unei formule multiple de vitamine și minerale, este important să vă asigurați că oferă întreaga gamă de vitamine și minerale la niveluri de potență ridicate. Deficiențele unui număr de nutrienți sunt destul de frecvente la persoanele deprimate. Cele mai frecvente deficiențe sunt acidul folic, vitamina B12 și vitamina B6. Semnificația acestor deficiențe este discutată mai târziu.

Ghid alimentar **A**

Deoarece creierul necesită un aport constant de zahăr din sânge, hipo- B

glicemia trebuie evitată. Simptomele hipoglicemiei pot varia C de la ușoare la severe și includ următoarele:

Depresie, anxietate, iritabilitate și alte tulburări psihologice

Oboseală

Durere de cap

Vedere încețoșată

Transpirație excesivă

Confuzie mentală

Discurs incoerent

Comportament bizar

Convulsii

Mai multe studii au arătat că hipoglicemia este frecventă la indivizii depresivi.39-42 Un studiu din șase țări a arătat o corelație foarte semnificativă între consumul de zahăr și rata anuală a depresiei.43 Simpla eliminare a carbohidraților rafinați din dietă este ocazional tot

ceea ce este necesar pentru o terapie eficientă la pacienții care suferă de depresie din cauza hipoglicemiei reactive.

Orientările alimentare pentru depresie sunt identice cu cele pentru o sănătate optimă. Acum este bine stabilit că anumite practici alimentare cauzează, iar altele previn o gamă largă de boli. Pur și simplu, o dietă care promovează sănătatea oferă niveluri optime de toți nutrienții cunoscuți și niveluri scăzute de componente alimentare care sunt dăunătoare sănătății, cum ar fi zahăr, grăsimi saturate, colesterol, sare și aditivi alimentari. O dietă care promovează sănătatea este bogată în alimente întregi „naturale” și neprocesate. Este deosebit de bogat în alimente vegetale, cum ar fi fructele, legumele, cerealele, fasolea, semințele și nucile, deoarece aceste alimente conțin nu numai nutrienți valoroși, ci și compuși suplimentari care au proprietăți remarcabile de promovare a sănătății. Deși nicio dietă nu este potrivită pentru toată lumea, un studiu de 4U de ani, pe peste 10.000 de persoane, a raportat că cei care au urmat o dietă mediteraneană sănătoasă, așa cum este detaliat în capitolul 44, au o probabilitate de aproximativ jumătate mai mare de a dezvolta depresie decât cei care au spus că nu țin dietă.44

Acid folic și vitamina B12

Acidul folic și vitamina B]2 funcționează împreună în multe procese biochimice. Deficiența de acid folic este cea mai comună deficiență de nutrienți din lume. În studiile efectuate la pacienţii depresivi, s-a demonstrat că 31% până la 35% au deficit de acid folic.45'48 La pacienţii vârstnici acest procent poate fi chiar mai mare. Studiile au constatat că în rândul pacienţilor vârstnici internaţi într-o secţie de psihiatrie, numărul cu deficienţă de acid folic a variat între 35% și 92,6%.49,50 Depresia este cel mai frecvent simptom al deficienţei de acid folic. Deficienţa de vitamina B12 este mai puţin frecventă decât cea a acidului folic, dar poate provoca și depresie, în special la vârstnici.51,52 Corectarea deficienţelor de acid folic și de vitamina B12 are ca rezultat o îmbunătățire dramatică a dispoziției.

Acidul folic, vitamina Bn și S-adenosilmetionina, o formă a aminoacidului metionină cunoscută sub numele de SAMe, funcționează ca „donatori de metil” (Figura 142-2). Ei transportă și donează molecule de metil compuși importanți ai creierului, inclusiv neurotransmițători. SAMe este principalul donator de metil din organism. Efectele antidepresive ale acidului folic par a fi rezultatul creșterii conținutului de SAMe din creier.

Unul dintre compușii cheie ai creierului dependenți de metilare este tetrahidrobiopterina (BH4). Acest compus funcționează ca o coenzimă esențială în activarea enzimelor care produc neurotransmițători monoamine precum serotonina și dopamina din aminoacizii corespunzători. Pacienții cu depresie recurentă au

5-hidroxitriptofan

/ \

Produse de excreție Kynurine (skatole, indican)

* kh

V

3-Hidroxichinureina

aaad

V

Serotonina

Melatonina 5-Metoxitriptamina

Acid 3-hidroxiantranilic

mao

\/

Acid 5-hidroxiondoleacetic

V

(mai multi pasi)

CO_2

Acid chinolinic Acid picolinic

V

niacina

* Etapa dependentă de piridoxal-5-fosfat (PLP).

aaad Aminoacid aromatic decarboxilază, etapă dependentă de PLP; rata de decarboxilare a 5-hidroxitriptofanului este de 16% din rata DOPA kh Kynurenine

k	Kynureninaza, dependentă de PLP

ka Kynurenin aminotransferaza, dependentă de PLP

mao Monoamină

a	triptofan hidroxilază, dependentă de tetrahidrobiopterină

tp	Triptofan pirolază (oxigenază), inductibil

FIGURA 142-2 Relațiile dintre ciclul folaților, S-adenosilmetionină și transmetilare.

s-a demonstrat că a redus sinteza BH4, probabil ca urmare a nivelurilor scăzute de SAMe. S-a demonstrat că suplimentarea cu BH4 produce rezultate dramatice la acești pacienți.53,54 Din păcate, BH4 nu este disponibil comercial în prezent. Cu toate acestea, deoarece sinteza BH4 este stimulată de acid folic, vitamina B12 și vitamina C, este posibil ca creșterea acestor niveluri de vitamine în creier să stimuleze formarea BH4 și sinteza monoaminelor precum serotonina.55

Unele dovezi susțin afirmația că suplimentarea dietei cu acid folic, vitamina C și vitamina B]2 poate crește nivelul BH4. În plus, s-a demonstrat că suplimentarea cu acid folic și promovarea reacțiilor de metilare cresc conținutul de serotonină.51-53 Efectele de creștere a serotoninei sunt, fără îndoială, responsabile pentru multe dintre efectele antidepresive ale acidului folic și ale vitaminei B12.

A fost publicată o revizuire a trei studii cu folat care au implicat 247 de pacienți cu depresie.59 Două dintre studiile care au implicat 151 de persoane au evaluat utilizarea folatului în plus față de alte tratamente și au constatat că adăugarea de folat a redus scorurile HDS în medie cu încă 2,65. Unul dintre studii, care a implicat 96 de persoane, a evaluat utilizarea folatului în locul antidepresivului trazodonă. Acest studiu nu a găsit un beneficiu semnificativ din utilizarea folatului. Deși autorii acestei analize au considerat aceste date „limitate”, ei au recunoscut rolul potențial al folatului ca supliment pentru tratarea depresiei. Nu au fost observate efecte secundare sau toxicități în niciunul dintre studiile revizuite.

De obicei, dozele de acid folic în studiile clinice cu antidepresive au fost mari: 15 până la 50 mg. Terapia cu doze mari de acid folic este sigură, cu excepția pacienților cu epilepsie și s-a dovedit a fi la fel de eficientă.60

O doză de 800 mcg de acid folic și 800 mcg de vitamina B]2 ar trebui să fie suficientă în majoritatea circumstanțelor pentru a preveni deficiențele. Suplimentarea cu acid folic ar

trebui să fie întotdeauna însoțită de suplimente cu vitamina B12 pentru a preveni ca acidul folic să mascheze o deficiență de vitamina B12.

Vitamina B6

Nivelurile de vitamina B6 sunt de obicei destul de scăzute la pacienții cu depresie, în special femeile care iau pilule anticoncepționale sau estrogen conjugat (Premarin).61-65 Având în vedere numeroasele funcții ale vitaminei B6 din creier, inclusiv faptul că este absolut esențială în fabricarea tuturor monoaminelor, este probabil ca multe dintre milioanele de oameni care iau fluoxetină să sufere pur și simplu ca urmare a depresiei scăzute ale vitaminei B6. Pacienții cu statut scăzut de vitamina B6 răspund de obicei bine la suplimente. Doza eficientă tipică este de 50 până la 100 mg.

Zinc

Zincul servește ca cofactor mineral în peste 70 de metaloenzime. Deficiența severă de zinc se manifestă prin dermatită buloasă-pustuloasă, diaree, alopecie și infecții recurente.66 Un număr tot mai mare de dovezi implică o tulburare a homeostaziei zincului în tulburările de dispoziție. În mod interesant, s-a demonstrat că pacienții depresivi care au niveluri inițiale scăzute de zinc experimentează creșteri ale acestor concentrații în hipocamp și în alte regiuni ale creierului după ce li se administrează antidepresive prescrise.67 S-a postulat că zincul poate acționa ca un antagonist al receptorului de glutamat A-metil-D-aspartat.68

Un mic studiu pilot dublu-orb controlat cu placebo privind suplimentarea cu zinc în terapia antidepresivă a fost efectuat la pacienții care au fost diagnosticați cu depresie majoră (unipolară); 6 pacienți au primit 25 mg suplimente de zinc pe zi și 8 au primit un placebo. Acești pacienți au fost, de asemenea, tratați cu terapie standard, cum ar fi antidepresive triciclice și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS). Folosind HDS standard și Beck Depression Inventory pentru a evalua eficacitatea acestor terapii, s-a constatat că suplimentarea cu zinc a redus semnificativ scorurile în ambele măsuri după suplimentarea de 6 și 12 săptămâni în comparație cu tratamentul placebo. Suplimentarea pe termen lung ar trebui să fie echilibrată corespunzător cu cupru.

Seleniu

Seleniul plasmatic este în mod clar mai scăzut la pacienții alcoolici. Nivelurile de seleniu în ser, eritrocite și sânge total sunt, de asemenea, scăzute la pacienții cu alcoolism.70 Statutul scăzut de seleniu încurajează starea depresivă, în timp ce alimentația bogată sau seleniul suplimentar s-a dovedit că îmbunătățește starea de spirit.71 Cercetările au raportat în mod constant că statutul scăzut de seleniu a fost asociat cu o incidență semnificativ crescută a depresiei, anxietății, confuziei și mai multă ostilitate, depresie și ostilitate individuală. există un risc crescut de sinucidere.72

Având în vedere tendința pentru un statut scăzut de seleniu la pacienții alcoolici și relația dintre nivelurile de seleniu și tulburarea de dispoziție, suplimentarea cu seleniu este

justificată în încercarea de a ameliora profilurile psihologice și fizice comorbide nefavorabile ale pacienților cu abuz sau dependență de alcool.

Crom

Deoarece aportul crescut de zahăr este corelat cu depresia, oligomineralele esențiale de crom pot fi un mijloc util de a echilibra nivelul de insulină. Un studiu mic a evaluat efectele suplimentării cu crom pentru depresia atipică, care este caracterizată prin reactivitatea dispoziției, apetit crescut și creștere în greutate, hipersomnie, paralizie cu plumb și sensibilitate la respingere interpersonală și este asociată cu debut mai devreme, cronicitate mai mare, dizabilitate și suicidalitate decât alte forme de depresie. Se estimează că mai mult de o cincime din toate bolile depresive se încadrează în această categorie.

Într-un studiu pilot dublu-orb, controlat cu placebo, cu picolinat de crom, efectuat la 15 pacienți cu tipuri atipice de tulburare depresivă majoră, 10 pacienți au început cu o doză de 400 mcg, care a fost crescută la 600 mcg pentru restul studiului. Ceilalți 5 pacienți au luat un placebo. Șaptezeci la sută dintre pacienții cu crom față de 0% dintre pacienții placebo au răspuns pozitiv la tratament. Alte rezultate au fost în concordanță cu un efect mai mare al cromului. Trei pacienți tratați cu crom nu au reușit să prezinte nicio îmbunătățire. Picolinatul de crom a fost bine tolerat, fără uzură din cauza efectelor secundare.73 Un alt studiu de succes pe opt pacienți cu depresie a constatat o creștere a viselor și o ușoară activare psihomotorie.74 Mecanismul de acțiune al cromului poate fi prin alterarea nivelului serotoninei din creier75, precum și prin creșterea insensibilității la insulină.76

Vitamina D

Vitamina D poate ajuta la tratarea unei deficiențe critice subiacente. Nivelurile scăzute de vitamina D pot fi implicate în patogeneza depresiei în mai multe moduri. La om, distribuția receptorului de vitamina D pare să aibă loc în concentrație mare în hipotalamus,77 sugerând un rol în funcția neuroendocrină. Mai mult, distribuția neuronilor țintă ai vitaminei D sugerează o influență asupra nivelurilor factorului de creștere a nervilor78, acetilcolina, serotonina, testosteronul, hormonul tiroidian și ARN-ul mesager tirozin hidroxilazei.79,80 Toate acestea au fost implicate în patogeneza depresiei.

Un studiu norvegian pe 441 de persoane supraponderale a măsurat nivelurile serice de 25-hidroxivitamina D. Cei sub 16 mg/dL s-au dovedit a fi mai deprimați. Acești subiecți au primit apoi fie 20.000, fie 40.000 de unități internaționale de vitamina D sau placebo o dată pe săptămână. Cei cărora li sa administrat doza mai mare au avut o reducere cu 33% a scorurilor de depresie, iar cei cărora li sa administrat doza mai mică au avut o reducere cu 20%. Grupul placebo a avut o scădere cu 5%.81 Studiile pe animale sugerează că prevenirea depresiei la adult poate apărea chiar prin tratarea femeilor însărcinate, deoarece deficiența gestațională părea să provoace un comportament asemănător depresiei la descendenți.82

Deoarece vitamina D este solubilă în grăsimi, este recomandabil să efectuați teste de laborator înainte de a recomanda această vitamină. Testul care indică starea funcțională a vitaminei D măsoară 25-hidroxi (-OH) vitamina D, care este un metabolit intermediar.

Cercetările demonstrează că dozele de 4000 UI o dată pe zi la pacienții depresivi tind să îmbunătățească starea de bine.83 Acesta poate fi un bun loc de început pentru pacienții depresivi, deși niveluri mai mari pot fi necesare pentru unii. Cantitatea exactă de vitamina D necesară pentru a induce hipervitaminoza într-o anumită perioadă de timp este necunoscută, deși unele cercetări recomandă prudență la 20.000 de unități internaționale zilnic84 sau la niveluri sanguine de 100 ng/mL85.

Principala sursă alimentară de vitamina D este peștele. Pacienții ar trebui, de asemenea, să fie expuși adecvat la lumina soarelui pentru a-și crește nivelul de vitamina D. Un raport specifică că aproximativ 12 minute pe zi la soare este echivalent cu un aport oral de 3000 de unități internaționale de vitamina D3.86

Acizi grași Omega-3

O insuficiență a uleiurilor omega-3 a fost legată de depresie.87 Studiile au raportat, de asemenea, că țările cu rate mari de consum de ulei de pește au rate scăzute de tulburare depresivă.59 Acest lucru poate fi legat de impactul acizilor grași dietetici asupra compoziției fosfolipide a membranelor celulelor neurologice. Deși se crede că celula este programată să încorporeze selectiv diferiții acizi grași de care are nevoie pentru a menține funcționarea optimă, lipsa acizilor grași esențiali (în special uleiurile omega-3) și excesul de grăsimi saturate și acizi grași de origine animală pot duce la formarea de membrane celulare care au o fluiditate mult mai mică decât în mod normal.

O deficiență relativă a acizilor grași esențiali în membranele celulare afectează substanțial funcția membranei celulare. Deoarece funcția de bază a membranei celulare este de a servi ca o barieră selectivă care reglează trecerea moleculelor în și din celulă, o perturbare a structurii sau funcției acesteia perturbă homeostazia. Literatura medicală a demonstrat că există modificări ale nivelurilor de acizi grași în celulele roșii din sânge și în compoziția de acizi grași seric la pacienții depresivi.88

Deoarece creierul este cea mai bogată sursă de fosfolipide din corpul uman și funcția corectă a celulelor nervoase depinde în mod critic de fluiditatea adecvată a membranei, modificările fluidității membranei afectează comportamentul, starea de spirit și funcția mentală. Studiile au arătat că proprietățile biofizice, inclusiv fluiditatea, ale membranelor celulare ale creierului influențează direct sinteza neurotransmițătorilor, transmiterea semnalului, absorbția serotoninei și a altor neurotransmițători, legarea neurotransmițătorilor și activitatea monoaminoxidazei (MAO). Toți acești factori au fost implicați în depresie și alte tulburări psihologice.

Într-un studiu mic, 20 de pacienți diagnosticați cu tulburare depresivă majoră au participat la o evaluare dublu-orb de 4 săptămâni a fie placebo, fie un adaos de acid eicosapentaenoic la terapia antidepresivă în curs. Efectul acidului eicosapentaenoic a fost semnificativ din săptămâna a doua de tratament, similar cu timpul pentru eficacitatea medicamentelor antidepresive. Efectul placebo a fost minim. Analiza itemului a arătat că acidul

eicosapentaenoic a afectat și simptomele depresive de bază, cum ar fi starea de spirit depresivă, vinovăția și sentimentele de inutilitate, precum și insomnia.89

Deoarece acizii grași omega-3 pot juca un rol cheie în patofiziologia depresiei,90 este posibil ca aceștia să reducă dezvoltarea depresiei la fel cum reduc dezvoltarea bolii coronariene.87 Această concluzie sa bazat pe mai mulți factori:

Studiile au sugerat că scăderea colesterolului plasmatic prin dietă și medicamente crește riscul de sinucidere, omucidere și depresie.

Cantitatea și tipul de grăsimi consumate influențează lipidele serice și modifică proprietățile biofizice și biochimice ale membranelor celulare.

Sfaturile dietetice pentru a scădea nivelul colesterolului tinde să crească raportul dintre acizii grași omega-6 și omega-3 și să scadă nivelul acidului gras esențial omega-3, acidul docosahexanoic.

Studiile epidemiologice din diferite ţări și Statele Unite au indicat că scăderea consumului de acizi grași omega-3 se corelează cu creșterea ratelor depresiei.

Există, de asemenea, o asociere consistentă între depresie și boala coronariană.

Alergii alimentare

Depresia și oboseala au fost legate de alergiile alimentare de mai bine de 65 de ani. În 1930, Rowe a inventat termenul de „toxemie alergică" pentru a descrie un sindrom care includea simptomele depresiei, oboselii, durerilor musculare și articulare, somnolență, dificultăți de concentrare și nervozitate.91 Deși termenul de toxemie alergică nu mai este folosit, alergiile alimentare joacă încă un rol major în multe cazuri de depresie.92

Metabolismul monoaminei și terapia cu precursori

Utilizarea precursorilor de monoamine – în special triptofan, 5-hidroxitriptofan (5-HTP) și tirozină – a oferit o „modalitate mai naturală" de a influența metabolismul monoaminei decât inhibitorii MAO sau antidepresivele triciclice.

Catastrofa triptofanului

Timp de mai bine de 30 de ani, L-triptofanul a fost folosit de milioane de oameni din Statele Unite și din întreaga lume în mod sigur și eficient pentru a trata insomnia și depresia. Dar în octombrie 1989, unii oameni care luau triptofan au început să raporteze medicilor simptome ciudate – dureri musculare și articulare severe, febră mare, slăbiciune, umflare a brațelor și picioarelor și dificultăți de respirație.93 Sindromul a fost numit sindromul eozinofilie-mialgie (EMS).

Studiile de laborator au arătat că sângele subiecților cu EMS conținea niveluri ridicate de eozinofile. La pacienții cu EMS, nivelurile de eozinofile au crescut la mai mult de 1000/mm3,

aproximativ dublu față de nivelul normal, iar procentul de eozinofile a crescut adesea la niveluri de peste 30%.

Problema cu creșteri atât de severe ale eozinofilelor este că aceste celule albe din sânge conțin pachete care conțin niveluri ridicate de histamina și alți compuși alergici și inflamatori. Când acești compuși sunt eliberați de eozinofile, aceasta duce la simptome intense de natură alergică și inflamatorie (de exemplu, dureri musculare și articulare severe, febră mare, slăbiciune, umflare a brațelor și picioarelor, erupții cutanate și dificultăți de respirație) - aceleași simptome ca și cele experimentate de persoanele cu EMS. Se bănuia că unul sau mai mulți contaminanți nou introduși care activau eozinofilele și alte celule albe din sânge trebuiau să fie în spatele fenomenului EMS, deoarece L-triptofanul a fost folosit în siguranță atât de mult timp.

Analiza detaliată a tuturor dovezilor de către Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a condus la concluzia că cauza epidemiei de EMS ar putea fi urmărită la un producător japonez, Showa Denko.94,95 Dintre cele șase companii japoneze care furnizează L-triptofan în Statele Unite, Showa Denko a fost cea mai mare, furnizând 50% până la 60%. L-triptofanul a fost folosit nu numai ca supliment nutritiv, ci și în formulele pentru sugari și amestecurile de nutrienți utilizate pentru hrănirea intravenoasă.

L-triptofanul produs din octombrie 1988 până în iunie 1989 de Showa Denko a fost contaminat cu substanțe acum legate de EMS din cauza modificărilor bacteriilor utilizate pentru producerea L-triptofanului și în procesul de filtrare. Din cauza acestei schimbări în procesul de filtrare, L-triptofanul a fost contaminat. Examinarea materialului prefiltrat a indicat că nu avea niveluri detectabile de impurități legate de EMS. Cumva, procesul de filtrare a produs contaminanții.

Deși epidemia de EMS din ultima jumătate a anului 1989 a fost în mod clar legată de L-triptofanul contaminat produs de Showa Denko, au existat câteva alte cazuri raportate de EMS la oameni care nu au luat niciodată L-triptofan și la alții care au luat L-triptofan înainte ca lotul contaminat fabricat de Showa Denko să ajungă pe rafturi. Este posibil ca în aceste rapoarte anterioare subiecții să folosească și L-triptofan contaminat și să fi avut și o predispoziție la EMS (discutat mai târziu).96,97 Această concluzie se bazează pe faptul că triptofanul necontaminat nu a produs niciodată EMS. În mod clar, este absolut esențial ca numai L-triptofanul necontaminat să fie utilizat în cursul tratamentului.

Numărul total de cazuri raportate de EMS în Statele Unite a ajuns în cele din urmă la 1511. În acest număr au fost incluse 36 de decese atribuite L-triptofanului. În Europa numărul total de cazuri a fost de 171 și nu au existat decese.94-97 Diferența dintre experiențele din SUA și cele europene este că suplimentul dominant de L-triptofan în Europa a fost Optimax, un produs comercializat de Merck, cea mai mare companie farmaceutică din lume. Furnizorul triptofanului utilizat în produsul Merck a fost Ajimomato.

Este surprinzător că catastrofa L-triptofanului nu a afectat mai mulți oameni. Pe baza unor studii foarte detaliate, s-a ajuns la concluzia că EMS a afectat 144 din fiecare 100.000 de

bărbați și 268 din fiecare 100.000 de femei care luau L-triptofan.98 Dacă 50% dintre acești indivizi luau Showa Denko - L-triptofan furnizat de Showa Denko, putem presupune că EMS a afectat 5.260 din fiecare 104.600 de bărbați și 100.000 de femei. 50.000 de femei care iau L-triptofan contaminat. Cu alte cuvinte, aproximativ 1 din 250 de persoane care au luat L-triptofanul contaminat a dezvoltat EMS.

Întrebarea evidentă este: de ce nu toți au luat L-triptofanul contaminat cu EMS? Răspunsul pare să fie că numai cei cu o activare anormală a căii chinureninei au reacționat la contaminant.99 Kynurenina și metaboliții săi (în special acidul chinolic) sunt, de asemenea, legați de alte boli legate de EMS, inclusiv sindromul uleiului toxic, una dintre cele mai mari epidemii legate de alimente până în prezent. Acest sindrom a apărut în Spania în mai 1991. A afectat peste 20.000 de persoane și a provocat peste 12.000 de spitalizări. A fost cauzată de ingestia de ulei de canola contaminat cu un compus similar cu cel găsit în L-triptofanul contaminat Showa Denko.100

O altă constatare din studiile efectuate de cercetătorii de la Centers for Disease Control a fost că persoanele care au luat un preparat cu multivitamine s-au bucurat de o anumită protecție împotriva EMS.101 Când utilizatorii obișnuiți de vitamine au dezvoltat EMS, aceasta a fost mai puțin severă decât boala experimentată la care nu utilizau vitamine. O explicație probabilă pentru aceasta este că fie vitaminele (în special vitamina B6 și niacina) au îndepărtat metabolismul triptofanului de calea chinureninei sau că contaminanții au fost cumva metabolizați de enzimele dependente de vitamine.

L-triptofan

Teoria de bază a suplimentării cu triptofan în depresie și insomnie este că va crește nivelurile de serotonină și melatonină din creier. Această teorie este susținută de dovezile considerabile că mulți indivizi depresivi au niveluri scăzute de triptofan și serotonină. Din păcate, suplimentarea cu L-triptofan la pacienții cu depresie a produs rezultate mixte în studiile clinice publicate. L-triptofanul s-a dovedit a fi mai eficient decât placebo în doar 2 din 8 studii de comparație, dar 9 din 11 studii care au comparat L-triptofan cu medicamentele antidepresive convenționale nu au arătat nicio diferență.102'107

Printre mulți factori care trebuie luați în considerare în examinarea acestor studii sunt dimensiunea studiului, severitatea depresiei, durata și doza. În plus, o serie de factori, inclusiv hormoni precum estrogenul și cortizolul, precum și triptofanul însuși stimulează activitatea triptofan oxigenazei, ceea ce face ca triptofanul să fie convertit în chinurenină; ca rezultat, mai puțin triptofan este livrat la creier (Figura 142-1 arată metabolismul triptofanului).

De asemenea, apar dovezi care leagă disfuncția digestivă și nivelurile anormale de serotonină. Douăzeci la sută dintre pacienții cu tulburări funcționale ale intestinului au și comorbidități psihiatrice.108 Tratarea eficientă a disfuncției digestive poate, de asemenea, să reechilibreze nivelul triptofanului și serotoninei, lucrând astfel la ameliorarea bolii

depresive. Noțiunea naturistă de „tratarea intestinului” poate fi de folos în tratarea mecanismelor primare ale depresiei.

Deoarece deshidratarea poate limita cantitatea de triptofan disponibilă pentru creier, aportul de apă este de asemenea important.109

În rezumat, L-triptofanul este doar modest eficient în tratamentul depresiei atunci când este utilizat singur. Pentru a obține orice beneficiu real de la L-triptofan, acesta trebuie utilizat împreună cu vitamina B6 și forma niacinamidă a vitaminei B3 pentru a ajuta la blocarea căii chinureninei, oferind astfel rezultate mai bune. Mai bine este utilizarea 5-HTP.

5-hidroxitriptofan

Deoarece farmacologia 5-hidroxitriptofanului este descrisă pe deplin în Capitolul 101, aici este prezentat doar un scurt rezumat. Spre deosebire de triptofan, 5-HTP nu poate fi transformat în chinurenină și traversează cu ușurință bariera hematoencefalică. Ca rezultat, deși doar 3% dintr-o doză orală de L-triptofan este convertită în serotonină, mai mult de 70% dintr-o doză orală de 5-HTP este convertită în serotonină. Pe lângă creșterea nivelului de serotonină, 5-HTP provoacă o creștere a nivelului de endorfine și catecolamine. Numeroase studii dublu-orb au arătat că 5-HTP are „echipotență” cu ISRS și antidepresivele triciclice în ceea ce privește eficacitatea și este mai puțin costisitor, mai bine tolerat și asociat cu efecte secundare mai puține și mult mai ușoare.110-114.

Fenilalanina si tirozina

Deși numărul de studii clinice care utilizează fenilalanină sau tirozină pentru depresie nu se apropie de numărul utilizând triptofan și 5-HTP, există dovezi că acești precursori de monoamine pot fi eficienți la unii indivizi.115,116 Metabolismul general al catecolaminei este ilustrat pe scurt în Figura 142-3.

Fenilalanina, pe lângă faptul că este hidroxilată în tirozină și degradată în acizi fenilcetonici, poate fi decarboxilată în feniletilamină (PEA).115 Acest compus are proprietăți stimulatoare asemănătoare amfetaminei și se sugerează a fi o substanță stimulatoare sau antidepresivă endogenă la om. (Rețineți că această amină biogene se găsește în concentrații mari în ciocolată, ceea ce ar putea explica dependența acesteia din urmă.) Nivelurile scăzute de PEA urinar se găsesc la pacienții cu depresie, în timp ce niveluri ridicate se găsesc în schizofrenie. Deoarece fenilalanina este un inhibitor al tirozin-hidroxilazei, este de așteptat ca odată cu suplimentarea să aibă loc o mai mare derivație a fenilalaninei către sinteza PEA.

Activitatea farmacologică a tirozinei suplimentare la depresivi poate fi legată de creșterea nivelului său de „urme de amine” (octopamină, tiramină și PEA), mai degrabă decât doar îmbunătățirea sintezei catecolaminelor sau, eventual, stimularea sintezei hormonilor tiroidieni. Rezultatele în mare parte negative folosind L-dopa în monoterapie în tulburările afective tind să susțină această ipoteză.114 Turnover-ul central al noradrenalinei, totuși, este scăzut la pacienții cu depresie. Acest lucru poate fi rezultatul nivelurilor scăzute de tirozină serice observate la unele persoane depresive.116

Conținutul de tirozină al creierului, ca și cel al triptofanului, este cel mai bine determinat de raportul dintre concentrația serică de tirozină și suma competitorilor săi de absorbție a creierului (adică, leucină, izoleucină, valină, triptofan, fenilalanină). Proporțiile de tirozină sunt crescute de mesele bogate în proteine. Suplimentarea cu tirozină are ca rezultat creșterea nivelului de 3-metoxi-4-hidroxifenetilen glicol în urină. Se crede că acest compus este principalul produs de degradare al norepinefrinei în SNC și poate oferi un marker biochimic pentru determinarea aminoacidului de completat.

Tabelul 142-2 rezumă studiile clinice care utilizează fenilalanină, tirozină sau ambele pentru depresie. Aceste rezultate indică faptul că suplimentarea cu fenilalanină și tirozină oferă alternative încurajatoare la triciclici și inhibitori MAO.

La începutul anilor 1970, van Praag și colegii săi au descoperit că aproximativ unul din cinci pacienți care au răspuns bine la 5-HTP au avut tendința de a recidivă după 1 lună de tratament. Efectele antidepresive ale 5-HTP la acești subiecți au început să dispară treptat după prima lună, în ciuda faptului că nivelul de 5-HTP din sânge și probabil nivelul de serotonină din creier au rămas aceleași ca atunci când pacienții au beneficiat. neurotransmițătorii monoamine, dopamină și norepinefrină, au scăzut.117 Acești pacienți au răspuns la tirozină suplimentară.

Fenilalanina > Tirozina > L-Dopa

ph th

—> DopaminaNoradrenalina > Epinefrina

dc do pt

Feniletilamină —>Tiramină

Acid metanefrină noroxiandelic 3,4 dihidroxiadelic

\/

Feniletanol- —>Octopamină amină

com

Acid 4-hidroxi-3-metoxiandelic

V

Acid hidroxifenilacetic

V

Acid hidroximandelic

V

Acid vanilic

com Catecol-O-metil-transferaza; Același dependent

dc Dopa decarboxilază (aaad); dependent de piridoxal-5-fosfat

nu dopaminoxidaza; dependent de O2, ascorbat, cupru și fier; triptamina și histamina inhibă mao Monoaminoxidaza; multe medicamente și compuși vegetali sunt inhibitori

ph fenilalanin hidroxilaza; O2, dependent de dihidrobiopterina

pt Feniletanol-amină M-metiltransferaza; activitate scăzută în SNC; S-adenosilmetionină (SAMe)

dependent; inhibată de tiramină, dopamină

a triptofan hidroxilază; inhibat de triptofan, fenilalanină, dopa și dopamină; tetrahidrobiopterină, O2, dependentă de Fe; enzimă limitatoare de viteză pentru sinteza dopaminei

FIGURA 142-3 Metabolismul catecolaminelor.

TABELUL 142-2 Fenilalanina și tirozina în depresie

MAO, monoaminoxidază; P, fenilalanină; T, tirozină.

Referințe de la Beckman H. Adv Biol Psychiat 1983;10:137-147 și Gelenberg AJ, Gibson CJ. Nutr Health 1984;3:163-173.

S-adenosilmetionină

SAMe a fost discutat pe scurt mai devreme cu vitamina B12 și acidul folic în rolul său de metilare. SAMe este implicat în metilarea monoaminelor, neurotransmițătorilor și fosfolipidelor precum fosfatidilcolina și fosfatidilserina. În mod normal, creierul produce tot ceea ce are nevoie din aminoacidul metionină. Cu toate acestea, sinteza SAMe este afectată la pacienții depresivi. Suplimentarea dietei pacienților depresivi cu SAMe are ca rezultat creșterea nivelului de serotonină, dopamină și fosfatide și o legare îmbunătățită a neurotransmițătorilor de situsurile receptorilor, ceea ce duce la creșterea activității serotoninei și dopaminei și la îmbunătățirea fluidității membranelor celulare ale creierului, ceea ce poate duce la o îmbunătățire clinică semnificativă.118-120.

Rezultatele unui număr de studii clinice sugerează că SAMe este unul dintre cele mai eficiente antidepresive naturale.121-125 Din păcate, utilizarea sa este încă limitată din cauza prețului ridicat. Tabelele 142-3 și 142-4 rezumă studiile dublu-orb care compară SAMe fie cu un placebo, fie cu un medicament triciclic, cum ar fi imipramina.

Studiile citate în aceste tabele au folosit SAMe injectabil. Cu toate acestea, studii mai recente care utilizează un nou preparat oral la o doză de 400 mg de patru ori pe zi (1600 mg total) au demonstrat că SAMe este la fel de eficient pe cale orală precum este administrat intravenos.126-129.

SAMe este mai bine tolerat și are un debut mai rapid al acțiunii antidepresive decât antidepresivele triciclice.

Un studiu a comparat SAMe cu desipramina triciclică. În plus față de răspunsul clinic, nivelul sanguin al SAMe a fost determinat în ambele grupuri. La sfârșitul studiului de 4 săptămâni, 62% dintre pacienții tratați cu SAMe și 50% dintre cei tratați cu desipramină s-au îmbunătățit semnificativ. Indiferent de tipul de tratament, pacienții cu o scădere cu 50% a scorului HDS au prezentat o creștere semnificativă a concentrației plasmatice de SAMe. Aceste rezultate sugerează că o modalitate prin care medicamentele triciclice își exercită efectele antidepresive este prin creșterea nivelului SAMe.130

Nu au fost raportate efecte secundare semnificative cu SAMe oral. Cu toate acestea, deoarece SAMe poate provoca greață și vărsături la unii oameni, se recomandă să fie începută cu o doză de 200 mg de două ori pe zi în prima zi, crescută la 400 mg de două ori

pe zi în ziua 3, apoi crescută la 400 mg de trei ori pe zi în ziua 10 și, în final, după 20 de zile, crescută la doza completă de 4 ori pe zi.

Persoanele cu depresie bipolară (maniacale) nu ar trebui să ia SAMe. Datorită activității antidepresive a SAMe, aceşti indivizi sunt susceptibili de a experimenta hipomanie sau manie. Acest efect este exclusiv numai pentru unele persoane cu depresie bipolară.

Medicamente botanice

Hypericum perforatum

Sunătoarea devine acum un tratament standard în terapia antidepresivă.131 Extractele de sunătoare standardizate pentru hipericină sunt cele mai amănunțite antidepresive naturale cercetate. Mecanismele de acțiune pot include modularea recaptării serotoninei, creșterea activității interleukinei-6 și acțiunea agonistă a receptorilor sigma. Informațiile anterioare care implică inhibarea activității MAO ca mecanism sugerat sunt în mare măsură infirmate. Consultați capitolul 99 pentru mai multe informații.

Peste 27 de studii randomizate dublu-orb care au implicat mai mult de 2200 de pacienți cu depresie ușoară până la moderat severă au arătat că extractele de sunătoare standardizate pentru hipericină oferă rezultate excelente în tratamentul depresiei și cu mult mai puține efecte secundare decât medicamentele antidepresive standard.132

Un total de 1592 de pacienți au fost studiați în 25 de studii controlate dublu-orb (15 în comparație cu placebo și 10 în comparație cu medicamente antidepresive, inclusiv 5 studii care compară extract de sunătoare cu triciclice - 2 față de imipramină, 2 față de amitriptilină și 1 față de desipramină).1333.

În aceste studii, sa demonstrat că extractul de sunătoare produce îmbunătățiri ale multor simptome psihologice, inclusiv următoarele:

Depresie

Anxietate

Apatie

Tulburări de somn

Insomnie

anorexie

Sentimente de inutilitate

Principalul avantaj al extractului de sunătoare față de medicamentele antidepresive a fost nu atât o diferență în rezultatul terapeutic, cât un avantaj semnificativ în ceea ce privește efectele secundare, costul și satisfacția pacientului. De exemplu, într-un studiu pe 102

pacienți, s-au obținut rezultate puțin mai bune cu maprotilina (un tetraciclic) la HDS, Scala Discomfort și Scala Clinical Global Impression; dar când s-au adăugat la ecuație efectele secundare și toleranța pacientului, sunătoarea a fost considerată superioară.136 Tratamentul cu maprotilină a dus la efectele secundare tipice ale triciclicelor (de exemplu, oboseală, uscăciune a gurii, tulburări cardiace). Trebuie remarcat faptul că sunătoarea este cunoscută că scade eficacitatea anumitor medicamente, inclusiv contraceptivele orale, și poate provoca fotosensibilitate atunci când este administrată în cantități mari. Pentru mai multe informații despre sunătoare, consultați capitolul 99.

Piper mythisticum

Extractele de kava, precum sunătoarea, câștigă popularitate în Europa în tratamentul anxietății și depresiei. Mai multe țări europene (de exemplu, Germania, Regatul Unit, Elveția, Austria) au aprobat preparatele de kava în tratamentul anxietății nervoase, insomniei, depresiei și neliniștii pe baza datelor farmacologice detaliate și a studiilor clinice favorabile. De fapt, extractul de kava se compară destul de favorabil cu benzodiazepinele în eficacitate, dar nu prezintă dezavantajele majore ale acestor medicamente (de exemplu, acuitate mentală afectată, risc de dependență).137-139 Aceste preparate aprobate de kava sunt extracte standardizate pentru conținutul de kavalactonă (de obicei 30% până la 70%). Deoarece un studiu german a raportat o incidență ridicată a dozării incorecte a extractului de kava, este important ca practicienii să fie conștienți de cum să folosească acest medicament în mod corespunzător pentru o eficacitate maximă.140 Un raport din 2008 a discutat efecte secundare rare, dar grave, care ar fi putut apărea din cauza kava de calitate proastă, precum și alți factori de risc, cum ar fi supradozajul, terapia prelungită, a41,41. Participanții la studiile clinice care au luat suplimente de kava (unele în doze mari) nu au prezentat toxicitate hepatică, ceea ce indică faptul că hepatotoxicitatea este un efect secundar rar.142 (Vezi capitolul 114 pentru o discuție mai completă despre problema toxicității kava.) Kava pare a fi cel mai util în cazurile de depresie cu anxietate severă (pentru mai multe informații despre kava, vezi capitolul 114).

Ginkgo biloba

Extractul de frunze de Ginkgo biloba standardizat pentru a contine 24% flavonoglicozide de ginkgo si 6% terpenoide exercita efecte antidepresive bune, mai ales la pacientii cu varsta peste 50 de ani. Cercetătorii s-au interesat de efectele antidepresive ale extractului de G. biloba ca urmare a îmbunătățirii stării de spirit raportate de pacienții care suferă de insuficiență cerebrovasculară care au fost tratați cu ginkgo în studii dublu-orb.125-128 Aceste observații au condus la mai multe studii dublu-orb privind eficacitatea ginkgo-ului în depresie. Într-unul dintre cele mai recente studii dublu-orb, 40 de pacienți mai în vârstă (cu vârste cuprinse între 51 și 78 de ani) cu depresie care nu beneficiaseră pe deplin de medicamentele antidepresive standard au primit fie 80 mg de extract de G. biloba de trei ori pe zi, fie un placebo.147

Până la sfârșitul celei de-a patra săptămâni de studiu, scorul total la HDS a fost redus în medie de la 14 la 7. La sfârșitul studiului de 8 săptămâni, scorul total în grupul cu extract de

G. biloba a scăzut la 4,5. În comparație, grupul placebo a scăzut doar de la 14 la 13. Acest studiu indică faptul că extractul de G. biloba poate fi utilizat cu antidepresive standard și le poate spori eficacitatea, în special la pacienții cu vârsta peste 50 de ani.

Pe lângă efectele sale observate în studiile pe oameni, extractul de G. biloba a demonstrat și efecte antidepresive într-un număr de modele animale, inclusiv modelul de neputință învățată. Cel mai interesant dintre aceste studii a demonstrat că extractul de G. biloba a fost capabil să contracareze una dintre schimbările majore ale chimiei creierului asociate cu îmbătrânirea – reducerea tipică a numărului de situsuri ale receptorilor serotoninei din celulele creierului.148 Ca urmare, vârstnicii sunt mai susceptibili la depresie, tulburări ale funcției mentale, insomnie și tulburări de somn. Studiul a fost conceput pentru a determina dacă extractul de G. biloba ar putea modifica numărul de receptori de serotonină la șobolanii bătrâni (24 de luni) și tineri (4 luni). La începutul studiului, șobolanii mai în vârstă aveau un număr cu 22% mai mic de locuri de legare a serotoninei decât șobolanii mai tineri. Rezultatele tratamentului cronic cu extract de G. biloba timp de 21 de zile consecutive au demonstrat că nu a existat nicio modificare a locurilor de legare a receptorilor la șobolanii tineri, dar a existat o creștere semnificativă statistic (cu 33%) a numărului de locuri de legare la șobolanii mai în vârstă. Aceste rezultate indică faptul că extractul de G. biloba poate contracara cel puțin unele dintre reducerile dependente de vârstă ale situsurilor de legare a serotoninei și în creierul uman îmbătrânit.

Mecanismul exact al efectului extractului de G. biloba asupra creșterii receptorilor serotoninei nu a fost încă determinat; cu toate acestea, extractul de G. biloba poate aborda două motive majore pentru care receptorii de serotonină scad odată cu vârsta: deteriorarea sintezei receptorilor sau modificări ale membranelor neuronale cerebrale sau ale receptorilor ca urmare a leziunii radicalilor liberi. Extractul de G. biloba a demonstrat capacitatea de a crește sinteza proteinelor. Flavona amentoflavona, găsită de asemenea în H. perforatum, se leagă de receptorii benzodiazepinei și este un modulator al acidului y-aminobutiric, care poate fi un mecanism anxiolitic major.149 În plus, extractul de G. biloba este cunoscut a fi un antioxidant puternic. Explicația cea mai probabilă implică probabil o combinație a acestor două efecte (și altele) mai degrabă decât un singur mecanism (a se vedea capitolul 93 pentru discuții suplimentare).

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul depinde în mare măsură de determinarea exactă a factorilor care contribuie la depresia pacientului; echilibrarea nivelurilor de neurotransmițători rătăciți; și optimizarea alimentației, a stilului de viață și a sănătății psihologice a pacientului.

Dieta

Pacienții ar trebui să își mărească consumul de alimente vegetale bogate în fibre (fructe, legume, cereale, leguminoase și nuci și semințe crude), eventual în stilul dietei mediteraneene; ar trebui să evite, de asemenea, cofeina, nicotina, alți stimulenți și alcoolul.

Alergiile lor alimentare trebuie identificate și controlate. Pacienții ar trebui să-și mărească consumul de pește de apă rece la cel puțin două ori pe săptămână.

Stil de viață

Pacienții trebuie îndrumați către un consilier sau ajutați să dezvolte o atitudine mentală pozitivă, optimistă. Acest lucru poate fi realizat ajutându-i să-și stabilească obiective, să folosească auto-vorbirea și afirmațiile pozitive, să identifice întrebările care se împuternicesc și să găsească modalități de a injecta umor și râs în viața lor.

Pacienții trebuie să facă exerciții fizice de cel puțin 30 de minute de cel puțin trei ori pe săptămână.

Pacienții ar trebui să petreacă 10 până la 15 minute pe zi pe tehnici de relaxare/reducere a stresului.

Suplimente

Multivitamine și minerale de mare potență

Vitamina C: 500 până la 1000 mg de trei ori pe zi

Vitamina D: 2000 până la 4000 UI pe zi sau mai mare, în funcție de valorile de laborator până la atingerea nivelurilor normale.

Vitamina E: 200 până la 400 UI pe zi

Seleniu: 200 mcg/zi

Crom: 400 până la 600 mcg/zi

Zinc: 25 mg/zi

Acizi grași esențiali: 2000 mg/zi

5-HTP: 100 până la 200 mg de trei ori pe zi

Acid folic și vitamina B12: 800 mcg din fiecare pe zi

Același lucru: 200 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi

Medicamente botanice

Dacă un pacient are mai puțin de 50 de ani, trebuie utilizat extract de sunătoare (0,3% hipericină) la o doză de 900 până la 1800 mg pe zi. În cazuri severe, extractul de sunătoare poate fi utilizat în combinație cu 5-HTP sau la o doză de 50 până la 100 mg de trei ori pe zi.

Dacă un pacient are vârsta peste 50 de ani, extractul de G. biloba (24% flavonoglicozide de ginkgo) trebuie utilizat la o doză de 240 până la 320 mg pe zi. În cazuri severe, acesta poate fi utilizat în combinație cu sunătoare sau 5-HTP sau ambele.

Dacă anxietatea este un factor semnificativ, extractul de kava standardizat pentru conținutul de kavalactonă trebuie utilizat la o doză de 45 până la 70 mg de kavalactone de trei ori pe zi.

P TULBURARE BIPOLARĂ

Depresia bipolară este o tulburare caracterizată prin perioade de depresie majoră alternând cu perioade de dispoziție crescută. Dacă starea de spirit crescută este relativ ușoară și durează 4 zile sau mai puțin, se numește hipomanie. Mania durează mai mult și este mai intensă. Pentru a fi diagnosticat ca depresiv bipolar, este de așteptat ca o persoană să aibă cel puțin trei dintre următoarele simptome:

Stima de sine excesivă sau grandiozitate

Nevoia redusă de somn

Vorbăreală extremă, telefonare excesivă

Zborul extrem de rapid al ideilor împreună cu sentimentul că mintea se năpustește

Incapacitate de concentrare, ușor distras

Creșterea activităților sociale sau orientate spre muncă, adesea cu o săptămână de lucru de 60 până la 80 de ore

Rațiune de judecată, așa cum este indicată de cheltuieli necontrolate, indiscreții sexuale crescute și decizii financiare greșite

Un atac maniacal în toată regula necesită spitalizare. Oamenii maniacali și-au pierdut controlul și se pot răni pe ei înșiși sau pe alții. Tratamentul standard pentru depresia bipolară este litiul, care stabilizează starea de spirit. Este util în special în prevenirea fazei maniacale. Litiul este utilizat fie singur, fie în combinație cu un antidepresiv precum fluoxetina. Cu toate acestea, deoarece fluoxetina și alte medicamente antidepresive pot induce ocazional manie și hipomanie, este adesea dificil de controlat eficient scăderile depresivelor bipolare cu terapie medicamentoasă.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Pacienții care se confruntă cu un sindrom maniacal necesită de obicei spitalizare pentru a preveni ca comportamentul impulsiv și agresiv să-și strice cariera sau să-și rănească pe ei înșiși sau pe alții. Litiul a devenit medicamentul de alegere pentru acești pacienți. De obicei, pacienții maniacali sunt internați inițial timp de 2 săptămâni și ținuți sub sedare cu medicamente antipsihotice până când nivelurile de litiu din sânge au crescut suficient. Trimiterea pare justificată în majoritatea cazurilor până când starea de spirit poate fi stabilizată.

Multe dintre principiile evidențiate în discuția despre depresie sunt aplicabile și maniei. Cu toate acestea, din cauza gravității acestei afecțiuni, este mai potrivit să se utilizeze terapia

nutrițională ca adjuvant, mai degrabă decât ca terapie primară. De asemenea, deoarece ISRS precum fluoxetina (Prozac), sertralina (Zoloft) și paroxetina (Paxil) sunt adesea utile atunci când sunt utilizate în combinație cu litiu, 5-HTP și medicamente botanice, cum ar fi extractul de sunătoare, se pot dovedi utile și ca adjuvanti la litiu și fără efecte secundare.

Triptofan

Deși pacienții au răspuns la suplimentarea cu triptofan, dozele eficiente au fost în general destul de mari (adică, 12 g/zi de L-triptofan).150,151 O alegere mai bună pare să fie 5-HTP, care s-a dovedit a fi util în tratamentul depresiei bipolare atunci când este utilizat în combinație cu litiu într-o doză mult mai mică (de exemplu, de trei ori pe zi) de L-triptofan.

N-acetil-cisteină (NAC)

NAC este un precursor al aminoacidului cisteină, care contribuie la producția de glutation și la activitățile antioxidante generale ale organismului. Prin rolul său de modulator al sistemului glutamatergic, cisteina influențează calea recompensă-întărire. Datorită acestor funcții, NAC poate exercita un efect terapeutic asupra tulburărilor psihice presupus legate de stresul oxidativ, cum ar fi schizofrenia și tulburarea bipolară. De asemenea, câștigă notorietate pentru utilizarea în sindroamele psihiatrice caracterizate prin simptome impulsive și compulsive, cum ar fi tricotilomania, mușcatul patologic al unghiilor, jocurile de noroc și abuzul de substanțe. Deși dozele, strategiile farmacologice (monoterapia versus augmentare) și riscurile pe termen lung necesită mai multe cercetări, NAC pare a fi o intervenție promițătoare, care prezintă un risc foarte mic.154

Un studiu dublu-orb randomizat controlat cu placebo de 6 luni de NAC la 75 de participanți cu tulburare bipolară a comparat 2000 mg/zi de NAC sau placebo cu tratamentul convențional. Pe parcursul perioadei de 6 luni, nu a existat nicio diferență între grupuri în ceea ce privește ratele de abandon școlar, 64% din totalul eșantionului finalizând studiul. Scalele de evaluare au arătat scăderi mari ale simptomelor depresive între grupurile NAC și placebo la punctul final. Asemănător unui studiu anterior privind schizofrenia155, s-au observat îmbunătățiri la scalele globale de îmbunătățire, severitate și funcție.156 După întreruperea tratamentului cu NAC, a existat o pierdere a beneficiului, ceea ce sugerează că tratamentul cu NAC ar trebui să fie în curs.

Fosfatidilcolina

Suplimentarea cu cantități mari de fosfatidilcolină (15 până la 30 g/zi atât în formă pură, cât și sub formă de lecitină) a arătat rezultate mai bune decât precursorii monoaminei în tratamentul maniei. activitate.160,161 Utilizarea fosfatidilcolinei pentru a crește colina SNC poate avea ca rezultat ameliorarea sau ameliorarea semnificativă a simptomelor la unii pacienți.160-161 Detaliile despre defectul de bază în ciclul cu un singur carbon și sistemul colinergic trebuie să fie elaborate, dar defectul pare a fi un indiciu valoros al etiologiei maniei.

Acizi grași Omega-3

Un studiu de 4 luni, dublu-orb, controlat cu placebo, a constatat o eficacitate terapeutică marcată și niciun efect secundar al acizilor grași omega-3 în prevenirea bolii maniaco-depresive bipolare. Folosind 9,6 g/zi de acizi grași omega-3 sau un control de ulei de măsline, grupul de pacienți a avut o perioadă de remisie semnificativ mai lungă decât grupul placebo. În plus, pentru aproape orice măsură de rezultat, grupul cu acizi grași omega-3 a avut rezultate mai bune decât grupul placebo.162 Autorii acestui studiu au postulat, de asemenea, că acizii grași omega-3 pot inhiba căile de transducție a semnalului neuronal într-un mod similar cu cel al carbonatului de litiu și al valproatului. Alte studii la pacienții bipolari au caracterizat concentrații mai mari de acid arahidonic care pot fi scăzute cu un aport adecvat de acizi grași.163

Vanadiu

Rolul vanadiului în manie a fost cercetat în primul rând de Naylor și colegii.164-166 Niveluri crescute de vanadiu sunt găsite în mostrele de păr de la pacienții maniacali, iar aceste valori scad la niveluri normale odată cu recuperarea.164 În schimb, pacienții depresivi au de obicei concentrații normale de păr și niveluri crescute de vanadiu, de asemenea, revin la nivel normal în sângele întreg și revin la nivel normal.164. Vanadiul, ca ion vanadat, este un inhibitor puternic al Na+,K+-ATPazei. S-a raportat că litiul reduce această inhibiție.164"165

Terapiile concepute pentru a reduce vanadatul la forma vanadil mai puțin inhibitoare au folosit acid ascorbic, albastru de metilen și EDTA separat și în combinație.165,166 Acidul ascorbic (3 g/zi) s-a arătat într-un studiu încrucișat dublu-orb că are ca rezultat o îmbunătățire clinică semnificativă.165

Utilizarea unei „diete cu conținut scăzut de vanadiu" a fost, de asemenea, susținută de Naylor. Cu toate acestea, sugestiile sale dietetice pentru aportul scăzut de vanadiu nu sunt în concordanță cu conținutul de vanadiu al alimentelor, așa cum este determinat prin spectroscopie de absorbție atomică fără flacără.167 Folosind această metodă, alimentele cu conținut scăzut de vanadiu (1 până la 5 ng/g) includ grăsimi, uleiuri, fructe proaspete și legume. Cerealele integrale, fructele de mare, carnea și produsele lactate sunt în intervalul de la 5 până la 30 ng/g, în timp ce alimentele preparate precum untul de arahide, pâinea albă și cerealele pentru micul dejun variază între 11 și 93 ng/g.167 Beneficiul dietei cu conținut scăzut de vanadiu utilizat în studiul lui Naylor s-a datorat probabil administrării simultane a EDTA.

Dacă ipoteza lui Naylor este corectă, poate că în unele cazuri sunt implicați alți factori cunoscuți că afectează activitatea Na+,K+-ATPazei. Acei factori asociați cu scăderea activității ar include uremia, hipotiroidismul și insensibilitatea la catecolamine. Din punct de vedere terapeutic, corectarea acestor factori de bază poate fi de oarecare ajutor. S-a demonstrat că vitaminele E și B6 cresc activitatea Na+,K+-ATPazei in vitro, iar vitamina E stabilizează, de asemenea, membranele.168

Ritmuri circadiene

Pacienții maniaco-depresivi au ritmuri circadiene perturbate, modele sezoniere de exacerbare și suprasensibilitate la lumină, sugerând că modificarea ciclurilor circadiene de lumină-întuneric prin terapia cu lumină poate fi de utilitate clinică (vezi secțiunea despre tulburarea afectivă sezonieră de mai jos).169

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

În general, aceleași recomandări alimentare și stil de viață prezentate în secțiunea despre depresie sunt potrivite aici.

Dieta

Se recomandă o dietă cu conținut scăzut de vanadiu. Aceasta presupune eliminarea tuturor alimentelor rafinate și procesate și promovarea consumului de fructe și legume proaspete.

Suplimente

Fosfatidilcolina: 10 până la 25 g/zi (Fosfatidilcolina poate induce depresie la unii pacienți170; dacă acest lucru apare, administrarea trebuie întreruptă imediat.)

NAC: 1 g de două ori pe zi

Vitamina C: 3 până la 5 g/zi în doze divizate

Vitamina E: 400 până la 800 UI/zi

Piridoxina: 100 mg/zi

P TULBURARE AFECTIVA SEZIONALĂ

Tulburarea afectivă sezonieră (TAS) este asociată cu depresia de iarnă și hipomania de vară. În mod obișnuit, acești indivizi se simt deprimați, încetinesc și, în general, dorm exagerat, mănâncă în exces și au poftă de carbohidrați în timpul iernii. Vara, aceiași pacienți se simt bucuroși, activi și energici.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Melatonina

Deși multe variabile pot fi responsabile pentru SAD, expunerea insuficientă la lumină este cea mai logică explicație. Multe mamifere prezintă variații sezoniere ale nivelului de activitate, tiparelor de somn și apetitului și sunt extrem de sensibile la schimbările în lungimea zilei. Schimbarea hormonală cheie poate fi o secreție redusă de melatonină din glanda pineală și o secreție crescută de cortizol de către glandele suprarenale. Suplimentarea cu melatonină se crede că îmbunătățește SAD deoarece crește nivelul de melatonină din creier, dar poate, de asemenea, suprima secreția de cortizol.171

Terapia cu lumină

Efectele antidepresive ale terapiei cu spectru complet de lumină au fost demonstrate în studii bine monitorizate, controlate nu numai în SAD, ci și în depresia clinică.172-175 Efectul antidepresiv al terapiei cu lumină se datorează probabil restabilirii sintezei și secreției corespunzătoare a melatoninei de către glanda pineală, ceea ce duce la restabilirea ritmului circamidian adecvat. De asemenea, s-a demonstrat că terapia cu lumină scade nivelul TSH la pacienții cu SAD.176

Luminile fabricate comercial la o concentrație de 10.000 de lux produc expunerea la lumină albă cu spectru complet (10.000 de lux) timp de cel puțin 30 de minute în fiecare zi, dimineața.

L-triptofan și 5-hidroxitriptofan

Un studiu deschis pe 16 pacienți cu SAD care au răspuns doar puțin sau deloc la terapia cu lumină puternică au primit 1 g de L-triptofan de trei ori pe zi, în plus față de terapie cu lumină fluorescentă alb rece de 10.000 de lux timp de 30 de minute în fiecare dimineață. Doi pacienți au întrerupt medicamentele în decurs de 3 zile din cauza efectelor secundare. La cei 14 pacienți care și-au finalizat tratamentul, adăugarea de L-triptofan a redus semnificativ scorurile medii de depresie. În ansamblu, 9 din 14 pacienți (64%) au prezentat răspunsuri clinice bune la tratamentul combinat și efecte secundare minime.177 Lucrările coroborante au constatat, de asemenea, că epuizarea triptofanului la pacienții depresivi fără medicamente a indus o scădere semnificativă a nivelurilor de triptofan fără plasmă și total, efectele de vârf apar la 5 ore după ingestia unei băuturi fără triptofan. O recidivă depresivă tranzitorie a fost observată într-o zi după epuizarea triptofanului, deși același grup nu a găsit nicio modificare a comportamentului într-un studiu ulterior, în ciuda scăderilor similare ale triptofanului în plasmă.178

Prin modularea mecanismelor serotoninergice, L-triptofanul poate fi o completare rezonabilă la un protocol pentru acei pacienți care au răspunsuri minime la terapia cu lumină. O altă alternativă terapeutică mai eficientă poate fi încercarea de 5-HTP (vezi mai devreme).

Hypericum perforatum

S-a demonstrat că extractul de sunătoare, standardizat pentru a conține 0,3% hipericină (vezi capitolul 101), la o doză de 300 mg de trei ori pe zi, ameliorează SAD.179 Totuși, deși este eficient în sine, extractul de sunătoare este mai eficient atunci când este utilizat în combinație cu terapia cu lumină. Acest lucru a fost demonstrat într-un studiu dublu-orb în care pacienții cu SAD au fost randomizați într-un

studiu de tratament pe săptămână cu 900 mg/zi de extract de sunătoare (0,3% conținut de hipericină) combinat cu lumină puternică (3000 lux) sau slabă (mai puțin de 300 lux). A existat o reducere semnificativă a HDS în ambele grupuri (72% și, respectiv, 60%), demonstrând că eficacitatea extractului de sunătoare în SAD este îmbunătățită cu terapia cu lumină.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Deoarece cauza SAD este legată de lumină, scopul tratamentului este extinderea expunerii la lumină în zilele de iarnă. Acest lucru poate fi realizat prin utilizarea luminii cu spectru complet, așa cum a fost descris mai devreme. Cu toate acestea, poate fi nerealist să ne așteptăm ca majoritatea pacienților să se conformeze pe deplin. Prin urmare, pacienții pot fi introduşi la iluminarea cu spectru complet în mediul lor interior și li se poate administra terapie conjunctivă cu melatonină pe timp de noapte (3 mg cu 45 de minute înainte de pensionare) și sunătoare în timpul zilei sau 5-HTP.

REFERINȚE

OMS. Sănătate mintală: nouă înțelegere, nouă speranță, OMS. Geneva: Raportul Sănătății Mondiale; 2001.

Seligman M. Optimismul învăţat. New York: Knopf; 1991.

Peterson C, Seligman M, Vaillant G. Stilul explicativ pesimist este un factor de risc pentru boala fizică: un studiu longitudinal de treizeci și cinci de ani. J Pers Soc Psychol. 1988;55:23-27.

Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD și colab. Efectele medicamentelor antidepresive și severitatea depresiei: o metaanaliză la nivel de pacient. JAMA. 2010;303(1): 47-53.

Pagura J, Katz LY, Mojtabai R, et al. Utilizarea antidepresivelor în absența tulburărilor mintale comune în populația generală. J Clin Psihiatrie. 2011: 25 ianuarie. [Epub înainte de tipărire].

Robins CJ, Hayes AM. O evaluare a terapiei cognitive. J Consult Clin Psychol. 1993;61:205-214.

Evans M, Hollon SD, DeRubeis RJ, et al. Recădere diferențială după terapia cognitivă și farmacoterapie pentru depresie. Arch Gen Psihiatrie. 1992;49:802-808.

Frank E, Kupfer DJ, Buysse DJ și colab. Studiu randomizat de psihoterapie interpersonală săptămânală, de două ori pe lună și lunară ca tratament de întreținere pentru femeile cu depresie recurentă. Am J Psihiatrie. 2007;164(5):761-767.

Gold M, Pottash A, Extein I. Hipotiroidism și depresie, dovezi din evaluarea completă a funcției tiroidiene. JAMA. 1981;245:1919-1922.

Joffe R, Roy-Byrne P, Udhe T, et al. Funcția tiroidiană și boala afectivă: o reevaluare. Biol Psihiatrie. 1984;19: 1685-1691.

Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J. Lichidul cefalorahidian și concentrațiile plasmatice de cortizol liber în depresie. Psychol Med. 1976;6:235-244.

Altar C, Bennett B, Wallace R, et al. Inducerea glucocorticoidă a triptofan oxigenazei: atenuare de către carbohidrați și metaboliți administrați intragastric. Biochem Pharmacol. 1983;32:979-984.

Baldessarini R, Arana G. Are utilitate clinică în psihiatrie testul de supresie cu dexametazonă? J Clin Psihiatrie. 1985;46:25-29.

Banki C, Arato M, Papp Z. Test de stimulare tiroidiană la subiecți sănătoși și pacienți psihiatrici. Acta Psychiatr Scand. 1984;70:295-303.

Banki C. Test de stimulare tiroidiană la subiecți sănătoși și pacienți psihiatrici. Acta Psychiatr Scand. 1984;70:295-303.

Schottenfeld RS, Cullen MR. Boală afectivă organică asociată cu intoxicația cu plumb. Am J Psihiatrie. 1984;141:1423-1426.

Rutter M, Russell-Jones R, eds. Plumb versus sănătate: surse și efecte ale expunerii la nivel scăzut la plumb. New York: John Wiley; 1983.

Seaton A, Jellinek EH, Kennedy P. Boală neurologică majoră și expunerea profesională la solvenți organici. QJ Med. 1992;305:707-712.

Kinsman R, Hood J. Unele efecte comportamentale ale deficienței de acid ascorbic. Am J Clin Nutr. 1971;24:455-464.

Nunes EV, Levin FR. Tratamentul depresiei la pacienții cu dependență de alcool sau alte droguri: o meta-analiză. JAMA. 2004;291:1887-1896.

Chou T. Trezește-te și miroși cafeaua: cofeină, cafea și consecințele medicale. West J Med. 1992;157: 544-553.

Gilliland K, Bullock W. Cofeina: un potențial drog de abuz. Adv Alcool Subst Abuz. 1984;3:53-73.

Greden J, Fontaine P, Lubetsky M, et al. Anxietatea și depresia asociate cu cofeinismul în rândul pacienților cu psihiatrie internați. Am J Psihiatrie. 1978;135:963-966.

Neil JF, Himmelhoch JM, Mallinger AG și colab. Cofeinismul care complică episoadele depresive hipersomnice. Comp Psihiatrie. 1978;19:377-385.

Charney D, Heninger G, Jatlow P. Creșterea efectelor anxiogene ale cofeinei în tulburările de panică. Arch Gen Psihiatrie. 1985;42:233-243.

Bolton S, Null G. Cofeina, efecte psihologice, utilizare și abuz. Psihiatrie Orthomol. 1981;10:202-211.

Kreitsch K. Prevalența, prezentarea simptomelor și caracteristicile psihologice ale indivizilor care se confruntă cu o tulburare de dispoziție legată de dietă. Comportați-vă. 1985;19:593-594.

Christensen L. Distress psihologic și dieta: efectele zaharozei și cofeinei.

J Appl Nutr. 1988;40:44-50.

Martin JE, Dubbert PM. Aplicații de exerciții și promovare în medicina comportamentală: starea actuală și direcțiile viitoare. J Consult Clin Psychol. 1982;50:1004-1017.

Onyike CU, Crum RM, Lee HB și colab. Obezitatea este asociată cu depresia majoră? Rezultatele celui de-al treilea sondaj național de examinare a sănătății și nutriției. Am J Epidemiol. 2003;158: 1139-1147.

Weyerer S, Kupfer B. Exercițiul fizic și sănătatea psihologică. Sports Med. 1994;17:108-116.

Carr DB, Bullen BA, Skrinar GS și colab. Condiționarea fizică facilitează secreția de betaendorfină și beta-lipotropină indusă de efort la femei. N Engl J Med. 1981;305: 560-563.

Lobstein DD, Mosbacher BJ, Ismail AH. Depresia ca un puternic discriminator între bărbații de vârstă mijlocie activi fizic și sedentari. J Psihosom Res. 1983;27:69-76.

Folkins CH, Sime WE. Antrenamentul de fitness și sănătatea mintală. Sunt psiholog. 1981;36:373-389.

Martinsen EW. Rolul exercițiilor aerobice în tratamentul depresiei. Stres Med. 1987;3:93-100.

Byrne A, Byrne DG. Efectul exercițiilor asupra depresiei, anxietății și altor stări de dispoziție: o revizuire. J Psihosom Res. 1993;37:565-574.

Casper RC. Exercițiu și starea de spirit. Dieta World Rev Nutr. 1993;71:115-143.

Werbach M. Influențe nutriționale asupra bolilor mentale: o carte sursă de cercetare clinică. Tarzana, CA: Third Line Press; 1991.

Winokur A, Maislin G, Phillips JL și colab. Rezistența la insulină după testarea orală a toleranței la glucoză la pacienții cu depresie majoră. Am J Psihiatrie. 1988;145: 325-330.

Wright JH, Jacisin JJ, Radin NS și colab. Metabolismul glucozei în depresia unipolară. Br J Psihiatrie. 1978;132: 386-393.

Hadji-Georgopoulus A, Schmidt MI, Margolis S, et al. Index hipoglicemic crescut și hiperinsulinism tardiv în hipoglicemia postprandială simptomatică. J Clin Endocrinol Metab. 1980;50: 371-376.

Fabrykant M. Problema hiperinsulinismului funcțional asupra hipoglicemiei funcționale atribuite cauzelor nervoase. 1. Corelații de laborator și clinice. Metabolism. 1955;4:469-479.

Westover AN, Marangell LB. O relație transnațională între consumul de zahăr și depresia majoră? Deprima Anxietatea. 2002;16: 118-120.

Sanchez-Villegas A, Delgado-Rodriguez M, Alonso A, et al. Asocierea modelului alimentar mediteranean cu incidența depresiei: cohorta Seguimiento Universidad de Navarra/Universitatea din Navarra (SUN). Arch Gen Psihiatrie. 2009;66(10): 1090-1098.

Crellin R, Bottiglieri T, Reynolds EH. Folati și tulburări psihice: potențial clinic. Droguri. 1993;45: 623-636.

Carney MW, Chary TK, Laundy M și colab. Concentrațiile de folat de celule roșii la pacienții psihiatrici. J Afect Disord. 1990;19:207-213.

Godfrey PS, Toone BK, Carney MW și colab. Îmbunătățirea recuperării după boli psihiatrice cu metilfolat. Lancet. 1990;336:392-395.

Reynolds E, Preece J, Bailey J, et al. Deficitul de folat în boala depresivă. Br J Psihiatrie. 1970;117:287-292.

Thornton WE, Thornton BP. Funcția mentală geriatrică și folatul seric: o revizuire și un studiu. South Med J. 1977;70:919-922.

Abalan F, Subra G, Picard M, et al. Incidența deficiențelor de vitamina B12 și acid folic la pacienții psihiatrici în vârstă. Encefală. 1984;10:9-12.

Zucker D, Livingston R, Nakra R, et al. Deficiență de B12 și tulburări psihiatrice: raport de caz și revizuire a literaturii. Biol Psihiatrie. 1981;16:197-205.

Kivela SL, Pahkala K, Eronen A. Depresia la vârstnici: relație cu acid folic și vitaminele C și B12. Biol Psihiatrie. 1989;26:210-213.

Curtius H, Muldner H, Niederwieser A. Tetrahidrobiopterina: eficacitate în depresia endogenă și boala Parkinson. J Transm. Neural. 1982;55: 301-308.

Curtius H, Niederwieser A, Levine R,

et al. Tratamentul de succes al depresiei cu tetrahidrobiopterina. Lancet. 1983;1:657-658.

Leeming R, Harpey J, Brown S, și colab. Tetrahidrofolat și hidroxocobalamină în tratamentul deficitului de dihidropteridin reductază. J Ment Defic Res. 1982;26:21-25.

Botez M, Young S, Bachevalier J, et al. Efectul deficiențelor de acid folic și vitamina B12 asupra acidului 5-hidroxiindoleacetic în lichidul cefalorahidian uman. Ann Neurol. 1982;12:479-484.

Reynolds E, Stramentinoli G. Acid folic, S-adenosilmetionina și tulburare afectivă. Psychol Med. 1983;13: 705-710.

Reynolds E, Carney M, Toone B. Metilarea și starea de spirit. Lancet. 1984;2:196-198.

Taylor MJ, Carney S, Geddes J, et al. Folat pentru tulburări depresive. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD003390.

Crellin R, Bottiglieri T, Reynolds EH. Folati și tulburări psihice: potențial clinic. Droguri. 1993;45: 623-636.

Russ C, Hendricks T, Chrisley B și colab. Statutul de vitamina B6 al pacienților depresivi și obsesiv-compulsivi. Nutr Rep Int. 1983;27:867-873.

Carney MW, Williams DG, Sheffield BF. Tiamina și piridoxina lipsesc pacienții psihiatrici nou internați. Br J Psihiatrie. 1979;135:249-254.

Nobbs B. Scrisoare: Statutul fosfatului piridoxal în depresia clinică. Lancet. 1974;1:405-406.

Carney MW, Williams DG, Sheffield BF. Tiamina și piridoxina lipsesc pacienții psihiatrici nou internați. Br J Psihiatrie. 1979;135:249-254.

Stewart JW, Harrison W, Quitkin F și colab. Niveluri scăzute de B6 la pacienții ambulatori cu depresie. Biol Psihiatrie. 1984;19:613-616.

Prasad AS. Spectrul clinic, biochimic și nutrițional al deficienței de zinc la subiecții umani: o actualizare. Nutr Rev. 1983;41:197-208.

Nowak G, Schlegel-Zawadzka M. Modificări ale nivelurilor de oligoelement seric și cerebral după tratamentul antidepresiv: partea I. Zinc. Biol Tr Elem Res. 1999;67:85-92.

Nowak G, Szewczyk B. Mecanism care contribuie la acțiunile zincului antidepresiv. Pol J Pharmacol. 2002;54: 587-592.

Nowak G, Siwek M, Dudek D și colab. Efectul suplimentării cu zinc asupra terapiei antidepresive în depresia unipolară: un studiu preliminar controlat cu placebo. Pol J Pharmacol. 2003;55:1143-1147.

Sher L. Rolul epuizării seleniului în etiopatogenia depresiei la pacientul cu alcoolism. Ipoteze Med. 2002;59:330-333.

Finley JW, Penland JG. Adecvarea sau lipsa de seleniu alimentar la bărbații sănătoși: constatări clinice și psihologice. J Trace Elem Exp Med. 1998;11:11-27.

Cornelius JR, Salloum IM, Mezzich J, et al. Sinucidență disproporționată la pacienții cu depresie majoră comorbidă și alcoolism. Am J Psihiatrie. 1995;152:358-364.

Davidson JR, Abraham K, Connor KM și colab. Eficacitatea cromului în depresia atipică: un studiu controlat cu placebo. Biol Psihiatrie. 2003;53:261-264.

McLeod MN, Golden RN. Tratamentul cu crom al depresiei. Int J Neuropsy- chopharmacol. 2000;3:311-314.

Attenburrow MJ, Odontiadis J, Murray BJ, et al. Tratamentul cu crom scade sensibilitatea receptorilor 5HT2A. Psihofarmacologie. 2002;159:432-436.

Anderson RA. Crom, intoleranță la glucoză și diabet. J Am Coll Nutrition. 1998;17:548-555.

Eyles DW, Smith S, Kinobe R, și colab. Distribuția receptorului de vitamina D și a 1 alfa-hidroxilazei în creierul uman. J Chem Neuroanat. 2005;29(1): 21-30.

Wion D, MacGrogan D, Neveu I, et al. 1,25-Dihidroxivitamina D3 este un inductor puternic al sintezei factorului de creștere a nervilor. J Neurosci Res. 1991;28(1):110-114.

Stumpf NOI. Locurile vitaminei D și mecanismele de acțiune: o perspectivă histochimică. Reflecții asupra utilității autoradiografiei și citofarmacologiei pentru țintirea medicamentelor. Histochem Cell Biol. 1995;104(6):417-427.

Stumpf WE, O'Brien LP. Locurile de acțiune ale vitaminei D3 1,25 (OH)2 în creier: un studiu autoradiografic. Histochimie. 1987;87(5):393-406.

Jordea R, Snevea M, Figenschaua Y,

et al. Efectele suplimentării cu vitamina d asupra simptomelor depresiei la subiecții obezi: studiu randomizat dublu-orb Journal of Internal Medicine. decembrie 2008;264(6):599-609.

O'Loan J, Eyles DW, Kesby J, et al. Deficiența de vitamina D în diferite etape ale sarcinii la șobolan: impactul său asupra dezvoltării și comportamentului la descendenții adulți. Psihoneuroendocrinologie. 2007;32(3):227-234.

Vieth R, Kimball S, Hu A, et al. Comparație randomizată a efectelor aportului adecvat de vitamina D3 față de 100 mcg (4000 UI) pe zi asupra răspunsurilor biochimice și a bunăstării pacienților. Nutr J. 2004;3(1):8.

Vieth R. Suplimentare cu vitamina D, concentrații de 25-hidroxi-vitamina D și siguranță. Am J Clin Nutr. 1999;69: 842-856.

Hollis BW, Wagner CL. Evaluarea necesarului alimentar de vitamina D în timpul sarcinii și alăptării. Am J Clin Nutr. 2004;79:717-726.

Garland CF, Gorham ED, Mohr SB și colab. Vitamina D și prevenirea cancerului de sân: analiză combinată. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007 Mar;103(3-5):708-711.

Hibbeln JR, Salem Jr N. Acizi grași polinesaturați dietetici și depresie: când colesterolul nu satisface. Am J Clin Nutr. 1995;62:1-9.

Maes M, Christophe A, Delanghe J, et al. Scăderea acizilor grași polinesaturați omega-3 în fosfolipidele serice și esterii de colesteril ai pacienților cu depresie. Psihiatrie Res. 1999;85:275-291.

Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Adăugarea de acizi grași omega-3 la tratamentul medicamentos de întreținere pentru tulburarea depresivă unipolară recurentă. Am J Psihiatrie. 2002;159:477-479.

Severus WE, Ahrens B, Stoll AL. Acizi grași Omega-3: veriga lipsă? Arch Gen Psihiatrie. 1999;56:380-381.

Rowe AH, Rowe Jr A. Alergie alimentare. Manifestările și controlul ei și dietele de eliminare: un compendiu. Springfield, IL: CC Thomas; 1972.

Brostoff J, Challacombe SJ, eds. Alergie și intoleranță alimentară. Philadelphia: WB Saunders; 1987.

Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, et al. Asocierea sindromului eozinofilie-mialgie cu ingestia de triptofan. N Engl J Med. 1990;322:869-873.

Kilbourne EM. Sindromul eozinofilie-mialgie: abordarea unei noi boli. Epidemiol Rev. 1992;14:16-36.

Kilbourne EM, Philen RM, Kamb ML, et al. Triptofan produs de Showa Denko și sindromul epidemic de eozinofilie-mialgie. J Rheumatol Suppl. 1996;46:81-88.

Filippini GA, Costa CVL, Bertazzo A, eds. Progrese recente în cercetarea triptofanului: căile triptofanului și serotoninei. Exp Biol Med. 1996;398:1-762.

Proceedings Sindromul eozinofil-mialgie: revizuirea și reevaluarea simpozionului clinic, epidemiologic și de studii pe animale. Washington, DC, 7-8 decembrie 1994. J Rheumatol Suppl. 1996;46:1-110.

Belongia EA, Hedberg CW, Gleich GJ,

et al. O investigație a cauzei sindromului eozinofilie-mialgie asociat cu utilizarea triptofanului. N Engl J Med. 1990;323:357-365.

Silver RM, McKinley K, Smith EA și colab. Metabolizarea triptofanului prin calea chinureninei la pacienții cu sindrom eozinofilie-mialgie. Artrita Rheum. 1992;35:1097-1105.

Hertzman PA. Sindromul eozinofilie-mialgie și sindromul uleiurilor toxice: urmărirea paralelelor. Adv Exp Med Biol. 1996;398:339-342.

Hatch DL, Goldman LR. Severitatea redusă a sindromului de eozinofilie-mialgie asociată cu consumul de suplimente care conțin vitamine înainte de îmbolnăvire. Arch Intern Med. 1993;153: 2368-2373.

Boman B. L-triptofan: un antidepresiv rațional și un hipnotic natural? Aust NZJ Psihiatrie. 1988;22:83-97.

Moller S, Kirk L, Brandrup E, et al. Disponibilitatea triptofanului în depresia endogenă: relație cu eficacitatea tratamentului cu L-triptofan. Adv Biol Psihiat. 1983;10:30-46.

d'Elia G, Hanson L, Raotma H. L-triptofan și 5-hidroxitriptofan în tratamentul depresiei: o revizuire. Acta Psychiatr Scand. 1978;57:239-252.

Carroll BJ. Precursori de monoamine în tratamentul depresiei. Clin Pharmacol Ther. 1971;12:743-761.

van Praag HM. Studii privind mecanismul de acțiune al precursorilor serotoninei în depresie. Psihofarmacol Bull. 1984;20:599-602.

van Praag HM. Metabolismul central al monoaminelor în depresii. I. Serotonina și compușii înrudiți. Comp Psihiatrie. 1980;21:30-43.

Agazzi A, De Ponti F, De Giorgio R, et al. Revizuirea implicațiilor aportului alimentar de triptofan la pacienții cu sindrom de colon iritabil și tulburări psihiatrice. Dig Liver Dis. 2003;35: 590-595.

Fereydoon B. Multele strigăte ale corpului tău după apă. Falls Church: Global Health Solutions Inc.; 1997VA 22043 pp:55-57.

van Hiele LJ. 1-5-Hidroxitriptofan în depresie: prima terapie de substituție în psihiatrie? Tratamentul a 99 de pacienți ambulatori cu depresii „rezistente la terapie”. Neuropsihobiologie. 1980;6:230-240.

Byerley WF, Judd LL, Reimherr FW,

et al. 5-Hidroxitriptofan: o revizuire a eficacității sale antidepresive și a efectelor adverse. J Clin Psychopharmacol. 1987;7:127-137.

van Praag HM. Managementul depresiei cu precursori de serotonina. Biol Psihiatrie. 1981;16:291-310.

Poldinger W, Calanchini B, Schwarz W.

O abordare funcțional-dimensională a depresiei: deficitul de serotonină ca sindrom țintă într-o comparație între 5-hidroxitriptofan și fluvoxamină. Psihopatologie. 1991;24:53-81.

van Praag HM, Lemus C. Precursori de monoamine în tratamentul tulburărilor psihiatrice. În: Wurtman RJ, Wurtman JJ, eds. Nutriția și creierul. vol. 7. New York: Raven Press; 1986:89-139.

Gelenberg AJ, Gibson CJ. Tirozina pentru tratamentul depresiei. Nutr Health. 1984;3:163-173.

Beckman H. Fenilalanina în tulburările afective. Adv Biol Psihiat. 1983;10: 137-147.

van Praag HM. În căutarea modului de acțiune al antidepresivelor: amestecuri de 5-HTP/tirozină în depresie. Adv Biochem Psychopharmacol.

1984;39:301-314.

Baldessarini RJ. Neurofarmacologia S-adenozil-L-metioninei. Am J Med. 1987;83(suppl 5A):95-103.

Reynolds E, Carney M, Toone B. Metilarea și starea de spirit. Lancet. 1984;2:196-198.

Bottiglieri T, Laundy M, Martin R, et al. S-adenosilmetionina influențează metabolismul monoaminelor. Lancet. 1984;2:224.

Janicak PG, Lipinski J, Davis JM și colab. S-adenosil-metionină parenterală (SAMe) în depresie: revizuire a literaturii și date preliminare. Psihofarmacol Bull. 1989;25:238-242.

Friedel HA, Goa KL, Benfield P. S-adenosil-L-metionină. Droguri. 1989;38:389-416.

Carney MW, Toone BK, Reynolds EH. S-adenosilmetionina și tulburarea afectivă. Am J Med. 1987;83(suppl 5A): 104-106.

Vahora SA, Malek-Ahmadi P. S-adenosilmetionina în tratamentul depresiei. Neurosci Biobehav Rev. 1988;12:139-141.

Nguyen M, Gregan A. S-adenosilmetionina și depresia. Aust Fam Medic. 2002;31:339-343.

Kagan BL, Sultzer DL, Rosenlicht N, et al. S-adenosilmetionina orală în depresie: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Am J Psihiatrie. 1990;147:591-595.

Rosenbaum JF, Fava M, Falk WE și colab. Un studiu pilot deschis al S-adenosil-L-metioninei orale în depresia majoră: rezultate intermediare. Psihofarmacol Bull. 1988;24:189-194.

De Vanna M, Rigamonti R. S-adenosil-L-metionina orală în depresie. Curr Ther Res. 1992;52:478-485.

Salmaggi P, Bressa GM, Nicchia G,

et al. Studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al S-adenosil-L-metioninei la femeile depresive aflate în postmenopauză. Psychother Psychosom. 1993;59: 34-40.

Bell KM, Potkin SG, Carreon D și colab. Nivelurile sanguine de S-adenosilmetionină în depresia majoră: modificări cu tratamentul medicamentos. Acta Neurol Scand Suppl. 1994;154:15-18.

Butterweck V. Mecanismul de acţiune al

Sunătoare în depresie: ce se ştie? Medicamente pentru SNC. 2003;17:539-562.

Linde K, Mulrow CD. sunătoare pentru

depresie. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000448.

Morazzoni P, Bombardelli E. Hypericum perforatum. Fitoterapia. 1995;66:43-68.

Harrer G, Schulz V. Investigarea clinică a eficacității antidepresive a Hypericum. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7(supliment 1):S6-S8.

De Smet PA, Nolen WA. Sunătoarea ca antidepresiv. BMJ. 1996;313: 241-242.

Harrer G, Hubner WD, Podzuweit H.

Eficacitatea și toleranța extractului de hypericum LI 160 în comparație cu maprotilina: un studiu multicentric dublu-orb. J Geriatr Psihiatrie Neurol.

1994;7(supliment 1):S24-S28.

Singh YN. Kava: o privire de ansamblu. J Etnofarmacol. 1992;37:13-45.

Lindenberg D, Pitule-Schodel H.

D, L-kavain în comparație cu oxazepam în tulburările de anxietate: un studiu dublu-orb al eficacității clinice. Fortschr Med. 1990;108:49-50:53-54.

Kinzler E, Kromer J, Lehmann E. Efectul unui extract special de kava la pacienții cu stări de anxietate, tensiune și excitare ale genezei non-psihotice: studiu dublu orb cu placebo pe parcursul a 4 săptămâni. Arzneimittel- forschung. 1991;41:584-588.

Dietlein G, Schroder-Bernhardi D.

Comportamentul prescripției medicilor cu privire la recomandările de dozare pentru preparatele extractelor de kava. Farmacoepidemiol Drug Saf. 2003;12:417-421.

Teschke R, Schwarzenboek A, Akinci A.

Hepatotoxicitatea Kava: o viziune europeană.

NZ Med J. 2008;121:90-98.

Lakhan SE, Vieira KF. Suplimente nutriționale și pe bază de plante pentru anxietate și tulburări legate de anxietate: revizuire sistematică. Nutr J. 2010 Oct 7;9:42.

DeFeudis FV, ed. Extract de ginkgo biloba

(EGb 761). Activități farmacologice și aplicații clinice. Paris: Elsevier; 1991.

Funfgeld EW, ed. Rokan (Ginkgo biloba).

Rezultate recente în farmacologie și clinică. New York: Springer-Verlag; 1988.

Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba.

Lancet. 1992;340:1136-1139.

Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba pentru insuficiență cerebrală. Br J Clin Pharmacol. 1992;34:352-358.

Schubert H, Halama P. Episodul depresiv care nu răspunde în primul rând la terapie la pacienții vârstnici: eficacitatea Ginkgo biloba (Egb 761) în combinație cu antidepresive. Geriatr Forsch. 1993;3:45-53.

Huguet F, Drieu K, Piriou A, et al.

Scăderea receptorilor cerebrali 5-HT1a în timpul îmbătrânirii: inversare prin extract de Ginkgo biloba (EGb 761). J Pharm Pharmacol. 1994;46:316-318.

Hanrahan JR, Chebib M, Davucheron NL, et al. Prepararea semisintetică a amentoflavonei: un modulator negativ la receptorii GABA(A). Bioorg Med Chem Lett. 13:2281-2284.

Growden J. Precursori de neurotransmițători în diete: utilizarea lor în tratamentul bolilor creierului. În: Wurtman R, Wurtman J, eds. Nutriția și creierul. vol. 3. New York: Raven Press; 1979:117-182.

Chouinard G, Young SN, Annable L. Triptofan în tratamentul depresiei și maniei. Adv Biol Psihiatrie. 1983;10:47-66.

Sano I. Terapia cu L-5-hidroxitriptofan-(L-5-HTP). Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1972;26:7-17.

van Praag HM. Metabolismul central al monoaminelor în depresii. I. Serotonina și compușii înrudiți. Compr Psihiatrie. 1980;21:30-43.

Sansone RA, Sansone LA. Obține un talent pentru NAC: N-acetil-cisteină. Innov Clin Neurosci. 2011 ian;8(1):10-14.

Berk M, Copolov D, Dean O, et al. N-acetil cisteină ca precursor de glutation pentru schizofrenie: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Biol Psihiatrie. 2008;64:361-368.

Berk M, Copolov DL, Dean O, et al. N-acetil cisteină pentru simptomele depresive în tulburarea bipolară: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Biol Psihiatrie. 2008;64:468-475.

Wurtman R, Barbeau A, Growdon J. Colina și lecitina în tulburările creierului. În: Wurtman R, Wurtman J, eds. Nutriția și creierul. vol. 5. New York: Raven Press; 1979.

Cohen B, Miller A, Lipinski J, et al. Lecitina în manie: un raport preliminar. Am J Psihiatrie. 1980;137:242-243.

Cohen B, Lipinski J, Altesman R. Lecitina în tratamentul maniei: studii dublu-orb, controlate cu placebo. Am J Psihiatrie. 1982;139:1162-1164.

Jope R, Tolbert L, Wright S, et al. Anomalii biochimice RBC la pacienții maniacali fără medicamente și tratați cu litiu. Am J Psihiatrie. 1985;142: 356-358.

Jenden D, Jope R, Fraser S. Un mecanism pentru acumularea de colină în eritrocite în timpul tratamentului cu litiu. Comuna Psihofarmacol. 1980;4:339-344.

Stoll A, Severus WE, Freeman MP, et al. Acizi grași Omega-3 în tulburarea bipolară: un studiu preliminar dublu-orb, controlat cu placebo. Arch Gen Psihiatrie. 1999;56:407-412.

McNamara RK, Jandacek R, Rider T și colab. Deficiențe în acid docosahexaenoic și creșteri asociate ale metabolismului acidului arahidonic și a acizilor grași saturați în cortexul orbitofrontal postmortem al pacienților cu tulburare bipolară. Psihiatrie Res. 30 septembrie 2008;160(3):285-299.

Naylor G, Smith A, Bryce-Smith D, și colab. Nivelurile tisulare de vanadiu în psihoza maniaco-depresivă. Psychol Med. 1984;14:767-772.

Naylor G. Vanadiul și psihoza maniaco-depresivă. Nutr Health. 1984;3:79-85.

Naylor G. Vanadiul și tulburările afective. Biol Psihiatrie. 1983;18:103-112.

Myron D, Givand S, Nielsen F. Conținutul de vanadiu al alimentelor selectate, determinat prin spectroscopie de absorbție atomică fără flacără. J Agric Food Chim. 1977;25: 297-300.

Nadiger H, Rao S, Sadasivudu B. Efectul administrării simultane a vitaminei E și piridoxinei asupra activității Na+ K+ ATPazei membranei eritrocitare. Int J Vitam Nutr Res. 1984;54:307-311.

Lewy A, Wehr T, Goodwin F și colab. Pacienții maniaco-depresivi pot fi suprasensibili la lumină. Lancet. 1981;1:383-384.

Tamminga C, Smith R, Chang S și colab. Depresie asociată cu colina orală. Lancet. 1976;2:905.

Yu HS, Reiter RJ, eds. Melatonina: biosinteză, efecte fiziologice și aplicații clinice. Boca Raton, FL: CRC Press; 1993.

Miles A, Philbrick DR. Melatonina și psihiatrie. Biol Psihiatrie. 1988;23: 405-425.

Rosenthal N, Sack D, Carpenter C și colab. Efectele antidepresive ale luminii în tulburările afective sezoniere. Am J Psihiatrie. 1985;142:163-170.

Rosenthal N, Sack D, Gillin J și colab. Tulburare afectivă sezonieră: o descriere a sindromului și constatări preliminare cu terapia cu lumină. Arch Gen Psihiatrie. 1984;41:72-80.

Leppamaki SJ, Partonen TT, Hurme J, et al. Studiu randomizat privind eficacitatea expunerii la lumină puternică și a exercițiilor aerobe asupra simptomelor depresive și a lipidelor serice. J Clin Psihiatrie. 2002;63:316-321.

Martiny K, Simonsen C, Lunde M, et al. Scăderea nivelului de TSH la pacienții cu tulburare afectivă sezonieră (TAS) care răspund la o săptămână de terapie cu lumină puternică. J Afect Disord. 2004;79: 253-257.

Lam RW, Levitan RD, Tam EM, et al. Augmentarea cu L-triptofan a terapiei cu lumină la pacienții cu tulburare afectivă sezonieră. Can J Psihiatrie. 1997;42:303-306.

Neumeister A, Praschak-Rieder N, Hesselmann B, et al. Depleția rapidă a triptofanului la pacienții depresivi fără medicamente cu tulburare afectivă sezonieră. Am J Psihiatrie. 1997;154:1153-1155.

Kripke D, Risch S, Janowsky D. Lumina albă strălucitoare atenuează depresia. Psihiatrie Res. 1983;10:105-112.

CAPITOLUL 143

Dependența de alcool

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Dependența de alcool manifestată la retragerea alcoolului: tremor, convulsii, halucinații, delir

Abundențe de alcool, îndoiți (48 sau mai multe ore de băut asociate cu neîndeplinirea obligațiilor obișnuite) sau întreruperi

Dovezi ale bolilor induse de alcool: ciroză, gastrită, pancreatită, miopatie, polineuropatie, degenerare cerebeloasă

Semne fizice ale consumului excesiv de alcool: miros de alcool pe respirație, fața înroșită, tremor, echimoze

Semne psihologice/sociale ale consumului excesiv de alcool: depresie, pierderea prietenilor, arestarea pentru conducere în stare de ebrietate, băutură pe furiș, băutură înainte de micul dejun, accidente frecvente, absențe inexplicabile de la locul de muncă

p CONSIDERAȚII GENERALE

Dependența de alcool, tulburarea de consum de alcool sau, așa cum era cunoscut anterior, alcoolismul, este o tulburare de dependență invalidantă caracterizată prin consumul de alcool care depășește limitele culturale acceptabile sau dăunează sănătății sau relațiilor sociale. Estimările sunt că prevalența dependenței de alcool de-a lungul vieții și de 12 luni în Statele Unite este de 12,5% și, respectiv, 3,8%.1 Dependența de alcool este semnificativ mai răspândită în rândul bărbaților, albilor, nativilor americani, adulților mai tineri și necăsătoriți și celor cu venituri mai mici. Dependența de alcool afectează peste 18 milioane de americani, făcând-o una dintre cele mai grave probleme de sănătate cu care se confruntă medicii în prezent.1 Numărul total de americani afectați, fie direct, fie indirect, este mult mai mare atunci când se ia în considerare perturbarea vieții de familie, accidentele auto, criminalitatea, scăderea productivității și bolile mentale și fizice. Cu peste 100.000 de decese anual atribuite abuzului de alcool, problemele legate de alcool sunt o cauză a mortalității considerabile.2 După cum se indică în Caseta 143-1, consecințele asupra sănătății, sociale și economice ale dependenței de alcool sunt alarmante.

Medicii ar trebui să ia în considerare dependența de alcool atunci când informațiile furnizate de pacient și analiza proprie a medicului par să indice un factor lipsă. Adesea, dependența de alcool este o boală „ascunsă”. Consecințele naturale ale comportamentului alcoolicului pot fi deghizate de familia și prietenii simpatici. Acest lucru îi permite alcoolicului să vizeze alți factori ca „problemă reală” fără a-și identifica comportamentul de consum de alcool. Tabelul 143-1 oferă un chestionar de screening al dependenței de alcool.

Etiologia dependenței de alcool rămâne obscură. Reprezintă o afecțiune multifactorială care implică factori genetici, fiziologici, psihologici și sociali, fiecare dintre care pare a fi important. Consumul serios de alcool începe adesea la persoanele mai tinere; aproximativ 35% dintre alcoolici dezvoltă primele simptome între 15 și 19 ani și mai mult de 80% dezvoltă primele simptome înainte de vârsta de 30.3

Deși dependența de alcool este cea mai frecventă la bărbați, incidența a crescut la femei. Deși cifrele au fost încă o dată disparate, raportul dintre femei și bărbați pentru dependența de alcool a scăzut la 1:2,1,2 Femeile par, în general, să dezvolte boli la un nivel mai scăzut de aport decât bărbații. Acest lucru se poate datora parțial volumului mai mic de distribuție al alcoolului la femei și poate fi, de asemenea, legat de creșterea permeabilității intestinale la endotoxine.4

CASETA 143-1 Consecințele dependenței de alcool

Mortalitate crescută

Scăderea speranței de viață cu 10 până la 12 ani

Dubla rata de mortalitate obisnuita la barbati, tripla la femei

Rata de sinucideri de șase ori mai mare

Factorul major în cele patru cauze principale de deces la bărbații cu vârste cuprinse între 25 și 44 de ani: accidente, omucideri, sinucideri, ciroză

Taxa economica (anual)

Producție pierdută: 14,9 miliarde de dolari

Costuri de îngrijire a sănătății: 8,3 miliarde de dolari

Pierderi cauzate de accidente și incendii: 5 miliarde de dolari

Costul crimelor violente: 1,5 miliarde de dolari

Costuri totale (îngrijire a sănătății, accidente, violență, productivitate pierdută): 136 miliarde USD

Efecte asupra sănătății

Deteriorarea metabolică a fiecărei celule

Intoxicaţie

Sindroame de abstinență și sevraj

Boli de nutriție

Degenerescenta cerebeloasa

Atrofie cerebrală

Tulburări psihice

Esofagită, gastrită, ulcer

Creșterea cancerelor de gură, faringe, laringe și esofag

Pancreatită

Degenerescenta grasa si ciroza hepatica

Aritmii

Degenerarea miocardică

Hipertensiune arterială

angina pectorală

Hipoglicemie

Scăderea sintezei proteinelor

Creșterea trigliceridelor serice și hepatice

Scăderea testosteronului seric

Miopatie

neuropatie

Osteoporoza

Rozacee, vene de păianjen

Tulburări de coagulare

Efecte asupra fătului

Întârzierea creșterii

Retardare mintală

Sindromul alcoolic fetal

Teratogenitate

Modificat din Hyman SE, Cassem NH. Alcoolism. În Dale DC, Federman DD, eds. Medicina științifică americană. New York: Scientific American 1997;III:1-12, 13.

Cercetările indică faptul că factorii genetici pot fi deosebit de importanți.5 Găsirea unui marker genetic pentru dependența de alcool ar putea duce la diagnosticarea bolii în stadiul inițial și cel mai reversibil. Unele studii caz-control sugerează că polimorfismele genice care nu sunt bazate pe gen care codifică citokine și alți modulatori imuni pot juca un rol în predispoziția la alcoolism. Tiparele genelor asociate cu riscul arată că mecanismele mediate de anticorpi pot juca un rol în patogeneza bolii.4 Baza genetică a dependenței de alcool a fost susținută și de următoarele:

• Studii genealogice care arată că dependența de alcool este o condiție familială

TABEL 143-1 Testul scurt de screening al dependenței de alcool din Michigan

sau conduc dupa baut?

Dependența de alcool este indicată de un scor peste 5.

Modificat din Hyman SE, Cassem NH. Alcoolism. În Dale DC, Federman DD, eds. Medicina științifică americană. New York: Scientific American, 1997: III, 1-12, 13

Studii ale copiilor adoptați ai părinților alcoolici crescuți de părinți adoptivi care demonstrează un risc mai mare de dependență de alcool

Studii pe gemeni care arată diferențe între gemeni identici și neidentici

Asociere cu markeri genetici: vedere color, ABH nonsecretor, HLA-B13 și monoaminoxidază trombocitară (MAO) scăzută

Studii biochimice care arată importanța polimorfismului alcool-dehidrogenazei în susceptibilitatea rasială la dependența de alcool5

O serie de studii au arătat că incidența dependenței de alcool este de patru până la cinci ori mai frecventă la copiii biologici ai părinților alcoolici decât cei ai părinților nealcoolici.5 Deși ar fi utilă în cele din urmă, cunoașterea istoricului familial sugerează că evidența clară a unui marker biologic poate să nu fie necesară pentru implementarea unui program de prevenire primară relativ inofensiv.

P INTOXICAREA ȘI RETRAGEREA

Semnele intoxicației alcoolice sunt tipice pentru un deprimant al sistemului nervos central: somnolență, erori de comandă, dezinhibire, disartrie, ataxie și nistagmus. Cincisprezece mililitri de alcool pur (echivalentul a 1 oz de whisky, 4 oz de vin sau 10 oz de bere) ridică nivelul de alcool în sânge cu 25 mg/dL la o persoană de 70 kg. Tabelul 143-2 arată efectele diferitelor niveluri de alcool în sânge.

Simptomele de sevraj apar de obicei la 1 până la 3 zile după ultima băutură. Acestea variază de obicei de la anxietate și tremur până la confuzie mentală, tremor, hiperactivitate senzorială, halucinații vizuale, hiperactivitate autonomă, diaforeză, deshidratare, tulburări electrolitice, convulsii și anomalii cardiovasculare.

TABELUL 143-2 Efectele diferitelor niveluri de alcool în sânge

P EFECTELE METABOLICE ALE ALCOOLULUI

SI DEPENDENTA DE ALCOOL

Metabolismul etanolului

Procesele metabolice primare care reglează rata de catabolism al alcoolului la indivizii normali sunt6:

Viteza de absorbție a etanolului

Concentrația și activitatea alcool-dehidrogenazei hepatice

(ADH) și aldehid dehidrogenază (ALDH)

Raportul redus de nicotinamidă adenin dinucleotidă (NADH)/nicotinamidă adenin dinucleotidă (NAD)+ în mitocondriile hepatice

Este în general acceptat că disponibilitatea și regenerarea NAD+ sunt factorii dominanti limitatori ai oxidării etanolului.7 Etanolul este transformat în acetaldehidă de către ADH, cu NAD+ ca cofactor necesar.

Produsul aldehidic al metabolismului etanolului este considerat responsabil atât pentru multe dintre efectele nocive ale consumului de alcool, cât și pentru procesul de dependență în sine. La alcoolici și rudele lor, după consumul de alcool, s-au găsit niveluri mai mari decât normalul de aldehidă din sânge.7 Acest lucru sugerează fie o activitate crescută a ADH, fie o activitate scăzută a ALDH la persoanele susceptibile de dependență de alcool. Acetaldehida este transformată de ALDH în acetat, cu puțină intrare în ciclul Krebs; majoritatea este transformată în acizi grași cu lanț lung.6

Ficat gras

Toți alcoolicii activi prezintă infiltrare grasă a ficatului, cu severitatea aproximativ proporțională cu durata și gradul excesului de alcool. Chiar și dozele moderate de etanol pot produce atât infiltrate hepatice grase acute, cât și cronice. Patogenia se datorează următoarelor6,8:

Creșterea sintezei endogene de acizi grași

Scăderea utilizării trigliceridelor

Excreție afectată de lipoproteine

Deteriorarea directă a reticulului endoplasmatic de către radicalii liberi produși de metabolismul etanolului

Dieta bogată în grăsimi a alcoolicului (cum este tipic pentru dieta americană medie)

Leptina este un hormon peptidic implicat în reglarea apetitului și a metabolismului energetic. Cel mai probabil este direct legată de patologia ficatului la alcoolici. Se știe că nivelurile ridicate de leptină contribuie la patologia ficatului, inclusiv ratele crescute de fibroză, un factor cunoscut în steatoza hepatică.9 Cercetările au demonstrat niveluri crescute de leptine în circulație într-o manieră dependentă de doză în dependența cronică de alcool, indiferent de starea nutrițională.10

Hipoglicemie

Alcoolul induce hipoglicemie reactivă. Scăderea rezultată a zahărului din sânge produce o poftă de mâncare, în special de alimente care cresc rapid glicemia (adică zahăr și alcool). Consumul crescut de zahăr agravează hipoglicemia reactivă, în special în prezența alcoolului, din cauza afectarii gluconeogenezei indusă de alcool.6 Hipoglicemia agravează problemele mentale și emoționale ale alcoolicului și ale alcoolicului sevraj, cu simptome precum următoarele:

Transpirație

Tremor

tahicardie

Anxietate

Foame

Amețeală

Durere de cap

Tulburări vizuale

Scăderea acuității mentale

Confuzie

Depresie

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Nutriţie

Deși multe dintre problemele nutriționale ale alcoolicilor se leagă direct de efectele alcoolului, un factor major care contribuie este că alcoolicii tind să nu mănânce, înlocuind alcoolul cu mâncarea. Ca urmare, alcoolicul trebuie să se confrunte nu numai cu deficiențe nutriționale cauzate de consumul excesiv de alcool, ci și cu adevărate deficiențe nutriționale datorate aportului inadecvat.

Zinc

Unul dintre nutrienții cheie implicați în manipularea metabolică a alcoolului este zincul, deoarece atât ADH, cât și ALDH sunt enzime dependente de zinc, acestea din urmă fiind mai sensibile la deficiență.11 Atât consumul acut cât și cronic de alcool duc la deficiență de zinc.11,12 Mai mulți factori contribuie la dezvoltarea deficienței de zinc la alcoolici:

Scăderea aportului alimentar

Scăderea absorbției ileale (probabil din cauza interferenței cu ligand de legare a zincului, acid picolinic și leziuni nespecifice ale mucoasei)

Hiperzincuria

La analiza părului, s-au observat atât valori mai mari ale zincului, cât și ale cuprului într-un studiu efectuat pe 43 de bărbați alcoolici, comparativ cu niciun nivel mai mare la 39 de nealcoolici. Aceste date pot indica metabolismul anormal și pierderea acestor minerale la alcoolic. Nivelurile scăzute de zinc seric sunt asociate cu metabolismul afectat al alcoolului, o predispoziție la ciroză, funcția testiculară afectată și alte complicații ale abuzului de alcool.11,14 Suplimentarea cu zinc, în special atunci când este combinată cu acid ascorbic, crește foarte mult detoxifierea alcoolului și supraviețuirea la șobolani.15

Vitamina A

Deficitul de vitamina A este, de asemenea, obișnuit la alcoolici și pare să funcționeze sinergic cu deficiența de zinc pentru a produce complicațiile majore ale dependenței de alcool.8,14 Mecanismul a fost emis după cum urmează: absorbția intestinală redusă a zincului și a vitaminei A în combinație cu funcția hepatică afectată (extracția redusă a zincului, mobilizarea proteinei [RBB]) duce la reducerea nivelului de legare a vitaminei A [RB] în sânge; zinc, vitamina A, RBP și proteine de transport, precum și o trecere la liganzi nonproteici. Acestea fac ca tesuturile sa aiba concentratii reduse de zinc si vitamina A, activitati anormale ale enzimelor si sinteza glicoproteinei, precum si metabolismul ADN/ARN afectat si fac ca rinichii sa piarda din ce in ce mai mult zinc. Aceste anomalii metabolice duc apoi la tulburările comune ale dependenței de alcool14:

Orbirea nocturnă

Tulburări ale pielii

Ciroza hepatică

Reducerea vindecării pielii

Scăderea funcției testiculare

Funcția imunitară afectată

Suplimentarea cu vitamina A inhibă consumul de alcool la femelele de șobolan, un efect inhibat de administrarea de testosteron.16 Alte cercetări pe șobolani susțin în continuare importanța sistemului endocrin în preferința pentru alcool. Șobolanii ovariectomizați și suprarenalectomizați arată o preferință scăzută pentru alcool, în timp ce injecțiile cu corticosteron cresc preferința pentru alcool.17

Suplimentarea cu vitamina A la alcoolic a corectat deficiența de vitamina A, așa cum s-a observat prin îmbunătățirea orbirii nocturne și a funcției sexuale.8 În ciuda importanței și beneficiilor vitaminei A pentru alcoolic, trebuie acordată mare atenție în recomandarea suplimentelor cu vitamina A. Cantitățile excesive de vitamina A sunt contraindicate din cauza faptului că un ficat deteriorat de consumul excesiv de alcool își pierde semnificativ capacitatea de a stoca vitamina A. Ca urmare, alcoolicul prezintă un risc mare de a dezvolta toxicitate cu vitamina A atunci când este suplimentat la doze de peste 5000 UI pe zi.

Antioxidanți

Consumul de etanol crește peroxidarea lipidelor la oameni, ducând la creșterea nivelului de lipoperoxid atât în ficat, cât și în ser. Problemele sunt agravate și de faptul că alcoolicii au de obicei deficit de nutrienți antioxidanți cheie, în special vitamina E, seleniu și vitamina C.18,19 Există o corelație semnificativă între nivelurile de peroxid lipidic seric, activitatea transaminazei oxaloacetice glutamice (SGOT) serice și necroza celulelor hepatice. previne infiltrarea grasă a ficatului.21 Antioxidanții eficienți includ vitaminele C și E, zinc, seleniu și cisteină.

Carnitina

Deși utilizarea agenților lipotropi pare justificată în tratarea bolii hepatice grase alcoolice, mulți agenți lipotropi utilizați în mod obișnuit (de exemplu, colină, niacină, cisteină) par să aibă o valoare mică.22,23 Un agent lipotrop, carnitina, inhibă semnificativ boala hepatică grasă indusă de alcool. S-a sugerat că consumul cronic de etanol are ca rezultat o deficiență funcțională a carnitinei.24-26 Deoarece carnitina facilitează în mod normal transportul și oxidarea acizilor grași în mitocondrii, un nivel ridicat de carnitină hepatică poate fi necesar pentru a face față încărcăturii crescute de acizi grași produsă de consumul de alcool. Carnitina suplimentară reduce trigliceridele serice și nivelurile de SGOT, ridicând, de asemenea, colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate.24

Aminoacizi

Modelele de cromatografie a aminoacizilor sunt aberante la alcoolici; restaurarea la niveluri normale ajută foarte mult pacientul alcoolic.27'30 Deoarece ficatul este locul principal al metabolismului aminoacizilor, nu este surprinzător faptul că alcoolicii dezvoltă modele

anormale de aminoacizi. Normalizarea aminoacizilor plasmatici este indicata in special la pacientii care prezinta semne sau simptome de ciroza hepatica sau depresie. Aminoacizii cu catenă ramificată — valină, izoleucină și leucină — inhibă encefalopatia hepatică și catabolismul proteic crescut, care sunt sechele comune ale cirozei.30 Metionina, un lipotrop cunoscut, trebuie activată la S-adenosilmetionină. Cu toate acestea, în bolile hepatice severe, activitatea enzimei corespunzătoare este deprimată. În acest caz, suplimentarea cu metionină nu este la fel de utilă. S-adenosilmetionina ar fi indicată pentru ameliorarea deficiențelor asociate și a patologiei care rezultă.31 Dereglarea profilurilor neurotransmițătorilor, în special datorită nivelurilor plasmatice scăzute de triptofan, observate în mod obișnuit la alcoolicii care se retrag, va avea ca rezultat dacă aceste profiluri nu sunt normalizate, ducând la depresie, encefalopatie și comă.27,29.

Profilurile de aminoacizi anormale sunt agravate de dieta cu conținut scăzut de proteine utilizată ca terapie standard pentru ciroză, dar acest lucru poate fi evitat prin utilizarea de aminoacizi liberi fără riscul de encefalopatie hepatică.

Deși există unele anomalii caracteristice ale aminoacizilor la alcoolici, este indicată o abordare individuală din cauza diferențelor de stare nutrițională, biochimie și cantitatea de leziuni hepatice. Corectarea dezechilibrelor necesită probabil cromatografia cu aminoacizi pentru cele mai bune rezultate.

Vitamina C

Într-un studiu, a fost găsită o deficiență de acid ascorbic la 91% dintre pacienții cu boli legate de alcool.32 Suplimentarea acidului ascorbic a ajutat la ameliorarea efectelor toxicității acute și cronice ale etanolului în studiile experimentale care au implicat oameni și cobai, două specii incapabile să-și sintetizeze propriile lor acid ascorbic. nivelurile (un indice bun al statusului actual al acidului ascorbic din organism), rata clearance-ului etanolului din sânge și activitatea ADH hepatică.

Seleniu

Seleniul plasmatic este în mod clar mai scăzut la pacienții alcoolici. Nivelurile serice de seleniu, eritrocite și din sângele întreg sunt, de asemenea, scăzute la pacienții cu dependență de alcool.19 Statutul scăzut de seleniu încurajează starea de spirit depresivă, în timp ce alimentația bogată sau seleniul suplimentar s-a dovedit că îmbunătățește starea de spirit. împreună, există un risc crescut de sinucidere.35

Având în vedere tendința pentru un statut scăzut de seleniu la pacienții alcoolici și relația dintre nivelurile de seleniu și tulburările de dispoziție, suplimentarea cu seleniu este justificată în încercarea de a ameliora profilul psihologic și fizic comorbid nefavorabil al pacienților cu abuz sau dependență de alcool.

Vitaminele B

Alcoolicii au, în mod clasic, deficit în majoritatea vitaminelor B.1,8,32 Aceste deficiențe rezultă din diferite mecanisme:

Aport alimentar redus

Dezactivarea formei active

Conversie afectată la forma activă cu etanol sau acetaldehidă

Absorbție afectată

Capacitate de stocare redusă

Alcoolul diminuează absorbția tiaminei în intestin și reduce stocarea hepatică a tiaminei. De asemenea, scade fosforilarea tiaminei, ducând la o reducere a formei active de tiamină, care poate contribui, de asemenea, la dezvoltarea deficienței de tiamină.36 Deficitul de tiamină este atât cel mai frecvent (55% într-un studiu32) cât și cel mai grav dintre deficiențele de vitamina B, deoarece o deficiență și deficiența de tiamină cauzează sindromul de Wernicke-K. În plus, dovezile indică faptul că o deficiență de tiamină are ca rezultat un consum mai mare de alcool, sugerând că deficiența de tiamină este un factor predispozant pentru dependența de alcool.37 Trebuie remarcat că, odată prezent, sindromul Wernicke-Korsakoff este refractar la dozele orale de tiamină; prin urmare, este necesară înlocuirea rapidă a nivelurilor epuizate de tiamină cerebrală prin terapie parenterală repetată.38

O deficiență funcțională de piridoxină este, de asemenea, frecventă la alcoolici, datorită nu atât aportului inadecvat, cât și conversiei afectate la forma sa activă, piridoxal-5-fosfat, și degradarea sporită.39 Pe lângă inhibarea conversiei la forme mai active, alcoolul scade, de asemenea, absorbția și utilizarea de către ficat și crește excreția urinară a multor vitamine a acidului B, în special40.

Magneziu

Deficitul de magneziu este frecvent la alcoolici. De fapt, hipomagnezemia este prezentă la 60% dintre alcoolici și este strâns legată de delirium tremens.41 Se crede că este motivul major al bolii cardiovasculare crescute observată la alcoolici.42 Această deficiență se datorează în primul rând unui aport redus de magneziu cuplat cu hiperexcreția renală indusă de alcool de magneziu, care continuă, în ciuda nivelului scăzut de magneziu, în timpul retragerii de magneziu1, în ciuda nivelului seric scăzut. Cardiomiopatia alcoolică, adesea asociată cu deficiența de tiamină, se poate datora, în schimb, unui deficit de magneziu.

Acizi grași esențiali

S-a dovedit că etanolul interferează cu metabolismul acizilor grași esențiali (EFA) și poate produce simptome de deficiență de EFA dacă este consumat în exces.43 Un studiu de 5 ani al maimuțelor rhesus consumatoare de alcool a legat o dietă marginală de AFE de ambliopia alcoolică, o neuropatie rară caracterizată prin vedere încețoșată, diminuarea funcției vizuale

și reducerea acuității brațelor44. a arătat că compoziția de acid acil gras docosahexaenoic (DHA) a specimenelor de creier a scăzut semnificativ în comparație cu martorii. În retinele animalelor consumatoare de alcool la 5 ani, a existat o scădere similară a DHA. Poate fi util să susțină funcția neurologică prin administrarea de EFA pentru a preveni aceste sechele oftalmologice.

Glutamina

Suplimentarea cu glutamină (1 g/zi) s-a dovedit că reduce consumul voluntar de alcool în studiile necontrolate pe oameni și studiile experimentale pe animale.45-47 Deși această cercetare a avut loc cu mai bine de 50 de ani în urmă, nu a existat niciodată o continuare a acestor studii preliminare. Eșecul de a urmări această linie de cercetare este regretabil, deoarece rezultatele au fost promițătoare și au arătat că suplimentul este sigur și relativ ieftin.

Aspecte psihosociale

Măsurile psihologice și sociale sunt critice în tratamentul pacientului alcoolic. Este important ca medicul să mențină o atitudine fără judecată, dar nu pasivă față de pacient. Dependența de alcool ar trebui privită ca o boală cronică, progresivă, care provoacă dependență și potențial fatală, deși multe aspecte ale comportamentului alcoolicului pot face dificilă menținerea acestei obiectivități.1

Sprijinul social atât pentru pacient, cât și pentru familie este important, iar succesul pare adesea proporțional cu implicarea Alcoolicilor Anonimi (AA), a consilierilor și a altor agenții sociale. Deoarece majoritatea medicilor nu au avut pregătire sau experiență adecvată în gestionarea aspectelor psihosociale ale acestei probleme, este important să se stabilească o relație de lucru strânsă cu un consilier cu experiență și AA. Al-Anon și Ala-Teen sunt resurse utile pentru membrii familiei.

Inițierea cu succes a tratamentului necesită următoarele:

Pacientul este de acord că are o problemă cu alcoolul

Educarea pacientului și a familiei cu privire la efectele fizice și psihosociale ale dependenței de alcool

Implicarea imediată a pacientului într-un program de tratament

Programele de succes (cum ar fi AA) includ, de obicei, controlul strict al consumului de alcool și înlocuirea dependenței de alcool cu o altă dependență nechimică, consumatoare de timp și susținută puternic de familie, prieteni și colegi. Deși abstinența strictă poate să nu fie absolut necesară, în acest moment pare cea mai sigură și eficientă alegere.1

Depresie

Depresia este comună printre alcoolici și se știe că duce la o rată ridicată a sinuciderilor. Mulți alcoolici sunt mai întâi depresivi și mai târziu devin alcoolici (depresivi primari), în timp ce alții devin mai întâi alcoolici și mai târziu dezvoltă o afecțiune depresivă în contextul dependenței lor de alcool (depresivi secundari). Alterările în metabolismul serotoninei și disponibilitatea precursorului său, triptofanul, au fost implicate în unele forme de depresie, în timp ce alte forme au fost legate de modificări în metabolismul catecolaminelor și disponibilitatea tirozinei.

Alcoolicii au niveluri sever epuizate de triptofan, ceea ce poate explica atât depresia, cât și tulburările de somn frecvente în dependența de alcool, deoarece nivelurile de serotonine din creier depind de nivelurile circulante de triptofan.48 Etanolul afectează transportul triptofanului în creier. Enzima triptofan pirolaza, considerată a fi limitatoare de viteză în catabolismul triptofanului, este mai activă la șobolani în timpul sevrajului de alcool.28 Într-un studiu, 5 din 6 alcoolici cronici nu au avut triptofan plasmatic detectabil la sevraj.27 Nivelurile de triptofan au revenit la normal după 6 zile de tratament și abstinență.

Un alt factor care influențează absorbția triptofanului în creier este competiția dintre aminoacizii - tirozină, fenilalanina, valină, leucină, izoleucină și metionină - care au același transport; multe dintre acestea sunt crescute la alcoolicii malnutriți.27,28 Alcoolicii au proporții semnificativ scăzute ale triptofanului față de acești aminoacizi în comparație cu martorii obișnuiți, alcoolicii depresivi având cele mai scăzute rapoarte.28

Principalii aminoacizi, ale căror niveluri ridicate ajută la scăderea acestui raport, sunt precursorii catecolaminei, tirozina și fenilalanina. Nivelurile crescute de catecolamine în plasmă sunt frecvente la alcoolici și pot contribui la depresie.49 O descoperire interesantă este că taurina este, de asemenea, scăzută la alcoolicii depresivi, cele mai scăzute niveluri fiind raportate la alcoolicii psihotici.27

Factori diverși

Flora intestinală

Microflora intestinală este grav deranjată la alcoolici.50 Colonizarea intestinului subțire de către bacteriile producătoare de endotoxine poate duce la malabsorbția grăsimilor, carbohidraților, proteinelor, acidului folic și vitaminei B]2. Aceasta este probabil cauza anomaliilor intestinului subțire întâlnite frecvent la alcoolici. Ingestia de alcool crește, de asemenea, permeabilitatea intestinală la endotoxine și macromolecule, permițând efecte toxice și antigenice crescute.51 Reacțiile alergice care rezultă și depunerea complexelor imune contribuie probabil la numeroasele complicații ale dependenței de alcool și, având în vedere tendința de dependență a alergiilor alimentare, pot contribui și la pofta de alcool.

Exercita

S-a demonstrat că implicarea pacientului alcoolic într-un program de fitness gradat, adaptat individual, îmbunătățește probabilitatea menținerii abstinenței.52 Cercetările au arătat că exercițiile fizice regulate sunt eficiente în atenuarea anxietății și depresiei și le permite

persoanelor să răspundă mai bine la stres. Îmbunătățirea fitnessului poate permite răspunsuri mai eficiente la supărarea emoțională, reducând astfel probabilitatea pacientului de a recurge la alcool atunci când este implicat într-un conflict.

Kudzu (Pueraria Lobata)

Kudzu este una dintre cele mai timpurii plante medicinale folosite în medicina tradițională chineză. Are multe acțiuni farmacologice profunde, inclusiv activitate antidipsotropă (anti-abuzul de alcool).53,54 Două dintre izoflavonele sale, daidzină și daidzeina, reprezintă acest efect. Se pare că acţionează prin inhibarea aldehiddehidrogenazei 2 (ALDH-2).54 O deficienţă a acestei enzime reduce riscul dependenţei de alcool. Scăderea consumului de alcool din cauza inhibării ALDH-2 este atribuită proprietăților aversive ale acetaldehidei acumulate în timpul consumului de alcool. Cu toate acestea, daidzinul poate reduce consumul de alcool la unele rozătoare fără a crește neapărat acetaldehida.

În studiile pe oameni, rezultatele au fost amestecate. Într-un studiu, tratamentul cu kudzu a dus la o reducere semnificativă a numărului de beri consumate, care a fost paralelă cu o creștere a numărului de înghițituri și a timpului de consum al fiecărei bere și o scădere a volumului fiecărei înghițituri55. fie că kudzu reduce consumul de alcool fără a afecta semnificativ poftele.

Ciulin de lapte (Silybum Marianum)

Complexul de flavonoizi din ciulinul de lapte (silimarina) pare a fi util pentru alcoolici, mai ales în prezența unei afectări hepatice considerabile sau a cirozei. Silimarina s-a dovedit a fi eficientă în tratamentul întregului spectru al bolilor hepatice legate de alcool, de la ciroza relativ uşoară până la ciroza gravă. Poate cel mai semnificativ beneficiu este extinderea duratei de viață a acestor pacienţi. Într-un studiu, 87 de cirotici (46 cu ciroză alcoolică) au primit silimarină, în timp ce 83 de cirotici (45 cu ciroză alcoolică) au primit un placebo.57 Perioada medie de observație a fost de 41 de luni. În lotul de tratament, s-au înregistrat 24 de decese, dintre care 18 au fost legate de boli hepatice; printre martori, au existat 37 de decese, dintre care 31 legate de boli hepatice. Rata de supraviețuire la 4 ani a fost de 58% în grupul de tratament, comparativ cu 39% în grupul de control.

Silimarina poate, de asemenea, îmbunătăți funcția imună la pacienții cu ciroză.58 Dacă acest efect este implicat în acțiunea hepatoprotectoare sau un rezultat al îmbunătățirii funcției hepatice, nu a fost încă stabilit.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Dependența de alcool este dificil de tratat. Deși s-au încercat multe regimuri terapeutice, a existat puțin succes documentat pe termen lung, cu excepția celui al AA (şi chiar și succesul general al acestui program este foarte controversat). Abordarea prezentată aici este unică prin faptul că am încercat să dezvoltăm un program integrat, pentru întreaga persoană, orientat pe scenă.

Tratamentul pacientului alcoolic trebuie optimizat pentru cele patru etape ale dependenței de alcool: consum activ de alcool, sevraj, recuperare și recuperat. Etapa de recuperare este definită aici ca perioada dintre retragerea și restabilirea completă a funcției metabolice normale. Toți alcoolicii, indiferent de stadiu, beneficiază cel mai mult prin utilizarea simultană de consiliere, stil de viață și terapii de echilibrare a metabolismului. Iată în continuare terapiile recomandate în contextul obișnuit, cu recomandări suplimentare pentru fiecare etapă. De asemenea, este necesară o evaluare completă a diagnosticului din cauza riscului ridicat ca pacientul alcoolic să dezvolte o mare varietate de boli clinice și subclinice.

Recomandări pentru toate cele patru etape

Dieta

Stabilizarea nivelului de zahăr din sânge este esențială pentru succesul tratamentului. Deși o dietă hipoglicemică strictă poate să nu fie justificată, majoritatea recomandărilor dietetice trebuie respectate. Acestea includ eliminarea tuturor zaharurilor simple (alimente cu adaos de zaharoză, fructoză sau glucoză; suc de fructe; fructe uscate; și fructe cu conținut scăzut de fibre, cum ar fi strugurii și citricele); limitarea carbohidraților procesați (de exemplu, făină albă, cartofi instant, orez alb); și o creștere a carbohidraților complecși (de exemplu, cereale integrale, legume, fasole).

Suplimente

Vitamina A: 5000 UI pe zi

Complex de vitamine B: de 20 de ori doza zilnică recomandată

Vitamina C: 1 g de două ori pe zi

Vitamina E: 400 UI pe zi (d-a-tocoferol)

Magneziu: 250 mg de două ori pe zi

Seleniu: 200 mg pe zi

Zinc: 30 mg pe zi (picolinat)

Carnitină: 500 mg de două ori pe zi (l-carnitină)

Glutamina: 1 g pe zi

Lactobacillus acidophilus: 1 linguriță pe zi

Exercita

Ar trebui stabilit un program gradat, folosind răspunsul ritmului cardiac pentru a determina intensitatea. Pacientul trebuie să facă exerciții de cinci până la șapte ori pe săptămână timp

de 20 până la 30 de minute, la o intensitate suficientă pentru a crește ritmul cardiac la 60% până la 80% din maximul pentru grupa de vârstă.

Consiliere

Medicul care se ocupă de alcoolism ar trebui să aibă o relație bună de lucru cu AA și un consilier experimentat, care are o experiență deosebită în lucrul cu alcoolicii.

Urmează recomandări suplimentare pentru cele patru etape.

Recomandări specifice pentru fiecare etapă

Etapa I: Consumul activ de alcool

Medicul ar trebui să lucreze cu familia, colegii, contactele sociale și oricine altcineva este implicat cu pacientul pentru a-i determina recunoașterea unei probleme legate de alcool și dorința de a intra într-un program de tratament.

Suplimentele suplimentare includ următoarele:

Piridoxal-5-fosfat: 20 mg pe zi

Riboflavină: 100 mg pe zi

Vitamina A: 5000 UI pe zi

Zinc: 30 mg pe zi

Etapa II: Retragere

Severitatea simptomatologiei variază mult, deși este de obicei proporțională cu gradul de dependență fiziologică și durata bolii. Cazurile mai ușoare încep de obicei în câteva ore după încetarea consumului de alcool și se rezolvă de obicei în 48 de ore. Cazurile mai severe apar de obicei numai la pacienții cu vârsta peste 30 de ani și se dezvoltă de obicei după aproximativ 48 de ore de abstinență. Acești pacienți ar trebui internați într-o unitate de spitalizare. Este posibil ca unele instituții să nu permită utilizarea suplimentelor; acest lucru ar trebui verificat înainte ca pacientul să fie internat.

Suplimentele suplimentare includ următoarele:

Triptofan: 3 g pe zi

Riboflavină: 100 mg pe zi

Înlocuirea electroliților după caz

Ulei de semințe de in: 1 lingură de trei ori pe zi

Etapa III: Recuperarea lui A

Ar trebui înființată, dacă este posibil, o rețea puternică de familie îngrijitoare, prieteni și colegi, pentru a sprijini în mod regulat pacientul, care ar face bine să se implice și să fie ocupat cu activități intense, orientate spre oameni. De asemenea, este vital pentru pacient să recunoască faptul că alcoolul nu este un răspuns la stresul vieții; el sau ea ar trebui ajutat să dezvolte modalități mai eficiente de a gestiona adversitatea.

Etapa IV: Recuperare la Recuperare avansată

Grupul de sprijin al pacientului trebuie menținut întotdeauna. Abstinența totală continuă este cea mai bună politică, deși poate fi posibil consumul de alcool controlat cu atenție. După o abstinență de 6 luni, dozele de supliment pot fi reduse lent la 25% din dozele inițiale.

REFERINȚE

Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, et al. Prevalența, corelațiile, dizabilitatea și comorbiditatea abuzului și dependenței de alcool DSM-IV în Statele Unite: rezultate din Sondajul epidemiologic național privind alcoolul și afecțiunile conexe. Arch Gen Psihiatrie. 2007 iulie;64(7):830-842.

Enoch MA, Goldman D. Problemă de alcool și alcoolism: diagnostic și tratament. Sunt un medic de familie. 2002;65:441-448.

Rohde P, Lewinsohn PM, Kahler CW, et al. Cursul natural al tulburărilor de consum de alcool de la adolescență până la vârsta adultă tânără.

J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 2001;40:83-90.

Ziua CP. Cine suferă de boală hepatică alcoolică: natură sau hrănire? JR Coll Physicians Lond. 2000;34:557-562.

Kimura M, Higuchi S. Genetica dependenței de alcool. Psihiatrie Clin Neurosci. 2011 Apr;65(3):213-225.

Pohorecky LA, Brick J. Farmacologia etanolului. Pharmacol Ther. 1988;36: 335-427.

Tipton KF, Heneman GTM, McCrodden JM. Aspecte metabolice și nutriționale ale alcoolului. Biochem Soc Trans. 1983;11:59-61.

Lieber CS. Alcool, ficat și nutriție. J Am Coll Nutr. 1991;10:602-632.

Piche T, Vandenbos F, Abakar-Mahamat A, et al. Severitatea fibrozei hepatice este asociată cu niveluri ridicate de leptina în hepatita cronică C. J Viral Hepat. 2004;11:91-96.

Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Fatjo F,

et al. Creșterea leptinei circulante în alcoolismul cronic. Alcool Clin Exp Res. 2001;25:83-88.

Das I, Burch RE, Hahn HK. Efectele deficienței de zinc asupra metabolismului etanolului și activităților alcoolului și aldehidehidrogenazei. J Lab Clin Med. 1984;104: 610-617.

Wu CT, Lee JN, Shen WW, et al. Nivelurile serice de zinc, cupru și ceruloplasmină la bărbați alcoolici. Biol Psihiatrie. 1984;19:1333-1338.

Gonzalez-Reimers E, Aleman-Valls MR, Barroso-Guerrero F, et al. Zincul de păr și cupru la alcoolicii cronici. Biol Oligoelem Res. 2002;85:269-275.

Scholmerich J, Lohle E, Kottgen E, et al. Deficitul de zinc și vitamina A în ciroza hepatică. Hepato-Gastroenterol. 1983;30:119-125.

Yunice AA, Lindeman RD. Efectul acidului ascorbic și al sulfatului de zinc asupra toxicității și metabolismului etanolului. Proc Soc Exp Biol Med. 1977;154:146-150.

Messiha FS. Vitamina A, sex și interacțiuni cu etanol. Neuorbehav Toxicol Teratol. 1983;5:233-236.

Morin LP, Forger NG. Controlul endocrin al aportului de etanol de către șobolani sau hamsteri: contribuții relative ale ovarelor, suprarenalelor și steroizilor. Pharmacol Biochem Behav. 1982;17:529-537.

Lecomte E, Herbeth B, Pirolet P. Efectul consumului de alcool al nutrienților antioxidanți din sânge și al indicatorilor de stres oxidativ. Am J Clin Nutr. 1994;60:255-261.

Sher L. Rolul epuizării seleniului în etiopatogenia depresiei la pacienții cu alcoolism. Ipoteze Med. 2002;59:330-333.

Suematsu T, Matsumura T, Sato N, et al. Peroxidarea lipidelor în boala hepatică alcoolică la om. Alcool Clin Exp Res. 1981;5:427-430.

DiLuzio NR. Un mecanism al ficatului gras acut indus de etanol și modificarea leziunilor hepatice de către antioxidanți. Am J Pharm Sci sprijină sănătatea publică. 1966;15:50-63.

Stanko RT, Mendelow H, Shinozuka H, și colab. Prevenirea ficatului gras indus de alcool prin metaboliți naturali și riboflavină. J Lab Clin Med. 1978;91:228-235.

Hartroft WS, Porta EA, Suzuki M. Efectele clorurii de colină asupra lipidelor hepatice după intoxicația acută cu etanol. QJ Stuc Alcool. 1964;25:427-437.

Sachan DS, Rhew TH, Ruark RA. Efectele de ameliorare ale carnitinei și ale precursorilor săi asupra ficatului gras indus de alcool. Am J Clin Nutr. 1984;39:738-744.

Hosein EA, Bexton B. Acțiunea protectoare a carnitinei asupra metabolismului lipidelor hepatice după administrarea de etanol la șobolani. Biochem Pharmacol. 1975;24:1859-1863.

Sachan DA, Rhew TH. Efectul lipotropic al carnitinei asupra stenozei hepatice induse de alcool. Nutr Rep Int. 1983;27:1221-1226.

Majumdar SK, Shaw GK, Thomson AD. Modificări ale modelelor de aminoacizi din plasmă la pacienții alcoolici cronici în timpul sindromului de sevraj la etanol: implicațiile lor clinice. Ipoteze Med. 1983;12:239-251.

Branchey L, Branchey M, Shaw S, et al. Relația dintre modificările aminoacizilor plasmatici și depresia la pacienții alcoolici. Am J Psihiatrie. 1984;141:1212-1215.

Rosen HM, Yoshimura N, Hodgman JM și colab. Modele de aminoacizi plasmatici în encefalopatia hepatică de etiologie diferită. Gastroenterologie. 1977;72: 483-487.

Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM și colab. Efectul normalizării aminoacizilor plasmatici asupra encefalopatiei hepatice. Chirurgie. 1976;80:77-91.

Lieber CS. Tulburări hepatice, metabolice și nutriționale ale alcoolismului: de la patogeneză la terapie. Crit Rev Clin Lab Sci. 2000;37:551-584.

Baines M. Detectarea și incidența deficienței de vitamine B și C în bolile legate de alcool. Ann Clin Biochim. 1978;15: 307-312.

Yunice AA, Hsu JM, Fahmy A, și colab. Interrelația etanol-ascorbat în alcoolismul acut și cronic la cobai. Proc Soc Exp Biol Med. 1984;177:262-271.

Finley JW, Penland JG. Adecvarea sau lipsa de seleniu alimentar la bărbații sănătoși: constatări clinice și psihologice. Trace Elem Exp Med. 1998;11:11-27.

Cornelius JR, Salloum IM, Mezzich J, et al. Sinucidență disproporționată la pacienții cu depresie majoră comorbidă și alcoolism. Am J Psihiatrie. 1995;152:358-364.

Koike H, Mori K, Misu K și colab. Polineuropatie alcoolică dureroasă cu pierdere predominantă a fibrelor mici și stare normală de tiamină. Neurologie. 2001;56:1727-1732.

Zimatkin SM, Zimatkina TI. Deficitul de tiamină ca predispoziție și consecință a consumului crescut de alcool. Alcool Alcool. 1996;31:421-427.

Thomson AD. Mecanismele deficitului de vitamine la consumatorii cronici de alcool și dezvoltarea sindromului Wernicke-Korsakoff. Alcool Alcool. 2000;35 (supliment 1):2-7.

Lumeng L. Rolul acetaldehidei în medierea efectului nociv al etanolului asupra metabolismului piridoxalului 5'-fosfat.

J Clin Invest. 1978;62:286-293.

McMartin KE, Collins TD, Bairnsfather L. Excesul cumulativ de excreție urinară de folat la șobolani după tratament repetat cu etanol. J Nutr. 1986;116:1316-1325.

Jermain DM, Crismon ML, Nisbet RB. Controverse cu privire la utilizarea sulfatului de magneziu în delirium tremens. Ann Pharmacother. 1992;26:650-652.

Abbott L, Nadler J, Rude RK. Deficitul de magneziu în alcoolism: posibilă contribuție la osteoporoză și boli cardiovasculare la alcoolici. Alcool Clin Exp Res. 1994;18:1076-1082.

Horrobin DF. O bază biochimică pentru alcoolism și daune induse de alcool, inclusiv sindromul alcoolic fetal și ciroza: interferența cu metabolismul acizilor grași esențiali și al prostaglandinelor. Ipoteze Med. 1980;6:929-942.

Pawlosky RJ, Bacher J, Salem Jr N. Consumul de etanol alterează electroretinogramele și epuizează țesuturile neuronale de acid docosahexaenoic la maimuțele rhesus: consecințele nutriționale ale unei diete cu conținut scăzut de acid gras n-3. Alcool Clin Exp Res. 2001;25:1758-1765.

Rogers LL, Pelton RB, Williams RJ. Consumul voluntar de alcool de către șobolani după administrarea de glutamină. J Biol Chem. 1955;214:503-506.

Rogers LL, Pelton RB. Glutamina în tratamentul alcoolismului. QJ Stud Alcool. 1957;18:581-587.

Ravel JM, Felsing B, Lansford Jr EM, et al. Inversarea toxicității alcoolului prin glutamină.

J Biol Chem. 1955;214:497-501.

Branchey L, Shaw S, Lieber CS. Etanolul afectează transportul triptofanului în creier și deprimă serotonina. Life Sci. 1981;29:2751-2755.

Irlanda MA, Vandongen R, Davidson L, et al. Efectele acute ale consumului moderat de alcool asupra tensiunii arteriale și a catecolaminelor plasmatice. Clin Sci (Londra). 1984;66:643-648.

Bode JC, Bode C, Heidelbach R, et al. Microflora jejunală la pacienții cu abuz cronic de alcool. Hepatogastroenterologie. 1984;31:30-34.

Worthington BS, Meserole L, Syrotuck JA. Efectul ingestiei zilnice de etanol asupra permeabilității intestinale la macromolecule. Am J Dig Dis. 1978;23:23-32.

Sinyor D, Brown T, Rostant L și colab. Rolul unui program de fitness în tratamentul alcoolismului. J Stud Alcool. 1982;43:380-386.

Keung WM, Vallee BL. Rădăcina Kudzu: o sursă veche chineză de agenți antidipsotropi moderni. Fitochimie. 1998 Feb;47(4):499-506.

Arolfo MP, Overstreet DH, Yao L, et al. Suprimarea consumului intens de alcool și a căutării de alcool de către un inhibitor selectiv ALDH-2. Alcohol Clin Exp Res.. 2009 Nov;33(11):1935-1944.

Lukas SE, Penetar D, Berko J, et al. Un extract din rădăcina chinezească de plante kudzu reduce consumul de alcool de către băutorii intensi într-un cadru naturalist. Alcohol Clin Exp Res.. 2005 May;29(5):756-762.

Shebek J, Rindone JP. Un studiu pilot care explorează efectul rădăcinii de kudzu asupra obiceiurilor de consum ale pacienților cu alcoolism cronic. J Complement Altern Med. 2000 februarie;6(1):45-48.

Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H. Studiu randomizat controlat al tratamentului cu Silymarin la pacientii cu ciroza hepatica. J Hepatol. 1989;9:105-113.

Deak G, Muzes G, Lang I, et al. Efectul imunomodulator al terapiei cu silimarină în bolile hepatice cronice alcoolice. maghiară. Orvosi Hetilap. 1990;131:1291-1292:1295-1296.

CAPITOLUL 144

Boala Alzheimer

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Deteriorarea mentală progresivă, pierderea memoriei și a funcțiilor cognitive, incapacitatea de a desfășura activități din viața de zi cu zi

Model electroencefalografic (EEG) simetric caracteristic, de obicei difuz

Diagnosticul se face de obicei prin excludere

Diagnosticul definitiv poate fi pus doar prin biopsie postmortem a creierului, care demonstrează atrofie, plăci senile și încurcături neurofibrilare.

P CONSIDERAȚII GENERALE

Boala Alzheimer (AD) este o tulburare neurodegenerativă care se manifestă clinic ca o deteriorare progresivă a memoriei și a cogniției sau demență. În Statele Unite, prevalența AD este acum estimată la 1,6% înainte de vârsta de 74 de ani, rata crescând la 19% în grupul de vârstă 75-84 și la 42% la cei peste 84 de ani. Aceste cifre sunt izbitoare în comparație cu datele din anii 1960, indicând o incidență de numai 2% la persoanele cu vârsta peste 85 de ani. Creșterea uriașă a AD la persoanele cu vârsta peste 85 de ani este adesea denumită „epidemia Alzheimer".

Neuropatologie

AD are caracteristici neuropatologice distincte, inclusiv următoarele1:

Formarea plăcilor

Depunerea de amiloid

Încurcături neurofibrilare

Degenerescenta granulovacuolara

Pierderea masivă a neuronilor telencefalici

Aceste constatări sunt deosebit de evidente în cortexul cerebral și formarea hipocampului.

Se crede că caracteristicile clinice ale AD sunt legate de disfuncția colinergică datorită reducerilor apreciabile ale activității enzimei colin acetiltransferazei, enzima care sintetizează acetilcolina și transferului neuronal al colinei.

Etiologie

Cele două semne patologice de bază ale AD sunt o acumulare de Ș-amiloid și formarea de încurcături neurofibrilare. Amiloid este un termen general pentru fragmentele de proteine pe care organismul le produce în mod normal. Beta-amiloidul este un fragment extras dintr-o proteină precursor de amiloid (APP). Într-un creier sănătos, aceste fragmente sunt descompuse și eliminate. În AD, fragmentele de proteină beta-amiloid se acumulează pentru

a forma plăci dure între neuroni, blocând transmiterea mesajelor și ducând la moartea celulelor creierului, încurcături neurofibrilare și, în cele din urmă, la demență. Tau, o proteină asociată cu microtubuli, este constituentul major al încurcăturilor neurofibrilare și este produsă în formă solubilă hiperfosforilată atunci când nivelurile de Ș-amiloid devin toxice.

Factorii genetici joacă un rol major și se estimează că reprezintă până la 70% din cazurile de AD. Mai multe gene au fost legate de AD: APP de pe cromozomul 21 (explicând asocierea strânsă dintre sindromul Down și AD); genele presenilinei de pe cromozomii 14 și 1; iar gena apolipoproteinei E (ApoE) activată

cromozomul 19. Primele două mutații sunt rare și asociate cu simptome care se dezvoltă înainte de vârsta de 50 de ani. Cea mai semnificativă descoperire genetică este legătura cu gena ApoE. O formă de ApoE, de tip e4, este legată de un risc semnificativ mai mare pentru AD; un altul, de tip e2, este asociat cu o protecție semnificativă.

Se acumulează, de asemenea, literatura de specialitate cu privire la rolul reglării aberante a sistemului imunitar legat genetic a inflamației ca posibil contributor la AD. Deși funcția imună înnăscută a creierului este în mod normal modulată pentru a îndepărta placa în încercarea de a menține sănătatea, cercetările încep să caracterizeze o reacție cronică și excesivă la protofibrilele imune ale proteinelor amiloide din creier care pot promova boala.2 Ca urmare, abordările imunoterapeutice au fost dezvoltate recent pentru tratamentul AD. Principala dintre aceste strategii este imunizarea pacienților cu AD cu peptide Abeta, astfel încât aceștia să genereze anticorpi care se leagă de proteina Abeta și să sporească clearance-ul acesteia.

Deși genele joacă un rol semnificativ în determinarea susceptibilității la AD, stilul de viață și factorii de mediu joacă, de asemenea, roluri semnificative, ca în majoritatea bolilor cronice degenerative. Cercetările emergente arată că factorii dietetici sunt importanți. Dietele de proastă calitate cu exces de acizi grași saturați sau trans pot predispune neuronii la toxicități de mediu.4,5 Unele date sugerează că ciclurile anormale de somn-veghe și expunerea scăzută la lumina dimineață pot juca un rol în exprimarea AD (vezi „Melatonina, mai târziu"). Leziuni traumatice ale capului; expunere cronică la aluminiu, siliciu sau ambele; expunerea la neurotoxine din surse de mediu; și daunele radicalilor liberi au fost implicate și ca factori cauzali. Ca și în fiziopatologia altor boli degenerative cronice, există dovezi considerabile că daunele oxidative crescute joacă un rol central. Terapiile concepute pentru a sprijini mecanismele antioxidante (discutate mai târziu) pot fi destul de utile în prevenirea AD.6

Creșterea uriașă a AD este paralelă cu creșterea diabetului de tip 2 și a rezistenței la insulină, sugerând o posibilă legătură. Este bine stabilit că persoanele cu diabet de tip 2 au un risc de 1,5 până la 4 ori mai mare decât normal pentru AD, precum și demență vasculară.

Deteriorarea semnalizării la insulină și rezistența la insulină în creier sau scăderea receptorilor de insulină cerebrali asociate cu îmbătrânirea pot fi un alt factor important în patogeneza AD. Mai mult, hiperglicemia induce o utilizare periferică crescută a insulinei, ducând la reducerea transportului de insulină în creier. Semnalizarea insuficientă a insulinei face neuronii deficienți de energie și vulnerabili la oxidare sau alte insulte metabolice, ceea ce duce la distrugerea mitocondriilor și în cele din urmă a neuronului. Hipoinsulinemia cerebrală (precum și hiperinsulinemia) duce la acumularea de Ş-amiloid și creșterea fosforilării tau. Măsurile pentru îmbunătățirea controlului glicemic și îmbunătățirea sensibilității la insulină atât periferică, cât și cerebrală par a fi pași importanți în prevenirea AD.7,8

Aluminiu

O atenție considerabilă s-a concentrat pe asocierea concentrației de aluminiu în încurcătura neurofibrilară (NFT). Nu s-a stabilit încă dacă concentrația de aluminiu se dezvoltă ca răspuns la AD sau dacă inițiază leziunile, dar dovezi semnificative arată că aceasta contribuie, posibil în mod semnificativ, la boală.

Aluminiul are o afinitate puternică pentru filamentul elicoidal pereche tau (PHF-t), care este implicat în formarea NFT-urilor. De fapt, studiile au demonstrat că aluminiul este cofactorul împreună cu acest filament tau în formarea NFT-urilor.9 Aluminiul se leagă selectiv de PHF-t, induce PHF-t să se agreeze și întârzie capacitatea creierului de a descompune PHF-t. Rolul aluminiului în AD este susținut în continuare de un studiu recent pe animale care a evaluat expunerea pe termen lung la doze ecologice de aluminiu. În acest studiu, cercetătorii au descoperit neuroni asemănătoare fantomei cu vacuolații citoplasmatice și nucleare împreună cu depozite de aluminiu. Hipocampul conținea plăci nevrite, în timp ce sistemul vascular cerebral prezenta depozite de amiloid. Autorii au descoperit, de asemenea, modificări comportamentale la acești șobolani care amintesc de cele observate în AD.10

O mare cantitate de dovezi circumstanțiale leagă expunerea cronică la aluminiu de AD. Creșterea concentrațiilor de aluminiu în creier ar putea explica de ce AD crește odată cu vârsta. Un studiu pe 356 de persoane sănătoase a arătat că concentrația de aluminiu seric crește odată cu vârsta. Eforturile de a elimina aluminiul par să ajute oarecum, dar astfel de măsuri sunt probabil prea târziu odată ce boala este bine stabilită. De exemplu, injecțiile intramusculare cu deferoxamină (un agent chelator pentru îndepărtarea fierului și a aluminiului) pe o perioadă de 2 ani au arătat o încetinire semnificativă a ratei de declin la 48 de pacienți cu AD.12

Chiar și la cei fără boli mintale, nivelurile crescute de aluminiu sunt asociate cu o funcție mentală mai slabă. De exemplu, într-un studiu efectuat pe pacienți dializați, cei 13 pacienți care au avut un test cu deferoxamină de aluminiu pozitiv (o măsură a cantității de aluminiu din organism) au fost comparați cu 13 care au avut un test negativ. Supunerea întregului grup la patru teste de atenție și două teste de memorie a arătat că cei cu niveluri mai mari de aluminiu au avut o tulburare moderată până la considerabilă a funcției mentale.12

Aluminiul pare să provină din sursa de apă, alimente, antiacide și deodorante. Cea mai importantă sursă este probabil apa potabilă, deoarece aluminiul din apă este într-o formă mai biodisponibilă și, prin urmare, potențial toxică. Cercetătorii au măsurat absorbția de aluminiu a apei de la robinet prin adăugarea unei cantități mici de aluminiu solubil sub formă radioactivă în stomacul animalelor. Ei au descoperit că urmele de aluminiu de la această singură expunere au intrat imediat în țesutul creierului animalelor. Vestea înfricoșătoare este că aluminiul din apă apare nu numai în mod natural, ci este și adăugat (sub formă de alaun) pentru a trata unele surse de apă.13

P CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

O evaluare cuprinzătoare a diagnosticului este esențială în abordarea pacientului cu dement. Este foarte important să excludem afecțiunile care pot imita demența. De exemplu, depresia, care poate imita demența la vârstnici, este frecventă. Tabelul 144-1 enumeră alte cauze posibile ale demenței. Cea mai frecventă cauză reversibilă a demenței este toxicitatea medicamentului. Alte cauze importante sunt tulburările metabolice și nutriționale, precum hipoglicemia; tulburări tiroidiene; și deficiențe de vitamina B]2, folat și tiamină.

O evaluare cuprinzătoare ar trebui să includă următoarele14:

O istorie detaliată

Examene neurologice și fizice

Evaluare psihologică cu o atenție deosebită depresiei

O evaluare medicală generală cu accent pe detectarea unor tulburări metabolice, toxice sau cardiopulmonare subtile care pot precipita confuzie, în special la vârstnici

O serie de teste neurofiziologice standardizate, cum ar fi Mini-Examinarea stării mentale sau testul Folstein pentru a documenta tipul și severitatea deficienței cognitive

TABELUL 144-1 Cauzele și mecanismele dezvoltării demenței senile

Tabelul 144-2 enumeră testele recomandate pentru evaluarea adecvată de laborator.

EEG este un instrument de diagnostic important care servește la diferențierea tipurilor de demență. Deși un EEG normal nu exclude diagnosticul de demență, în special în stadiile sale incipiente, oferă informații valoroase. AD este asociată cu o încetinire caracteristică simetrică, de obicei difuză, a EEG. Mai mult

TABEL 144-2 Teste de laborator recomandate utilizate în diagnosticarea demenței

BUN, Azot ureic din sânge; CBC, număr complet de celule sanguine; CT, tomografie computerizată; ECG, electrocardiogramă; EEG, electroencefalogramă; RBC, hemograma; TSH, hormon de stimulare a tiroidei; VDRL, Laboratorul de Cercetare a Bolilor Venerice.

important, EEG diferențiază disfuncția cerebrală focală (de exemplu, masă intracraniană sau boală vasculară) de disfuncția cerebrală difuză (de exemplu, tulburări metabolice sau hidrocefalie la presiune normală).

Tomografia computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică cu tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) sau tomografia cu emisie de pozitroni (PET) poate ajuta la excluderea altor patologii cerebrale sau subtipuri de demență.

O nouă tehnică cunoscută sub numele de PiB PET a fost dezvoltată pentru imaginea directă și clară a depozitelor de amiloid Ș in vivo folosind un trasor chimic care se leagă selectiv de depozitele A-beta. Această modalitate arată o promisiune extraordinară.

Modele de amprentă

Modelele anormale de amprentă sunt asociate atât cu AD, cât și cu sindromul Down.15 În comparație cu populația normală, pacienții cu AD și sindromul Down prezintă un număr crescut de bucle ulnare pe vârful degetelor, cu o scădere concomitentă a spiralelor, buclelor radiale și arcadelor. Ansele ulnare (îndreptate spre osul ulnar, departe de degetul mare) se găsesc frecvent pe toate cele 10 degete. Buclele radiale (îndreptate spre degetul mare), atunci când apar, tind să fie deplasate de la degetele arătător și mijlociu – unde apar cel mai frecvent – către degetele inelar și mici. La pacienții cu acest tipar de amprentă, care este caracteristic AD, se recomandă instituirea imediată a unei abordări preventive agresive.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Domeniile primare de intervenție din perspectiva medicinei naturiste implică prevenirea prin abordarea fiziopatologiei suspectate și utilizarea măsurilor naturale pentru îmbunătățirea funcției mentale în stadiile incipiente ale bolii. În stadiile avansate ale AD, măsurile naturale vor oferi doar beneficii limitate.

Dieta

Factorii dietetici sunt în mod clar importanți în etiologia AD. Alegerile alimentare în concordanță cu dieta standard americană sunt asociate cu un risc semnificativ pentru dezvoltarea AD. O dietă bogată în

grăsimile saturate și acizii grași trans și conținutul scăzut de antioxidanți din dietă pot duce la creșterea concentrațiilor serice și cerebrale de ioni de aluminiu și metale de tranziție, care sunt implicate în stresul oxidativ, ceea ce poate duce la deteriorarea neurologică caracteristică AD. În plus, dietele de proastă calitate pot crește, de asemenea, prevalența AD prin declanșarea inflamației cerebrale, care poate provoca leziuni neurologice care au ca rezultat AD.4,5,12.

Mulți factori de risc alimentar pentru AD sunt împărtășiți cu cei implicați în ateroscleroză. De asemenea, aderarea la o dietă de tip mediteranean este asociată cu scăderea declinului

cognitiv, la fel cum este cu un risc redus de boli cardiovasculare. Studii prospective recente au furnizat dovezi clare că respectarea unei diete de tip mediteranean este asociată cu un declin cognitiv mai lent, un risc redus de progresie de la o afectare cognitivă ușoară (MCI) la AD, un risc redus de AD și o scădere a mortalității de toate cauzele la pacienții cu AD. Aceste descoperiri au sugerat nu numai un risc mai mic pentru AD, ci și pentru sindroamele predemenței și progresia lor către demență evidentă.16,17.

Factorii dietetici cheie din datele epidemiologice care reduc riscul de AD sunt consumul mai mare de pește (și acizi grași omega-3), acizii grași mononesaturați (în principal din uleiul de măsline), consumul de alcool ușor până la moderat (în principal vin roșu) și consumul crescut de legume și fructe fără amidon. Este probabil că combinația tuturor acestor factori, mai degrabă decât oricare unul singur, oferă cel mai înalt grad de protecție.16,17.

Un studiu în special a produs câteva constatări foarte interesante. Având în vedere capacitatea dietei mediteraneene de a reduce inflamația și de a îmbunătăți sensibilitatea la insulină, se presupune că această acțiune poate fi de o importanță extremă în capacitatea sa de a reduce AD. Cu toate acestea, într-un studiu prospectiv de 4 ani, riscul mai scăzut de AD cu dieta mediteraneană nu părea să fie mediat de proteina C reactivă, insulină a jeun sau nivelurile de adiponectină.18 Alte aspecte ale dietei sau alimente specifice sunt probabil responsabile, inclusiv componentele dietetice care lucrează direct la reducerea formării sau a depunerilor de [-amiloid. De exemplu, polifenolii găsiți în struguri, extractul din semințe de struguri și vinul roșu s-a dovedit că previn formarea [-amiloidului și promovează dezasamblarea tau.19,20 Studiile farmacocinetice la animale cu polifenoli de struguri marcați radioactiv arată absorbția în creier după administrarea orală.21.

Chiar și ceva atât de simplu precum consumul de țelină (Apium graveolens) poate oferi o protecție semnificativă împotriva AD. Extractele de țelină și semințe de țelină conțin un compus unic, 3-n-butilftalidă (3nB), care este atât responsabil pentru mirosul caracteristic al țelinei, cât și pentru beneficiile sale pentru sănătate. Într-un model animal de AD, tratamentul cu 3nB a îmbunătățit semnificativ deficitele de învățare, precum și memoria spațială pe termen lung. De asemenea, tratamentul cu 3nB a redus semnificativ depunerea totală a plăcii de ['-amiloid cerebrale și a scăzut nivelurile de [-amiloid din creier. S-a demonstrat, de asemenea, că 3nB a direcționat în mod semnificativ procesarea proteinei precursoare de amiloid către o cale care exclude formarea [-amiloidului. Cercetătorii au concluzionat că „3nB prezintă un potențial preclinic promițător ca medicament multițintă pentru prevenirea și/sau tratamentul AD.”22

Cercetările asupra polifenolilor din struguri și 3nB stimulează o întrebare puternică. Câte alte alimente conțin compuși unici care abordează fiziopatologia AD? Din investigațiile preliminare se pare că o mulțime, mai ales promițătoare sunt sursele de fenoli și polifenoli.23'27

Estrogen

Estrogenul a fost promovat pentru a oferi beneficii protectoare și posibil terapeutice în AD. Cu toate acestea, dovezile epidemiologice și clinice care susțin beneficiile potențiale ale estrogenului sunt contradictorii. Șaisprezece studii populaționale au indicat că femeile care au urmat terapie de substituție hormonală (HRT) au avut o rată mai scăzută de AD.28 Dar problema acestor studii este că femeile care au luat TSH au fost mult mai sănătoase înainte de a lua hormoni în comparație cu grupul de control (adică, femeile cărora li s-a prescris TSH au mai puține șanse de a avea hipertensiune arterială, diabet și antecedente de accident vascular cerebral decât femeile care nu utilizează date de control). Health Initiative Memory Study, nu a confirmat aceste observații și chiar sugerează o creștere a riscului de demență pentru femeile care utilizează TSH în comparație cu martorii, în special în cazurile femeilor cărora li s-au administrat TSH după menopauză. cel mai rezonabil să considerăm că în acest moment riscurile terapiei convenționale cu estrogeni pentru prevenirea AD depășesc beneficiile. Vezi capitolul 188, despre menopauză, pentru o discuție despre diferențele critice.

Aluminiu

Încurajarea evitării tuturor surselor cunoscute de aluminiu - antiacide care conțin aluminiu, antiperspiranți care conțin aluminiu, gătitul în oale și tigăi de aluminiu, împachetarea alimentelor în folie de aluminiu și utilizarea cremelor nelactate - pare cu siguranță adecvată. Aluminiul se găsește și în praful de copt și sarea de masă, deoarece este adăugat pentru a nu deveni cocoloașe. În plus, acidul citric, precum și suplimentele cu citrat de calciu, par să mărească eficiența absorbției aluminiului (dar nu a plumbului) din apă și alimente.33 Absorbția aluminiului poate fi scăzută de magneziu, deoarece magneziul concurează cu aluminiul pentru absorbție, nu numai în intestine, ci și la bariera hemato-encefalică.34 Se recomandă o dietă bogată în magneziu. Puneți pacientul să se concentreze asupra alimentelor neprocesate; evitați laptele și produsele lactate; și crește consumul de legume, cereale integrale, nuci și semințe - toate surse bune de magneziu.

P CONSIDERAȚII NUTRIȚIONALE

Starea nutrițională este direct legată de funcția cognitivă la vârstnici.35 Având în vedere frecvența deficienței de nutrienți la populația vârstească, este probabil ca multe cazuri de afectare a funcției mentale să aibă o etiologie nutrițională. După cum sa subliniat mai sus, dieta este de o importanță critică în prevenirea și stoparea AD, diverse componente lucrând împreună într-un mod sinergic pentru a aborda multe dintre caracteristicile fiziopatologice cheie subiacente ale AD.

Antioxidanți

După cum s-a menționat mai sus, dovezi considerabile indică faptul că daunele oxidative joacă un rol major în dezvoltarea și progresia AD.6,36,37 Dovezile epidemiologice sugerează că nutrienții antioxidanti oferă o protecție semnificativă împotriva AD.4,38 Studiile prospective și clinice s-au concentrat în primul rând pe vitaminele C și E și [-carotenul cu rezultate oarecum favorabile (vezi Tabelul 146,39'42 cu alte boli

degenerative). rezultate mai bune pot fi obținute cu o gamă mai largă de nutrienți suplimentari. De exemplu, într-o cohortă franceză de adulți de vârstă mijlocie, 13 ani de suplimentare zilnică cu 120 mg de acid ascorbic, 30 mg de vitamina E, 6 mg de [-caroten, 100 mcg de seleniu și 20 mg de zinc, în comparație cu placebo, au fost asociate semnificativ cu o memorie verbală mai bună, un domeniu cognitiv care este deosebit de vulnerabil la AD patologic. Aceste rezultate par a fi semnificativ mai bune

TABEL 144-3 Studii prospective ale antioxidanților și riscul de apariție a bolii Alzheimer

Date de la Practico D. Ipoteza stresului oxidativ în boala Alzheimer: o reevaluare? Trends Pharmacol Sci 29(12):609-615, 2008.

decât cele obținute cu vitaminele C, E și Ș-caroten fie singure, fie în combinație.

Este cu totul posibil (și probabil probabil) ca vitaminele E și C și Ș-carotenul să fie pur și simplu markeri ai aportului crescut de „antioxidanți fitochimici”, mai degrabă decât să joace un rol semnificativ pe cont propriu. Fructele și legumele conțin o gamă largă de compuși antioxidanți dincolo de antioxidanții nutriționali. Unele dintre acestea pot exercita efecte specifice de beneficii considerabile împotriva fiziopatologiei AD. Adesea, cercetătorii fac greșeala de a crede că activitatea antioxidantă a unui anumit fruct sau legume se datorează exclusiv conținutului său de vitamina C, E sau Ș-caroten. Cu toate acestea, acești nutrienți antioxidanți reprezintă adesea doar o mică parte din efectul antioxidant al unui aliment. De exemplu, acești nutrienți reprezintă doar aproximativ 0,5% din activitatea antioxidantă totală a unui măr. Activitatea antioxidantă copleșitoare a fructelor și legumelor provine din fitochimice precum flavonoidele, fenolii și alți carotenoizi.43 Câteva substanțe fitochimice arată o promisiune extraordinară în protejarea împotriva MA prin interferarea cu formarea și depunerea de Ș-amiloid.23"25.

Tiamina

Deși deficitul sever de tiamină este relativ neobișnuit, cu excepția alcoolicilor, mulți americani nu consumă nici măcar doza zilnică recomandată (DZR) de 1,5 mg, în special persoanele în vârstă. În încercarea de a măsura prevalența deficienței de tiamină în populația geriatrică, 30 de pacienți consecutivi neselectați care vizitează o clinică ambulatorie universitară din Tampa, Florida, au fost testați pentru nivelurile de tiamină. În funcție de măsurarea tiaminei (plasmă versus tiamină eritrocitară), s-au găsit niveluri scăzute (definite ca un nivel sub cel mai scăzut interval de referință pentru grupele de vârstă mai mici) la 57%, respectiv 33%.44

Pe lângă rolul său de nutrient, tiamina demonstrează și unele efecte farmacologice asupra creierului. Mai exact, imită neurotransmițătorul important implicat în memorie - acetilcolina. S-a dovedit că tiamina potențează și imită efectele acetilcolinei în creier.45 Acest efect explică rezultatele clinice pozitive care au fost observate pentru tiamină (3-8

g/zi) în îmbunătățirea funcției mentale în AD și tulburări ale funcției mentale (senilitate) legate de vârstă.46,47.

Aceste rezultate evidențiază numărul tot mai mare de dovezi că un procent semnificativ din populația geriatrică este deficitară în una sau mai multe dintre vitaminele B. Având în vedere rolul esențial al tiaminei și al altor vitamine B în fiziologia umană normală, în special în funcția cardiovasculară și a creierului, suplimentarea de rutină cu vitamina B pare să fie utilă la această grupă de vârstă. AD poate fi pur și simplu rezultatul unui aport scăzut cronic de nutrienți esențiali, printre care cheia sunt vitaminele B.

Vitamina B12

O altă vitamina B cheie legată de AD este vitamina B12. Deficitul de vitamina B12 are ca rezultat afectarea funcției nervoase, care poate provoca amorțeală, parestezii sau o senzație de arsură la picioare, precum și tulburări ale funcției mentale, care la vârstnici pot imita AD. Se crede că deficiența de vitamina B12 este destul de comună la vârstnici și este o cauză majoră a depresiei la această grupă de vârstă. Determinarea deficitului de vitamina B]2 se realizează cel mai bine prin măsurarea nivelului din sânge (cobalamina serică) sau a nivelului de acid metilmalonic din urină. În plus, măsurarea nivelului de homocisteină în plasmă apare ca o metodă pentru a determina starea atât a vitaminei B12, cât și a folatului.

Mai mulți cercetători au descoperit că nivelul de vitamina B12 scade odată cu vârsta și că deficiența de vitamina B]2 se găsește la 3% până la 42% dintre persoanele cu vârsta de 65 de ani și mai mult. Diagnosticul precoce al deficitului de cobalamină la vârstnici este important, deoarece este ușor de tratat și, dacă este lăsat netratat, poate duce la afectarea funcției neurologice și cognitive.48,49.

Într-un studiu între 100 de pacienți geriatrici consecutivi care au fost consultați în cabinete pentru diferite boli medicale acute și cronice, dar nu pentru boli legate de deficiența de vitamina B]2, cum ar fi anemia pernicioasă, 11 pacienți au avut niveluri serice de cobalamină de 148 pmol/L sau mai mici; 30 de pacienți au avut niveluri între 148 și 295 pmol/L; iar 59 de pacienţi au avut niveluri peste 296 pmol/L.50 După determinarea inițială a cobalaminei, subiecţii au fost urmăriţi până la 3 ani. Pacienții cu niveluri de cobalamină sub 148 pmol/L au fost tratați și nu au fost incluși în analiza nivelurilor de cobalamină în scădere. Scăderea medie anuală a nivelului seric de cobalamină a fost de 18 pmol/L pentru pacienții care au avut niveluri inițiale mai ridicate ale cobalaminei serice (interval real, 224-292 pmol/L). Pentru pacienții cu niveluri inițiale mai scăzute de cobalamină, scăderea medie anuală a cobalaminei serice a fost mult mai mare, la 28 pmol/L.

Aceste rezultate indică faptul că măsurarea nivelului de vitamina B12 din sânge (cobalamina serică), excreția urinară a acidului metimalonic sau nivelul de homocisteină51 ca test de screening pentru deficiența de vitamina B12 pare să fie indicată la vârstnici, având în vedere raportul cost-beneficiu pozitiv. cel mai bine prin faptul că este sensibil, precum și neinvaziv și relativ convenabil pentru pacient. Corectarea unui deficit de vitamina Bp subiacent poate îmbunătăți semnificativ funcția mentală și calitatea vieții la acești

pacienți. Homocisteina seric este, de asemenea, studiată, pentru că un număr tot mai mare de literatură demonstrează corelații clare între nivelurile ridicate ale acestui marker și bolile cardiovasculare și, mai recent, demența și AD. Niveluri ridicate de homocisteină (>14 mmol/L) aproape dublează riscul de AD.54

Importanța unei examinări detaliate la pacienții vârstnici cu simptome psihice este evidențiată de rezultatele unui studiu care a analizat homocisteina plasmatică, cobalamina serică și acidul folic din sânge la 296 de pacienți consecutivi trimiși la o secție de psihiatrie geriatrică din Suedia pentru diagnosticul de boală psihică55. nespecificat) sau acid folic (10 mg/zi), sau ambele. Când persoanele cu niveluri scăzute de cobalamină au fost suplimentate cu vitamina B12, s-au observat îmbunătățiri clinice semnificative.

În alte studii, suplimentarea cu vitamina B12 a arătat un beneficiu uriaș în inversarea funcției mentale afectate datorită nivelurilor scăzute de vitamina B12.48 Într-un studiu amplu, o recuperare completă a fost observată în 61% din cazurile similare de tulburări mintale.56 Faptul că 39% nu au răspuns este probabil un rezultat al nivelurilor scăzute de vitamina B12 pe termen lung. Mai multe studii au arătat că cei mai buni respondenți clinici sunt cei care au prezentat semne de afectare a funcției mentale de mai puțin de 6 luni.29 Într-un studiu, 18 subiecți cu niveluri scăzute de cobalamină serice și dovezi de afectare mentală au primit vitamina B12. Doar acei pacienți care au prezentat simptome de mai puțin de 1 an au prezentat îmbunătățiri.57 Importanța diagnosticării și corectării nivelurilor scăzute de vitamina B12 la vârstnici nu poate fi exagerată.

Nivelurile serice de vitamina B12 sunt semnificativ scăzute, iar deficiența de vitamina B12 este semnificativ frecventă la pacienții cu AD.48,58,59 Recent a fost demonstrat că o doză zilnică orală de până la 50 mcg poate crește semnificativ nivelurile serice de vitamina B12 la persoanele vârstnice cu deficit de vitamina Bp. ameliorare la pacienții care au avut simptome AD de mai mult de 6 luni. S-a emis ipoteza că un nivel scăzut prelungit de vitamina Bp poate duce la modificări ireversibile care nu vor răspunde la suplimente. Suplimentarea cu vitamina Bp la subiecții vârstnici cu AD va îmbunătăți parametrii hematologici, dar de obicei nu va îmbunătăți funcția mentală.61

Vitamina Bp este disponibilă în mai multe forme. Cea mai comună formă este cianocobalamina; totuși, vitamina Bp este activă în corpul uman doar sub două forme: metilcobalamină și adenozilcobalamină. Deși metilcobalamina și adenozilcobalamina sunt active imediat după absorbție, cianocobalamina trebuie convertită fie în metilcobalamină, fie în adenozilcobalamină prin îndepărtarea moleculei de cianură și adăugarea fie a unei grupări metil sau adenozil. Această conversie poate fi redusă odată cu îmbătrânirea și poate fi un alt factor responsabil pentru tulburările de vitamina Bp observate la populația în vârstă.

Zinc

Deficiența de zinc este una dintre cele mai frecvente deficiențe de nutrienți la vârstnici și s-a sugerat a fi un factor major în dezvoltarea AD.62 Incluse în lista enzimelor care conțin zinc

sunt cele mai multe enzime implicate în replicarea, repararea și transcrierea ADN-ului. S-a sugerat că demența, posibil din cauza unei deficiențe de zinc pe termen lung, poate reprezenta efectele în cascadă pe termen lung ale enzimelor de manipulare a ADN-ului predispuse la erori sau ineficiente în celulele nervoase.63 În plus, zincul este necesar de multe enzime antioxidante, inclusiv superoxid dismutaza. Rezultatul final ar putea fi distrugerea celulelor nervoase și formarea de NFT și plăci. Nivelurile de zinc din creier și lichidul cefalorahidian la pacienții cu AD sunt semnificativ scăzute și există o puternică corelație inversă între nivelurile serice de zinc și numărul de plăci senile.64

Suplimentarea cu zinc a demonstrat beneficii bune în AD. Într-un studiu, 10 pacienți cu AD au primit 27 mg/zi de zinc (sub formă de aspartat de zinc). Doar doi pacienți nu au reușit să arate îmbunătățiri ale memoriei, înțelegerii, comunicării și contactului social. La un pacient în vârstă de 79 de ani, răspunsul a fost etichetat „de necrezut" atât de personalul medical, cât și de familie.65 Din păcate, comunitatea științifică nu pare să existe mult interes în urmărirea acestor rezultate impresionante cu terapia cu zinc.

Cea mai recentă literatură medicală recunoaște dualitatea aparentă a zincului drept „Paradoxul zincului".66 Alimentarea acestei ambivalențe este informații contradictorii conform cărora zincul poate fi problematic pentru pacienții cu AD, deoarece, in vitro, accelerează formarea peptidei Ș-amiloid insolubile. Alte cercetări au arătat o concentrație mult mai mare de cupru-zinc superoxid dismutază în și în jurul țesutului cerebral deteriorat al pacienților cu AD.68 Aceasta sugerează că concentrația crescută de zinc în zonele afectate se datorează eforturilor organismului de a neutraliza radicalii liberi prin producția locală crescută de dismutaze. Un posibil corolar este că nivelurile focale mai mari de zinc au ca rezultat creșterea formării de amiloid atunci când mecanismele de captare a radicalilor liberi au fost inadecvate.

Fosfatidilcolina

Deoarece fosfatidilcolina alimentară poate crește nivelurile de acetilcolină în creier la pacienții normali, iar AD este caracterizată printr-o scădere a transmiterii colinergice, pare rezonabil să presupunem că suplimentarea cu fosfatidilcolină ar beneficia de pacienții cu AD. Cu toate acestea, defectul de bază în transmiterea colinergică în AD se referă la activitatea afectată a enzimei acetilcolin transferazei. Această enzimă combină colina (așa cum este furnizată de fosfatidilcolină) cu o moleculă de acetil pentru a forma acetilcolina, neurotransmițătorul. Furnizarea de mai multă colină nu crește neapărat activitatea acestei enzime cheie, astfel încât suplimentarea cu fosfatidilcolină nu este benefică pentru majoritatea pacienților cu AD. Nu este surprinzător că studiile clinice care utilizează fosfatidilcolină au fost în mare măsură dezamăgitoare. Studiile au arătat îmbunătățiri inconsistente ale memoriei din suplimentarea cu colină atât la pacienții normali, cât și la pacienții cu AD.69-72. Studiile au fost criticate pentru dimensiunea mică a eșantionului, doza mică de fosfatidilcolină și designul slab. Mai mult, unii cercetători pun la îndoială forma de colină utilizată.73 Alte forme, cum ar fi fosfatidilserina (vezi mai târziu) sau alfosceratul de colină,74 se pot dovedi mai utile în sprijinirea transmiterii colinergice.

La un pacient cu demenţă uşoară până la moderată, utilizarea unui preparat de fosfatidilcolină de înaltă calitate poate merita încercată. Este necesară o doză de 15 până la 25 g/zi de fosfatidilcolină. Dacă nu există o îmbunătăţire vizibilă în decurs de 2 săptămâni, suplimentarea trebuie întreruptă.

Fosfatidilserina

Fosfatidilserina este fosfolipidele majore din creier, unde joacă un rol major în determinarea integrităţii şi fluidităţii celulei.

membranelor. În mod normal, creierul poate produce niveluri suficiente de fosfatidilserina, dar un deficit de donatori de metil, cum ar fi

S-adenosilmetionina (SAMe), acidul folic şi vitamina B12 sau acizii graşi esenţiali pot inhiba producţia de fosfatidilserina suficientă. Nivelurile scăzute de fosfatidilserina din creier sunt asociate cu funcţia mentală afectată şi depresia la vârstnici.

Utilizarea principală a fosfatidilserinei este în tratamentul depresiei, a tulburării funcţiei mentale sau ambele la vârstnici şi, de asemenea, în tratamentul AD. Până în prezent, cele 11 studii dublu-orb publicate au raportat toate utilizarea cu succes a fosfatidilserinei în tratamentul declinului cognitiv legat de vârstă, AD sau depresie.75-84 În cel mai mare studiu, un total de 494 de pacienţi vârstnici (între 65 şi 93 de ani) au primit fosfatidilserină moderată sau severă de trei ori pe zi (senilitate). un placebo timp de 6 luni.85 Pacienţii au fost evaluaţi pentru performanţa mentală, comportamentul şi starea de spirit la începutul şi la sfârşitul studiului. S-au observat îmbunătăţiri semnificative statistic (P <0,01) ale funcţiei mentale, dispoziţiei şi comportamentului pentru grupul cu fosfatidilserină.

L-acetilcarnitină

O mare parte de cercetări au fost efectuate în ultimul deceniu cu L-acetilcarnitina (LAC) în tratamentul AD, depresiei senile şi defectele de memorie legate de vârstă. LAC este compus din acid acetic şi L-carnitină legate între ele. Această reacţie are loc în mod natural în creierul uman. Prin urmare, nu se ştie exact cât de mult mai mult efect se obţine cu LAC faţă de L-carnitină. Cu toate acestea, se crede că LAC este substanţial mai activ decât alte forme de carnitină în condiţii care implică creierul.85,86

Asemănarea structurală strânsă dintre LAC şi acetilcolină a condus la un interes pentru utilizarea LAC în AD. Cercetările au arătat că LAC imită acetilcolina şi este benefic nu numai la pacienţii cu AD în stadiu incipient, ci şi la pacienţii vârstnici care sunt deprimaţi sau au memorie afectată.86 S-a demonstrat, de asemenea, că acţionează ca un antioxidant puternic în celula creierului, stabilizează membranele celulare şi îmbunătăţeşte producţia de energie în celula creierului, precum şi îmbunătăţeşte sau mimează funcţia acetilului87.

Cea mai recentă meta-analiză care implică studii de LAC în deficienţa cognitivă uşoară şi AD uşoară (precoce) este promiţătoare în ceea ce priveşte evidenţierea îmbunătăţirilor atât clinice, cât şi psihometrice. Au fost revizuite studii dublu-orb, controlate cu placebo,

prospective comparative cu grupuri paralele, cu o durată de cel puțin 3 luni. Folosind un interval de doză de 1,5 până la 3 g/zi, momentele de tratament au fost evaluate la 3, 6, 9 și 12 luni. Această analiză a arătat un avantaj semnificativ pentru acetil-L-carnitină în comparație cu placebo. Avantajul pentru acetil-L-carnitină a fost observat în momentul primei evaluări la 3 luni și a crescut în timp. În plus, acetil-L-carnitina a fost bine tolerată în toate studiile.88

Studii ulterioare arată, de asemenea, eficacitatea utilizării LAC în situațiile în care pacienții cu AD nu au răspuns la inhibitorii de acetilcolinesterază. Un studiu a evaluat efectul LAC folosind 2 g/zi pe cale orală timp de 3 luni în asociere cu donepezil sau rivastigmină la 23 de pacienți cu AD ușoară care nu au răspuns la tratamentul cu inhibitori de acetilcolinesterază (AChE-Is). Efectele clinice au fost evaluate prin evaluarea funcțiilor cognitive, a stării funcționale și a simptomelor comportamentale. Rata de răspuns, care a fost de 38% după tratamentul cu AChE-I, a crescut la 50% după adăugarea de LAC, indicând faptul că combinația atât a medicamentului, cât și a LAC funcționează mai bine decât tratamentul farmacologic în monoterapie.89

Deficiența de memorie nu trebuie să fie la fel de severă ca în AD pentru ca LAC să demonstreze beneficii.90'92 Într-un studiu dublu-orb pe 236 de subiecți vârstnici cu o ușoară deteriorare mentală, așa cum a evidențiat o evaluare clinică detaliată, grupul care a primit 1500 mg/zi de LAC a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a funcției mentale, în special în memorie și gândire constructivă.92

p ALTE TERAPII

Dehidroepiandrosteron

Dehidroepiandrosteronul (DHEA) este cel mai abundent hormon din sânge și se găsește în concentrații extrem de mari în creier. Pe măsură ce nivelurile de DHEA scad dramatic odată cu îmbătrânirea, se crede că nivelurile scăzute de DHEA în sânge și creier contribuie la multe simptome asociate cu îmbătrânirea, inclusiv la afectarea funcției mentale.

Deși DHEA în sine nu are o funcție cunoscută, servește ca sursă a tuturor celorlalți hormoni steroizi din organism, inclusiv hormonii sexuali și corticosteroizii. Prin urmare, funcția DHEA pare să constă în furnizarea corpului cu ceea ce are nevoie pentru a menține nivelurile optime și echilibrul tuturor hormonilor steroizi care reglează activitățile organismului.

În ultimii 15 ani, s-a demonstrat că scăderea nivelului de DHEA este legată de afecțiuni precum diabetul, obezitatea, nivelurile crescute de colesterol, bolile de inimă, artrita și alte boli legate de vârstă. În plus, DHEA arată promițătoare în îmbunătățirea memoriei și îmbunătățirea funcției cognitive.93'95 În momentul scrierii acestui articol, singurul studiu dublu-orb controlat cu placebo a fost un mic studiu pilot (58 de subiecți) în care s-au administrat 50 mg de DHEA de două ori pe zi. Deși s-au raportat anumite beneficii la 3 luni, DHEA nu a îmbunătățit semnificativ performanța cognitivă sau evaluările generale ale schimbării severității în acest studiu pilot la scară mică.96

Nivelurile de DHEA necesare pentru a îmbunătăți puterea creierului la bărbații cu vârsta peste 50 de ani par să fie de 25 până la 50 mg/zi. Pentru femei, o doză de 15 până la 25 mg pare să fie suficientă în majoritatea cazurilor. Pe măsură ce bărbații și femeile ating 70 de ani, aceștia pot necesita niveluri mai mari (de exemplu, 50-100 mg). Dozele excesive de DHEA pot provoca acnee și, la femei, neregularități menstruale. Deși majoritatea persoanelor în vârstă au probabil nevoie de DHEA, evaluarea de laborator înainte de prescrierea rețetei poate ajuta la determinarea dacă DHEA ar fi benefică într-un caz individual și la evaluarea dozelor necesare.

Melatonina

Formată de organism din serotonină și eliberată de glanda pineală, melatonina este considerată de mulți „hormonul principal" al organismului. Este bine cunoscut pentru utilizarea sa în normalizarea ritmurilor circadiene și a ciclurilor de somn și, mai recent, ca un antioxidant puternic pentru terapiile împotriva cancerului. Practic ignorată în manualele convenționale până relativ recent, cercetarea medicală începe să-și evalueze rolul aparent dominant în multe procese fiziologice.

Studiile in vitro au arătat că melatonina protejează celulele neuronale de deteriorarea metalelor grele de cobalt. Cobaltul este un metal de tranziție găsit în niveluri ridicate la pacienții cu AD. S-a constatat că inducerea daunelor oxidative și eliberarea de Ș-amiloid au fost ambele evitate cu tratamentul cu melatonină. Deoarece cobaltul este un nutrient esențial, adesea legat de vitamina B12, melatonina se poate dovedi a fi un tratament preventiv important la persoanele predispuse la AD.97

Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, a studiat melatonina la pacienții cu AD. Cercetătorii de la Nippon Medical School, care au raportat anterior despre terapia cu lumină strălucitoare ca mijloc de a îmbunătăți funcția cognitivă în AD, au evaluat eficacitatea melatoninei. Trei miligrame de melatonină au fost administrate la 11 subiecți la 20:30 în fiecare zi, timp de o lună, în timp ce altor 9 subiecți au primit placebo (vârsta medie de 79,2 ani). Pe baza scalelor standard de evaluare a demenței și a AD, grupul cu melatonină a avut un timp de somn semnificativ crescut și o activitate scăzută pe timp de noapte, cu niveluri îmbunătățite ale funcțiilor cognitive și noncognitive. Chiar dacă autorii au remarcat că aceste rezultate au fost semnificative și au susținut în mod clar utilizarea melatoninei în AD, ei au recunoscut că terapia cu lumină strălucitoare de dimineață a arătat încă îmbunătățiri mai mari la pacienții cu AD.98

Medicamente botanice

Extract de Ginkgo Biloba

Extractul de Ginkgo biloba (GBE) standardizat pentru a conține 24% flavonglicozide de ginkgo exercită multe efecte benefice în prevenirea și tratamentul precoce al AD, așa cum este detaliat în capitolul 93. Trebuie subliniat că GBE trebuie administrat în mod constant timp de cel puțin 12 săptămâni pentru a-i determina eficacitatea. Deși unii oameni experimentează

beneficii într-o perioadă de 2 până la 3 săptămâni, majoritatea vor trebui să ia GBE pentru o perioadă mai lungă de timp pentru a vedea orice schimbări semnificative.

Huperzine A

Huperzina A este un alcaloid izolat din mușchiul Huperzia serrata, folosit de mult timp în China pentru a trata în principal febra și inflamația. Deși s-a demonstrat că nu are proprietăți antipiretice sau antiinflamatorii în modelele experimentale, Huperzina A este un inhibitor puternic al acetil-colinesterazei. De fapt, este semnificativ mai selectiv și substanțial mai puțin toxic decât inhibitorii de acetilcolinesterază (AChE) utilizați în prezent în medicina convențională (fizostigmină, tacrină și donepezil). Toxicitatea cu inhibitorii sintetici de AChE a fost un dezavantaj major în utilizarea lor clinică. În schimb, Huperzina A, purificată din H. serrata, a fost folosită ca medicament pe bază de prescripție medicală în China de la începutul anilor 1990 și a fost folosită de peste 100.000 de persoane fără efecte adverse grave.99

Studiile clinice inițiale cu Huperzină A efectuate în China, care s-au concentrat pentru prima dată pe utilizarea sa în miastenia gravis, au arătat beneficii considerabile în tratamentul demenței. Un studiu clinic dublu-orb a constatat că Huperzina A la o doză de 200 mcg de două ori pe zi a produs îmbunătățiri măsurabile ale memoriei, funcției cognitive și factorilor comportamentali la 58% dintre pacienții cu AD.100 În schimb, 36% din grupul placebo au prezentat îmbunătățiri.

În cel mai recent studiu dublu-orb, 210 indivizi cu AD au fost randomizați pentru a primi placebo sau Huperzină A (200 mcg sau 400 mcg de două ori pe zi), timp de cel puțin 16 săptămâni. Huperzină A 200 mcg de două ori pe zi nu a influențat nicio modificare a Scalei de Evaluare a Bolii Alzheimer-subscala cognitivă (ADAS-Cog), dar acest agent la 400 mcg de două ori pe zi a arătat o îmbunătățire de 2,27 puncte a ADAS-Cog la 11 săptămâni față de o scădere de 0,2 puncte în grupul placebo și 2,9 puncte. ameliorare comparativ cu o ameliorare de 0,34 puncte în brațul placebo în săptămâna 16. Schimbările în impresia clinică globală a schimbării și activitățile vieții zilnice nu au fost semnificative la nicio doză.101

Bacopa Monniera

Bacopa monniera (BM) este un medicament botanic ayurvedic folosit pentru îmbunătățirea memoriei, epilepsie, insomnie și ca sedativ ușor. În plus, a reușit să reducă disfuncția memoriei la modelele de șobolani cu AD. Un studiu recent a evaluat un extract de BM pe o cultură de astrocite de șobolan purificate expuse la toxine, mimând efectul expunerii în exces la oxid nitric, o afecțiune care sa dovedit a fi un factor în AD. Rezultatele au arătat că extractul de BM a inhibat formarea speciilor reactive și deteriorarea ADN-ului într-o manieră dependentă de doză. Aceste date susțin utilizarea tradițională a BM și indică faptul că această plantă medicinală are potențial terapeutic în tratamentul sau prevenirea AD.102-104

Curcuma Longa (turmeric)

Există dovezi experimentale considerabile că curcumina protejează împotriva leziunilor cerebrale legate de vârstă și în special a AD. Cercetătorii au început să exploreze acest efect după ce au observat că locuitorii în vârstă (cu vârsta cuprinsă între 70 și 79 de ani) din mediul rural din India care mănâncă cantități mari de turmeric s-a dovedit a avea cea mai scăzută incidență a AD din lume: de 4,4 ori mai mică decât cea a americanilor. În studiile in vitro, sa raportat că curcumina inhibă agregarea amiloid-proteinei Ș (AP) și inflamația indusă de AȘ, precum și activitățile Ș-secretazei și acetilcolinesterazei. În studiile in vivo, administrarea orală de curcumină a dus la inhibarea A I'! depunerea, oligomerizarea AȘ și fosforilarea tau în creierul modelelor animale AD și îmbunătățiri ale tulburărilor comportamentale la modelele animale. Din păcate, cele două studii clinice efectuate până în prezent nu au demonstrat niciun beneficiu.105 Cu toate acestea, eșecul de a produce rezultate pozitive s-ar fi putut datora profilului farmacocinetic slab al curcuminei utilizate în studii. Pentru mai multe informații despre curcumină, consultați capitolul 84.

Rămâne posibilitatea ca curcumina să fie unul dintre cei mai promițători compuși pentru dezvoltarea terapiilor AD.

Studiile asupra modelelor de accident vascular cerebral au sugerat, de asemenea, un rol neuroprotector al curcuminei8, precum și capacitatea de a reduce sarcina plăcii în modelele de AD. S-a dovedit, de asemenea, că curcumina scade formarea de cataractă indusă de naftalina și 4-hidroxi-2-nonenal pe cristalin prin scăderea ratei de apoptoză și a rezistenței ulterioare la opacificare a cristalinului.56,57 Autorii postulează că inducerea glutation S-transferazei, care acționează probabil pentru scăderea cataracticei, a fost responsabilă pentru scăderea cataracticei. efecte.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Scopul terapeutic principal este prevenirea sau inițierea terapiei de îndată ce este observată orice demență.

Recomandări alimentare și stil de viață

Evitați aluminiul (care se găsește în multe antiperspirante, antiacide și vase de gătit).

Urmați un plan general de dietă și stil de viață sănătos.

Obțineți greutatea corporală ideală și luați măsuri pentru a îmbunătăți sensibilitatea la insulină.

Creșteți aportul de produse alimentare integrale, inclusiv pește, cereale, legume și grăsimi monosaturate.

Folosiți principiile dietei mediteraneene.

Reduceți caloriile totale, alimentele cu încărcătură glicemică mare și grăsimile nesănătoase.

Utilizați terapia cu lumină de dimineață.

Suplimente

Supliment multivitaminic/multimineral de mare potenta

Vitamina C: 500 până la 1000 mg de trei ori pe zi

Vitamina E: 100 până la 200 UI pe zi

Tiamina: 3 până la 8 g pe zi

Uleiuri de pește: 1000 până la 3000 mg EPA+DHA pe zi

Fosfatidilserina: 100 mg de trei ori pe zi

L-acetilcarnitină: 500 mg de trei ori pe zi

Metilcobalamină: 1000 mg de două ori pe zi

Melatonină: 3 mg seara cu cel puțin o jumătate de oră înainte de culcare

Medicina Botanica

GBE (24% flavonglicozide Ginkgo): 240 până la 320 mg pe zi

Huperzină A: 400 mcg de două ori pe zi

REFERINȚE

Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. boala Alzheimer. Lancet. 2011 Mar 19;377(9770):1019-1013.

Wick G, Berger P, Jansen-Durr P, și colab. Un concept darwinian-evoluționar al bolilor legate de vârstă. Exp Gerontol. 2003;38:13-25.

Fu HJ, Liu B, Frost JL și colab. Imunoterapia amiloidbeta pentru boala Alzheimer. Țintele medicamentului pentru tulburări neuronale ale SNC. 2010 Apr;9(2):197-206.

Solfrizzi V, Panza F, Capurso A. Rolul dietei în declinul cognitiv. J Transm. Neural. 2003;110:95-110.

Grant WB, Campbell A, Itzhaki RF și colab. Semnificația factorilor de mediu în etiologia bolii Alzheimer. J Alzheimer Dis. 2002;4:179-189.

Bonda DJ, Wang X, Perry G și colab. Stresul oxidativ în boala Alzheimer: o posibilitate de prevenire. Neurofarmacologie. 2010 sept-oct;59(4-5):290-294.

Craft S. Rezistența la insulină și patogeneza bolii Alzheimer: mecanisme potențiale și implicații pentru tratament. Curr Alzheimer Res. 2007 Apr;4(2):147-152.

Luchsinger JA, Small S, Biessels GJ. Ar trebui să țintim rezistența la insulină pentru a preveni demența din cauza bolii Alzheimer? Arch Neurol. 2011 ian;68(1):17-18.

Shin RW. Interacțiunea aluminiului cu filamentul elicoidal pereche tau este implicată în patologia neurofibrilară a bolii Alzheimer. Gerontologie. 1997;43(suppl 1): 16-23.

Miu AC, Andreescu CE, Vasiu R, et al. Un studiu comportamental și histologic al efectelor expunerii pe termen lung a șobolanilor adulți la aluminiu. Int J Neurosci. 2003;113:1197-1211.

Zapatero MD, Garcia de Jalon A, Pascual F, et al. Nivelurile serice de aluminiu în boala Alzheimer și alte demențe senile. Biol Oligoelem Res. 1995;47:235-240.

Frolich L, Riederer P. Mecanismele radicalilor liberi in dementa de tip Alzheimer si potentialul de tratament antioxidant. Arzneimittelforschung. 1995;45:443-446.

Walton J, Tuniz C, Fink D, et al. Absorbția de urme de aluminiu în creier din apa potabilă. Neurotoxicologie. 1995;16:187-190.

Feldman HH, Jacova C, Robillard A, et al. Diagnosticul și tratamentul demenței: 2. Diagnosticul. CMAJ. 25 martie 2008;178(7):825-836.

Weinreb HJ. Modele de amprentă în boala Alzheimer. Arch Neurol. 1985;42:50-54.

Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, et al. Dieta și factorii de risc sau prevenirea bolii Alzheimer: dovezile actuale. Expert Rev Neurother. 2011 mai;11(5):677-708.

Frisardi V, Panza F, Seripa D, et al. Proprietățile nutraceutice ale dietei mediteraneene și declinul cognitiv: posibile mecanisme de bază. J Alzheimer Dis. 1 ian 2010;22(3):715-740.

Gu Y, Luchsinger JA, Stern Y, et al. Dieta mediteraneană, biomarkeri inflamatori și metabolici și riscul bolii Alzheimer. J Alzheimer Dis. 2010;22(2):483-492.

Wang YJ, Thomas P, Zhong JH și colab. Consumul de extract de semințe de struguri previne depunerea de beta-amiloid și atenuează inflamația în creierul unui șoarece cu boala Alzheimer. Neurotox Res. 2009 ian;15(1):3-14.

Wang J, Santa-Maria I, Ho L, et al. Polifenolii derivați din struguri atenuează neuropatologia tau într-un model de șoarece al bolii Alzheimer. J Alzheimer Dis. 2010;22(2):653-661.

Janle EM, Lila MA, Grannan M și colab. Farmacocinetica și distribuția tisulară a polifenolilor de struguri marcați cu 14C în periferie și în sistemul nervos central după administrare orală. J Med Food. 2010 august;13(4):926-933.

Peng Y, Sun J, Hon S, și colab. L-3-n-butilftalida îmbunătățește afectarea cognitivă și reduce beta-amiloid într-un model transgenic al bolii Alzheimer. J Neurosci. 16 iunie 2010;30(24):8180- 8189.

Kim J, Lee HJ, Lee KW. Fitochimice care apar în mod natural pentru prevenirea bolii Alzheimer. J Neuro- chimie. 2010 Mar;112(6):1415-1430.

Hamaguchi T, Ono K, Murase A, et al. Compușii fenolici previn patologia Alzheimer prin diferite efecte asupra căii de agregare amiloid-beta. Sunt J Pathol. 2009 Dec;175(6):2557-2565.

Williams P, Sorribas A, Howes MJ. Produsele naturale ca sursă de medicamente pentru Alzheimer. Nat Prod Rep. 2011 Jan 17;28(1):48-77.

Darvesh AS, Carroll RT, Bishayee A, și colab. Stresul oxidativ și boala Alzheimer: polifenoli alimentari ca potențiali agenți terapeutici. Expert Rev Neurother. 2010 mai;10(5):729-745.

Hamaguchi T, Ono K, Murase A, et al. Compușii fenolici previn patologia Alzheimer prin diferite efecte asupra căii de agregare amiloid-beta. Sunt J Pathol. 2009 Dec;175(6):2557-2565.

Henderson VW. Acțiunea estrogenilor în creierul îmbătrânit: demența și îmbătrânirea cognitivă. Biochim Biophys Acta. 2010 oct;1800(10):1077-1083.

Craig MC, Maki PM, Murphy DG. Studiul de memorie a inițiativei pentru sănătatea femeilor: constatări și implicații pentru tratament. Lancet Neurol. 2005 Mar;4(3):190-194.

A î.Hr

Almeida OP, Flicker L. Asocierea dintre terapia de substituție hormonală și demență: este timpul să uităm? Int Psychogeriatr. 2005 iunie;17(2):155-164.

Craig MC, Murphy DG. Terapia cu estrogeni și demența Alzheimer. Ann NY Acad Sci. 2010 septembrie;1205:245-253.

Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, et al. Terapia de substituție hormonală pentru menținerea funcției cognitive la femeile cu demență. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice. 2009:1.

CD003799.

Nolan CR, DeGoes JJ, Alfrey AC. Absorbția de aluminiu și plumb din surse alimentare la femeile care ingeră citrat de calciu. South Med J. 1994;87:894-898.

Dementa Glick JL. Rolul deficitului de magneziu și ipoteza privind patogeneza bolii Alzheimer. Ipoteze Med. 1990;31:211-225.

Tucker DM, Penland JG, Sandstead HH,

et al. Starea de nutriție și funcția creierului în îmbătrânire. Am J Clin Nutr. 1990;52:93-102.

Pratico D. Ipoteza stresului oxidativ în boala Alzheimer: o reevaluare.

Trends Pharmacol Sci. 2008 Dec;29(12):609-615.

Gella A, Durany N. Stresul oxidativ în boala Alzheimer. Cell Adh Migr. 2009 ian-mar;3(1):88-93.

Jama JW, Launer LJ, Witteman JC, et al. Antioxidanți dietetici și funcție cognitivă într-un eșantion bazat pe populație de persoane în vârstă. Am J Epidemiol. 1996;144:275-280.

Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, et al. Aportul de vitamine antioxidante și riscul bolii Alzheimer. Arch Neurol. 2003 februarie;60(2):203-208.

Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G, et al. Asocierea utilizării suplimentelor de vitamina E și C cu funcția cognitivă și demența la bărbații în vârstă. Neurologie. 2000;54:1265-1272.

Klatte ET, Scharre DW, Nagaraja HN, et al. Terapia combinată de donepezil și vitamina E în boala Alzheimer. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2003;17:113-116.

Gray SL, Anderson ML, Crane PK și colab. Utilizarea suplimentelor de vitamine antioxidante și riscul de demență sau boala Alzheimer la adulții în vârstă. J Societatea Americană de Geriatrie. 2008;56:291-295.

Liu RH. Beneficiile pentru sănătate ale fructelor și legumelor provin din combinații aditive și sinergice de substanțe fitochimice. Am J Clin Nutr. 2003;78(suppl. 3):517S-520S.

Chen MF, Chen LT, Gold M și colab. Concentrația de tiamină plasmatică și eritrocitară la pacienții geriatrici. J Am Coll Nutr. 1996;15:231-236.

Meador KJ, Nichols ME, Franke P, et al. Dovezi pentru un efect colinergic central al tiaminei în doze mari. Ann Neurol. 1993;34:724-726.

Meador K, Loring D, Nichols M, et al. Constatări preliminare ale tiaminei în doze mari în demența de tip Alzheimer. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1993;6:222-229.

Benton D, Fordy J, Haller J. Impactul suplimentării de vitamine pe termen lung asupra funcționării cognitive. Psihofarmacol (Berl). 1995;117:298-305.

van Goor L, Woiski MD, Lagaay AM, et al. Recenzie: deficit de cobalamină și tulburări mintale la persoanele în vârstă. Vârsta Îmbătrânirea. 1995;24:536-542.

Shevell MI, Rosenblatt DS. Neurologia cobalaminei. Can J Neurol Sci. 1992;19:472-486.

Yao Y, Lu-Yao G, Mesches DN, et al. Scăderea nivelurilor serice de cobalamină odată cu creșterea în vârstă în rândul pacienților geriatrici. Arch Fam Med. 1994;3:918-922.

Aronow WS. Homocisteină: asocierea cu boala vasculară aterosclerotică la persoanele în vârstă. Geriatrie. 2003;58:22-24:27-28.

Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP și colab. Sensibilitatea acidului metilmalonic seric și determinările de homocisteină totală pentru diagnosticarea deficitului de cobalamină. Am J Med. 1994;96:239-246.

Norman EJ, Morrison JA. Screeningul populațiilor în vârstă pentru deficiența de cobalamină (vitamina B12) utilizând analiza acidului metimalonic urinar prin spectrofotometrie de masă prin cromatografie gazoasă. Am J Med. 1993;94:589-594.

Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Homocisteina plasmatică ca factor de risc pentru demență și boala Alzheimer. N Engl J Med. 2002;346:476-483.

Nilsson K, Gustafson L, Faldt R, et al. Homocisteina plasmatică în raport cu cobalamina serică și folatul din sânge într-o populație psihogeriatrică. Eur J Clin Invest. 1994;24:600-606.

Healton EB, Savage DH, Brust JC, et al. Aspecte neurologice ale deficitului de cobalamină. Medicină (Baltimore). 1991;70:229-245.

Martin DC, Francis J, Protetch J, et al. Dependența de timp a recuperării cognitive cu înlocuirea cobalaminei: un raport al unui studiu pilot. J Am Geriatr Soc. 1992;40:168-172.

Levitt AJ, Karlinsky H. Folate, vitamina B12 și tulburări cognitive la pacienții cu boala Alzheimer. Acta Psychiatr Scand. 1992;86:301-305.

Kristensen MO, Gulmann MC, Christensen JE, et al. Cobalamina serică şi acidul metilmalonic în demența Alzheimer. Acta Neurol Scand. 1993;87:475-481.

Seal EC, Metz J, Flicker L, et al. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al suplimentării orale cu vitamina B12 la pacienții în vârstă cu concentrații serice de vitamina B12 subnormale sau limită. J Am Geriatr Soc. 2002;50:146-151.

van Dyck CH, Lyness JM, Rohrbaugh RM, et al. Efectele cognitive și psihiatrice ale înlocuirii vitaminei B12 în demență cu niveluri scăzute de B12 seric: un studiu la azilul de bătrâni. Int Psychogeriatr. 2009 februarie;21(1):138-147.

Constantinidis J. Ipoteza deficitului de zinc în patogeneza încurcăturilor neurofibrilare. Ipoteza Med. 1991;35:319-323.

Burnet FM. Un posibil rol al zincului în patologia demenței. Lancet. 1981;1:186-188.

Tully CL, Snowdon DA, Markesbery WR. Zinc seric, plăci senile și încurcături neurofibrilare: constatări din Studiul Nunilor. Neuroraport. 1995;6:2105-2108.

Constantinidis J. Tratamentul bolii Alzheimer cu compuși de zinc. Drug Develop Res. 1992;27:1-14.

Deputat Cuajungco, Faget KY. Zincul ocupă locul central: rolul său paradoxal în boala Alzheimer. Brain Res Brain Res Rev. 2003;41:44-56.

Cuajungco MP, Lees GJ. Zinc și boala Alzheimer: există o legătură directă? Brain Res Brain Res Rev. 1997;23:219-236.

Furuta A, Price DL, Pardo CA, et al. Localizarea superoxid dismutazelor în neocortexul și hipocampul bolii Alzheimer și sindromului Down. Sunt J Pathol. 1995;146:357-367.

Rosenberg G, Davis KL. Utilizarea precursorilor colinergici în bolile neuropsihiatrice. Am J Clin Nutr. 1982;36:709-720.

Levy R, Little A, Chuaqui P, și colab. Rezultatele timpurii ale unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu doze mari de fosfatidilcolină în boala Alzheimer. Lancet. 1983;1:987-988.

Sitaram N, Weingartner B, Caine ED. et al. Colina: îmbunătățirea selectivă a învățării în serie și codificarea cuvintelor cu imagini scăzute la om. Life Sci. 1978;22:1555-1560.

Higgins JP, Flicker L. Lecitina pentru demență și tulburări cognitive. Cochrane Database Syst Rev. 2003;3:CD001015.

Amenta F, Parnetti L, Gallai V, et al. Tratamentul disfuncției cognitive asociate cu boala Alzheimer cu precursori colinergici: tratamente ineficiente sau abordări inadecvate? Mech Aging Dev. 2001;122:2025- 2040.

Parnetti L, Amenta F, Gallai V. Alfosceratul de colină în declinul cognitiv și în boala cerebrovasculară acută: o analiză a datelor clinice publicate. Mech Aging Dev. 2001;122:2041-2055.

Cenacchi T, Bertoldin T, Farina C, et al. Declinul cognitiv la vârstnici: un studiu multicentric dublu-orb, controlat cu placebo, privind eficacitatea administrării fosfatidilserinei. Îmbătrânire (Milano). 1993;5:123-133.

Engel RR, Satzger W, Gunther W, et al. Studiu dublu-orb încrucișat al fosfatidilserinei vs. placebo la pacienții cu demență precoce de tip Alzheimer. Eur Neuropsychopharmacol. 1992;2:149-155.

Crook T, Petri W, Wells C, et al. Efectele fosfatidilserinei în boala Alzheimer. Psihofarmacol Bull. 1992;28:61-66.

Crook TH, Tinklenberg J, Yeseavage J, și colab. Efectele fosfatidilserinei în tulburările de memorie asociate cu vârsta. Neurologie. 1991;41:644-649.

Funfgeld EW, Baggen M, Nedwidek P,

et al. Studiu dublu-orb cu fosfatidilserina (PS) la pacienții parkinsonieni cu demență senilă de tip Alzheimer (SDAT). Prog Clin Biol Res. 1989;317:1235-1246.

Amaducci L. Fosfatidilserina în tratamentul bolii Alzheimer: rezultatele unui studiu multicentric. Psihofarmacol Bull. 1988;24:1030-1034.

Nerozzi D, Aceti F, Melia E, et al. Fosfatidilserina și tulburări de memorie la vârstnici. Clin Ter. 1987;120:399-404.

Palmieri G, Palmieri R, Inzoli MR, et al. Studiu controlat dublu-orb al fosfatidilserinei la pacienții cu deteriorare psihică senilă. Clin Trials J. 1987;24:73-

83.

Villardita C, Grioli S, Salmeri G, et al. Studiu clinic multicentric al fosfatidilserinei cerebrale la pacienții vârstnici cu deteriorare intelectuală. Clin Trials J. 1987;24:84-93.

Delwaide PJ, Gyselynck-Mambourg AM, Hurlet A, et al. Studiu controlat randomizat dublu-orb al fosfatidilserinei la pacienții cu dement. Acta Neurol Scand. 1986;73:136-140.

Bowman B. Acetil-carnitina și boala Alzheimer. Nutr Rev. 1992;50:142-144.

Carta A, Calvani M, Bravi D, et al. Acetil-L-carnitina și boala Alzheimer: considerații farmacologice dincolo de sfera colinergică. Ann NY Acad Sci. 1993;695:324-326.

Calvani M, Carta A, Caruso G, et al. Acțiunea acetil-L-carnitinei în neurodegenerarea și boala Alzheimer. Ann NY Acad Sci. 1992;663:483-486.

Montgomery SA, Thai LJ, Amrein R. Meta-analiză a studiilor clinice controlate, randomizate, dublu-orb, ale acetil-L-carnitinei versus placebo în tratamentul deficienței cognitive ușoare și a bolii Alzheimer ușoare. Int Clin Psychopharmacol. 2003;18:61-71.

Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. Efectele acetil-L-carnitinei la pacienții cu boala Alzheimer care nu răspund la inhibitorii de acetilcolinesterază. Curr Med Res Opin. 2003;19:350-353.

Vecchi GP, Chiari G, Cipolli C, et al. Tratamentul cu acetil-L-carnitină al deficienței mintale la vârstnici: dovezi dintr-un studiu multicentric. Arch Gerontol Geriatr. 1991;2:159-168.

Salvioli G, Neri M. Tratamentul cu L-acetilcarnitina al declinului mental la vârstnici. Drugs Exp Clin Res. 1994;20:169-176.

Cipolli C, Chiari G. Efectele L-acetilcarnitinei asupra deteriorării mentale la vârstnici: rezultate inițiale. Clin Ter. 1990;132(suppl 6):479-510.

Kalimi M, Regelson W. Rolul biologic al dehidroepiandrosteronului (DHEA). New York: W de Gruyter; 1990.

Yen SS, Morales AJ, Khorram O. Înlocuirea DHEA la bărbați și femei în vârstă: potențiale efecte de remediere. Ann NY Acad Sci. 1995;774:128-142.

Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, et al. Efectele dozei de înlocuire de dehidroepiandrosteron la bărbați și femei în vârstă. J Clin Endocrinol Metab. 1994;78:1360-1367.

Wolkowitz OM, Kramer JH, Reus VI și colab. Tratamentul cu DHEA al bolii Alzheimer: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Neurologie. 2003;60:1071-1076.

Olivieri G, Hess C, Savaskan E, et al. Melatonina protejează celulele neuroblastomului SHSY5Y de stresul oxidativ indus de cobalt, neurotoxicitatea și secreția crescută de beta-amiloid. J Pineal Res. 2001;31:320-325.

Asayama K, Yamadera H, Ito T și colab. Studiu dublu-orb al efectelor melatoninei asupra ritmului somn-veghe, funcțiilor cognitive și noncognitive în demența de tip Alzheimer. J Nippon Med Sch. 2003;70:334-341.

Skolnick A. Vechea medicina pe bază de plante chineză folosită pentru febră oferă o posibilă nouă terapie pentru boala Alzheimer. JAMA. 1997;277:776.

Xu SS, Gao ZX, Weng Z și colab. Eficacitatea tabletei huperzină-A asupra memoriei, cogniției și comportamentului în boala Alzheimer. Zhong- guo Yao Li Xue Bao. 1995;16:391-395.

Rafii MS, Walsh S, Little JT, et al. Un studiu de fază II cu huperzină A în boala Alzheimer uşoară până la moderată. Neurologie. 2011 Apr 19;76(16):1389-1394.

Colasanti M, Suzuki H. Dubla personalitate a NR. Tendințe Știință Farmacologică. 2000;21:249-252.

Russo A, Borrelli F, Campisi A, et al. Toxicitate legată de oxidul nitric în astrocitele de cultură: efectul Bacopa monniera. Life Sci. 2003;73:1517-1526.

Uabundit N, Wattanathorn J, Muci- mapura S, et al. Îmbunătățirea cognitivă și efectele neuroprotective ale Bacopa monnieri în modelul bolii Alzheimer. J Etnofarmacol. 2010 8 ianuarie;127(1):26-31.

Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Curcumină și boala Alzheimer. CNS Neurosci Ther. 2010 Oct;16(5):285-297.

angina pectorală

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Strângere sau durere asemănătoare presiunii în piept care apare imediat după efort.

Alți factori precipitanți includ tensiunea emoțională, vremea rece sau o masă copioasă. Durerea poate radia către omoplatul stâng, brațul stâng sau maxilar. Durerea durează de obicei doar 1 până la 20 de minute.

Stresul, anxietatea și hipertensiunea arterială sunt de obicei prezente.

Majoritatea oamenilor demonstrează o citire electrocardiografică anormală

(depresiune tranzitorie a segmentului ST) ca răspuns la efort ușor (test de stres).

P CONSIDERAȚII GENERALE

Angina pectorală apare atunci când aportul de oxigen și, ocazional, alți nutrienți, este inadecvat pentru a satisface nevoile metabolice ale mușchiului inimii. Cauza principală este ateroscleroza, deși agregarea trombocitelor, spasmul arterei coronare, mecanismele nevasculare precum hipoglicemia și nevoia metabolică crescută (cum ar fi hipertiroidismul) pot fi de asemenea importante.

Leziunea primară a aterosclerozei este placa ateromatoasă, care se îngustează progresiv și în cele din urmă blochează artera coronară, rezultând o scădere a aportului de sânge și oxigen a țesutului cardiac. Simptomele încep de obicei să apară după ce o arteră coronariană majoră este blocată cu mai mult de 50%.

Fluxul sanguin către inimă poate fi, de asemenea, compromis de agregarea trombocitară tranzitorie (discută mai detaliat în capitolul 148) și spasmul arterei coronare. Varianta de angină Prinzmetal, cea mai frecvent recunoscută formă de spasm al arterelor coronare, nu se datorează plăcii în arterele coronare și este mai predispusă să apară în repaus sau la ore ciudate din timpul zilei sau nopții. Este mai frecventă la femeile mai mici de 50 de ani. Spasmul arterei coronare indus de insuficiență de magneziu, mai frecvent la bărbați decât la femei, este acum recunoscut ca o cauză importantă a infarctului miocardic (IM) și poate fi semnificativ în angina pectorală.

P CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

Diagnosticul de angina pectorală se face frecvent doar pe baza anamnezei. Evaluarea clinică a tuturor pacienților cu angină pectorală trebuie să includă o electrocardiogramă (ECG) în repaus și o radiografie toracică. Deoarece mai mult de jumătate dintre pacienții cu angină pectorală tipică și ateroscleroză coronariană confirmată au citiri ECG cu 12 derivații normale în repaus, diagnosticul trebuie confirmat adesea folosind teste de stres ECG sau monitorizare Holter de 24 de ore (ECG ambulatoriu).

Cele mai frecvente modificări diagnostice ECG asociate cu angina pectorală sunt dovezi ale modificărilor anterioare ale MI și ale segmentului ST și ale undei T care apar în timpul atacurilor de durere. Cea mai caracteristică modificare este deplasarea segmentului ST cu sau fără inversarea undei T. Diagnosticul complicat este însă observația că angina pectorală indusă de hipoglicemie nu se manifestă cu anomalii ale ratei sau ale segmentului ST.1

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Angina este o afecțiune gravă care necesită tratament și monitorizare atentă. În cazul sever, precum și în stadiile inițiale ale anginei ușoare până la moderate, pot fi necesare

medicamente pe bază de prescripție medicală. În cele din urmă, starea ar trebui controlată cu ajutorul unor măsuri naturale. Dacă există un blocaj semnificativ al coronarianului

artera, terapia de chelare intravenoasă cu acid etilendiaminotetraacetic (EDTA), angioplastia sau bypass-ul arterial coronarian pot fi adecvate.

Din perspectiva medicinei naturiste, există două obiective terapeutice primare în tratamentul anginei: îmbunătățirea metabolismului energetic în inimă și îmbunătățirea alimentării cu sânge a inimii. Aceste obiective sunt interdependente, deoarece un flux sanguin crescut înseamnă un metabolism energetic îmbunătățit și invers.

Inima folosește grăsimile ca principal combustibil metabolic. Acesta transformă acizii grași liberi în energie în același mod în care un automobil folosește benzina. Defectele de utilizare a grăsimilor de către inimă cresc foarte mult riscul de ateroscleroză, atacuri de cord și dureri anginoase. Mai exact, utilizarea afectată a acizilor grași de către inimă are ca rezultat acumularea de concentrații mari de acizi grași în mușchiul inimii. Acest lucru face inima extrem de susceptibilă la deteriorarea celulară, ceea ce duce în cele din urmă la un atac de cord.

Carnitina, pantetina și coenzima Q10 (CoQio) sunt compuși esențiali în metabolismul normal al grăsimilor și al energiei și sunt extrem de benefice pentru cei care suferă de angină. Acești nutrienți previn acumularea de acizi grași în mușchiul inimii prin îmbunătățirea conversiei acizilor grași și a altor compuși în energie.

Suplimente nutritive pentru angina pectorală

Utilizarea suplimentelor cu antioxidanți la pacienții cu angină este importantă. Într-o analiză a controalelor normale și a pacienților cu angină stabilă sau instabilă, nivelul de antioxidanți în plasmă s-a dovedit a fi un predictor mai sensibil al anginei instabile decât severitatea aterosclerozei.2,3 Un grup de cercetători a concluzionat: „Aceste date sunt în concordanță cu ipoteza că efectele benefice ale antioxidanților în boala coronariană pot influența, mai degrabă decât o reducere a activității leziunii arteriale coronariene, mai degrabă decât o reducere a leziunii. amploarea bolii fixe.”2

Nutrienții antioxidanti sunt, de asemenea, importanți în prevenirea toleranței la nitrați. Nitrații orali sunt utilizați pe scară largă în tratamentul convențional al anginei, dar administrarea lor continuă poate duce la dezvoltarea rapidă a toleranței. Descoperirile experimentale indică faptul că toleranța la nitrați este asociată cu producția vasculară crescută de superoxid. Anionii superoxid generați degradează rapid oxidul nitric format din administrarea de nitroglicerină și au ca rezultat niveluri mai scăzute de guanozin monofosfat ciclic (un regulator intracelular important care promovează vasorelaxarea). Deoarece vitamina C este principalul antioxidant în fază apoasă și eliminarea radicalilor liberi ai superoxidului, iar vitamina E este principalul antioxidant în fază lipidică, importanța lor în prevenirea toleranței la nitrați este evidentă. Studiile clinice au susținut această legătură, arătând că suplimentarea cu doze mari de vitamine C și E poate preveni toleranța la nitrați.4,5

Carnitina

Carnitina, un compus asemănător vitaminelor, stimulează descompunerea acizilor grași cu lanț lung de către unitățile producătoare de energie din celule - mitocondriile. Carnitina este esențială în transportul acizilor grași în mitocondrii. Un deficit de carnitină are ca rezultat scăderea concentrației de acizi grași în mitocondrii și reducerea producției de energie.

Funcția normală a inimii depinde în mod critic de concentrațiile adecvate de carnitină. Deși inima normală stochează mai multă carnitină decât are nevoie, dacă inima nu are o cantitate bună de oxigen, nivelurile de carnitină scad rapid. Acest lucru duce la scăderea producției de energie în inimă și la creșterea riscului de angină și boli de inimă. Deoarece pacienții cu angina pectorală au un aport scăzut de oxigen, suplimentarea cu carnitină are sens.

Mai multe studii clinice au demonstrat că carnitina îmbunătățește angina A și bolile de inimă.6-10 Suplimentarea cu carnitină normalizează nivelul de carnitină a inimii și permite mușchiului inimii să utilizeze mai eficient aportul limitat de oxigen C. Aceasta se traduce printr-o ameliorare a cazurilor de angină. S-au observat îmbunătățiri ale toleranței la efort și ale funcției cardiace. Rezultatele indică faptul că carnitina este o alternativă eficientă la medicamente în cazurile de angină.

Într-un studiu efectuat pe pacienți cu angină pectorală stabilă, administrarea orală a 900 mg L-carnitină a crescut timpul mediu de efort și timpul necesar pentru ca anomaliile să apară la un test de stres (6,4 minute în grupul placebo, comparativ cu 8,8 minute în grupul tratat cu carnitină).10

Aceste rezultate indică faptul că carnitina poate fi o alternativă eficientă la alți agenți antianginosi, cum ar fi beta-blocante, antagoniști ai canalelor de calciu și nitrați, în special la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă.

Carnitina, prin îmbunătățirea utilizării acizilor grași și a producției de energie în mușchiul inimii, poate preveni, de asemenea, producerea de metaboliți toxici ai acizilor grași. Acești compuși sunt extrem de dăunători, deoarece activează diverse fosfolipaze și perturbă structurile membranei celulare. Se crede că modificările în proprietățile membranelor celulelor cardiace induse de metaboliții acizilor grași contribuie la contractilitatea și complianța mușchiului inimii afectate, susceptibilitatea crescută la bătăi neregulate și eventuala moarte a țesutului cardiac. Carnitina suplimentară crește nivelul de carnitină cardiacă și previne producerea de metaboliți toxici ai acizilor grași. Acest lucru a fost demonstrat clinic, în cazul în care administrarea precoce a L-carnitinei (40 mg/kg pe zi) la pacienții care au infarct miocardic s-a dovedit a reduce considerabil afectarea inimii.11

Pantethine

Pantetina este forma stabilă a panteteinei, forma activă a acidului pantotenic, care este componenta fundamentală a coenzimei A (CoA). CoA este implicat în transportul acizilor grași către și dinspre celule, precum și către mitocondrii. Calea sintetică de la pantetină la CoA este mult mai scurtă decât cea a acidului pantotenic, făcând panteteina substanța

terapeutică preferată. În plus, panteteina are o activitate semnificativă de scădere a lipidelor, în timp ce acidul pantotenic are un efect foarte mic sau chiar deloc în scăderea nivelului de colesterol și trigliceride.

Doza standard pentru pantetină este de 900 mg/zi. Asemenea carnitinei, pantetina s-a dovedit în studiile clinice că reduce semnificativ trigliceridele serice și nivelurile de colesterol, în același timp crescând nivelurile de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate. Mecanismul său de acțiune se datorează inhibării sintezei colesterolului și accelerării defalcării acizilor grași în mitocondrii.

Pantetina este bine indicată în angină. Asemenea carnitinei, nivelurile de pantetină din inimă scad în perioadele de aport redus de oxigen. Efectele demonstrate la animale indică faptul că ar beneficia foarte mult indivizii cu angină.15

Coenzima Q10

CoQ10, cunoscut și sub numele de ubichinonă, este o componentă esențială a mitocondriilor, unde joacă un rol major în producerea de energie. La fel ca carnitina și pantetina, CoQ1o poate fi sintetizat în organism. Cu toate acestea, au fost raportate stări de deficiență. Deficiența poate fi rezultatul deficienței sintezei CoQj0 din cauza deficiențelor nutriționale, a unui defect genetic sau dobândit în sinteza CoQ10 sau a nevoilor tisulare crescute.16

Bolile cardiovasculare – inclusiv angina, hipertensiunea arterială, prolapsul valvei mitrale și insuficiența cardiacă congestivă – sunt exemple de boli care necesită niveluri tisulare crescute de CoQio.16 În plus, mulți dintre vârstnici pot avea cerințe crescute de CoQio: scăderea nivelurilor de CoQio care apare odată cu vârsta poate fi parțial responsabilă pentru deteriorarea sistemului imunitar legat de vârstă.

Deficiența de CoQio este frecventă la persoanele cu boli de inimă. Biopsiile de țesut cardiac la pacienții cu diferite boli cardiace arată o deficiență de CoQio în 50% până la 75% din cazuri.16 Unul dintre țesuturile cele mai active metabolic din organism, inima poate fi neobișnuit de susceptibilă la efectele deficienței de CoQio. În consecință, CoQio a arătat o mare promisiune în tratamentul bolilor de inimă.

Într-un studiu, 12 pacienți cu angină pectorală stabilă au fost tratați cu CoQio (150 mg/zi timp de 4 săptămâni) într-un studiu încrucișat dublu-orb.17 În comparație cu placebo, CoQio a redus frecvența atacurilor anginoase cu 53%. În plus, a existat o creștere semnificativă a toleranței la efort pe banda de alergare (timpul până la apariția durerii în piept și timpul până la dezvoltarea anomaliilor ECG) în timpul tratamentului cu CoQio. Rezultatele acestui studiu și ale altora sugerează că CoQio este un tratament sigur și eficient pentru angina pectorală.

Carnitina, pantetina și CoQio ar trebui luate în considerare în toate afecțiunile cardiace, nu doar în angina.

Magneziu

Deficitul de magneziu poate juca un rol major în angina, inclusiv în varianta Prinzmetal. S-a demonstrat că o deficiență de magneziu produce spasme ale arterelor coronare și se crede că este o cauză a atacurilor de cord neocluzive.18 În plus, s-a observat că bărbații care mor brusc de atacuri de cord au niveluri semnificativ mai scăzute de magneziu cardiac, precum și potasiu, decât martorii egali.19

Sa sugerat ca magneziul să fie tratamentul de elecție pentru angina pectorală datorată spasmului arterei coronare.19-21 Sa constatat că administrarea de magneziu este, de asemenea, utilă în gestionarea aritmiilor și a anginei cauzate de ateroscleroză. Beneficiul său în aceste situații este probabil prin aceleași mecanisme responsabile pentru efectele sale într-un IM acut.

De la mijlocul anilor 1980, opt studii bine concepute care au implicat mai mult de 4000 de pacienți au demonstrat că suplimentarea intravenoasă cu magneziu în prima oră de internare la spital pentru un IM acut produce un efect favorabil în reducerea complicațiilor imediate și pe termen lung, precum și a ratei mortalității.22'24

Efectele benefice ale magneziului în IM acut se referă la capacitatea sa de a face următoarele:

Îmbunătățiți producția de energie în inimă

Dilatați arterele coronare, rezultând o livrare îmbunătățită a oxigenului către inimă

Reduce rezistența vasculară periferică, rezultând o cerere redusă asupra inimii

Inhibați agregarea și formarea cheagurilor de sânge ale trombocitelor

Reduceți dimensiunea infarctului (blocarea)

Îmbunătățește ritmul cardiac și aritmiile

Arginina

Suplimentarea cu arginină s-a dovedit a fi benefică într-o serie de boli cardiovasculare, inclusiv angina pectorală. Se crede că beneficiile sale apar prin creșterea nivelului de oxid nitric, îmbunătățind astfel fluxul sanguin, reducând tromboza și îmbunătățind reologia. Gradul de îmbunătățire oferit de suplimentarea cu arginină în angină și alte boli cardiovasculare poate fi destul de semnificativ ca urmare a îmbunătățirii nivelului de oxid nitric. În studiile dublu-orb, s-a dovedit a fi deosebit de eficient în creșterea toleranței la efort. Doza tipică este de 6 g/zi în doze divizate.25'27 Într-un studiu pe termen scurt, suplimentarea cu arginină de 3 g/zi timp de 15 zile a dus la creșterea activității enzimei de captare a radicalilor liberi superoxid dismutază și a crescut nivelurile de tioli totali și acid ascorbic, cu o scădere concomitentă a conținutului de lipizi și peroxid de carbon, a activității serice de prooxid de carbon și a activității de peroxidare a radicalilor liberi. enzima xantin

oxidaza.28 Aceste modificări benefice indică mecanisme suplimentare pentru utilizarea argininei în angină și ischemie cardiacă. Utilizarea argininei este avertizată de un raport dintr-un studiu la supraviețuitorii de IM în care suplimentarea cu arginină (9 g/zi timp de 6 luni) a fost asociată cu o creștere a mortalității în comparație cu grupul placebo (8,6% vs. 0%).29 Acest efect poate fi o aberație sau din cauza utilizării de doze mai mari de arginină.

Medicamente botanice

Specia Crataegus

Boabele de păducel și extractele din vârfurile înflorite sunt utilizate pe scară largă în Europa pentru activitatea lor cardiovasculară. Acestea prezintă o combinație de efecte care sunt de mare valoare pentru pacienții cu angină pectorală și alte probleme cardiace. Studiile au demonstrat că extractele de păducel sunt eficiente în reducerea atacurilor anginoase, precum și în scăderea tensiunii arteriale și a nivelului de colesterol seric.30'32

Efectele benefice în tratamentul anginei se datorează îmbunătățirii aportului de sânge și oxigen a inimii rezultată din dilatarea vaselor coronare, precum și îmbunătățirii proceselor metabolice din inimă.30'33

Capacitatea speciilor Crataegus de a dilata vasele de sânge coronare a fost demonstrată în mod repetat în studii experimentale.30'32 În plus, extractele de Crataegus s-au dovedit că îmbunătățesc metabolismul energetic cardiac în studiile umane și experimentale. Acest efect combinat este extrem de important în tratamentul anginei, deoarece are ca rezultat îmbunătățirea funcției miocardice cu o utilizare mai eficientă a oxigenului. Această îmbunătățire rezultă nu numai din creșterea aportului de sânge și oxigen către mușchiul inimii, ci și din flavonoidele de păducel care interacționează cu enzimele cheie pentru a îmbunătăți contractilitatea miocardică (a se vedea capitolul 82 pentru o discuție cuprinzătoare a acestui important botanic).

Ammi visnaga

Khella este o plantă medicinală veche originară din regiunea mediteraneană, unde a fost folosită în tratamentul anginei și a altor afecțiuni ale inimii încă de pe vremea faraonilor. Câteva dintre componentele sale au demonstrat capacitatea de a dilata arterele coronare. Mecanismul său de acțiune pare să fie similar cu cel al medicamentelor care blochează canalele de calciu.

De la sfârșitul anilor 1940, au existat numeroase studii științifice privind efectul clinic al extractelor de khella în tratamentul anginei pectorale. Mai precis, khellinul, un derivat al plantei, s-a dovedit a fi extrem de eficient în ameliorarea simptomelor anginoase, îmbunătățirea toleranței la efort și normalizarea ECG-urilor. Acest lucru este evident prin concluziile unui studiu realizat de Osher și colegii33 în 1951: „Proporția mare de rezultate favorabile, împreună cu gradul izbitor de îmbunătățire observat frecvent, ne-au condus la concluzia că khellinul, utilizat în mod corespunzător, este un medicament sigur și eficient pentru tratamentul anginei pectorale”.

La doze mai mari (120 până la 150 mg/zi), khellinul pur a fost asociat cu reacții adverse ușoare, cum ar fi anorexia, greața și amețelile. Deși majoritatea studiilor clinice au folosit doze mari, mai multe studii arată că doar 30 mg/zi pare să ofere rezultate la fel de bune cu mai puține efecte secundare.34,35.

Mai degrabă decât utilizarea compusului izolat khellin, extractele khella standardizate pentru conținutul de khellin (de obicei 12%) sunt forma preferată. O doză zilnică dintr-un astfel de extract ar fi de 250 până la 300 mg. Khella pare să funcționeze bine cu extractele de păducel.

Alte terapii

acupunctura

Mai multe studii au arătat că acupunctura este benefică în ameliorarea anginei, în special în reducerea consumului de nitroglicerină, scăderea numărului de atacuri anginoase și îmbunătățirea toleranței la efort și a citirilor ECG.36-39.

Exerciții de relaxare și respirație

Exercițiile de relaxare și de respirație pot fi utile în ameliorarea simptomelor anginoase, mai ales atunci când anxietatea contribuie semnificativ.40,41 Într-un studiu efectuat la pacienții cu sindrom cardiac X, o formă de angină la persoanele cu artere coronariene normale, sa găsit meditația transcendentală (20 de minute de două ori pe zi de cântare în tăcere a unei mantre cu ochii închiși și normalizarea durerii ECG).

Terapia de chelare a acidului etilendiaminotetraacetic intravenos

Terapia de chelare cu EDTA este o alternativă la operația de bypass coronarian și angioplastia, care se poate dovedi a fi mai eficientă și este cu siguranță mai sigură și mai puțin costisitoare. EDTA este o moleculă asemănătoare aminoacizilor care, atunci când este infuzată lent în sânge, se leagă de minerale precum calciul, fierul, cuprul și plumbul și le transportă la rinichi, unde sunt excretate. Chelarea EDTA a fost folosită în mod obișnuit pentru otrăvirea cu plumb, dar la sfârșitul anilor 1950 și începutul anilor 1960 s-a descoperit că ajută pacienții cu ateroscleroză.

Descoperirea terapiei de chelare cu EDTA în tratamentul anginei pectorale și a altor afecțiuni asociate cu ateroscleroza sa întâmplat accidental. În 1956, un lucrător în baterii pe care Norman Clarke îl trata cu EDTA pentru otrăvire cu plumb a observat că simptomele sale de angină au dispărut. Clarke și alții au început să utilizeze terapia de chelare cu EDTA la pacienții cu angină pectorală, insuficiență vasculară cerebrală și boală vasculară periferică ocluzivă.

Într-o serie de 283 de pacienți tratați de Clarke și colegii săi din 1956 până în 1960, un total de 87% au prezentat îmbunătățiri ale simptomelor. Pacienții cu inimă s-au îmbunătățit, iar pacienții cu artere blocate la picioare, în special cei cu diabet, au evitat amputarea.42,43.

Inițial se credea că EDTA a deschis arterele blocate prin chelarea depozitelor de calciu din placa de colesterol. Cu toate acestea, beneficiul pare acum mai legat de chelarea excesului de fier și cupru, minerale care, în prezența oxigenului, stimulează radicalii liberi. Radicalii liberi dăunează celulelor arteriale, iar aceasta este o cauză principală a aterosclerozei.

Într-o revizuire a progresiei și regresiei aterosclerozei, autorii scriu că procesul de ateroscleroză este „dependent de prezența unor metale (cupru și fier) și poate fi complet inhibat de agenți chelatori precum EDTA".

În ciuda beneficiilor evidente pentru pacienții cu inimă, EDTA a căzut din favoare la mijlocul anilor 1960. Avocații cred că acest lucru s-a întâmplat din două motive: (1) abordarea chirurgicală profitabilă a bolilor cardiace și vasculare a fost în creștere și (2) brevetul pentru EDTA deținut de Abbott Laboratories a expirat, astfel încât nu exista niciun interes financiar pentru companiile de medicamente să finanțeze cercetarea.

Din fericire, în 1972, un mic grup de medici practicanți care foloseau terapia de chelare cu EDTA a fondat o organizație numită acum Colegiul American pentru Avansarea Medicinei pentru a continua educația și cercetarea în acest domeniu important.

În primele zile ale terapiei de chelare cu EDTA, au fost descoperite câteva probleme grave. A da prea mult EDTA sau a-l administra prea repede s-a observat curând a fi periculos. De fapt, mai multe decese atribuite insuficienței renale au fost cauzate de toxicitatea EDTA. Din fericire, cercetări suplimentare au dus la protocoale mai adecvate, iar terapia de chelare cu EDTA, așa cum este utilizată acum, este sigură. Nu au avut loc decese sau reacții adverse semnificative la mai mult de 500.000 de pacienți care au fost supuși terapiei de chelare cu EDTA. Deoarece chelarea EDTA îmbunătățește fluxul de sânge în întregul corp, „efectele secundare" sunt de obicei benefice și sunt observate doar câteva efecte adverse.

Există un corp substanțial de dovezi științifice privind utilizarea terapiei de chelare cu EDTA în tratamentul anginei, bolii vasculare periferice și bolii vasculare cerebrale.45-49

Cu toate acestea, există puține studii controlate cu placebo bine concepute pentru a evalua definitiv eficacitatea acestei abordări. Acest neajuns este regretabil, având în vedere succesele timpurii. Concluzia unei recente revizuiri Cochrane rezumă bine situația: „În prezent, nu există dovezi suficiente pentru a decide asupra eficacității sau ineficacității terapiei de chelare în îmbunătățirea rezultatelor clinice ale pacienților cu boală cardiovasculară aterosclerotică". Pentru mai multe informații, consultați Colegiul American de Avansare în Medicină (ACAM), 23121 Verdugo Drive, Suite 204, Laguna Hills, CA, 92653; 1-800-532-3688 (în afara Californiei) sau 1-800-435-6199 (în interiorul Californiei); www.acam.org.

tehnici precum relaxarea progresivă, meditația sau imaginile ghidate. Un program de exerciții aerobice progresive atent gradat (30 de minute de trei ori pe săptămână) este o necesitate. Mersul pe jos este un exercițiu bun cu care să începeți.

Suplimente nutritive

Vitamina C: 500 până la 1500 mg pe zi

Vitamina E: 200 până la 400 UI pe zi

CoQ|0l: 150 până la 300 mg pe zi

L-carnitină: 500 mg de trei ori pe zi

Pantetină: 300 mg de trei ori pe zi

Magneziu, de preferință legat de aspartat, citrat sau alt intermediar al ciclului Krebs: 200 până la 400 mg de trei ori pe zi

Arginină: 1000 până la 2000 mg de trei ori pe zi

Medicamente botanice

Crataegus oxyacantha (de trei ori pe zi) Fructe de pădure sau flori (uscate): 3 până la 5 g sau sub formă de ceai Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5-1 linguriță)

Extract solid (10% procianidine sau 1,8% vitexin-4'-rhamnoside): 100 până la 250 mg

Ammi visnaga (de trei ori pe zi)

Extract pulbere uscat (conținut de 12% khellin): 100 mg de trei ori pe zi

REFERINȚE

Bansal S, Toh SH, LaBresh KA. Durerea toracică ca o prezentare a hipoglicemiei reactive. Piept. 1983;84:641-662.

Kostner K, Hornykewycz S, Yang P și colab.

Este stresul oxidativ legat cauzal de angina pectorală instabilă? Un studiu pe 100 de pacienți cu CAD și controale potrivite. Cardiovasc Res. 1997;36:330-336.

Vita JA, Keaney Jr JF, Raby KE, et al.

Acidul ascorbic plasmatic scăzut prezice independent prezența unui sindrom coronarian instabil.

J Am Coll Cardiol. 1998;31: 980-986.

Watanabe H, Kakihana M, Ohtsuka S și colab. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al ascorbatului asupra efectului preventiv al toleranței la nitrați la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Circulaţie. 1998;97:886-891.

Watanabe H, Kakihana M, Ohtsuka S și colab. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al suplimentării vitaminei E privind atenuarea dezvoltării toleranței la nitrați. Circulaţie. 1997;96:2545-2550.

Lagioia R, Scritinio D, Mangini SG, et al. Propionil-L-carnitina: un nou compus în abordarea metabolică a tratamentului anginei de efort. Int J Cardiol.

1992;34:167-172.

Bartels GL, Remme WJ, Pillay M, et al. Efectele L-propionilcarnitinei asupra disfuncției miocardice induse de ischemie la bărbații cu angină pectorală. Am J Cardiol. 1994;74:125-130.

Cacciatore L, Cerio R, Ciarimboli M, et al. Efectul terapeutic al L-carnitinei la pacienții cu angină stabilă indusă de efort: un studiu controlat. Drugs Exp Clin Res. 1991;17:225-235.

Davini P, Bigalli A, Lamanna F. Studiu controlat privind eficacitatea terapeutică a L-carnitinei în post-infarct. Droguri Exptl Clin Res. 1992;18:355-365.

Kamikawa T, Suzuki Y, Kobayashi A, et al. Efectele L-carnitinei asupra toleranței la efort la pacienții cu angină pectorală stabilă. Jpn Heart J. 1984;25:587-597.

Rebuzzi AG, Schiavoni G, Amico CM,

et al. Efecte benefice ale L-carnitinei în reducerea zonei necrotice în infarctul miocardic acut. Drugs Exp Clin Res. 1984;10:219-223.

Arsenio L, Bodria P, Magnati G, et al. Eficacitatea tratamentului pe termen lung cu pantetină la pacienții cu dislipidemii. Clin Ther. 1986;8:537-545.

Miccoli R, Marchetti P, Sampietro T, et al. Efectele pantetinei asupra lipidelor și apolipoproteinelor la pacienții diabetici și nediabetici hipercolesterolemici. Curr Ther Res. 1984;36:545-549.

Gaddi A, Descovich GC, Noseda G, et al. Evaluarea controlată a pantetinei, un compus hipolipidemic natural, la pacienții cu diferite forme de hiperlipoproteinemie. Ateroscleroza. 1984;50:73-83.

Hayashi H, Kobayashi A, Terad H, et al. Efectele pantetinei asupra potențialului de acțiune al mușchiului papilar canin în timpul perfuziei hipoxice. Jpn Heart J. 1985;26:289-296.

Folkers K, Yamamura Y, eds. Aspecte biomedicale și clinice ale coenzimei Q: lucrările Simpozionului Internațional despre Coenzima Q, vol. 1-4. Amsterdam: Elsevier Scientific; 1977 (vol 1), 1980 (vol 2), 1982 (vol 3), 1984 (vol 4).

Kamikawa T, Kobayashi A, Yamashita T, et al. Efectele coenzimei Q10 asupra toleranței la efort în angina pectorală stabilă cronică. Am J Cardiol. 1985;56:247-251.

Turlapaty PD, Altura BM. Deficitul de magneziu produce spasme ale arterelor coronare: relație cu etiologia bolii cardiace ischemice cu moarte subită. Ştiinţă. 1980;208:198-200.

Altura BM. Boala cardiacă ischemică și magneziu. Magneziu. 1988;7:57-67.

McLean RM. Magneziul și utilizările sale terapeutice: o revizuire. Am J Med. 1994;96:63-76.

Purvis JR, Movahed A. Tulburări de magneziu și boli cardiovasculare. Clin Cardiol. 1992;15:556-568.

Hampton EM, Whang DD, Whang R. Terapia intravenoasă cu magneziu în infarctul miocardic acut. Ann Pharmacother. 1994;28:220-226.

Teo KK, Yusuf S. Rolul magneziului în reducerea mortalității în infarctul miocardic acut: o revizuire a dovezilor. Droguri. 1993;46:347-359.

Schecter M, Kaplinsky E, Rabinowitz B. Rațiunea suplimentării cu magneziu în infarctul miocardic acut: o revizuire a literaturii. Arch Intern Med. 1992;152:2189-2196.

Bednarz B, Wolk R, Chamiec T, et al. Efectele suplimentelor orale de L-arginina asupra dispersiei QT induse de efort și toleranței la efort în angina pectorală stabilă. Int J Cardiol. 15 septembrie 2000;75(2-3):205-210.

Kobayashi N, Nakamura M, Hiramori K. Efectele infuziei de L-arginina asupra modificărilor miocardice ischemice ale segmentului ST induse de efort și asupra capacității de a exercita pacienții cu angină pectorală stabilă. Coron Artery Dis. 1999 iulie;10(5):321-326.

Ceremuzynski L, Chamiec T, Herbaczyn ska-Cedro K. Efectul L-argininei orale suplimentare asupra capacității de efort la pacienții cu angină pectorală stabilă. Am J Cardiol. 1997 august 1;80(3):

331-333.

Tripathi P, Chandra M, Misra MK. Administrarea orală a L-argininei la pacienții cu angină pectorală sau după infarct miocardic poate fi protectoare prin creșterea superoxid-dismutazei plasmatice și a tiolilor totali cu reducerea colesterolului seric și a xantinoxidazei. Oxid Med Cell Longev. 2009 Sept-Oct;2(4):231-237.

Schulman SP, Becker LC, Kass DA, et al. Terapia cu L-arginina in infarctul miocardic acut: studiul clinic randomizat privind interactiunea vasculara cu varsta in infarctul miocardic (VINTAGE MI). JAMA. 2006 ianuarie 4;295(1):58-64.

Ammon HPT, Handel M. Crataegus, toxicologie și farmacologie. Partea I: Toxicitate. Planta Med. 1981;43:105-120:Partea II: Farmacodinamică. Planta Med 1981;43:209-239; Partea III: Farmacodinamică și farmacocinetică. Planta Med 1981;43: 313-322.

Blesken R. Crataegus în cardiologie. Fortschr Med. 1992;110:290-292.

Nasa Y, Hashizume H, Hoque AN, et al. Efectul protector al extractului de Crataegus asupra disfuncției mecanice cardiace în inima de șobolan de lucru perfuzată izolată. Arzneimittelforschung. 1993;43:945-949.

Osher HL, Katz KH, Wagner DJ. Khellin în tratamentul anginei pectorale. N Engl J Med. 1951;244:315-321.

Anrep GV, Kenawy MR, Barsoum GS. Acțiunea vasodilatatoare coronariană a khellinei. Am Heart J. 1949;37:531-542.

Conn JJ, Kissane RW, Koons RA, et al. Tratamentul anginei pectorale cu khellin. Ann Intern Med. 1952;36:1173-1178.

Ballegaard S, Karpatschoff B, Holck JA, et al. Acupunctura în angina pectorală: factorii psihosociali și neurofiziologici au legătură cu efectul? Acupunct Electrother Res. 1995;20:101-116.

Meng J. Efectele acupuncturii în tratamentul bolilor coronariene. J Tradit Chin Med. 2004;24:16-19.

Ballegaard S, Jensen G, Pedersen F, et al. Acupunctura în angina pectorală severă, stabilă: un studiu randomizat. Acta Med Scand. 1986;220:307-313.

Richter A, Herlitz J, Hjalmarson A. Efectul acupuncturii la pacientii cu

angina pectorală. Eur Heart J. 1991;12:175-178.

Cunningham C, Brown S, Kaski JC. Efectele meditației transcendentale asupra simptomelor și modificărilor electrocardiografice la pacienții cu sindrom cardiac X. Am J Cardiol. 2000;85:653-655:A10.

Gilbert C. Aplicații clinice ale reglării respirației: dincolo de managementul anxietății. Comportament Modif. 2003;27:692-709.

Clarke CN, Clarke NE, Mosher RE. Tratamentul anginei pectorale cu acid disodic etilendiamin tetraacetic. Am J Med Sci. 1956;232:654-666.

Sr Clarke NE. Ateroscleroza, boala vasculara ocluziva si EDTA. Am J Cardiol. 1960;6:233-236.

Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Dincolo de colesterol: modificări ale lipoproteinei cu densitate joasă care îi cresc aterogenitatea. N Engl J Med. 1989;320:915-924.

Cranton EM, Frackelton JP. Starea actuală a terapiei de chelare cu EDTA în boala arterială ocluzivă. J Adv Med. 1989; 2: 107-119.

Olszewer E, Carter JP. Terapia de chelare cu EDTA: un studiu retrospectiv pe 2870 de pacienți. J Adv Med. 1989;2:197-211.

Olszewer E, Sabbag FC, Carter JP. Un studiu pilot dublu-orb al EDTA sodiu-magneziu în boala vasculară periferică. J Nat Med Conf. univ. 1990;82:173-177.

Olszewer E, Carter JP. Terapia de chelare cu EDTA în boala cronică degenerativă. Ipoteze Med. 1988;27:41-49.

Casdorph HR. Terapia de chelare cu EDTA, eficacitate în bolile de inimă arteriosclerotice. J Holistic Med. 1981;3:53-59.

CAPITOLUL 146

Stomatita aftoasă

Michael L. Traub, ND, DHANP, FABNO și Michael T. Murray, ND

CUPRINS CAPITOLUL

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Ulcere unice sau mai multe, discrete, superficiale, dureroase, întâlnite oriunde pe mucoasa bucală: mucoasa labială și bucală, șanțurile maxilare și mandibulare, gingia, palatul moale, robinetul amigdalian, podeaua gurii, suprafața ventrală a limbii.

Leziunile au diametrul de la 1 la 15 mm, au margini destul de uniforme, sunt înconjurate de o margine eritematoasă și sunt adesea acoperite de o pseudomembrană.

Leziunile se rezolvă de obicei în 7 până la 10 zile, dar sunt adesea recurente; ulcerele mai mari pot dura câteva săptămâni până la luni și pot lăsa o cicatrice.

P CONSIDERAȚII GENERALE

Stomatita aftoasă, ulcerele aftoase recurente (RAU) sau afte sunt o afecțiune frecventă, estimată că afectează 20% din populație. RAU este o tulburare multifactorială idiopatică care poate provoca morbiditate semnificativă. Deși de obicei autolimitată, la unii indivizi recurența poate fi aproape continuă. Boala inflamatorie intestinală, lupusul eritematos sistemic și sindromul Behcet sunt tulburări sistemice asociate cu RAU. Mulți oameni identifică în mod eronat RAU ca herpes simplex, deși există o formă neobișnuită, cunoscută sub numele de RAU herpetiform, constând din grupuri de afte mai mici de 1 mm în diametru. Nu au fost demonstrate asocieri genetice consistente. Etiologia, bazată pe studiile factorilor inițiatori, pare să fie legată de sensibilitățile alimentare (în special sensibilitatea la gluten) și deficiența de nutrienți. Acești factori unifică caracteristica cheie de bază a stomatitei aftoase recurente (RAU) - dereglarea sistemului imunitar în mucoasa bucală. Histologic, RAU constă în ulcerații ale mucoasei cu infiltrate mixte de celule inflamatorii. Celulele T-helper predomină în fazele preulcerative și de vindecare, în timp ce celulele T-supresoare predomină în faza ulcerativă. Alte constatări asociate cu dereglarea imunității includ următoarele:

Infiltrat limfomononuclear și anticorpi de hemaglutinare împotriva mucoasei bucale

Răspunsul redus al limfocitelor la mitogeni

Complexe imune circulante

Modificări ale activității celulelor natural killer (NK).

Creșterea aderenței neutrofilelor

Eliberarea factorului de necroză tumorală-alfa (TNF-a)

Implicarea semnificativă a mastocitelor în patogeneza RAU

Niveluri și funcție reduse ale celulelor T reglatoare din afte

Expresia redusă a proteinei de șoc termic 27 și a interleukinei 10 în leziuni1

Cortizolul salivar și seric crescut2

Activitate crescută a receptorilor de tip Toll3

Stresul oxidativ măsurat prin glutation și malonidialdehidă4

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Alergii și factori de mediu

Cavitatea bucală este, evident, primul loc de contact pentru alergenii ingerați și mulți inhalați. Aspectul histologic al leziunilor și asocierea RAU cu creșterea anticorpilor serici la antigenele alimentare și atopia sugerează puternic că este implicată o reacție alergică.

sunt semnificativ crescute în leziunile aftoase, iar mastocitele sunt crescute în secțiuni de țesut din stadiile prodromale ale ulcerelor recurente.6 Degranularea mastocitarilor joacă un rol important în producerea leziunii aftoase.7 O dietă de eliminare s-a dovedit a avea rezultate terapeutice bune.8

Alergenul nu este neapărat un aliment. Alergenii frecventi care induc RAU sunt următorii:9

Acid benzoic

Cinnamaldehida

Nichel

Parabeni

Dicromat

Acid sorbic

Eliminarea alergenilor aduce de obicei rezoluție completă sau îmbunătățire semnificativă.10

Trauma locală, chimică sau fizică deseori inițiază afte la indivizii susceptibili (patergie). Lipsesc dovezi puternice din numeroase studii care să susțină rolul unei etiologii infecțioase, inclusiv virusul herpes simplex, virusul herpes uman, virusul varicelo-zoster, citomegalovirusul și Helicobacter pylori.11'12 Aproximativ 66% dintre persoanele HIV pozitive au ulcere herpetiforme și RAU, care trebuie să fie cauzate de bacterii virale, antiretrovirale sau diferențiate de cele virale sau antiretrovirale. infecții fungice.13 RAU poate rezulta dintr-un răspuns mediat de celule T la antigenele Streptococcus sanguis care reacționează încrucișat cu proteinele de șoc termic. Un studiu controlat a arătat o creștere semnificativă statistic a RAU la subiecții care iau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).14 Produsele de igienă orală, guma de mestecat, bomboanele, alimentele acide și nucile au fost asociate cu RAU. Evitarea pastei de dinți care conține lauril sulfat de sodiu poate fi de ajutor în experiența acestui autor (MT), deși nu a fost dovedit.

Sensibilitatea la gluten

Dovezi considerabile indică faptul că sensibilitatea la gluten este asociată cu RAU. Incidența RAU este crescută la pacienții cu boală celiacă.15-18 Biopsia jejunală a 33 de pacienți cu RAU a arătat că 8 au atrofia viloasă tipică bolii celiace, împreună cu semne histologice ale reacțiilor imunologice la antigenele alimentare.15 Pacienții rămași au prezentat și aceste tipuri de semne, dar într-o măsură mai mică. Deși atrofia vilozității este o condiție prealabilă pentru diagnosticul bolii celiace, sensibilitatea la gluten poate lua alte forme: glutenul poate acționa direct asupra mucoasei bucale sau poate produce modificări funcționale în intestinul subțire prin mecanisme imunologice sau alte mecanisme diferite de cele care cauzează anomaliile caracteristice bolii celiace. Retragerea glutenului din dietă are ca rezultat remiterea completă a RAU la pacienții cu boală celiacă și o oarecare ameliorare la alții.15-18

Chiar și în absența atrofiei vilozităților, sensibilitatea la gluten poate produce cu siguranță RAU. De exemplu, într-un studiu mic, 3 din 4 pacienți sensibili la gluten identificați prin anticorpi pozitivi la alfagliadină, dar cu biopsie intestinală subțire normală, au răspuns dramatic la o dietă fără gluten.19

Recomandăm cu tărie măsurarea anticorpilor de transglutaminază tisulară și reticulină la orice pacient care prezintă RAU.

Deficiență de nutrienți

Cavitatea bucală este adesea primul loc în care deficiența nutrițională devine vizibilă pentru medic din cauza ratei ridicate de turnover a epiteliului mucoasei. Deși o serie de deficiențe de nutrienți pot duce la stomatită aftoasă, tiamina pare a fi cea mai semnificativă. Într-un studiu care a încercat să examineze dacă deficitul de tiamină este asociat cu RAU, nivelurile de transketolază (o enzimă dependentă de tiamină) au fost determinate la 70 de pacienți cu RAU și 50 de pacienți dintr-un grup de control. Aceste rezultate demonstrează în mod clar o asociere între nivelurile scăzute de tiamină și RAU.

Mai multe alte studii arată că deficiențele de nutrienți sunt mult mai frecvente la bolnavii de RAU decât la alții. De exemplu, un studiu pe 330 de pacienți cu RAS a constatat că 47 (14,2%) aveau deficit de fier, folat sau vitamina B12 sau o combinație a acestor nutrienți.22 Într-un alt studiu pe 60 de pacienți, 28,2% aveau deficit de tiamină, riboflavină sau piridoxină. Un aport alimentar mai mic de folat și vitamina B]2 este frecvent la persoanele cu RAU, iar tratamentul cu 1000 mcg/zi a arătat beneficii indiferent de nivelurile serice de vitamina B12.24 Alte studii au arătat rate similare de deficiență pentru aceiași nutrienți și răspunsuri la fel de bune la suplimente.25

Suplimentarea cu zinc s-a dovedit, de asemenea, a fi de ajutor. Într-un studiu dublu-orb, 40 de pacienți cu RAU au primit fie sulfat de zinc (220 mg care furnizează 50 mg zinc elementar) fie un placebo o dată pe zi timp de 1 lună.26 Rezultatele au arătat că nivelurile de zinc seric înainte de tratament au fost sub valoarea normală la 42,5% dintre pacienții cu RAU. După 1 lună de terapie cu zinc, aftele s-au redus și nu au reapărut timp de 3 luni. Un mic studiu pe adolescenți a arătat o reducere a incidenței RAU și a durerii asociate de la 2000 mg/zi de ascorbat.27

Starea scăzută a nutrienților poate explica de ce pacienții cu RAU au o stare oxidantă/antioxidantă crescută în comparație cu martorii sănătoși. Într-un studiu, activitățile superoxid dismutază, glutation peroxidază (GSHPx) și catalază (CAT), precum și nivelurile de malondialdehidă (MDA) și potențial antioxidant (AOP) au fost măsurate în plasmă și eritrocite de la 22 de pacienți cu RAS și 23 de martori. niveluri plasmatice crescute de MDA la pacienții cu RAU în comparație cu subiecții de control. Acest studiu a demonstrat în mod clar că sistemele de apărare antioxidante enzimatice și nonenzimatice sunt afectate la pacienții cu RAU.

Quercetină

Se știe că quercetina inhibă degranularea mastocitelor, eliberarea histaminei bazofile și formarea altor mediatori ai inflamației.29 Medicamentul antialergic cromoglicatul disodic, un compus similar ca structură și funcție cu quercetinei, s-a dovedit a fi eficient în tratamentul RAU, rezultând mai multe zile fără ulcer și alte simptome ușoare (ameliorarea simptomatică, apacetina, apacetina. crizină și floretina, dar nu catechina, flavona, morină,

rutina sau taxifolina) au demonstrat, de asemenea, efecte antialergice similare cu cele ale cromoglicatului disodic.29

Stres

Stresul este adesea un factor precipitant în RAU, sugerând o defalcare a factorilor normali de protecție a gazdei.20

Lemn dulce glicirizat

Lemnul dulce glicirrizinat (DGL) poate fi eficient în promovarea vindecării RAU. Într-un studiu, 20 de pacienți au fost instruiți să folosească o soluție de DGL ca apă de gură (200 mg de DGL pulbere dizolvată în 200 ml de apă caldă) de patru ori pe zi.31 Din cei 20 de pacienți, 15 (75%) au experimentat o îmbunătățire de 50% până la 75% în decurs de 1 zi, urmată de vindecare completă în a treia zi. DGL sub formă de tabletă poate fi mai convenabil și mai eficient.

Sunt disponibile și preparate topice care conțin extractul solid de rădăcină de lemn dulce (de exemplu, Canker Goo, de la Wise Woman Herbals, Creswell, OR; CankerMelts de la OraHealth, Bellevue, WA).

Un studiu randomizat controlat a arătat, de asemenea, eficacitatea semnificativă a unei paste care conține Myrtus communis (mirt) pentru RAU atunci când este aplicată de patru ori pe zi timp de 6 zile.32

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Aceste date sugerează că niciun factor nu este singurul responsabil pentru inițierea leziunii aftoase la un anumit pacient. Cu toate acestea, poate fi prezentă o tendință subiacentă la ulcerație, a cărei exprimare este facilitată de acești factori. Dovezi considerabile sugerează că sensibilitatea la gluten poate fi un factor care contribuie la unii pacienți. În plus, deficiențele de nutrienți trebuie corectate și prescrise nutrienți antiinflamatori. De asemenea, un studiu randomizat controlat a arătat beneficii semnificative ale tratamentului homeopatic individualizat, în care medicamentul a fost administrat cu o potență de 6c sub formă de lichid oral doar pentru două doze.33

Pentru ameliorarea simptomelor, amlexanox (Aphthasol) este prima prescripție topică aprobată de FDA pentru RAU. Este un imunomodulator care pare să accelereze vindecarea ulcerelor aftoase. A demonstrat inhibarea puternică a mediatorilor inflamatori (histamină și leucotriene) din mastocite, neutrofile și celule mononucleare in vitro, iar studiile clinice au arătat o vindecare cu 75% mai rapidă și o rezoluție a durerii cu 90% mai rapidă.

Dieta

Dieta pacientului trebuie să fie lipsită de alergeni cunoscuți și de toate sursele de gluten dacă este prezentă sensibilitatea la gluten.

Suplimente nutritive

Formula multivitamine si minerale de mare potenta

Ascorbat de calciu: 2000 mg/zi

Vitamina B12 sublinguala: 1000 mcg/zi

Medicamente botanice

DGL: una până la două comprimate masticabile de 380 mg cu 20 de minute înainte de masă

Preparate topice din rădăcină de lemn dulce (de exemplu, Canker Goo, CankerMelts) aplicate după cum este necesar

REFERINȚE

Miyamoto Jr NT, Borra RC, Abreu M,

et al. Expresia imună a HSP27 și IL-10 în ulcerația aftoasă recurentă. J Oral Pathol Med. Sept 2008;37(8):462-467.

Albanidou-Farmaki E, Poulopoulos AK, Epivatianos A, et al. Nivel crescut de anxietate și concentrații ridicate de cortizol în saliva și ser la pacienții cu stomatită aftoasă recurentă. Tohoku J Exp Med. Apr 2008;214(4):291-296.

Borra RC, de Mesquita Barros F, de Andrade Lotufo M, et al. Activitatea receptorilor de tip Toll în ulcerația aftoasă recurentă. J Oral Pathol Med. Mar 2009;38(3):289- 298.

Arikan S, Durusoy C, Akalin N și colab. Statutul oxidant/antioxidant în stomatita aftoasă recurentă. Dis. orală. Oct 2009;15(7):512-515.

Wilson CWM. Sensibilitati alimentare, modificari ale gustului, ulcere aftoase si simptome atopice in boala alergica. Ann Alergie. 1980;44:302-307.

Bays RA, Hamerlinck F, Cormane RH. Limfocite purtătoare de imunoglobuline și leucocite polimorfonucleare în ulcerele aftoase recurente la om. Arch Oral Biol. 1977;22:147-153.

Wray D, Vlagopoulos TP, Siraganian RP. Eliberarea de alergeni alimentari și histamină bazofile în stomatita aftoasă recurentă. Chirurgie orală Oral Med Oral Pathol. 1982;54:388-395.

Hay KD, Reade PC. Utilizarea unei diete de eliminare în tratamentul ulcerației aftoase recurente ale cavității bucale. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1984;57:504-507.

Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA. Ulcerație aftoasă recurentă și sensibilitate alimentară. J Oral Pathol Med. 1991;20:473-475.

Wright A, Ryan FP, Willingham SE, et al. Alergia sau intoleranța alimentară în ulcerația aftoasă recurentă severă a gurii. Br Med J (Clin Res Ed). 10 mai 1986;292(6530):1237-1238.

Ghodratnama F, Wray D, Bagg J. Detectarea anticorpilor serici împotriva citomegalovirusului, virusului varicela zoster și herpesvirusului uman 6 la pacienții cu stomatită aftoasă recurentă. J Oral Pathol Med. ianuarie 1999;28(1):12-15.

Mansour-Ghanaei F, Asmar M, Bagherza- deh AH, et al. Infecția cu Helicobacter pylori în leziunile bucale ale pacienților cu stomatită aftoasă recurentă. Med Sci Monit. Dec 2005;11(12):CR576-CR579.

MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, et al. Ulcerele aftoase recurente în asociere cu infecția cu HIV: descrierea tipurilor de ulcer și analiza subgrupurilor de limfocite T. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. iunie 1991;71(6):678-683.

Hasan AA, Ciancio S. Asocierea dintre ingestia de antiinflamatoare nesteroidiene și apariția ulcerelor asemănătoare aftoase. J Int Acad Periodontol. ian 2009;11(1):155-159.

Ferguson R, Basu MK, Asquith P, et al. Anomalii ale mucoasei jejunale la pacienții cu ulcerație aftoasă recurentă. Br Med J. 1976;1:11-13.

Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, et al. Boala celiacă asociată cu afte recurente. Intestin. 1980;21:223-226.

Wray D. Stomatită aftoasă recurentă sensibilă la gluten. Dig Dis Sci. 1981;26:737-740.

Besu I, Jankovic L, Magdu IU, et al. Imunitatea umorală la proteinele din laptele de vacă și la gliadină în etiologia ulcerelor aftoase recurente? Dis. orală. 2009 noiembrie;15(8):560-564.

O'Farrelly C, O'Mahony D, Graeme-Cook F, et al. Anticorpii gliadină identifică ulcerația orală sensibilă la gluten în absența atrofiei vilozităților. J Oral Pathol Med. 1991;20:476-478.

Nava II, Merritt AD, Stanley HR. Ulcere aftoase recurente. Am J Med. 1962;32:32-43.

Haisraeli-Shalish M, Livneh A, Katz J. Stomatită aftoasă recurentă și deficit de tiamină. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1996;82:634-636.

Wray D, Ferguson MM, Hutcheon AW,

et al. Deficiențe nutriționale în aftele recurente. J Calea orală. 1978;7:418-423.

Nolan A, McIntosh WB, Allam BF și colab. Ulcerație aftoasă recurentă. Starea vitaminelor B1, B2 și B6 și răspunsul la terapia de substituție. J Oral Pathol Med. 1991;20:389-391.

Carrozzo M. Vitamina B12 pentru tratamentul 28. stomatitei aftoase recurente. Evid

Bazat pe Dent. 2009;10(4):114-115.

Wray D, Ferguson MM, Mason DK și colab. Afte recurente: tratament cu vitamina 29. B12, acid folic și fier. Br Med J. 1975;2:490-493.

Orbak R, Cicek Y, Tezel A, et al. Efecte ale

tratamentul cu zinc la pacientii cu stomatita aftoasa recurenta. Dent Mater J. 2003;22:21-29. 30.

Yasui K, Kurata T, Yashiro M, et al. Efectul ascorbatului asupra stomatitei aftoase recurente minore. Acta Pediatr. Dec. 2009;10:442-445.

Das SK, Das V, Gulati AK, et al. Deglicyr- A

lemn dulce rizinat în ulcere aftoase. JB Assoc Physicians India. 1989;37:647. _

Babaee N, Mansourian A, Momen-Heravi F, et al. Eficacitatea unei paste care conține Myrtus communis (mirt) în gestionarea stomatitei aftoase recurente: un studiu controlat randomizat. Clin Oral Investig. 2010 februarie;14(1):65-70.

Mousavi F, Mojaver YN, Asadzadeh M, et al. Tratamentul homeopatic al ulcerului aftos minor: un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo. Homeopatie. 2009 iulie;98(3):137-141.

Astm

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Crize recurente de dispnee, tuse și expectorație a sputei mucoide tenace

Faza de expirație prelungită cu respirație șuierătoare generalizată și râuri muzicale

Eozinofilie, creșterea imunoglobulinei serice (Ig) E, teste pozitive pentru alergie la alimente/inhalante

P CONSIDERAȚII GENERALE

Astmul bronșic este o tulburare de hipersensibilitate caracterizată prin bronhospasm, edem mucoasei și excreția excesivă a unui mucus vâscos care poate duce la insuficiență ventilatorie. Astmul afectează aproximativ 7% din populația Statelor Unite și provoacă 4210 decese pe an. Deși apare la toate vârstele, este cel mai frecvent la copiii sub 10 ani. Există un raport de 2:1 bărbați:femei la copii, care se egalizează până la vârsta de 30,1 ani.

Factorii majori implicați în astm sunt următorii:

Hipersensibilitate a căilor respiratorii

Blocaj beta-adrenergic

Dezechilibru ciclic al nucleotidelor în mușchiul neted al căilor respiratorii

Eliberarea mediatorilor inflamatori din mastocite

Incidența astmului este în creștere rapidă în Statele Unite, în special la copii. Motivele adesea date pentru a explica creșterea astmului includ următoarele:

Stres crescut asupra sistemului imunitar din cauza unor factori precum poluarea chimică mai mare a aerului, apă, alergeni de insecte de la acarieni și gândaci și alimente.

Înțărcarea timpurie și introducerea mai devreme a alimentelor solide la sugari

Aditivi alimentari

Incidenta mai mare a obezitatii2

Manipularea genetică a plantelor, rezultând componente alimentare cu tendințe alergene mai mari

În plus, mai multe variabile genetice pot face anumite persoane mai susceptibile la astm. De exemplu, cercetătorii au demonstrat că o deficiență a glutation S-transferazei M1, o genă implicată ca răspuns la stresul oxidativ, îi poate face pe cei cu această deleție mai susceptibili la atacuri de astm, susținând astfel nevoia de terapie antioxidantă la acești indivizi. un factor în rezistența la corticosteroizi la unii astmatici.4 Alte echipe de cercetare au identificat genele de pe cromozomii 7 și 12 ca jucători probabili în patogeneza astmului.5,6

Categorii majore

Astmul a fost de obicei împărțit în două categorii: extrinsec și intrinsec. Astmul extrinsec sau atopic este în general considerat o afecțiune mediată imunologic cu o creștere caracteristică a IgE serice. Astmul intrinsec este asociat cu o reacție bronșică care se datorează nu stimulării antigen-anticorp, ci mai degrabă unor factori precum substanțele

chimice, aerul rece, exercițiile fizice, infecția, agenții care activează calea alternativă a complementului și tulburarea emoțională.

Astmul este adesea clasificat clinic în funcție de frecvența simptomelor, volumul expirator forțat în 1 secundă (FEV1) și debitul expirator de vârf.

TABEL 147-1 Clasificarea severității astmului bronșic înainte de tratament la adulții și tinerii cu vârsta de 12 ani și peste* Programul național de educație și prevenire a astmului (NEAPP)

Date din raportul grupului de experți 3: linii directoare pentru diagnosticul și managementul astmului. Programul național de educație și prevenire a astmului bronșic, al treilea grup de experți pentru diagnosticarea și managementul astmului. Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui, Bethesda, MD, 2007.

VEMS, volumul expirator forțat în 1 secundă; FVC, capacitate vitală forțată.

*Nivelul de severitate este determinat în conformitate cu cea mai gravă categorie de afectare.

Considerații de diagnostic

Liniile directoare ale Programului național de educație și prevenire a astmului din SUA (NAEPP) pentru diagnosticul și gestionarea astmului bronșic (Tabelul 147-1) afirmă că un diagnostic de astm bronșic începe prin a evalua dacă oricare dintre următoarele liste de indicatori este prezent:

Wheezing - sunete ascuțite de șuierat la expirare - în special la copii. (Lipsa respirației șuierătoare și o examinare normală a pieptului nu exclud astmul.)

Istoricul oricăreia dintre următoarele:

Tuse, mai gravă în special noaptea

Wheze recurente

Dificultăți recurente la respirație

Constrângere toracică recurentă

Simptomele apar sau se agravează în prezența:

Exercita

Infecție virală

Animale cu blană sau păr

Acarieni de praf de casă (în saltele, perne, mobilier tapițat, covoare)

Mucegai

Fum (tutun, lemne)

Polen

Schimbări ale vremii

Expresie emoțională puternică (râde sau plâns puternic)

Substanțe chimice sau praf din aer

Cicluri menstruale

Simptomele apar sau se agravează noaptea, trezind pacientul

Spirometria joacă un rol central în managementul astmului și trebuie efectuată în momentul diagnosticului inițial, după inițierea tratamentului și stabilizarea simptomelor, ori de câte ori controlul simptomelor se deteriorează și la fiecare 1 sau 2 ani în mod regulat.

Cauze

Astmul este cauzat de o interacțiune complexă a factorilor de mediu și genetici. Cel mai puternic factor de risc pentru dezvoltarea astmului este antecedentele de boală atopică. Prezența dermatitei atopice crește riscul de astm de trei până la patru ori. Alergiile și răspunsul sistemului imunitar sunt evident implicate în astm.

Inflamație și echilibru Th1/Th2. Dezechilibrele în răspunsurile imune ale celulelor T helper par a fi un mecanism fundamental al inflamației căilor respiratorii mediată imunologic. Celulele CD4+ T-helper sunt, în general, clasificate în celule Th1 și Th2. Prin eliberarea interferonilor și a interleukinei 2, calea Th1 este crescută în răspunsurile imunologice la cancer, scleroză multiplă, viruși și hipersensibilități de tip IV. Răspunsurile Th2 sunt legate de creșteri ale interleukinelor 4, 6, 9 și 13; IgE, eozinofilie; și a activat imunitatea umorală a celulelor B. Condițiile clinice care reflectă răspunsuri Th2 crescute includ astmul și sindroamele atopice, precum și alergiile. Cercetările care implică subiecți astmatici demonstrează o expresie normală a genei Th1, dar o reglare constantă a genelor specifice Th2, ceea ce duce la predominanța Th2.7 Deși nu este clar care este cauza acestui răspuns Th2 exagerat în astm, se pare că genetica, ciupercile, toxicitatea metalelor grele, nutriția, virușii și poluarea sunt, de asemenea, factori de reglare în această ipoteză. literatura medicala standard. Acesta afirmă că, prin reducerea la minimum a expunerii la agenți infecțioși din cauza alegerilor stilului de viață bazate pe preocupări de igienă, a fost favorizată dominanța răspunsurilor imune Th2 la alergenii de mediu și, prin urmare, de asemenea, probabil încurajarea astmului și a bolilor atopice.9,10.

Mediatori

Atât factorii extrinseci, cât și cei intrinseci implicați în principal cu dezechilibrele Th2 declanșează eliberarea activată de citokine a mediatorilor chimici derivați de mastocite. Acești mediatori sunt responsabili pentru bronhoconstricția, producția de mucus și alte semne și simptome în majoritatea cazurilor. Acești mediatori sunt fie preformați în granule, fie generați din fosfolipidele legate de membrană. Mediatorii preformați includ histamina, diverse peptide chemotactice, cum ar fi factorul chemolactic eozinofil (ECF) și factorul chemotactic neutrofil cu greutate moleculară mare (NCF), proteaze, glicozidaze și proteoglican cu heparină. Agenţii derivaţi din membrană includ produse lipoxigenază, cum ar fi

Ciclooxigenaza

Acidul arahidonic

Lipoxigenaza

Prostaglandina G2

5-HPETE

7

Tromboxan A2

7

Prostaglandina H2

PGD2 pge2 PGF2a pgi2

> txb2

7

Leucotrienă A4

Leucotriene C4

> LTB4

FIGURA 147-1 Metabolismul acidului arahidonic.

leucotriene (LT) și așa-numita substanță cu reacție lentă a anafilaxiei (SRS-A), prostaglandine (PG), tromboxani (TX) și factor de activare a trombocitelor (PAF).

Acești mediatori sunt diverși în compoziția chimică și moduri de acțiune și reprezintă multe dintre semnele și simptomele astmului. Acțiunile lor includ constricția mușchilor netezi bronșici (histamină, LTC4, LTD4 și LTE4, PGF2a, PGD2 și PAF), edem mucoasei (permeabilitate crescută, histamină, LTC4, LTD4 și PAF), vasodilatație (PGD2 și PGE2), obturarea mucoasei (histamină, LTC, hidroxicosat și hidroxicosat). infiltrat de celule inflamatorii (NCF, ECF-A, HETE, LTB4 și PAF) și descuamarea epiteliului (proteaze și glicozidaze, împreună cu enzime lizozomale și proteine bazice derivate din neutrofile și eozinofile). În astmul cronic, eventuala remodelare a căilor respiratorii este o consecință a acestor efecte mediatoare. Elementele celulare și mediatoare responsabile de remodelarea căilor respiratorii implică interfața anormală dintre epiteliul căilor respiratorii și țesuturile mezenchimale subiacente. Acest proces este evidențiat de inducerea factorilor de creștere care încurajează proliferarea fibroblastică și a mușchilor netezi și depunerea proteinelor matriceale, care provoacă îngroșarea peretelui căilor respiratorii legată de hiperreactivitatea bronșică și obstrucția fixă a fluxului de aer.4

Astmul episodic ușor diferă de astmul susținut moderat până la sever prin faptul că acesta din urmă depinde în mare măsură de o inflamație subacută/cronică a bronhiilor cu infiltrare de eozinofile, neutrofile și celule mononucleare, în timp ce astmul episodic se datorează în primul rând contracției mușchilor netezi bronșici.

Produse lipoxigenaze

Cei mai puternici mediatori chimici în astm sunt produșii lipoxigenazei (adică, leucotrienele) (Figura 147-1). Leucotrienele care compun SRS-A (LTC4, LTD4, LTE4) sunt de 1000 de ori mai puternice ca stimulatori ai constricției bronșice decât histamina. Cercetătorii au observat că astmaticii au un dezechilibru în metabolismul acidului arahidonic, ducând la o creștere relativă a produselor lipoxigenaze.11 Trombocitele de la pacienții astmatici prezintă o scădere cu 40% a metaboliților derivați de ciclooxigenază și o creștere cu 70% a produșilor lipoxigenază. Această modificare fiziopatologică este agravată și mai mult în „astmul indus de aspirină”. Aspirina și alte medicamente antiinflamatoare

nesteroidiene (de exemplu, indometacina, fenilbutazona) inhibă ciclooxigenaza în timp ce promovează lipoxigenaza.12,13 Rezultatul net este o șuntare a acidului arahidonic către calea lipoxigenazei și producerea unor niveluri excesive de leucotriene.

Tartrazina (colorantul galben nr. 5) este, de asemenea, un inhibitor de ciclooxigenază și cunoscut inductor al astmului bronșic, în special la copii.12 Tartrazina este omniprezentă în alimentele procesate și poate fi găsită chiar în preparatele vitaminice și medicamentele antiastmatice eliberate pe bază de rețetă (de exemplu, aminofilina). De asemenea, tartrazina poate sprijini indirect procesul astmatic prin rolul său de antimetabolit al vitaminei B6 (vezi discuția ulterioară despre triptofan).

Sistemul nervos autonom

Relația dintre sistemul nervos autonom și astmul bronșic reprezintă o interacțiune între inervația parasimpatică și simpatică și receptorii beta2 adrenergici (care sunt localizați în țesutul pulmonar și reacționează la catecolaminele circulante).14 Stimularea nervului vag parasimpatic are ca rezultat constricția căilor respiratorii. Acest mecanism vagal implică următoarele: eliberarea acetilcolinei la sinapsă, legarea ulterioară de receptorul său pe țesutul muscular neted și formarea ulterioară a guanozin monofosfat ciclic (cGMP). Acumularea de cGMP sau o deficiență relativă în adenozin monofosfat ciclic (cAMP), sau ambele, duc la constricția mușchiului neted al căilor respiratorii, precum și la degranularea mastocitelor și bazofilelor. Scăderea activității simpatice sau scăderea numărului de receptori beta2 sau a sensibilității favorizează, de asemenea, dezechilibrul nucleotidelor ciclice. Unii dintre mediatori au discutat anterior blochează receptorii beta2 și ridică nivelurile cGMP atât direct, cât și indirect.

Glanda suprarenală

Activitatea glandei suprarenale este importantă în astm datorită hormonilor cortizol și epinefrină. Cortizolul este un activator principal eficient al receptorilor beta, iar epinefrina este considerată a fi principalul stimulator al receptorilor beta. S-a sugerat că în timpul atacurilor de astm există o deficiență relativă de cortizol și epinefrină (care stimulează receptorii beta2 să catalizeze formarea cAMP din AMP). Acest lucru duce la o scădere a raportului cAMP:cGMP, ducând la constricția bronșică.

Vaccinul pertussis

O evaluare a criteriilor de sănătate în rândul a 448 de copii și adolescenți din Marea Britanie care au primit numai lapte matern în primele 6 luni de viață și în special în prima zi după naștere a produs câteva constatări interesante. Toți copiii au fost înțărcați după vârsta de 1 an și aveau mai mult de 4 ani în momentul în care părinții au răspuns. Vârsta medie a fost de 7,87 ani. Ca răspuns la întrebarea „Copilul dumneavoastră a fost vreodată diagnosticat ca astmatic?” au existat 30 de răspunsuri pozitive (6,72%). Surpriza a venit atunci când cercetătorii au clasificat respondenții în funcție de faptul că au primit sau nu vaccinul antipertussis.15

Dintre cei 243 de copii imunizați, 26 au fost diagnosticați ca având astm bronșic (10,69%). În schimb, din cei 203 copii care nu fuseseră imunizați, doar 4 aveau astm bronșic (1,97%). Riscul relativ de a dezvolta astm din vaccinul pertussis a fost de 5,43 în acest studiu. Semnificația acestei constatări a fost la nivelul P = 0,0005.

Chiar dacă toți copiii care au primit vaccinul antipertussis au primit alte vaccinări, cercetătorii au bănuit că dovezile statistice s-au concentrat pe pertussis. Dintre copiii care nu au primit vaccinul pertussis, cei mai mulți au primit și alte vaccinări. Dintre cei 91 de subiecți ai studiului care nu au primit vaccinuri, doar 1 avea astm bronșic, în comparație cu 3 cu astm bronșic din cei 112 care au avut alte vaccinări. Prin urmare, riscul relativ de a dezvolta astm bronșic este de aproximativ 1% la copiii care nu primesc imunizări, 3% la cei care primesc alte vaccinuri decât pertussis și 11% la cei care primesc vaccin împotriva pertussis. O altă constatare de cântărire în grupul neimunizat împotriva pertussis este că 16 au dezvoltat tuse convulsivă, comparativ cu doar 1 din grupul imunizat.

Vaccin antigripal

O evaluare a mai mult de 9600 de copii a fost angajată pentru a determina siguranța vaccinului antigripal intranazal trivalent adaptat la frig la copii. Deși această vaccinare relativ nouă a fost considerată sigură pentru copii și adolescenți, un risc relativ crescut semnificativ de 4,06 a fost observat la copiii cu vârsta cuprinsă între 18 și 35 de luni pentru astm și boala reactivă a căilor respiratorii asociate.16

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Ca și în cazul multor boli complexe, cauza sau cauzele inițiale ale astmului bronșic (de exemplu, hipoclorhidrie) pot iniția o secvență de evenimente care se autopropaga (de exemplu, alergii alimentare induse de hipoclorhidrie care conduc la creșterea permeabilității intestinale și apoi la o susceptibilitate crescută la alergii alimentare). Tratamentul eficient necesită controlul atât al cauzei sau cauzelor inițiale, cât și al anomaliilor fiziologice induse.

General

hipoclorhidrie

Analizele gastrice fracționate la 200 de copii astmatici de Bray în 1931 au arătat că 80% dintre ei aveau secreții de acid gastric sub nivelurile normale.17 Această apariție mare sugerează că scăderea debitului gastric poate predispune acești copii la alergii alimentare și are un impact major asupra succesului dietelor de rotație sau eliminare sau ambele și, dacă nu este corectată, dezvoltarea alergiilor alimentare suplimentare.

Creșterea permeabilității intestinale

Se crede că prezența alergiilor alimentare este responsabilă pentru că astmaticii au demonstrat că au „intestine permeabile".18 Ca urmare a permeabilității intestinale crescute, există o încărcare crescută de antigen asupra sistemului imunitar. Acest lucru depășește

ulterior sistemul imunitar, crescând probabilitatea de a dezvolta alergii suplimentare, precum și creșterea compușilor bronhoconstrictori din circulație. Este esențial să identificați alimentele ofensatoare cât mai curând posibil pentru a evita dezvoltarea altor alergii.

Candida Albicans

O creștere excesivă a drojdiei comune Candida albicans în tractul gastrointestinal a fost implicată ca un factor cauzator în afecțiunile alergice, inclusiv astmul. Aparent proteaza acidă produsă de C. albicans este alergenul responsabil.19 Terapia adecvată anticandidală poate avea ca rezultat ameliorarea clinică semnificativă a astmului bronșic în multe cazuri.

Aditivi alimentari

De o importanță vitală în controlul astmului bronșic este eliminarea aditivilor alimentari.20 Coloranții artificiali și conservanții sunt folosiți pe scară largă în alimente, băuturi și medicamente. Cei mai obișnuiți agenți de colorare sunt coloranții azoici - tartrazina (portocalie), galbenul apus de soare, amarantul și coccina (roșu) - și colorantul nonazoic pate blue. Cei mai frecvent folosiți conservanți în alimente sunt benzoatul de sodiu, esterii 4-hidroxibenzoaților și dioxidul de sulf. Diferiți sulfiți sunt utilizați în mod obișnuit în alimentele preparate.

S-a raportat că, în special, tartrazina, benzoații, dioxidul de sulf și sulfiții cauzează atacuri de astm la indivizii susceptibili. dip de avocado servit în restaurante. Un client poate ingera 25 până la 100 mg de metabisulfit într-o singură masă la restaurant. S-a postulat că o deficiență de molibden poate fi responsabilă pentru sensibilitatea la sulfiți.22 Sulfit oxidaza, enzima responsabilă cu neutralizarea sulfiților, este dependentă de molibden.

Sare

Dovezi puternice indică faptul că un aport crescut de sare crește reactivitatea bronșică și mortalitatea prin astm.23,24 Gradul de reactivitate bronșică la histamină este corelat pozitiv cu excreția urinară de sodiu în 24 de ore și crește odată cu creșterea sodiului alimentar. Deoarece severitatea astmului bronșic se corelează cu gradul de reactivitate bronșică, severitatea astmului bronșic poate fi clar influențată de modificări ale consumului alimentar de sodiu.

Estrogen și progesteron

Pentru pacienții de sex feminin care prezintă simptome severe de astm, poate fi util să se ia în considerare regimuri terapeutice care încurajează o scădere a fluctuațiilor hormonale. Unele studii constată că sevrajul de estrogen crește contractilitatea pulmonară.25 Cu toate acestea, alte studii găsesc o relație mică între consumul de estrogen și simptomele astmatice.26-28 Estrogenul29 și progesteronul sunt ambele cunoscute pentru a acționa ca relaxanți ai mușchilor netezi. Este posibil ca căile respiratorii ale femeilor aflate în

premenopauză și postmenopauză să răspundă diferit la substituția hormonală exogenă și, prin urmare, trebuie să fie evaluate independent cu această intervenție.

O revizuire interesantă a peste 90 de lucrări publicate din 1966 până în 2001 a constatat că în timpul fazelor premenstruale și menstruale, când nivelurile hormonale sunt scăzute, s-a constatat că femeile astmatice suferă de exacerbări crescute ale astmului bronșic, spitalizări crescute pentru astm și scăderea funcției pulmonare. În plus, femeile care au experimentat fluctuații scăzute ale nivelurilor hormonale fie prin rămânerea însărcinată, fie prin începerea terapiei contraceptive orale au avut tendința de a avea îmbunătățiri ale funcției pulmonare și mai puține cerințe pentru medicamente.25 Înlocuirea hormonală naturală poate oferi o abordare mai sigură decât hormonii sintetici, deși nu există studii care să verifice siguranța sau eficacitatea

aceste forme naturale de hormoni sexuali feminini au fost efectuate. Pe termen lung, terapiile naturale concepute pentru a echilibra estrogenul și progesteronul, împreună cu recomandările specifice din acest capitol, pot oferi cea mai lipsită de riscuri pentru femeile aflate în premenopauză și postmenopauză care suferă de exacerbări astmatice (vezi capitolele 188 și 202).

Dehidroepiandrosteron

S-a dovedit că scăderea nivelurilor de dehidroepiandrosteron (DHEA) este frecventă la femeile aflate în postmenopauză cu astm bronșic în comparație cu martorii potriviți.30 Un studiu pe 55 de femei astmatice și 20 de femei sănătoase în postmenopauză, cu vârsta cuprinsă între 48 și 60 de ani, înaintea terapiei de substituție hormonală și după 6 luni de tratament transdermic cu 17b-eprogesteron a demonstrat semnificativ creșterea nivelului seric de DHEA la grupul astmatic, fără nicio modificare în grupul de control.31 Dacă DHEA în sine produce vreun beneficiu terapeutic în astm, rămâne de demonstrat; cu toate acestea, având în vedere rolul său important în funcționarea corectă a sistemului imunitar, este cu siguranță posibilă capacitatea de a produce efecte pozitive.

Melatonina

Există o anumită îngrijorare cu privire la nivelurile crescute de melatonina care contribuie la creșterea inflamației căilor respiratorii la pacienții cu exacerbări astmatice nocturne32,33, precum și reacții proinflamatorii în artrita reumatoidă.34 În studiul persoanelor cu astm bronșic nocturn, nivelul maxim de melatonina seric măsurat a fost semnificativ și invers corelat cu modificările nocturne ale subiecților cu FEV1, dar nu în timpul nopții. cu astm non-nocturn sau controale sănătoase. O notă interesantă este că acest studiu a observat o eliberare întârziată a melatoninei la pacienții cu astm nocturn. Prin urmare, este, teoretic, posibil ca suplimentarea combinată cu un regim de somn mai devreme să ajute la reglarea acestei creșteri târzii a melatoninei și, posibil, la atenuarea simptomelor. Cu toate acestea, medicul poate dori să evite administrarea acestui supliment pacienților cu astm bronșic, în special de tip nocturn, până când se vor efectua mai multe studii privind efectul imunoterapeutic al melatoninei.

Dieta

Alimente benefice

O serie de publicații coroborează ideea că persoanele care au o dietă bogată în fructe și legume au un risc mai scăzut de sănătate respiratorie precară.35-37 Acest efect se datorează cel mai probabil nivelului crescut de antioxidanți din astfel de alimente. O analiză epidemiologică38 a constatat că în rândul copiilor, consumul de fructe proaspete, în special fructele bogate în vitamina C, a fost asociat cu o prevalență mai scăzută a simptomelor de astm și o mai bună funcție pulmonară. Acest efect a fost observat chiar și la niveluri scăzute de consum de fructe (una sau două porții pe săptămână față de mai puțin de o porție pe săptămână), ceea ce sugerează că o creștere mică a consumului de fructe ar putea fi benefică. Aceeași revizuire a discutat despre consumul de pește ca fiind, de asemenea, legat de hiperreactivitatea căilor respiratorii mai scăzute în rândul copiilor și o mai bună funcție pulmonară la adulți.

Un studiu efectuat pe adulți scoțieni a găsit, de asemenea, o relație doză-răspuns între consumul de fructe și funcția pulmonară, prin care consumul crescut de fructe a dus la scăderea flegmei și la o mai bună funcție pulmonară. Prevalență cu 50% mai mică a bolii pulmonare obstructive cronice comparativ cu dietele care nu au îndeplinit aceste cerințe de aport.35 În cele din urmă, un studiu pe 607 pacienți cu astm bronșic și 864 martori a evidențiat merele și consumul moderat de vin roșu ca surse de antioxidanți care au scăzut severitatea astmului.40

Aportul alimentar de alimente din soia poate fi de ajutor, deoarece izoflavona genisteina din soia este asociată cu o severitate redusă a astmului. Deși acest efect se poate datora unei anumite acțiuni antioxidante, studiile au arătat, de asemenea, că genisteina este capabilă să blocheze sinteza eozinofilelor leucotrienelor C(4) și să inhibe calea NF-kB și TNF-a la pacienții cu astm.41'43

Alergie alimentară

Multe studii au indicat că alergiile alimentare joacă un rol important în astm (vezi capitolul 15.)44'48 Reacţiile adverse la alimente pot fi imediate sau întârziate. Provocările alimentare dublu-orb la copii au arătat că sensibilitățile cu debut imediat se datorează de obicei (în ordinea descrescătoare a frecvenței) ouălor, peștelui, crustaceelor, nucilor și alunelor, în timp ce alimentele cel mai frecvent asociate cu debut întârziat includ (în ordinea descrescătoare a frecvenței) laptele, ciocolata, grâul, citricele și coloranții alimentari au fost identificați și eliminați cu succes ca alergeni. sunt un instrument de diagnostic și terapeutic deosebit de valoros la sugari.49 S-a demonstrat că eliminarea alergenilor comuni în timpul sugarului (primii 2 ani) reduce tendințele alergice la copiii cu risc crescut (de exemplu, istoric familial puternic).50

Alăptarea

Multe studii au demonstrat efectul protector al alăptării în prevenirea astmului. Un studiu a examinat asocierea alăptării și prezența simptomelor respiratorii cronice la 5182 de școlari brazilieni cu vârsta cuprinsă între 7 și 14 ani. Nouăzeci la sută dintre mamele din această populație și-au alăptat copiii. După ajustarea pentru potențiali factori de confuzie, acești cercetători au dezvăluit că copiii care nu au fost alăptați aveau mai multe șanse de a avea un diagnostic medical de astm bronșic.51 Un studiu irakian a arătat în plus că conținutul de vitamina C al laptelui matern a fost corelat semnificativ cu aportul matern de vitamina C: aportul scăzut de vitamina C de către mamă se traduce printr-un aport mic de vitamina C de către mamă, astfel încât copilul să fie mai susceptibil la stres oxidativ.

Studiul Canadian Asthma Primary Prevention a colectat 2 ani de date în care cercetătorii au ales 545 de sugari care erau considerați cu risc crescut de astm bronșic pe baza antecedentelor de atopie familială. Acești copii au fost împărțiți în grupuri de control și de intervenție. Intervențiile au inclus (1) măsuri de control al prafului din casă; (2) recomandări pentru evitarea animalelor de companie, a fumului de tutun din mediu și a îngrijirii de zi în timpul primului an; și (3) numai alăptarea sau utilizarea formulei din zer parțial hidrolizat până la vârsta de cel puțin 4 luni. La vârsta de 1 an, riscul de astm bronșic a fost redus semnificativ cu 34%. La vârsta de 2 ani, semnificativ mai puțini copii au avut astm bronșic în grupul de intervenție decât în grupul de control (16,3% vs. 23%) și cu 60% mai puțini dintre cei din grupul de intervenție au avut astm bronșic persistent. O reducere de 90% a respirației șuierătoare recurente a fost observată în grupul de intervenție în comparație cu grupul de control.53 Studiile multifactoriale ca acestea sunt destul de utile pentru a elucida multitudinea de modificări necesare pentru a afecta bolile multifactoriale precum astmul într-o manieră eficientă.

Antibiotice, probiotice și IgA mucoase

Într-o analiză combinată a șapte studii care au implicat mai mult de 12.000 de tineri, cercetătorii de la Universitatea British Columbia au descoperit că cei cărora li s-a prescris antibiotice înainte de prima lor zi de naștere aveau o probabilitate de peste două ori mai mare decât copiii netratați de a dezvolta astm bronșic. utilizarea antibioticelor și astmul. Una este că antibioticele contribuie la o stare de „exces de igienă”, ceea ce duce la o expunere redusă la microbi. Acest lucru, la rândul său, creează un sistem imunitar suprasensibil, declanșând o reacție alergică exagerată la polen și acarieni și în cele din urmă ducând la astm. A doua explicație este că antibioticele au un efect negativ asupra florei normale a tractului gastrointestinal și a căilor respiratorii. Unele studii au arătat că administrarea de probiotice (culturi active de specii de Lactobacillus și Bifidobacterium) scade riscul de boli alergice atopice precum astmul și eczema. O parte din acest efect protector poate fi mediat de IgA mucoasei, care participă la eliminarea antigenului. Într-o cohortă de 237 de sugari predispuși la alergii cărora li sa administrat o combinație de patru tulpini de probiotice sau placebo, sa demonstrat că suplimentarea cu probiotice a crescut IgA fecală și calprotectina reducând în același timp markerii inflamatori (de exemplu, ^-antitripsină și factorul de necroză tumorală alfa). boala (atopică) înainte de vârsta de 2 ani a

fost redusă cu aproape 50%. IgA intestinală ridicată la începutul vieții este asociată cu o inflamație intestinală minimă și indică un risc redus de boli alergice asociate IgE.

Dieta vegană

Un studiu pe termen lung al unei diete vegane (eliminarea tuturor produselor de origine animală) a oferit o îmbunătățire semnificativă la 92% dintre cei 25 de pacienți tratați care au finalizat studiul (9 au renunțat).56 Îmbunătățirea a fost determinată de o serie de variabile clinice, inclusiv capacitatea vitală, VEMS și capacitatea fizică de lucru, precum și indici biochimici cum ar fi haptoglobină, trigliceride, colesterol, nivel de IgE, colesterol din sânge. Cercetătorii au descoperit, de asemenea, o reducere a vulnerabilității la infecție. Important, totuși, deși 71% dintre pacienți au răspuns în decurs de 4 luni, a fost necesar un an de terapie înainte de a fi atins nivelul de 92%.

Dieta a exclus toată carnea, peștele, ouăle și produsele lactate. Apa de băut a fost limitată la apă de izvor (apa clorurată de la robinet a fost interzisă în mod specific), iar cafeaua, ceaiul obișnuit, ciocolata, zahărul și sarea au fost excluse. Mirodeniile din plante erau permise, iar apa și ceaiurile din plante erau permise până la 1,5 L/zi. Legumele consumate liber erau salata verde, morcovii, sfecla verde, ceapa, telina, varza, conopida, broccoli, urzicile, castravetele, ridichile, topinamburul si toate fasolea, cu exceptia soia si mazarea verde. Cartofii erau permisi in cantitati restrictive. O serie de fructe au fost, de asemenea, consumate în mod liber: afine, pădure, zmeură, căpșuni, coacăze negre, agrișe, prune și pere. Merele și citricele nu erau permise, iar cerealele au fost fie restricționate, fie eliminate.

Efectele benefice ale acestui regim alimentar sunt probabil legate de trei domenii:

Eliminarea alergenilor alimentari

Alterarea metabolismului prostaglandinelor

Aport crescut de nutrienți antioxidanti și magneziu

Importanța evitării alergiilor alimentare a fost discutată mai devreme. În ceea ce privește metabolismul alterat al prostaglandinelor, evitarea surselor alimentare de acid arahidonic (derivat din produse de origine animală) pare a fi semnificativă. Prostaglandinele și leucotrienele derivate din acidul arahidonic contribuie semnificativ la reacția alergică în astm. Disponibilitatea scăzută a acidului arahidonic ca substrat al acestor compuși inflamatori pare să explice unele aspecte ale eficacității dietei vegane. Beneficiile modificării metabolismului prostaglandinelor sunt discutate în continuare mai târziu, precum și rolul creșterii antioxidanților din dietă în prevenirea astmului.

Poate cel mai semnificativ efect observat în studiul dietei vegane, pe lângă îmbunătățirea stării de sănătate a pacienților, a fost reducerea mare a costurilor de îngrijire a sănătății (pacienții primiseră corticosteroizi și alte medicamente și terapii de o medie de 12 ani) și, conform autorilor, atitudinea pacienților s-a schimbat în asumarea unei mai mari responsabilități pentru propria sănătate.

Nutriţie

Acizi grași Omega-3

Studiile epidemiologice au arătat că copiii care mănâncă pește mai mult de o dată pe săptămână au o treime din riscul de astm bronșic față de copiii care nu mănâncă pește în mod regulat.57 Mai multe studii clinice au arătat că creșterea aportului de acizi grași omega-3 prin suplimentarea cu uleiuri de pește care conțin acid eicosapentaenoic și acid docosahexano oferă beneficii semnificative în calea aerului. receptivitatea la alergeni, precum și îmbunătățirea funcției respiratorii.58,59 Aceste beneficii sunt legate de un raport crescut de acizi grași omega-3 și omega-6 din membranele celulare, reducând astfel disponibilitatea acidului arahidonic. În special, ingestia de acizi grași omega-3 duce la o schimbare semnificativă a sintezei leucotrienelor de la seria 4 extrem de inflamatoare la leucotrienele din seria 5 mai puțin inflamatorii. Această schimbare este direct legată de îmbunătățirea simptomelor de astm.60 Beneficiile pot dura până la 1 an pentru a deveni evidente, deoarece pare să dureze timp pentru a transforma membranele celulare în favoarea acizilor grași omega-3.

Metabolismul triptofanului și suplimentele cu piridoxină

S-a demonstrat că copiii cu astm bronșic au un defect metabolic în metabolismul triptofanului și transport redus de trombocite pentru serotonină.61,62 Triptofanul este transformat în serotonină, un agent bronhoconstrictiv cunoscut la astmatici. Nivelurile ridicate de serotonină în sânge și spută sunt constatări frecvente la astmatici și sunt reflectate de un nivel urinar ridicat de acid 5-hidroxiindoleacetic (5-HIAA), produsul de degradare al serotoninei. Nivelurile de 5-HIAA din urină se corelează bine cu severitatea simptomelor astmatice. Studiile clinice dublu-orb au arătat că pacienții beneficiază fie de o dietă restricționată în triptofan61, fie de suplimentarea cu piridoxină62,63 pentru a corecta metabolismul blocat al triptofanului.

Piridoxina poate fi, de asemenea, un beneficiu direct pentru pacienții astmatici. Într-un studiu, nivelurile plasmatice și eritrocitare de piridoxal fosfat în

pacienții adulți cu astm bronșic au fost semnificativ mai mici decât în

martori.62 Suplimentarea orală cu 50 mg de piridoxină de două ori pe zi la 7 dintre pacienți nu a reușit să producă o creștere substanțială a acestor niveluri scăzute. Cu toate acestea, toți pacienții au raportat o scădere dramatică a frecvenței și severității respirației șuierătoare, precum și a atacurilor de astm în timpul administrării suplimentelor. Într-un studiu pe 76 de copii astmatici, piridoxina la o doză de 200 mg pe zi a produs reduceri semnificative ale simptomelor și dozelor de bronhodilatatoare și corticosteroizi. Cu toate acestea, un studiu dublu-orb nu a reușit să demonstreze nicio îmbunătățire semnificativă cu suplimentarea cu vitamina B6 la pacienții care depindeau de steroizi pentru a controla simptomele.64

Deși suplimentarea cu vitamina B6 poate să nu ajute pacienții cu steroizi, este cu siguranță indicată la astmaticii tratați cu medicamentul teofilină. Teofilina scade semnificativ nivelurile de piridoxal-5-fosfat.65 În plus, un alt studiu a arătat că suplimentarea cu vitamina B6 poate reduce semnificativ efectele secundare tipice ale teofilinei (de exemplu, dureri de cap, greață, iritabilitate, tulburări de somn).66

Antioxidanți

Creșterea substanțială a prevalenței astmului bronșic în ultimii 20 de ani poate fi parțial explicată prin aportul alimentar redus de nutrienți antioxidanti precum beta-carotenul și vitaminele A, C și E, precum și cofactorii minerali esențiali pentru mecanismele de apărare antioxidantă, cum ar fi zincul, seleniul și cuprul. în nevoia de antioxidanți (vezi „Considerații generale", anterior).3

Un studiu pe 158 de copii cu astm bronșic moderat până la sever a arătat că suplimentarea cu 50 mg/zi de vitamina E și 250 mg/zi de vitamina C a conferit o protecție semnificativă împotriva reducerilor induse de ozon în funcția pulmonară.69 Se crede că antioxidanții oferă mecanisme de apărare importante pentru menținerea stării redox a plămânilor. Această protecție este semnificativă deoarece agenții oxidanți pot stimula atât bronhoconstricția, cât și creșterea hiperactivitatea față de alți agenți. Astmul pare a fi un alt proces de boală care este influențat în mare măsură de mecanismele antioxidante. Analgezicele precum acetaminofenul, cunoscute că reduc nivelurile de antioxidanți, cum ar fi glutationul la animale, trebuie utilizate cu prudență la pacienții astmatici.70

Vitamina C

Deosebit de importantă pentru sănătatea plămânilor este vitamina C, deoarece este principala substanță antioxidantă prezentă în lichidul extracelular care căptușește suprafețele căilor respiratorii.71 Aportul de vitamina C în populația generală pare să se coreleze cu astmul, indicând faptul că vitamina C scăzută (în dietă și în sânge) este un factor de risc independent pentru astm. Într-un studiu efectuat pe 771 de persoane cu astm bronșic actual, 352 cu astm bronșic și 15.418 fără astm bronșic, s-au observat concentrații mai scăzute de vitamina C în rândul celor cu astm bronșic actual sau anterior față de cei care nu au avut niciodată astm bronșic. astmul bronșic în curs de desfășurare la adulți pare să fie crescută prin expunerea la prooxidanți din mediu și scăzut52 prin suplimentarea cu vitamina C.

Oxizii de azot sunt exemple de oxidanți care pot apărea atât din surse endogene, cât și din surse exogene. Vitamina C s-a dovedit că oferă o protecție semnificativă împotriva daunelor cauzate de oxidul de azot în plămânii modelelor animale.73

S-a demonstrat că atât pacienții astmatici tratați, cât și cei netratați au niveluri semnificativ mai scăzute de acid ascorbic în ser și leucocite.73 Din perspectivă clinică, se pare că astmaticii au o nevoie mai mare de vitamina C. Din 1973 au existat 11 studii clinice privind suplimentarea cu vitamina C în astm. dieta cu 1 până la 2 g de vitamina C pe zi. Această recomandare de dozare pare extrem de înțeleaptă pe baza expunerii tot mai mari la

oxidanții inhalați, împreună cu aprecierea tot mai mare asupra funcției antioxidante a vitaminei C în sistemul respirator.

Terapia cu doze mari de vitamina C poate ajuta, de asemenea, astmul bronșic prin scăderea nivelului de histamină.75 Importanța vitaminei C ca antihistaminic natural a apărut din mai multe motive, inclusiv îngrijorarea cu privire la siguranța medicamentelor antihistaminice și efectele recent recunoscute de suprimare a sistemului imunitar ale histaminei. În stadiile inițiale ale unui răspuns imun, histamina amplifică răspunsul imun prin creșterea permeabilității capilare și a contracției mușchilor netezi, sporind astfel fluxul factorilor imunitari către locul infecției. Ulterior, histamina exercită un efect supresor asupra globulelor albe acumulate în încercarea de a limita răspunsul inflamator.

Vitamina C exercită o serie de efecte împotriva histaminei. Mai exact, previne secretia de histamine de catre globulele albe si creste detoxifierea histaminei. Un studiu a examinat efectul antihistaminic al administrării acute și cronice de vitamina C și efectul acestuia asupra funcției celulelor albe (neutrofile) din sânge la bărbați și femei sănătoși. În studiul cronic, 10 subiecți au ingerat un placebo în săptămânile 1, 2, 5 și 6 și 2 g/zi de vitamina C în săptămânile 3 și 4. Probele de sânge a jeun au fost recoltate după perioada inițială de 2 săptămâni (de referință) și la sfârșitul săptămânilor 4 și 6. s-a administrat vitamina C. Capacitatea celulelor albe din sânge de a se mișca ca răspuns la o infecție (chemotaxie) a crescut cu 19% în timpul administrării vitaminei C și a scăzut cu 30% după retragerea vitaminei C. Cu toate acestea, aceste modificări au fost legate de concentrațiile de histamină. Chemotaxia a fost cea mai mare atunci când nivelurile de histamină au fost cele mai scăzute. În partea studiului care analizează efectele acute ale vitaminei C, concentrațiile de histamină din sânge și chemotaxia nu s-au schimbat la 4 ore după o singură doză de vitamina C. Acest rezultat sugerează că vitamina C va scădea histamina din sânge numai dacă este luată în timp. Persoanele predispuse la alergii sau inflamații sunt încurajate să-și mărească consumul de vitamina C prin suplimente.75

Într-un studiu mic asupra astmului și bronhoconstricției induse de efort documentat, subiecții au participat la un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo.76 Ei au intrat în studiu cu dietele lor obișnuite și au fost supuși fie la 2 săptămâni de suplimentare cu acid ascorbic (1500 mg/zi), fie la placebo, urmate de o perioadă de spălare alternativă cu o săptămână, înainte de tratament alternativ. Dieta cu acid ascorbic a redus semnificativ (P <0,05) scăderea maximă a VEMS post efort (—6,4%) comparativ cu dieta obișnuită (—14,3%) și cu o dietă placebo (—12,9%). Scorurile simptomelor de astm s-au îmbunătățit semnificativ la dieta cu acid ascorbic în comparație cu placebo și dietele obișnuite. Mediatorii inflamatori după exercițiu au fost, de asemenea, semnificativ mai scazuți cu suplimentarea cu acid ascorbic.

Flavonoide

Flavonoidele par a fi antioxidanți cheie în tratamentul astmului. S-a demonstrat că diverse flavonoide, printre care principalele fiind quercetina, inhibă următoarele77-80:

Eliberarea de histamină din mastocite și bazofile atunci când este stimulată de antigeni și alți liganzi

Fosfolipaza A2 în neutrofile

Lipoxigenaza

Contracția anafilactică a mușchiului neted

Fosfodiesteraza în plămân (care are ca rezultat creșterea nivelului de cAMP)

Biosinteza SRS-A

Influx de calciu

În plus, quercetina are atât un efect de economisire a vitaminei C, cât și un efect de stabilizare directă asupra membranelor, inclusiv a mastocitelor. Flavonoidele sunt, de asemenea, antioxidanți extrem de eficienți.

Se pot folosi quercetină standard sau mai multe forme biodisponibile de quercetină. Cu toate acestea, extractele bogate în flavonoide, cum ar fi cele din semințe de struguri, coajă de pin, ceai verde sau Ginkgo biloba se pot dovedi și mai utile în tratamentul astmului datorită biodisponibilității lor mai bune. În special, proantocianidinele din extractele din semințe de struguri sau din coajă de pin par să aibă o afinitate pentru plămâni (pentru mai multe informații, vezi capitolul 117). Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, care a implicat 60 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani, un extract de scoarță de pin brevetat (Pycnogenol) a îmbunătățit semnificativ funcția pulmonară și simptomele astmului în comparație cu placebo. Mai exact, grupul Pycnogenol a reușit să reducă sau să întrerupă utilizarea inhalatoarelor de salvare mai des decât grupul placebo. A existat, de asemenea, o reducere semnificativă a leucotrienelor urinare în grupul Pycnogenol.81

Într-un alt studiu, un preparat de flavonoid derivat din coaja de fructe de pasiune violet (PFP) a fost studiat într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, de 4 săptămâni, la pacienții cu astm bronșic. Doza de extract de PFP a fost de 150 mg pe zi. Prevalența respirației șuierătoare, tusei și dificultății respiratorii a fost redusă semnificativ în grupul tratat cu extract de PFP, în timp ce placebo nu a provocat nicio îmbunătățire semnificativă. Suplimentarea cu extract de PFP a dus, de asemenea, la o creștere marcată a VEMS, în timp ce placebo nu a arătat niciun efect.82

Caroteni

Carotenii sunt antioxidanți puternici care pot crește integritatea căptușelii epiteliale ale tractului respirator și pot acționa ca substraturi pentru lipoxigenază, eventual concurând cu acidul arahidonic și scăzând astfel formarea de leucotriene.83 Unele studii au arătat că astmaticii au potențial plasmatic redus datorită conținutului scăzut de antioxidanti din sângele integral (carotenoizi, alfa-carocarten, alfa-carotenocarten, alfa-carotenocarten, alfa-carotenocarten,be beta-criptoxantina, luteină/zeaxantina),84 în special niveluri scăzute de

licopen85, făcându-le astfel mai susceptibile la efectele dăunătoare ale stresului oxidativ. Acest lucru evidențiază rolul potențial al suplimentării cu carotenoizi la acești subiecți. Licopenul poate apărea ca fiind cel mai util carotenoid suplimentar. La modelele animale de astm, suplimentarea cu licopen a suprimat răspunsurile Th2 și a redus infiltratele eozinofile în lichidul de lavaj bronhoalveolar, țesutul pulmonar și sângele, precum și numărul de celule secretoare de mucus în căile respiratorii.86

Într-un studiu uman de dovadă a conceptului, adulții astmatici (n = 32) au consumat o dietă cu conținut scăzut de antioxidanți timp de 10 zile și apoi au început un studiu randomizat încrucișat care a implicat trei brațe de tratament de 7 zile (placebo, extract de roșii [45 mg licopen pe zi] și suc de roșii [45 mg licopen, consum scăzut de dioxid de plasmă, dioxid de plasmă [45 mg]). concentrațiile de carotenoizi au scăzut, Scorul de control al astmului s-a înrăutățit, funcția pulmonară (FEV1) și capacitatea vitală forțată (FVC) au scăzut și neutrofilele din spută au crescut. Tratamentul atât cu suc de roșii, cât și cu extract a redus afluxul de neutrofile în căile respiratorii. Tratamentul cu extract de roșii a redus, de asemenea, activitatea elastazei neutrofile din spută. Acest studiu pe termen scurt indică faptul că statutul antioxidant, în special în ceea ce privește carotenoizii, modifică unii parametri în astm.

Au existat două studii dublu-orb privind suplimentarea cu licopen (30 mg/zi) în astmul indus de efort. Unul nu a demonstrat niciun beneficiu88, în timp ce altul a arătat că la unii pacienți a prevenit constricția căilor respiratorii și a redus VEMS|.89

Vitamina E

Activitatea vitaminei E ca antioxidant, inhibitor de lipoxigenază și inhibitor de fosfolipază o face un agent de susținere util în tratamentul astmului.90

Seleniu

Nivelurile reduse de seleniu au fost demonstrate la pacienții cu astm.91-93 Glutation peroxidaza, o metaloenzimă dependentă de seleniu, este importantă pentru reducerea acidului hidroperoxieicosatetraenoic (HPETE) la acid HETE, reducând astfel formarea de leucotriene. Niveluri reduse de glutation peroxidază au fost, de asemenea, raportate pentru astmatici.91 Suplimentul de seleniu pare justificat pentru a aborda orice deficiență de glutation peroxidază. În plus, seleniul suplimentar poate reduce producția de leucotriene prin asigurarea activității optime a glutation peroxidazei.

Vitamina B12

Wright consideră că „terapia cu B12 este pilonul principal în astmul A din copilărie."94 Într-un studiu clinic, injecțiile intramusculare săptămânale de 1000 mg de B au produs îmbunătățiri clare la pacienții astmatici.95 Din 20 de pacienți, 18 au prezentat mai puțin dificultăți de respirație la efort, precum și o îmbunătățire a apetitului, a somnului și a stării generale. Vitamina B12 pare a fi deosebit de eficientă la persoanele sensibile la sulfiți. Oferă cea mai bună protecție atunci când este administrat oral (1 până la 4 mcg) înainte de

provocare în comparație cu alți agenți farmacologici (de exemplu, cromolin sodiu, atropină, doxepină).96 Modul de acțiune este formarea unui complex sulfit-cobalamină care blochează efectul sulfitului.

Magneziu

În 1912, Trendelenburg a demonstrat că magneziul a relaxat mușchiul neted bronșic bovin in vitro.97 Mai târziu, studiile clinice necontrolate au relevat efectul benefic al magneziului în tratamentul pacienților cu atacuri acute de astm bronșic.98 Din păcate, această linie promițătoare de cercetare a fost abandonată pe măsură ce antihistaminicele și bronhodilatatoarele au devenit disponibile. Cu toate acestea, apariția blocanților canalelor de calciu pentru tratamentul astmului a generat un interes reînnoit pentru utilizarea terapeutică a magneziului pentru astm. De fapt, magneziul intravenos (2 g de sulfat de magneziu perfuzați la fiecare oră până la un total de 24,6 g) este acum o măsură bine dovedită și acceptată clinic pentru a opri un atac acut de astm bronșic, precum și exacerbările acute ale bolii pulmonare obstructive cronice99-103.

Deși aceste studii inițiale au folosit magneziu injectabil, s-a demonstrat că acest lucru nu este necesar pentru a restabili starea de magneziu, decât în cazul unei situații de urgență, cum ar fi un atac de cord acut sau un atac de astm bronșic. Suplimentarea orală pare să fie justificată deoarece s-au găsit niveluri scăzute de magneziu în plasmă la pacienții astmatici70, iar aportul alimentar de magneziu este independent legat de funcția pulmonară și de severitatea astmului bronșic.105 Mai multe studii dublu-orb la adulți și copii cu astm bronșic au demonstrat o îmbunătățire a funcției respiratorii, a stării antioxidante (adică, creșterea concentrației de glutatione a reactivității chimice și a reducerii concentrațiilor de glutationă la nivelul reactivității chimice), controlul astmului și calitatea vieții.106-108 Dozele utilizate au variat de la 300 mg pe zi la copii până la 340 mg pe zi la adulți, de obicei în doze divizate.

Magneziul izotonic nebulizat s-a dovedit, de asemenea, util ca tratament adjuvant la terapiile standard de bronhodilatație la astmaticii severi, cu un răspuns mai mare la cei cu astm care pune viața în pericol.109

Vitamina D

Deficitul de vitamina D este legat de o reactivitate crescută a căilor respiratorii, o funcție pulmonară mai slabă și un control mai slab al astmului.110 Un studiu pe peste 1000 de copii cu astm bronșic a arătat că 35% erau vitamina D — insuficientă, așa cum este definită de un nivel de 30 ng/mL sau mai puțin de 25-hidroxivitamina D.111 Statutul D a fost asociat cu șanse mai mari de spitalizare sau vizite la departamentul de urgență (odds ratio 1,5). Pe lângă corectarea unei insuficiențe de vitamina D, suplimentarea cu vitamina D poate îmbunătăți controlul astmului bronșic prin blocarea cascadei de proteine care cauzează inflamația în plămâni, precum și creșterea producției de interleukină-10, care are efecte antiinflamatorii. Dovezile clinice preliminare sunt încurajatoare, în special în prevenirea astmului la copil, la o doză de 1200 UI pe zi de vitamina D3.112

Medicamente botanice

Pacienții cu astm bronșic folosesc de obicei auto-tratament cu substanțe botanice. O analiză transversală a 601 adulți cu astm bronșic a constatat că 14% au folosit fie produse din plante, cafea, fie ceai negru pentru a-și trata starea. Din nefericire, acest studiu a ilustrat că cei care au folosit aceste metode au avut o incidență mai mare a spitalizărilor.113 Din cauza posibilității utilizării necorespunzătoare a substanțelor botanice și a incapacității utilizatorilor de a recunoaște necesitatea intervențiilor convenționale acute, recomandăm ca înainte de a utiliza terapii naturiste, pacienții cu astm bronșic să consulte un medic naturist sau alt expert în botanicie calificat care să înțeleagă utilizarea botanică. severitatea riscului pacientului.

Cel mai popular tratament pe bază de plante istoric al astmului a implicat utilizarea Ephedra sinensis (Ma huang) în combinație cu expectorante pe bază de plante. Această abordare părea să aibă merite considerabile, deoarece Ephedra și alcaloizii săi s-au dovedit a fi eficiente ca bronhodilatatoare în tratarea astmului bronșic ușor până la moderat și a febrei fânului.114,115 Cu toate acestea, preparatele cu efedra nu mai sunt vândute în Statele Unite din cauza problemelor de siguranță.

Hedera Helix (Iedera)

În Europa, preparatele din plante care conțin extracte din frunze de iederă se bucură de o mare popularitate pentru ameliorarea tusei, precum și a astmului. În 2007, peste 80% dintre expectorantele pe bază de plante prescrise în Germania au inclus extract de iederă și s-au ridicat la aproape 2 milioane de rețete la nivel național. Frunza de iederă conține saponine care prezintă efecte expectorante, mucolitice, spasmolitice, bronhodilatatoare și antibacteriene. Acțiunea mucolitică și expectorantă a iederei se bazează pe efectele beta2 adrenergice indirecte, iar această acțiune se datorează saponinelor a-hederină și hederacozidei C, cea din urmă fiind metabolizată la a-hederină atunci când este ingerată.116 Efectul indirect este că a-hederina inhibă captarea intracelulară a receptorilor beta2 și a răspunsului crescut al celulelor beta2 adrenergice.

O meta-analiză din 2003 a trei studii dublu-orb la copii a arătat că preparatele de iederă utilizate au fost semnificativ superioare placebo.117 Un studiu a comparat picăturile de tuse cu extract de frunze de iederă cu placebo, unul a comparat supozitoare cu picături și unul a testat sirop împotriva picăturilor. Evaluatorii au concluzionat că rezultatele au arătat că preparatele din extract de frunze de iederă sunt eficiente în ceea ce privește îmbunătățirea funcției respiratorii la copiii cu astm bronșic cronic, dar au remarcat că studiul a avut o bază de date foarte slabă de evaluat. În singurul studiu dublu-orb controlat cu placebo revizuit, 24 de copii cu astm bronșic cu vârste cuprinse între 4 și 12 ani au primit un extract uscat de frunze de iederă (35 mg) în picături de tuse sau placebo timp de 3 zile cu o curățare de 3 până la 5 zile înainte de a trece la celălalt tratament. Superioritatea extractului de frunze de iederă față de placebo a fost observată prin mici îmbunătățiri ale rezistenței căilor respiratorii, volumului rezidual, capacității vitale, FVC și FEV1 atunci când măsurătorile de bază au fost comparate cu ziua 3 la 3 ore după dozare (doza de dimineață).

Glycyrrhiza Glabra

Rădăcina de lemn dulce are o istorie lungă de utilizare ca agent antiinflamator și antialergic, așa cum este documentat în literatura științifică (vezi capitolul 96). Componenta activă principală a rădăcinii de lemn dulce în această aplicație este acidul gliciretinic, un compus care a demonstrat activitate asemănătoare cortizolului. În special, sa demonstrat că acidul gliciretinic inhibă fosfolipaza A2, enzima responsabilă de scindarea acidului arahidonic din rezervorul de membrane fosfolipide și de inițierea sintezei eicosanoidelor.118 Lemn dulce este, de asemenea, un expectorant, care este util în tratamentul astmului.

Lobelia Inf lata

Tutunul indian contine alcaloid lobelin, un expectorant eficient. Deși are o lungă istorie de utilizare în astm, favorizează bronhoconstricția și este un stimulant respirator in vitro.119 Deși acest lucru sugerează un efect colinergic la nivelul sistemului respirator, se leagă și de receptorii de nicotină acetilcolină din ganglioni, promovând astfel eliberarea de epinefrină și norepinefrină. Această acțiune asupra secreției de hormoni suprarenali este responsabilă pentru efectele terapeutice ale lobeliei.120 Deși este eficient atunci când este utilizat singur, a fost utilizat în mod tradițional în combinație cu alți agenți botanici precum Capsicum frutescens și Symphlocarpus factida.

Capsicum Frutescens

Dovezile experimentale au arătat că capsaicina, componenta activă majoră a ardeiului Cayenne, induce desensibilizarea de lungă durată a mucoasei căilor respiratorii la diverși iritanti mecanici și chimici.121 Acest efect se datorează probabil epuizării indusă de capsaicină a substanței P (care în mod normal crește permeabilitatea și fluxul vascular) în nervii tractului respirator. Substanța P este o undecapeptidă asociată cu „inflamația neurogenă" printr-un efect direct și o acțiune sinergică cu histamina asupra sistemului nervos periferic.122 Căile respiratorii și gastrointestinale au un număr mare de neuroni care conţin substanța P. Datorită locației și acțiunii fiziologice, se crede că joacă un rol important în afecțiunile atopice, cum ar fi astmul și dermatita atopică. Prin urmare, epuizarea substanței P poate fi de dorit în aceste condiții.

Zizyphi Fructus

Pruna jujube a fost utilizată pe scară largă în medicina chineză pentru tratamentul astmului bronșic și al rinitei alergice.123 Conține 100 până la 500 nmol/g greutate uscată, o concentrație de 10 ori mai mare decât cea a oricărui alt țesut vegetal sau animal raportat până acum în literatură.124 Conține și un stimulator al receptorilor beta-adrenergici care crește nivelul de stimulare a receptorilor cAMP. Aceste descoperiri experimentale, împreună cu utilizarea istorică îndelungată a lui zizyphi, susțin puternic utilizarea sa clinică.

Thea Sinensis

Ceaiul verde este util ca adjuvant în tratamentul astmului datorită metilxantinei și componentelor antioxidante (vezi capitolul 72).

Familia Allium

Ceapa și usturoiul inhibă lipoxigenaza și ciclooxigenazele, care generează TxA2, PGD2 și PGE2125 Pretratamentul oral al cobaii (care au fost sensibilizați la ovalbumină) cu 1 ml de extract de alcool/ceapă a redus semnificativ răspunsul astmatic la provocările de inhalare a alergenilor. Ceapa conține quercetină, care poate explica o parte din efectul său farmacologic,126 dar acțiunile protectoare majore par să fie legate de conținutul său de benzii și alți izotiocianați (uleiuri de muștar).127 Deși mecanismul de acțiune este necunoscut, s-a sugerat că se datorează inhibării biosintezei metaboliților acidului arahidonic.

Tylophora Asthmatica

Frunzele de Tylophora astmatica au fost utilizate pe scară largă în medicina ayurvedică în astm și alte afecțiuni ale tractului respirator. Modul de acțiune al tylophora este necunoscut, dar se crede că se datorează alcaloizilor, în special tiloforinei, despre care s-a raportat că posedă activitate antihistamină și antispastică, precum și inhibarea degranulării mastocitelor.128,129 Cu toate acestea, un mecanism mai central poate fi responsabil pentru efectele clinice în astm.

Mai multe studii clinice dublu-orb au arătat că tylophora produce rezultate bune.130-133 Într-un studiu pe 135 de pacienți, cei cărora li sa administrat 200 mg frunze de tylophora de două ori pe zi timp de 6 zile au demonstrat îmbunătățiri ale simptomelor și funcției respiratorii în timpul perioadei de tratament și până la 2 săptămâni după tratament.130 utilizate ca parametri. Reacții adverse, cum ar fi greața și vărsăturile, au apărut la 9,8% în grupul Tylophora și 14% în grupul placebo.

Într-un alt studiu dublu-orb pe 103 pacienți, cei care au primit zilnic 40 mg de extract alcoolic uscat de Tylophora indica doar pentru

zilele au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a simptomelor de astm comparativ cu un grup placebo.132 La sfârșitul primei săptămâni, 56% au avut o îmbunătățire completă până la moderată, comparativ cu 31,6% din cei 92 de pacienți cărora li sa administrat placebo. La sfârșitul a 4 săptămâni, cifrele respective erau de 32% și 23,8%; la 8 săptămâni, 23,8% și 8,4%; iar la 12 săptămâni, 14,8% și 7,2%. Incidența reacțiilor adverse, cum ar fi greața, diminuarea parțială a gustului pentru sare și ușoară durere a gurii a fost de 16,3% în grupul tylophora și 6,6% în grupul placebo. Aceste rezultate, precum și rezultatele unui studiu suplimentar, indică faptul că beneficiile tylophora sunt de scurtă durată.133,134.

Ginkgo Biloba

G. biloba conține mai multe molecule de terpene unice cunoscute colectiv ca ginkgolide care antagonizează factorul de activare a trombocitelor (PAF), un mediator chimic cheie în astm,

inflamație și alergii. Ginkgolidele concurează cu PAF pentru situsurile de legare și inhibă diferitele evenimente induse de PAF. Efectele antiastmatice ale ginkgolidelor administrate pe cale orală sau inhalată s-au dovedit că produc îmbunătățiri ale funcției respiratorii și că reduc reactivitatea bronșică în mai multe studii dublu-orb. extract de G. biloba.

Aloe Vera

Administrarea preparatelor cu Aloe vera poate fi eficientă pentru pacienții care nu sunt dependenți de corticosteroizi. Într-un studiu, administrarea orală a unui extract de A. vera timp de 6 luni s-a dovedit a produce rezultate bune în tratamentul astmului la unii indivizi de diferite vârste.136 Extractul a fost produs din supernatantul frunzelor proaspete depozitate la întuneric la 4°C pentru

zile. Supunerea frunzelor la întuneric și frig are ca rezultat o creștere a fracției de polizaharide. Un gram de extract brut obținut din frunze depozitate într-un mediu rece și întunecat a produs 400 mg de polizaharidă neutră, în comparație cu doar 30 mg produse din frunze care nu sunt supuse frigului sau întunericului. Doza a fost de 5 ml dintr-o soluție 20% de extract de A. vera în soluție salină de două ori pe zi timp de 24 de săptămâni, iar 11 din 27 de pacienți (40%) fără dependență de corticosteroizi s-au simțit mult mai bine la concluzia studiului. Se crede că mecanismul de acțiune este prin restaurarea mecanismelor de protecție, urmată de creșterea sistemului imunitar.

Coleus Forskohlii

Extractele de Coleus forskohlii pot fi deosebit de utile în astm bronșic, deoarece creșterea nivelurilor intracelulare de cAMP are ca rezultat relaxarea mușchilor bronșici și ameliorarea simptomelor respiratorii. S-a demonstrat că forskolina are efecte remarcabile în relaxarea mușchilor bronșici constrânși la astmatici (vezi capitolul 80).137,138 Cu toate acestea, aceste studii au folosit doze inhalate de forskolină pură. Încă nu a fost stabilit dacă forskolina administrată oral sub formă de extract de C. forskohlii ar produce efecte bronhodilatatoare similare. g Cu toate acestea, pe baza utilizării istorice a plantei și a mecanismelor suplimentare de acțiune, pare probabil.

Boswellia

Boswellia botanică indiană ayurvedică este cunoscută pentru capacitatea sa de a inhiba biosinteza leucotrienelor.139 Într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo, astmul bronșic a fost redus la 70% din 40 de pacienți tratați cu gumă rășină la 300 mg de trei ori pe zi timp de 6 săptămâni, în timp ce doar 27% din grupul de control s-a îmbunătățit. Dispariția simptomelor și semnelor fizice precum dispneea și rhonchiul; mai puține atacuri; VEMS crescut, capacitatea vitală și debitul expirator de vârf (PEFR); iar scăderea numărului de eozinofilie și a vitezei de sedimentare au fost înregistrate ca măsuri de îmbunătățire.139

Acupunctură și Presopunctură

În medicina tradițională chineză, simptomatologia astmatică cronică este de obicei caracterizată ca o deficiență a plămânilor sau a splinei. Acest model consideră că simptomele acute pot fi cauzate de invazia mediului din vânt rece (factori de mediu) sau de o afecțiune internă care decurge dintr-o afecțiune a căldurii pulmonare (inflamație crescută și eozinofilie). Astmul cronic este considerat mai degrabă o slăbiciune a plămânului în sine sau o slăbiciune a splinei, care este responsabilă pentru hrănirea qi-ului pulmonar (sau vitalitatea). În medicina tradițională chineză, se spune că emoția durerii slăbește qi pulmonar.

Într-un studiu prospectiv randomizat al pacienților cu astm bronșic cronic, 41 de pacienți cu astm obstructiv cronic au fost repartizați aleatoriu pentru a primi acupunctură în plus față de îngrijirea standard, presopunctura și îngrijirea standard sau numai îngrijirea standard. Pentru fiecare subiect s-au administrat 20 de tratamente de acupunctură, iar presopunctura autoadministrată a fost efectuată zilnic timp de 8 săptămâni. Pe chestionarul de respirație St. George, subiecții cu acupunctură au arătat o îmbunătățire medie de 18,5 ori, în timp ce îmbunătățirea pentru subiecții doar cu presopunctură a fost de 6,57 ori. În plus, pentru pacienții care au primit presopunctură, scorul domeniului de iritabilitate a prezentat o îmbunătățire de 11,8 ori.140 Un alt studiu a implicat 44 de pacienți cărora li s-a administrat presopunctură autentică sau simulată. Ei au primit cinci tratamente pe săptămână cu durata de 16 minute fiecare timp de 4 săptămâni. Folosind scorurile funcției pulmonare și dispnee, măsurători ale distanței de mers pe jos de 6 minute și scoruri State Anxiety Scale, grupul cu presopunctură a avut îmbunătățiri semnificative ale respirației și mai puțină anxietate în comparație cu cele din grupul simulat.141

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul eficient al astmului necesită luarea în considerare și controlul multor aspecte. În special, defectele specifice de bază și factorii de inițiere trebuie determinate, deoarece multe defecte și anomalii metabolice diferite duc la același tablou clinic al astmului. În caz contrar, este posibilă doar o abordare mult mai puțin reușită cu „pușcă”. Elaborarea unui plan de tratament adecvat include următorii cinci pași:

Determinarea și remedierea defectului de bază care permite dezvoltarea sensibilizării

Determinarea și echilibrarea defectului metabolic de bază care provoacă un răspuns inflamator excesiv

Găsirea alergenilor și dezvoltarea unui stil de viață, dietă și mediu care să permită evitarea alergenilor

Modularea procesului inflamator pentru a limita severitatea răspunsului

Pregătirea unui tratament eficient pentru bronhoconstricția atacului acut

Mediu

Alergenii din aer, cum ar fi polenul, mătreața și acarienii de praf142 sunt adesea greu de evitat în întregime, dar pot fi luate măsuri pentru a reduce expunerea. Eliminarea câinilor, pisicilor, covoarelor, covoarelor, mobilierului tapiţat și a altor suprafețe unde alergenii se pot aduna este un prim pas grozav. De asemenea, ar trebui utilizate metode de descurajare a prezenței acarienilor de praf și a antigenului de gândac, deși expunerea la pesticide ar trebui redusă la minimum. Dacă expunerea mediului nu poate fi controlată în totalitate, asigurați-vă că dormitorul este cât mai rezistent la alergii. Puneți pacientului să îmbrace salteaua într-un plastic rezistent la alergeni; spălați cearșafurile, păturile, fețele de pernă și pernutele de saltea în fiecare săptămână; luați în considerare utilizarea materialului de așternut fabricat din Ventflex, un material sintetic hipoalergenic special; și instalați un purificator de aer. Cele mai bune purificatoare de aer mecanice sunt filtrele de înaltă eficiență care blochează particulele care pot fi atașate la sistemele de încălzire centrală și de aer condiționat. Aceste unități sunt disponibile de la furnizorii de unități de încălzire și aer condiționat.

Dieta

Toți alergenii alimentari și aditivii alimentari ar trebui eliminați. Pacientul care are multe alergii alimentare poate fi nevoit să utilizeze o dietă de rotație de 4 zile. În primele etape ale tratamentului, reducerea ușoară a triptofanului ar trebui să fie utilă, dar nu este critică, cu excepția cazului în care există un defect metabolic în metabolismul triptofanului. Usturoiul și ceapa ar trebui să fie folosite liberal, cu excepția cazului în care pacientul reacţionează la ele. Dacă pacientul este dispus sau astmul său nu răspunde la această terapie recomandată, trebuie încercată o dietă vegană (minim 4 luni), cu posibila excepţie a peștilor de apă rece. Ar trebui încurajat și consumul moderat de fructe, în special de mere.

Suplimente

Vitamina B6: 25 până la 50 mg de două ori pe zi

Vitamina B12: 1000 mcg/zi (oral) sau injecţie săptămânală; evaluați eficacitatea după 6 săptămâni

Vitamina C: 10 până la 30 mg/kg în doze divizate

Vitamina D: 1000 până la 8000 UI pe zi. Monitorizați nivelurile din sânge pentru a determina doza necesară, deoarece există o mare variabilitate. Cei ale căror niveluri în sânge nu cresc ca răspuns la suplimente ar trebui să li se verifice 1,25(OH)2D3.

Vitamina E: 100 până la 200 UI pe zi

Magneziu: 200 până la 400 mg de trei ori pe zi

Quercetină: 400 mg cu 20 de minute înainte de masă sau izoquercitrină modificată enzimatic (EMIQ) 100 mg pe zi.

Extract din semințe de struguri (95% conținut de PCO) sau extract de coajă de pin

(de exemplu, Pycnogenol): 150 până la 300 mg pe zi

Licopen: 30 până la 45 mg/zi

Seleniu: 200 mcg/zi

Medicamente botanice

Alegeți una sau mai multe dintre următoarele:

Hedera helix

Frunza de iedera este disponibilă în principal în tinctură și extract fluid; iar extractul uscat sub formă de pudră se prezintă sub formă de capsule și tablete. Pe baza studiilor clinice, dozele zilnice ar trebui să livreze următorul echivalent cu substanța vegetală uscată: 1 până la 5 ani: 150 mg; 6 până la 12 ani: 210 mg; peste 12 ani: 420 mg. Doza tipică de extract sub formă de pulbere 4:1 pentru adulți și copii cu vârsta peste 12 ani este de 100 mg pe zi.

Lobelia inflata

Planta uscată: 0,2 până la 0,6 g de trei ori pe zi

Tinctură: 15 până la 30 de picături de trei ori pe zi

Extract fluid: 8 până la 10 picături de trei ori pe zi

Glycyrrhiza glabra

Rădăcină pudră: 1 până la 2 g

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (1/2 până la 1 linguriță)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1): 250 până la 500 mg

Camellia sinensis

Utilizare liberală (numai ceaiul verde)

Tylophora astmatica

200 mg de frunze de tylophora sau 40 mg de extract alcoolic uscat de două ori pe zi

Coleus forskolii

Extract standardizat pentru a conține 18% forskolin: 50 mg (9 mg forskolin) de două până la trei ori pe zi

Consiliere

Pentru pacienții care răspund la crize emoționale cu crize de astm, consilierea este importantă. Consilierea este, de asemenea, importantă pentru copiii cu astm bronșic moderat până la sever, care pot dezvolta probleme de comportament.

Acupunctură și Presopunctură

Ar trebui utilizate regulate tratamente de acupunctură și presopunctură la domiciliu.

În Atacul Acut

Un atac de astm acut poate fi o urgență medicală. Dacă magneziul intravenos nu poate fi administrat, pacientul trebuie trimis imediat la un serviciu de urgență.

REFERINȚE

Fanta CH. Astm. N Engl J Med. 2009;360(10):1002-1014.

Murphy DM, O'Byrne PM. Progrese recente în fiziopatologia astmului. Piept. 2010 iunie;137(6): 1417-1426.

Romieu I, Sienra-Monge JJ, Ramirez- Aguilar M, et al. Polimorfismul genetic al GSTM1 și suplimentarea cu antioxidanti influențează funcția pulmonară în relație cu expunerea la ozon la copiii astmatici din Mexic. Torace. 2004;59:8-10.

Cakebread JA, Haitchi HM, Holloway JW, et al. Rolul ADAM33 în patogeneza astmului. Springer Semin Imunopatol. 2004;25:361-375: Epub 2003 Nov 15.

Laitinen T, Polvi A, Rydman P, et al. Caracterizarea unui locus de susceptibilitate comun pentru trăsăturile legate de astm. Ştiinţă. 2004;304:300-304.

Raby BA, Silverman EK, Lazarus R, et al. Cromozomul 12q găzduiește mai mulți loci genetici legați de astm și fenotipuri legate de astm. Hum Mol Genet. 2003;12:1973-1979.

Joos L, Carlen Brutsche IE, Laule-Kilian K, et al. Semnale sistemice ale genelor Th1 și Th2 în atopie și astm. Swiss Med Wkly. 2004;134:159-164.

Miller A. Etiologiile, patofiziologia și tratamentul alternativ/complementar al astmului. Altern Med Review. 2001;6: 20-47.

McGeady SJ. Imunocompetență și alergie. Pediatrie. 2004;113(suppl 4): 1107-1113.

von Mutius E. Infecție: prieten sau dușman în dezvoltarea atopiei și a astmului? Dovezile epidemiologice. Eur Respir J. 2001;18:872-881.

Yen SS, Morris HG. Un dezechilibru al metabolismului acidului arahidonic în astm. Biochem Biophys Res Commun. 1981;103:774-779.

Tan Y, Collins-Williams C. Astmul indus de aspirina la copii. Ann Alergie. 1982; 48:1-5.

Vanderhoek JY, Ekborg SL, Bailey JM. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene stimulează calea 15-lipoxigenază/leucotrienă în leucocitele polimorfonucleare umane. J Allergy Clin Immunol. 1984;74:412-417.

Scanlon RT. Astm. O vedere panoramică și o ipoteză. Ann Alergie. 1984;53:203-212.

Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Vaccinarea pertussis și astm. Există vreun link? JAMA. 1994;72:592-593.

Bergen R, Black S, Shinefield H, și colab. Siguranța vaccinului gripal viu atenuat adaptat la frig într-o cohortă mare de copii și adolescenți. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:138-144.

Bray GW. Hipoclorhidria astmului

în copilărie. QJ Med. 1931;24:181-197.

Benard A, Desreumeaux P, Huglo D, et al. Creșterea permeabilității intestinale în astmul bronșic. J Allergy Clin Immunol. 1996;97:1173-1178.

Akiyama K, Shida T, Yasueda H, et al. Astmul atopic cauzat de proteaza acidă Candida albicans. Rapoarte de caz. Alergie. 1994;49:778-781.

Freedman BJ. O dietă fără aditivi în managementul bolilor alergice. Clin Alergy. 1977;7:417-421.

Stevenson DD, Simon RA. Sensibilitatea la metabisulfiții ingerați la subiecții astmatici. J Allergy Clin Immunol. 1981;68:26-32.

Papaioannou R, Pfeiffer CC. Sensibilitatea la sulfiți – amenințare nerecunoscută. Este deficitul de molibden cauza?

J Orthomol Psych. 1984;13:105-110.

Carrey OJ, Locke C, Cookson JB. Efectul modificărilor sodiului alimentar asupra severității astmului la bărbați. Torace. 1993;48:714-718.

Burney PG. O dietă bogată în sodiu poate potența astmul. Dovezi epidemiologice pentru o nouă ipoteză. Piept. 1987;91:143-148.

Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S, et al. Impactul estrogenului și progesteronului asupra astmului. Ann Alergy Astm Immunol. 2003;90:284-291.

Lange P, Parner J, Prescott E, et al. Hormonii steroizi sexuali feminini exogeni și riscul de astm și simptome asemănătoare astmului: un studiu transversal al populației generale. Torace. 2001;56:613-616.

Hepburn MJ, Dooley DP, Morris MJ. Efectele terapiei de substituție cu estrogeni asupra funcției căilor respiratorii la femeile în postmenopauză, astmatice. Arch Intern Med. 2001;161:2717-2720.

Ensom MH, Chong G, Zhou D, et al. Estradiolul în astmul premenstrual: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, încrucișat. Farmacoterapia. 2003;23:561-571.

Mueller JE, Frye C, Brasche S, et al. Asocierea terapiei de substituție hormonală cu hiperreactivitatea bronșică. Respir Med. 2003; 97:990-992.

Weinstein RE, Lobocki CA, Gravett S, et al. Scăderea nivelului suprarenal de steroizi sexuali în absența suprimării glucocorticoizilor la femeile astmatice în postmenopauză. J Allergy Clin Immunol. 1996;97:1-8.

Kos-Kudla B, Ostrowska Z, Marek B, et al. Nivelurile serice circadiene ale sulfatului de dehidroepiandrosteron la femeile astmatice în postmenopauză înainte și după înlocuirea hormonală pe termen lung. Endocr Regul. 2001;35: 217-222.

Sutherland ER, Ellison MC, Kraft M, et al. Melatonina serică crescută este asociată cu agravarea nocturnă a astmului. J Allergy Clin Immunol. 2003;112:513-517.

Sutherland ER, Martin RJ, Ellison MC, et al. Efecte imunomodulatoare

a melatoninei în astm. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166: 1055-1061.

Maestroni GJ. Potențialul imunoterapeutic al melatoninei. Expert Opin Investig Drugs. 2001;10:467-476.

Denny SI, Thompson RL, Margetts BM. Factori dietetici în patogeneza astmului și a bolii pulmonare obstructive cronice. Curr Allergy Asthma Rep. 2003;3:130-136.

McKeever TM, Scrivener S, Broadfield E, et al. Studiu prospectiv al dietei și al declinului funcției pulmonare într-o populație generală. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:1299-1303.

Tabak C, Smit HA, Heederik D, et al. Dieta și boala pulmonară obstructivă cronică: efecte benefice independente ale fructelor, cerealelor integrale și alcoolului (studiul MORGEN). Clin Exp Alergie. 2001;31:747-755.

Romieu I, Trenga C. Dieta si bolile pulmonare obstructive. Epidemiol Rev. 2001;23:268-287.

Kelly Y, Sacker A, Marmot M. Nutriție și sănătate respiratorie la adulți: constatări din sondajul de sănătate pentru Scoția. Eur Respir J. 2003;21:664-671.

Shaheen SO, Sterne JA, Thompson RL, et al. Antioxidanți dietetici și astm la adulți: studiu caz-control bazat pe populație. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1823-1828.

Smith LJ, Holbrook JT, Wise R și colab. Aportul alimentar de genisteina din soia este asociat cu funcția pulmonară la pacienții cu astm bronșic. J Astm. 2004;41(8): 833-843.

Kalhan R, Smith LJ, Nlend MC și colab.

Un mecanism de beneficiu al genisteinei din soia în astm: inhibarea sintezei leucotrienelor dependente de eozinofile p38. Clin Exp Alergie. 2008 ian;38(1):103-112.

Liu XJ, Zhao J, Gu XY. Efectele genisteinei și puerarinei asupra activării factorului nuclear-kappaB și producerii factorului de necroză tumorală-alfa la pacienții cu astm. Pharmazie. 2010 februarie;65(2):127-131.

Bock SA. Astmul alimentar și nutriția de bază. J Astm. 1983;20:377-381.

Oehling A. Importanța alergiei alimentare în astmul copilăriei. Allergol Immunopathol (Madr). 1981 (suppl. 9): 71-73.

Ogle KA, Bullocks JD. Copii cu rinită alergică și/sau astm bronșic tratați cu dietă de eliminare. O urmărire de cinci ani. Ann Alergie. 1980;44:273.

Businco L, Falconieri P, Giampietro P, et al. Alergia alimentară și astmul. Pediatr Pulmonol Suppl. 1995;11:59-60.

Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, et al. IgE la alergenii alimentari sunt foarte răspândite la pacienții alergici la polen, cu și fără simptome de alergie alimentară. Clin Exp Alergie. 1994;24:367-374.

Hodge L, Yan KY, Loblay RL. Evaluarea intoleranței chimice alimentare la subiecții adulți astmatici. Torace. 1996;51:805-809.

Ascunde DW, Matthews S, Matthews L și colab. Efectul evitării alergenilor la sugar asupra manifestărilor alergice la vârsta de doi ani. J Allergy Clin Immunol. 1994; 93:842-846.

Romieu I, Werneck G, Ruiz Velasco S, et al. Alăptarea și astmul în rândul copiilor brazilieni. J Astm. 2000;37: 575-583.

Omenaas E, Fluge O, Buist AS, et al. Aportul alimentar de vitamina C este invers legat de tusea și respirația șuierătoare la tinerii fumători. Respir Med. 2003;97: 134-142.

Becker A, Watson W, Ferguson A, et al. Studiul canadian de prevenire primară a astmului: rezultate la vârsta de 2 ani.

J Allergy Clin Immunol. 2004;113: 650-656.

Marra F, Lynb L, Coombes M, et al. Expunerea la antibiotice în timpul copilăriei duce la dezvoltarea astmului? O revizuire sistematică și meta-analiză. Piept. 2006; 129:610-618.

Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, et al. IgA intestinală ridicată se asociază cu un risc redus de boli alergice asociate IgE. Pediatr Alergy Immunol. 2010 Feb;21(1 Pt 1):67-73.

Lindahl O, Lindwall L, Spangberg A, et al. Regim de dietă vegană cu medicamente reduse în tratamentul astmului bronșic. J Astm. 1985;22:45-55.

Hodge L, Salome CM, Peat JK și colab. Consumul de pește gras și riscul de astm în copilărie. Med J Aust. 1996;164: 137-140.

Arm JP, Horton CE, Spur BW și colab. Efectele suplimentelor alimentare cu lipide din ulei de pește asupra răspunsului căilor respiratorii la alergenul inhalat în astmul bronșic. Am Rev Dis. respiratorie. 1989;139: 1395-1400.

Dry J, Vincent D. Efectul unei diete cu ulei de pește asupra astmului. Rezultatele unui studiu dublu-orb de 1 an. Int Arch Allergy Apply Immunol. 1991;95:156-157.

Broughton KS, Johnson CS, Pace BK și colab. Reducerea simptomelor de astm

cu ingestia de acizi grași n-3 sunt legate de producția de leucotriene din seria 5. Am J Clin Nutr. 1997;65: 1011-1017.

Unge G, Grubbstrom J, Olsson P, et al. Efectele restricțiilor alimentare cu triptofan asupra simptomelor clinice la pacienții cu astm endogen. Alergie. 1983; 38:211-212.

Reynolds RD, Natta CL. Scăderea concentrațiilor plasmatice de fosfat de piridoxal la astmaticii adulți. Am J Clin Nutr. 1985;41:684-688.

Collipp PJ, Goldzier III S, Weiss N, și colab. Tratamentul cu piridoxină al astmului copilăriei. Ann Alergie. 1975;35:93-97.

Sur S, Camara M, Buchmeier A, et al. Studiu dublu-orb al piridoxinei (vitamina B6) în tratamentul astmului dependent de steroizi. Ann Alergie. 1993;70:147-152.

Shimizu T, Maeda S, Mochizuki H, et al. Teofilina atenuează nivelurile circulante de vitamina B6 la copiii cu astm bronșic. Farmacologie. 1994;49: 392-397.

Bartel PR, Ubbink JB, Delport R, et al. Suplimentarea cu vitamina B6 și efectele teofilinei la oameni. Am J Clin Nutr. 1994;60:93-99.

Seaton A, Godden DJ, Brown K. Creșterea astmului: un mediu mai toxic sau o populație mai susceptibilă. Torace. 1994;49:171-174.

Katsoulis K, Kontakiotis T, Leonardopoulos I, et al. Statutul antioxidant total seric în exacerbarea severă a astmului bronșic: corelație cu severitatea bolii. J Astm. 2003;40:847-854.

Romieu I, Sienra-Monge JJ, Ramirez- Aguilar M, et al. Suplimentarea cu antioxidanți și funcțiile pulmonare în rândul copiilor cu astm expuși la niveluri ridicate de poluanți ai aerului. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:703-709.

Oladipo OO, Chukwu CC, Ajala MO și colab. Magneziu plasmatic la astmatici adulți de la Spitalul Universității din Lagos, Nigeria. East Afr Med J. 2003; 80:488-491.

Hatch GE. Astm, oxidanți inhalați și antioxidanți dietetici. Am J Clin Nutr. 1995;61:625S-630S.

Ford ES, Mannino DM, Redd SC. Concentraţiile serice de antioxidanţi între

Adulti din SUA cu astm auto-declarat. J Astm. 2004;41:179-187.

Fewtrell CM, Gomperts BD. Efectul inhibitorilor de flavone ai ATPazei de transport asupra secreției de histamină din mastocitele de șobolan. Natură. 1977;265:635-656.

Bielory L, Gandhi R. Astm și vitamina C. Ann Alergie. 1994;73:89-96.

Johnston CS, Martin LJ, Cai X. Efectul antihistaminic al acidului ascorbic suplimentar și chemotaxia neutrofilelor. J Am Coll Nutr. 1992;11:172-176.

Tecklenburg SL, Mickleborough TD,

Fly AD, și colab. Suplimentarea cu acid ascorbic atenuează bronhoconstricția indusă de efort la pacienții cu astm. Respir Med. 2007 Aug;101(8): 1770-1778.

Hope WC, și colab. Inhibarea in vitro a biosintezei substanței cu reacție lentă de anafilaxie (SRS-A) și a activității lipoxigenazei de către quercetină. Biochem Pharmacol. 1983;32:367-371.

Middleton Jr E, Drzewiecki G, Krishnarao D. Quercetin. Un inhibitor al eliberării histaminei de bazofile umane induse de antigen. J Immunol. 1981;127: 546-550.

Maistru JC. Mastocitele și acțiunile flavonoidelor. J Allergy Clin Immunol. 1984;73:769-774.

Hope WC, Welton AF, Fiedler-Nagy C,

et al. inhibarea in vitro a biosintezei substanței cu reacție lentă de anafilaxie (SRS-A) și a activității lipoxigenazei de către quercetină. Biochem Pharmacol. 1983; 32:367-371.

Lau BH, Riesen SK, Truong KP și colab. Pycnogenol ca adjuvant în managementul astmului copilăriei.

J Astm. 2004;41(8):825-832.

Watson RR, Zibadi S, Rafatpanah H, et al. Administrarea orală a extractului de coajă violet de fructul pasiunii reduce respirația șuierătoare și tusea și ameliorează dificultățile la adulții cu astm bronșic. Nutr Res. 2008 Mar;28(3): 166-171.

Grosch W, Laskawy G. Co-oxidarea carotenilor necesită o izoenzimă lipoxigenază de soia. Biochem Biophys Acta. 1979;575:439-445.

Wood LG, Gibson PG. Apărarea antioxidantă circulantă redusă este asociată cu hiper-reactivitatea căilor respiratorii, controlul slab și modelul de boală severă în astm.

Br J Nutr. 2010 Mar;103(5):735-741.

Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, et al. Licopenul plasmatic și vitaminele antioxidante în astm: studiul PLAVA.

J Astm. 2007 iulie-aug;44(6):429-432.

Hazlewood LC, Wood LG, Hansbro PM și colab. Suplimentarea alimentară cu licopen suprimă răspunsurile Th2 și eozinofilia pulmonară într-un model de șoarece de astm alergic. J Nutr Biochem. 2011 ianuarie; 22(1):95-100.

Wood LG, Garg ML, Powell H, și colab. Tratamentele bogate în licopen modifică inflamația neozinofilă a căilor respiratorii în astm: dovadă de concept. Free Radic Res.. 2008 ian;42(1):94-102.

Falk B, Gorev R, Zigel L, et al. Efectul suplimentării cu licopen asupra funcției pulmonare după exerciții fizice la sportivii tineri care se plâng de simptome de bronhoconstricție induse de efort. Ann Alergy Astm Immunol. 2005 apr; 94(4):480-485.

Neuman I, Nahum H, Ben-Amotz A. Reducerea stresului oxidativ al astmului indus de efort prin licopen, un antioxidant natural. Alergie. 2000 Dec;55(12): 1184-1189.

Panganamala RV, Cornwell DG. Efectele vitaminei E asupra metabolismului acidului arahidonic. Ann NY Acad Sci. 1982; 393:376-391.

Misso NL, Powers KA, Gillon RL, et al. Scăderea activității glutation peroxidazei trombocitelor și a concentrației serice de seleniu la pacienții cu astm atopic. Clinical Exp Alergy. 1996;26:838-847.

Stone J, Hinks LJ, Beasley R, et al. Scăderea statutului de seleniu al pacienților cu astm bronșic. Clin Sci (Colch). 1989;77:495-500.

Kadrabova J, Mad'aric A, Kovacikova Z, et al. Statutul seleniului este scăzut la pacienții cu astm bronșic intrinsec. Biol Oligoelem Res. 1996;52:241-248.

Wright JV. Tratamentul astmului copilăriei cu vitamina B12 parenterală, re-acidificarea gastrică și atenție la alergia alimentară, magneziu și piridoxină. J Nutr Med. 1990;1:277-282.

Simon SW. Terapia cu vitamina B12 în alergii și dermatoze cronice. J Alergie. 1951;2:183-185.

Garrison R, Somer E. The nutrition desk reference, cap. 5. Cercetarea vitaminelor: subiecte selectate. New Canaan, CN: Keats; 1985:93-94.

Trendelenburg P. Physiologische und pharmakologische untersuchungen an der isolierten bronhial muskulatur. Arch Exp Pharmacol Ther. 1912;69:79.

Haury VG. Magneziul seric din sânge în astmul bronșic și tratamentul acestuia prin administrarea de sulfat de magneziu. J Lab Clin Med. 1940;26:340-344.

Skobeloff EM, Spivey WH, McNamara RM, et al. Sulfat de magneziu intravenos pentru tratamentul astmului acut în departamentul de urgență. JAMA. 1989;262:1210-1213.

Okayama H, Aikawa T, Okayama M, et al. Efectul bronhodilatator al sulfatului de magneziu intravenos în astmul bronșic. JAMA. 1987;257:1076-1078.

Noppeen M, Vanmaele L, Ipens N,

et al. Efectul bronhodilatator al sulfatului de magneziu intravenos în astmul bronșic sever acut. Piept. 1990;97: 373-376.

Skorodin MS, Tenholder MF, Yetter B, și colab. Sulfat de magneziu în exacerbările bolii pulmonare obstructive cronice. Arch Intern Med. 1995;155: 496-500.

McLean RM. Magneziul și utilizările sale terapeutice: o revizuire. Am J Med. 1994;96:63-76.

Gullestad L, Oystein Dolva L, et al. Suplimente de magneziu pe cale orală versus intravenoasă la pacienții cu deficit de magneziu. Magnes Trace Elem. 1991-92;10:11-16.

Britton J, Pavord I, Richards K, et al. Magneziul alimentar, funcția pulmonară, respirația șuierătoare și hiperreactivitatea căilor respiratorii într-un eșantion aleatoriu de populație adultă. Lancet. 1994;344:357-362.

Gontijo-Amaral C, Ribeiro MA, Gontijo LS, et al. Suplimentarea orală de magneziu la copiii astmatici: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Eur J Clin Nutr. 2007 ianuarie;61(1):54-60.

Bede O, Nagy D, Surănyi A, et al. Efectele suplimentării cu magneziu asupra sistemului redox cu glutation la copiii cu astm atopic. Inflamm Res. 2008 iunie;57(6):279-286.

Kazaks AG, Uriu-Adams JY, Albertson TE, et al. Efectul suplimentării orale de magneziu asupra măsurilor de rezistență a căilor respiratorii și evaluarea subiectivă a controlului astmului și a calității vieții la bărbați și femei cu astm bronșic ușor până la moderat: un studiu randomizat controlat cu placebo. J Astm. Februarie 2010;47(1):83-92.

Hughes R, Goldkorn A, Masoli M, et al. Utilizarea sulfatului de magneziu izotonic nebulizat ca adjuvant la salbutamol în tratamentul astmului sever la adulți: studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet. 2003;361:2114-2117.

Mak G, Hanania NA. Vitamina D și astmul. Curr Opin Pulm Med. 2011 ian;17(1):1-5.

Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Nivelurile serice de vitamina D și exacerbările severe ale astmului bronșic în studiul Childhood Asthma Management Program. J Allergy Clin Immunol. 2010 iulie;126(1):52-58.

Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Studiu randomizat al suplimentelor cu vitamina D pentru prevenirea gripei sezoniere A la școlari. Am J Clin Nutr. 2010 mai;91(5):1255-1260.

Blanc PD, Kuschner WG, Katz PP și colab. Utilizarea de produse din plante, cafea sau ceai negru și medicamente fără prescripție medicală ca auto-tratament în rândul adulților cu astm bronșic. J Allergy Clin Immunol. 1997; 100:789-791.

Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. Goodman și Gilman reprezintă baza farmacologică a terapiei. New York: MacMillan; 1980.

Asociația Farmaceutică Americană. Manual de medicamente fără prescripție medicală. a 8-a ed. Washington, DC: Asociația Farmaceutică Americană; 1986.

Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, et al. Alfa-hederina, dar nu hederacozidul C și hederagenina din Hedera helix, afectează comportamentul de legare, dinamica și reglarea receptorilor beta 2-adrenergici. Biochimie. 21 apr 2009; 48(15):3477-3482.

Hofmann D, Hecker M, Volp A. Eficacitatea extractului uscat de frunze de iederă la copiii cu astm bronșic - o revizuire

de studii randomizate controlate. Fitomedicina. 2003 Mar;10(2-3): 213-220.

Okimasu E, Moromizato Y, Watanabe S, et al. Inhibarea fosfolipazei A2 și a agregării trombocitelor de către glicirizină, un medicament antiinflamator. Acta Med Okayama. 1983;37:385-391.

Cambar PJ, Shore SR, Aviado DM. Efectele bronhopulmonare și gastrointestinale ale lobelinei. Arch Int Pharmaco- dyn Ther. 1969;177:1-27.

Halmagyi DF, Kovacs A, Neumann P. Calea corticosuprarenală de protecție lobelină în unele forme de edem pulmonar experimental al șobolanului. Dis Piept. 1958;33:285-296.

Lundberg JM, Saria A. Desensibilizarea indusă de capsaicină a mucoasei căilor respiratorii la fumul de țigară, iritanții mecanici și chimici. Natură. 1983; 302:251-253.

Payan DG, Levine JD, Goetzl EJ. Modularea imunității și hipersensibilitatea de către neuropeptidele senzoriale. J Immunol. 1984;132: 1601-1604.

Cyong J, Otsuka Y. Un studiu farmacologic al activității antiinflamatorii a plantelor chinezești. Acupunc Electrother Res. 1982;7:173-202.

Hanabusa K, Cyong J, Takahashi M. Nivel înalt de AMP ciclic în prune jujube. Planta Med. 1981;42:380-384.

Vanderhoek J, Makheja A, Bailey J. Inhibarea oxigenazelor acizilor grași de către uleiurile de ceapă și usturoi. Dovezi pentru mecanismul prin care aceste uleiuri inhibă agregarea trombocitelor. Bioch Pharmacol. 1980;29:3169-3173.

Dorsch W, Weber J. Prevenirea obstrucției bronșice induse de alergen la cobai sensibilizați prin extract de ceapă alcoolică brută. Acțiunile agenților. 1984;14:626-629.

Dorsch W, Adam O, Weber J, et al. Efectele antiastmatice ale extractelor de ceapă - detectarea benzii- și a altor izotiocianați (uleiuri de muștar) ca compuși antiastmatici de origine vegetală. Euro J Pharmacol. 1984;107:17-24.

Udupa AL, Udupa SL, Guruswamy MN. Posibilul loc de acțiune anti-astmatică a Tylophora asthmatica pe axa hipofizo-adrenală la șobolanii albinoși. Planta Med. 1991;57:409-413.

Gopalkrishnan C, Shankaranarayanan D, Nazimudeen SK și colab. Efectul tiloforinei, un alcaloid major al Tylophora indica, asupra reacțiilor imunopatologice și inflamatorii. Indian J Med Res. 1980;71:940-948.

Gupta S, George P, Gupta V, et al. Tylophora indica în astmul bronșic - un studiu dublu-orb. Ind J Med Res. 1979;69:981-989.

Thiruvengadam KV, Haranath K, Sudarsan S și colab. Tylophora indica în astmul bronșic (o comparație controlată cu un medicament antiastmatic standard). J Indian Med Asoc. 1978;71:172-176.

Shivpuri DN, Singhal SC, Prakash D. Tratamentul astmului cu un extract alcoolic de Tylophora indica. Un studiu încrucișat, dublu-orb. Ann Alergie. 1972;30:407-412.

Shivpuri DN, Menon MP, Prakash D.

Un studiu încrucișat, dublu-orb, asupra Tylophora indica în tratamentul astmului și al rinitei alergice. J Alergie. 1969;43:145-150.

Wilkens JH, Wilkens H, Uffmann J, et al. Efectele unui antagonist PAF (BN 52063) asupra bronhoconstricției și activării trombocitelor în timpul astmului indus de efort. Br J Clin Pharmacol. 1990; 29:85-91.

Guinot P, Brambilla C, Duchier J, et al. Efectul BN 52063, un antagonist specific PAF-aceter, asupra testului de provocare bronșică la alergeni la pacienții astmatici. Un studiu preliminar. Prostaglandine. 1987;34: 723-731.

Shida T, Tagi A, Nishimura H, et al. Efectul extractului de aloe asupra fagocitozei periferice în astmul bronșic adult. Planta Med. 1985;51: 273-275.

Lichey J, Friedrich T, Priesnitz M, et al. Efectul forskolinei asupra bronhoconstricției induse de metacolină la astmaticii extrinseci. Lancet. 1984;2:167.

Bauer K, Dietersdorfer F, Sertl K, et al. Efectele farmacodinamice ale formulărilor de pulbere uscată inhalată de fenoterol și colforsin în astm. Clin Pharmacol Ther. 1993;53:76-83.

Wildfeuer A, Neu IS, Safayhi H, et al. Efectele acizilor boswellici extrași dintr-un medicament pe bază de plante asupra biosintezei leucotrienelor și a cursului encefalomielitei autoimune experimentale. Arzneimittelforschung. 1998;48: 668-674.

Maa SH, Sun MF, Hsu KH și colab. Efectul acupuncturii sau presopuncturii asupra calității vieții pacienților cu astm obstructiv cronic: un studiu pilot. J Complement Altern Med. 2003;9: 659-670.

Wu HS, Wu SC, Lin JG și colab. Eficacitatea presopuncturii în ameliorarea dispneei în boala pulmonară obstructivă cronică. J Adv Nurs. 2004; 45:252-259.

Van Woerden H. Acarienii de praf care trăiesc în plămânii umani – cauza astmului?

Ipoteze Med. 2004;63:193-197.

CAPITOLUL 148

Ateroscleroza

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Se asociază în mod caracteristic cu hipertensiune arterială, puls slab și presiune mare a pulsului

Simptomele și semnele depind de arterele implicate și de gradul de obstrucție: angină, crampe la picioare (claudicație intermitentă), deteriorare mentală treptată, slăbiciune sau amețeli

Poate fi, de asemenea, fără simptome

Cuta diagonală a lobului urechii

P CONSIDERAȚII GENERALE

Ateroscleroza se referă la procesul care este patologia de bază într-un grup de entități clinice denumite colectiv boală cardiovasculară (BCV), inclusiv boli de inimă (ateroscleroza arterelor coronare); boala coronariană (CAD); și infarct miocardic, pulmonar și cerebral. În ciuda scăderii constante a numărului de decese ajustat în funcție de vârstă din 1980, BCV rămâne cauza numărul unu de deces în Statele Unite, unde este responsabilă pentru 1 din 2,8 decese. În 2006, peste 630.000 de decese au fost atribuite bolilor de inimă și aproape 140.000 de decese cauzate de accident vascular cerebral în Statele Unite.

Înțelegerea aterosclerozei

Pentru a înțelege pe deplin modurile importante în care diferitele măsuri naturale descrise în acest capitol afectează sănătatea arterelor și tratamentul BCV, este necesar să se examineze îndeaproape structura unei artere și procesul de ateroscleroză.

Structura unei artere

O arteră este împărțită în trei straturi majore:

Intima, reprezentând endoteliul sau căptușeala internă a arterei. Este format dintr-un strat de celule endoteliale. Glicozaminoglicanii (GAG) căptușesc celulele endoteliale expuse pentru a le proteja de deteriorare, precum și pentru a promova repararea. Sub celulele de suprafață se află membrana elastică internă, compusă dintr-un strat de GAG și alți compuși de substanță fundamentală, care susține celulele endoteliale și separă intima de stratul muscular neted.

Mediul este format în principal din celule musculare netede. Interpuse printre celule sunt GAG-uri și alte structuri de substanță fundamentală care oferă suport și elasticitate arterei.

Adventiția sau membrana elastică externă constă în principal din țesut conjunctiv, inclusiv GAG; oferă suport structural și elasticitate arterei.

Procesul de ateroscleroză

Leziunile aterosclerozei sunt inițiate ca răspuns la o leziune sau la o întrerupere a funcționării normale a endoteliului arterial.1 Progresia aterosclerozei este detaliată după cum urmează:

Etapa inițială este deteriorarea sau disfuncția endoteliului vascular. Deteriorarea rezultă din slăbirea stratului GAG, care protejează celulele endoteliale, din cauza acelorași factori care deteriorează în cele din urmă celulele endoteliale (rezistență la insulină, specii reactive de oxigen și azot, reparare afectată).

CASETA 148-1 Factori de risc majori pentru ateroscleroză

Fumat

Niveluri crescute de colesterol din sânge

Hipertensiune arterială

Diabet

Inactivitate fizică

Alți factori de risc

procese, toxicitatea metalelor grele, hiperhomocisteinemia și inhibarea fie a producției de oxid nitric, fie a disponibilității).

Odată ce celulele endoteliale au fost suficient de deteriorate, locurile de leziune devin mai permeabile la constituenții plasmei, în special lipoproteinele. Legarea lipoproteinelor de GAG duce la o defalcare a integrității matricei substanței fundamentale și determină o afinitate crescută pentru colesterol. Simultan, monocitele, limfocitele T și trombocitele aderă la zona deteriorată, unde eliberează factori de creștere care stimulează celulele musculare netede să migreze din medii în intima și să se replice.

Concentrația locală de lipoproteine, monocite și trombocite duce la migrarea celulelor musculare netede din medii în intima, unde sunt supuse proliferării. Celulele musculare netede aruncă resturile celulare în intimă, ducând la dezvoltarea ulterioară a plăcii.

Are loc formarea unui capac fibros (format din colagen, elastina și GAG) pe suprafața intimală. Depunerile de grăsime și colesterol se acumulează.

Placa continuă să crească până când în cele din urmă fie blochează artera direct, fie se rupe pentru a forma un cheag care parcurge circulația generală până când oclude un vas de sânge. Instabilitatea plăcii este asociată cu un risc semnificativ mai mare de infarct

miocardic (IM) sau accident vascular cerebral.1 Astfel, țintirea stabilizării plăcii pare a fi mai importantă clinic decât simpla mărire a lumenului.

Factori cauzali

Prevenirea BCV presupune reducerea și, atunci când este posibil, eliminarea diverșilor factori de risc. Factorii de risc sunt împărțiți în două categorii principale: factori de risc majori și alți factori de risc. Caseta 148-1 enumeră factorii de risc majori. Riscul pentru un atac de cord crește odată cu numărul de factori de risc majori, așa cum arată Tabelul 148-1.

Pe lângă acești factori de risc majori bine acceptați, mulți alții s-au dovedit ocazional a fi mai semnificativi. Caseta 148-2 enumeră acești factori de risc suplimentari. De asemenea, este important să se dezvolte o abordare strategică a stabilizării plăcii prin abordarea disfuncției endoteliale, precum și a creșterii inflamației locale și sistemice, a creșterii speciilor reactive de oxigen, a activării mastocitelor și a infiltrației și activarii macrofagelor.

Determinarea riscului pacientului

Pentru a ajuta la determinarea riscului general al pacientului de a avea un atac de cord sau un accident vascular cerebral, următoarea scală determinantă a riscului se poate dovedi utilă. Deși această evaluare a riscului nu ia în considerare câțiva alți factori importanți - cum ar fi nivelul de proteină C reactivă, lipoproteina(a) sau Lp(a), fibrinogenul și stilul de adaptare - scorul oferă o bună indicație a riscului pacientului pentru un atac de cord sau un accident vascular cerebral (Tabelul 148-2).

TABEL 148-1 Asocierea Factorilor de Risc

cu Incidența Aterosclerozei

CASETA 148-2 Alți factori de risc pentru ateroscleroză

Rezistenta la insulina

Funcție tiroidiană scăzută (vezi capitolul 177)

Stare antioxidantă scăzută

Creșteri ale proteinei C reactive

Niveluri scăzute de acizi grași esențiali

Creșterea agregării trombocitelor

Creșterea formării de fibrinogen

Niveluri scăzute de magneziu și potasiu

Niveluri crescute de homocisteină

Personalitate „Tip A”.

Evaluare clinică

Evaluarea cardiovasculară completă poate include testele enumerate în Caseta 148-3.

Factori de risc

Fumat

Fumatul este probabil cel mai important factor de risc pentru BCV, deoarece dovezile statistice arată că fumătorii au un risc cu 70% mai mare de deces din cauza BCV decât nefumătorii.2 Cu cât fumează mai multe țigări și cu cât o persoană a fumat mai multă perioadă de ani, cu atât este mai mare riscul de a muri din cauza unui atac de cord sau a unui accident vascular cerebral. În general, fumătorul mediu moare cu 7 până la 8 ani mai devreme decât nefumătorul.

Fumul de tutun conține peste 4000 de substanțe chimice, dintre care peste 50 de substanțe au fost identificate ca fiind cancerigene. Aceste substanțe chimice sunt extrem de dăunătoare sistemului cardiovascular. Mai exact, aceste substanțe chimice sunt transportate în sânge pe colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL-C), unde fie lezează mucoasa arterelor în mod direct, fie dăunează molecula de LDL-C, care apoi dăunează arterelor. Un nivel crescut de LDL-C agravează efectul fumatului asupra sistemului cardiovascular, deoarece mai multe toxine din țigări circulă prin el. Fumatul contribuie la creșterea colesterolului, probabil prin dăunarea mecanismelor de feedback din ficat, care controlează cantitatea de colesterol produs.3 Fumatul promovează, de asemenea, agregarea trombocitelor și nivelurile crescute de fibrinogen, alți doi factori de risc independenți importanți pentru BCV. În plus, este un fapt bine documentat că fumatul este un factor care contribuie la creșterea tensiunii arteriale.4

Chiar și expunerea pasivă la fumul de țigară este dăunătoare sănătății cardiovasculare, deoarece dovezi convingătoare leagă fumatul de mediu (pasiv sau pasiv) de mortalitatea și morbiditatea bolilor de inimă. Analiza a zece studii epidemiologice indică un efect consecvent doză-răspuns legat de expunere.5 Dovezile indică faptul că

nefumătorii par a fi mai sensibili la fumat, inclusiv la efectele lui dăunătoare asupra sistemului cardiovascular. Fumul de tutun din mediu are de fapt o concentrație mai mare a unor constituenți toxici. Datele fiziopatologice și biochimice după expunerea pe termen scurt și lung la fumul de tutun din mediu arată modificări ale căptușelii arterelor și ale funcției trombocitelor, precum și ale capacității de efort, similare cu cele ale fumatului activ. Pe scurt, fumatul pasiv este un factor de risc relevant pentru BCV. În Statele Unite, se estimează că peste 37.000 de decese ale bolii coronariene (CHD) în fiecare an sunt atribuite fumului din mediu.

Amploarea reducerii riscului obținută prin renunțarea la fumat la pacienții cu BCV este destul de semnificativă. Rezultatele unei meta-analize detaliate au arătat o reducere cu 36% a riscului relativ de mortalitate la pacienții cu BC care au renunțat la fumat, comparativ cu cei care au continuat să fumeze.6

S-a demonstrat că diferite măsuri – inclusiv plasturi pe piele sau gumă de mestecat care conțin nicotină, acupunctură și hipnoză – oferă un anumit beneficiu în a ajuta pacienții să renunțe la fumat, dar nu prea mult. Într-o revizuire sistematică a eficacității intervențiilor menite să ajute oamenii să renunțe la fumat, au fost analizate date din 188 de studii controlate randomizate.7 Încurajarea de către medici a renunțării la fumat în timpul unui apel de rutină la cabinet a dus la o rată de renunțare de 2% după 1 an. Măsurile suplimentare, cum ar fi scrisorile de urmărire sau vizitele au avut un efect suplimentar. Tehnicile de modificare a comportamentului precum relaxarea, recompensele și pedepsele și evitarea situațiilor declanșatoare în ședințe de grup sau individuale conduse de un psiholog nu au avut un efect mai mare decât rata de 2% atinsă printr-un sfat simplu de la un medic. Opt studii cu acupunctura au produs o rată de eficacitate generală de aproximativ 3%. Hipnoza a fost considerată ineficientă, chiar dacă studiile au arătat o rată de succes de 23%. Hipnoza a fost considerată ineficientă deoarece nu a fost folosit niciun marker biochimic pentru a determina cu exactitate eficacitatea. Terapia de substituție cu nicotină (gumă sau plasture) este eficientă la aproximativ 13% dintre fumătorii care caută ajutor pentru a renunța. Toate împreună, aceste rezultate nu sunt încurajatoare. Se pare că cele mai bune rezultate apar atunci când oamenii renunță la „curcanul rece". Caseta 148-4 enumeră zece sfaturi pentru a ajuta pacienții să renunțe la fumat.

Niveluri crescute de colesterol din sânge

Dovezile demonstrează în mod covârșitor că nivelurile crescute de colesterol cresc foarte mult riscul de deces din cauza BCV. În prezent, se recomandă ca nivelul colesterolului total din sânge să fie mai mic de 200 mg/dL. În plus, se recomandă ca LDL-C să fie mai mic de 130 mg/dL, colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL-C) mai mare de 40 mg/dL la bărbați și 50 mg/dL la femei, iar nivelul trigliceridelor mai mic de 150 mg/dL.

Colesterolul este transportat în sânge de lipoproteine. Principalele categorii de lipoproteine sunt lipoproteinele cu densitate foarte scăzută (VLDL), LDL și HDL. Deoarece VLDL și LDL sunt responsabile pentru transportul grăsimilor (în primul rând trigliceridele și colesterolul)

CASETA 148-4 Sfaturi pentru a ajuta pacienții să renunțe la fumat

Enumerați toate motivele pentru care doriți să renunțați la fumat și revizuiți-le zilnic.

Stabilește o anumită zi pentru a te lasa, spune-le cel puțin zece prieteni că te vei lăsa de fumat și apoi . . . FĂ-O!

Aruncați toate țigările, mucuri, chibrituri și scrumiere.

Folosiți înlocuitori. În loc să fumați, mestecați legume crude, fructe sau gumă. Dacă degetele tale par goale, joacă-te cu un creion.

Luați o zi la un moment dat.

Realizează că 40 de milioane de americani au renunțat. Dacă ei o pot face, și tu poți!

Vizualizați-vă ca un nefumător cu un buzunare mai gras, respirație plăcută, dinți nepătați și satisfacția care vine de la controlul vieții tale.

Alăturați-vă unui grup de suport. Sunați la filiala locală a Societății Americane de Cancer și cereți recomandări. Nu ești singur.

Când trebuie să vă relaxați, faceți exerciții de respirație profundă în loc să întindeți mâna spre o țigară.

Evitați situațiile pe care le asociați cu fumatul.

În fiecare zi, răsplătește-te într-un mod pozitiv. Cumpără-ți ceva cu banii economisiți sau plănuiește o recompensă specială ca sărbătoare pentru renunțare.

de la ficat la celulele corpului, în timp ce HDL este responsabil pentru returnarea grăsimilor în ficat, creșterile fie ale VLDL, fie ale LDL sunt asociate cu un risc crescut de a dezvolta ateroscleroză, cauza principală a unui atac de cord sau a unui accident vascular cerebral. În schimb, creșterile de HDL-C sunt asociate cu un risc scăzut de atacuri de cord.

Raporturile dintre colesterol total și HDL-C și LDL-C și HDL-C sunt denumite rapoarte ale factorilor de risc cardiac, deoarece reflectă dacă colesterolul este depus în țesuturi sau descompus și excretat. Raportul dintre colesterol total și HDL-C nu trebuie să fie mai mare de 4,2, iar raportul dintre LDL-C și HDL-C nu trebuie să fie mai mare de 2,5. Riscul de apariție a bolilor de inimă poate fi redus dramatic prin scăderea LDL-C în același timp cu creșterea nivelului de HDL-C: pentru fiecare scădere de 1% a nivelului de LDL-C, riscul unui atac de cord scade cu 2%. În schimb, pentru fiecare creștere cu 1% a nivelului de HDL-C, riscul de atac de cord scade cu 3% până la 4%.8

Rafinare suplimentară a determinării riscului. Deși LDL-C este denumit „colesterol rău", există unele forme care sunt mai rele decât altele. De exemplu, LDL-C oxidat este un declanșator proinflamator persistent pentru progresia aterosclerozei și ruperea plăcii. Moleculele LDL-C cu densitate mai mare sunt asociate cu un risc mai mare decât moleculele mai mari, mai puțin dense. LDL-C mic, dens, are un conținut mai mare de apolipoproteină CIII (apo CIII); în plus, particulele apoB sunt mai aterogene decât LDL-C-urile mai mari și mai puțin dense și sunt markeri ai riscului de BCV.9 Într-un studiu mic de subiecți non-diabetici, cercetătorii au stabilit că aceste particule mai mici au fost glicate mai puternic și preferențial față de particulele de LDL-C mai mari, mai flotante, ceea ce sugerează cu tărie de ce aceste particule sunt mai susceptibile de a participa la explanare. evidențiind importanța evitării hiperglicemiei și glicației excesive.10

Un alt marker care merită menționat este Lp(a), o lipoproteină plasmatică a cărei structură și compoziție seamănă îndeaproape cu cele ale LDL-C, dar cu o moleculă suplimentară dintr-o proteină adezivă numită apolipoprotein(a). Nivelurile plasmatice crescute de Lp(a) sunt un factor de risc independent pentru CHD, în special la acei pacienți cu niveluri crescute de LDL-C. De fapt, într-o analiză, s-a arătat că un nivel ridicat de Lp(a) prezintă un risc de zece ori mai mare pentru boli de inimă decât un nivel crescut de LDL-C.11 Acest lucru se datorează faptului că LDL-C în sine îi lipsește apolipoproteina (a) adezivă. Ca urmare, LDL-C nu se lipește ușor de pereții arterei. De fapt, un nivel ridicat de LDL-C prezintă un risc mai mic decât un LDL-C normal sau chiar scăzut cu un Lp(a) ridicat. Nivelurile de Lp(a) sub 20 mg/dL sunt asociate cu un risc scăzut de boli de inimă; nivelurile cuprinse între 20 și 40 mg/dL sunt asociate cu un risc moderat; iar nivelurile de peste 40 mg/dL sunt asociate cu un risc extrem de mare de boli de inima.

Creșteri ale trigliceridelor. În trecut, relația dintre hipertrigliceridemie și CHD a fost incertă. Cu toate acestea, un număr mare de dovezi acumulate indică faptul că hipertrigliceridemia (HTG) este un factor de risc independent pentru BCV. Analiza multivariată a datelor de urmărire pe 8 ani din studiul Munster Prospective Cardiovascular la scară largă a constatat că HTG este un factor de risc independent pentru evenimente coronariene majore după controlul pentru LDL-C și HDL-C. În mod similar, o mare metaanaliza a 17 studii prospective a raportat că HTG este un factor de risc independent pentru BCV.13 În acest studiu, o creștere cu 88 mg/dL (1,0 mmol/L) a nivelurilor de trigliceride plasmatice a crescut semnificativ riscul relativ de BCV cu aproximativ 30% la bărbați și 75% la femei; ratele corespunzătoare au fost oarecum mai mici (14% și, respectiv, 37%), dar încă semnificative statistic după ajustarea pentru nivelul HDL-C.

Acest risc crescut este mediat de interrelațiile metabolice dintre nivelurile trigliceridelor serice (TG) și alți factori de risc, cum ar fi profilul lipidic aterogen (nivel scăzut de lipoproteine cu densitate mare-colesterol și niveluri crescute mici de lipoproteine cu densitate scăzută), rezistența la insulină, tendința protrombotică și sistemul de grad scăzut. Strategia de scădere a TG la pacienții cu HTG este un obiectiv clinic important în reducerea riscului nu numai de ateroscleroză, ci și de sindrom metabolic și diabet.

Creșteri moștenite ale colesterolului și trigliceridelor. Creșterile de colesterol din sânge, trigliceridele sau ambele se pot datora unor factori genetici. Aceste afecțiuni sunt denumite hipercolesterolemie familială (FH), hiperlipidemie familială combinată (FCH) și hipertrigliceridemie familială (FHTG). Relativ vorbind, aceste tulburări sunt printre cele mai frecvente boli ereditare, afectând aproximativ 1 din 500 de persoane.

Problema de bază în FH este un defect al proteinei receptorului pentru LDL-C din ficat. În mod normal, receptorul LDL-C este responsabil pentru eliminarea colesterolului din sânge. Când celula hepatică preia LDL-C după ce s-a legat de receptor, ea semnalează celulei hepatice să nu mai producă colesterol. În FH, defectul receptorului LDL-C are ca rezultat ficatul să nu primească mesajul de a opri producerea de colesterol.

Deteriorarea receptorului LDL-C apare odată cu îmbătrânirea normală și în mai multe stări de boală, dintre care diabetul este cel mai important datorită glicozilării crescute a proteinelor receptorului. Ca urmare a deteriorării receptorului LDL-C, nivelurile de colesterol tind să crească odată cu vârsta. În plus, o dietă bogată în grăsimi saturate și colesterol scade numărul de receptori LDL-C, reducând astfel mecanismul de feedback care spune celulei hepatice că nu mai este nevoie de colesterol.

Din fericire, stilul de viață și modificările dietetice pot crește funcția sau numărul receptorilor LDL-C sau ambele. Cele mai dramatice efecte sunt la persoanele fără cauze moștenite de colesterol sau trigliceride crescute sau ambele, dar chiar și persoanele cu HF pot beneficia.

FCH și FHTG au ca rezultat defecte similare cu FH. În FCH, defectul de bază pare a fi o producție accelerată de VLDL în ficat. Acești indivizi pot avea doar un nivel ridicat de trigliceride din sânge, doar un nivel ridicat de colesterol sau ambele. În FHTG există doar o creștere a nivelului de trigliceride din sânge, iar nivelurile de HDL-C tind să fie scăzute. Defectul în FHTG este că particulele de VLDL produse de ficat sunt mai mari decât în mod normal și poartă mai multe trigliceride. FHTG este agravată de diabet, gută și obezitate.

Recomandările de mai jos, sub „Considerații terapeutice", pentru scăderea lipidelor sunt utile și pentru FCH și FHTG, deși aceste afecțiuni necesită de obicei un sprijin mai agresiv.

Diabet

Ateroscleroza este unul dintre factorii cheie care stau la baza dezvoltării multor complicații cronice ale diabetului. Persoanele cu diabet au un risc de două ori până la trei ori mai mare de a muri prematur de boli de inimă sau accident vascular cerebral decât cei care nu sunt diabetici, iar 55% din decesele la pacienții diabetici sunt cauzate de BCV. Cu toate acestea, chiar și rezistența ușoară la insulină și controlul slab al glucozei s-a dovedit că au un impact dramatic asupra incidenței și progresiei BCV. Pentru mai multe informații, consultați capitolul 161.

Hipertensiune arterială

Tensiunea arterială crescută este adesea un semn de ateroscleroză considerabilă și un factor de risc major pentru atac de cord sau accident vascular cerebral. De fapt, prezența hipertensiunii este, în general, considerată cel mai semnificativ factor de risc pentru accident vascular cerebral. Pentru mai multe informații, consultați capitolul 174.

Inactivitate fizică

Un stil de viață sedentar este un alt factor de risc major pentru BCV. Activitatea fizică se referă la „mișcarea corpului produsă de mușchii scheletici care necesită consum de energie" și produce beneficii sănătoase. Exercițiul, un tip de activitate fizică, este definit ca „o mișcare corporală planificată, structurată și repetitivă făcută pentru a îmbunătăți sau menține una sau mai multe componente ale aptitudinii fizice". Inactivitatea fizică denotă un nivel de

activitate mai mic decât cel necesar pentru menținerea sănătății. Inactivitatea fizică îi caracterizează pe cei mai mulți americani, deoarece aproximativ 54% dintre adulți raportează puțină sau deloc o activitate fizică regulată în timpul liber și există, de asemenea, o scădere bruscă a exercițiilor fizice regulate în rândul copiilor și adolescenților.1

Activitatea fizică protejează împotriva dezvoltării BCV și, de asemenea, modifică în mod favorabil alți factori de risc BCV, inclusiv hipertensiunea arterială, nivelul lipidelor din sânge, rezistența la insulină și obezitatea. Activitatea fizică este, de asemenea, importantă în tratamentul și gestionarea pacienților cu BCV sau cu risc crescut, inclusiv cei care au hipertensiune arterială, angină pectorală stabilă, un IM anterior, boală vasculară periferică sau insuficiență cardiacă sau care se recuperează după un eveniment cardiovascular.

Alți factori de risc

În plus față de factorii majori de risc pentru BCV (adică fumatul, creşterea colesterolului, creşterea tensiunii arteriale, diabet și inactivitate fizică/obezitate), o serie de alți factori s-au dovedit, uneori, a fi mai semnificativi decât așa-numiții factori de risc majori. De fapt, au fost identificați peste 300 de factori de risc diferiți, inclusiv cei enumerați în Caseta 148-2.

Deși există dovezi considerabile că toți acești factori de risc și mai mulți pot juca roluri semnificative în patogeneza aterosclerozei, o mare parte din cercetările actuale s-au concentrat pe rolurile centrale ale proceselor inflamatorii și ale rezistenței la insulină.14 Mediatorii inflamatori influențează multe stadii de dezvoltare a ateromului, de la recrutarea inițială a leucocitelor până la eventuala ruptură a plăcii instabile și atherosclerotice. În special, proteina C-reactivă (CRP), un reactant de fază acută care reflectă diferite grade de inflamație, a fost identificat ca un factor de risc independent pentru CAD. Deși nivelul CRP s-a dovedit a fi un predictor mai puternic al evenimentelor cardiovasculare decât nivelul LDL-C, screening-ul pentru ambii markeri biologici oferă informații de prognostic mai bune decât screening-ul pentru oricare dintre ele singure.15

Creşterile CRP sunt strâns legate de rezistența la insulină și de sindromul metabolic.16 Criteriile de diagnostic pentru sindromul metabolic cuprind prezența a cel puțin trei dintre următorii factori de risc metabolic la o persoană:

Obezitate centrală (un raport talie-șold > 1 pentru bărbați; > 0,8 pentru femei)

Dislipidemie aterogenă (în principal trigliceride >150 mg/dL și HDL-C scăzut [<40 mg/dL la bărbați și <50 mg/dL la femei])

Hipertensiune arterială (>130/85 mm Hg)

Rezistență la insulină sau intoleranță la glucoză (niveluri de zahăr din sânge > 101 mg/dL)

Stare protrombotică (de exemplu, fibrinogen crescut sau inhibitor al activatorului plasminogenului în sânge)

Stare proinflamatoare (de exemplu, CRP cu sensibilitate ridicată crescută în sânge)

Sindromul metabolic a devenit din ce în ce mai comun în Statele Unite. Acum se estimează că peste 60 de milioane de adulți din SUA ar putea avea aceasta. Rezistența la insulină și sindromul metabolic sunt strâns legate de obezitate (în special de obezitate abdominală), creșteri ale CRP și un risc semnificativ pentru CAD.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE — ORIENTĂRI GENERALE

Prevenirea unui atac de cord sau a unui accident vascular cerebral presupune reducerea factorilor de risc. Factorul de risc major al fumatului a fost discutat mai devreme, în timp ce obezitatea, inactivitatea fizică, diabetul și hipertensiunea arterială sunt detaliate în capitole separate. Există dovezi semnificative că simpla adoptare a unei alimentații sănătoase și a unui stil de viață reduce dramatic mortalitatea legată de BCV. Într-un studiu prospectiv care a înrolat peste 20.000 de bărbați și femei, s-a constatat că combinația a patru comportamente sănătoase (nefumat, nu inactiv fizic, consum moderat de alcool și o vitamina C plasmatică care indică cel puțin 5 porții de fructe și legume pe zi) a redus mortalitatea totală de patru ori în comparație cu cei care nu au avut niciunul dintre aceste comportamente.17

În plus față de aceste comportamente de viață sănătoase, accentul în acest capitol este pe îmbunătățirea nivelului de colesterol din sânge, precum și pe evidențierea factorilor care abordează unii dintre factorii de risc suplimentari asociați cu ateroscleroza (de exemplu, starea antioxidantă, CRP crescută, nivelurile de fibrinogen).

Dieta-Orientări generale

Programul alimentar detaliat în Capitolul 44 prezintă o abordare alimentară cuprinzătoare atât pentru prevenirea și tratamentul BCV, cât și pentru îmbunătățirea profilurilor lipidelor din sânge. În special, este important să se reducă aportul de grăsimi saturate și acizi grași trans crescând în același timp consumul de legume, fructe, fibre alimentare, grăsimi mononesaturate și acizi grași omega-3. Un obiectiv alimentar important este acela de a îmbunătăți structura și compoziția membranelor celulare prin punerea la dispoziție a componentelor structurale esențiale, cum ar fi acizii grași mononesaturați și omega-3 și prin prevenirea daunelor oxidative și ale radicalilor liberi la aceste structuri prin consumul unui nivel ridicat de antioxidanți și fitochimice.

Una dintre cele mai studiate intervenții alimentare în CAD este „dieta mediteraneană” tradițională18, care reflectă tiparele alimentare tipice unor regiuni mediteraneene la începutul anilor 1960, cum ar fi Creta, părți din restul Greciei și sudul Italiei.

Din păcate, dieta mediteraneană modernă a deviat semnificativ de la originea ei sănătoasă.

Dieta mediteraneană originală avea următoarele caracteristici:

Uleiul de măsline este principala sursă de grăsime.

Dieta se concentrează pe o abundență de alimente vegetale (fructe; cartofi, fasole și alte legume; pâine; paste; nuci; și semințe).

Alimentele sunt procesate minim, iar oamenii se concentrează pe alimente proaspete de sezon și cultivate local.

Fructele proaspete sunt desertul tipic zilnic, cu dulciuri ce contin zaharuri concentrate sau miere consumate de cel mult de cateva ori pe saptamana.

Produsele lactate (în principal brânză și iaurt) sunt consumate zilnic în cantități mici până la moderate.

Peștele este consumat în mod regulat.

Carnea de pasăre și ouăle sunt consumate în cantități moderate (de până la patru ori pe săptămână) sau deloc.

Carnea roșie se consumă în cantități mici.

Vinul se consuma in cantitati mici spre moderate, in mod normal la mese.

Într-un studiu, efectul dietei mediteraneene asupra funcției endoteliale și a markerilor inflamatori vasculari a fost studiat la pacienții cu sindrom metabolic.19 Pacienții din grupul de intervenție au fost instruiți să urmeze dieta mediteraneană și au primit sfaturi detaliate despre cum să-și crească consumul zilnic de cereale integrale, fructe, legume, nuci și ulei de măsline; pacienții din grupul de control au urmat dieta American Heart Association (AHA). După 2 ani, pacienții care urmau dieta mediteraneană au consumat mai multe alimente bogate în grăsimi mononesaturate, grăsimi polinesaturate și fibre și au avut un raport mai mic de acizi grași omega-6 și omega-3. În comparație cu pacienții care consumau dieta de control, pacienții care consumau dieta de intervenție au avut concentrații serice reduse semnificativ de CRP și alți mediatori inflamatori; îmbunătățirea funcției endoteliale; și o pierdere mai mare în greutate.

Deși mai multe componente ale dietei mediteraneene merită o mențiune specială, este important de subliniat că beneficiile totale reflectă o interacțiune între mulți compuși benefici, mai degrabă decât orice factor unic.20

În plus, este esențial să urmezi o dietă cu glicemie scăzută. Un studiu prospectiv cu peste 48.000 de participanți a evidențiat importanța unui bun control glicemic pentru prevenirea BCV. În urma unei populații studiate pe o medie de 8 ani, cercetătorii au descoperit că consumul de alimente cu încărcătură glicemică mare a crescut riscul de apariție a bolii coronariene la femei cu 68%; femeile din quartila cea mai mare cu sarcină glicemică au avut un risc relativ de 2,2 pentru CHD în comparație cu cele din quartila cea mai scăzută.21

Ulei de măsline și acizi grași Omega-3

Unul dintre cele mai importante aspecte ale dietei mediteraneene poate fi combinația de ulei de măsline (o sursă de grăsimi mononesaturate și antioxidanți) și aportul de acizi grași omega-3. Uleiul de măsline constă nu numai din acizi grași mononesaturați (acid oleic), ci și din câțiva agenți antioxidanți care pot reprezenta, de asemenea, unele dintre beneficiile sale

pentru sănătate. Pe lângă un efect ușor de scădere a LDL-C și a trigliceridelor, uleiul de măsline crește nivelul HDL-C și ajută la prevenirea deteriorarii LDL-C de către radicalii liberi.22

Pe lângă uleiul de măsline, beneficiile acizilor grași omega-3 cu lanț mai lung, acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahaexanoic (DHA) pentru sănătatea cardiovasculară au fost demonstrate în peste 300 de studii clinice. Acești acizi grași exercită beneficii considerabile în reducerea riscului de BCV. Suplimentarea cu EPA și DHA are un efect redus asupra nivelului de colesterol, dar scade semnificativ nivelul trigliceridelor, precum și produce o multitudine de efecte benefice suplimentare, inclusiv agregarea trombocitară redusă; îmbunătățirea funcției endoteliale și a flexibilității arteriale; aport îmbunătățit de sânge și oxigen a inimii; și un efect ușor în scăderea tensiunii arteriale prin vasodilatație și promovarea excreției de sodiu.23

Nivelurile de EPA și DHA din celulele roșii din sânge s-au dovedit a fi predictori foarte semnificativi ai bolilor de inimă. Această valoare de laborator a fost numită indice omega-3. Un indice omega-3 de 8% a fost asociat cu cea mai mare protecție, în timp ce un indice de 4% a fost asociat cu cea mai mică. Într-o analiză, indicele omega-3 s-a dovedit a fi cel mai semnificativ predictor al CAD în comparație cu CRP; colesterol total, LDL-C sau HDL-C; și homocisteină. Ulterior, cercetătorii au stabilit că un total de 1000 mg combinat de EPA și DHA zilnic este necesar pentru a atinge sau depăși ținta de 8% a indicelui omega-3.24,25.

Descoperirile cu indicele omega-3 nu sunt surprinzătoare, deoarece o mulțime de informații au documentat o relație clară între aportul alimentar de acizi grași omega-3 și probabilitatea de a dezvolta CHD: cu cât este mai mare aportul de acizi grași omega-3, cu atât este mai mică probabilitatea de apariție a CHD. S-a estimat că creșterea nivelului de acizi grași omega-3 cu lanț lung prin dietă sau suplimentare poate reduce mortalitatea cardiovasculară generală cu până la 45%.26,27

În general, pentru efectele preventive împotriva BCV, doza recomandată este de 1000 mg EPA plus DHA pe zi; pentru scăderea trigliceridelor, doza este de 3000 mg. Într-un studiu dublu-orb, după 8 săptămâni de suplimentare, o doză zilnică de 3,4 g EPA plus DHA a scăzut trigliceridele cu 27%, în timp ce o doză mai mică de 0,85 g nu a avut niciun efect. Aceste rezultate indică în mod clar că doza eficientă pentru scăderea trigliceridelor cu uleiuri de pește necesită doze de 3 g EPA plus DHA pe zi.28

Deși acizii grași omega-3 cu lanț mai lung exercită efecte mai pronunțate decât acidul alfa-linolenic, acidul gras omega-3 mai scurt din surse vegetale, este important de subliniat că cele două populații cu cele mai scăzute rate de infarct au un aport relativ mare de acid alfa-linolenic: japonezii care locuiesc în mod tipic locuitorii insulei Kohama, Creta și Kohama. Cretanii au o concentrație în ser de trei ori mai mare de acid alfa-linolenic decât membrii altor țări europene, datorită consumului lor frecvent de nuci și purslane vegetale.29 Desigur, un alt factor alimentar important atât la Kohaman, cât și la cretani este utilizarea uleiurilor care conțin acid oleic. Cu toate acestea, deși conținutul de acid oleic al dietei oferă un anumit grad de protecție, ratele de atac de cord în rândul Kohamanilor și Cretanilor sunt

mult mai mici decât cele din populațiile care consumă doar surse de acid oleic și puțin acid alfa-linolenic. Aportul de acid alfa-linolenic este privit ca un factor de protecție mai semnificativ decât acidul oleic.

Nuci și semințe

S-a demonstrat că un consum mai mare de nuci și semințe reduce semnificativ riscul de BCV în studii epidemiologice mari, inclusiv Studiul de sănătate a asistentelor, Studiul de sănătate Iowa și Studiul de sănătate a medicilor.31 Cercetătorii estimează că înlocuirea nucilor cu o cantitate echivalentă de carbohidrați într-o dietă medie a dus la o reducere a riscului de boli de inimă cu 30%. Cercetătorii au calculat o reducere și mai impresionantă a riscului, de 45%, atunci când grăsimile din nuci au fost înlocuite cu grăsimile saturate (găseate în principal în carne și produse lactate). Nucile au un efect de scădere a colesterolului, ceea ce explică parțial acest beneficiu, dar sunt și ele

o sursă bogată de arginină. Prin creșterea nivelului de oxid nitric, arginina poate ajuta la îmbunătățirea fluxului sanguin, la reducerea formării cheagurilor de sânge și la îmbunătățirea fluidității sângelui (sângele devine mai puțin vâscos și, prin urmare, curge mai ușor prin vasele de sânge).

Nucile par a fi deosebit de benefice deoarece sunt, de asemenea, o sursă bogată atât de antioxidanți, cât și de acid alfa-linolenic. Într-un studiu, bărbații și femeile hipercolesterolemici au fost randomizați la o dietă mediteraneană de scădere a colesterolului și o dietă cu conținut similar de energie și grăsimi, în care nucile înlocuiau aproximativ 32% din energia din grăsimile mononesaturate (ulei de măsline). Participanții au urmat fiecare dietă timp de 4 săptămâni. În comparație cu dieta mediteraneană, dieta cu nuci a îmbunătățit funcția celulelor endoteliale (a crescut vasodilatația dependentă de endoteliu și a redus nivelurile moleculei de adeziune a celulelor vasculare-1). De asemenea, dieta cu nuci a redus semnificativ colesterolul total (—4,4%) și LDL-C (—6,4%).32

Legume, fructe și vin roșu

Un contributor important la beneficiile observate cu dieta mediteraneană este concentrarea pe fructele, legumele și băuturile bogate în caroten și flavonoide (de exemplu, vinul roșu). Numeroase studii populaționale au demonstrat în mod repetat că un aport mai mare de antioxidanți dietetici reduce semnificativ riscul de boli de inimă și accident vascular cerebral. Nivelurile mai mari de nutrienți antioxidanti în sânge sunt, de asemenea, asociate cu niveluri mai scăzute de CRP.33 Importanța aportului de antioxidanți în prevenirea și tratamentul CAD este discutată mai târziu.

Două surse valoroase de antioxidanți din dieta mediteraneană sunt produsele din roșii și vinul roșu. Roșiile sunt o sursă bogată de caroten licopen. În studii clinice mari care evaluează relația dintre statusul carotenului și atacul de cord (IM acut), licopenul, dar nu beta-carotenul s-a dovedit a fi protector. Licopenul exercită o activitate antioxidantă mai mare în comparație cu betacarotenul în general, dar în special împotriva oxidării LDL-C.34

Protecția cardiovasculară oferită de vinul roșu este denumită popular „paradoxul francez". Deoarece francezii consumă mai multe grăsimi saturate decât oamenii din Statele Unite și Marea Britanie, dar au o incidență mai mică a bolilor de inimă, s-a sugerat că consumul de vin roșu este motivul. Probabil că această protecție este rezultatul flavonoidelor și altor polifenoli din vinul roșu, care protejează împotriva daunelor oxidative ale LDL-C, precum și contribuie la reducerea nivelurilor mediatorilor inflamatori. exercită de obicei cele mai semnificative efecte.36

Este important că efectele alcoolului asupra riscului de BCV, morbidității și mortalității totale sunt contrabalansate de efectele de dependență și psihologice ale alcoolului.

Beneficiile majore ale consumului de vin roșu în protejarea împotriva BCV pot fi în cele din urmă efectele pe care polifenolii le au asupra îmbunătățirii funcției celulelor endoteliale. Într-un studiu, 30 de bărbați cu CHD au fost desemnați aleatoriu să ia un extract de polifenol de struguri roșii (600 mg) sau placebo. Dilatarea mediată de flux a fost măsurată după post și la 30, 60 și 120 de minute după administrarea extractului de struguri sau placebo. Aportul de extract de polifenol de struguri roșii a determinat o creștere a dilatației mediate de flux, atingând un vârf la 60 de minute, care a fost semnificativ mai mare decât valorile de bază și valorile corespunzătoare la 60 de minute după administrarea placebo (4,52% vs 2,64%).37

Consumul de ceai verde, ca și cel al vinului roșu, s-a dovedit, de asemenea, în studiile populației, a fi asociat cu un risc redus de BCV. Ca și în cazul vinului roșu, mare parte din beneficiile consumului de ceai verde poate fi rezultatul mai multor mecanisme diferite, inclusiv îmbunătățirea funcției celulelor endoteliale. Polifenolii (catechinele) din ceaiul verde s-au dovedit că reduc oxidarea LDL-C, scad nivelurile de LDL-C și îmbunătățesc raportul LDL-C:HDL-C. Studiile in vitro au arătat un răspuns dependent de doză cu polifenolii de ceai verde în reducerea mai multor biomarkeri asociați cu ateroscleroza și ischemia, inclusiv inhibarea moleculei de aderență a celulelor vasculare derivate din celulele endoteliale-1, precum și a angiotensinei II, factorul de creștere derivat de trombocite-BB, apolipoproteina E și nitric oxid-duciază ni38.

Un alt mecanism de acțiune al polifenolilor din vinul roșu și ceaiul verde implică inhibarea formării de noi vase de sânge în cadrul leziunii vasculare. În timpul procesului angiogenic, din patul microvascular existent se dezvoltă noi vase de sânge. Evenimentul inițial implică dilatarea unui vas de sânge existent urmată de o creștere a permeabilității vasculare și degradarea matricelor extracelulare. Acest proces permite celulelor endoteliale să migreze în leziune și să prolifereze, iar aceste evenimente sunt urmate de maturarea noilor vase de sânge. Procesul angiogenic este controlat de doi factori proangiogeni majori: metaloproteinazele matriceale (MMP), care degradează matricele extracelulare și factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF), care stimulează puternic migrarea și proliferarea celulelor endoteliale și formarea de noi vase de sânge. S-a demonstrat că atât vinul roșu, cât și polifenolii din ceaiul verde inhibă acest proces in vitro la concentrații care se pot realiza prin administrare orală.38

Alimentele și băuturile bogate în conținut de antioxidanți au demonstrat beneficii în combaterea aterosclerozei. Sucul de rodie (Punica granatum) pare a fi deosebit de util. Este remarcabil de bogat în antioxidanți, cum ar fi polifenoli solubili, taninuri și antociani. Cercetările pe animale au indicat că componentele sucului de rodie pot întârzia ateroscleroza, pot reduce formarea plăcii și pot îmbunătăți sănătatea arterială. Studiile clinice umane au susținut rolul sucului de rodie în beneficiul sănătății inimii.39-41

Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, consumul zilnic de suc de rodie timp de 3 luni a fost evaluat pentru efectul său asupra perfuziei miocardice la 45 de pacienți care aveau CHD și ischemie miocardică. Pacienții au fost repartizați aleatoriu în unul dintre cele două grupuri: un grup cu suc de rodie (240 ml/zi) sau un grup placebo, care a băut o băutură cu conținut caloric, cantitate, aromă și culoare similare. Participanții au fost supuși unei scintigrafie tomografică computerizată cu perfuzie miocardică controlată de electrocardiografie în repaus și în timpul stresului la momentul inițial și la 3 luni. După 3 luni, amploarea ischemiei induse de stres a scăzut în grupul cu rodii, dar a crescut în grupul de control. Acest beneficiu a fost observat fără modificări ale medicamentelor pentru inimă, zahăr din sânge, hemoglobină Aic, greutate sau tensiune arterială în niciunul dintre grupuri.39

Într-un alt studiu, 10 pacienți cu stenoză a arterei carotide (CAS) au fost evaluați pentru a evalua efectul consumului de suc de rodie asupra progresiei leziunilor carotide și modificărilor stresului oxidativ și tensiunii arteriale. Pacienții au fost suplimentați cu suc de rodie (50 ml) timp de 1 an, iar 5 au continuat până la 3 ani. În grupul de control (care nu a consumat suc de rodie), grosimea intimal-medială (IMT) carotidă comună a crescut cu 9% pe parcursul unui an, în timp ce consumul de suc de rodie a dus la o reducere semnificativă a IMT, cu până la 30%, după 1 an. Comparativ cu valorile obținute înainte de consumul sucului de rodie, activitatea paraoxonazei 1 (PON 1) a pacienților a fost crescută cu 83%, în timp ce starea oxidativă bazală a LDL-C-ului seric și susceptibilitatea LDL-C la oxidarea indusă de ioni de cupru au fost ambele reduse semnificativ, cu 90% și, respectiv, 59%, după 12 luni. Mai mult, nivelurile serice ale anticorpilor împotriva LDL-C oxidat au fost scăzute cu 19%; în paralel, statusul antioxidant total seric a crescut cu 130% după 1 an de consum de suc de rodie. Tensiunea arterială sistolică a fost redusă după 1 an de consum de suc de rodie cu 21%. Pentru toți parametrii studiați, efectele maxime au fost observate după 1 an de consum de suc de rodie.40

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE — SCADEREA COLESTEROLULUI

Scăderea colesterolului total (TC), precum și a LDL-C și a trigliceridelor (TG), este în mod clar asociată cu reducerea riscului de BCV. Cele mai multe dintre beneficiile observate cu scăderea LDL-C se bazează pe un număr mare de studii clinice randomizate care implică utilizarea inhibitorilor de HMG-CoA (3-hidroxi-3 metilglutaril coenzima A) reductazei cunoscuți în mod colectiv ca medicamente cu statine. Statinele își datorează originea drojdiei roșii (Monascuspurpureus) fermentată pe orez. Acest medicament tradițional chinezesc a fost folosit pentru efectele sale de promovare a sănătății în China de mai bine de 2000 de ani. Drojdia de orez roșie este sursa unui grup de compuși cunoscuți sub numele de

monacoline (de exemplu, lovastatina, cunoscută și sub numele de monacolin K, una dintre monacolinele cheie din extractul de drojdie roșie de orez). Comercializarea unui extract de drojdie roșie fermentată pe orez standardizat pentru conținutul de monacolină ca supliment alimentar în Statele Unite a provocat controverse în 1997, deoarece acest agent conținea o sursă naturală de medicament pe bază de rețetă. Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a hotărât în cele din urmă că produsele din orez cu drojdie roșie pot fi vândute numai dacă nu conțin monacolină.

Deși datele sunt clare că medicamentele cu statine pot produce scăderi ale mortalității totale, evenimentelor cardiovasculare, spitalizărilor și necesității procedurilor de revascularizare la pacienții cu risc ridicat, dezbaterea rămâne dacă terapia cu statine reprezintă abordarea optimă a tratamentului pentru prevenirea primară a CAD la pacienții cu doar factorul de risc al LDL-C crescut, în special în lumina acceptării tot mai mari a factorilor de risc, cum ar fi CRP și alimentația. Studiul a comparat „dieta de portofoliu", cuprinzând alimente care scad colesterolul pe bază de plante, cu lovastatina.44 Participanții au fost repartizați aleatoriu pentru a fi supuși uneia dintre cele trei intervenții în ambulatoriu timp de 1 lună: o dietă săracă în grăsimi saturate, bazată pe cereale integrale măcinate și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi; aceeasi dieta plus lovastatina, 20 mg/zi; sau o dietă bogată în steroli vegetali (1 g/1000 kcal), proteine din soia (21,4 g/1000 kcal), fibre vâscoase (9,8 g/1000 kcal) și migdale (14 g/1000 kcal). Grupurile de control, statine și portofoliul alimentar au avut scăderi medii (SE) ale LDL-C de 8%, 30,9% și, respectiv, 28,6%. Reducerile respective ale CRP au fost de 10%, 33,3% și 28,2%. Acest studiu și studiile ulterioare au arătat că prin diversificarea componentelor care scad colesterolul din același portofoliu alimentar, a crescut eficacitatea dietei ca tratament al hipercolesterolemiei. Mai mult, au fost produse rezultate comparabile cu cele ale unui medicament cu statine (cu efecte hipolipemiante similare statinelor atât în ceea ce privește LDL-C, cât și dimensiunea LDL-C).45,46.

În timp ce modificările dietetice individuale pot produce beneficii în îmbunătățirea lipidelor din sânge, cea mai bună abordare clinică este de a încorpora o abordare alimentară cu spectru larg care încorporează o gamă largă de componente dietetice demonstrate a avea un impact pozitiv asupra nivelului de lipide. De exemplu, deși o meta-analiză a 27 de studii randomizate controlate în care suplimentarea izolata cu proteine din soia a fost singura intervenție a demonstrat că suplimentarea cu proteine din soia a fost asociată cu o reducere semnificativă dependentă de doză a colesterolului total seric mediu, LDL-C și trigliceridelor, efectul arătat (-5,26 mg/dL, -4,25 mg/dL, respectiv -4,25 mg/dL, respectiv -4,25 mg/dL) notat mai sus când proteina din soia a fost utilizată împreună cu alte intervenții dietetice.47 În plus, efectele proteinei izolate din soia par a fi considerabil mai mici decât cele obținute prin creșterea consumului de alimente din soia în general. O mare parte din efectul de scădere a colesterolului al alimentelor din soia se poate referi mai mult la conținutul de izoflavone și fibre solubile decât de proteine. Într-o meta-analiză anterioară, bazată mai mult pe aportul de proteine din soia din alte surse, în plus față de izolatul de proteine din soia, reducerile au fost mult mai semnificative pentru colesterolul total (—23,2 mg/dL), LDL-C (—21,7 mg/dL) și trigliceride (—13,3 mg/dL), dar încă relativ modeste din

perspectivă clinică susțin aceste rezultate clinice pentru a crește proteinele în dietă.47 abordarea hipercolesterolemiei, având în vedere efectul relativ mic al proteinei din soia asupra lipidelor, este imperativ să fie promovate și alte recomandări dietetice, cum ar fi reducerea aportului alimentar de grăsimi saturate, acizi grași trans și colesterol, precum și creșterea aportului alimentar de grăsimi mononesaturate, fibre solubile și nuci.

În ciuda cercetărilor care documentează beneficiile abordărilor nonfarmacologice, este puțin probabil ca scăderea LDL-C cu medicamente statine să fie înlocuită ca terapie primară în managementul lipidelor și prevenirea CAD în viitorul apropiat. În 2011, s-a estimat că mai mult de unul din șase adulți - aproape 40 de milioane de oameni - lua un medicament cu statine pentru a scădea LDL-C. Prin urmare, accentul cu mulți pacienți va fi pe sprijinul terapiei cu statine. De exemplu, se pare că persoanele care iau medicamente cu statine trebuie să suplimenteze cu coenzima Q10 (CoQ10l). Pentru sinteza colesterolului este necesară nu numai HMG-CoA reductază, ci și CoQ10. Astfel, administrarea acestor medicamente ar putea compromite starea CoQ10 prin scăderea sintezei acestuia. S-a demonstrat că chiar și dozele modeste de diferite statine scad nivelurile serice de CoQ10. Cercetătorii au ajuns la concluzia că inhibarea sintezei CoQ10 de către medicamentele cu statine ar putea explica efectele adverse cel mai frecvent raportate, în special oboseala și durerile musculare, precum și efectele secundare mai grave, cum ar fi rabdomioliza.

Statinele câștigă, de asemenea, popularitate ca metodă de prescripție pentru a reduce CRP. Într-un studiu, un grup de 186 de persoane cu diabet zaharat de tip 2 a fost selectat pentru a primi 10 mg de atorvastatină (Lipitor), 80 mg de atorvastatină sau un placebo timp de 30 de săptămâni. La cei cărora li sa administrat placebo, nivelurile CRP au crescut cu 6,6%, au scăzut cu 15% în grupul cu 10 mg și cu 47% în grupul cu 80 mg. Într-un studiu cu pravastatina, 40 mg zilnic au scăzut nivelul CRP cu 13%.50 Deși mulți medici par să fie conștienți de efectul atorvastatinei și pravastatinei asupra CRP, ei nu par să fie conștienți de abordările naturale pentru scăderea CRP discutate mai jos, inclusiv dieta, niacina, vitamina E și alte măsuri.

Importanța fibrelor alimentare solubile în scăderea colesterolului

Capitolul 52 oferă o discuție completă despre beneficiile fibrelor alimentare. Este bine stabilit că fibrele alimentare solubile care se găsesc în leguminoase, fructe și legume sunt eficiente în scăderea nivelului de colesterol.51 Cu cât este mai mare gradul de vâscozitate sau natura gelforming, cu atât este mai mare efectul unei anumite fibre alimentare asupra scăderii nivelului de colesterol. Noile amestecuri de fibre solubile, foarte vâscoase, prezintă un efect mai mare decât sursele de fibre utilizate anterior, ceea ce duce la recomandări de dozare mai rezonabile (efectul de scădere a colesterolului al fibrelor solubile este clar dependent de doză).52,53 Tabelul 148-3 arată dozele și reducerile medii observate în studiile clinice cu suplimente de fibre solubile.

TABELUL 148-3 Impactul diferitelor surse de fibre asupra nivelurilor de colesterol seric

TABEL 148-4 Comparația niacinei cu lovastatina

HDL-C, colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate; LDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate scăzută.

Multe dintre studii au prezentat preparate de ovăz care conțin fie tărâțe de ovăz, fie fulgi de ovăz.54 Majoritatea covârșitoare a acestor studii au demonstrat că persoanele cu niveluri ridicate de colesterol văd reduceri semnificative la consumul frecvent de tărâțe de ovăz sau tărâțe de ovăz. În schimb, persoanele cu niveluri normale sau scăzute de colesterol văd puține schimbări. La persoanele cu niveluri ridicate de colesterol (peste 200 mg/dL), consumul a echivalentului a 3 g de fibre solubile de ovăz scade de obicei colesterolul total cu 8% până la 23%. Acest lucru este foarte semnificativ, deoarece cu fiecare scădere de 1% a nivelului de colesterol seric există o scădere cu 2% a riscului de a dezvolta boli de inimă. Într-un castron de cereale sau fulgi de ovăz gata de consumat tărâțe de ovăz sunt 3 g de fibre. Deși conținutul de fibre al fulgilor de ovăz (7%) este mai mic decât cel al tărâțelor de ovăz (15% până la 26%), s-a stabilit că acizii grași polinesaturați contribuie la efectele de scădere a colesterolului ale ovăzului la fel de mult ca și conținutul de fibre. Deși tărâțele de ovăz au un conținut mai mare de fibre, fulgii de ovăz sunt mai mari în acizi grași polinesaturați.

În efortul de a reduce colesterolul cu fibre alimentare, pacienții ar trebui încurajați să mănânce 35 g de fibre zilnic din alimente bogate în fibre, o listă completă a cărora poate fi găsită în capitolul 52. Obținerea unui aport mai mare de fibre este asociată nu numai cu niveluri mai scăzute de colesterol, ci și cu mediatori inflamatori mai scazuți, cum ar fi CRP.55

Produse naturale pentru scăderea nivelului de colesterol

În multe cazuri, terapia dietetică, deși importantă, nu este suficientă singură pentru a reduce nivelul lipidelor la intervalele dorite. Din fericire, mai mulți compuși naturali pot scădea nivelul colesterolului și alți factori de risc semnificativi pentru CAD. De fapt, atunci când toți factorii sunt luați în considerare (de exemplu, cost, siguranță, eficacitate), alternativele naturale prezentate aici pot oferi avantaje semnificative terapiei medicamentoase standard.

niacina

Din anii 1950 se știe că niacina (vitamina B3) este eficientă în scăderea nivelului de colesterol din sânge. În anii 1970, faimosul Proiect de medicamente coronariene a demonstrat că niacina era singurul agent de scădere a colesterolului care reduce efectiv mortalitatea generală. Niacina scade de obicei nivelul LDL-C cu 16% până la 23%, în timp ce crește nivelul HDL-C cu 20% până la 33%. Aceste efecte, în special efectul asupra HDL-C, se

compară destul de favorabil cu cele ale medicamentelor convenționale de scădere a colesterolului.56,57.

Acum se știe că niacina face mult mai mult decât scăderea colesterolului total. Mai exact, s-a demonstrat că niacina scade LDL-C, lipoproteina Lp(a) mai dăunătoare, precum și nivelurile de trigliceride, CRP și fibrinogen, în timp ce crește simultan nivelurile de HDL-C benefic. Deși niacina a demonstrat rezultate generale mai bune în reducerea factorilor de risc pentru CHD în comparație cu alți agenți de scădere a colesterolului, medicii sunt adesea reticenți în a prescrie niacina. Motivul este percepția larg răspândită că niacina este dificil de lucrat din cauza înroșirii deranjante a pielii asociate cu utilizarea acesteia. În plus, deoarece niacina este un agent „generic" disponibil pe scară largă, nicio companie farmaceutică nu stă să genereze profiturile uriașe pe care le-au adus ceilalți agenți de scădere a lipidelor. Ca urmare, niacina nu beneficiază de publicitatea intensivă care se concentrează pe medicamentele cu statine. În ciuda avantajelor niacinei față de alți agenți de scădere a lipidelor, aceasta reprezintă mai puțin de 10% din toate prescripțiile pentru scăderea colesterolului. Niaspan (Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill.), un produs de niacină eliberat pe bază de rețetă, a reprezentat 952.000 de rețete în 2002, tradus în vânzări de 145,7 milioane USD - o creștere dramatică de 73% față de nivelurile din 2001. Creșterea vânzărilor de niacină reflectă o conștientizare tot mai mare a medicului cu privire la avantajele niacinei față de medicamentele cu statine.

Mai multe studii au comparat niacina cu medicamentele standard de scădere a lipidelor, inclusiv medicamentele cu statine. Aceste studii au arătat avantaje semnificative pentru niacină. În primul studiu clinic publicat pe 136 de pacienți, niacina a fost comparată direct cu lovastatina în următoarele grupuri de subiecți: (1) cei cu niveluri LDL-C mai mari de 160 mg/dL și CHD, (2) cei cu mai mult de doi factori de risc pentru CHD, (3) cei cu niveluri crescute de LDL-C și mai mult de doi CHD cu factori de risc mai mari de LDL-190, și fără CHD și (5) cei cu mai puțin de doi factori de risc CHD.58 Acest studiu controlat, randomizat, deschis, de 26 de săptămâni, a fost efectuat la cinci clinici de lipide. Pacienții au fost plasați mai întâi într-o perioadă de prelungire a dietei de 4 săptămâni, după care pacienții eligibili au fost repartizați aleatoriu pentru a primi tratament fie cu lovastatin (20 mg/zi) fie cu niacină (1,5 g/zi). Pe baza răspunsului LDL-C și a toleranței pacientului, dozele au fost crescute succesiv la 40 și 80 mg/zi de lovastatin sau 3 și 4,5 g/zi de niacină după 10 și, respectiv, 18 săptămâni de tratament. În cele două grupuri de pacienți, 66% dintre pacienții tratați cu lovastatin și 54% dintre pacienții tratați cu niacină au suferit o titrare completă a dozei. Tabelul 148-4 arată rezultatele.

Aceste rezultate indică faptul că, deși lovastatina a produs o reducere mai mare a LDL-C, niacina a oferit rezultate generale mai bune, în ciuda faptului că mai puțini pacienți au fost capabili să tolereze o doză completă de niacină din cauza înroșirii pielii. Creșterea procentuală a HDL-C, un indicator mai semnificativ pentru CHD, a fost dramatic în favoarea niacinei (33% față de 7%). La fel de impresionantă a fost scăderea procentuală a Lp(a) pentru niacină. Deși niacina a produs o reducere cu 35% a nivelurilor de Lp(a), lovastatina nu a produs niciun efect. Efectul niacinei asupra Lp(a) în acest studiu a confirmat un studiu

anterior care arată că niacina (4 g/zi) a redus nivelul de Lp(a) cu 38%. Mai mult, un studiu ulterior a arătat reduceri similare ale Lp(a) la pacienții cu diabet.59,60

Un alt studiu comparativ a evaluat răspunsurile lipoproteinelor la niacină, gemfibrozil și lovastatin la pacienți cu niveluri normale de colesterol total, dar cu niveluri scăzute de HDL-C61.

Studiul a comparat răspunsurile lipoproteice cu lovastatina și gemfibrozil la 61 de bărbați de vârstă mijlocie cu niveluri scăzute de HDL-C. În a doua fază, 37 de pacienți au fost de acord să ia niacină; 27 de pacienți au terminat această fază la o doză de 4,5 g/zi. În prima fază, terapia cu gemfibrozil a crescut nivelul HDL-C cu 10%, iar lovastatina a crescut cu 6%. În a doua fază, s-a demonstrat că terapia cu niacină crește HDL-C cu 30%.

Un alt studiu comparativ a implicat niacină versus atorvastatina (Lipitor).62 Doza medie a fost de 3000 mg cu niacină și 80 mg pentru atorvastatina. Pacienții selectați aveau o dimensiune anormală a particulelor de LDL-C, deoarece moleculele erau mici și dense - aceste molecule de LDL-C sunt considerabil mai aterogene decât LDL-C-urile mai mari și mai puțin dense. Pacienții selectați au avut, de asemenea, niveluri scăzute (<40%) ale unei fracțiuni specifice de HDL-C asociate cu un efect protector mai mare decât HDL-C singur. Deși atorvastatina a redus nivelurile totale de LDL-C substanțial mai mult decât niacina, niacina a fost mai eficientă în creșterea dimensiunii particulelor de LDL-C și în creșterea HDL-C și HDL2-C decât atorvastatina (Tabelul 148-5).

Deoarece administrarea de niacină în doze mai mari (de exemplu, > 3000 mg) poate afecta toleranța la glucoză, mulți medici au evitat terapia cu niacină la pacienții diabetici, dar studii mai noi cu doze puțin mai mici (1000 până la 2000 mg) de niacină nu au arătat că afectează negativ reglarea zahărului din sânge. 148 de pacienți cu diabet de tip 2 au fost randomizați la placebo sau 1000 sau 1500 mg/zi de niacină; în grupurile tratate cu niacină nu a existat nicio pierdere semnificativă a controlului glicemic, iar efectele favorabile asupra lipidelor din sânge erau încă evidente.64 Alte studii au arătat, de fapt, că hemoglobina A1C scade, indicând o îmbunătățire a controlului zahărului din sânge.65

Cea mai frecventă anomalie a lipidelor din sânge la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 este nivelul crescut al trigliceridelor; scăderea nivelului de HDL-C; și o preponderență a particulelor de LDL-C mai mici și mai dense. S-a demonstrat că niacina abordează toate aceste zone mult mai semnificativ decât statinele sau alte medicamente care scad lipidele.

Pe lângă scăderea colesterolului și a trigliceridelor, niacina exercită beneficii suplimentare în lupta împotriva aterosclerozei. Mai exact, niacina produce efecte benefice de modificare a lipidelor asupra distribuției particulelor la pacienții cu CAD, care nu sunt bine reflectate în analiza tipică a lipoproteinelor. În plus, markerii sistemici ai inflamației scad la pacienții cărora li se administrează niacină. Într-un studiu, când a fost adăugată o doză modestă de niacină (1000 mg pe zi) la terapia existentă timp de 3 luni la 54 de subiecți cu CAD stabilă, a existat o creștere cu 32% a HDL-C cu particule mari, o scădere cu 8% a HDL-C cu particule mici, o creștere cu 82% a LDL-C cu particule mari și o scădere a LDL-C cu 126% a terapiei cu

particule mici. nivelurile de fosfolipază A2 și CRP asociate lipoproteinei (20% și respectiv 15%). Nu s-au observat modificări semnificative față de valoarea inițială la niciun parametru testat la subiecții cărora li sa administrat placebo. Aceste rezultate indică faptul că adăugarea de niacină la regimurile medicale existente pentru pacienții cu CAD și niveluri de lipide deja bine controlate îmbunătățește distribuția dimensiunilor particulelor de lipoproteine și a markerilor inflamatori într-un mod care se așteaptă să îmbunătățească protecția împotriva unui eveniment cardiovascular.

Deși niacina exercită beneficii semnificative pe cont propriu, nu pare să sporească beneficiile statinelor la pacienții bine controlați. Studiul AIM-HIGH finanțat de Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui a recrutat 3400 de pacienți care prezentau risc de afecțiuni cardiace, în ciuda faptului că LDL-C-ul lor era sub control (<70 mg/dL) cu utilizarea unui medicament cu statine (simvastatina [Zocor]). Studiul s-a încheiat cu 18 luni mai devreme, deoarece nu s-a găsit niciun beneficiu cardiovascular suplimentar la cei care au luat niacină, în ciuda creșterii HDL-C și a reducerilor trigliceridelor.

Efectele secundare ale niacinei. Efectele secundare ale niacinei sunt bine cunoscute. Cel mai frecvent și deranjant efect secundar este înroșirea pielii care apare de obicei la 20 până la 30 de minute după administrarea niacinei. Alte efecte secundare ocazionale ale niacinei includ iritația gastrică, greața și afectarea ficatului. În încercarea de a combate reacția acută de înroșire a pielii, câțiva producători au început să comercializeze produse cu niacină cu „eliberare susținută", „eliberare temporizată" sau „eliberare lentă". Aceste formulări permit niacinei să fie absorbită treptat, reducând astfel reacția de înroșire. Cu toate acestea, deși aceste forme de niacină reduc înroșirea pielii, preparatele anterioare cu eliberare temporizată s-au dovedit a fi mai toxice pentru ficat decât niacina obișnuită. Într-o analiză, 52% dintre pacienții care au luat preparate anterioare de niacină cu eliberare susținută au dezvoltat toxicitate hepatică, în timp ce niciunul dintre pacienții care au luat niacină cu eliberare imediată nu a făcut-o. droguri.69'71

Siguranța și tolerabilitatea preparatului de niacină cu eliberare intermediară au fost evaluate într-un studiu multicentric de 566 de pacienți.72 Doza țintă a fost atinsă de 65% dintre pacienți. Flushing a fost cel mai frecvent efect secundar (42%), așa cum era de așteptat, și 9,7% s-au retras din această cauză. Alte reacții adverse legate de medicament au apărut cu frecvență scăzută (18,6%) și 8,7% s-au retras pentru o reacție adversă, alta decât înroșirea feței. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de severitate ușoară sau moderată. Nu a existat hepatotoxicitate sau eveniment advers grav care a implicat mușchi. Cercetătorii au concluzionat că acidul nicotinic cu eliberare intermediară a fost bine tolerat, iar aceste rezultate susțin utilizarea acestuia în gestionarea pacienților cu risc cardiovascular crescut din cauza HDL-C scăzut.

O altă formă sigură de niacină este hexaniacinatul de inozitol. Această formă de niacină a fost folosită de mult timp în Europa pentru a scădea nivelul colesterolului și, de asemenea, pentru a îmbunătăți fluxul sanguin în claudicația intermitentă. Oferă rezultate clinice puțin mai bune decât niacina standard, dar este mult mai bine tolerată atât în ceea ce privește înroșirea feței, cât și, mai important, efectele secundare pe termen lung.73,74

Indiferent de forma de niacină utilizată, este indicată verificarea periodică (cel puțin la 3 luni) a colesterolului și a funcției hepatice. Niacina nu trebuie utilizată la pacienții cu boală hepatică preexistentă sau cu creșteri ale enzimelor hepatice. Pentru aceste grupuri de pacienți, se recomandă policosanol, usturoi sau pantetină.

Pentru cele mai bune rezultate, niacina trebuie luată noaptea, deoarece cea mai mare parte a sintezei colesterolului are loc în timpul somnului. Dacă se utilizează niacină cristalină pură, aceasta ar trebui să înceapă cu o doză de 100 mg pe zi și să fie crescută cu atenție timp de 4 până la 6 săptămâni până la doza terapeutică completă de 1,5 până la 3 g/zi. Dacă se utilizează un preparat cu eliberare temporizată sau hexaniacinat de inozitol, o doză de 500 mg trebuie administrată noaptea și crescută la 1500 mg după 2 săptămâni. Dacă după 1 lună de terapie, doza de 1500 mg/zi nu reușește să scadă eficient LDLC, doza trebuie crescută la 3000 mg.

Steroli și stanoli vegetali

Fitosterolii și fitostanolii sunt similari structural cu colesterolul și pot acționa în intestin pentru a reduce absorbția colesterolului prin înlocuirea colesterolului din miceliile intestinale. Deoarece fitosterolii și fitostanolii sunt absorbiți prost ei înșiși, nivelul colesterolului din sânge va scădea probabil din cauza excreției crescute. Acești compuși se manifestă în alimente funcționale (de exemplu, margarina și alte produse tartinabile, sucul de portocale), precum și în suplimentele alimentare.75

Fitosterolii și fitostanolii sunt eficienți în scăderea LDL-C la unii oameni. O meta-analiză a 41 de studii a arătat că un aport zilnic de 2 g de stanoli sau steroli reduce LDL-C cu 10%.75 Administrarea de doze mai mari a produs un beneficiu suplimentar mic. Efectele fitosterolilor și fitostanolilor se adaugă intervențiilor cu dietă sau medicamente: consumul de alimente sărace în grăsimi saturate și colesterol și bogate în stanoli sau steroli poate reduce LDL-C cu 20%; adăugarea de steroli sau stanoli la medicația cu statine este mai eficientă decât dublarea dozei de statine singură. Indivizii cel mai probabil să răspundă au fost identificați ca având o absorbție ridicată a colesterolului și o biosinteză scăzută a colesterolului. S-a demonstrat că fitosterolii și fitostanolii au și efecte antiplachetare și antioxidante.76-79

Aportul de fitosterol sau fitostanol la doze mai mari poate reduce absorbția carotenoizilor. Subiecții umani care consumă 6,6 g/zi de fitosteroli au prezentat o reducere plasmatică ajustată de colesterol a nivelurilor de alfa și beta-caroten (—19% până la —23%), luteină (—14%) și licopen (—11%). Cu toate acestea, acest efect a fost parțial inversat prin creșterea aportului de fructe și legume.80

Pantethine

Pantetina este forma stabilă a panteteinei, forma activă a vitaminei B5 sau a acidului pantotenic. Acidul pantotenic este cel mai important component al coenzimei A (CoA). Această enzimă este implicată în transportul grăsimilor către și dinspre celule, precum și

către compartimentele producătoare de energie din interiorul celulei. Fără coenzima A, grăsimile celulelor nu ar putea fi metabolizate în energie.

Pantetina are o activitate semnificativă de scădere a lipidelor, în timp ce acidul pantotenic are un efect redus sau deloc în scăderea nivelurilor de colesterol și trigliceride, datorită capacității pantetinei de a fi transformată în cisteamină. S-a demonstrat că administrarea de pantetină (doză standard 900 mg/zi) reduce semnificativ trigliceridele serice (-32%), colesterolul total (-19%) și LDL-C (-21%) în timp ce crește nivelul HDL-C (+23%).

Efectele hipolipemiante ale pantetinei sunt cele mai impresionante atunci când toxicitatea sa (practic niciuna) este comparată cu cea a medicamentelor convenționale pentru scăderea lipidelor. Mecanismul său de acțiune se datorează inhibării sintezei colesterolului și accelerării utilizării grăsimilor ca sursă de energie.

Usturoi (Allium sativum) și ceapă (Allium cepa)

Usturoiul pare a fi un factor de protecție important împotriva bolilor de inimă și a accidentului vascular cerebral prin capacitatea sa de a afecta procesul de ateroscleroză în atât de mulți pași. Un domeniu major de interes a fost capacitatea usturoiului de a oferi o protecție semnificativă împotriva bolilor de inimă și a accidentului vascular cerebral prin scăderea nivelului de colesterol din sânge chiar și la indivizii aparent sănătoși. Conform rezultatelor numeroaselor studii dublu-orb controlate cu placebo la pacienții cu niveluri inițiale de colesterol peste 200 mg/dL, suplimentarea cu preparate comerciale care furnizează o doză zilnică de cel puțin 10 mg de aliină sau un potențial total de alicină de 4000 mg poate scădea nivelul colesterolului total seric cu aproximativ 10% până la 12% și LDL-C cu aproximativ 115%; HDL-C crește de obicei cu aproximativ 10%, iar nivelurile de trigliceride scad de obicei cu 15%. Cu toate acestea, majoritatea încercărilor care nu folosesc produse care pot furniza această doză de alicină nu reușesc să producă un efect de scădere a lipidelor.86-90.

Deși efectele preparatelor suplimentare de usturoi asupra nivelului de colesterol sunt modeste, combinația dintre scăderea LDL-C și creșterea HDL-C poate îmbunătăți foarte mult raportul HDL-C:LDL-C, un obiectiv semnificativ în prevenirea bolilor de inimă și a accidentului vascular cerebral. Preparatele de usturoi au demonstrat, de asemenea, efecte de scădere a tensiunii arteriale, inhibarea agregării trombocitelor, reducerea vâscozității plasmatice, promovarea fibrinolizei, prevenirea oxidării LDL-C și capacitatea de a exercita efecte pozitive asupra funcției endoteliale, reactivității vasculare și fluxului sanguin periferic (vezi capitolul 63 pentru mai multe informații).

Compararea agenților naturali de scădere a colesterolului

Numeroase produse compuse naturale pot îmbunătăți în mod eficient nivelul de colesterol și trigliceride. Dintre cele descrise mai devreme, niacina produce cel mai bun efect general. Cu toate acestea, celelalte au un loc în managementul clinic al hiperlipidemiei și în prevenirea aterosclerozei (Tabelul 148-6).

În mod obișnuit, împreună cu recomandările dietetice și ale stilului de viață, niacina (1500 mg până la 3000 mg noaptea) reduce colesterolul total cu 50 până la 75 mg/dL în primele 2 luni la pacienții cu niveluri inițiale de colesterol total peste 250 mg/dL. La pacienții cu niveluri inițiale de colesterol peste 300 mg/dL, poate dura 4 până la 6 luni înainte ca nivelurile de colesterol să înceapă să atingă nivelurile recomandate. Odată ce nivelurile de colesterol sunt reduse sub 200 mg/dL, doza de niacină este redusă cu 500 mg timp de 2 luni. Dacă nivelul colesterolului crește peste 200 mg/dL, doza de niacină este crescută înapoi la nivelurile anterioare. Daca nivelul colesterolului ramane sub 200 mg/dL, atunci niacina scade cu inca 500 mg si se verifica din nou nivelul colesterolului in 2 luni, cu terapia cu niacina la nivelurile anterioare daca nivelurile au depasit 200 mg/dL. Continuați cu această reducere a dozei până când niacina poate fi oprită complet și nivelurile de colesterol rămân sub 200 mg/dL.

Pantethine este recomandată în primul rând pacienților care au HTG, în special pacienților cu diabet. După cum sa spus mai devreme, pantetina a demonstrat efecte excelente la diabetici. Nu numai că îmbunătățește nivelul de colesterol și trigliceride, dar și normalizează compoziția și funcția lipidelor trombocitelor, precum și vâscozitatea sângelui.

În ceea ce privește creșterile Lp(a), atât niacina, cât și vitamina C au demonstrat capacitatea de a reduce în mod dramatic nivelurile de Lp(a) (reduceri de 35% și, respectiv, 27%). În plus, este important să

excludeți funcția tiroidiană scăzută (hipotiroidism) în toate cazurile de lipide sanguine crescute, în special Lp(a) crescută.

Este bine stabilit că pacienții cu hipotiroidism evident sunt predispuși la CAD din cauza creșterii LDL-C și scăderii HDL-C. Ceea ce nu este atât de bine stabilit este semnificația hipotiroidismului „subclinic” în ceea ce privește riscul de mortalitate cardiovasculară. Un studiu recent indică faptul că riscul poate fi mai mare decât se bănuia anterior. Studiul a demonstrat că pacienții cu hipotiroidism subclinic (definit în acest studiu ca T3 normal și indice de tiroxină liberă cu un TSH crescut) s-a dovedit a avea nu numai niveluri semnificativ crescute de LDL-C, ci și Lp(a) crescute.91 Pentru mai multe informații, vezi capitolul 175.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE — STARE ANTIOXIDANTĂ

Studiile epidemiologice au demonstrat că nutrienții antioxidanți alimentari precum licopenul, luteina, seleniul, vitamina E și vitamina C oferă o protecție semnificativă împotriva dezvoltării bolilor cardiovasculare. Grăsimile și colesterolul sunt deosebit de susceptibile la deteriorarea radicalilor liberi. Când sunt deteriorate, grăsimile și colesterolul formează peroxizi lipidici și colesterol oxidat, care pot deteriora apoi pereții arterelor și pot accelera progresia aterosclerozei. Antioxidanții blochează formarea acestor compuși dăunători.

Deși dietele bogate în nutrienți antioxidanți au demonstrat în mod constant o protecție extraordinară împotriva BCV, studiile clinice care utilizează vitamine și minerale

antioxidante au produs rezultate inconsistente.92,93 Acest eșec se poate datora mai multor factori, cel mai important faptului că sistemul antioxidant uman reprezintă un scenariu complex de componente care interacționează. Este puțin probabil ca vreun singur antioxidant să fie dovedit a fi eficient, mai ales în absența unui turnat de susținere. Majoritatea antioxidanților necesită un fel de antioxidant „partener", permițându-le să funcționeze mai eficient. Cel mai important exemplu în acest sens este parteneriatul dintre cei doi antioxidanți primari din corpul uman – vitaminele C și E. Vitamina C este un antioxidant în „fază apoasă", în timp ce vitamina E este un antioxidant în „fază lipidă". Deși unele studii au arătat că suplimentarea cu acești nutrienți reduce leziunile aterosclerotice, este probabil necesară o protecție mai mare pentru a asigura un efect optim.94

Pe lângă vitamina C, vitamina E necesită și seleniu și CoQ10 pentru a funcționa eficient (discutate mai detaliat mai târziu). La deficiențele multora dintre studiile privind nutrienții antioxidanți se adaugă și lipsa de luare în considerare a importanței fitochimicelor și a antioxidanților derivați din plante care, pe lângă faptul că exercită beneficii pe cont propriu, sunt bine cunoscute pentru potențarea activităților antioxidanților de vitamine și minerale. Fitochimicele precum carotenii (în special licopenul și luteina) și flavonoidele sunt deosebit de importante în lupta împotriva radicalilor liberi. Important este că majoritatea recenziilor științifice despre suplimentele antioxidante acordă o atenție semnificativă studiilor care utilizează beta-caroten, deoarece au implicat peste 70.000 de subiecți, dar astfel de

TABELUL 148-7 Efectul creșterii dozelor de vitamina E asupra parametrilor de oxidare

*Timpul înainte de oxidare are loc după adăugarea unui agent oxidant. Cu cât numărul este mai mare, cu atât este mai mare efectul benefic.

Rata cu care progresează peroxidarea lipidelor. Cu cât numărul este mai mic, cu atât este mai mare efectul benefic.

studiile nu reușesc să diferențieze faptele că a fost utilizat beta-carotenul sintetic și că beta-carotenul are o importanță mică în protejarea împotriva oxidării LDL-C. (Spre deosebire de licopen și luteină, betacarotenul nu se încorporează eficient în LDL-C, deși poate ajuta la protejarea endoteliului.)

Luteina se poate dovedi a fi cel mai important caroten în lupta împotriva aterosclerozei. Pe baza analizei diferitelor subtipuri de LDL-C, licopenul, beta-carotenul și criptoxantina au fost localizate în principal în particulele de LDL-C mai mari, mai puțin dense, în timp ce luteina și zeaxantina s-au găsit de preferință în particulele de LDL-C mai mici și mai dense. zeaxantina este deosebit de importantă în protejarea împotriva deteriorării LDL-C.

Sprijinul vitaminelor și mineralelor neantioxidante poate fi, de asemenea, important în susținerea eficacității antioxidanților. Luarea unui supliment de multivitamine/multiminerale pare adecvată. Într-un studiu dublu-orb, nivelurile CRP au fost semnificativ mai scăzute în grupul cu multivitamine decât în grupul placebo, reducerea

nivelurilor CRP fiind cea mai evidentă la pacienții care aveau niveluri crescute (>1 mg/L) la momentul inițial.96 Cercetătorii au descoperit că nivelurile serice de vitamina B6 și vitamina C au fost invers asociate cu nivelul CRP.

Vitamina E

Deși studiile clinice au arătat efecte inconsistente, este clar că vitamina E joacă un rol în protecția împotriva oxidării LDL-C datorită capacității sale de a fi ușor încorporate în molecula de LDL-C (Tabelul 148-7). În plus, există un efect clar de dozare (adică, cu cât este mai mare doza de vitamina E, cu atât este mai mare gradul de protecție împotriva daunelor oxidative ale LDL-C). Deși s-a demonstrat inițial că dozele de până la 25 mg oferă o anumită protecție, se pare că sunt necesare doze mai mari de 400 UI pentru a produce efecte semnificative clinic.97'99

De asemenea, s-au observat îmbunătățiri ale sensibilității la insulină și ale lipidelor plasmatice la pacienții diabetici nedependenți de insulină.

Mai multe studii populaționale mari au demonstrat că nivelurile de vitamina E pot fi mai predictive pentru un atac de cord sau un accident vascular cerebral incipient decât nivelul colesterolului total.98-101.

Vitamina E poate oferi beneficii suplimentare în protejarea împotriva bolilor de inimă și a accidentelor vasculare cerebrale prin capacitatea sa de a face următoarele:

Reduce peroxidarea LDL-C și crește degradarea LDL-C plasmatic

Inhiba agregarea excesiva a trombocitelor

Creșteți nivelul HDL-C

Creșterea activității fibrinolitice

Reduceți nivelurile CRP

Îmbunătățește funcția celulelor endoteliale

Îmbunătățește sensibilitatea la insulină

Două studii timpurii la scară largă cu doze relativ mici de suplimente de vitamina E au demonstrat o reducere semnificativă a riscului de atac de cord sau accident vascular cerebral. Studiul privind sănătatea asistentelor medicale a concluzionat că cei care au luat 100 UI de vitamina E zilnic timp de mai mult de 2 ani au avut un risc cu 41% mai mic de boli de inimă în comparație cu neutilizatorii de suplimente de vitamina E100. suplimentare de vitamina E zilnic.101 Studiile ulterioare au fost echivoce.92

Studiile pe scară largă care examinează impactul suplimentării vitaminei E la pacienții cu CAD existentă au arătat, de asemenea, rezultate oarecum contradictorii.93,94 Unele dintre rezultatele dezamăgitoare s-ar putea să se fi datorat alegerii vitaminei E sintetice (D,L-alfa

tocoferol) într-unul dintre studiile mari comparativ cu forma naturală mai activă (D-alfa tocoferol). Există, de asemenea, problema interferenței medicamentelor cu statine în metabolismul vitaminei E și CoQ10, crescând astfel nevoile pentru ambii compuși (Tabelul 148-8).

Vitamina E și CoQ10 funcționează sinergic și fiecare este necesară pentru regenerarea celeilalte. De exemplu, CoQ10 este prezent în sânge atât în formă oxidată (inactivă) cât și în formă redusă (activă). În perioadele de stres oxidativ crescut sau niveluri scăzute de vitamina E, mai mult CoQ10 va fi transformat în forma sa oxidată (forma inactivă). Astfel, prin furnizarea de niveluri mai ridicate de vitamina E, activitatea biologică și funcția CoQ10 sunt îmbunătățite și invers. Mai multe studii pe oameni și animale au arătat că combinația de vitamina E și CoQ10 funcționează mai bine decât oricare dintre ele singure. De exemplu, într-un studiu la babuini, în care suplimentarea cu vitamina E singură a redus nivelul CRP, co-suplimentarea cu CoQ a îmbunătățit semnificativ acest efect al vitaminei E. Rezultate similare au fost observate în alte studii pe animale privind alți factori asociați cu ateroscleroza, inclusiv oxidarea LDL-C și conținutul de peroxid lipidic în aortă.101-104.

Pe lângă CoQ10, vitamina E necesită, de asemenea, un statut adecvat de seleniu pentru efecte antioxidante optime. Seleniul funcționează în primul rând ca o componentă a enzimei antioxidante glutation peroxidază. Această enzimă lucrează îndeaproape cu vitamina E pentru a preveni deteriorarea radicalilor liberi asupra membranelor celulare. Studiile care analizează numai capacitatea vitaminei E de a reduce cancerul și bolile de inimă sunt adesea greșite, deoarece nu reușesc să ia în considerare parteneriatul critic dintre seleniu și vitamina E, ca să nu mai vorbim de interrelația dintre vitamina E și CoQ10. Mai multe studii au demonstrat în mod clar că statutul scăzut de seleniu este asociat în mod semnificativ cu CAD.105,106 Eșecul de a suplimenta împreună cu seleniu, precum și vitamina C și CoQ10 poate fi un motiv major pentru rezultatele inconsecvente în studiile de intervenție cu suplimente de vitamina E numai.

Vitamina C

Vitamina C funcționează ca un antioxidant în mediile apoase (apă) din organism – atât în exteriorul, cât și în interiorul celulelor umane. Este prima linie de protecție antioxidantă a organismului. Partenerul său antioxidant principal este vitamina E, deoarece acest antioxidant este solubil în grăsimi. Alături de CoQ10, vitamina C este, de asemenea, responsabilă de regenerarea vitaminei E oxidate în organism, potențiind astfel beneficiile antioxidante ale vitaminei E.107 Vitamina C funcționează, de asemenea, împreună cu enzimele antioxidante precum glutation peroxidaza, catalaza și superoxid dismutaza. Vitamina C s-a dovedit a fi extrem de eficientă în prevenirea oxidării LDL-C, chiar și la fumători.108 Suplimentarea cu vitamine C și E, 500 mg și, respectiv, 272 UI pe zi, timp de 6 ani, s-a demonstrat că reduce progresia aterosclerozei carotide cu 53% la bărbați și 14% la femei109.

S-a demonstrat că un aport alimentar ridicat de vitamina C reduce semnificativ riscul de deces prin atacuri de cord și accident vascular cerebral, precum și toate celelalte cauze,

inclusiv cancerul, în numeroase studii populaționale.110 Unul dintre cele mai detaliate studii care oferă informații a analizat aportul de vitamina C a 11.348 de adulți de peste 5 ani și i-a împărțit în trei grupuri: (1) mai puțin de 50 mg zilnic; (2) aport alimentar zilnic mai mare de 50 mg, fără suplimente de vitamina C; și (3) aport alimentar mai mare de 50 mg pe zi plus suplimente de vitamina C (estimată a fi > 300 mg).110 Analiza a arătat că rata mortalității standardizate, o comparație cu rata medie de deces, a fost cu până la 48% mai mică în grupul cu aport ridicat de vitamina C decât în grupul cu aport scăzut pentru BCV și mortalitate generală. Aceste diferențe corespund unei creșteri a longevității de 5 până la 7 ani pentru bărbați și de 1 până la 3 ani pentru femei.

Zeci de studii observaționale și clinice au arătat că nivelurile de vitamina C corespund colesterolului total și HDL-C.111-113 Într-unul dintre cele mai bine concepute studii, s-a arătat că cu cât conținutul de vitamina C din sânge este mai mare, cu atât colesterolul total și trigliceridele sunt mai mici și cu cât HDL-C-ul este mai mare.113 Beneficiile pentru HDL-C au fost deosebit de impresionante. Pentru fiecare creștere cu 0,5 mg/dl a conținutului de vitamina C din sânge, a existat o creștere a HDL-C de 14,9 mg/dl la femei și 2,1 mg/dl la bărbați. Acest studiu este semnificativ prin faptul că a demonstrat că asocierea nivelurilor de vitamina C și HDL-C persistă chiar și la indivizii bine hrăniți, cu niveluri serice normale de vitamina C, care își suplimentează dieta cu vitamina C suplimentară.

Studii recente s-au concentrat asupra efectelor terapiei cu vitamina C în reducerea CRP și Lp(a) și asupra efectelor sale pozitive asupra sistemului fibrinolitic.

Pe scurt, vitamina C scade riscul de BCV făcând următoarele107-115:

Acționează ca un antioxidant

Întărirea structurilor de colagen ale arterelor

Scăderea colesterolului total, a Lp(a) și a tensiunii arteriale

Creșterea nivelului de HDL-C

Inhibarea agregării trombocitelor

Promovarea fibrinolizei

Reducerea markerilor de inflamație

Extracte din semințe de struguri și coajă de pin

Una dintre cele mai benefice grupuri de flavonoide din plante sunt proantocianidinele (denumite și procianidine sau oligomeri procianidonici [PCO]). Deși PCO există în multe plante, precum și în vinul roșu, sursele disponibile comercial de PCO includ extracte din semințe de struguri și coaja de pin maritim (Landes).116 Aceste extracte oferă protecție prin mai multe mecanisme diferite, inclusiv activitatea lor antioxidantă și efectele asupra celulelor endoteliale. Pentru mai multe informații, consultați capitolul 117.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE — FACTORI DE RISC DIVERSI

Agregarea trombocitară

Agregarea excesivă a trombocitelor este un alt factor de risc independent pentru boli de inimă și accident vascular cerebral. Odată ce trombocitele se agregă, ele eliberează compuși puternici care promovează dramatic formarea plăcii aterosclerotice sau pot forma un cheag care se poate adăposti în arterele mici și poate produce un atac de cord sau un accident vascular cerebral. Adezivitatea trombocitelor este determinată în mare măsură de tipurile de grăsimi din dietă și de nivelul de antioxidanți. Deși grăsimile saturate și colesterolul cresc agregarea trombocitelor, uleiurile omega-3 (atât cu lanț scurt, cât și cu lanț lung) și grăsimile mononesaturate au efectul opus.117,118.

În plus față de acizii grași mononesaturați și omega-3, nutrienții antioxidanți și flavonoide, vitamina B6 inhibă, de asemenea, agregarea trombocitelor și scade tensiunea arterială și nivelurile de homocisteină.119,120 Într-un studiu, efectul suplimentelor cu vitamina B6 (piridoxină HCl) asupra agregării trombocitelor, a sănătății plasmatice și a nivelului plasmatic de zinc a fost determinat în serul masculin. voluntari (19 până la 24 de ani) cărora li sa administrat fie piridoxină la o doză de 5 mg/kg greutate corporală, fie un placebo timp de 4 săptămâni.119 Rezultatele au demonstrat că piridoxina a inhibat agregarea plachetară cu 41% până la 48%, în timp ce nu a existat nicio schimbare în grupul martor. Piridoxina a prelungit atât timpul de sângerare, cât și timpul de coagulare, dar nu peste limitele fiziologice. Nu a avut nici un efect asupra numărului de trombocite. De asemenea, s-a dovedit că piridoxina scade considerabil nivelul lipidelor plasmatice totale și al colesterolului față de nivelurile pre-tratament. Lipidele plasmatice totale au fost reduse de la 593 la 519 mg/dL, iar colesterolul total a fost redus de la 156 la 116 mg/dL. HDL-C a crescut de la 37,9 la 48,6 mg/dL. Nivelurile serice de zinc au crescut de la 96 la 138 mg/dL.

Într-un alt studiu, a fost observată o relație gradată invers semnificativă între nivelul seric de piridoxal-5-fosfat (P5P) și atât CRP, cât și fibrinogen.121 Odds ratio pentru riscul CAD legat de concentrațiile scăzute de P5P după ajustări pentru factorii de risc clasici majori CAD, inclusiv CRP și fibrinogen, a fost 1,89. În plus, riscul CAD ca rezultat al P5P scăzut a fost aditiv atunci când a fost considerat în combinație cu concentrații crescute de CRP sau cu un raport LDL-C:HDL-C crescut.

Aceste rezultate oferă dovezi clare ale posibilului rol al suplimentelor cu vitamina B6 în reducerea riscului de mortalitate aterosclerotică.

Preparatele de usturoi standardizate pentru conținutul de aliină, precum și uleiul de usturoi au demonstrat, de asemenea, inhibarea agregării trombocitelor. Într-un studiu, 120 de pacienți cu agregare plachetară crescută au primit fie 900 mg/zi dintr-un preparat de usturoi uscat care conține 1,3% aliină, fie un placebo timp de 4 săptămâni.122 În grupul cu usturoi, agregarea trombocitară spontană a dispărut, microcirculația pielii a crescut cu 47,2% vâscozitatea plasmatică, presiunea plasmatică a scăzut cu 47,2%; a scăzut de la o

medie de 74 la 67 mm Hg, iar concentrația de glucoză din sânge a jeun a scăzut de la o medie de 89,4 la 79 mg/dL.

Fibrinogen

Nivelurile crescute de fibrinogen sunt un alt factor de risc clar pentru BCV. Studiile clinice timpurii au stimulat investigații epidemiologice detaliate asupra posibilei legături dintre fibrinogen și BCV.123 Primul astfel de studiu a fost Northwick Park Heart Study din Regatul Unit. Acest studiu amplu a implicat 1510 bărbați cu vârsta cuprinsă între 40 și 64 de ani, care au fost recrutați aleatoriu și testați pentru o serie de factori de coagulare, inclusiv fibrinogen. La 4 ani de urmărire, a existat o asociere mai puternică între decesele cardiovasculare și nivelurile de fibrinogen decât cea pentru colesterol. Această asociere a fost acum confirmată în cel puțin alte cinci studii epidemiologice prospective.

Terapiile naturale concepute pentru a promova fibrinoliza includ exerciții fizice, uleiuri omega-3, niacină, usturoi și nattokinaza. În plus, dieta mediteraneană singură reduce semnificativ fibrinogenul și alți markeri ai inflamației.124 Aderarea la dieta mediteraneană s-a dovedit a fi asociată cu un nivel mai scăzut de CRP cu 20%, cu 17% mai mic nivel de interleukine-6, cu 15% mai mic nivel de homocisteină și cu 6% mai mic nivel de fibrinogen.

Natto este un aliment tradițional japonez preparat din boabe de soia fermentate de Bacillus subtilis. Nattokinaza este o serin proteinază izolată din natto care are activitate fibrinolitică și trombolitică puternică. Un studiu clinic deschis, autocontrolat, a fost efectuat pe subiecți din următoarele grupuri: voluntari sănătoși (grup sănătos), pacienți cu factori de risc cardiovascular (grup cardiovascular) și pacienți dializați (grup de dializă). Toți subiecții au ingerat două capsule de nattokinază (2000 unități de fibrinoliză per capsulă) zilnic, pe cale orală, timp de 2 luni. Măsurătorile de laborator au fost efectuate la vizita de screening și apoi în mod regulat după inițierea studiului. După 2 luni de administrare, fibrinogenul, factorul VII și factorul VIII au scăzut cu 9%, 14% și, respectiv, 17% pentru grupul sănătos; 7%, 13%, respectiv 19% pentru grupul cardiovascular; și 10%, 7% și, respectiv, 19% pentru grupul de dializă. Aceste rezultate evidențiază potențialul nattokinazei ca fibrinolitic natural.125

Homocisteină

Homocisteina este un intermediar în conversia aminoacidului metionină în cisteină. Dacă o persoană are deficit funcțional de acid folic, vitamina B6 sau vitamina B12, va exista o creștere a

homocisteină. Nivelurile crescute de homocisteină reprezintă un factor de risc independent pentru dezvoltarea unui atac de cord, accident vascular cerebral sau boli vasculare periferice. Creșteri ale homocisteinei se găsesc la aproximativ 20% până la 40% dintre pacienții cu boli de inimă și sunt asociate semnificativ cu CAD.126-128 O meta-analiză a constatat că pentru fiecare creștere de 5 pmol/L a homocisteinei, riscul apariției evenimentelor CHD a crescut cu aproximativ 20%, independent de factorii tradiționali de risc CHD.129.

Se crede că o serie de mecanisme aterogene interdependente sunt implicate cu hiperhomociteinemia. Acestea includ îngroșarea avansată și proliferarea celulelor musculare netede a peretelui intime al vaselor endoteliale, depunerea crescută de lipide în peretele vasului, detașarea forțată a celulelor endoteliale, activarea leucocitelor și trombocitelor, creșterea oxidării LDL-C, inițierea sintezei tromboxanului trombocitar, creșterea stresului oxidativ prooxidant și a stresului prooxidat de homostein în timpul formării trombocitelor. interferență de coagulare. Se crede că homocisteina promovează ateroscleroza prin deteriorarea directă a arterei, reducerea integrității peretelui vasului și interferând cu formarea colagenului adecvat.

Deși suplimentarea cu acid folic (400 mcg zilnic) poate reduce nivelul de homocisteină la mulți subiecți, având în vedere importanța vitaminelor B12 și B6 pentru metabolismul corect al homocisteinei, toate trei ar trebui utilizate împreună. Într-un studiu, nivelurile suboptime ale acestor nutrienți la bărbații cu niveluri crescute de homocisteină au fost de 56,8%, 59,1% și 25% pentru acid folic, vitamina B12 și, respectiv, vitamina B6, indicând faptul că suplimentele cu acid folic singure nu ar scădea nivelurile de homocisteină în multe cazuri. B12 și B6. Acest fapt ar putea reduce efectul de fortificare a alimentelor cu acid folic.

În 1998, FDA a impus fortificarea produselor alimentare cu acid folic. Deși nivelurile de homocisteină au scăzut modest de atunci, efectul asupra mortalității a fost în cel mai bun caz minor.131 Acest lucru indică importanța unor măsuri suplimentare mai agresive pentru a reduce riscul cardiovascular asociat homocisteinei.

Personalitate „Tip A".

Comportamentul „de tip A" se caracterizează printr-un sentiment extrem de urgență, competitivitate, nerăbdare și agresivitate. Acest comportament poartă cu el o creștere de două ori a CHD în comparație cu comportamentul non-tip A.132-134 În mod deosebit dăunătoare sistemului cardiovascular este expresia regulată a furiei. Într-un studiu, relația dintre stilurile obișnuite de coping a furiei, în special exprimarea furiei, și concentrațiile de lipide serice au fost examinate la 86 de subiecți sănătoși.133 Expresia obișnuită a furiei a fost măsurată pe patru scale: agresivitate, afect controlat, vinovăție și inhibiție socială. S-a găsit o corelație pozitivă între nivelul colesterolului seric și agresivitate. Cu cât scorul de agresivitate este mai mare, cu atât nivelul colesterolului este mai mare. S-a găsit o corelație negativă între raportul dintre LDL-C și HDL-C și scorul de afect controlat - cu cât este mai mare capacitatea de a controla furia, cu atât este mai mic acest raport. Cu alte cuvinte, cei care învață să controleze furia experimentează o reducere semnificativă a riscului de boli de inimă, în timp ce un profil lipidic nefavorabil este legat de un stil de coping predominant agresiv (ostil).

Exprimarea furiei joacă, de asemenea, un rol în nivelurile CRP. Într-un studiu, mânia și severitatea mai mare a simptomelor depresive, separat și în combinație cu ostilitatea, au fost asociate semnificativ cu creșteri ale CRP la bărbați și femei aparent sănătoși.135 Alte mecanisme care explică legătura dintre emoții, personalitate și BCV includ secreția crescută

de cortizol, disfuncția endotelială, hipertensiunea arterială și nivelul crescut al fibrinogenului119.

Aceste asociații sunt independente de potențiali factori de confuzie.

Urmează zece sfaturi care pot ajuta pacienții să-și îmbunătățească strategiile de coping:

Nu-ți înfometați viața emoțională. Promovează relații semnificative. Oferă timp pentru a oferi și a primi dragoste în viața ta.

Învață să fii un bun ascultător. Permite-le oamenilor din viața ta să-și împărtășească cu adevărat sentimentele și gândurile neîntrerupt. Empatizați cu ei; pune-te în pielea lor.

Nu încerca să vorbești peste cineva. Dacă te trezești întrerupt, relaxează-te; nu încerca să depășești cealaltă persoană. Dacă ești politicos și permiți altcuiva să vorbească, în cele din urmă (cu excepția cazului în care el sau ea este extrem de nepoliticos) el sau ea va răspunde la fel. Dacă nu, explicați că el sau ea întrerupe procesul de comunicare. Poți face asta doar dacă ai fost un bun ascultător.

Evitați comportamentul agresiv sau pasiv. Fii asertiv, dar exprimă-ți gândurile și sentimentele într-un mod amabil pentru a ajuta la îmbunătățirea relațiilor la serviciu și acasă.

Evitați stresul excesiv în viața dvs. cât mai bine puteți, evitând orele excesive de lucru, alimentația proastă și odihna necorespunzătoare. Dormi cât de mult poți.

Evitați stimulente precum cofeina și nicotina. Stimulantele promovează răspunsul de luptă sau fugă și tind să îi facă pe oameni mai iritabili în acest proces.

Fă-ți timp pentru a-ți construi sănătatea și succesul pe termen lung, efectuând tehnici de reducere a stresului și exerciții de respirație profundă.

Acceptă cu grație acele lucruri asupra cărora nu ai control. Păstrează-ți energia pentru acele lucruri pentru care poți face ceva.

Acceptă-te pe tine însuți. Amintește-ți că ești om și vei face greșeli din care poți învăța pe parcurs.

Fii mai răbdător și mai tolerant cu ceilalți. Urmați regula de aur.

Alți factori nutriționali

Magneziu și potasiu

Magneziul și potasiul sunt absolut esențiale pentru buna funcționare a întregului sistem cardiovascular. Rolurile lor critice în prevenirea bolilor de inimă și a accidentelor vasculare cerebrale sunt acum acceptate pe scară largă. În plus, există un corp substanțial de cunoștințe care demonstrează că suplimentarea cu magneziu sau potasiu sau ambele sunt

eficiente în tratarea unei game largi de boli cardiovasculare, inclusiv angina pectorală, aritmii, insuficiență cardiacă congestivă și hipertensiune arterială. În multe dintre aceste aplicații, suplimentarea cu magneziu sau potasiu sau ambele au fost utilizate de mai bine de 50 de ani.

Deoarece rolul potasiului în sistemul cardiovascular este descris în detaliu în capitolul 174, aici se pune accentul pe magneziu. Majoritatea americanilor nu consumă suficient din acest mineral important. Aportul mediu de magneziu de către adulții sănătoși din Statele Unite variază între 143 și 266 mg/zi. Acest nivel este cu mult sub chiar și doza zilnică recomandată (DZR) de 350 mg pentru bărbați și 300 mg pentru femei. Alegerile alimentare sunt motivul principal. Deoarece magneziul se găsește din abundență în alimentele integrale, cei mai mulți nutriționiști și dieteticieni presupun că majoritatea americanilor primesc suficient magneziu în dieta lor. Dar majoritatea americanilor nu mănâncă alimente întregi, naturale. Ei consumă cantități mari de alimente procesate. Deoarece procesarea alimentelor rafinează o mare parte a magneziului, majoritatea americanilor nu primesc RDA pentru magneziu.

Cele mai bune surse alimentare de magneziu sunt tofu, leguminoasele, semințele, nucile, cerealele integrale și legumele cu frunze verzi. Peștele, carnea, laptele și fructele consumate cel mai frecvent au un conținut destul de scăzut de magneziu. Majoritatea americanilor consumă o dietă cu conținut scăzut de magneziu, deoarece dieta lor este bogată în alimente cu conținut scăzut de magneziu, cum ar fi alimentele procesate, carnea și produsele lactate.

S-a demonstrat că persoanele care mor din cauza atacurilor de cord au niveluri mai scăzute de magneziu în inimă decât persoanele de aceeași vârstă care mor din alte cauze.136 Nivelurile scăzute de magneziu contribuie la ateroscleroză și BCV prin multe mecanisme, inclusiv promovarea disfuncției endoteliale prin generarea unui mediu proinflamator, protrombotic, proaterogenic.137.

Terapia intravenoasă cu magneziu a apărut acum ca o măsură de tratament apreciată în MI acut.138-140 Obstacolul major în calea devenirii metodei preferate pentru salvarea vieții unei persoane poate fi un interes financiar. Magneziul este ieftin în comparație cu noile medicamente de înaltă tehnologie, cu prețuri ridicate, modificate genetic, promovate în prezent de companiile farmaceutice. Tratamentul IM acut este o afacere mare în Statele Unite. În fiecare an, peste 1,5 milioane de cetățeni americani se confruntă cu infarct miocardic acut. Deși multe alte părți ale lumii folosesc acum terapia cu magneziu pentru infarct miocardic acut datorită eficacității, costului scăzut, siguranței și ușurinței de administrare, acesta joacă a doua lăutărie după medicamentele de înaltă tehnologie din Statele Unite.

În ultimul deceniu, opt studii bine concepute care au implicat peste 4000 de pacienți au demonstrat că suplimentarea intravenoasă cu magneziu în prima oră de internare la spital pentru IM acut produce un efect favorabil în reducerea complicațiilor imediate și pe termen lung, precum și a ratelor de deces. Efectele benefice ale magneziului în IM acut se referă la capacitatea sa de a face următoarele:

Îmbunătățiți producția de energie în inimă

Dilatați arterele coronare, rezultând o livrare îmbunătățită a oxigenului către inimă

Reduce rezistența vasculară periferică, rezultând o cerere redusă asupra inimii

Inhibați agregarea și formarea cheagurilor de sânge ale trombocitelor

Reduceți dimensiunea infarctului (blocarea)

Îmbunătățește ritmul cardiac și aritmiile

Deficitul de vitamina D

Datele de la peste 8000 de indivizi înrolați în studiul NHANES 2001-2004 indică faptul că persoanele cu niveluri de vitamina D (25-OH) sub 30 ng/mL au avut mai multe șanse de a avea un risc crescut de BCV (OR 1,32), pentru CHD (OR 1,48) și atât pentru CHD, cât și pentru insuficiență cardiacă prospectiv (OR 14152). 3000 de bărbați și femei au descoperit că cei din cea mai mică cuartilă de 25-hidroxi vitamina D au un hazard ratio de 2,22 pentru mortalitatea cardiovasculară și 2,08 pentru mortalitatea de orice cauză.142

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE — PREVENIREA UNUI ATACUL DE CORDIC RECURRENT

Oamenii care au suferit un atac de cord sau un accident vascular cerebral și care trăiesc prin acesta sunt extrem de probabil să experimenteze altul. Prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare ulterioare este controlul factorilor majori de risc cardiac (de exemplu, hiperlipidemie, hipertensiune arterială, fumat, diabet, inactivitate fizică). Cea mai populară recomandare „secundară" pentru a reduce riscul unui atac de cord ulterior dat de majoritatea medicilor este aspirina în doză mică (de exemplu, 325 mg/zi sau o dată la două zile). Cu toate acestea, pot exista alternative eficiente, mai ales pentru cei care nu pot tolera terapia cu aspirina. Devine standard să se recomande doze de aspirină mai mici de 325 mg (de exemplu, 50 până la 150 mg/zi sau o dată la două zile). Până în prezent, aceste doze mai mici nu s-au dovedit a fi eficiente în reducerea mortalității prin BCV.

Aspirină

S-a demonstrat că aspirina scade riscul de evenimente cardiovasculare atât în studiile primare, cât și în cele secundare. Primul studiu de prevenire primară a fost Physicians' Health Study, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe 22.071 de bărbați aparent sănătoși. Studiul a fost încheiat devreme din cauza în principal unei reduceri statistice extreme de 44% a riscului unui prim IM, cu utilizarea a 325 mg de aspirină o dată la două zile. De la acest studiu, trei studii randomizate suplimentare care includ atât bărbați, cât și femei au arătat că aspirina este eficientă în prevenirea primară a IM: Studiul de prevenire a trombozei, Studiul de tratament optim al hipertensiunii și Proiectul de prevenire primară. Printre cei 55.580 de subiecți, utilizarea aspirinei a fost asociată cu o reducere semnificativă statistic cu 32% a riscului unui prim IM și o reducere semnificativă cu 15% a riscului tuturor celorlalte evenimente vasculare importante, dar nu a avut efecte

semnificative asupra accidentului vascular cerebral nefatal sau a morţii vasculare. Evaluarea datelor din Studiul de sănătate a medicilor a indicat că cei cu CRP cel mai mare au avut cea mai mare scădere a riscului, 55,7%, faţă de 13,9% la cei cu CRP cel mai scăzut. Pare rezonabil să se rezerve utilizarea aspirinei ca strategie de prevenire primară pentru persoanele cu valori ridicate ale CRP.143

În ceea ce priveşte prevenirea secundară a IM, au existat şapte studii prospective randomizate controlate cu placebo care au implicat aproape 15.000 de supravieţuitori ai atacului de cord care au examinat utilizarea aspirinei pentru a reduce incidenţa atacului de cord recurent şi a decesului. Aceste studii au folosit mai multe doze de aspirină, variind de la 325 la 1500 mg/zi şi au înrolat pacienţi la diferite intervale după infarct variind de la 4 săptămâni la 5 ani. Niciunul dintre studii nu a demonstrat o reducere semnificativă statistic a mortalităţii prin utilizarea aspirinei. Cu toate acestea, atunci când toate rezultatele acestor studii au fost reunite, s-a demonstrat că aspirina reduce rata mortalităţii din toate cauzele, precum şi decesele cardiovasculare. Rata mortalităţii pentru toate cauzele în grupul cu aspirină a fost de 5,8%, comparativ cu 8,3% în grupul placebo, indicând o reducere a mortalităţii cu 30% în cazul aspirinei.144,145.

Aspirina şi alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sunt asociate cu un risc semnificativ de ulcer peptic. Cu toate acestea, majoritatea studiilor care documentează frecvenţa relativă a ulcerelor peptice ca o consecinţă a AINS s-au concentrat pe utilizarea lor în tratamentul artritei şi al durerilor de cap. Riscul de sângerare gastrointestinală din cauza ulcerului peptic a fost evaluat pentru aspirină la doze zilnice de 300, 150 şi, respectiv, 75 mg. În esenţă, există un risc crescut de sângerare gastrointestinală din cauza ulcerului peptic la toate nivelurile de dozare. Cu toate acestea, doza de 75 mg/zi a fost asociată cu o reducere de 40% a ulcerelor comparativ cu 300 mg/zi şi 30% faţă de 150 mg/zi.146

Deoarece nu se ştie dacă 75 mg/zi de aspirină este de ajutor în prevenirea unui al doilea atac de cord, majoritatea medicilor recomandă cel puţin 300 mg. Pentru a preveni accidentul vascular cerebral, doza necesară pare să fie de 900 mg. Aceste recomandări de dozare poartă cu ele un risc semnificativ pentru dezvoltarea unui ulcer peptic, dar pot fi adecvate pentru pacienţii cu risc ridicat care nu doresc să adopte abordarea naturală.

Alternative alimentare la aspirina

Cea mai bună abordare pentru prevenirea atacurilor de cord ulterioare poate să nu fie aspirina în doză mică, în special la pacienţii sensibili la aspirina. Prima alternativă la aspirina care trebuie examinată este una prea des trecută cu vederea de mulţi medici - dieta. Mai multe studii au arătat că modificările dietetice nu numai că sunt mai eficiente în prevenirea atacului de cord recurent decât aspirina, dar pot şi inversa blocarea arterelor înfundate. Pe lângă studiile cu dieta mediteraneană, trei studii celebre merită o menţiune specială. Primul a fost Lifestyle Heart Trial realizat de Dean Ornish.147 În acest studiu, subiecţii cu boli de inimă au fost împărţiţi într-un grup de control şi un grup experimental. Grupul de control a primit îngrijiri medicale regulate, în timp ce grupului experimental i sa cerut să urmeze o dietă vegetariană cu conţinut scăzut de grăsimi timp de cel puţin 1 an.

Dieta a inclus fructe, legume, cereale, leguminoase și produse din soia. Subiecților li se permitea să consume câte calorii doreau. Nu au fost permise produse de origine animală, cu excepția albușurilor de ou și 1 cană de lapte degresat sau iaurt zilnic. Dieta conținea aproximativ 10% grăsimi; 15% până la 20% proteine; și 70% până la 75% carbohidrați - adică carbohidrați complecși predominant din cereale integrale, leguminoase și legume.

Grupului experimental i s-a cerut, de asemenea, să efectueze tehnici de reducere a stresului, cum ar fi exerciții de respirație, exerciții de întindere, meditație, imagini și alte tehnici de relaxare timp de o oră în fiecare zi și să facă exerciții pentru cel puțin 3 ore pe săptămână. La sfârșitul anului, subiecții din grupul experimental au prezentat o regresie generală semnificativă a aterosclerozei vaselor de sânge coronariene. În schimb, subiecții din grupul de control care erau tratați cu îngrijire medicală regulată și urmau dieta standard AHA au arătat de fapt progresia bolii lor. Ornish a declarat: „Această constatare sugerează că recomandările convenționale pentru pacienții cu CHD (cum ar fi o dietă cu 30% grăsimi) nu sunt suficiente pentru a produce regresia la mulți pacienți".

Alte două studii celebre care arată că dieta poate preveni infarctele ulterioare la pacienții care suferă un prim atac de cord evidențiază importanța acizilor grași omega-3 și arată din nou ineficacitatea recomandărilor dietetice ale AHA. După cum sa menționat anterior, numeroase studii populaționale au demonstrat că persoanele care consumă o dietă bogată în uleiuri omega-3 fie din pește, fie din surse vegetale au un risc semnificativ redus de a dezvolta boli de inimă. Două studii celebre de intervenție au susținut acest efect protector. În Studiul Dietary and Reinfarction Trial (DART), numai atunci când aportul de acizi grași omega-3 (din pește) a fost crescut, viitoarele atacuri de cord au fost reduse.148 Într-un alt studiu, Lyon Diet Heart Study, creșterea aportului de acizi grași omega-3 din surse vegetale (acid alfa-linolenic) oferă același grad de protecție ca și peștele.

Prevenirea unui accident vascular cerebral ulterior

Pentru a preveni un accident vascular cerebral ulterior și pentru a promova recuperarea după un accident vascular cerebral, extractul de Ginkgo biloba trebuie adăugat la programul descris mai devreme pentru a preveni un atac de cord ulterior. Extractul de frunze de G. biloba standardizat pentru a conține 24% flavonglicozide de ginkgo și 6% terpenoide a făcut obiectul a peste 300 de lucrări științifice publicate și a peste 40 de studii dublu-orb în tratamentul scăderii aportului de sânge a creierului (insuficiență cerebrală). S-a demonstrat, de asemenea, că extractul de G. biloba îmbunătățește recuperarea după accident vascular cerebral (a se vedea capitolul 93 pentru mai multe informații).

Alte considerații

Angiografie, chirurgie de bypass coronarian sau angioplastie

O provocare semnificativă pentru clinician este determinarea când un pacient ar trebui să fie îndrumat pentru angiografie, intervenție chirurgicală de bypass coronarian sau angioplastie. După cum se discută pe deplin în capitolul 145, acestea

procedurile sunt folosite mult mai frecvent decât este justificat de obiectul A

evaluarea activă a oportunității și eficacității acestora. Capitolul 145 B

oferă, de asemenea, sfaturi pentru îngrijirea pacientului atunci când angiografia, intervenția chirurgicală de bypass coronarian C sau angioplastia sunt inevitabile.

Terapia de chelare intravenoasă

De asemenea, clinicianului i se solicită recomandări cu privire la eficacitatea terapiei de chelare a acidului etilendiamină tetraacetic, mult mai puțin invazivă, intravenoasă. Această procedură utilă, dar controversată, este, de asemenea, discutată pe deplin în capitolul 145.

Crează lobul urechii

Prezența unei pliuri diagonale a lobului urechii a fost recunoscută ca un semn de BCV din 1973. Peste 30 de studii au fost raportate în literatura medicală. Lobul urechii este bogat vascularizat și se crede că o scădere a fluxului sanguin pe o perioadă lungă de timp duce la colapsul patului vascular. Aceasta duce la o cută în diagonală.150,151

Într-un studiu, angiografiile efectuate pe 205 pacienți consecutivi au arătat o acuratețe de 82% în prezicerea bolilor de inimă, cu o rată de fals pozitive de 12% și o rată de fals-negative de 18%. Într-un alt studiu pe 112 pacienți consecutivi, pliul lobului urechii a fost puternic corelat cu boala cardiacă demonstrabilă și mai puțin puternic cu MI anterior.151

Pliul se vede mai frecvent odata cu inaintarea in varsta, pana la varsta de 80 de ani, cand incidenta scade dramatic. Cu toate acestea, asocierea cu bolile de inima este independentă de vârstă. Deși prezența unei cute a lobului urechii nu dovedește o boală de inimă, o sugerează cu tărie, iar examinarea lobului urechii este o procedură ușoară de screening. Corelația nu este valabilă cu asiaticii, nativii americani sau copiii cu sindrom Beckwith.151

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Nu există nicio îndoială că, în majoritatea cazurilor, ateroscleroza este direct legată de dietă și stilul de viață. Tratamentul și prevenirea includ reducerea tuturor factorilor de risc cunoscuți. Pentru mulți pacienți, acest obiectiv necesită o schimbare majoră în dietă și stil de viață. Deoarece se știe că atât de mulți factori sunt implicați în ateroscleroză, orice plan de tratament trebuie individualizat pentru a asigura rezultate optime. Ceea ce urmează este o abordare generală care trebuie adaptată în funcție de tabloul clinic și de dorința pacientului de a-l adopta.

Recomandări dietetice

Urmați recomandările dietetice din capitolul 44 (o versiune modificată a dietei mediteraneene). Tabelul 148-9 oferă îndrumări suplimentare în selecțiile dietetice, iar Caseta 148-5 enumeră alimentele de evitat datorită conținutului lor de acizi grași trans. Mai exact, este important să faceți următoarele:

Mâncați mai puține grăsimi saturate și colesterol prin reducerea sau eliminarea cantităților de produse de origine animală din dietă.

Creșteți consumul de alimente vegetale bogate în fibre (fructe, legume, cereale, leguminoase și nuci și semințe crude).

Creșteți consumul de grăsimi mononesaturate și acizi grași omega-3.

Urmați o dietă cu glicemie scăzută.

Recomandări pentru stilul de viață

Atinge greutatea corporală ideală.

Faceți exerciții aerob în mod regulat.

Nu fumați.

TABELUL 148-9 Opțiuni alimentare pentru scăderea colesterolului

Suplimente

Formula multivitamine si minerale de mare potenta

Vitamina C: 250 până la 500 mg de trei ori pe zi

Vitamina E (amestec de tocoferoli): 100 până la 400 UI/zi

Extract din samburi de struguri sau coaja de pin: 100 mg/zi

Supliment cu ulei de pește: minim 1000 mg de EPA+DHA

Vitamina D: 1000 până la 4000 UI/zi

REFERINȚE

Viles-Gonzalez JF, Anand SX, Valdiviezo C, et al. Actualizare în boala aterotrombotică. Mt Sinai J Med. 2004;71:197-208.

Qiao Q, Tervahauta M, Nissinen A, et al. Mortalitatea din toate cauzele și din cauza bolilor coronariene legate de fumat și modificări ale fumatului în timpul unei urmăriri de 35 de ani a bărbaților finlandezi de vârstă mijlocie. Eur Heart J. 2000;21:1621-1626.

Imamura H, Tanaka K, Hirae C și colab. Relația fumatului cu tensiunea arterială și lipidele și lipoproteinele serice la bărbați. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1996;23:397-402.

Levenson J, Simon AC, Cambien FA. Fumatul de tigara si hipertensiunea arteriala. Factori asociați în mod independent cu hipervâscozitatea sângelui și rigiditatea arterială. Arterioscleroză. 1987;7:572-577.

Kritz H, Schmid P, Sinzinger H. Fumatul pasiv și riscul cardiovascular. Arch Intern Med. 1995;155:1942-1948.

Critchley JA, Capewell S. Reducerea riscului de mortalitate asociat cu renunțarea la fumat la pacienții cu boală coronariană: o revizuire sistematică. JAMA. 2003;290:86-97.

Legea M, Tang JL. O analiză a eficacității intervențiilor menite să ajute oamenii să renunțe la fumat. Arch Intern Med. 1995;155:1933-1941.

Wilson PW. Lipoproteine cu densitate mare, lipoproteine cu densitate scăzută și boala coronariană. Am J Cardiol. 1990;66:A7-A10.

Ip S, Lichtenstein AH, Chung M. Revizuire sistematică: asocierea subfracțiilor de lipoproteine cu densitate scăzută cu rezultatele cardiovasculare. Ann Intern Med. 2009 Apr 7;150(7):474-484.

Davidson MH. Măsurătorile apolipoproteinei: este indicată clinic utilizarea mai răspândită? Clin Cardiol. 2009 Sep;32(9): 482-486.

Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, et al. Nivelurile de lipoproteine (a) și riscul de boală coronariană la bărbați. Studiul clinicilor de cercetare a lipidelor coronariene primare de prevenire. JAMA. 1994;271:999-1003.

Kannel WB, Vasan RS. Trigliceridele ca factori de risc vascular: noi perspective epidemiologice. Curr Opin Cardiol. 2009 iulie;24(4):345-350.

Stalenhoef AF, de Graaf J. Asociația trigliceridelor serice de post și non-fasting cu boli cardiovasculare și rolul lipoproteinelor asemănătoare resturilor și LDL dense mic. Curr Opin Lipidol. 2008 august;19(4):355-361.

Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Inflamație de grad scăzut și boală coronariană: studiu prospectiv și meta-analiză actualizată. BMJ. 2000;321:199-204.

Ridker PM, Rifai N, Rose L și colab. Comparația dintre proteina C-reactivă și nivelul colesterolului lipoproteinelor cu densitate joasă în predicția primelor evenimente cardiovasculare. N Engl J Med. 2002;347:1557-1565.

Lee WY, Park JS, Noh SY, et al. Concentrațiile proteinei C-reactive sunt legate de rezistența la insulină și sindromul metabolic, așa cum este definit de raportul ATP III. Int J Cardiol. 2004;97: 101-106.

Khaw KT, Wareham N, Bingham S, și colab. Impactul combinat al comportamentelor de sănătate și al mortalității la bărbați și femei: studiul prospectiv al populației EPIC-Norfolk. PLoS Med. 2008 ian 8;5(1):e12.

De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al.

Dieta mediteraneană, factorii de risc tradiționali și rata complicațiilor cardiovasculare după infarctul miocardic: raportul final al studiului Lyon Diet Heart Study. Circulaţie. 1999;99:779-785.

Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al.

Efectul unei diete în stil mediteranean asupra disfuncției endoteliale și a markerilor inflamației vasculare în sindromul metabolic: un studiu randomizat. JAMA. 2004;292:1440-1446.

Martinez-Gonzalez MA, Sanchez-Villegas A. Rolul emergent al dietelor mediteraneene în epidemiologia cardiovasculară: grăsimi mononesaturate, ulei de măsline, vin roșu sau întreg modelul? Eur J Epidemiol. 2004;19:9-13.

Sieri S, Krogh V, Berrino F, et al. Încărcătura glicemică alimentară și indicele și riscul de boală coronariană într-o cohortă mare italiană: studiul EPIOR. Arch Intern Med. 2010 Apr 12;170(7):640-647.

Alarcon de la Lastra C, Barranco MD, Motilva V, et al. Dieta mediteraneană și sănătate: importanța biologică a uleiului de măsline. Curr Pharm Des. 2001;7:933-950.

Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al. Acizi grași polinesaturați N-3 în boala coronariană: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Am J Med. 2002;112:298-304.

Harris WS, Von Schacky C. Indexul Omega-3: un nou factor de risc pentru decesul din cauza bolii coronariene? Prev Med. 2004;39:212-220.

Harris WS. Indicele omega-3 ca factor de risc pentru boala coronariană. Am J Clin Nutr. 2008 iunie;87(6):S1997-S2002.

Hu FB, Bronner L, Willett WC și colab. Aportul de pește și acizi grași omega-3 și riscul de boală coronariană la femei. JAMA. 2002;287:1815-1821.

Albert CM, Campos H, Stampfer MJ,

et al. Nivelurile sanguine ale acizilor grași n-3 cu lanț lung și riscul de moarte subită. N Engl J Med. 2002;346:1113-1118.

Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, et al. Efectele doză-răspuns ale acizilor grași omega-3 asupra trigliceridelor, inflamației și funcției endoteliale la persoanele sănătoase cu hipertrigliceridemie moderată. Am J Clin Nutr. 2011 februarie;93(2):243-252.

Sandker GW, Kromhout D, Aravanis C. Acizi grași esteri ai colesterolului seric și relația lor cu lipidele serice la bărbații în vârstă din Creta și Țările de Jos. Eur J Clin Nutr. 1993;47:201-208.

Kagawa Y, Nishizawa M, Suzuki M, et al. Acizii eicosapolienoici ai lipidelor serice ale insulelor japoneze cu incidență scăzută a bolilor cardiovasculare. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1982;28:441-453.

Hu FB, Stampfer MJ. Consumul de nuci și riscul de boală coronariană: o revizuire a dovezilor epidemiologice. Curr Atheroscler Rep. 1999;1:204-209.

Ros E, Nunez I, Perez-Heras A, et al. O dietă cu nuci îmbunătățește funcția endotelială la subiecții hipercolesterolemici: un studiu randomizat încrucișat. Circulaţie. 2004;109:1609-1614.

Ford ES, Liu S, Mannino DM, et al. Concentrația proteinei C reactive și concentrațiile de vitamine din sânge, carotenoide și seleniu în rândul adulților din Statele Unite. Eur J Clin Nutr. 2003;57:1157-1163.

Weisburger JH. Licopen și produse din tomate în promovarea sănătății. Exp Biol Med. 2002;227:924-927.

Williams MJ, Sutherland WH, Whelan AP și colab. Efectul acut al consumului de vinuri roșii și albe asupra nivelurilor circulante ale moleculelor sensibile la inflamație la bărbații cu boală coronariană. Metabolism. 2004;53:318-323.

Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Consum moderat de alcool și risc scăzut de boală coronariană: meta-analiză a efectelor asupra lipidelor și a factorilor hemostatici. BMJ. 1999;319:1523-1528.

Skaltsounis AL, Kremastinos DT. Compușii polifenolici din strugurii roșii îmbunătățesc acut funcția endotelială la pacienții cu boală coronariană. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2005;12(6): 596-600.

Oak MH, El Bedoui J, Schini-Kerth VB. Proprietăți antiangiogene ale polifenolilor naturali din vinul roșu și ceaiul verde. J Nutr Biochem. 2005;16(1):1-8.

Sumner MD, Elliott-Eller M, Weidner G, et al. Efectele consumului de suc de rodie asupra perfuziei miocardice la pacienții cu boală coronariană. Am J Cardiol. 2005;96(6):810-814.

Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, et al. Consumul de suc de rodie pt

3 ani de către pacienții cu stenoză de arteră carotidă reduce grosimea intima-media carotidă comună, tensiunea arterială și oxidarea LDL. Clin Nutr. 2004;23(3):423-433.

Esmaillzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, et al. Sucul concentrat de rodie imbunatateste profilurile lipidice la pacientii diabetici cu hiperlipidemie. J Med Food. 2004;7(3):305-308.

Pedersen TR. Pro și contra: scăderea colesterolului din lipoproteinele cu densitate scăzută este și va fi cheia viitorului managementului lipidelor. Am J Cardiol. 2001;87:B8-B12.

Ong HT. Studiile cu statine: de la țintirea hipercolesterolemiei până la țintirea pacientului cu risc ridicat. QJM. 2005 august;98(8):599-614.

Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A și colab. Efectele unui portofoliu alimentar de alimente care scad colesterolul față de lovastatina asupra lipidelor serice și proteinei C reactive. JAMA. 2003;290:502-510.

Jenkins DJ, Kendall CW, Faulkner DA și colab. Efectele pe termen lung ale unui portofoliu alimentar pe bază de plante de alimente care scad colesterolul asupra tensiunii arteriale. Eur J Clin Nutr. 2008 iunie;62(6):781-788.

Gigleux I, Jenkins DJ, Kendall CW și colab. Comparația dintre o dietă de portofoliu alimentară de alimente care scad colesterolul și o statină pe fenotipul dimensiunii particulelor LDL la participanții cu hipercolesterolemie. Br J Nutr. 2007 Dec;98(6):1229-1236.

Reynolds K, Chin A, Lees KA, et al. O meta-analiză a efectului suplimentării cu proteine din soia asupra lipidelor serice. Am J Cardiol. 2006;98(5):633-640.

47a. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analiză a efectelor aportului de proteine din soia asupra lipidelor serice. N Engl J Med. 1995 august 3;333(5):276-82.

Langsjoen PH, Langsjoen AM. Utilizarea clinică a inhibitorilor de HMG CoA-reductază și epuizarea asociată a coenzimei Q10: o revizuire a publicațiilor animale și umane. Biofactori. 2003;18:101-111.

Rundek T, Naini A, Sacco R, et al. Atorvastatina scade nivelul coenzimei Q10 din sangele pacientilor cu risc de boli cardiovasculare si accident vascular cerebral. Arch Neurol. 2004;61:889-892.

Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Efectul terapiei cu statine asupra nivelurilor proteinei C reactive: evaluarea inflamației cu pravastatina/CRP (PRINCE): un studiu randomizat și un studiu de cohortă. JAMA. 2001;286:64-70.

Glore SR, Van Treeck D, Knehans AW, et al. Fibre solubile și lipide serice: o revizuire a literaturii. J Am Dieta Asoc. 1994;94:425-436.

Vuksan V, Jenkins DJ, Spadafora P, et al. Konjac-mannan (glucomanan) îmbunătățește glicemia și alți factori de risc asociați pentru boala coronariană în diabetul de tip 2: un studiu metabolic controlat randomizat. Îngrijirea diabetului. 1999;22:913-919.

Vuksan V, Sievenpiper JL, Owen R, et al. Efectele benefice ale fibrelor alimentare vâscoase din Konjac-mannan la subiecții cu sindrom de rezistență la insulină: rezultatele unui studiu metabolic controlat. Îngrijirea diabetului. 2000;23:9-14.

Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR și colab. Produse din ovăz și scăderea lipidelor: o meta-analiză. JAMA. 1992;267: 3317-3325.

Ajani UA, Ford ES, Mokdad AH. Fibre alimentare și proteină C-reactivă: constatări din datele sondajului național de sănătate și nutriție. J Nutr. 2004;134:1181-1185.

Canner PL, Berge KG, Wenger NK. Mortalitatea la cincisprezece ani la pacienții din Proiectul de medicamente coronariene: beneficiu pe termen lung cu niacină. J Am Coll Cardiol. 1986;8: 1245-1255.

DiPalma JR, Thayer WS. Utilizarea niacinei ca medicament. Annu Rev Nutr. 1991;11: 169-187.

Illingworth DR, Stein EA, Mitchel YB, et al. Efecte comparative ale lovastatinei și niacinei în hipercolesterolemia primară. Arch Intern Med. 1994;14: 1586-1595.

Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Scăderea pronunțată a nivelurilor serice ale lipoproteinei Lp(a) la subiecții hiperlipidemici tratați cu acid nicotinic.

J Intern Med. 1989;226:271-276.

Pan J, Lin M, Kesala RL, et al. Tratamentul cu niacină al profilului lipidic aterogen și Lp(a) în diabet. Diabet Obes Metab. 2002;4:255-261.

Vega GL, Grundy SM. Răspunsurile lipoproteinelor la tratamentul cu lovastatin, gemfibrozil și acid nicotinic la pacienții normolipidemici cu hipoalfalipoproteinemie. Arch Intern Med. 1994;154:73-82.

Van JT, Pan J, Wasty T, et al. Comparația dintre monoterapiile cu niacină și atorvastatină cu eliberare prelungită și tratamentul combinat al profilului lipidic aterogen în diabetul zaharat. Am J Cardiol. 2002;89:1306-1308.

Rindone JP, Achacoso S. Efectul niacinei cu doze mici asupra controlului glicemiei la pacienții cu diabet zaharat non-dependent de insulină și hiperlipidemie. Am J Ther. 1996;3:637-639.

Grundy SM, Vega GL, McGovern ME,

et al. Eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea niacinei administrate o dată pe zi pentru tratamentul dislipidemiei asociate cu diabetul de tip 2: rezultate ale evaluării controlului diabetului și evaluării eficacității studiului Niaspan. Arch Intern Med. 2002;162:1568-1576.

Kane MP, Hamilton RA, Addesse E,

et al. Colesterolul și efectele glicemice ale Niaspan la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Farmacoterapia. 2001;21: 1473-1478.

Kuvin JT, Dave DM, Sliney KA, et al. Efectele niacinei cu eliberare prelungită asupra dimensiunii particulelor de lipoproteine, distribuției și markerilor inflamatori la pacienții cu boală coronariană. Am J Cardiol. 2006;98(6):743-745.

Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacina la pacienții cu niveluri scăzute de colesterol HDL care primesc terapie intensivă cu statine. N Engl J Med. 2011 Dec 15;365(24):2255-2267.

McKenney JM, Proctor JD, Harris S, et al. O comparație a eficacității și efectelor toxice ale niacinei cu eliberare susținută și imediată la pacienții hipercolesterolemici. JAMA. 1994;271:672-677.

Goldberg AC. O meta-analiză a studiilor controlate randomizate privind efectele niacinei cu eliberare prelungită la femei. Am J Cardiol. 2004;94: 121-124.

Guyton JR. Niacină cu eliberare prelungită pentru modificarea profilului lipoproteinelor. Expert Opin Pharmacother. 2004;5:1385-1398.

Rubenfire M. Impactul subspecialității medicale asupra conformității pacientului cu grupul de studiu de tratament. Siguranța și conformitatea cu niacină cu eliberare prelungită/lovastatina o dată pe zi ca terapie inițială în studiul Impactul subspecialității medicale asupra conformității pacientului la tratament (IMPACT). Am J Cardiol. 2004;94:306-311.

Vogt A, Kassner U, Hostalek U, et al. Evaluarea siguranței și tolerabilității acidului nicotinic cu eliberare prelungită într-un cadru obișnuit de îngrijire: studiul NAUTILUS. Curr Med Res Opin. 2006;22(2): 417-425.

Welsh AL, Ede M. Hexanicotinat de inozitol pentru terapia îmbunătățită cu acid nicotinic. Int Rec Med. 1961;174:9-15.

El-Enein AMA, Hafez YS, Salem H, et al. Rolul acidului nicotinic și al hexaniacinatului de inozitol ca agenți anticoolesterolemici și antilipemici. Nutr Rep Intl. 1983;28:899-911.

Ostlund Jr RE. Metabolismul fitosterolilor și colesterolului. Curr Opin Lipidol. 2004;15:37-41.

Clifton PM, Noakes M, Ross D și colab. Aportul alimentar ridicat de esteri de fitosterol scade carotenoizii și crește nivelul plasmatic de steroli vegetali, fără o scădere suplimentară a colesterolului. J Lipid Res. 2004;45:1493-1499.

Miettinen TA, Gylling H. Esteri de stanol și steroli vegetali în prevenirea bolilor cardiovasculare. Ann Med. 2004;36: 126-134.

Kozlowska-Wojciechowska M, Jastrzebska M, Naruszewicz M, et al. Impactul margarinei îmbogățite cu steroli vegetali asupra lipidelor din sânge, funcției trombocitelor și nivelului de fibrinogen la bărbați tineri. Metabolism. 2003;52:1373-1378.

Yoshida Y, Niki E. Efectele antioxidante ale fitosterolului și ale componentelor sale. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2003;49:277-280.

de Jong A, Plat J, Mensink RP. Efectele metabolice ale sterolilor și stanolilor vegetali. J Nutr Biochem. 2003;14:362-369.

Arsenio L, Bodria P, Magnati G, et al. Eficacitatea tratamentului pe termen lung cu pantetină la pacienții cu dislipidemii. Clin Ther. 1986;8:537-545.

Gaddi A, Descovich GC, Noseda P, et al. Evaluarea controlată a pantetinei, un compus hipolipidemic natural, la pacienții cu diferite forme de hiperlipoproteinemie. Ateroscleroza. 1984;50:73-83.

Coronel F, Tomero F, Torrente J, et al. Tratamentul hiperlipemiei la pacienții diabetici aflați în dializă cu o substanță fiziologică. Sunt J Nephrol. 1991;11:32-36.

Donati C, Bertieri RS, Barbi G. Pantethine, diabet mellitus and atherosclerosis: clinical study of 1045 patients. Clin Ter. 1989;128:411-422.

Hiramatsu K, Nozaki H, Arimori S. Influența pantetinei asupra volumului trombocitelor, microvâscozității, compoziției lipidelor și funcțiilor în diabetul zaharat cu hiperlipidemie. Tokai J Exp Clin Med. 1981;6:49-57.

Lawson LD, Wang ZJ, Papdimitrou D. Eliberarea de alicină în condiții gastrointestinale simulate din tabletele de pudră de usturoi utilizate în studiile clinice asupra colesterolului seric. Planta Med.

2001;67:13-18.

Lawson LD, Wang ZJ. Calitatea tabletelor: o problemă majoră în studiile clinice cu suplimente de usturoi. Forsch Kmplmentaer- rmed. 2000;7:45.

Banerjee SK, Maulik SK. Efectul usturoiului asupra tulburărilor cardiovasculare: o revizuire. Nutr J. 2002;1:4.

Alder R, Lookinland S, Berry JA, et al. O revizuire sistematică a eficacității usturoiului ca agent anti-hiperlipidemic. J Am Acad Nurse Pract. 2003;15: 120-129.

Stevinson C, Pittler MH, Erst E. Usturoi pentru tratarea hipercolesterolemiei: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. Ann Intern Med. 2000;133:420-429.

Kung AW, Pang RW, Janus ED. Lipoproteina (a) serice crescută în hipotiroidismul subclinic. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;43:445-449.

Clarke R, Armitage J. Vitamine antioxidante și riscul bolilor cardiovasculare: revizuirea studiilor randomizate la scară largă. Medicamente cardiovasc Ther. 2002;16:411-415.

Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK și colab. Utilizarea vitaminelor antioxidante pentru prevenirea bolilor cardiovasculare: meta-analiză a studiilor randomizate. Lancet. 2003;361:2017-2023.

Salonen RM, Nyyssonen K, Kaikkonen J, et al. Efectul de șase ani al suplimentării combinate cu vitamine C și E asupra progresiei aterosclerotice: Studiul privind Suplimentarea cu Antioxidanți în Prevenirea Aterosclerozei (ASAP). Circulaţie. 2003;107:947-953.

Lowe GM, Bilton RF, Davies IG. Compoziția carotenoidelor și potențialul antioxidant în subfracții ale lipoproteinei umane de joasă densitate. Ann Clin Biochim. 1999;36:323-332.

Church TS, Earnest CP, Wood KA, et al. Reducerea nivelului proteinei C-reactive prin utilizarea unei multivitamine. Am J Med. 2003;115:702-707.

Princen HM, Van Duyvenvoorde W, Buytenhek R, et al. Suplimentarea cu doze mici de vitamina E protejează LDL de peroxidarea lipidelor la bărbați și femei. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1995;15:325-333.

Gey KF, Puska P, Jordan P. Corelația inversă între vitamina E plasmatică și mortalitatea prin boala cardiacă ischemică în epidemiologia interculturală. Am J Clin Nutr. 1991;53:S326-S334.

Bellizzi MC, Franklin MF, Duthie GG. Vitamina E și bolile coronariene: paradoxul european. Eur J Clin Nutr. 1994;48:822-831.

Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE. Consumul de vitamina E și riscul bolilor coronariene la femei. N Engl J Med. 1993;328:1444-1449.

Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A. Consumul de vitamina E și riscul de boală coronariană la bărbați. N Engl J Med. 1993;328:1450-1456.

Kaikkonen J, Nyyssonen K, Tomasi A,

et al. Eficacitatea antioxidantă a suplimentării paralele și combinate cu coenzima Q10 și d-alfa-tocoferol la subiecții ușor hipercolesterolemici: un studiu clinic randomizat controlat cu placebo. Radic liber Res. 2000;33:329-340.

Wang XL, Rainwater DL, Mahaney MC, et al. Suplimentarea cu vitamina E și coenzima Q10 reduce markerii circulanți ai inflamației la babuini. Am J Clin Nutr. 2004;80:649-655.

Thomas SR, Leichtweis SB, Pettersson K, et al. Suplimentarea dietetică cu vitamina E și coenzima Q(10) inhibă ateroscleroza la șoarecii knockout ale genei apolipoproteinei E. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2001;21:585-593.

Yegin A, Yegin H, Aliciguzel Y, et al. Activitatea eritrocitară seleniu-glutation peroxidază este mai scăzută la pacienții cu ateroscleroză coronariană. Jpn Heart J. 1997;38:793-798.

Bor MV, Cevik C, Uslu I, et al. Nivelurile de seleniu și activitățile glutation peroxidazei la pacienții cu infarct miocardic acut. Acta Cardiol. 1999;54:271-276.

Frei B, Anglia L, Ames BN. Ascorbatul este un antioxidant remarcabil în plasma sanguină umană. Proc Natl Acad Sci. 1989;86:6377-6381.

Harats D, Ben-Naim M, Dabach Y. Efectul suplimentării cu vitamine C și E asupra susceptibilității lipoproteinelor plasmatice la peroxidare indusă de fumatul acut. Ateroscleroza. 1990;85:47-54.

Salonen RM, Nyyssonen K, Kaikkonen J, et al. Efectul de șase ani al suplimentelor combinate cu vitamine C și E asupra progresiei aterosclerotice. Studiul de prevenire a aterosclerozei cu suplimente antioxidante (ASAP). Circulaţie. 2003;107:947-953.

Simon JA. Vitamina C și bolile cardiovasculare: o revizuire. J Am Coll Nutr. 1992;11:107-125.

Howard PA, Meyers DG. Efectul vitaminei C asupra lipidelor plasmatice. Ann Pharmacother. 1995;29:1129-1136.

Jacques PF, Sulsky SI, Perrone GA. Acid ascorbic și lipide plasmatice. Epidemiologie. 1994;5:19-26.

Hallfrisch J, Singh VN, Muller DC. Vitamina C plasmatică ridicată asociată cu colesterolul HDL- și HDL2 ridicat. Am J Clin Nutr. 1994;60:100-105.

Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, et al. Vitamina C ca antioxidant: evaluarea rolului său în prevenirea bolilor. J Am Coll Nutr. 2003;22:18-35.

Tousoulis D, Antoniades C, Tountas C, et al. Vitamina C afectează sistemul de tromboză/fibrinoliză și hiperemia reactivă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală coronariană. Îngrijirea diabetului. 2003;26:2749-2753.

Shi J, Yu J, Pohorly JE, et al. Polifenolici din semințele de struguri: biochimie și funcționalitate. J Med Food. 2003;6: 291-299.

Freese R, Mutanen M. Acidul alfa-linolenic și acizii grași marini cu lanț lung n-3 diferă doar puțin în efectele lor asupra factorilor hemostatici la subiecții sănătoși. Am J Clin Nutr. 1997;66: 591-598.

Smith RD, Kelly CN, Fielding BA, et al. Dietele pe termen lung cu acizi grași mononesaturați reduc agregarea trombocitelor la subiecții tineri sănătoși. Br J Nutr. 2003;90:597-606.

Lam SC, Harfenist EJ, Packham MA, et al. Investigarea posibilelor mecanisme de inhibare a reacțiilor plachetare cu piridoxal 50-fosfat. Tromb Res. 1980;20:633-645.

Sermet A, Aybak M, Ulak G. Efectul suplimentării orale de clorhidrat de piridoxină asupra sensibilității plachetare in vitro la diferiți agoniști. Arzneimittelforschung. 1995;45:19-21.

Friso S, Girelli D, Martinelli N, et al. Concentrații plasmatice scăzute de vitamina B-6 și modularea riscului de boală coronariană. Am J Clin Nutr. 2004;79:992-998.

Kiesewetter H, Jung F, Pindur G. Efectul usturoiului asupra agregării trombocitelor, microcirculației și alți factori de risc. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1991;29:151-155.

Ernst E. Fibrinogen: un factor de risc important pentru bolile aterotrombotice. Ann Med. 1994;26:15-22.

Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. Aderarea la dieta mediteraneană atenuează inflamația și procesul de coagulare la adulții sănătoși: studiul ATTICA. J Am Coll Cardiol. 2004;44:152-158.

Hsia CH, Shen MC, Lin JS și colab. Nattokinaza scade nivelul plasmatic de fibrinogen, factor VII și factor VIII la subiecții umani. Nutr Res. 2009 Mar;29(3):190-196.

Boushey C, Beresford S, Omenn G, et al. O evaluare cantitativă a homocisteinei plasmatice ca factor de risc pentru boala vasculară: beneficii probabile ale creșterii aportului de acid folic. JAMA. 1995;274: 1049-1057.

Gauthier GM, Keevil JG, McBride PE. Asocierea homocisteinei cu boala coronariană. Clin Cardiol. 2003;26:563-568.

Bozkurt E, Keles S, Acikel M, et al. Nivelul de homocisteină în plasmă și extinderea angiografică a bolii coronariene. Angiologie. 2004;55:265-270.

Humphrey LL, Fu R, Rogers K și colab. Nivelul homocisteinei și incidența CHD: o revizuire sistematică și meta-analiză. Mayo Clin Proc. 2008 nov;83(11): 1203-1212.

Ubbink JB, Vermaak WJ, wan der Merwe A, et al. Vitamina B-12, vitamina B-6 și starea nutrițională a folaților la bărbații cu hiperhomocisteinemie. Am J Clin Nutr. 1993;57:47-53.

Anderson JL, Jensen KR, Carlquist JF și colab. Efectul fortificării alimentelor cu acid folic asupra mortalității asociate cu homocisteină. Am J Med. 2004;116:158-164.

Matthews KA, Haynes SG. Tipul de comportament de tip A și riscul de boală coronariană. Am J Epidemiol. 1986;123: 923-960.

Muller MM, Rau H, Brody S. Relația dintre stilul obișnuit de coping a furiei și concentrațiile serice de lipide și lipoproteine. Biol Psychol. 1995;41:69-81.

Strike PC, Steptoe A. Factori psihosociali în dezvoltarea bolii coronariene. Prog Cardiovasc Dis. 2004;46:337-347.

Suarez EC. Proteina C reactivă este asociată cu factorii de risc psihologic ai bolilor cardiovasculare la adulții aparent sănătoși. Psychosom Med. 2004;66:684-691.

Maier JA. Nivel scăzut de magneziu și ateroscleroză: o legătură bazată pe dovezi. Mol Aspecte Med. 2003;24:137-146.

Maier JA, Malpuech-Brugere C, Zimowska W, et al. Nivelul scăzut de magneziu promovează disfuncția celulelor endoteliale: implicații pentru ateroscleroză, inflamație și tromboză. Biochim Biophys Acta. 2004;1689:13-21.

Hampton EM, Whang DD, Whang R. A

Terapia intravenoasă cu magneziu în infarctul miocardic acut B. Ann Pharmaco-

acolo. 1994;28:212-219. C

Teo KK, Yusuf S. Rolul magneziului în reducerea mortalității în infarctul miocardic acut: o revizuire a dovezilor. Droguri. 1993;46:347-359.

Schecter M, Kaplinsky E, Rabinowitz B. Rațiunea suplimentării cu magneziu în infarctul miocardic acut: o revizuire a literaturii. Arch Intern Med. 1992;152:2189-2196.

Kim DH, Sabour S, Sagar UN și colab. Prevalența hipovitaminozei D în bolile cardiovasculare (din ancheta națională de examinare a sănătății și nutriției 2001 până în 2004). Am J Cardiol. 2008 Dec 1;102(11): 1540-1544.

Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, și colab. Asocierea independentă a nivelurilor serice scăzute de 25-hidroxivitamina d și 1,25-dihidroxivitamina d cu mortalitatea de orice cauză și cardiovasculară. Arch Intern Med. 23 iunie 2008;168(12): 1340-1349.

Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM și colab. O actualizare despre aspirina în prevenirea primară a bolilor cardiovasculare. Arch Intern Med. 2003;163:2006- 2010.

Weisman SM, Graham DY. Evaluarea beneficiilor și riscurilor aspirinei în doză mică în prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare și cerebrovasculare. Arch Intern Med. 2002;162:2197-2202.

Willard JE, Lange RA, Hillis LD. Utilizarea aspirinei în boala cardiacă ischemică.

N Engl J Med. 1992;327:175-181.

Weil J, Colin-Jones D, Langman M. Aspirina profilactică și riscul de sângerare a ulcerului peptic. BMJ. 1995;310: 827-830.

Ornish D. Poate schimba stilul de viață inversează boala coronariană. Lancet. 1990;336:129-133.

Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Efectele modificărilor aportului de grăsimi, pește și fibre asupra morții și a reinfarctului miocardic: studiu de dietă și reinfarct (DART). Lancet. 1989;2:757-761.

de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Dieta mediteraneană bogată în acid alfa-linolenic în prevenirea secundară a bolii coronariene. Lancet. 1994;343:1454-1459.

Elliot WJ. Pliul lobului urechii și boala arterelor coronare. Am J Med. 1983;75: 1024-1032.

Elliott WJ, Powell LH. Pliuri diagonale ale lobului urechii și prognostic la pacienții cu suspiciune de boală coronariană. Am J Med. 1996;100:205-211.

Dermatita atopica (eczema)

Michael T. Murray, ND și Michael Traub, ND, DHANP, FAB

p REZUMAT DIAGNOSTIC

Piele cronică, pruriginoasă, inflamatorie

Piele uscată, hiperkeratozică

Leziunile includ excoriații, papule, eczeme (pete de eritem, exsudație și descuamare cu vezicule mici formate în epidermă) și lichenificare (plăci hiperpigmentate de piele îngroșată cu brazde accentuate)

Zgârierea și frecarea duc la lichenificare, cel mai frecvent în flexurile antecubitale și poplitee

Istoric personal sau familial de atopie

p CONSIDERAȚII GENERALE

Dermatita atopică (eczema) este o afecțiune frecventă cu o prevalență de 2,4% până la 7% din populație. Etiopatogenia actuală a dermatitei atopice (DA) implică interacțiunea dintre următoarele:

Disfuncția barierei cutanate și mutații ale genelor care codifică proteinele pielii (filagrina)

Dereglarea sistemului imunitar și rolul limfopoietinei stromale timice în inflamația alergică

Factorii de mediu

Disfuncția filagrinei și a barierei epidermice

O bază genetică pentru AD a fost recunoscută de mult timp. Istoricul familial de boală atopică este un factor de risc major. Înainte de caracterizarea genomului uman, studiile de heritabilitate combinate cu studiile de legătură bazate pe familie au susținut înțelegerea AD ca o trăsătură complexă, prin aceea că interacțiunile dintre gene și factorii de mediu și

interacțiunea dintre mai multe gene au contribuit la manifestarea bolii. Peste 100 de rapoarte publicate privind studiile de asociere genetică până la jumătatea anului 2009 au implicat 81 de gene, în 46 dintre care cel puțin o asociere pozitivă cu AD a fost demonstrată. Dintre acestea, gena care codifică filagrina (FLG) a fost replicată cel mai constant. Cele mai multe studii de gene candidate până în prezent s-au concentrat pe genele de răspuns imun adaptativ și înnăscut, dar există un interes din ce în ce mai mare pentru genele care guvernează disfuncția barierei cutanate.1

Filagrina este o proteină care facilitează agregarea filamentelor de keratină; este altfel cunoscut sub numele de proteină de agregare a filamentului. Leagă citocheratina în tonofilamente și, atunci când este proteolizată, formează molecule higroscopice mici, inclusiv aminoacizi, care cuprind factorul natural de hidratare (NMF). NMF este responsabil pentru hidratarea stratului cornos. Asociații robuste ale mutațiilor filagrinei au fost replicate în mai multe populații, în special la cele cu ascendență nord-europeană, iar acum este acceptat că 15% din cazurile de AD sunt atribuibile unor astfel de mutații.2 Dacă un individ se naște cu o mutație a filagrinei, riscul de AD este de 40%.

Dar sunt necesari factori de stres suplimentari dobanditi pentru bariera pielii pentru a initia inflamatia. Accesul susținut la haptene printr-o barieră defectuoasă stimulează o schimbare Th1-la-Th2 a imunofenotipului, care, la rândul său, afectează și mai mult bariera. Colonizarea secundară cu Staphylococcus aureus nu numai că amplifică inflamația, ci și subliniază și mai mult bariera în AD. Aceste observații sugerează un nou „din exterior în interior, înapoi

spre exterior” paradigmă pentru patogeneza AD. Acest nou concept dă un impuls pentru dezvoltarea de noi categorii de terapie „repararea barierei”.3

Dereglarea imunității, limfopoietina stromală timică și inflamația alergică

IgE este crescută la până la 80% dintre pacienții cu AD. Este clar că activarea celulelor T-helper de tip 2 (Th2) ca răspuns la antigene joacă un rol major în AD. Limfopoietina stromală timică (TSLP) este o citokină asemănătoare IL-7 secretată de pielea cu barieră defectuoasă și se găsește la niveluri ridicate în biopsiile de piele de la pacienții cu leziuni cu AD.4 TSLP declanșează profund angajamentul Th2 și este crescut atunci când sunt stimulaţi de ftalaţi. agenţi de control al vâscozităţii, agenţi de gelifiere, formatori de peliculă, stabilizatori, dispersanţi, lubrifianţi, lianţi, agenţi de emulsionare şi agenţi de suspendare. Aplicațiile finale includ adezivi și cleiuri, utilizări agricole, materiale de construcție, produse de îngrijire personală, dispozitive medicale, detergenţi şi agenţi tensioactivi, ambalaje, jucării pentru copii, argilă de modelat, ceară, vopsele, cerneluri și acoperiri de imprimare, produse farmaceutice, produse alimentare și textile. Ftalații sunt, de asemenea, folosiți frecvent în nalucile de pescuit din plastic moale, călăfătul, pigmenții de vopsea și jucăriile sexuale din „cauciuc jeleu”. Ftalaţii sunt utilizaţi într-o varietate de aplicaţii casnice, cum ar fi perdele de duș, tapițerie din vinil, adezivi, gresie, recipiente și ambalaje pentru alimente și materiale de curățare. Prin urmare, expunerea pervazivă la ftalaţi poate juca un rol în

patogeneza AD. TSLP sensibilizează plămânii la alergeni și poate ajuta la explicarea evoluției frecvent observate a AD la astm, cunoscută sub numele de „marșul atopic”.

Helicobacter pylori gastric stimulează direct celulele epidermice să secrete TSLP, iar anticorpul H. pylori este pozitiv la până la 70% dintre pacienții cu AD.6 Un studiu a arătat că tratamentul infecției, demonstrat printr-o reducere a testului respirator cu C-uree și anti-H. pylori, a dus la o îmbunătățire parțială la pacienții cu AD.7

Factori de mediu: dermatită atopică și alergie

Sensibilizarea la alimente declanșează simptome izolate ale pielii la aproximativ 30% dintre copii. Aceste simptome includ reacții imediate în câteva minute după ingerarea alimentelor fără exacerbarea AD și exacerbări precoce și târzie ale AD. Este important să se identifice sensibilizările relevante din punct de vedere clinic la alimente folosind teste de înțepătură cutanată, teste de sânge specifice IgE și IgG4 și provocări alimentare pentru a iniția intervenții dietetice adecvate și pentru a evita restricțiile alimentare inutile. O barieră cutanată defectuoasă și o permeabilitate intestinală crescută par să faciliteze sensibilizarea alergenilor. Îngrijirea adecvată a pielii pentru a menține funcția de barieră a pielii și evitarea alimentară a alimentelor foarte alergene în timpul copilăriei poate ajuta la prevenirea sensibilizării la alergeni, reducând astfel severitatea AD și alergiile alimentare.8

Predictorii de severitate

Un studiu longitudinal asupra copiilor a examinat o serie de factori de risc care pot prezice severitatea AD la copii.9 Acest studiu a chestionat 137 de copii și i-a urmărit prin patru vizite pe o perioadă de ani HA. Au fost înregistrați parametri precum vârsta la debut, clasa socială, grupul etnic, atopia copilului, antecedentele familiale de atopie și alți factori potențiali de risc. Acest studiu a evidențiat următoarele: (1) Copiii cu AD a căror eczemă a început în primul an de viață aveau mai multe șanse de a avea boală severă decât cei a căror eczemă a început mai târziu; (2) un istoric de atopie (astm, febra fânului sau ambele) a fost asociat cu AD severă; și (3) copiii cu eczemă care locuiau într-o zonă urbană prezentau un risc crescut de boală severă în comparație cu omologii lor care locuiau într-un mediu rural. Acest risc de mediu urban era independent de etnie.

În acest studiu, alți factori precum alăptarea, dimensiunea familiei, sexul, greutatea la naștere, vârsta gestațională, vârsta copilului și orice atopie (febra fânului, astm sau eczemă) la părinți și frați nu au o asociere semnificativă cu severitatea bolii. Lipsa unui efect protector al alăptării nu este în concordanță cu alte studii (vezi mai târziu). Deși autorii acestui studiu au menționat posibilitatea apariției alergenilor de mediu, nu a existat nicio mențiune despre istoricul dietei sau asociațiile alimentare în ceea ce privește severitatea. Neexaminarea relației dintre această afecțiune și alimente a fost o omisiune majoră. Studiile ulterioare care evaluează factorii de risc ar trebui să includă jurnale de dietă și studii de asociere cu alimente.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Nenumăratele de medicamente eliberate pe bază de rețetă și fără prescripție medicală utilizate în mod obișnuit pentru a trata AD nu reușesc să abordeze cauza principală a afecțiunii. Medicamentele topice utilizate pentru tratarea AD includ emolienţi, corticosteroizi, antibiotice și inhibitori ai calcineurinei. Antihistaminicele orale sunt utilizate pentru prurit. Eczema severă a fost, de asemenea, tratată cu agenți imodulatori sistemici (ciclosporină) și corticosteroizi sistemici. Niciunul dintre aceste medicamente nu a demonstrat o capacitate eficientă pe termen lung de a vindeca AD. Efectele secundare, cum ar fi întârzierea creșterii, complicațiile cutanate, sedarea și reacțiile alergice sunt o preocupare majoră.10 În plus, un număr de aceste medicamente pot duce la o rebușare care este de obicei mai gravă decât leziunile primare.

Medicina naturopată încearcă, în general, să înțeleagă cauzele care stau la baza AD și, astfel, se ocupă de factori suplimentari, inclusiv cei care afectează sistemul digestiv, cum ar fi alergiile alimentare și creșterea excesivă a candidozei. Deși nicio opțiune de tratament nu poate fi universal eficientă, terapiile combinate specifice pacientului care acționează în sinergie sunt încurajate pentru o eficacitate optimă.

Alergia alimentară, permeabilitatea intestinală și creșterea excesivă a candidalor

Numeroase studii au documentat rolul alergiei alimentare în AD (vezi și capitolul 15). Studiile au arătat, de asemenea, că alăptarea oferă o profilaxie semnificativă împotriva AD, precum și a alergiilor în general.11

Un studiu pe 100 de sugari a demonstrat că alăptarea ar trebui promovată pentru prevenirea primară a alergiilor.12 Interesant, studii suplimentare ale aceluiași grup sugerează că sugarii alăptați cu alergii ar trebui tratați prin evitarea alergenilor; în unele cazuri, întreruperea alăptării este recomandată pentru a evita urmele de antigene alimentare în laptele matern.13 Cu toate acestea, dezvoltarea AD la sugarii alăptați este de obicei rezultatul transferului de antigene alergice în laptele matern, caz în care mamele ar trebui instruite să evite alergenii alimentari comuni (în special laptele, ouăle, peștele, mâncarea și mâncarea). citrice și ciocolată).14 Evitarea maternă a acestor alergeni comuni este asociată cu rezoluția completă în majoritatea cazurilor. Recomandăm ca studiile ulterioare privind alăptarea și alergiile alimentare să examineze restricțiile alergiilor alimentare ale mamei, în încercarea de a evalua mai precis cauzele care stau la baza eczemei infantile.

La sugarii mai mari sau hrăniți cu lapte praf, laptele, ouăle și alunele par a fi cei mai frecventi alergeni alimentari care induc AD. Într-un studiu, aceste trei alimente au fost implicate în 81% din toate cazurile de AD în copilărie,15 în timp ce într-un alt studiu 60% dintre copiii cu AD severă au avut o provocare alimentară pozitivă la unul sau două dintre următoarele: ou, lapte de vacă, arahide, pește, grâu sau soia. Un studiu controlat randomizat a constatat că, la acei indivizi cu un test radioalergosorbent pozitiv la ouă, o dietă fără ouă a fost asociată cu o îmbunătățire a severității AD, cel mai mare efect fiind observat la cei mai grav afectați.16 Deși ouăle sunt un suspect major, practic orice aliment poate fi agentul ofensator.17

Diagnosticul alergiei alimentare este de obicei cel mai bine realizat prin dieta de eliminare și metoda de provocare. Această abordare este utilă în special în eczemele din copilărie. Eliminarea produselor lactate, ouălor, arahidelor, roșiilor și a coloranților și conservanților artificiali are ca rezultat o îmbunătățire semnificativă în cel puțin 75% din cazuri.15,17,18 Dacă sunt utilizate metode de laborator pentru identificarea alergiilor alimentare în eczeme, cea mai utilă metodă pare să fie testul imunosorbent legat de enzime (ELISA) IgE145 și IgE.

Se crede că prezența alergiilor alimentare este parțial responsabilă pentru ca copiii cu AD au un „intestin permeabil".20 Ca urmare a acestei permeabilitati intestinale crescute, există o încărcare crescută de antigen asupra sistemului imunitar, care ulterior copleșește sistemul imunitar și crește probabilitatea de a dezvolta alergii suplimentare. Studiile de permeabilitate folosind manitol urinar și lactuloză confirmă că dietele hipoalergenice scad permeabilitatea intestinală și sunt asociate cu îmbunătățiri ale eczemei atopice. Este esențial să identificați alimentele ofensatoare cât mai curând posibil pentru a evita creșterea permeabilității intestinale. Încercarea de a face față alergiilor alimentare multiple este adesea o sarcină dificilă pentru pacient, deoarece dieta este adesea nerealist restrictivă. Eliminarea alimentelor alergene și restabilirea permeabilității intestinale normale par să oprească dezvoltarea de noi alergii.21

Pacienții ar trebui încurajați să afle dacă, dacă pot evita să ofenseze alimentele pentru o perioadă de 6 până la 12 luni, nivelurile lor de anticorpi la alergeni vor scădea până la punctul în care pot tolera reintroducerea unor alimente de cel puțin două ori pe săptămână. Rata de pierdere a alergiilor alimentare la pacienții cu AD după 1 an a fost de 26% pentru cei cinci alergeni majori (ou, lapte, grâu, soia și arahide) și de 66% pentru alți alergeni alimentari.22

Candida albicans

O creștere excesivă a drojdiei comune Candida albicans în tractul gastrointestinal a fost implicată ca factor cauzal în afecțiunile alergice, inclusiv AD. Niveluri crescute de anticorpi anticandidali sunt frecvente la indivizii atopici. În plus, severitatea leziunilor tinde să se coreleze cu nivelul de anticorpi IgE în raport cu antigenele candida. Terapia anticandidală adecvată (vezi capitolul 51) poate duce la ameliorarea clinică semnificativă a AD.23,24

Suplimente nutritive

Probioticele

Deoarece flora intestinală joacă un rol major în sănătatea gazdei, în special în ceea ce privește AD, terapia cu probiotice este indicată în special. Studiile care evaluează administrarea probioticului Lactobacillus rhamnosus tulpina GG singur sau în asociere cu Lactobacillus reuteri la sugarii cu AD și alergie la lapte de vacă au demonstrat o reducere semnificativă a severității eczemei.25-28

Cu toate acestea, singurul studiu controlat randomizat27 care a prescris ambele tulpini de probiotice a folosit un preparat de lapte praf degresat pentru grupul placebo. De asemenea,

pacienților li s-a permis să continue tratamentul cu corticosteroizi. Ambii factori pot fi confundat orice rezultate benefice, deoarece s-a observat că utilizarea corticosteroizilor a crescut în grupul placebo în timpul perioadei de tratament activ, indicând posibil o reacție alergică la proteinele din lapte din placebo. O altă notă interesantă este constatarea din acest studiu că efectul terapeutic pozitiv al probioticelor a fost mai pronunțat la pacienții cu constituție alergică, după cum o demonstrează răspunsurile pozitive la testul cutanat și nivelul crescut de IgE. Acest lucru sugerează că aceste teste pot fi utile în prognoza cine poate fi cel mai receptiv la terapia probiotică. Deși sunt justificate mai multe studii, pare rezonabil să se includă probioticele într-un regim terapeutic, având în vedere siguranța și beneficiile generale pentru sănătate.

Acizi grași esențiali

În trecut, se credea că suplimentarea dietei pacienților cu AD cu ulei de primulă, borage sau coacăze negre (surse comerciale de acid gamma-linolenic) s-ar putea dovedi utilă. De fapt, mai multe studii dublu-orb cu ulei de primulă (de obicei, folosind doze de cel puțin 3000 mg pe zi, care furnizează 270 mg de acid gamma-linolenic) au arătat beneficii.29-31 Beneficiile uleiurilor omega-6 sunt în primul rând în funcția de barieră a pielii. Cu toate acestea, în general, rezultatele terapeutice par a fi mai favorabile cu suplimentarea cu ulei de omega-3 decât cu uleiul de primulă. Mai multe studii cu ulei de primulă nu au reușit să demonstreze niciun beneficiu terapeutic față de un placebo. În cel mai mare dintre aceste studii și unul dintre cele mai înalte în ceea ce privește calitatea metodologică, nu a putut fi demonstrat niciun beneficiu al uleiului de primulă de seară.32 În mod similar, un studiu pe 140 de persoane, inclusiv 69 de copii, a arătat puține efecte benefice ale uleiului de borage pentru AD.33

Îmbogățirea dietei cu suplimente de „ulei de pește” care furnizează EPA și DHA sau pur și simplu consumul de pește gras (de exemplu, macrou, hering, somon) are ca rezultat încorporarea semnificativă a acizilor grași omega-3 în bazinele de fosfolipide ale membranei. Uleiul din semințe de in, care conține acid alfa-linolenic, precursorul acidului gras omega-3, poate fi benefic pentru pacienții cu AD. Cu toate acestea, deoarece gradul de îmbunătățire clinică se corelează cu creșterea concentrației de DHA în fosfolipidele serice, iar uleiurile de pește tind să fie mai eficiente în creșterea nivelului de DHA decât uleiul de in, suplimentarea cu EPA/DHA sau creșterea consumului de pește de apă rece este probabil să producă rezultate generale mai bune în AD decât uleiul de in.34

Studiile epidemiologice au găsit asocieri protectoare între consumul de pește în sarcină, alăptare, copilărie și copilărie și rezultatele atopice. Studii similare ale suplimentelor cu ulei de pește au descoperit și efecte protectoare și terapeutice.35

Vitamina E

O analiză single-orb a evaluat 96 de pacienți cărora li sa administrat fie 400 de unități internaționale de vitamina E, fie un placebo zilnic, timp de 8 luni. Îmbunătățirea

semnificativă a fost raportată la aproximativ 60% din grupul de tratament (comparativ cu 2% în grupul placebo), cu reduceri semnificative ale nivelului IgE seric.36

Medicamente botanice

Utilizarea medicamentelor botanice în AD poate fi în general împărțită în două categorii: interne și externe. Lemnul dulce (Glycyrrhiza glabra) pare a fi util în oricare dintre aplicații. Pe plan intern, preparatele din lemn dulce pot exercita efecte antiinflamatorii și antialergice semnificative (vezi capitolul 96). Aceste beneficii sunt poate cel mai bine exemplificate în mai multe studii dublu-orb care prezintă o formulă din plante chinezești care conține lemn dulce.37 În plus față de lemn dulce, formula conține următoarele:

Ledebouriealla seseloides

Potentilla chinensis

Clematis chinensis

Clematis armandi

Rehmania glutinosa

Paeonia lactiflora

Lophatherum gracile

Dictamnus dasycarpus

Tribulus terrestris

Schizonepeta tenuifolia

Interesul pentru această formulă din partea unui grup de cercetători a început după ce un pacient cu AD a experimentat o îmbunătățire extraordinară după ce a luat un decoct prescris de un medic chinez.

Mai multe studii dublu-orb au confirmat acest beneficiu. Într-un studiu, 40 de pacienți adulți cu AD de lungă durată, refractară, răspândită au fost randomizați pentru a primi un tratament de 2 luni fie cu formula activă, fie cu un decoct placebo, urmat de o trecere cu celălalt tratament după o perioadă de eliminare de 4 săptămâni.38 Grupul de tratament a demonstrat superioritate semnificativă față de placebo în evaluarea clinică. În plus, dintre cei 31 de pacienți care au finalizat studiul, 20 au preferat formula activă, în timp ce doar 4 au preferat placebo. A existat, de asemenea, o îmbunătățire subiectivă a mâncărimii și a somnului în timpul fazei de tratament activ. Nu au fost raportate efecte secundare, deși mulți s-au plâns de palatabilitatea slabă a decoctului.

Rezultate similare au fost demonstrate într-un studiu dublu-orb la copii.39 Se speră că aceste studii preliminare pozitive vor fi urmate de investigații mai ample pentru a

determina dozele adecvate și poate diferite forme de administrare (de exemplu, pastile, tablete sau capsule vs. decocturi).

Lemnul dulce joacă, fără îndoială, un rol major în eficacitatea formulei din plante chinezești. În acest moment, până când beneficiile celorlalte componente pot fi confirmate, este cel mai logic să se bazeze nivelul de dozare pe nivelul de lemn dulce livrat.

În ceea ce privește utilizarea locală a lemnului dulce, cele mai bune rezultate sunt probabil obținute prin utilizarea preparatelor comerciale care conțin acid gliciretinic pur. Mai multe studii au arătat că acidul gliciretinic exercită un efect similar cu cel al hidrocortizonului topic în tratamentul eczemelor, dermatitei de contact și alergice și psoriazisului. Într-un studiu, 9 din 12 pacienți cu eczemă intratabilă au observat o îmbunătățire marcată, iar 2 au observat o îmbunătățire ușoară atunci când a fost aplicat local un unguent care conține acid gliciretinic. Într-un alt studiu, 93% dintre pacienții cu eczemă care aplică acid gliciretinic au demonstrat o îmbunătățire comparativ cu 83% care utilizează cortizon.40

Alte considerații terapeutice

Factori endocrini

Pacienții cu hipotiroidie cu eczemă răspund bine la suplimentarea cu hormoni tiroidieni.41

Încetarea zgârieturilor

Scărpinatul este extrem de dăunător în AD, deoarece rupe pielea, ceea ce ajută la pătrunderea bacteriilor și promovează disfuncția barierei și lichenificarea. Factorii care limitează mâncărimea promovează, prin urmare, vindecarea și previn reapariția. Unele tehnici de modificare a comportamentului s-au dovedit valoroase în reducerea exacerbarii simptomelor AD cauzate de zgâriere.

Împachetările umede reprezintă o barieră eficientă în calea zgârieturilor, în timp ce măresc hidratarea, precum și pătrunderea medicamentelor și emolienților și promovează un somn mai odihnitor, iar utilizarea lor este simplă. După aplicarea medicamentelor și emolientului, zonele afectate sunt înfășurate în tifon cald și umed sau, ca alternativă, șosete din bumbac 100% cu porțiunea degetului tăiată. Aplicați un strat uscat peste stratul umed și lăsați-l să acționeze peste noapte timp de 5 până la 14 zile.

Abordare psihologică

Tensiunea emoțională poate provoca și agrava mâncărime la pacienții cu AD și, conform unui număr de studii, pacienții cu AD prezintă niveluri mai ridicate de anxietate, ostilitate și nevroză decât martorii A egalați.42 Studiile care utilizează psihoterapeutice au arătat rezultate promițătoare B, un studiu arătând reduceri ale utilizării corticosteroizilor C timp de până la 2 ani10.

P CONSIDERAȚII DE MEDIU

Expunerea la acarieni

La pacienții cu sensibilizare la acarieni și eczeme, imunoterapia sublinguală a demonstrat beneficii.43 În mod paradoxal, s-au găsit niveluri mai scăzute de eczemă la copiii cu niveluri mai mari de expunere la acarieni, astfel încât reducerea prafului de casă în copilăria timpurie ar putea crește riscul de AD44.

Expunerea la microunde

Un studiu fascinant al utilizării continue a telefonului mobil timp de o oră a arătat creșteri semnificative ale răspunsului alergic la praf și polen la adulții cu eczemă.45 Expunerea la radiații cu microunde a crescut, de asemenea, nivelurile plasmatice ale substanței P și peptidei intestinale vasoactive la pacienții cu AD. Acest studiu ridică îngrijorarea că radiațiile cu microunde emise de telefoanele mobile pot crește de fapt sensibilitatea la anumite alergeni la unii pacienți.

Atopiclair Rx contine acid gliciretinic, unt de shea, bisabolol (musetel), vitamina E, aloe vera si samburi de struguri.

1% feverfew (extract fără partenolide: Aveeno Daily Moisturizer, Ultra-Calming)

Făina de ovăz coloidal conține amidon și beta glucani care au funcții de protecție și de reținere a apei, polifenolii (avenantramide) sunt antioxidanti, antiinflamatori și absorbanți UV.

Saponinele au o activitate de curățare (Aveeno Overnight Itch Relief Cream).48,49

De asemenea, pacienții trebuie să încerce să ia următoarele măsuri:

Evitați transpirația și îmbrăcămintea cu textură aspră.

Spălați hainele numai cu săpunuri blânde și clătiți bine.

• Evitați expunerea la iritanti chimici și la orice alt agent care ar putea provoca iritații ale pielii.

Abordare psihologică

Ar trebui să se stabilească dacă pacientul se confruntă cu niveluri semnificative de anxietate, ostilitate sau nevroză. Dacă da, el sau ea poate fi ajutat să rezolve aceste probleme sau poate fi trimis la un consilier pentru asistență mai extinsă.

REFERINȚE

Barnes KC. O actualizare asupra geneticii dermatitei atopice: zgârierea suprafeței în 2009. J Allergy Clin Immunol.

2010 ian;125(1):16-29.

Genetica naturii. 2006 aprilie;38:441-446.

Elias PM, Schmuth M. Bariera cutanată anormală în etiopatogenia dermatitei atopice. Curr Opin Alergie Clin Immunol. 2009 Oct;9(5):437-446.

Yong-Jun Liu. Limfopoietină stromală timică: comutator principal pentru inflamația alergică. JEM ian. 2006;203:2269-2273.

Shigeno T, Katakuse M, Fujita T, et al. Limfopoietina stromală timică indusă de esteri ftalați mediază dermatita alergică la șoareci. Imunologie. 2009 Sep;128 (suppl 1):e849-e857.

Kido M, Tanaka J, Aoki N, et al. Helicobacter pylori promovează producerea de limfopoietină stromală timică de către celulele epiteliale gastrice și induce răspunsuri inflamatorii Th2 mediate de celulele dendritice. Infectează Imun. 2010 ian;78(1):108-114.

Galadari IH, Sheriff MO. Rolul Helicobacter pylori în urticarie și dermatita atopică. Jupuite. 2006 iulie-aug;5(4):172-176.

Hauk PJ. Rolul alergiei alimentare în dermatita atopică. Curr Allergy Asthma Rep. 2008 May;8(3):188-194.

Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Predictori ai severității dermatitei atopice în timp. J Am Acad Dermatol.

2004;50:349-356.

Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC și colab. Ghid de îngrijire pentru dermatita atopică, elaborate în conformitate cu „Regulamentele administrative pentru ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi” ale Academiei Americane de Dermatologie (AAD)/Asociației Academiei Americane de Dermatologie. J Am Acad Dermatol. 2004;50:391-404.

Saarinen UM, Kajosaari M. Alăptarea ca profilaxie împotriva bolii atopice: studiu prospectiv de urmărire până la 17 ani. Lancet. 1995;346:1065-1069.

Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, et al. Alăptarea sugarilor alergici.

J Pediatr. 1999;134:27-32.

Arvola T, Moilanen E, Vuento R, et al. Înțărcarea la formula hipoalergenică îmbunătățește funcția de barieră intestinală la sugarii alăptați cu eczemă atopică. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;38:92-96.

Cant AJ, Bailes JA, Marsden, et al. Efectul excluderii dietei materne asupra sugarilor alăptați cu eczemă: două studii controlate. Br Med J. 1986;293:231-233.

Burks AW, Williams LW, Mallory SB și colab. Proteina din arahide ca o cauză majoră a reacțiilor alimentare adverse la pacienții cu dermatită atopică. Alergie Proc. 1989; 10:265-269.

Lever R, MacDonald C, Waugh P, și colab. Studiu randomizat controlat de sfaturi privind o dietă de excludere a ouălor la copiii mici cu eczemă atopică și sensibilitate la ouă. Pediatr Alergy Immunol. 1998;9:13-19.

de Maat-Bleeker F, Bruijnzeel-Koomen C. Alergia alimentară la adulți cu dermatită atopică. Alergie Monogr. 1996;32: 157-163.

Van Bever HP, Docx M, Stevens WJ. Alimente și aditivi alimentari în dermatita atopică severă. Alergie. 1989;44:588-594.

Gondo A, Saeki N, Tokuda Y. Anticorpi IgG4 la pacienții cu dermatită atopică. Br J Dermatol. 1987;117: 301-310.

Majamaa H, Isolauri E. Evaluarea barierei mucoasei intestinale: dovezi pentru transferul crescut de antigen la copiii cu eczemă atopică. J Allergy Clin Immunol. 1996;97:985-990.

Agata H, Kondo N, Fukutomi O, et al. Efectul eliminării asupra anticorpilor IgE specifici alimentelor și a răspunsurilor proliferative ale limfocitelor la antigenele alimentare la pacienții cu dermatită atopică care prezintă sensibilitate la alergenii alimentari. J Allergy Clin Immunol. 1993;91:668-679.

Sampson HA, Scanlon SM. Istoria naturală a hipersensibilității alimentare la copiii cu dermatită atopică. J Pediatr. 1989;115: 23-27.

Savolainen J, Lammintausta K, Kalimo K, et al. Candida albicans și dermatita atopică. Clin Exp Alergie. 1993;23: 332-339.

Adachi A, Horikawa T, Ichihashi M, et al. Rolul alergenului Candida în dermatita atopică și eficacitatea terapiei orale cu diverși agenți antifungici. Arerugi.

1999 iulie;48(7):719-725.

Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, et al. Probioticele în managementul eczemei atopice. Clin Exp Alergie. 2000;30: 1604-1610.

Majamaa H, Isolauri E. Probiotice: o abordare nouă în managementul alergiei alimentare. J Allergy Clin Immunol. 1997;99: 179-185.

Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD și colab. Efectul tulpinilor probiotice de Lactobacillus la copiii cu dermatită atopică. J Allergy Clin Immunol. 2003;111: 389-395.

Osborn DA, Sinn JK. Probiotice la sugari pentru prevenirea bolilor alergice și a hipersensibilității alimentare. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD006475.

Stewart JCM, Morse PF, Moss M, et al. Tratamentul dermatitei atopice severe și moderat severe cu ulei de primulă (Epogram): un studiu multicentric. J Nutr Med. 1991;2:9-15.

Hederos CA, Berg A. Tratament cu ulei de primula Epogam în dermatita atopică și astm. Arch Dis Copil. 1996;75: 494-497.

Fiocchi A, Sala M, Signoroni P, et al. Eficacitatea și siguranța acidului gamma-linolenic în tratamentul dermatitei atopice infantile. J Int Med Res. 1994;22:24-32.

Berth-Jones J, Graham-Brown RA. Studiu controlat cu placebo privind suplimentarea cu acizi grași esențiali în dermatita atopică. Lancet. 1993;341:1557-1560.

Takwale A, Tan E, Agarwal S, et al. Eficacitatea și tolerabilitatea uleiului de borage la adulți și copii cu eczemă atopică: studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, grup paralel. BMJ. 2003;327:1385.

Soyland E, Funk J, Rajka G și colab. Suplimentarea alimentară cu acizi grași n-3 cu lanț foarte lung la pacienții cu dermatită atopică: un studiu dublu-orb, multicentric. Br J Dermatol. 1994;130:757-764.

Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, et al. Riscul de atopie la sugari și copii în legătură cu expunerea timpurie la pește, pește gras sau acizi grași omega-3 cu lanț lung: o revizuire sistematică. Clin Rev Allergy Immunol. 2011 Aug;41(1):36-66.

Tsoureli-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, et al. Evaluarea aportului alimentar de vitamina E în tratamentul dermatitei atopice: un studiu al cursului clinic și evaluarea nivelurilor serice ale imunoglobulinei E. Int J Dermatol. 2002;41: 146-150.

Atherton DJ, Sheehan MP, Rustin MH și colab. Tratamentul eczemei atopice cu plante medicinale tradiționale chinezești. Pediatr Dermatol. 1992;9:373-375.

Sheehan MP, Rustin MH, Atherton DJ,

et al. Eficacitatea terapiei pe bază de plante tradiționale chinezești în dermatita atopică la adulți. Lancet. 1992;340:13-17.

Sheehan MP, Atherton DJ. Un studiu controlat al plantelor medicinale tradiționale chinezești în eczema atopică non-exudativă răspândită. Br J Dermatol. 1992;126: 179-184.

Evans FQ. Utilizarea rațională a acidului gliciretinic în dermatologie. Br J Clin Pract. 1958;12:269-274.

Barnes B. Terapia tiroidiană în dermatologie. Cutis. 1971;8:581-583.

Jordan J, Whitlock F. Emoțiile și pielea: condiționarea răspunsurilor la zgârieturi în cazurile de dermatită atopică. Br J Dermatol. 1972;86:574-585.

Cadario G, et al. Eficacitatea imunoterapiei sublinguale la pacienții cu dermatită atopică și sensibilitate la acarienii de praf de casă: un studiu pilot prospectiv. Curr Med Res Opin. 2007 Oct;23(10):2503-2506.

Harris JM, Williams HC, White C și colab. Expunerea precoce la alergeni și eczemă atopică. Br J Dermatol. 2007 Apr;156(4):698:704.

Kimata H. Îmbunătățirea răspunsurilor alergice la whale cutanate prin radiația cu microunde de la telefoanele mobile la pacienții cu sindrom de eczemă/dermatită atopică. Int Arch Allergy Immunol. 2002;129:348-350.

Mann C, Staba EJ. Chimia, farmacologia și formulările comerciale ale mușețelului. În: Craker L, Simon J, eds. Ierburi, condimente și plante medicinale. vol. 1. New York: Oryx Press; 1986: 235-280.

Pfister R. [Probleme în tratamentul și după îngrijirea dermatozelor cronice: un studiu clinic asupra unguentului de hametum.] Fortschr Med. 1981;99:1264-1268.

Kurtz ES, Wallo W. Făină de ovăz coloidal: istorie, chimie și proprietăți clinice. J Drugs Dermatol. Februarie 2007;6(2):167- 170.

Eichenfield LF, Fowler Jr JF, Rigel DS și colab. Progrese naturale în îngrijirea eczemelor. Cutis. 2007 Dec;80(suppl 6):2-16.

Tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție

Michael Lyon, BSc, MD, și Michael T. Murray, ND

p REZUMAT DIAGNOSTIC

O tulburare neurocomportamentală care debutează în copilăria timpurie cu persistență până la adolescență și la vârsta adultă

Caracterizat de unul sau mai multe simptome de neatenție, hiperactivitate și impulsivitate invalidante

Însoțită frecvent de afecțiuni comorbide, cum ar fi tulburările de dispoziție sau dificultăți de învățare

p CONSIDERAȚII GENERALE

Tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD) este definită de Manualul de diagnostic și statistică, ediția a patra, ca o afecțiune caracterizată prin neatenție și impulsivitate adecvate dezvoltării, cu sau fără hiperactivitate. ADHD are trei subtipuri:

Predominant hiperactiv-impulsiv:

Cele mai multe simptome (șase sau mai multe) sunt în categoriile hiperactivitate-impulsivitate.

Sunt prezente mai puțin de șase simptome de neatenție, deși neatenția poate fi încă prezentă într-o anumită măsură.

Neatent predominant:

Majoritatea simptomelor (șase sau mai multe) sunt în categoria neatenției și sunt prezente mai puțin de șase simptome de hiperactivitate-impulsivitate, deși hiperactivitate-impulsivitate poate fi încă prezentă într-o anumită măsură.

Copiii cu acest subtip sunt mai puțin susceptibili de a se comporta sau au dificultăți de a se înțelege cu alți copii. Ei pot sta în liniște, dar nu sunt atenți la ceea ce fac. Prin urmare, copilul poate fi trecut cu vederea, iar părinții și profesorii ar putea să nu observe că are ADHD.

Combinație hiperactiv-impulsiv și neatent:

Sunt prezente șase sau mai multe simptome de neatenție și șase sau mai multe simptome de hiperactivitate-impulsivitate.

Pentru a fi diagnosticat cu ADHD, un copil trebuie să aibă simptome timp de 6 luni sau mai multe și într-un grad care este mai mare decât alți copii de aceeași vârstă.

Copiii care prezintă simptome de neatenție pot:

Fiți ușor distras, pierdeți detalii, uitați lucruri și treceți frecvent de la o activitate la alta

Întâmpinați dificultăți în a vă concentra asupra unui singur lucru

Plictisește-te de o sarcină după doar câteva minute, cu excepția cazului în care fac ceva plăcut

Întâmpinați dificultăți în a vă concentra atenția asupra organizării și îndeplinirii unei sarcini sau a învăța ceva nou

Întâmpinați dificultăți în a finaliza sau a preda temele pentru acasă, pierzând adesea lucruri (de exemplu, creioane, jucării, teme) necesare pentru îndeplinirea sarcinilor sau activităților

Se pare că nu ascult când i se vorbește

Visează cu ochii deschiși, devii ușor confuz și mișcă-te încet

Întâmpină dificultăți în procesarea informațiilor la fel de rapid și precis ca și alții

Luptați să urmați instrucțiunile

Copiii care au simptome de hiperactivitate pot:

Se agita și se zvârcolește pe scaunele lor

Vorbește fără oprire

Rămâneți în jur, atingeți sau jucați-vă cu orice și tot ce este la vedere

Întâmpinați probleme în a sta nemișcat în timpul cinei, la școală și la ora poveștii

Fii constant în mișcare

Au dificultăți în a face sarcini sau activități liniștite.

Copiii care au simptome de impulsivitate pot:

Fii foarte nerăbdător

Aruncă comentarii nepotrivite, arată-le emoțiile fără reținere și acționează fără să țină cont de consecințe

Au dificultăți în a aștepta lucrurile pe care le doresc sau în a-și aștepta rândul în jocuri

Întrerupe adesea conversațiile sau activitățile altora.

Caracteristicile ADHD sunt frecvent asociate cu dificultăți în școală, atât în învățare, cât și în comportament. Dacă nu este gestionat intensiv, un copil cu ADHD va experimenta probabil deficiențe academice, risc crescut de răni și probleme cu stima de sine și socializare. Mai târziu, în adolescență și vârsta adultă, cei cu ADHD au un risc mare de a se confrunta cu depresie sau anxietate, abuz de substanțe și dependențe, accidente de circulație, probleme financiare, performanțe profesionale insuficiente și probleme sociale. Cu toate acestea, ADHD este o condiție care poate fi depășită, deoarece mulți cu ADHD au atins un nivel ridicat de succes personal.

În funcție de regiune și de investigator, ADHD a fost găsit la 5% până la 15% dintre copiii de vârstă școlară sau aproximativ 10 milioane de copii din Statele Unite. Observația clinică și anchetele epidemiologice raportează de obicei o incidență mai mare la băieți decât la fete (aproximativ 2:1). Peste 5,5 milioane de copii din Statele Unite iau zilnic medicamente prescrise pentru ADHD. Debutul este de obicei la vârsta de 3 ani, deși diagnosticul nu este adesea pus decât mai târziu, când copilul este la școală.1

Etiologie

Manifestările comportamentale și cognitive ale ADHD apar din dovezile care asociază această tulburare cu funcția diminuată a circuitelor dopaminergice polisinaptice aparținând centrelor executive din cortexul prefrontal al creierului.2,3 Acești centri executivi sunt în

mare măsură inhibitori și sunt responsabili pentru controlul impulsurilor și capacitatea de a menține atenția susținută.4

Dovezile din studiile care utilizează imagistica prin rezonanță magnetică, scanarea tomografică cu emisie de pozitroni, scanarea tomografică computerizată cu emisie de un singur foton și electroencefalogramele (EEG) au sugerat că creierul celor cu ADHD prezintă diferențe atât morfologic, cât și metabolic față de controalele normale, în special în ceea ce privește activitatea prefrontală a centrelor de tulburări brainergice variate. au rămas principalele defecte moleculare implicate în ADHD, deși alți neurotransmițători (în special norepinefrina) au fost de asemenea incriminați. Scăderea sensibilității receptorului dopaminergic (D4) și recaptarea crescută a dopaminei de către transportorul presinaptic de dopamină au fost ambele sugerate pentru a duce la diminuarea activității dopaminergice în centrele executive. Cu toate acestea, toate aceste defecte nu sunt neapărat permanente, deoarece pe măsură ce copiii cu ADHD cresc, creierul dezvoltă un nivel normal de activitate a dopaminei, iar variațiile lor anatomice se diminuează. În plus, simptomele ADHD tind de asemenea să se amelioreze.7

Factorii genetici pot juca un rol semnificativ în etiologia ADHD.8 De exemplu, studiile au identificat diferențe în genele care codifică atât receptorii de dopamină D2, cât și D4 în ADHD. Alte studii au asociat ADHD cu polimorfisme genetice asociate cu o activitate crescută a transportorului presinaptic de dopamină (care ar avea ca rezultat o absorbție crescută a dopaminei). Alți factori genetici care contribuie la ADHD pot include tendințele moștenite către stări alergice, scăderea competenței imunitare și diverse polimorfisme genetice, ceea ce duce la diminuarea capacității de detoxifiere a medicamentelor, a metalelor grele și a xenobioticelor. Cu alte cuvinte, deși nu există nicio îndoială că genetica este un factor predispozant, ca majoritatea condițiilor de sănătate, factorii de mediu și dietetici par să joace un rol semnificativ în modul și dacă acești factori genetici se manifestă pentru a produce ADHD la un individ.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Rolul factorilor nutriționali și de mediu ca cauză de bază a ADHD a fost din ce în ce mai recunoscut. În ciuda progreselor semnificative în utilizarea terapiilor nutriționale pentru ADHD, abordarea convențională predominantă a tratamentului ADHD se bazează aproape în întregime pe medicamentele cu amfetamine pentru ameliorarea pur simptomatică. Aceste medicamente, precum Ritalin (metilfenidat), Adderall (amfetamina și dextroamfetamina), Concerta (metilfenidat) și Vyvanse (lisdexamfetamina dimesilat), îmbunătățesc simptomele ADHD în primul rând prin potențarea neurotransmițătorului dopamină în toate regiunile creierului, inclusiv în cele afectate de ADHD. Aceste medicamente au îmbunătățit comportamentul și funcționarea cognitivă la aproximativ 75% dintre copii în studiile formale controlate cu placebo. Cu toate acestea, succesul tratamentului atunci când este studiat în practica clinică reală ar putea fi semnificativ mai scăzut. Mai mult, studiile ulterioare nu au reușit să demonstreze beneficiile pe termen lung ale acestor medicamente stimulatoare. În plus, aceste medicamente sunt asociate cu o prevalență ridicată a efectelor adverse, cum ar fi scăderea apetitului, probleme de somn,

anxietate și iritabilitate. Unele dintre efectele pe termen lung ale acestor medicamente ar putea fi extrem de dăunătoare atât pentru funcționarea creierului, cât și pentru comportament.9-11

Medicamentele nestimulante precum atomoxetina (Strattera) au fost promovate ca o alternativă sigură pentru părinți. Cu toate acestea, medicamentul are propriul său set de probleme, inclusiv studii care au arătat că copiii și adolescenții care au luat atomoxetină au avut mai multe șanse de a avea gânduri de sinucidere decât copiii și adolescenții cu ADHD care nu au luat-o.12

Concluzia este că ar trebui depuse toate eforturile pentru a trata ADHD fără dependența pe termen lung de medicamente.

Unul dintre obiectivele principale în multe cazuri de tratament ADHD este de a îmbunătăți funcția cognitivă. Poate că până la 50% dintre persoanele cu ADHD au dificultăți de învățare definibile, iar majoritatea au tulburări cognitive măsurabile. Deosebit de invalidantă este diminuarea memoriei de lucru nonverbale manifestată de majoritatea pacienților cu ADHD.13,14 Această caracteristică a ADHD are ca rezultat un simț al timpului diminuat, precum și o capacitate scăzută de a ține evenimente sau sarcini în minte. Întârzierea, întâlnirile ratate, amânarea, planificarea slabă a sarcinilor și nerespectarea termenelor limită sunt toate exemple ale modului în care memoria de lucru diminuată poate avea consecințe grave, în special la vârsta adultă.

p NEUROTOXINE DE MEDIU

Factorii de mediu care contribuie la dezvoltarea ADHD pot începe la sau chiar înainte de concepție. Transportul de la mamă la făt al diferitelor neurotoxine poate avea loc cu ușurință în timpul sarcinii. O femeie care are o expunere continuă la substanțe neurotoxice (de exemplu, metale grele cum ar fi plumbul și mercurul, solvenții, pesticidele, bifenilii policlorurați [PCB], alcoolul sau alte droguri de abuz) sau o povară corporală semnificativă a acestora, poate prezenta ea însăși caracteristici compatibile cu ADHD și poate da naștere unui copil care prezintă simptome de ADHD. În astfel de cazuri, s-ar putea presupune că ADHD este moștenit atunci când este de fapt dobândit. Copiii rămân sensibili la neurotoxine după naștere, iar unii dintre acești agenți s-au dovedit a fi obișnuiți în rândul copiilor din America de Nord.15,16.

Consumul maternal de tutun și droguri a fost asociat cu un risc mai mare de ADHD.17-19 Un studiu a sugerat că până la 25% din toate tulburările de comportament la copii pot fi atribuite expunerii la fumatul de țigară în timpul sarcinii.17 În plus, intoxicația cu plumb de lungă durată, la nivel scăzut, la copiii din America de Nord a fost raportată că există într-o incidență alarmant de mare.16,20.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor au estimat că aproximativ 2% dintre copiii americani sub vârsta de 6 ani îndeplinesc în prezent criteriile pentru toxicitatea plumbului la un nivel care a fost asociat cu deficite cognitive și tulburări de comportament (mai mult de 10 mg/dL plumb din sânge total).20 Intoxicația cu plumb la nivel scăzut a fost, de

asemenea, asociată cu comportamente de dependență și impulsivitate, ceea ce sugerează sindromul de schimbare neurologică, ceea ce sugerează deficiența de schimbare neurologică. mai devreme.21 În conformitate cu aceste date, studiile pilot au demonstrat îmbunătățirea comportamentelor ADHD la unii copii cu creșteri moderate ale nivelurilor de plumb din sânge, care au fost tratați cu chelare intravenoasă a acidului etilendiaminotetraacetic.22

Pe lângă plumb, alte metale grele, cum ar fi mercurul, cadmiul și aluminiul, precum și pesticidele și PCB-urile, sunt contaminanți aproape omniprezenti proveniți din amalgamurile dentare, alimente, aer și apa de băut, iar acești agenți pot acționa sinergic pentru a afecta funcția neurologică și dezvoltarea copiilor susceptibili. Uniunea Consumatorilor din Statele Unite ale Americii a efectuat recent cel mai mare studiu până în prezent privind nivelul de expunere umană la o gamă largă de pesticide din aprovizionarea cu alimente din SUA. În acest raport surprinzător, s-a demonstrat că expunerea umană la pesticide este mult mai mare decât s-a estimat până acum și că copiii sunt expuși unui risc deosebit de mare pentru efecte neurotoxice din cauza expunerii obișnuite la pesticide din alimente obișnuite.23

P ADITIVI ALIMENTARI, ZAHĂR ȘI IPOTEZA FEINGOLD

Ipoteza conform căreia aditivii alimentari pot provoca hiperactivitate la copii a rezultat din cercetările lui Benjamin Feingold, MD și este denumită în mod obișnuit „Ipoteza Feingold”. Potrivit lui Feingold, mulți copii hiperactivi, poate 40% până la 50%, sunt sensibili la coloranți, arome și conservanți artificiali.24

Afirmațiile lui Feingold s-au bazat pe experiența sa cu peste 1200 de cazuri în care aditivii alimentari au fost legați de tulburări de învățare și comportament. De la prezentarea lui Feingold la Asociația Medicală Americană în 1973, rolul aditivilor alimentari ca o cauză care contribuie la hiperactivitate a fost aprig dezbătut în literatura științifică. În realitate, totuși, cercetătorii s-au concentrat pe doar 10 coloranți alimentari față de cei 3000 de aditivi alimentari de care era preocupat Feingold.

La prima vedere, se pare că majoritatea studiilor dublu-orb concepute pentru a testa ipoteza au arătat rezultate în esență negative. Cu toate acestea, la o examinare mai atentă a acestor studii și o investigație ulterioară în literatura de specialitate, devine evident că aditivii alimentari joacă un rol major în hiperactivitate.25-27 Au fost produse dovezi copleșitoare în câteva dintre aceste studii.

În cel mai recent studiu, 153 de copii de 3 ani și 144 de copii de 8 până la 9 ani din populația generală (cu alte cuvinte, studiul nu a fost efectuat pe copii cu diagnosticul specific de ADHD) au fost provocați fie cu o băutură care conținea benzoat de sodiu și un amestec de colorant alimentar artificial, fie cu un amestec placebo. Principala măsură a rezultatului a fost un agregat global de hiperactivitate, bazat pe comportamentele și evaluările observate de către profesori și părinți, plus, pentru copiii de 8 până la 9 ani, un test computerizat de atenție. Rezultatele au arătat că copiii cărora li s-a administrat coloranții alimentari

artificiali au avut cu siguranță o reacție adversă semnificativă statistic asupra hiperactivității și comportamentului. Rezultatele au fost atât de clare încât autorii au concluzionat că „Colorile artificiale sau un conservant de benzoat de sodiu (sau ambele) în dietă au ca rezultat o hiperactivitate crescută la copiii de 3 ani și la copiii de 8/9 ani din populația generală."28

Este interesant de observat că, deși studiile din SUA au fost în mare parte negative, rapoartele din Regatul Unit, Australia și Canada au fost mai susținătoare. Feingold a susținut că există un conflict de interese din partea Fundației pentru Nutriție, o organizație susținută de marii producători de alimente - Coca Cola, Nabisco, General Foods și așa mai departe. Pare semnificativ că Fundația pentru Nutriție a finanțat majoritatea studiilor negative. Conflictul de interese apare deoarece aceste companii ar suferi din punct de vedere economic dacă aditivii alimentari s-ar dovedi a fi nocivi. Alte țări au restricționat semnificativ utilizarea aditivilor alimentari artificiali din cauza posibilelor efecte dăunătoare.

Analizând toate datele despre rolul aditivilor alimentari în ADHD, se pot face următoarele concluzii: practic fiecare studiu (atât negativ, cât și pozitiv) a demonstrat că unii copii hiperactivi reacționează în mod constant la probleme de comportament atunci când sunt provocați de aditivi alimentari specifici. Criticii ipotezei ignoră semnificația rezultatelor individuale clare (reproducibile în condiții dublu-orb). Concluzia este că unii copii reacționează cu siguranță destul de puternic la aditivii alimentari, justificând excluderea acestor compuși timp de cel puțin 10 zile pentru a aprecia semnificația lor în toate cazurile de ADHD.

Pe lângă eliminarea aditivilor alimentari, pare să existe o interrelație între consumul de zahăr și coloranții alimentari artificiali. Un studiu a demonstrat că comportamentul distructiv-agresiv și agitat se corelează semnificativ cu cantitatea de zahăr consumată.29 Cu cât aportul de zahăr este mai mare, cu atât comportamentul este mai rău. Într-un alt studiu, cercetătorii au efectuat teste orale de toleranță la glucoză de 5 ore pe 261 de copii hiperactivi, cu rezultatul că 74% au prezentat toleranță anormală la glucoză sau hipoglicemie.30

Acizi grași esențiali

Numeroase studii au arătat că copiii cu ADHD au o reducere măsurabilă a nivelurilor tisulare ale acizilor grași omega-3, acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA), în comparație cu martorii potrivite pentru vârstă. Suplimentarea cu Omega-3 (EPA+DHA) în ADHD a fost studiată pe larg și este considerată o intervenție sensibilă chiar și de mulți medici obișnuiți. De o importanță deosebită este recunoașterea faptului că suplimentarea cu acizi grași omega-3 îmbunătățește multe simptome ale ADHD, inclusiv comportamentul impulsiv-opozițional, un simptom care nu este ajutat de obicei de tratamentul farmaceutic al ADHD.31

Deoarece acești acizi grași omega-3 sunt critici în structura și funcția celulelor creierului, se crede că nivelurile scăzute joacă un rol cheie în ADHD. Terminațiile nervoase din zonele creierului afectate de ADHD ar trebui să fie bogate în DHA, deoarece sunt foarte fluide și ar trebui să fie compuse din aproximativ 80% DHA. De asemenea, s-a demonstrat că deficitul de DHA are ca rezultat o permeabilitate crescută a barierei hemato-encefalice în studiile pe animale și se crede că joacă un rol critic în protejarea creierului de un aflux de compuși neurotoxici.32,33.

Laptele matern este, de asemenea, bogat în DHA, iar mai multe studii au sugerat că copiii care sunt hrăniți cu lapte praf prezintă un risc de două ori mai mare de a dezvolta ADHD decât cei care sunt alăptați.34 Rolul DHA în dezvoltarea creierului, inteligența și posibila protecție împotriva ADHD a condus în cele din urmă la includerea lui în multe formule pentru sugari și alte alimente.

Nutrienți individuali și deficit de atenție

Tulburare de hiperactivitate

Pe lângă acizii grași, furnizarea inadecvată a altor nutrienți în timpul dezvoltării fetale și a copilăriei timpurii poate juca, de asemenea, un rol semnificativ în dezvoltarea ADHD, precum și în tratamentul acestuia.35,36 În plus, copiii cu ADHD prezintă adesea deficiențe multiple de nutrienți, subliniind importanța suportului nutrițional cu spectru larg. În special, următoarele minerale sunt suplimente critice în gestionarea ADHD.

Magneziu: Nivelurile de magneziu din ser, celule roșii din sânge și păr s-au dovedit a fi scăzute la majoritatea copiilor cu ADHD.37 Acești copii au demonstrat, de asemenea, un comportament îmbunătățit atunci când li s-au administrat suplimente de magneziu.38

Zinc: S-a demonstrat că atât nivelurile de zinc din păr, cât și din ser însoțesc frecvent ADHD.39 S-a constatat, de asemenea, că acei copii cu zinc seric scăzut au niveluri mai scăzute de acizi grași liberi, ceea ce sugerează că anomaliile în metabolismul acizilor grași pot rezulta, cel puțin parțial, din deficiența de zinc. Mai multe studii clinice au demonstrat efecte pozitive ale suplimentării cu zinc la copiii hiperactivi.41,42

Fier: Se estimează că anemia prin deficit de fier afectează aproximativ 20% dintre sugari și se crede că mulți alții au deficiențe de fier mai ușoare fără anemie, lăsându-i cu risc de afectare a dezvoltării creierului.43,44 S-a constatat că deficitul de fier este mult mai frecvent la copiii cu ADHD. Un studiu a demonstrat că suplimentarea cu fier la copiii neanemici cu ADHD a dus la diminuarea simptomelor ADHD în decurs de 30 de zile.45 Un studiu mai recent a demonstrat o îmbunătățire a simptomelor ADHD la copiii cu ADHD și rezerve scăzute de fier.46

Alergie alimentară

Există o relație foarte strânsă între alergii și ADHD, inclusiv alergiile alimentare.47-51 Într-un studiu, modificările EEG demonstrabile ale undelor cerebrale au apărut imediat după

ingestia unei alergii alimentare identificate anterior.51 Alergiile alimentare și alte tulburări alergice au fost, de asemenea, asociate cu o incidență mai mare a infecțiilor recurente ale urechii (otita medie).52 alergia și ADHD au fost asociate cu tulburări de somn, care pot, la rândul lor, să contribuie la agravarea simptomelor ADHD. Sforăitul intens și apneea în somn sunt predominante în special la copiii alergici și pot contribui semnificativ la simptomele ADHD.54,55 Studiile au demonstrat îmbunătățirea somnului la copiii cu ADHD în timpul unei diete cu potențial alergic scăzut (oligoantigenic). Eliminarea sau desensibilizarea alergiilor alimentare pot fi la fel de eficiente ca terapia medicamentoasă în reducerea simptomelor ADHD.56-60.

Apnee obstructivă de somn

S-a demonstrat în mod repetat că deficitele atenționale sunt extrem de frecvente (95%) atât la copii, cât și la adulți cu apnee obstructivă în somn (OSA).61 De asemenea, AOS se găsește la până la 30% dintre copiii diagnosticați cu ADHD, iar acest lucru poate fi esențial pentru etiologia problemelor lor atenționale. La copii, congestia cronică nazală sau amigdaliană/faringiană este cel mai frecvent factor etiologic care duce la AOS, deși obezitatea infantilă devine, de asemenea, o cauză principală. OSA trebuie luată în considerare cu atenție la toți copiii cu ADHD, iar furnizorii de servicii medicale ar trebui să fie familiarizați cu semnele și simptomele care sugerează OSA, precum și cu resursele locale disponibile pentru diagnostic și tratament. Copiii și părinții nu vor fi de obicei conștienți de prezența OSA. Cu toate acestea, indicii cum ar fi respirația bucală nocturnă, sforăitul, enurezisul, incontinența urinară în timpul zilei și somnolența în timpul zilei ar trebui să sugereze cu tărie necesitatea excluderii AOS, de obicei prin trimiterea pacientului pentru teste de oximetrie nocturnă sau polisomnografie. Deoarece chestionarele și examinarea fizică sunt relativ insensibile pentru a detecta OSA la copii, un indice ridicat de suspiciune este esențial. OSA are ca rezultat o fragmentare severă a somnului și episoade de hipoxie frecvente, care, la rândul lor, reduce capacitatea intelectuală a copilului, reduce performanța atențională și îi diminuează calitatea vieții. Copiii cu tulburări de respirație în somn trebuie tratați. Trebuie făcute eforturi pentru a reduce congestia nazală și pentru a reduce infecțiile recurente ale căilor respiratorii superioare. Cu toate acestea, la acei copii cu SAOS care nu răspund în mod clar la măsurile conservatoare, amigdaloadenoidectomia s-a dovedit a avea un beneficiu substanțial și durabil (la simptomele ADHD și comorbiditățile). Părinții trebuie să fie conștienți de riscurile substanțiale ale OSA netratată față de riscurile și/sau beneficiile acestei intervenții chirurgicale.62

Disbioza, permeabilitatea gastrointestinală și paraziții intestinali

Suplimentarea cu probiotice cu bifidobacterii și lactobacili poate fi de ajutor în tratamentul ADHD. Aceste organisme funcționează ca parte a primei linii de apărare a imunității intestinale și s-a dovedit că restabilește permeabilitatea intestinală alterată din cauza alergiilor alimentare.63,64 În plus, o analiză a scaunului pentru a exclude infecția parazită sau alterarea florei bacteriene pare recomandabilă din cauza tulburărilor imunității mucoasei intestinale (discutate în cele ce urmează).

P DETERMINAREA SISTEMULUI IMMUN

S-a demonstrat că disfuncția imună subtilă poate fi o problemă proeminentă în ADHD. Atât imunitatea celulară, cât și cea umorală s-a dovedit a fi anormală la copiii cu ADHD în comparație cu controalele potrivite în funcție de vârstă.65 Nivelurile complementului plasmatic s-au dovedit a fi mai scăzute la copiii cu ADHD.66 Disfuncția imună în ADHD poate fi fie direct moștenită, fie poate fi rezultatul unor factori nutriționali, toxicologici sau atopici. ADHD poate fi, de asemenea, în parte, o tulburare autoimună. Anticorpii antineurali au fost găsiți în sânge și lichidul cefalorahidian în ADHD.67,68 Imunitatea mucoasei intestinale poate fi, de asemenea, afectată semnificativ în ADHD, ceea ce duce la o susceptibilitate crescută la agenții patogeni intestinali și la alergii alimentare.

p TERAPIILE COGNITIV-COMPORTAMENTALE

Toți copiii care prezintă simptome care sugerează ADHD ar trebui să fie supuși unei evaluări neurocomportamentale și cognitive amănunțite. Multe dintre caracteristicile asociate adesea cu copiii supradotați pot fi confundate cu simptome de ADHD. La fel, copiii cu tulburări de dispoziție, dizabilități de învățare și cei din medii abuzive sau care au suferit traume grave pot beneficia de intervenții comportamentale psihologice sau cognitive specifice și pot să nu răspundă adecvat la farmacoterapia specifică ADHD. În plus, terapiile cognitiv-comportamentale care pot fi implementate în școli și în mediul acasă s-au dovedit a fi eficiente în tratamentul ADHD.69

P NEUROFEEDBACK

În tratamentul cu neurofeedback (biofeedback EEG), indivizilor li se oferă feedback în timp real despre activitatea undelor cerebrale prin instrumente electronice. Acest feedback permite subiectului să învețe autoreglarea intensității și frecvenței undelor cerebrale. Măsurătorile activității cerebrale la mulți indivizi cu ADHD demonstrează încetinirea corticală și scăderea intensității undelor cerebrale în regiunea prefrontală și lobii frontali. Tratamentul cu neurofeedback este conceput pentru a antrena indivizii să crească producția de tipare de unde cerebrale care reduc sau elimină această încetinire corticală și astfel reduc sau elimină multe simptome asociate ADHD. Se acumulează dovezi care susțin neurofeedback-ul ca tratament eficient în ADHD, inclusiv studii care arată întreruperea metilfenidatului (Ritalin) la copii fără pierderea efectului tratamentului.70'74

Recent, stimularea magnetică transcraniană rapidă, un tratament utilizat în multe centre ca o alternativă mai sigură la terapia electroconvulsivă, a început să fie promițătoare în tratamentul unei varietăți de afecțiuni neuopsihiatrice. Acest tratament poate fi promițător în tratamentul ADHD, în special la acei copii cu forme mai severe ale tulburării, cu comorbidități grave sau la cei care sunt rezistenți la tratament.75

P MEDICAMENTE BOTANICE

Oligomeri procianidolici

Extractele din coaja de semințe de struguri și coaja pinului maritim, cum ar fi Pycnogenol, sunt surse bogate de oligomeri procianidolici - unul dintre cele mai benefice grupuri de flavonoide din plante. Aceste extracte se pot dovedi utile în tratamentul ADHD numai datorită efectelor lor antioxidante cu spectru larg, deoarece se crede că daunele oxidative crescute sunt un factor central în ADHD.

Până în prezent, au fost efectuate patru studii în ADHD cu Pycnogenol. În două dintre studii, copiii cu ADHD suplimentați cu Pycnogenol (1 mg/kg greutate corporală pe zi) au prezentat o stare antioxidantă îmbunătățită.76,77 Un al treilea studiu nu numai că a confirmat acest efect antioxidant, dar a arătat și îmbunătățiri ale hiperactivitatii.78 În cel mai detaliat studiu, 61 de copii cu ADHD suplimentați cu 1 mg/kg/zi Pycnogenol și Pycnogenol au arătat că Pycnogenol 4 săptămâni sau placebo administrarea a determinat o reducere semnificativă a hiperactivității și a îmbunătățit atenția și coordonarea vizual-motorie și concentrarea copiilor cu ADHD.79 Nu s-au constatat efecte pozitive în grupul placebo. Aceste rezultate indică o opțiune de utilizare a semințelor de struguri sau a extractului de coajă de pin ca adjuvant nutrițional în ADHD.

Extract de Ginkgo biloba

Două studii pilot, unul la copii (în combinație cu ginseng american) și celălalt la adulți, au arătat unele efecte benefice atribuite suplimentării cu extract de Gingko biloba.80,81 Mai exact, aceste studii au arătat îmbunătățiri ale lipsei de atenție, hiperactivitatii și socializării.

L-teanina

L-teanina, un aminoacid găsit în ceaiul verde, arată promițător în îmbunătățirea calității somnului la copiii cu ADHD. Se știe că acest aminoacid reduce anxietatea, crește concentrarea, îmbunătățește calitatea somnului și stabilizează starea de spirit fără sedare.82,83 De asemenea, îmbunătățește activitatea dopaminergică cerebrală. Într-un studiu recent, dublu-orb, controlat cu placebo, asupra L-teaninei în ADHD, s-a descoperit că 90 de băieți cu ADHD au îmbunătățiri semnificative ale calității somnului, măsurate prin actigrafie nocturnă cu 400 mg L-teanină pe zi.84

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

O multitudine de terapii alternative și complementare au fost oferite pentru tratamentul ADHD la copii și adulți. Unele au dovezi bune pentru siguranță și eficacitate, în timp ce dovezile pentru altele încă lipsesc. O abordare rezonabilă, cu o mare probabilitate de succes, va fi multimodală și va aborda atât de mulți factori contributivi cât sunt practici. O evaluare de bază care exclude tulburările comune care se pot manifesta ca ADHD este prudentă, deoarece acestea pot necesita tratamente specifice, iar întârzierea tratamentului poate fi dăunătoare. Boala celiacă, depresia, intoxicația cu plumb, apneea în somn și problemele vizuale sau auditive sunt câteva dintre problemele care ar trebui incluse în diagnosticul diferențial. Alți factori contributivi, cum ar fi creșterea permeabilității intestinale; alergii sau intoleranțe alimentare; iar deficiențele de fier, magneziu, zinc și acizi grași omega-3 pot fi

evaluate prin teste de laborator sau pur și simplu tratate empiric dacă constrângerile financiare împiedică comandarea de teste neasigurate.

În general, o abordare în trepte, rațională are adesea succes.

Pasul 1

Asistarea părinților în eliminarea alimentelor nedorite, fast-food-urilor și aditivilor alimentari din dietă (în special alimente și băuturi dulci, produse din făină albă și alimente prăjite) în timp ce creșterea cantității de alimente integrale este un prim pas important. Dacă un copil consumă mai multe cereale integrale, fructe, legume, surse curate de proteine, apă pură și fibre, beneficiile pentru sănătate sunt inevitabile. În unele cazuri, trecerea la o dietă bazată pe alimente întregi poate duce la îmbunătățiri semnificative ale comportamentului și performanței cognitive.

Pasul 2

Suplimentarea nutrițională este adesea utilă și de obicei include un supliment de ulei de pește de calitate farmaceutică sau un concentrat DHA/EPA; supliment de multivitamine/urme minerale de mare potenta; calciu, magneziu și zinc suplimentar (fierul suplimentar este, de asemenea, benefic la copii și adolescenți dacă sunt documentate anemie sau rezerve scăzute de fier); și un suport antioxidant puternic (de exemplu, coajă de pin [Pycnogenol] sau extract de semințe de struguri). Deși există dovezi care susțin fiecare dintre aceste intervenții, atunci când sunt combinate, precum și în contextul unei diete cu alimente integrale, rezultatele sunt de obicei semnificative.

Pasul 3

Reabilitarea gastrointestinală este un concept familiar practicienilor de medicină naturistă. Aceasta implică pași terapeutici pentru a reduce permeabilitatea intestinală, a îmbunătăți absorbția nutrienților și a crește răspunsul imun la agenții patogeni intestinali, diminuând în același timp hipersensibilitățile. O abordare utilă urmează mnemonicul „Plăcinta cu furnici" (Abține, Hrănește, Toxine/detoxifiere, Probiotice, Identifică, Elimina).

Abțineți-vă de la alimente nedorite, prăjite, băuturi dulci și alte alimente care dăunează sau irită intestinul, precum și droguri inutile sau alcool în exces.

Hrănește tractul digestiv cu nutrienți care susțin vindecarea intestinului. Alimentele funcționale care combină proteine cu potențial alergic scăzut și o serie de nutrienți utile pentru vindecarea gastrointestinală sunt ușor disponibile.

Toxine/detoxifiere se referă la evitarea pesticidelor prin consumul de alimente organice și consumul de nutrienți care îmbunătățesc eficiența proceselor de detoxifiere, cum ar fi L-glutamina, ^-acetilcisteina, fibrele alimentare și legumele crucifere. Exercițiile regulate și reducerea stresului sunt, de asemenea, părți importante ale acestui pas.

Probioticele sunt bacterii terapeutice (și unele drojdii) care pot îmbunătăți microecologia gastrointestinală, pot îmbunătăți răspunsul imun față de agenții patogeni intestinali, pot reduce hipersensibilitățile imune și pot stimula repararea intestinului.

Identificați alimentele alergene sau intolerante și agenții patogeni intestinali. Alergiile alimentare (tip I sau reacții alimentare de hipersensibilitate imediată) pot fi identificate prin testarea cu înțepătură cutanată, testarea radioalergosorbanților sau testarea imunoabsorbantă legată de enzime pentru anticorpii antialimenti imunoglobulinei E. Pacienții cu dovezi de alergie alimentară de hipersensibilitate de tip I (de exemplu, umflarea postprandială a buzelor, urticarie, respirație șuierătoare) trebuie îndrumați către un alergolog pentru testare definitivă, deoarece ar putea apărea anafilaxie gravă fără o evitare adecvată. Reacțiile de hipersensibilitate întârziate (de obicei mediate de tipul III) sunt cel mai bine identificate cu o dietă de testare de eliminare efectuată în mod corespunzător, urmată de reintroducerile observate cu atenție ale alimentelor individuale eliminate în dieta de testare. Anticorpii antialimentari imunoglobulină-G pot fi, de asemenea, testați, dar numai înainte de orice manipulare alimentară.

Paraziții intestinali, drojdiile și bacteriile patogene pot fi, de asemenea, identificați prin testarea scaunului, serologia Candida și Helicobacter pylori, testul de respirație și acizii organici urinari.

Eliminați alimentele considerate a fi alergice sau intolerante cu dieta de eliminare sau teste de laborator. Agenții patogeni intestinali, paraziții și excesul de Candida pot fi tratați.

Această abordare a reabilitării intestinale urmează o ordine rațională care asigură răspunsuri fiziologice optime la tratament. Rezultatele urmăririi acestui program până la finalizarea lui la copiii cu ADHD pot fi destul de dramatice.

Pasul 4

Nutraceuticele pot oferi adesea îmbunătățiri suplimentare în comportament și cogniție și pot fi o intervenție necesară mai devreme, dacă părinții sunt presați să-și supună copilul intervenției cu medicamente. De exemplu, extractul de Ginkgo biloba și/sau L-teanina pot oferi unele beneficii.

REFERINȚE

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Creșterea prevalenței tulburărilor de atenție/hiperactivitate raportate de părinți în rândul copiilor—Statele Unite, 2003 și 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59:1439-1443.

Giedd J, Castellanos F, Casey B, et al. Morfologia cantitativă a corpului calos în tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție. Am J Psihiatrie. 1994;151:665-669.

Levy F. Teoria dopaminei a tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD). Aust NZJ Psihiatrie. 1991;25:277-283.

Barkley R. Inhibarea comportamentală, atenția susținută și funcțiile executive: construirea unei teorii unificatoare a ADHD. Taur psihic. 1997;121:65-94.

Amen D, Carmichael B. Imagistica SPECT a creierului de înaltă rezoluție în ADHD. Psihiatrie Ann Clin. 1997;9:81-86.

Lazzaro I, Gordon E, Whitmont S, et al. Activitate EEG cuantificată în tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție la adolescenți. Clin Electroencephalogr. 1998;29:37-42.

Shaw P, Gornick M, Lerch J, și colab. Polimorfisme ale receptorului dopaminergic D4, rezultatul clinic și structura corticală în tulburarea de deficit de atenție/hiperactivitate. Arch Gen Psihiatrie. 2007;64:921-931.

Khan SA, Faraone SV. Genetica tulburării cu deficit de atenție/hiperactivitate: o revizuire a literaturii din 2005. Curr Psychiatry Rep. 2006;8:393-397.

Wigal SB. Limitările de eficacitate și siguranță ale farmacoterapiei pentru tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție la copii și adulți. Medicamente pentru SNC. 2009;23(suppl 1):21-31.

Berman S, Kuczenski R, McCracken J, London E. Potențiale efecte adverse ale tratamentului cu amfetamine asupra creierului și comportamentului: o revizuire. Mol Psihiatrie. 2009;14:123-142.

Advokat C. Actualizare privind neurotoxicitatea amfetaminei și relevanța acesteia pentru tratamentul ADHD. J Tulburări de atenție. 2007;11:8-16.

Bangs ME, Tauscher-Wisniewski S, Polzer J, și colab. Meta-analiză a evenimentelor comportamentale legate de sinucidere la pacienții tratați cu atomoxetină. J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 2008;47:209-218.

Denckla M. Corelații biologice ale învățării și atenției: ce este relevant pentru dizabilitățile de învățare și tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție? J Dev Behav Pediatr. 1996;17:114-119.

Barkley R. Tulburare cu deficit de atenție/hiperactivitate, autoreglare și timp: spre o teorie mai cuprinzătoare. J Dev Behav Pediatr. 1997;18:271-279.

Xu X, Nembhard W, Kan H și colab. Nivelurile de triclorofenol urinar și risc crescut de tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție în rândul copiilor de vârstă școlară din SUA. Occup Environ Med. 2011;68:557-561.

Eubig PA, Aguiar A, Schantz SL. Plumbul și PCB-urile ca factori de risc pentru tulburarea de deficit de atenție/hiperactivitate. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2010;118:1654-1667.

Milberger S, Biederman J, Faraone S, et al. Alte dovezi ale unei asocieri între tulburarea cu deficit de atenție/hiperactivitate și fumatul de țigară: constatări dintr-un eșantion de frați cu risc ridicat. Sunt J Dependent. 1997;6:205-217.

Williams G, O'Callaghan M, Najman J, et al. Fumatul de țigară matern și morbiditatea psihiatrică a copilului: un studiu longitudinal. Pediatrie. 1998;102:e11.

Froehlich T, Lanphear B, Kahn R, et al. Asocierea expunerilor la tutun și plumb cu tulburarea de deficit de atenție/hiperactivitate. Pediatrie. 2009;124:e1054- e1063.

Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Prevenirea intoxicației cu plumb la copiii mici. www.cdc.gov/nceh/lead/publications/prevleadpoisoning.pdf. Accesat 14.02.2012.

Brockel B, Cory SD. Plumb, atenție și comportament impulsiv: schimbări într-o paradigmă de așteptare a recompensei cu raport fix. Pharmacol Biochem Behav. 1998;60:545-552.

David O, Hoffman S, Sverd J, et al. Plumb și hiperactivitate: răspuns comportamental la chelare: un studiu pilot. Am J Psihiatrie. 1976;133:1155-1158.

Kenney J, Groth E, Benbrook C. Cel mai rău în primul rând: utilizări de insecticide cu risc ridicat, alimente pentru copii și alternative mai sigure. Washington, DC: Uniunea Consumatorilor din Statele Unite; 1999.

Feingold N. De ce copilul tău este hiperactiv. New York, NY: Random House; 1975.

Schauss A. Nutriție și comportament. Cercetare interdisciplinară complexă. Nutr Health. 1984;3:9-37.

Rippere V. Aditivi alimentari și copii hiperactivi: o critică a lui Conners. Br J Clin Psych. 1983;22:19-32.

Rimland B. Dieta Feingold: o evaluare a recenziilor lui Mattes, Kavale și Forness și alții. J Learn Disabil. 1983;16:331-333.

McCann D, Barrett A, Cooper A, et al. Aditivi alimentari și comportament hiperactiv la copiii de 3 ani și 8/9 ani din comunitate: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet. 2007;370:1560-1567.

Prinz R, Roberts W, Hantman E. Corelate dietetice ale comportamentului hiperactiv la copii. J Consult Clin Psych. 1980;48:760-769.

Langseth L, Dowd J. Toleranță la glucoză și hiperkineză. Food Cosmet Toxicol. 1978;16:129-133.

Bloch M, Qawasmi A. Suplimentarea cu acizi grași Omega-3 pentru tratamentul copiilor cu simptomatologia tulburării de atenție/hiperactivitate: revizuire sistematică și meta-analiză. J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 2011;50:991- 1000.

Transler C, Eilander A, Mitchell S, et al. Impactul acizilor grași polinesaturați în reducerea deficitului de atenție la copii și a tulburărilor de hiperactivitate. J Atten Disord. 2010;14:232-246.

Hussain S, Roots B. Efectul deficienței de acizi grași esențiali și al stresului imunopatologic asupra barierei hematoencefalice (B-BB) la șobolani Lewis: un studiu biochimic. Biochem Soc Trans. 1994;3:338.

Uauy R, De AI. Lapte uman și alăptare pentru o dezvoltare mentală optimă. J Nutr. 1995;125:S2278-S2280.

Sinn N. Influențe nutriționale și alimentare asupra tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție. Nutr Rev. 2008;66:558-568.

Schnoll R, Burshteyn D, Cea-Aravena J. Nutriția în tratamentul tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție: un aspect neglijat, dar important. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2003;28:63-75.

Kozielec T, Starobrat HB. Evaluarea nivelului de magneziu la copiii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD). Magnes Res. 1997;10:143-148.

Starobrat HB, Kozielec T. Efectele suplimentării fiziologice cu magneziu asupra hiperactivității la copiii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD). Răspuns pozitiv la testul de încărcare orală cu magneziu. Magnes Res. 1997;10:149-156.

Arnold L, Votolato N, Kleykamp D, et al. Zincul de păr prezice îmbunătățirea cu amfetamine a ADD/hiperactivitate? Int J Neurosci. 1990;50:103-107.

Bekaroglu M, Aslan Y, Gedik Y, et al. Relațiile dintre acizii grași liberi din ser și zinc și tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție: o notă de cercetare. J Psihiatrie psihologică infantilă. 1996;37:225-227.

Bilici M, Yildirim F, Kandil S, et al. Studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al sulfatului de zinc în tratamentul tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție. Prog Neuropsihofarmacol Biol Psihiatrie. 2004;28:181-190.

Arnold LE, DiSilvestro RA. Zincul în tulburarea de deficit de atenție/hiperactivitate. J Copil Adolescent Psihofarmacol. 2005;15:619-627.

Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, et al. Deficit de fier la copiii cu tulburare de deficit de atenție/hiperactivitate. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:1113-1115.

Lahat E, Heyman E, Livne A, et al. Deficitul de fier la copiii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție. Israel Med Assoc J. 2011;13:530-533.

Sever Y, Ashkenazi A, Tyano S, et al. Tratamentul cu fier la copiii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție: un raport preliminar. Neuropsihobiologie. 1997;35: 178-180.

Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, et al. Efectele suplimentării cu fier asupra tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție la copii. Pediatr Neurol. 2008;38:20-26.

Pelsser L, Buitelaar J, Savelkoul H. ADHD ca tulburare de hipersensibilitate (non) alergică: o ipoteză. Pediatr Alergy Immunol. 2009;20:107-112.

Tryphonas H, Trites R. Alergia alimentară la copiii cu hiperactivitate, dificultăți de învățare și/sau disfuncție cerebrală minimă. Ann Alergie. 1979;42:22-27.

Carter C, Urbanowicz M, Hemsley R, et al. Efectele dietei cu câteva alimente în tulburarea de deficit de atenție. Arch Dis Copil. 1993;69:564-568.

Boris M. Alimentele și aditivii alimentari sunt cauze frecvente ale tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție la copii. Ann Alergie. 1994;72:462-468.

Uhlig T, Merkenschlager A, Brandmaier R, et al. Harta topografică a activității electrice a creierului la copiii cu tulburare hipercinetică cu deficit de atenție indusă de alimente. Eur J Pediatr. 1997;156:557-561.

Nsouli T, Nsouli S, Linde R, et al. Rolul alergiei alimentare în otita medie seroasă. Ann Alergie. 1994;73:215-219.

Hagerman RJ, Falkenstein MA. O asociere între otita medie recurentă la sugar și hiperactivitate ulterioară. Clin Pediatr. 1987;26:253-257.

Marcotte A, Thacher P, Butters M, et al. Raportul parental privind problemele de somn la copiii cu tulburări de atenție și de învățare. J Dev Behav Pediatr. 1998;19:178-186.

McColley S, Carroll J, Curtis S, et al. Prevalența ridicată a sensibilizării alergice la copiii cu sforăit obișnuit și apnee obstructivă în somn. Piept. 1997;111:170-173.

Kaplan B, McNicol J, Conte R, et al. Tulburări de somn la copiii de vârstă preșcolară hiperactivi și nehiperactivi. Pediatrie. 1987;80:839-844.

Kaplan BJ. Înlocuirea dietei la băieții hiperactivi de vârstă preșcolară. Pediatrie. 1989;83:7-17.

Egger J, Carter C, Graham P, et al. Studiu controlat al tratamentului oligoantigenic în sindromul hiperkinetic. Lancet. 1985;1:540-545.

Schulte-Korne G, Deimel W, Gutenbrunner C, et al. Efectul unei diete cu oligo-antigen asupra comportamentului copiilor hiperkinetici. Z Kinder Jugendpsychiatr. 1996;3:176-183.

Egger J, Stolla A, McEwen L. Studiu controlat de hiposensibilizare la copiii cu sindrom hiperkinetic indus de alimente. Lancet. 1992;339:1150-1153.

Youssef N, Ege M, Angly S și colab. Este apneea obstructivă în somn asociată cu ADHD? Psihiatrie Ann Clin. 2011;23: 213-224.

Wei J, Bond J, Mayo M, et al. Îmbunătățirea comportamentului și a somnului după adenoamigdalectomie la copiii cu tulburări de respirație în somn: urmărire pe termen lung. Arch Otolaringol Cap Gât Chirurgie. 2009;135: 642-646.

Salminen S, Isolauri E, Salminen E. Utilizări clinice ale probioticelor pentru stabilizarea barierei mucoasei intestinale: tulpini de succes și provocări viitoare. Antonie Van Leeuwenhoek. 1996;70:347-358.

Majamaa H, Isolauri E. Probiotice: o abordare nouă în managementul alergiei alimentare. J Allergy Clin Immunol. 1997;99:179-185.

Mittleman B, Castellanos F, Jacobsen L, et al. Citokinele lichidului cefalorahidian în boala neuropsihiatrică pediatrică. J Immunol. 1997;159:2994-2999.

Warren R, Odell J, Warren W, et al. Scăderea concentrației plasmatice a proteinei C4B a complementului este asociată cu tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție? J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 1995;34:1009-1014.

Swedo S, Leonard H, Kiessling L. Speculații asupra tulburărilor neuropsihiatrice ale copilăriei mediate de anticorpi antineuronali. Pediatrie. 1994;93:323-326.

Kiessling L, Marcotte A, Culpepper L. Anticorpi antineuronali: ticuri și simptome obsesiv-compulsive. J Dev Behav Pediatr. 1994;15:421-425.

Miranda A, Presentacion M. Eficacitatea terapiei cognitiv-comportamentale în tratamentul copiilor cu ADHD, cu și fără agresivitate. Școli de psihologie. 2000;37:169-182.

Gevensleben H, Holl B, Heinrich H, și colab. Antrenamentul de neurofeedback la copiii cu ADHD: urmărirea la 6 luni a unui studiu controlat randomizat. Eur Copil Adolescent Psihiatrie. 2010;19:715-724.

Bakhshayesh A, Hansch S, Wyschkon A, și colab. Neurofeedback în ADHD: un studiu controlat randomizat single-orb. Eur Copil Adolescent Psihiatrie. 2011;20:481-491.

Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, et al. Eficacitatea și siguranța laptelui de vacă hidrolizat și a formulelor derivate din aminoacizi la sugarii cu alergie la laptele de vacă. J Pediatr. 1995;127:550-557.

Monastra VJ, Monastra DM, George S. Efectele terapiei cu stimulente, biofeedback-ul EEG și stilul parental asupra simptomelor primare ale tulburării cu deficit de atenție/hiperactivitate. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2002;27:231-249.

Fuchs T, Birbaumer N, Lutzenberger W, et al. Tratamentul neurofeedback pentru tulburarea cu deficit de atenție/hiperactivitate la copii: o comparație cu metilfenidatul. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2003;28:1-12.

Quintana H. Stimularea magnetică transcraniană la persoanele cu vârsta mai mică de 18 ani. J de ECT. 2005;21:88-95.

Dvorăkovă M, Sivonova M, Trebatică J, et al. Efectul extractului polifenolic din scoarța de pin, Pycnogenol asupra nivelului de glutation la copiii care suferă de tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD). Redox Rep. 2006;11:163-172.

Chovanova Z, Muchova J, Sivonova M, et al. Efectul extractului polifenolic, Pycnogenol, asupra nivelului de 8-oxoguanina la copiii care suferă de tulburare de deficit de atenție/hiperactivitate. Radic liber Res. 2006;40:1003-1010.

Dvorăkovă M, Jezova D, Blazîcek P, et al. Catecolamine urinare la copiii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD): modulare printr-un extract polifenolic din scoarța de pin (picnogenol). Nutr Neurosci. 2007;10:151-157.

Trebaticka J, Kopasovâ S, Hradecnâ Z, et al. Tratamentul ADHD cu extract de scoarță de pin maritim francez, Pycnogenol. Eur Copil Adolescent Psihiatrie. 2006;15:329-335.

Lyon MR, Cline JC, Totosy de Zepetnek J, et al. Efectul combinației de extract de plante Panax quinquefolium și Ginkgo biloba asupra tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție: un studiu pilot. J Psihiatrie Neurosci. 2001;26:221-228.

Niederhofer H. Ginkgo biloba tratarea pacientilor cu tulburare de deficit de atentie. Phytother Res. 2010;24:26-27.

Juneja LR, Chu DC, Okobu T, et al. L-teanina: un aminoacid unic al ceaiului verde și efectul său de relaxare la om. Trends Food Science Technol. 1999;10:199-204.

Kobayashi K. Efectele L-teaninei în eliberarea undelor alfa-creierului la voluntari umani. Nippon Nogeikagako Kaishi. 1998;72:153-157.

Lyon M. Efectele L-teaninei la băieții cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD): un studiu randomizat controlat cu placebo. Alt Med Rev. 2011 Dec;16(4): 348-354.

CAPITOLUL 151

Sinuzita bacteriana

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Istoric de infecție respiratorie virală acută, infecție dentară sau alergie nazală

Congestie nazală și scurgeri purulente

Febră, frisoane și cefalee frontală

Durere, sensibilitate, roșeață și umflare peste sinusul implicat

Transiluminare care arată sinusul opac

Infecție cronică care nu produce adesea alte simptome decât secreții postnazale ușoare, un miros de mucegai sau o tuse neproductivă

P CONSIDERAȚII GENERALE

Cel mai frecvent factor predispozant în sinuzita bacteriană acută este infecția virală a căilor respiratorii superioare (răceala comună). Rinita alergică și alți factori care interferează cu mecanismele normale de protecție pot preceda infecția virală și, prin urmare, sunt cei mai probabili factori predispozanți. Orice factor care induce edem al membranelor mucoase poate duce la obstrucția drenajului meat. Transudatul care este produs servește ca mediu potrivit pentru creșterea excesivă bacteriană, streptococii, pneumococii, stafilococii și Haemophilus influenzae fiind cultivați cel mai frecvent.

În sinuzita bacteriană cronică este frecvent prezent un fond alergic, iar în 25% din cazurile de sinuzită cronică maxilară există o infecție dentară subiacentă. Deși vasoconstrictoarele și antihistaminicele provoacă o ameliorare tranzitorie, utilizarea lor cronică este contraindicată deoarece există de obicei o reacție reflexă în urma administrării continue.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Antibiotice

Deși terapia cu antibiotice este tratamentul dominant al sinuzitei bacteriene acute și cronice, aceasta are o valoare limitată.1 O analiză detaliată pentru a determina dovezile privind eficacitatea tratamentului cu antibiotice în sinuzita maxilară acută la adulți prin evaluarea calității metodologice a studiilor randomizate dublu-orb controlate cu placebo a concluzionat: „Eficacitatea tratamentului cu antibiotice în sinuzita maxilară acută nu se bazează pe o populație suficientă sau lipsită de severă. cazurile care nu răspund, antibioticele pot fi adecvate. Într-o revizuire Cochrane s-a arătat că, deși 80% dintre participanții tratați fără antibiotice se îmbunătățesc în decurs de 2 săptămâni, antibioticele au un efect mic de tratament la pacienții cu sinuzită acută necomplicată într-un cadru de îngrijire primară cu simptome de mai mult de 7 zile. Antibioticele mai noi, mai puternice (de exemplu, antibioticele lactamice) par a fi mai eficiente decât penicilina, amoxicilina și alte antibiotice mai puțin puternice.3

La copii, există și mai puține dovezi că terapia antimicrobiană are un beneficiu semnificativ4. Utilizarea excesivă a antibioticelor la copiii cu sinuzită sau otită medie este o preocupare din ce în ce mai mare, deoarece duce la tulpini rezistente la antibiotice de bacterii patogeni.

În sinuzita cronică, antibioticele sunt, de asemenea, de un beneficiu mic sau deloc.5 În mod clar, cea mai rațională abordare pare să fie abordarea cauzei care stau la baza sinuzitei cronice (de exemplu, alergeni respiratori sau alimentari) împreună cu furnizarea de terapie de susținere (de exemplu, spray-uri nazale saline, ierburi care întăresc imunitatea, decongestionante naturale).

Alergie

Studiile indică faptul că majoritatea pacienților cu sinuzită cronică, poate până la 84%, au alergii. Controlul mediului presupune eliminarea acarienilor (spălare cu apă caldă la o temperatură de minim 58°C), utilizarea aspiratoarelor cu filtrare a aerului, instalarea unui filtru de aer cu filtru de particule de mare eficiență și orice metode sunt necesare pentru a menține umiditatea sub 50%. Unii pacienți deosebit de sensibili ar putea avea nevoie să fie îndepărtați toate animalele de companie, împreună cu mocheta și așternutul cu pene.8

Mucolitice

Clearance-ul mucociliar al căilor respiratorii depinde de proprietățile și volumul mucusului secretat, de funcția ciliară și de interacțiunile mucociliare. În sinuzita cronică,

viscoelasticitatea mucusului este mai mare decât valorile optime pentru clearance-ul mucociliar. Agenții mucolitici precum ^-acetilcisteina (NAC) și enzimele proteolitice pot reduce vâscoelasticitatea și promovează clearance-ul mucociliar.

NAC este cel mai frecvent utilizat agent mucolitic. Gruparea sulfhidril liberă a NAC interacționează cu legăturile disulfurice ale glicoproteinelor mucoase, rupând astfel rețeaua de proteine în fire mai puțin vâscoase. Deși NAC este adesea folosit ca soluție de 10% prin diluare cu soluție salină, bicarbonat de sodiu și apă sterilă, poate fi utilizat și pe cale orală pentru sinuzită, deoarece s-a dovedit a fi eficient pentru bronșita cronică.10

Enzimele proteolitice pot descompune proteinele complexe la locul inflamației, pot exercita unele efecte antimicrobiene sau pot acționa direct asupra regiunii peptidice goale a glicoproteinelor mucusului. Tripsina, chimotripsina, peptidaza Serratia, bromelaina și streptokinaza sunt enzimele proteolitice care pot descompune glicoproteinele din mucus și alte proteine atunci când sunt administrate local. Când Serratia peptidaza a fost administrată în doză de 30 mg/zi timp de 4 săptămâni la pacienții cu sinuzită cronică, aceasta a redus semnificativ vâscozitatea, dar nu și elasticitatea mucusului nazal.11

S-a raportat că raportul dintre vâscozitate și elasticitate este un determinant important al transportului mucociliar. Când Serratia peptidaza a fost administrată în aceeași doză la pacienții cu bronșită cronică, a crescut semnificativ clearance-ul mucociliar12. Un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, pe 193 de subiecți care sufereau de diverse tulburări acute sau cronice ale urechii, nasului sau gâtului, inclusiv sinuzita, a demonstrat o acțiune mai mare a tuturor simptomelor și a examinat rapid peptidazei3. bromelaina administrată a demonstrat de asemenea beneficii în tratamentul sinuzitei cronice.14

Pelargonium Sidoides (geranium din Africa de Sud)

S-a demonstrat că extractele din rizomi și tuberculi de P sidoides exercită o serie de efecte benefice în infecțiile tractului respirator superior, în special bronșita acută, indicație pentru care este un medicament aprobat în Germania (vezi capitolul 153, „Bronșită și pneumonie”). P. sidoides are efecte de îmbunătățire a sistemului imunitar, precum și efecte antibacteriene și antivirale și capacitatea de a preveni aderarea bacteriilor la celulele epiteliale.15 Într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo, la 103 pacienți cu rinosinuzită acută de origine probabil bacteriană li sa administrat un extract etanolic (EP) sau un extract etanolic (EP30) similar. doza de 3 ml de trei ori pe zi timp de maxim 22 de zile.16 Scăderea medie a sinuzitei

Scorul de severitate a fost de 5,5 puncte în grupul EPs 7630 comparativ cu A

cu 2,5 puncte în grupul placebo, o diferență de 3,0 puncte. B

Acest rezultat a fost confirmat de toți parametrii secundari, indicând un curs mai favorabil și o recuperare mai rapidă în grupul EPs 7630.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

În sinuzita acută, obiectivele terapeutice imediate sunt restabilirea drenajului și curățarea infecției acute. Pot fi utilizate diferite măsuri: aplicarea locală a căldurii, utilizarea locală a uleiurilor volatile și a produselor botanice cu proprietăți antibacteriene și sprijinirea sistemului imunitar (vezi capitolul 56).

Deoarece sinuzita bacteriană cronică este adesea secundară alergiei, controlul pe termen lung depinde de izolarea și eliminarea alergenilor alimentari sau din aer și de corectarea problemei de bază care a permis dezvoltarea alergiei. În faza acută, este indicată eliminarea alergenilor alimentari comuni (lapte, grâu, ouă, citrice, porumb și arahide) până când se poate face un diagnostic mai definitiv.

Aplicațiile locale de căldură s-au dovedit a fi eficiente în atenuarea atât a simptomelor pe termen scurt, cât și a celor pe termen lung ale rinitei alergice.17

Suplimente

Vitamina C: 500 mg de trei ori pe zi

Bioflavonoide: 1000 mg/zi

Vitamina A: 5000 UI/zi sau beta-caroten: 25.000 UI/zi

NAC: 200 mg de trei ori pe zi

Serratia Peptidaza sau Bromelaina

Bromelaină (1200 până la 1800 MCU): 250 mg de trei ori pe zi

Serratia peptidază (acoperit enteric): 50 mg de trei ori pe zi între mese

Botanice

Echinacea sp

Rădăcină uscată (sau sub formă de ceai): 0,5 până la 1 g

Plantă liofilizată: 325 până la 650 mg

Suc din porțiunea aeriană de Echinacea purpurea stabilizat în etanol 22%: 2 până la 3 ml

Tinctură (1:5): 2 până la 4 ml (1/2 până la 1 linguriță)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (1/2 până la 1 linguriță)

Extract solid (pulbere uscată) (6,5:1 sau 3,5% echinacozidă):

150 până la 300 mg

Hydrastis Canadensis

Doza trebuie să se bazeze pe conținutul de berberină. Deoarece există o gamă largă de calitate în preparatele de sigiliu de aur, se recomandă extractele standardizate. Urmează doze de trei ori pe zi:

Rădăcină uscată sau sub formă de infuzie (ceai): 2 până la 4 g

Tinctură (1:5): 6 până la 12 ml (1,5 până la 3 lingurițe)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1 sau 8% până la 12% alcaloid con

cort): 250 până la 500 mg

Pelargonium Sidoides

Recomandări de dozare pentru EPs 7630 sau preparat echivalent:

Adulți: 3 ml de trei ori pe zi sau două comprimate de 20 mg de trei ori pe zi timp de până la 14 zile

Copii: cu vârsta cuprinsă între 7 și 12 ani, 30 picături (1,5 ml) de trei ori pe zi; vârsta de 6 ani sau mai puțin, 10 picături (0,5 ml) de trei ori pe zi

Tratament local

Duș intranazal cu apă salină sau ceai Hydrastis

Tamponarea pasajelor cu ulei de portocală amară

Pachete cu mentol sau eucalipt peste sinusuri (trebuie să aveți grijă pentru a evita iritația)

Kinetoterapie

Aplicații locale ale pachetelor fierbinți

Diatermia: 30 de minute (întrerupeți dacă durerea crește fără drenaj)

REFERINȚE

Stalman WA, van Essen GA, van der Graaf Y. Determinanti pentru cursul sinuzitei acute la pacientii adulti de practica generala. Postgrad Med J. 2001;77:778-782.

Stalman W, van Essen GA, van der Graf Y. Sinuzita maxilară la adulți: o evaluare a studiilor dublu-orb controlate cu placebo. Fam Pract. 1997;14:124-129.

Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, et al. Antibiotice pentru sinuzita maxilară acută. Otorinolaringol Cap Gât Chirurgie. 2008 Oct;139(4):486-489.

Cohen R. Tratamentul cu antibiotice al otitei medii acute și al sinuzitei la copii. Diagn Microbiol Infect Dis. 1997;27: 35-39.

Dohlman AW, Hamstreet MPB, Odrezin GT și colab. Sinuzita subacută: sunt necesare antimicrobienele? J Allergy Clin Immunol. 1993;91:1015-1023.

Gutman M, Torres A, Keen KJ și colab. Prevalența alergiei la pacienții cu rinosinuzită cronică. Otorinolaringol Cap Gât Chirurgie. 2004;130:545-552.

Emanuel IA, Shah SB. Rinosinuzita cronică: alergie și relații cu tomografia computerizată a sinusurilor. Otorinolaringol Cap Gât Chirurgie. 2000;123:687-691.

Evans III R. Controlul mediului și imunoterapie pentru boala alergică. J Allergy Clin Immunol. 1992;90:462-468.

Majima Y. Medicamente mucoactive și boli ale căilor respiratorii. Paediatr Respir Rev. 2002;3:104-109.

Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, et al. Eficacitatea N-acetilcisteinei orale pe termen lung în boala bronhopulmonară cronică: o meta-analiză a studiilor clinice dublu-orb, controlate cu placebo, publicate. Clin Ther. 2000;22:209-221.

Majima Y, Inagaki M, Hirata K, et al. Efectul unei enzime proteolitice administrate pe cale orală asupra elasticității și vâscozității mucusului nazal. Arc Otorinolaringol. 1988;244:355-359.

Nakamura S, Hashimoto Y, Mikami M, et al. Efectul enzimei proteolitice serrapeptaza la pacienții cu boală cronică a căilor respiratorii. Respirologie. 2003;8: 316-320.

Mazzone A, Catalani M, Costanzo M, et al. Evaluarea peptidazei Serratia în inflamația acută sau cronică a patologiei otorinolaringologice: un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat versus placebo. J Int Med Res. 1990;18:379-388.

Ryan RE. O evaluare clinică dublu-orb a bromelainei în tratamentul sinuzitei acute. Durere de cap. 1967;7: 13-17.

Brendler T, van Wyk BE. O perspectivă istorică, științifică și comercială asupra utilizării medicinale a Pelargonium sidoides (Geraniaceae). J Etnofarmacol. 28 oct 2008;119(3):420-433.

Bachert C, Schapowal A, Funk P și colab. Tratamentul rinosinuzitei acute cu preparat din Pelargonium sidoides EPs 7630: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Rinologie. 2009 Mar;47(1):51-58.

Yerushalmi A, Karman S, Lwoff A. Tratamentul rinitei alergice perene prin hipertermie locală. Proc Natl Acad Sci US A. 1982;79:4766-4769.

Hiperplazia benignă de prostată

Geovanni Espinosa, ND, LAc, și Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Simptome de obstrucție a ieșirii vezicii urinare (frecvență progresivă a urinei, urgență și nicturie, ezitare și intermitență cu forță și calibrul urinei reduse)

Prostată mărită nedureroasă

Uremie cu obstrucție prelungită

predominant produsele aromatizării periferice a androgenilor testiculari și suprarenalieni. Deși producția testiculară și suprarenală de androgeni scade odată cu îmbătrânirea, nivelurile de estradiol plasmatic total nu scad. De fapt, estradiolul rămâne relativ constant sau chiar crește odată cu vârsta la bărbați. Această creștere a fost atribuită activității crescute a aromatazei la bărbații în vârstă, care de multe ori au și o acumulare crescută de grăsime corporală. Celulele adipoase conțin aromatază, o enzimă care transformă anumiți androgeni în estrogen. Disproporția rezultată în raportul estrogen:testosteron poate crește până la 40% la unii bărbați.

Prin limitarea aromatazei sau inhibarea legării estrogenului de celulele prostatei, poate fi posibilă reducerea BPH sau încetinirea progresiei acesteia. Este nevoie de mai multe cercetări.

supratratamentul cancerului de prostată indolent.12,13 Un studiu european a arătat că este nevoie de unul din 48 de bărbați tratați pentru cancer de prostată pentru a fi salvat de la moartea prin cancer de prostată pe o perioadă de 10 ani.

PSA și HBP

PSA este o glicoproteină secretată de glandele prostatei; este eliberat în ser cu perturbarea țesutului prostatic normal din cauza cancerului de prostată, inflamației, HBP sau traumatismelor.

Finasterida (doză de 5 mg) și dutasterida (doză de 0,5 mg), ambele sunt inhibitori de 5-alfa reductază utilizați pentru tratamentul HBP și chelie masculină (doză de 1 mg de finasterid), vor scădea nivelul PSA cu aproximativ 50%, indiferent de doză. S-a raportat că ejacularea și

DRE cresc nivelurile de PSA, dar studiile au arătat că efectele sunt variabile sau nesemnificative.15,16 Biopsia de prostată, totuși, va determina de obicei o creștere substanțială a nivelurilor de PSA. Prin urmare, după biopsie, testarea PSA ar trebui amânată pentru cel puțin 3 până la 6 săptămâni. Deși un nivel crescut indică cancer de prostată în aproximativ 90% din cazuri, trebuie reținut că creșterile medii ale PSA pot fi cauzate de HBP și că în unele cazuri poate exista cancer de prostată fără o creștere a nivelului PSA. O abordare pentru a distinge cele două afecțiuni atunci când PSA este crescut este de a efectua un raport PSA liber/total: mai mult PSA liber decât PSA complex sugerează BPH mai degrabă decât cancerul de prostată. Un raport de aproximativ 20% sau mai mare pentru PSA gratuit este considerat mai probabil să reprezinte BPH decât cancerul.

Densitatea PSA (PSAD) poate fi utilizată pentru a diferenția între cancerul de prostată și HBP la bărbații cu PSA între 4 și 10 ng/mL și rezultate DRE normale. PSAD ar trebui să fie mai mare la bărbații cu cancer de prostată decât la cei cu boală benignă, deoarece cancerul determină o creștere mai mare a PSA pe volumul de prostată în comparație cu BPH. Pentru a determina PSAD, PSA al pacientului poate fi împărțit la volumul prostatei (după cum este determinat de o examinare cu ultrasunete transrectal). Studiile arată că un PSAD mai mare de 0,15 poate însemna un risc mai mare de cancer de prostată. Un PSAD mai scăzut ar indica probabil că pacientul are HBP. Această metodă nu ar trebui să determine în mod concludent dacă un pacient are HBP sau cancer de prostată, dar poate fi o piesă a puzzle-ului.

Scorul internațional al simptomelor de prostată (I-PSS)

Numele pacientului: Data nașterii: Data încheierii

Scor 1-7: Ușor 8-19: Moderat 20-35: Sever

FIGURA 152-1 Din Bope E, Kellerman R, Rkel, R. Conn's current therapy 2011, Saunders 2011. Chestionar International Prostate Symptom Score (IPSS), disponibil de la Urological Sciences Research Foundation la http://www.usrf.org/questionnaires/UA_SymptomScore.html. Accesat 26 septembrie 2011. Folosit cu permisiune.

care este brațul „luptă sau fugă” al sistemului nervos autonom, poate provoca contractarea mușchiului neted al prostatei, ceea ce duce la agravarea simptomelor tractului urinar inferior. Cu toate acestea, un aport caloric mai mare nu pare să crească riscul de HBP atunci când este însoțit de o activitate fizică crescută.22

Este posibil ca activitatea fizică să aibă un triplu scop:

Poate crește fluxul de sânge în zonă, permițând organismului să elimine eficient deșeurile.

Poate scădea răspunsurile la stres simpatic, relaxând astfel țesutul prostatic.

Poate reduce excesul de greutate abdominală, ceea ce crește presiunea generală inferioară a corpului, relaxând astfel regiunea prostatei/rectală și îmbunătățind fluxul de sânge în și în afara zonei.

Factori dietetici și nutriționali

Dieta pare să joace un rol critic în sănătatea prostatei. Dietele bogate în grăsimi (nu specifice tipului de grăsime) sunt asociate cu un risc crescut de HBP, la fel ca și dietele bogate în carne roșie (necunoscut dacă carnea convențională a fost folosită în comparație cu cea hrănită cu iarbă). În schimb, conform unui studiu randomizat amplu recent, dietele bogate în proteine și legume sunt asociate cu un risc scăzut.21

Este deosebit de importantă evitarea pesticidelor, creșterea consumului de fructe23, creșterea aportului de zinc și acizi grași esențiali, reducerea consumului de cafea24, reducerea consumului de unt, evitarea margarinei23 și menținerea nivelului de colesterol sub 200 mg/dL. Un aport moderat de alcool poate aduce beneficii HBP, dar agravează LUTS.25

Dieta bogata in proteine

Cercetările care evaluează aportul de proteine și HBP sunt mixte. Unele dovezi arată că o dietă bogată în proteine (calorii totale: 44% proteine, 35% carbohidrați, 21% grăsimi) poate inhiba 5-alfa reductaza, în timp ce o dietă cu conținut scăzut de proteine (10% proteine, 70% carbohidrați și 20% grăsimi) poate stimula enzima.26 aportul este asociat pozitiv cu HBP, asocierea fiind puțin mai puternică pentru aportul de proteine animale decât proteinele vegetale.21 Un studiu al fermierilor chinezi a relevat, de asemenea, o corelație între un aport mai mare de proteine animale și incidența BPH (91,1% la cei care consumă diete bogate în proteine animale vs. 11,8% la cei care nu consumă proteine animale).27

Un posibil motiv teoretic pentru care aportul ridicat de proteine poate să nu fie util se referă la o încărcare osmolară mai mare, care poate influența producția urinară și, astfel, poate impune o povară suplimentară nejustificată asupra unui sistem deja taxat.6 Prin urmare, recomandăm să nu ingerăm excesul de proteine animale ca mijloc de a crește aportul total de proteine. În schimb, proteine de înaltă calitate, derivate din plante și proteine din peștele de apă rece în cantități moderate este probabil o recomandare rezonabilă până când vom ști mai multe despre relația dintre aportul de proteine și HBP.

Zinc

Studiile efectuate în anii 1970 au arătat că suplimentarea cu zinc a redus dimensiunea prostatei și simptomatologia HBP la majoritatea pacienților.28 Un studiu randomizat mai recent, cuprinzând 4770 de participanți, indică un posibil rol protector al zincului împotriva BPH. În acea investigație, HBP a fost evaluată pe o perioadă de 7 ani și definită în termeni de tratament medical sau chirurgical sau de creștere repetată (peste 14) pe chestionarul IPSS. Dieta, alcoolul și utilizarea suplimentelor au fost evaluate prin intermediul unui chestionar privind frecvența alimentelor. Aportul mai mare de zinc a fost asociat cu un risc semnificativ redus de BPH.22 Mecanismul implică probabil capacitatea zincului de a inhiba 5-alfa reductazei29 și/sau prin capacitatea sa de a inhiba prolactina.30 S-a demonstrat că prolactina crește absorbția de testosteron de către prostată, conducând astfel la niveluri crescute de DHT prin furnizarea de substrat suplimentar.

Alcool

Deși numai berea crește nivelul de prolactină, aportul mai mare de alcool poate fi asociat cu HBP. Într-un studiu de 17 ani pe 6581 de bărbați din Hawaii, sa observat că un consum de alcool de cel puțin 25 uncii pe lună a fost corelat direct cu diagnosticul de HBP.32

Asocierea a fost cea mai semnificativă pentru bere, vin și sake și mai puțin pentru băuturile spirtoase distilate. Cele mai multe alte studii recente confirmă un efect protector al alcoolului în ceea ce privește HBP, dar nu și LUTS.22

Aminoacizi

Combinația de glicină, alanină și acid glutamic (sub formă de două capsule cu 6 cereale administrate de trei ori pe zi timp de 2 săptămâni și o capsulă de trei ori pe zi după aceea) s-a demonstrat în mai multe studii că ameliorează multe simptome de HBP. Într-un studiu controlat pe 45 de bărbați, nicturia a fost ameliorată sau redusă în 95%, urgența a fost redusă în 81%, frecvența redusă în 73% și întârzierea micțiunii a fost atenuată în 70%.33 Aceste rezultate au fost raportate și în alte studii controlate. Cu alte cuvinte, terapia cu aminoacizi este doar paliativă.

Colesterolul

Asocierea cu colesterolul, BPH și LUTS a fost amestecată. Nivelurile ridicate de lipide serice au fost asociate cu bolile cardiovasculare și includ creșterea colesterolului LDL seric, scăderea colesterolului seric HDL și creșterea trigliceridelor serice. În cazul HBP, totuși, așa cum este descris de Parsons, nu a fost demonstrată o asociere pozitivă pentru colesterol.35

Beta Sitosterol

Beta sitosterolul este unul dintre câțiva steroli vegetali (colesterolul este principalul sterol animal) găsiți în aproape toate plantele. Niveluri ridicate se găsesc în tărâțe de orez, germeni de grâu, ulei de porumb și boabe de soia. Arahide și produsele lor, cum ar fi uleiul de arahide, untul de arahide și făina de arahide, precum și Serenoa repens, avocado, semințe de dovleac, Pygeum africanum și fructe de caju. Capacitatea beta sitosterolului și a altor

fitosteroli de a scădea colesterolul a fost bine documentată.36 S-a demonstrat, de asemenea, că beta sitosterolul îmbunătățește HBP. Un studiu dublu-orb a inclus 200 de bărbați care au primit beta sitosterol (20 mg) sau placebo de trei ori pe zi.37 Grupul cu beta sitosterol a înregistrat o creștere a debitului urinar maxim de la o valoare inițială de 9,9 la 15,2 ml/s și o scădere a volumului urinar rezidual mediu de 30,4 de la 65,8 ml.

Într-un alt studiu, 177 de pacienți cu mărire benignă a prostatei au fost randomizați.38 Pacienții au primit 130 mg de beta sitosterol în fiecare zi și au fost monitorizați timp de peste 6 luni. Au fost înregistrate măsurători ale IPSS, fluxului urinar și urinei reziduale în vezica urinară după evacuare.

În medie, valorile debitului urinar au crescut cu 4,5 ml/s, în timp ce volumele urinare reziduale au scăzut cu 33,5 ml. IPSS a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic.38

Vitamina D

Krystal și colegii săi au arătat că suplimentarea cu vitamina D a fost asociată cu un risc redus de HBP, dar doza a fost imprecisă. Asocierea în acest studiu cu 4770 de subiecți a fost observată numai în rândul bărbaților care au folosit atât multivitamine, cât și suplimente cu vitamina D. Nu au existat asocieri între utilizarea suplimentelor cu riscul de BPH, cu excepția unei tendințe spre scăderea riscului de BPH cu un aport crescut de supliment de vitamina D.22 Deși acestui studiu nu aveau date despre frecvența, doza și durata utilizării vitaminei D, rezultatele sunt suficient de interesante pentru a susține cercetările ulterioare care abordează dacă suplimentarea cu doze mari va avea vreun beneficiu pentru BPH. Numeroase studii au arătat că vitamina D3 poate avea efecte protectoare împotriva cancerului de prostată.39

Mecanismul efectului favorabil al vitaminei D asupra BPH este prin atașarea acestei molecule la receptorii de vitamina D de pe prostată și vezică și prin inhibarea creșterii prostatei, scăderea contractilității excesive și reducerea inflamației.40

Cadmiu

Deși cadmiul este un antagonist cunoscut al zincului și crește activitatea 5-alfa reductazei, concentrația sa în prostată și efectele sale sunt neclare. Mai multe studii au produs rezultate contradictorii.41,42

Medicamente botanice

Medicamentele botanice în tratamentul HBP a fost o recomandare populară în Europa de zeci de ani.43 Șansa de succes clinic cu oricare dintre tratamentele botanice pentru HBP pare să fie determinată de gradul de obstrucție, așa cum este indicat de volumul de urină reziduală. Pentru niveluri mai mici de 50 ml, rezultatele sunt de obicei excelente. Pentru niveluri între 50 și 100 ml, rezultatele sunt de obicei destul de bune. Cu niveluri reziduale de urină între 100 și 150 ml, va fi mai dificil să se producă o îmbunătățire semnificativă în perioada obișnuită de 4 până la 6 săptămâni. Dacă volumul de urină reziduală este mai mare

de 150 ml, este puțin probabil ca extractul de saw palmetto și alte medicamente botanice să producă o îmbunătățire semnificativă.

Serenoa repens (Saw Palmetto)

Extractul liposterolic din fructele acestui palmier (cunoscut și ca Sabal serrulata), originar din Florida, s-a dovedit că îmbunătățește semnificativ semnele și simptomele HBP în numeroase studii clinice (vezi capitolul 122). Mecanismul de acțiune este legat de inhibarea legării DHT la receptorii androgeni citosolici și nucleari, inhibarea 5-alfa reductazei și interferența cu receptorii de estrogeni intraprostatici. Datorită acestor efecte, rezultatele celor mai multe studii randomizate au fost excelente. Revizuiri sistematice ale literaturii și meta-analize ale studiilor clinice raportează rezultate excelente folosind Serenoa, comparându-se destul de favorabil cu cele ale finasteridei (Proscar) și tamsulosinului (Flomax) în ceea ce privește eficacitatea, dar cu un profil mai bun al efectelor secundare. Se pare că efectul extractului de Serenoa este cel mai evident în stadiile incipiente ale HBP (adică, în cazurile de hipertrofie ușoară până la moderată), deoarece cercetările clinice au arătat în mod clar că aproximativ 90% dintre bărbații cu HBP ușoară până la moderată experimentează o îmbunătățire a simptomelor în primele 4 până la 6 săptămâni după începerea extractului Serenoa pe zi (320 mg extract liposterolic). Cu toate acestea, este probabil ca extractul de Serenoa să prezinte beneficii clinice reduse sau deloc în cazurile mai avansate de HBP. Capitolul 122 oferă o discuție completă despre farmacologia Serenoa.

În plus, deși Serenoa este adesea foarte eficient pe cont propriu, pot fi obținute rezultate mai bune prin combinarea extractului de rădăcină de Urtica dioca (discutat mai jos) cu extractul de Serenoa. Un studiu dublu-orb care a implicat 431 de pacienți a constatat că această combinație produce beneficii clinice egale cu cele ale finasteridei.44 Într-un studiu mai recent pe termen lung, eficacitatea și tolerabilitatea acestei combinații au fost investigate la pacienții vârstnici de sex masculin care sufereau de simptome ale tractului urinar inferior (LUTS) cauzate de HBP. mg de extracte de Urtica pe zi) sau placebo. Un tratament dublu-orb de 24 de săptămâni a fost urmat de o perioadă de control deschisă de 24 de săptămâni, timp în care tuturor pacienților li sa administrat combinația Serenoa și Urtica. Pacienții tratați cu combinația botanică au prezentat o reducere substanțial mai mare a scorurilor IPSS totale după 24 de săptămâni de tratament dublu-orb decât pacienții din grupul placebo. Aceasta s-a aplicat atât la simptomele obstructive, cât și la cele iritative și la pacienții cu simptome moderate, precum și la cei cu simptome severe la momentul inițial. Pacienții randomizați la placebo au prezentat o îmbunătățire marcată a LUTS (măsurată de IPSS) după trecerea la combinația botanică. Ca și extractul de Serenoa, extractul de Urtica pare să interacționeze cu legarea DHT de receptorii citosolici și nucleari.46 Studiile in vitro arată, de asemenea, că lignanii găsiți în Urtica pot modula efectele hormonale datorită afinității lor pentru globulina care leagă hormonii sexuali.45

Cernilton

Cernilton, un extract de polen de flori de secară, a fost folosit pentru   A

trata prostatita și HBP în Europa de peste 35 de ani.47 It b

s-a dovedit a fi destul de eficient în mai multe studii clinice dublu-orb în tratamentul HBP,48,49, unde rata generală de succes este de aproximativ 70%.50 Pacienții care răspund în mod obișnuit experimentează mai puțină nicturie și frecvență diurnă (o reducere de aproximativ 70%), precum și reduceri semnificative ale volumului urinei reziduale. relaxarea uretrei. În plus, Cernilton conține o substanță care inhibă creșterea celulelor de prostată.46

Într-un studiu, eficacitatea clinică a Cernilton în tratamentul HBP simptomatică a fost examinată pe o perioadă de 1 an48. Șaptezeci și nouă de bărbați cu vârsta medie de 68 de ani (interval 62 până la 89) cu un volum mediu de prostată inițial de 33,2 cm2 au primit 63 mg de extract de polen Cernilton de două ori pe zi, de 12 ori pe săptămână. Ca rezultat, debitul maxim urinar mediu a crescut de la 5,1 la 6 ml/s. Debitul mediu a crescut de la 9,3 la 11 ml/s. Volumul de urină rezidual a scăzut de la 54,2 ml la mai puțin de 30 ml. Eficacitatea clinică, bazată pe simptome, a fost după cum urmează:

Urgență sau disconfort: îmbunătățit cu 76,9%

Disurie: îmbunătățită cu 71,4%

Nicturie: îmbunătățită cu 56,8%

Golire incompletă: îmbunătățită cu 66,2%

Micție prelungită: îmbunătățită cu 64,1%

Micție întârziată: îmbunătățită cu 62,2%

Intermitență: îmbunătățită cu 60,6%

Dribling postvoid: îmbunătățit cu 42,7%

În general, 85% dintre subiecții testului au experimentat beneficii: 11% au raportat rezultate „excelent”, 39% „bune”, 35% „satisfăcător” și 15% „slabe”.

O revizuire sumară a două studii controlate cu placebo, două studii comparative (ambele cu o durată de 12 până la 24 de săptămâni) și trei studii dublu-orb pe 444 de bărbați au arătat că, deși Cernilton nu a îmbunătățit debitul urinar, volumul rezidual sau dimensiunea prostatei în comparație cu placebo sau agenții studiului comparativ, a îmbunătățit auto-evaluarea cu acidul amino și scorul placebo și a redus amestec.46 În mod clar, trebuie efectuate mai multe studii pe termen lung ale Cerniltonului pentru a elucida termenii utilităţii sale ca alternativă sau adjuvant la Serenoa.

În sfârșit, un studiu realizat de Preuss și asociații ilustrează valoarea potențială a unei combinații de nutrienți utilizate pentru BPH. În acest studiu randomizat, 144 de subiecți au fost randomizați la cernitină, saw palmetto, B sitosterol, vitamina E sau placebo. După 3

luni, grupul de combinație a avut semnificativ mai puține nicturie, frecvență și simptome generale ale HBP, fără efecte secundare adverse.51

Pygeum africanum

Scoarța de P africanum, un copac veșnic verde originar din Africa, a fost folosită în trecut în tratamentul tulburărilor tractului urinar. Principalele componente active ale scoarței sunt sterolii și acizii grași solubili în grăsimi. Practic, toate cercetările privind Pygeum au prezentat un extract de Pygeum standardizat pentru a conține 14% triterpene, inclusiv beta-sitosterol și 0,5% n-docosanol. Acest extract a fost studiat pe larg atât la animale de experiment, cât și la oameni în studii clinice (vezi capitolul 118). Un studiu asupra celulelor de prostată de șobolan sugerează că efectul terapeutic al Pygeum se poate datora în parte inhibării factorilor de creștere EGF, bFGF și IGF-I, care sunt responsabili de creșterea excesivă a prostatei.52

Numeroase studii clinice cu peste 600 de pacienți au arătat că extractul de Pygeum este eficient în reducerea simptomelor și semnelor clinice ale HBP, în special în cazurile incipiente.53 Cu toate acestea, într-un studiu dublu-orb care a comparat extractul de Pygeum cu extract de saw palmetto, acesta din urmă a produs o reducere mai mare a simptomelor și a fost mai bine tolerat54. în studiile clinice cu saw palmetto. Cu toate acestea, pot exista circumstanțe în care Pygeum este mai eficient decât saw palmetto. De exemplu, nu s-a demonstrat că saw palmetto produce unele dintre efectele lui Pygeum asupra secreției prostatei. Desigur, cele două extracte au mecanisme de acțiune oarecum suprapuse și pot fi utilizate în combinație.

Urtica dioica (urzica)

Extractele din rădăcină de U. dioica s-au dovedit, de asemenea, eficiente în tratamentul HBP. Trei studii dublu-orb au arătat că este mai eficient decât placebo.55,56 Cel mai recent studiu, realizat în Iran, a fost un studiu comparativ, dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat, încrucișat parțial, la 620 de pacienți. Nu au fost identificate efecte secundare în niciunul dintre grupuri.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Obiectivele terapeutice pentru HBP sunt menite să facă următoarele:

Normalizați nivelul de nutrienți la nivelul prostatei

Restabiliți hormonii steroizi la niveluri normale

Inhibă conversia excesivă a testosteronului în DHT

Inhiba legarea receptorilor DHT

Reduce inflamația

Eliminați producția în exces de estradiol

Limitați promotorii procesului hiperplazic (de exemplu, prolactina)

HBP severă care are ca rezultat retenție urinară acută semnificativă poate necesita cateterizare pentru ameliorare; un caz suficient de avansat poate să nu răspundă suficient de rapid la terapie și poate necesita utilizarea pe termen scurt a unui antagonist alfa1 în sine sau combinat cu un medicament 5-alfa reductază sau o intervenție chirurgicală.

Stil de viață

Pacienții ar trebui să facă mai mult exerciții fizice, între 4 și 6 ori pe săptămână, și să întindă corespunzător zona prostatei/urogenitale pentru a crește fluxul sanguin.

Dieta

Inițial, dieta ar trebui să fie mai bogată în proteine vegetale, săracă în carbohidrați, săracă în grăsimi animale și bogată în uleiuri nesaturate. După ce pacientul răspunde, poate fi utilizată o abordare mai puțin strictă, echilibrată, cu alimente întregi. Pacientul trebuie să limiteze consumul de alcool și cafea, să evite alimentele contaminate cu medicamente, pesticide și hormoni și să limiteze alimentele bogate în colesterol. Alimentele din soia trebuie folosite în mod regulat.

Suplimente

Zinc: 30 până la 45 mg/zi (de preferință picolinat, maxim 6 luni; reduceți doza la 15 până la 30 mg/zi după 6 luni și luați în considerare monitorizarea stării cuprului în terapia pe termen lung)

Glicina: 200 mg/zi

Acid glutamic: 200 mg/zi

Alanină: 200 mg/zi

Vitamina D3: 2000 până la 5000 UI/zi

Botanice

Extract liposterolic de saw palmetto (S. repens) (standardizat la 85% până la 95% acizi grași și steroli): 160 mg de două ori pe zi

Extract de polen de flori (de exemplu, Cernilton): 63 mg de două până la trei ori pe zi

Extract de Pygeum africanum (conținut de 14% triterpene): 50 până la 100 mg/zi

Extract de Urtica dioica: 120 până la 150 mg de două ori pe zi

Beta-sitosterol: 60 până la 130 mg/zi

REFERINȚE

Bushman W. Etiologia, epidemiologia și istoria naturală a hiperplaziei benigne de prostată. Urol Clin North Am. 2009 noiembrie;36(4):403-415.

Sanda MG, Beaty TH, Strutzman RE, et al. Susceptibilitatea genetică a hiperplaziei benigne de prostată. J Urol. 1994;152: 115-119.

Dahle SE, Chokkalingam AP, Gao YT,

et al. Dimensiunea corpului și nivelurile serice ale insulinei și leptinei în raport cu riscul de hiperplazie benignă de prostată. J Urol. 2002;168: 599-604.

Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihidrotestosteronul și conceptul de inhibare a 5alfa-reductazei în hiperplazia benignă de prostată umană. Lumea J Urol. 2002;19:413-425.

Imperato-McGinley J, Zhu YS. Androgenii și fiziologia masculină sindromul deficitului de 5alfa-reductază-2. Mol Cell Endocrinol. 2002;198:51-59.

Wright AS, Thomas LN, Douglas RC și colab. Potența relativă a testosteronului și dihidrotestosteronului în prevenirea atrofiei și apoptozei în prostata șobolanului castrat. J Clin Invest. 1996;98:2558-2563.

Partin AW, Rodriguez R. Biologia moleculară, endocrinologia și fiziologia prostatei și veziculelor seminale. În: Walsh PC, ed. Urologia lui Campbell. Philadelphia: Saunders; 2002: 1237-1296.

Barrack ER, Berry SJ. sinteza ADN-ului în prostata canină; efectele inducției androgenice și ale tratamentului cu estrogeni. Prostata. 1987;10:45-56.

Gooren LJ, Toorians AW. Semnificația estrogenilor în (pato)fiziologia masculină. Ann Endocrinol (Paris). 2003;64:126-135.

Prezioso D, Denis LJ, Klocker H, et al. Estrogenii și aspectele bolii prostatei. Int J Urol. 2007 ian;14(1):1-16.

Barry MJ. Evaluarea simptomelor și a calității vieții la bărbații cu hiperplazie benignă de prostată. Urologie. 2001;58:25-32.

Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ și colab. Screening și mortalitatea prin cancer de prostată într-un studiu european randomizat. N Engl J Med. 2009;360:11320-11328.

Woolf SH. Screening pentru cancerul de prostată cu antigen specific de prostată: o examinare a dovezilor. N Engl J Med. 1995;333:1401-1405.

Andriole GL, Guess HA, Epstein JI și colab. Tratamentul cu finasterid păstrează utilitatea antigenului specific de prostată în detectarea sau cancerul de prostată: rezultatele unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo: Grupul de studiu PLESS Proscar Studiu de eficacitate și siguranță pe termen lung. Urologie. 1998;52: 195-201.

Zisman A, Soffer Y, Siegel YI, et al. Nivelul seric al antigenului specific prostatei postejaculare. Eur Urol. 1997;32:54-57.

Consorțiul de Cercetare a Clinicii de Medicină Internă. Efectul examinării rectale digitale asupra antigenului seric specific prostatei într-un cadru de îngrijire primară. Arch Intern Med. 1995;155:389-392.

Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, et al. Efectul cistoscopiei, biopsiei de prostată și rezecției transuretrale a prostatei asupra concentrației serice de antigen prostatic specific. Urol. 1993;42:276-282.

Prestigiacomo AF, Stamey TA. Utilitatea clinică a psa liber și complexat. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 1995;221:32-34.

Allan RW, Sanderson H. Epstein JI. Corelația focalizării minute (0,5 MM sau mai puțin) a adenocarcinomului de prostată pe biopsia cu ac cu specimenul de prostatectomie radicală: rolul densității antigenului specific de prostată. J Urol. 2003 Aug;170(2 Pt 1): 370-372.

Dull P, Reagan Jr RW, Bahnson RR. Gestionarea hiperplaziei benigne de prostată. Sunt un medic de familie. 2002;66:77-84.

Suzuki S, Platz EA, Kawachi I, et al. Aportul de energie și macronutrienți și riscul de hiperplazie benignă de prostată. Am J Clin Nutr. 2002;75:689-697.

Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM și colab. Modele alimentare, utilizarea suplimentelor și riscul de hiperplazie benignă de prostată simptomatică: rezultate din studiul de prevenire a cancerului de prostată. Am J Epidemiol. 2008 Apr 15;167(8):925-934.

Lagiou P, Wuu J, Trichopoulou A, et al. Dieta și hiperplazia benignă de prostată: un studiu în Grecia. Urologie. 1999;54:284-290.

Gass R. Hiperplazia benignă de prostată: efectele opuse ale consumului de alcool și cafea. BJU Int. 2002;90:649-654.

Parsons JK, Kashefi C. Activitate fizică, hiperplazie benignă de prostată și simptome ale tractului urinar inferior. Eur Urol. 2008;53: 1228-1235.

Kappas A, Anderson KE, Conney AH, et al. Interacțiuni nutriție-endocrine. Inducerea modificărilor reciproce în reducerea delta-5-alfa a testosteronului și oxidarea estradiolului dependentă de citocromul P-450 de către macronutrienții dietetici la om. Proc Natl Acad Sci US A. 1983;80: 7646-7649.

Zhang SX, Yu B, Guo SL și colab. Comparație a incidenței BPH și a factorilor aferenti între locuitorii urbani și rurali din districtul Wannan. Zhonghua Nan Ke Xue. 2003;9:45-47.

Fahim M, Fahim Z, Der R, et al. Tratament cu zinc pentru reducerea hiperplaziei prostatei. Fed Proc. 1976;35:361.

Om AS, Chung KW. Deficitul alimentar de zinc modifică 5 alfa-reducerea și aromatizarea testosteronului și a receptorilor de androgeni și estrogeni din ficatul de șobolan. J Nutr. 1996 apr; 126(4):842-848.

Autentificare IS, Thorner MO, MacLeod RM. Zincul poate avea un rol fiziologic în reglarea secreției hipofizare de prolactină. Neuroendocrinologie. 1983;37:317-320.

Farnsworth WE, Slaunwhite WR, Sharma M, et al. Interacțiunea prolactinei și testosteronului în prostata umană. Urol Res. 1981;9:79-88.

Chyou PH, Nomura AM, Stemmermann GN și colab. Un studiu prospectiv al alcoolului, dietei și alți factori ai stilului de viață în legătură cu uropatia obstructivă. Prostata. 1993; 22:253-264.

Damrau F. Hipertrofie benignă de prostată: terapia cu aminoacizi pentru ameliorarea simptomatică. J Am Geriatr Soc. 1962;10:426-430.

Feinblatt HM, Gant JC. Tratamentul paliativ al hipertrofiei benigne de prostată: valoarea combinației glicină-alanină-acid glutamic. J Maine Med Asoc. 1958; 49:99-101.

Parsons JK. Factori de stil de viață, hiperplazie benignă de prostată și simptome ale tractului urinar inferior. Curr Opin Urol. 2011 ianuarie; 21(1):1-4.

Tilvis RS, Miettinen TA. Steroli vegetali serici și relația lor cu absorbția colesterolului. Am J Clin Nutr. 1986;43: 92-97.

Berges RR, Windeler J, Tramisch HJ și colab. Studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb cu beta-sitosterol la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată. Grupul de studiu beta-sitosterol. Lancet. 1995;345:1529-1532.

Klippel KF, Hiltl DM, Schipp B. Un studiu clinic multicentric, controlat cu placebo, dublu-orb al beta-sitosterolului (fitosterol) pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată. Grupul german de studiu BPH-Phyto. Fr. J Urol. 1997 Sept;80(3): 427-432.

Li H, Stampfer MJ, Hollis JB, et al. Un studiu prospectiv al metaboliților de vitamina D din plasmă, polimorfismele receptorilor de vitamina D și cancerul de prostată. PLoS Med. 2007 Mar;4(3):e103.doi:10.1371/ journal.pmed.0040103.

Adorini L, Penna G, Fibbi B, et al. Agoniştii receptorilor de vitamina D vizează componentele statice, dinamice şi inflamatorii ale hiperplaziei benigne de prostată. Ann NY Acad Sci. 2010 Apr;1193:146-152. Recenzie.

Lahtonen R. Concentrațiile de zinc și cadmiu în țesutul întreg și în epiteliul și stroma separate din glandele hipertrofice de prostată benigne umane. Prostata. 1985;6:177-183.

Sinquin G, Morfin RF, Charles JF și colab. Metabolismul testosteronului de către omogenați de prostată umană cu hiperplazie benignă: efectele zincului, cadmiului și altor cationi bivalenți. J Steroid Biochim. 1984; 20:733-780.

Buck AC. Fitoterapie pentru prostată.

Fr. J Urol. 1996;78:325-336.

Habib FK, Ross M, Lawenstein A. Identificarea unei substanțe inhibitoare de prostată într-un extract de polen. Prostata. 1995;26:133-139.

Lopatkin N, Sivkov A, Schlafke S, și colab. Eficacitatea și siguranța unei combinații de extract de Sabal și Urtica în simptomele tractului urinar inferior: urmărirea pe termen lung a unui studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo. Int Urol Nephrol. 2007; 39(4):1137-1146.

MacDonald R, Ishani A, Rutks I, et al. O revizuire sistematică a Cernilton pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată. BJU Int. 2000;85:836-841.

Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. Serenoa repens pentru hiperplazia benignă de prostată. Cochrane Database Syst Rev. 2002;3: CD001423.

Yasumoto R, Kawanishi H, Tsujino și colab. Evaluarea clinică a tratamentului pe termen lung cu extract de polen Cernitin la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată. Clin Ther. 1995;17:82-86.

Buck AC, Cox R, Rees RW, et al. Tratamentul obstrucției tractului de ieșire din cauza hiperplaziei benigne de prostată cu extract de polen, Cernilton: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Fr. J Urol. 1990; 66:398-404.

Dutkiewicz S. Utilitatea Cernilton în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată. Int Urol Nephrol. 1996;28: 49-53.

Preuss HG, Marcusen C, Regan J și colab. Studiu randomizat al unei combinații de produse naturale (cernitin, saw palmetto, B-sitosterol, vitamina E) privind simptomele hiperplaziei benigne de prostată (HBP). Int Urol Nephrol. 2001;33(2):217-225.

Yablonsky F, Nicolas V, Riffaud JP, et al. Efectul antiproliferativ al extractului de Pygeum africanum asupra fibroblastelor de prostată de șobolan. J Urol. 1997;157:2381-2387.

Duvia R, Radice GP, Galdini R. Advances in the phytotherapy of prostatic hypertrophy. Med Praxis. 1983;4:143-148.

Belaiche P, Lievoux O. Studii clinice privind tratamentul paliativ al adenomului de prostată cu extract de rădăcină de Urtica. Phytother Res. 1991;5:267-269.

Romics I. Observatii cu Bazoton in managementul hiperplaziei de prostata. Int Urol Nephrol. 1987;19:293-297.

Sokeland J. Extract combinat de sabal și urtica în comparație cu finasterida la bărbații cu hiperplazie benignă de prostată: analiza volumului prostatei și rezultatul terapeutic. BJU Int. 2000;86:439-442.

Safarinejad MR. Urtica dioica pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată: un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat. J Herb Pharmacother. 2005;5(4):1-11.

LECTIRI SUPLIMENTARE

Bent S, Kane C, Shinohara K și colab. Saw Palmetto pentru hiperplazia benignă de prostată. N Engl J Med. 9 februarie 2006;354(6):557-566.

Gerber GS. Fitoterapie pentru hiperplazia benignă de prostată. Curr Urol Rep. 2002 Aug;3(4): 285-291.

Hartmann RW, Mark M, Soldati F. Inhibarea 5-alfa-reductazei și aromatazei de către PHL-0081, o combinație de extracte PY102 (Pygeum africanum) și UR102 (Urtica dioica). Fitomedicina. 1996;3(2):121-128.

Lopatkin N, Sivkov A, Walther C și colab.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung a unei combinații de extract de sabal și urtica pentru simptomele tractului urinar inferior: un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo. Lumea J Urol. 2005 iunie;23(2):139-146.

Maar K. Regresia simptomelor adenoamelor de prostată: rezultatele tratamentului conservator de 6 luni folosind capsule ERU. Fortschr Med. 10 ian 1987;105(1):18-20. Wilt TJ, Ishani A, Stark G, et al. Extracte de Saw Palmetto pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată: o revizuire sistematică. JAMA. 1998;280:1604-1609.

Yalla SV, Sullivan MP, Lecamwasam HS și colab. Corelarea indicelui simptomelor de asociere urologică americană cu prostatismul obstructiv și nonobstructiv. J Urol. 1995;153: 674-679.

Bronșită și pneumonie

Michael T. Murray, ND

P CONSIDERAȚII GENERALE

Bronșita este o inflamație a membranelor mucoase ale bronhiilor, căile respiratorii care transportă fluxul de aer din trahee în plămâni. Pneumonia este o inflamație a plămânilor. Atât bronșita acută, cât și pneumonia se caracterizează prin dezvoltarea unei tuse cu sau fără producere de spută. Bronșita acută apare adesea în cursul unei boli virale acute, cum ar fi răceala sau gripa. Virușii provoacă aproximativ 90% din cazurile de bronșită acută.

Deși pneumonia poate apărea la persoanele sănătoase, este de obicei observată la cei cu imunitate compromisă, în special la cei care abuzează de droguri și alcool. Populația în creștere a celor cu boli pulmonare cronice și alte boli debilitante și un istoric de utilizare a terapiei respiratorii, a medicamentelor imunosupresoare și a altor astfel de tehnologii au contribuit la creșterea în continuare a pneumoniilor nosocomiale și oportuniste, care au rate ridicate de mortalitate. Pneumonia acută este a șaptea cauză de deces în Statele Unite.1 Este deosebit de periculoasă la vârstnici.

La persoanele sănătoase, pneumonia urmează cel mai adesea o insultă adusă mecanismelor de apărare a gazdei: infecție virală (în special gripă), fum de țigară și alte fumuri nocive, afectarea conștienței (care deprimă reflexul călugăresc, permițând aspirația), neoplasme și spitalizare (Tabelul 153-1). La adulții imunocompetenți, care nu sunt în vârstă, fumatul este cel mai puternic factor de risc independent pentru boala pneumococică invazivă.2

Căile respiratorii distale de laringe sunt în mod normal sterile datorită mai multor mecanisme de protecție, atât mecanice, cât și umorale. Epiteliul ciliat acoperit de mucus care căptușește tractul respirator inferior propulsează spută către bronhiile mai mari și trahee, evocând reflexul tusei. Secrețiile respiratorii conțin substanțe care exercită acțiuni antimicrobiene nespecifice: alfa1 antitripsină, lizozimă și lactoferină. La nivelul alveolelor sunt prezente mecanisme de apărare puternice, inclusiv macrofage alveolare, o vascularizare bogată capabilă să furnizeze rapid limfocite și granulocite și o rețea eficientă de drenaj limfatic.

P REZUMATUL DIAGNOSTIC: BRONȘITA

Diagnosticul de bronșită acută se face de obicei prin excluderea altor cauze ale tusei acute, cum ar fi pneumonia, răceala, astmul acut sau exacerbarea bolii pulmonare obstructive cronice.

La pacienții cu diagnosticul presupus de bronșită acută, culturile virale, testele serologice și analizele sputei nu trebuie efectuate de rutină deoarece organismul responsabil este rar identificat în practica clinică.

La pacienții cu tuse acută și producție de spută care sugerează bronșită acută, absența următoarelor constatări reduce probabilitatea de pneumonie suficient pentru a elimina

necesitatea unei radiografii toracice: (1) ritm cardiac mai mare de 100 de bătăi pe minut; (2) frecvență respiratorie mai mare de 24 de respirații pe minut; (3) temperatura corpului oral peste 38° C; și (4) constatări ale examinării toracice de consolidare focală, egofonie sau fremitus.

P REZUMAT DIAGNOSTIC: PNEUMONIE

Diagnosticul de pneumonie se face de obicei prin examen fizic și se confirmă printr-o radiografie toracică. Constatările obișnuite ale examinării fizice includ următoarele:

TABELUL 153-1 Etiologiile pneumoniilor comune

Date de la Branch WT Jr. Office practice of medicine. Philadelphia: Saunders, 1982:57-76.

Rales (un sunet clocotit sau trosnet). Ralurile pe o parte a toracelui și zgomotele auzite în timp ce pacientul este culcat sugerează puternic pneumonie.

Rhonchi (zgomote anormale care indică prezența lichidului gros).

Percuţie. O bufnitură surdă în loc de un sunet sănătos, asemănător unui tambur gol, indică anumite afecțiuni care sugerează pneumonie, inclusiv următoarele:

Consolidare (o afecțiune în care plămânul devine ferm și inelastic)

Revărsat pleural (acumulare de lichid în spațiul dintre plămâni și mucoasa din jurul acestuia)

Examinarea sputei care sugerează o infecție include prezența sângelui; spută groasă, opaca, colorată în galben, verde sau maro și o colorare Gram pozitivă. Cultura sputei și sensibilitatea nu sunt întotdeauna utile în identificarea cauzei pneumoniei din cauza contaminării probei cu bacterii ale gâtului sau gurii.

Un test de urină (Binax NOW, Binax Inc., Scarborough, Maine) poate detecta pneumonia Streptococcus sau antigenele Legionella pneumophila în decurs de 15 minute. Poate identifica până la 77% din cazurile de pneumonie și poate exclude infecția la 98% dintre pacienții care nu au S. pneumoniae. Cu toate acestea, testul nu este foarte util în diagnosticarea S. pneumoniae ca cauză a pneumoniei la copii, deoarece organismul este atât de comun în această populație, indiferent dacă au sau nu pneumonie. L. pneumophila este bacteria care provoacă boala legionară și uneori pneumonie.

O radiografie toracică este aproape întotdeauna efectuată pentru a confirma un diagnostic de pneumonie, dar nu este imperativ ca aceasta să fie pozitivă pentru a pune diagnosticul

clinic. O radiografie toracică pozitivă pentru pneumonie poate evidenția infiltrate pulmonare sau complicații ale pneumoniei, cum ar fi revărsatul pleural.

Considerații speciale cu pneumonie

Există mai mult de 100 de tipuri de bacterii, viruși și ciuperci despre care se știe că cauzează bronșită sau pneumonie. Cele mai frecvente trei forme de pneumonie sunt cele virale, micoplasmatice și pneumococice.

Pneumonie virală

Pneumonia virală este cel mai adesea cauzată de unul dintre mai multe virusuri: adenovirus, gripă, paragripa și virusul sincițial respirator. Pneumonia virală este responsabilă pentru aproximativ 30% din cazurile de pneumonie și se va dezvolta adesea ca o complicație a unei infecții ale căilor respiratorii superioare cauzată de unul dintre viruși. Persoanele care sunt expuse riscului de pneumonie virală mai gravă sunt adesea imunocomprimite. Antibioticele nu au nicio valoare în pneumonia virală.

Rezumat clinic pentru pneumonia virală

Persoanele care sunt expuse riscului de pneumonie virală mai gravă sunt adesea imunocompromiși.

Antibioticele nu au nicio valoare în pneumonia virală.

Simptomele pneumoniei virale încep adesea lent și pot să nu fie severe la început.

Cele mai frecvente simptome ale pneumoniei virale sunt

Tuse (cu unele pneumonii, pacienții pot tusi mucus sau chiar mucus sângeros)

Febră, care poate fi ușoară sau ridicată

Tremurând frisoane

Dificultăți de respirație (poate să apară doar atunci când urcați doar scările)

Pneumonie micoplasmatică

Pneumonia micoplasmală este cauzată de Mycoplasma pneumoniae. Mycoplasma este un gen de bacterii care nu are pereții celulari. Diverse studii sugerează că M. pneumoniae este responsabilă pentru 15% până la 50% din toate cazurile de pneumonie la adulți și chiar mai mult decât cele la copiii de vârstă școlară. Este adesea denumită „pneumonie de mers". De obicei, antibioticele nu sunt necesare, dar pot accelera recuperarea. Clasele eficiente de antibiotice care pot fi eficiente împotriva M. pneumoniae includ macrolide, chinolone și tetracicline.

Rezumat clinic pentru pneumonia micoplasmatică

Cel mai frecvent apare la copii sau adulți tineri

Debut insidios pe parcursul mai multor zile

Tuse neproductivă, constatări fizice minime, temperatură în general mai mică de 102 ° F

Durerea de cap și starea de rău sunt simptome precoce frecvente

Numărul de celule albe din sânge este normal sau ușor crescut

Modelul cu raze X este neomogen sau neomogen

Pneumonie pneumococică

Pneumonia pneumococică (datorită Streptococcus pneumoniae) este cea mai frecventă pneumonie bacteriană și cea mai frecventă cauză de pneumonie care necesită spitalizare. O judecată clinică atentă este necesară în determinarea severității bolii și a stării sistemului imunitar al pacientului deoarece este adesea necesară administrarea de antibiotice sau trimiterea spre spitalizare, în special la pacienții vârstnici sau imunodeprimați.

Din păcate, cele mai multe rapoarte arată o creștere nu numai a ratei rezistenței la antibioticoterapie, ci și a proporției tulpinilor foarte rezistente.3-5 În două studii multinaționale, prevalența la nivel mondial a S. pneumoniae rezistentă la penicilină și macrolide a variat de la 18% la 22% și de la 24% la 31%, respectiv 24% până la 31%, respectiv 24% până la 31%; antibiotice sau ca tratament adjuvant pentru întărirea răspunsului imunitar și creșterea efectului terapeutic.

Rezumat clinic pentru pneumonia pneumococică

Pneumonia este de obicei precedată de infecția tractului respirator superior.

Există un debut brusc de tremur, frisoane, febră și dureri în piept.

Sputa este la început roz sau cu pete de sânge, apoi devine ruginită la înălțimea infecției și în cele din urmă devine galbenă și mucopurulentă în timpul rezoluției.

Diplococii Gram pozitivi sunt prezenți în frotiul de spută.

Un test rapid de urină (Binax NOW) pentru antigenele S. pneumoniae este pozitiv.

Inițial, excursia toracică este diminuată pe partea implicată, zgomotele respiratorii sunt suprimate și se aud zgomote inspiratorii fine.

Mai tarziu apar semne clasice de consolidare (respiratie bronsica, rafale crepitante, matitate).

Leucocitoza este prezentă.

Radiografia arată consolidarea lobară sau segmentară.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Indiferent de forma de bronșită sau pneumonie, abordarea de bază este utilizarea unui expectorant, mucolitic și nutrienţi de susținere imunitară pentru a ajuta la rezolvarea acesteia. Deși antibioticele au o valoare limitată în bronșita acută, cu siguranță își au locul în tratarea pneumoniei.

expectorante

Expectorantele botanice au o istorie lungă de utilizare în bronșită și pneumonie. Deoarece s-a considerat că reflexele afectate de tuse joacă un rol în bronșita recurentă și pneumonia8, pare rezonabil că aceste substanțe botanice ar fi utile pentru a ajuta la ameliorarea acestei afecțiuni și la prevenirea recidivelor. Expectorantele botanice acționează pentru creșterea cantității, scăderea vâscozității și promovarea expulzării secrețiilor mucoaselor respiratorii. Multe au, de asemenea, activitate antibacteriană şi antivirală. Unele expectorante sunt, de asemenea, antitusive; cu toate acestea, Lobelia inflata, un expectorant folosit în mod obișnuit, ajută de fapt la promovarea reflexului de tuse.9 Prin urmare, Lobelia poate fi mai eficientă în curățarea plămânilor decât alte expectorante atunci când tusea este productivă. Alte expectorante utilizate în mod obișnuit includ Glycyrrhiza glabra (dulce dulce), Pelargonium sidoides (muscata sud-africană), Hedera helix (iedera) și scoarța de cireș sălbatic.

Pelargonium sidoides (geranium sud-african)

P. sidoides este o plantă medicinală din familia mușcatelor care este originară din Africa de Sud. Umckaloaba, numele său comun, este o aproximare apropiată a cuvântului în limba zulu care înseamnă „tuse severă" și este o mărturie a efectului său în bronșită. Planta are o grupare complicată de rizomi groși și tuberculi roșu-închis sub pământ, care îi permite să reziste la incendiile frecvente de iarbă din habitatul său. S-a demonstrat că extractele din rizomi și tuberculi exercită o serie de efecte benefice în infecțiile tractului respirator superior, în special în bronșită. Aproape toate cercetările au fost efectuate folosind un extract etanolic cunoscut sub numele de EPs 7630 (comercializat și sub numele de Umcka) și este un medicament aprobat pentru tratamentul bronșitei acute în Germania. Este produs folosind 11% etanol pentru a produce un raport medicament/extract de 1:8 la 10. Ingredientele active primare includ cumarine foarte oxigenate (de exemplu, umckalin) și compuși polifenolici.10

Cercetările cu EPs 7630 arată că exercită o abordare în trei direcții în bronșita acută: (1) îmbunătățește funcția imunitară; (2) are unele efecte antimicrobiene, inclusiv activitate antimicobacteriană11 și antivirală12 și, de asemenea, pare să inhibe atașarea bacteriilor, virușilor și, probabil, a altor organisme la membranele mucoase ale tractului respirator10; și (3) acționează, de asemenea, ca un expectorant.10 În ceea ce privește efectele sale antivirale, EPs 7630 la concentrații de până la 100 mcg/mL a interferat cu replicarea tulpinilor de virus gripal sezonier A (H1N1, H3N2), virusul sincițial respirator, coronavirusul uman, virusul parainfluenza și virusul gripal coxsack, dar nu au afectat în mare măsură virusul gripal aviar A. (H5N1), adenovirus sau rinovirus.12

O meta-analiză din 2008 a patru studii clinice randomizate cu EPs 7630, cuprinzând 1647 de pacienți cu bronșită acută, susține siguranța și eficacitatea acesteia în bronșita acută.13 Criteriile de includere au impus ca pacienții să fi fost diagnosticați cu bronșită acută în decurs de 48 de ore și să nu fi primit nicio terapie cu antibiotice și contraindicații la antibiotice. Rezultatul principal sau revizuirea eficacității pentru majoritatea studiilor sunt modificări ale Scorului de severitate a bronșitei (BSS), care include simptomele de tuse, expectorație, durere în piept, dispnee și respirație șuierătoare față de valoarea inițială față de după 7 zile de tratament. În această revizuire a fost inclus un studiu dublu-orb controlat cu placebo la 468 de adulți cu debut recent de bronșită acută cărora li sa administrat fie placebo, fie EPs 7630 timp de 1 săptămână. Rezultatele au arătat o îmbunătățire semnificativ mai mare a simptomelor în grupul de tratament în comparație cu grupul placebo. În medie, participanții care au primit tratamentul real au putut să se întoarcă la muncă cu 2 zile mai devreme decât cei cărora li sa administrat placebo. Într-un alt studiu inclus, 742 de copii cu bronșită acută au prezentat o scădere de cel puțin 80% a severității simptomelor componente ale BSS în decurs de 2 săptămâni de la terapie, iar peste 88% dintre medicii tratați au evaluat performanța ca fiind „reușită”.

De la meta-analiză din 2008, au existat studii suplimentare care arată dovezi suplimentare ale siguranței și eficacității EPs 7630 în bronșita acută, precum și informații suplimentare asupra dozării. În cel mai recent dintre aceștia, 406 pacienți cu bronșită acută au fost repartizați aleatoriu într-unul din cele patru grupuri de tratament paralele - 10 mg EPs 7630 comprimate de trei ori pe zi (grupul de 30 mg), 20 mg EPs 7630 comprimate de trei ori pe zi (grupul 60 mg), 30 mg EPs 7630 comprimate pe zi (grupul EP 90 mg), sau placebo de trei ori pe zi (grupul de control)—pentru o perioadă de tratament de 7 zile.14 Obiectivul principal a fost modificarea scorului total BSS de la momentul inițial la ziua 7. Între ziua 0 și ziua 7, scorul mediu BSS a scăzut cu 2,7 (grupul martor), 4,3 (grupul 30 mg), 6,1 (grupul 60-mg), respectiv 6,1 (grupul 60-mg), respectiv 90-mg. Aceste rezultate au indicat că tabletele de 20 mg de EPs 7630 luate de trei ori pe zi constituie doza optimă. Rezultate similare au fost observate într-un studiu pe 400 de copii cu bronșită acută folosind aceeași evaluare a dozei.15

Într-un alt studiu, 200 de copii cu bronșită acută au fost randomizați pentru a primi fie EP 7630 sub formă lichidă, fie placebo timp de 7 zile consecutive.16 Dozajul a fost bazat pe vârstă: de la 1 la 6 ani, 10 picături de trei ori pe zi; de la 6 la 12 ani, 20 de picături de trei ori pe zi; iar de la 12 la 18 ani, 30 de picături de trei ori pe zi. De la momentul inițial până în ziua 7, scorul mediu BSS s-a îmbunătățit semnificativ mai mult pentru EP 7630 comparativ cu placebo (3,4 față de 1,2 puncte). În ziua 7, măsurile secundare ale rezultatului tratamentului au fost semnificativ mai bune, satisfacția față de tratament mai pronunțată, debutul efectului mai rapid și timpul de repaus la pat mai scurt în comparație cu placebo.

În studiile clinice cu umcka la peste 2500 de adulți și copii, reacțiile adverse au avut loc la egalitate cu un placebo și au constat în principal în tulburări gastrointestinale ușoare și erupții cutanate. Nu s-au cunoscut interacțiuni medicamentoase.10

Hedera helix (Iedera)

În Europa, preparatele din plante care conțin extracte din frunze de iederă se bucură de o mare popularitate pentru ameliorarea tusei, precum și a astmului. În 2007, peste 80% dintre expectorantele pe bază de plante prescrise în Germania au inclus extract de iederă și s-au ridicat la aproape 2 milioane de rețete la nivel național. Frunza de iedera conține saponine care prezintă efecte expectorante, mucolitice, spasmolitice, bronhodilatatoare și antibacteriene. Acțiunea mucolitică și expectorantă a iederei se bazează pe efecte ^-adrenergice indirecte, iar această acțiune se datorează saponinelor a-hederină și hederacozidei C, cea din urmă fiind metabolizată în a-hederină la ingerare. Efectul indirect este că a-hederina inhibă captarea intracelulară a receptorilor j'2 și duce la un răspuns Ș2-adrenergic crescut al celulei.17

Iedera este adesea folosită ca monopreparat cu evaluări foarte bune de siguranță, complianță și eficacitate din studiile de supraveghere post-marketing atât în bronșita acută, cât și în cea cronică. producția de mucus cu capacitatea redusă de a tuse cu maximum 2 zile înainte de recrutare și un scor BSS mai mare sau egal cu 5 puncte au fost repartizați aleatoriu unui tratament de 11 zile (5,4 ml de trei ori pe zi) fie cu sirop combinat de cimbru-iederă, fie cu sirop placebo. Reducerea medie a crizelor de tuse în zilele 7 până la 9 față de valoarea inițială a fost de 68,7% în combinația de cimbru-iederă, comparativ cu 47,6% în cazul placebo. În grupul cu combinație de cimbru și iederă, o reducere cu 50% a crizelor de tuse față de valoarea inițială a fost atinsă cu 2 zile mai devreme, comparativ cu grupul placebo. Simptomele bronșitei acute (BSS) s-au îmbunătățit rapid în ambele grupuri, dar regresia simptomelor a fost mai rapidă, iar ratele de răspuns au fost mai mari în comparație cu placebo la vizita 2 (83,0% față de 53,9%) și vizita 3 (96,2% față de 74,7%) sub tratamentul combinației cimbru-iedera. Tratamentul a fost bine tolerat, fără nicio diferență în frecvența sau severitatea reacțiilor adverse între grupurile cu combinație de cimbru-iederă și placebo.

Mucolitice

Un agent mucolitic trebuie utilizat pentru a îmbunătăți calitatea secrețiilor mucoase, astfel încât să promoveze expectorația. Guaifenesin (cunoscut și sub numele de guiacolat de glicerol) este un derivat al unui compus izolat inițial din lemnul de fag. Guaifenesin este un expectorant și mucolitic aprobat fără prescripție medicală. Alternativele includ N-acetilcisteina și bromelaina.

N-acetilcisteină

N-acetilcisteina (NAC) are o istorie extinsă de utilizare ca mucolitic în tratamentul afecțiunilor pulmonare acute și cronice. Separă direct legăturile de sulf ale mucoproteinelor, reducând astfel vâscozitatea secrețiilor bronșice și pulmonare. Ca rezultat, îmbunătățește funcția bronșică și pulmonară, reduce tusea și îmbunătățește saturația de oxigen din sânge.

NAC este de ajutor în toate afecțiunile pulmonare și ale tractului respirator, în special bronșita cronică și boala pulmonară obstructivă cronică. În analizele detaliate ale 39 de

studii, s-a ajuns la concluzia că NAC oral reduce riscul de exacerbări (agravare severă) și îmbunătățește simptomele la pacienții cu bronșită cronică, comparativ cu placebo.

Pe lângă efectele sale ca mucolitic, NAC poate crește producția de glutation, un antioxidant major pentru întregul tract respirator și plămâni. Doza tipică pentru NAC este de 200 mg de trei ori pe zi.

Bromelaină

Bromelaina este o terapie adjuvantă utilă pentru bronșită și pneumonie datorită acțiunilor sale fibrinolitice, antiinflamatorii și mucolitice și îmbunătățirii absorbției antibioticelor.21 Activitatea mucolitică a bromelainei este responsabilă pentru eficacitatea sa deosebită în bolile tractului respirator, inclusiv pneumonia, bronșita și sinuzita.22

Vitamina C

La începutul secolului al XX-lea, înainte de apariția antibioticelor eficiente, multe studii controlate și necontrolate au demonstrat eficacitatea dozelor mari de vitamina C în bronșită și pneumonie, dar numai atunci când au fost inițiate în prima sau a doua zi de infecție.23 Dacă era administrată mai târziu, vitamina C tindea doar să reducă severitatea bolii. Cercetătorii au demonstrat, de asemenea, că în pneumonie, celulele albe din sânge preiau cantități mari de vitamina C.

Valoarea suplimentării cu vitamina C la pacienții vârstnici cu pneumonie a fost demonstrată clar într-un studiu dublu-orb pe 57 de pacienți vârstnici internați pentru bronșită acută severă și pneumonie.24 Pacienților li s-a administrat fie 200 mg/zi de vitamina C, fie un placebo. Pacienții au fost evaluați prin metode clinice și de laborator (nivelurile de vitamina C în plasmă, globule albe și trombocite; viteze de sedimentare; și număr de celule albe din sânge și diferențial). Pacienții care au primit această doză modestă de vitamina C au demonstrat niveluri substanțial crescute de vitamina C în toate țesuturile, chiar și în prezența unei infecții respiratorii acute. Folosind un sistem de notare clinică bazat pe simptomele majore ale infecțiilor respiratorii, rezultatele au indicat că pacienții care au primit vitamina C s-au descurcat semnificativ mai bine decât cei cărora li s-a administrat placebo. Beneficiul vitaminei C a fost cel mai evident la pacienții cu cea mai severă boală, mulți dintre ei aveau niveluri scăzute de vitamina C în plasmă și celule albe din sânge la internare.

Vitamina A

Suplimentarea cu vitamina A pare a fi de valoare, în special la copiii cu rujeolă. Acest lucru se poate datora ratei crescute de excreție a vitaminei A găsită în timpul infecțiilor severe, cum ar fi pneumonia. Un studiu a evaluat 29 de pacienți cu pneumonie și sepsis și a constatat că rata medie de excreție a vitaminei A a fost de 0,78 mmol/zi. Subiecții cu febră au excretat semnificativ mai mult retinol decât cei fără febră. Un remarcabil 34% dintre pacienți au excretat mai mult de 1,75 mmol/zi de retinol, ceea ce este echivalent cu 50% din doza zilnică recomandată în SUA.25

Acest lucru poate fi deosebit de important pentru copii. Un studiu randomizat, dublu-orb, pe 189 de copii cu rujeolă (vârsta medie de 10 luni) din Africa de Sud a evaluat eficacitatea vitaminei A în reducerea complicațiilor. Furnizarea a 400.000 UI (120 mg palmitat de retinil), o jumătate la internare și o jumătate de zi mai târziu, a redus rata mortalității cu peste 50% și durata pneumoniei, diareei și spitalizării cu 33%.26

Cu toate acestea, un alt studiu nu a arătat niciun beneficiu din suplimentarea cu vitamina A. Diferența se poate datora dozei mai mici (100.000 UI) utilizată în cel de-al doilea studiu sau faptului că nu s-a limitat la copiii cu pneumonie ca complicație a rujeolei, o afecțiune despre care se știe că scade și nivelul vitaminei A27.

Dovezile indică, de asemenea, că există rezultate pozitive din utilizarea vitaminei A și a suplimentelor concomitente cu zinc. Un studiu pe 2482 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani a arătat că acei copii cărora li sa administrat inițial doze mari de vitamina A urmate de 4 luni de zinc elementar (10 mg/zi pentru sugari și 20 mg/zi pentru copiii cu vârsta mai mare de 1 an) a determinat o incidență redusă a pneumoniei, ceea ce nu a fost observat în grupul căruia i s-a administrat doar vitamina A.28

Vitamina E

Pacienții cu gripă complicată de pneumonie se confruntă cu o creștere bruscă a produselor de peroxidare a lipidelor (LPO), în special cei care sunt grav bolnavi. Administrarea de a-tocoferol favorizează o scădere semnificativă a nivelurilor de produse de peroxidare a lipidelor și o evoluție clinică mai benignă.29

Usturoi

Allium sativum (usturoiul) a prezentat un spectru larg de activitate antibiotică atât împotriva bacteriilor gram-pozitive, cât și împotriva bacteriilor gram-negative.30 Studiile in vitro au demonstrat că usturoiul este un agent antibacterian eficient împotriva 5. pneumoniae31, prin urmare, utilizarea lui trebuie luată în considerare în cazurile de rezistență la antibiotice sau ca adjuvant la terapia cu antibiotice. Alternativ, plantele care conțin berberină, cum ar fi Hydrastis canadensis (goldenseal), pot fi de ajutor.

Țevi de suflare a sticlelor și de sare

Un studiu suedez a fost efectuat cu 145 de adulți internați pentru pneumonie dobândită în comunitate.32 Acești pacienți au fost împărțiți în trei grupuri. Grupului A a primit o mobilizare timpurie fără exerciții asociate respirației, grupului B a fost instruit să se ridice și să respire adânc de 10 ori pe zi, iar grupului C a fost instruit să se ridice și să sufle bule într-o sticlă care conținea 10 ml apă printr-un tub de plastic de 20 de ori de 10 ori pe zi. În acest studiu, durata spitalizării a fost modificată semnificativ în grupurile B și C: pacienții din grupul A au fost internați pentru o medie de 5,3 zile, grupul B timp de 4,6 zile și grupul C doar 3,9 zile. Numărul de zile cu febră a fost cel mai mic în grupul cu suflare de sticle. Trebuie remarcat faptul că mobilizarea precoce în sine este cunoscută pentru a reduce semnificativ spitalizarea la pacienții cu pneumonie.33 În ciuda rezultatelor clinice pozitive,

nivelurile de proteină C-reactivă, fluxul expirator maxim și capacitatea vitală nu au fost afectate semnificativ.

Deși nu este pe deplin înțeles de ce pacienții care au efectuat suflarea biberonului au avut spitalizări mai scurte, se pare că modificările presiunii respiratorii asociate cu acest exercițiu ar putea fi implicate în asigurarea unui mediu pentru eliminarea bacteriilor mai eficientă. Un alt studiu a constatat, de asemenea, o scădere a afectarii funcției pulmonare și o creștere a capacității pulmonare totale la pacienții care au suferit bypass coronarian.34 Această modalitate sau o altă activitate similară, cum ar fi cântatul la un instrument de suflat, se poate dovedi utilă ca mijloc de scădere a frecvenței și duratei evenimentelor respiratorii la pacienții care sunt vulnerabili la infecții respiratorii precum pneumonia.

O alternativă la suflarea cu bule este utilizarea unei țevi de sare. Aceste conducte sunt dispozitive de tip inhalator care conțin particule de sare minuscule despre care se spune că ușurează respirația. Practica își are originea în Europa centrală, unde persoanele cu probleme respiratorii petreceau timp în peșteri de sare sau în mine pentru a ajuta la ameliorarea problemelor respiratorii.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

După cum s-a menționat mai sus, abordarea de bază este utilizarea unor nutrienți expectorant, mucolitici și de susținere a sistemului imunitar pentru a ajuta la rezolvarea afecțiunii. Ar trebui utilizate unele modalități și măsuri fizice generale care pot fi utile, inclusiv următoarele:

Diatermie la piept și spate: 30 min/zi

Cataplasma cu mustar: o data/zi

Masaj limfatic: de trei ori pe zi

Drenaj postural: de trei ori pe zi

Terapia prin suflare a sticlei: suflarea bulelor într-o sticlă care conține 10 ml apă printr-un tub de plastic de 20 de ori de 10 ori pe zi

Să te odihnești din plin

Bea suficiente lichide

Folosind un umidificator

expectorante

Alegeți una sau mai multe dintre următoarele:

Lobelia inf lata

Planta uscată: 0,2 până la 0,6 g de trei ori pe zi

Tinctură: 15 până la 30 de picături de trei ori pe zi

Extract fluid: 8 până la 10 picături de trei ori pe zi

Glycyrrhiza glabra

Rădăcină pudră: 1 până la 2 g

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1): 250 până la 500 mg

Pelargonium sidoides A

Recomandări de dozare pentru EPs 7630 sau preparat echivalent B

sunt următoarele: C

Adulți: 1,5 ml de trei ori pe zi sau comprimate de 20 mg de trei ori pe zi timp de până la 14 zile.

Copii: între 7 și 12 ani, 20 picături (1 ml) de trei ori pe zi; vârsta de 6 ani sau mai puțin, 10 picături (0,5 ml) de trei ori pe zi.

Hedera helix

Frunza de iederă este disponibilă în principal sub formă de tinctură și extract fluid, iar extractul uscat sub formă de pudră sub formă de capsule și tablete. Pe baza studiilor clinice, dozele zilnice trebuie să livreze următorul echivalent cu substanța vegetală uscată: 1 până la 5 ani: 150 mg; 6 până la 12 ani: 210 mg; peste 12 ani: 420 mg. Prin urmare, doza tipică pentru adulți și copii cu vârsta peste 12 ani pentru un extract sub formă de pulbere uscată 4:1 este de 100 mg pe zi.

Mucolitice

Alegeți una sau mai multe dintre următoarele:

Guaifenesin

Adulți și copii cu vârsta de 12 ani și peste: 200 până la 400 mg la fiecare 4 ore. Nu este recomandabil să luați mai mult de 2400 mg într-o perioadă de 24 de ore.

Doza pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani este de 100 până la 200 mg la fiecare 4 ore și nu mai mult de 1200 mg într-o perioadă de 24 de ore. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, 50 până la 100 mg la fiecare 4 ore și nu mai mult de 600 mg în 24 de ore. Guaifenesin nu este recomandat copiilor sub 2 ani.

N-acetilcisteină: 200 mg de trei ori pe zi

Bromelaină (1200 până la 1800 unități de coagulare a laptelui [MCU]): 500 până la

750 mg de trei ori pe zi între mese

Suplimente

Vitamina A: 50.000 UI/zi timp de 1 săptămână sau beta-caroten 200.000 UI/zi (Notă: Vitamina A nu trebuie utilizată la femeile aflate la menstruație din cauza posibilelor efecte teratogene.)

Vitamina C: 500 mg la fiecare 2 ore

Vitamina E: 200 UI/zi

Alegeți una dintre următoarele:

Bioflavonoide (amestec de citrice): 1.000 mg/zi

Extract din semințe de struguri (Vitis vinifera) (95% oligomeri procianidolici) 150 până la 300 mg/zi

Extract de scoarță de pin (Pinus pinaster) 150 până la 300 mg/zi

Zinc: 30 mg/zi

Recomandări suplimentare pentru pneumococ

Pneumonie

Alegeți una sau ambele dintre următoarele:

Usturoi

Un produs comercial cu usturoi ar trebui să furnizeze o doză zilnică egală cu cel puțin 4000 mg de usturoi proaspăt, ceea ce se traduce cu cel puțin 10 mg aliină sau un potențial total de alicină de 4000 mcg (vezi Capitolul 63, „Allium sativum").

Hydrastis canadensis

Având în vedere activitatea antimicrobiană cu spectru larg a berberinei și efectele de îmbunătățire a sistemului imunitar, plantele care conțin berberină sunt un aspect important. Doza trebuie să se bazeze pe conținutul de berberină. Datorită gamei largi de calitate a preparatelor de sigiliu de aur, se recomandă extracte standardizate. Următoarele doze sunt destinate să fie administrate de trei ori pe zi:

Rădăcină uscată sau sub formă de infuzie (ceai): 2 până la 4 g

Tinctură (1:5): 6 până la 12 ml (1,5 până la 3 lingurițe)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1 sau 8% până la 12% conținut de alcaloizi): 250 până la 500 mg

REFERINȚE

Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Rapoarte naționale de statistică vitală, vol. 52 nr 9:9. 7 noiembrie 2003.

Nuorti JC, Butler JC, Farley MM, et al. Fumatul de ţigară şi boala pneumococică invazivă. N Engl J Med. 2000;342:681-689.

Bauer T, Ewig S, Marcos MA, et al. Streptococcus pneumoniae în pneumonia dobândită în comunitate: cât de importantă este rezistența la medicamente? Med Clin North Am. 2001;85:1367-1379.

Cunha BA. Relevanța clinică a Streptococcus pneumoniae rezistent la penicilină. Semin Respir Infect. 2002;17:204-214.

Garau J. Tratamentul pneumoniei pneumococice rezistente la medicamente. Lancet Infect Dis. 2002;2:404-415.

Felmingham D. Evoluția tiparelor de rezistență în patogenii tractului respirator dobândiți în comunitate: primele rezultate din studiul de supraveghere globală PROTEKT. Urmărirea prospective a organismelor rezistente și epidemiologie pentru telitromicină Ketolide. J Infectează. 2002;44(suppl A):3-10.

Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC și colab. Proiectul Alexander 19982000: susceptibilitatea agenților patogeni izolați din infecția tractului respirator inferior dobândite în comunitate la agenții antimicrobieni utilizați în mod obișnuit. J Chimie antimicrobiană. 2003;52:229-246.

Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, et al. Reflexul tusei afectat la pacienții cu pneumonie recurentă. Torace. 2003;58:152-153.

Cambar PJ, Shore SR, Aviado DM. Efectele bronhopulmonare și gastrointestinale ale lobelinei. Arch Int Pharmacodyn. 1969;177:1-27.

Brendler T, van Wyk BE. O perspectivă istorică, științifică și comercială asupra utilizării medicinale a Pelargonium sidoides (Geraniaceae). J Etnofarmacol. 28 oct 2008;119(3):420-433.

Kim CE, Griffiths WJ, Taylor PW. Componentele derivate din Pelargonium stimulează uciderea macrofagelor a speciilor de Mycobacterium. J Appl Microbiol. Apr 2009;106(4):1184-1193.

Michaelis M, Doerr HW, Cinatl Jr J. Investigarea influenței EPs([R]) 7630, un preparat de droguri pe bază de plante din Pelargonium sidoides, pe replicarea unui panou larg de virusuri respiratorii. Fitomedicina. 2011 Mar 15;18(5): 384-386.

Agbabiaka TB, Guo R, Ernst E. Pelargonium sidoides pentru bronșita acută: o revizuire sistematică și meta-analiză. Fitomedicina. mai 2008;15(5):378-385.

Matthys H, Lizogub VG, Malek FA și colab. Eficacitatea și tolerabilitatea comprimatelor EPs 7630 la pacienții cu bronșită acută: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de determinare a dozei cu un preparat din plante medicinale din Pelargonium sidoides. Curr Med Res Opin. 2010 iunie;26(6):1413-1422.

Kamin W, Maydannik V, Malek FA și colab. Eficacitatea și tolerabilitatea EPs 7630 la copii și adolescenți cu bronșită acută - un studiu multicentric randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu un preparat din plante medicinale din rădăcini de Pelargonium sidoides. Int J Clin Pharmacol Ther. 2010 Mar;48(3):184-191.

Kamin W, Maydannik VG, Malek FA și colab. Eficacitatea și tolerabilitatea EPs 7630 la pacienții (cu vârsta cuprinsă între 6-18 ani) cu bronșită acută. Acta Pediatr. 2010 Apr;99(4):537-543.

Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, et al. Alfa-hederina, dar nu hederacozidul C și hederagenina din Hedera helix, afectează comportamentul de legare, dinamica și reglarea receptorilor beta 2-adrenergici. Biochimie. 21 apr 2009;48(15):3477-3482.

Stauss-Grabo M, Atiye S, Warnke A, et al. Studiu observațional privind tolerabilitatea și siguranța comprimatelor filmate care conțin extract de iederă (Prospan Cough Tablets) în tratamentul răcelilor însoțite de tuse. Fitomedicina. 2011 Apr 15;18(6):433-436.

Hecker M, Runkel F, Voelp A. Tratamentul bronșitei cronice cu extract special de frunze de iederă-studiu multicentric de supraveghere post-marketing la 1350 de pacienți. Forsch Komplementarmed Klass Naturhe- ilkd. 2002 Apr;9(2):77-84.

Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Eficacitatea și tolerabilitatea unei combinații de extract fluid de plantă de cimbru și frunze de iederă și placebo potrivit la adulții care suferă de bronșită acută cu tuse productivă: un studiu clinic prospectiv, dublu-orb, controlat cu placebo. Arzneimit- telforschung. 2006;56(9):652-660.

Kelly GS. Bromelaină: o revizuire a literaturii și o discuție despre aplicațiile sale terapeutice. Altern Med Rev. 1996;1:243-257.

Rimoldi R, Ginesu F, Giura R. The use of bromelain in pneumological therapy. Drugs Exp Clin Res. 1978;4:55-66.

Klenner FR. Pneumonia virală și tratamentul acesteia cu vitamina C. South Med Surg. 1948 Feb;110(2):36-38.

Hunt C, Chakravorty NK, Annan G și colab. Efectele clinice ale suplimentării cu vitamina C la pacienții vârstnici internați cu infecții respiratorii acute. Int J Vitam Nutr Res. 1994;64:212-219.

Stephensen CB, Alvarez JO, Kohatsec J. Vitamina A este excretată prin urină în timpul infecției acute. Am J Clin Nutr. 1994;60:88-92.

Hussey GD, Klein M. Un studiu randomizat, controlat al vitaminei A la copiii cu rujeolă severă. N Engl J Med. 1990;323:160-164.

Kjolhede CL, Chew FJ, Gadomski AM,

et al. Studiu clinic al vitaminei A ca tratament adjuvant pentru infecțiile tractului respirator inferior. J Pediatr. 1995;126:807-812.

Bhandari N, Bahl R, Taneja S, et al. Efectul suplimentării de rutină cu zinc asupra pneumoniei la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani: studiu controlat randomizat într-o mahala urbană. BMJ. 2002;324:1358.

Nagibina MV, Neifakh EA, Krylov VF și colab. Tratamentul pneumoniilor în gripă folosind antioxidanți. Ter Arkh. 1996;68: 33-35.

Sivam GP. Protecție împotriva Helicobacter pylori și a altor infecții bacteriene cu usturoi. J Nutr. 2001;131:1106S-1108S.

Dikasso D, Lemma H, Urga K, et al. Investigarea proprietăților antibacteriene ale usturoiului (Allium sativum) asupra bacteriilor cauzatoare de pneumonie. Ethiop Med J. 2002;40:241-249.

Bjorkqvist M, Wiberg B, Bodin L, et al. Suflarea sticlelor la pacienții tratați în spital cu pneumonie dobândită în comunitate. Scand J Infect Dis. 1997;29:77-82.

Mundy LM, Leet TL, Darst K, et al. Mobilizarea precoce a pacienților internați cu pneumonie comunitară. Piept. 2003;124:883-889.

Westerdahl E, Lindmark B, Almgren SO, et al. Fizioterapie toracică după o intervenție chirurgicală de bypass a arterei coronare - o comparație a trei tehnici diferite de respirație profundă. J Rehabil Med. 2001;33: 79-84.

CAPITOLUL 154

Sindromul tunelului carpian

Robert M. Martinez, DC, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Debut insidios de amorțeală și furnicături, în primul rând la primele trei degete, adesea bilateral

Durere pe suprafața palmară a încheieturii mâinii, care se poate extinde proximal până la antebraț sau umăr

Durerea adesea mai accentuată noaptea, care poate trezi pacientul

Semne pozitive ale lui Tinel și Phalen

Teste de neurodiagnostic care arată alterarea conducerii nervoase a nervului median la nivelul tunelului carpian

P CONSIDERAȚII GENERALE

Sindromul de tunel carpian (CTS) implică compresia nervului median din tunelul carpian. Deficiența senzorială apare în primele trei cifre și jumătatea laterală a celei de-a patra cifre a mâinii. Durerea poate fi simțită în palmă, încheietura mâinii anterioară, antebraț și proximal la umăr. Se poate dezvolta pierderea abilităților motorii fine și a forței în abducție și opoziția degetului mare. Poate să apară atrofia mușchiului oponent al pollicis.1

Anatomia tunelului carpian

Planșeul și părțile laterale ale tunelului carpian sunt formate din oasele carpiene; acoperișul de retinacul flexor. Nervul median se află între retinaculul flexor și flexorii degetelor și tendoanele policulului lung și tenosinoviul acestora. Retinaculul flexor acționează pentru a preveni încordarea tendoanelor flexoare. Când flexorii se contractă, mai ales cu încheietura mâinii în flexie, tendoanele din tunelul carpian comprimă nervul median dintre tenosinoviu și retinaculul flexor.

Etiologie

Majoritatea cazurilor de CTS sunt considerate idiopatice. Tenosinovita flexoare nespecifică a fost raportată ca fiind cea mai frecventă cauză de CTS. Cele mai frecvente constatări histologice în CTS sunt fibroza sinovială neinflamatoare 2 și proliferarea vasculară. Conceptual, ajută să ne gândim la factorii care fac ca canalul să se micșoreze sau la factorii care provoacă umflarea conținutului.

Cauzele CTS includ următoarele3:

Volumul crescut al conținutului canalului/edem (tenosinovită flexoare nespecifică, obezitate, sarcină, contraceptive orale)

Traume (fractură, flexie repetitivă a încheieturii mâinii)

Anatomie aberantă (chisturi, lipoame, pinteni artritici)

Infecții (artrita septică, boala Lyme)

Afecțiuni metabolice (diabet, hipotiroidism)

Afecțiuni inflamatorii (artrita reumatoidă, gută, boala țesutului conjunctiv)

Factorii de risc și frecvența apariției

CTS apare cel mai adesea după vârsta de 30 de ani, iar femeile sunt afectate de trei ori mai des decât bărbații4.

Cu toate acestea, un studiu pe 501 de participanți, dintre care 156 au fost diagnosticați cu CTS, a evidențiat următorii factori de risc: activități repetitive cu încheietura mâinii flectate sau extinse, histerectomie fără ooforectomie și femei aflate la menopauză care au avut ultima menstruație cu 6 până la 12 luni mai devreme. diabet zaharat și menopauză recentă.7

p CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

Nu există un singur standard de referință pentru diagnosticul sindromului; o combinație de simptome, semne și teste ar trebui utilizată pentru a caracteriza tulburarea.1

Istorie

CTS are de obicei un debut insidios de furnicături intermitente sau amorțeală, adesea bilateral, la primele trei degete și la jumătatea laterală a celui de-al patrulea deget. Simptomele sunt frecvent mai grave noaptea, deseori trezind pacientul. Pe măsură ce starea progresează, sunt raportate în mod obișnuit pierderea abilităților motorii fine și pierderea forței de prindere, cu „lucrurile îmi alunecă de pe degete". Ușurarea se obține prin strângerea mâinii sau a mâinilor afectate. Katz și Stirrat8 au dezvoltat un test cu diagramă de mână auto-administrat care are o sensibilitate de 80% și o specificitate de 90% pentru CTS. Pierderea dexterității degetelor și atrofia sunt plângeri tardive.

Examenul fizic

Examinarea poate arăta o scădere a senzației de distribuție a nervului median la atingere ascuțită și ușoară și vibrații (diapazon de 128 Hz). În mod surprinzător, mulți pacienți nu sunt capabili să localizeze simptomele la distribuția mediană și simt că întreaga mână este implicată, ceea ce se poate datora implicării nervului autonom. furnicături în distribuția nervului median produs prin atingerea cutei încheieturii mâinii (semnul Tinel pozitiv), furnicături în distribuția nervului median produs prin menținerea încheieturii mâinii în flexie forțată timp de 60 până la 90 de secunde (testul Phalen) sau furnicături produse prin extinderea forțată a presiunii asupra încheieturii mâinii și în partea inversă. semne de CTS. La început, pierderea percepută a forței se poate datora pierderii feedback-ului senzorial, nu pierderii forței. Testele manuale ale mușchilor pot determina slăbiciune a mușchilor LOAF (mușchi inervați de nervul median din mână; lubrifianți în primul rând și în al doilea rând, Opponens pollicus, Abductor pollicus, Flexor pollicis brevis). Pe măsură ce CTS avansează, se pot dezvolta atrofie a eminenței tenare și slăbiciune a mușchiului abductor al degetului mare.

Alte teste de diagnosticare

Testul de compresie carpiană, când examinatorul exercită compresie directă cu degetul mare peste tunelul carpian al pacientului timp de 30 de secunde și reproduce simptomele, a fost raportat ca având o sensibilitate de 89% și o specificitate de 96% atunci când este efectuat cu instrumentul Durkan9. fiind teste specifice pentru diagnosticul de tenosinovite a mușchilor flexori ai mâinii, mai degrabă decât teste specifice pentru CTS."34,35 Slăbiciunea mușchiului abductor al degetului mare este o indicație puternică pentru a comanda teste neurofiziologice (studii de conducere nervoasă [NCS] și/sau electromiografie). În CTS, NCS poate prezenta latențe motorii și senzoriale pe încheietura mâinii.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) și imagistica cu ultrasunete de înaltă definiție pot măsura dimensiunile tunelului carpian și dimensiunea nervului median, dar aceste teste sunt costisitoare și nu sunt necesare în CTS necomplicate.

p DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Atunci când tabloul clinic nu este clar, trebuie luate în considerare alte surse de parestezie, cum ar fi compresia plexului brahial în orificiul toracic, impactul nervului median sub

mușchiul pronator teres, captarea fie a nervilor radiali, fie ai ulnarii. Prezentarea inițială a sindromului de durere regională complexă (distrofie simpatică reflexă) poate părea a fi CTS.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Mulți pacienți raportează recuperarea spontană de la CTS. Cel mai adesea CTS din sarcină se auto-rezolvă. Simptomele de epilare și scădere ale CTS pot da un fals sentiment de succes în urma tratamentului conservator. Costul îngrijirii conservatoare în CTS persistent poate fi mai mare decât eliberarea tunelului carpian atunci când este efectuată ca o procedură de cabinet.11 În cazurile de deficit neurologic progresiv și durere, o procedură de eliberare deschisă poate fi cea mai bună alegere de tratament.36 În Ţările de Jos, numai procedurile deschise sunt compensate de planul de stat datorită ratei lor ridicate de succes și ratei scăzute de complicații. Cu excepţia cazului în care chirurgul are abilități bune, procedurile endoscopice mai costisitoare au rezultate mai slabe.10

Medicina Fizica

Atelă

Inițial, cel mai recomandat tratament este de 4 săptămâni într-o atela pentru încheietura mâinii neutră purtată cu normă întreagă, ceea ce oferă rezultate mai bune decât atelarea doar pe timp de noapte, dar atela doar pe noapte are o complianţă mai mare. Atelarea este cea mai eficientă atunci când este începută în decurs de 3 luni de la debutul CTS. Atelele specializate nu s-au dovedit mai eficiente decât o atela de bună calitate, bine montată, disponibilă la raft.12,13 Atelele nu trebuie făcute după eliberarea tunelului carpian.14

Ultrasunete terapeutice

Terapia cu ultrasunete (SUA) timp de 2 săptămâni nu este, în general, benefică, dar un studiu a arătat o îmbunătățire semnificativă a simptomelor față de SUA (1 MHz, 1,0 W/cm2, puls 1:4, 15 minute pe sesiune) după 20 de ședințe timp de 7 săptămâni, care a fost menținută la 6 luni.15 Costul a 15 până la 20 de ședințe de tratament în SUA poate fi prohibitiv.

Yoga și stretching

Un mic studiu preliminar a descris 10 posturi de yoga ținute timp de 30 de secunde, fiecare urmată de 10 până la 15 minute de relaxare, care au dus la o reducere semnificativă a durerii și la creșterea forței de prindere care persistă mai mult de 8 săptămâni.16

Testele care înregistrau presiunea tunelului carpian au arătat o creștere semnificativă a presiunii cu flexia încheieturii mâinii, extensia încheieturii, închiderea pumnului, ținerea obiectelor și flexia izometrică izometrică a unui deget împotriva rezistenței. Dar după 1 minut de exerciții specifice de întindere-încărcare, presiunile intratunel au scăzut la niveluri normale și au rămas normale pentru mai mult de 15 minute.17

Manipulare manuală

Studiile de manipulare arată beneficii de la mobilizarea țesuturilor moi și a articulațiilor antebrațului, încheieturii mâinii și mâinii, dar nu numai din manipularea coloanei vertebrale.

Un raport de caz de tratament manipulativ la coloana cervicală, cotul drept și încheietura mâinii drepte efectuat de trei ori pe săptămână timp de 4 săptămâni a raportat o rezistență îmbunătățită de prindere; atât testele Tinel cât și cele Phalen au devenit negative și studiile NCS s-au îmbunătățit.18

În 1993, Sucher19 a descris tratamentul a patru pacienți cu eliberare miofascială și tehnici de auto-întindere efectuate de trei până la cinci ori pe zi. Imagistica prin rezonanță magnetică comparativă post-tratament a demonstrat dimensiuni crescute în tunelul carpian, iar studiile de conducere nervoasă au arătat o reducere a latențelor distale sau creșterea amplitudinii răspunsului motor. Exercițiul de alunecare a nervilor și a tendonului nu a produs modificări în testul Phalen, testul Tinel sau NCS, dar a redus numărul de intervenții chirurgicale raportate.20

Terapie cu laser de nivel scăzut

Un studiu încrucișat randomizat dublu-orb controlat cu placebo (LLLT) mic (N=11) de terapie cu laser de nivel scăzut (LLLT) combinat cu stimularea nervoasă electrică transcutanată cu microcurent.21 Unsprezece pacienți cu simptome ușoare până la moderate de CTS care nu s-au îmbunătățit cu tratament medical sau chirurgical standard au fost tratați cu aplicații reale sau simulate de LL3 la microcurent pentru săptămâna LL3 la 4 săptămâni. După tratament a existat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor la Chestionarul McGill pentru durere; scorurile latenței senzoriale și motorii cu EMG; și testele lui Tinel și Phalen, dar nu după un tratament simulat.

Hidroterapie

Un tratament naturist anecdotic pentru ameliorarea durerii CTS este scufundarea încheieturii mâinii și a mâinii în apă fierbinte timp de 3 minute, apoi scufundarea în apă rece timp de 30 de secunde, repetată de trei până la cinci ori o dată sau de două ori pe zi. Este important să vă asigurați că imersia în apă caldă este mai adâncă decât cea rece.

acupunctura

Un studiu controlat randomizat care a comparat prednisolonul (20 mg timp de 2 săptămâni, apoi 10 mg timp de 2 săptămâni) cu opt ședințe de acupunctură timp de 4 săptămâni a arătat că acupunctura este eficientă în controlul simptomelor, dar acupunctura a scăzut latența motorie distală, iar prednisolonul nu.22

Un studiu de acupunctură cu puncția PC-7 și PC-6 pe partea afectată a demonstrat un răspuns pozitiv la 35 din 36 de pacienți (dintre care 14 au fost tratați anterior fără succes prin intervenție chirurgicală).23

Erognomica

Nu există dovezi epidemiologice suficiente că munca pe calculator cauzează CTS.4 Alte studii nu au demonstrat că practicile de muncă (altele decât munca cu forță mare, cum ar fi cea făcută de ambalatorii de carne) are o influență directă asupra CTS.24.

Nutriţie

Suplimentare cu vitamina B

Incidența crescută a CTS de la descrierea sa inițială de către Phalen în 1950 este paralelă cu prezența crescută a antimetaboliților piridoxinei (coloranți hidrazini, izoniazidă, hidralazină, dopamină, penicilamină și contraceptive orale) în mediu, precum și cu aportul excesiv de proteine.

Ellis și colegii25-27 au demonstrat eficacitatea suplimentării cu vitamina B6 pentru CTS cu 50 mg inițial și a crescut la 200 până la 300 mg. Efect și mai mare a fost observat atunci când vitaminele B6 și

B2 au fost administraţi împreună, posibil din cauza enzimelor A dependente de riboflavină, care convertesc piridoxina în piridoxal 5'-fosfat. B

Două studii randomizate controlate sugerează că vitamina B6 nu este mai bună decât placebo; totuşi, având în vedere profilul său de siguranță, vitamina B6 poate fi luată în considerare în tratamentul CTS.28,29 Eșecul suplimentării cu vitamina B6 pentru a ameliora CTS ar putea fi din cauza lipsei de riboflavină sau unui defect genetic care nu permite ca nivelurile suficiente de vitamina B6 să fie convertite în forma activă P5P.

Medicamente

Injecția cu steroizi în apropierea tunelului carpian oferă o ușurare timp de până la 8 săptămâni, dar 50% dintre cei care primesc injecția cu steroizi necesită o intervenție chirurgicală în decurs de un an. Prednisolon oral (20 mg pt

săptămâni, apoi 10 mg timp de 2 săptămâni) oferă o ușurare pe termen scurt timp de 8 săptămâni. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și diureticele nu au redus simptomele și nu trebuie utilizate din cauza potențialelor efecte secundare.30

Nu au fost găsite studii care să evalueze utilizarea medicamentelor antiinflamatoare „naturale” (bromelaină, curcumină, Boswellia, diverse uleiuri). Remediile care se adresează fibrozei sinoviale neinflamatorii2 și proliferării vasculare ar fi, teoretic, benefice.

Chirurgie

Chirurgia pentru CTS nu ar trebui luată în considerare înainte de 6 luni de tratament mai conservator, dar „În general, managementul este intervenția chirurgicală pentru CTS persistent (nu se rezolvă după 1 an) sau deteriorare (agravare clinic plus sau minus deteriorare la studiile de conducere nervoasă)”. Operația nu trebuie amânată mai departe

ani. Operația de eliberare deschisă a tunelului carpian este una dintre cele mai frecvent efectuate intervenții chirurgicale în ambulatoriu și este mai puțin costisitoare decât procedurile endoscopice. Rezumatul din revizuirea din Biblioteca Cochrane31 raportează nicio diferență în ceea ce privește rezultatele pe termen lung între proceduri, dar durerea este redusă în primele 2 săptămâni după intervenția chirurgicală endoscopică în comparație cu procedurile deschise. Intervenția chirurgicală cu mobilizare precoce14, intervenția chirurgicală cu arnică homeopată orală și unguent topic cu arnică,32 și intervenția chirurgicală cu terapie la rece controlată33, toate au arătat beneficii în comparație doar cu chirurgia.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ PENTRU SINDROMUL DE TUNEL CARPIAN IDIOPATIC UȘOAR/MODERAT

Aproximativ 50% dintre pacienți se vor îmbunătăți spontan. Identificați și reduceți cauzele tensiunii și vibrațiilor și preveniți traumele repetate.

Medicina Fizica

Întinderi regulate ale încheieturii mâinii, yoga și exerciții. Cheia acestor exerciții este să le executați de mai multe ori pe zi și să „despărțiți" activități care sunt obositoare și repetitive. Alunecarea nervilor/tendonului poate fi de ajutor.

Atelă. Pentru CTS moderat persistent, se recomandă atelea cu normă întreagă în neutru. Atelele sunt mai puțin eficiente dacă nu se începe în decurs de 3 luni de la debut sau dacă atelele sunt purtate doar noaptea.

acupunctura. PC-7 și PC-6 pe partea afectată ar trebui să fie aplicate cu ace. Se poate lua în considerare acupunctura cu laser.

Manipulare/mobilizarea țesuturilor profunde. Manipularea carpienilor fixați sau separarea radiusului distal și a ulnei poate reduce presiunea din tunelul carpian.

Hidroterapia de contrast. Scufundați timp de 3 minute în apă fierbinte, urmat de o scufundare de 30 de secunde în apă rece de trei până la cinci ori pe zi. Numai căldura este contraindicată.

Dieta

Trebuie evitate toate sursele de hidrazine.

Toate alimentele care conțin coloranți galbeni trebuie evitate.

Aportul zilnic de proteine trebuie limitat la maximum 0,75 g/kg greutate corporală.

Suplimente

Piridoxină: 50 până la 200 mg/zi: se administrează în doze divizate de 25 până la 50 mg de două până la patru ori pe zi

Dacă nu răspunde la piridoxină, încercați piridoxal 5'-fosfat: 10 mg de două până la patru ori pe zi.

Riboflavină: 5 până la 10 mg/zi

REFERINȚE

Goodyear-Smith F, Arroll B. Ce le pot oferi medicii de familie pacienților cu sindrom de tunel carpian, în afară de intervenția chirurgicală? O revizuire sistematică a managementului non-chirurgical. Ann Fam Med. 2004;2:267-273.

Mackinnon SE, Novak CB. Tensiune repetitivă la locul de muncă. J Hand Surg [Am]. 1997;22:2-18.

Viera AJ. Managementul sindromului de tunel carpian. Sunt un medic de familie. 2003;68:265-272:279-280.

Stevens JC, Sun S, Beard CM, et al. Sindromul de tunel carpian în Rochester, Minnesota, 1961 până în 1980. Neurologie. 1988;38:134-138.

Thomsen JF, Gerr F, Atroshi I. Sindromul tunelului carpian și utilizarea mouse-ului și a tastaturii computerului: o revizuire sistematică. BMC Tulburare musculo-scheletică. 2008 Oct 6;134:9http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/PMC2569035/:Publicat online 2008 octombrie 6. doi: 10.1186/14712474-9-134.

de Krom MC, Kester AD, Knipschild PG, et al. Factori de risc pentru sindromul de tunel carpian. Am J Epidemiol. 1990;132:1102-1110.

Ashworth N. Sindromul de tunel carpian. Sunt un medic de familie. 2007 februarie 1;75(3):381-383.

Katz JN, Stirrat CR. O diagramă de mână auto-administrată pentru diagnosticul sindromului de tunel carpian. J Hand Surg [Am]. 1990;15:360-363.

Durkan JA. Testul de compresie carpiană: un instrument instrument pentru diagnosticarea sindromului de tunel carpian. Orthp Rev. 1994;23(6):522-525.

Derkash RS, Weaver JK, Berkeley ME, și colab. Office tunel carpian deblocare cu bloc pentru încheietura mâinii și garou pentru încheietura mâinii. Ortopedie. 1996 iulie;19(7):589-590.

Korthals-de Bos IB, Gerritsen AA, van Tulder MW, et al. Chirurgia este mai rentabilă decât atelarea pentru sindromul de tunel carpian în Țările de Jos: rezultatele unei evaluări economice alături de un studiu controlat randomizat. BMC Tulburare musculo-scheletică. 2006 Nov 16;7:86http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/PMC1660539/?tool=pubmed:Published online 2006 November 16. doi: 10.1186/1471-2474-7-86.

Gravlee JR, Van durme DJ. Bretele și atele pentru afecțiuni musculo-scheletice. Sunt un medic de familie. 1 februarie 2007;75(3):342-348.

Walker WC, Metzler M, Cifu DX, et al. Atelă neutră a încheieturii mâinii în sindromul de tunel carpian: o comparație a instrucțiunilor de purtare numai pe timp de noapte față de instrucțiunile de purtare cu normă întreagă. Arch Phys Med Rehabil. 2000;81:424-429.

Cook AC, Szabo RM, Birkholz SW, et al. Mobilizarea precoce după eliberarea tunelului carpian: un studiu prospectiv randomizat. J Hand Surg [Br]. 1995 Apr;20(2):228-230.

Ebenbichler GR, Resch KL, et al. Tratamentul cu ultrasunete pentru tratarea sindromului de tunel carpian: studiu controlat randomizat „simulat". BMJ. 1998;316:731-735.

Garfinkel MS, Singhal A, Katz WA, et al. Intervenție bazată pe yoga pentru sindromul de tunel carpian: un studiu randomizat. JAMA. 1998;280:1601-1603.

Seradge H, Jia YC, Owens W. Măsurarea in vivo a presiunii tunelului carpian în mâna funcțională. J Hand Surg Am. 1995 septembrie;20(5):855-859.

Valente R, Gibson H. Manipularea chiropractică în sindromul de tunel carpian. J Manipulative Physiol Ther. 1994;17:246-249.

Sucher BM. Eliberarea manipulativă miofascială a sindromului de tunel carpian: documentare cu imagistica prin rezonanță magnetică. J Am Osteopat Asoc. 1993;93:1273-1278.

Rozmaryn LM, Dovelle S, Rothman ER, et al. Exerciții de alunecare a nervilor și a tendonului și managementul conservator al sindromului de tunel carpian. J Hand Ther. 1998;11:171-117.

Naeser MA, Hahn KA, Lieberman BE,

et al. Sindromul tunelului carpian tratat cu laser de nivel scăzut și stimulare nervoasă electrică transcutanată cu microamperi: un studiu controlat. Arch Phys Med Rehabil. 2002;83:978-988.

Yang CP, Hsieh CL, Wang NH, și colab. Acupunctura la pacienții cu sindrom de tunel carpian: un studiu controlat randomizat. Clin J Pain. 2009 mai;25(4):327-333.

Chen GS. Efectul tratamentului cu acupunctura asupra sindromului de tunel carpian. Am J Acupunct. 1990;18:5-9.

Chell J, Stevens A, Davis TR. Practici de muncă și modificări histopatologice ale tenosinoviului și retinaculului flexor în sindromul de tunel carpian la femei. J Bone Joint Surg Br.. 1999 Sep;81(5):868-870.

Ellis JM, Folkers K. Aspecte clinice ale tratamentului sindromului de tunel carpian cu vitamina B6. Ann NY Acad Sci. 1990;585:302-320.

Folkers K, Ellis J. Terapia de succes cu vitamina B6 și vitamina B2 a sindromului de tunel carpian și necesitatea determinării RDA pentru stările de boală de vitamina B6 și B2. Ann NY Acad Sci. 1990;585:295-301.

Folkers K, Wolaniuk A, Vadhanavikit S. Enzimologia răspunsului sindromului de tunel carpian la riboflavină și la riboflavină și piridoxină combinate. Proc Nat Acad Sci US A. 1984;81:7076-7078.

Spooner GR, Desai HB, Angel JF și colab. Utilizarea piridoxinei pentru a trata sindromul de tunel carpian: studiu de control randomizat. Can Fam Phys. 1993;39:2122-2127.

Stransky M, Rubin A, Lava NS, et al. Tratamentul sindromului de tunel carpian cu vitamina B6: un studiu dublu-orb. South Med J. 1989;82:841-842.

Chang MH, Chiang HT, Lee SS și colab. Medicament oral de elecție în sindromul de tunel carpian. Neurologie. 1998 august;51(2):390-393.

Scholten RJPM, Mink van der Molen A, Uitdehaag BMJ, et al. Opțiuni de tratament chirurgical pentru sindromul de tunel carpian. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice. 2007:Numărul 4. Art. Nr.: CD003905. DOI: 10.1002/14651858.CD003905.pub3.

Jeffrey SL, Belcher HJ. Utilizarea Arnicăi pentru a calma durerea după operația de eliberare a tunelului carpian. Altern Ther Health Med. 2002 Mar-Apr;8(2):66-68.

Hochberg J. Un studiu prospectiv randomizat pentru a evalua eficacitatea a două tratamente de terapie la rece după eliberarea tunelului carpian. J Hand Ther. 2001 iulie-sept;14(3):208-215.

El Miedany Y, Ashour S, Youssef S, et al. Diagnosticul clinic al sindromului de tunel carpian: teste vechi-concepte noi. Coloana vertebrală osoasă articulară. 2008 iulie;75(4):451-457:Epub 2008 mai.

Wainner RS, Boninger ML, et al. Durkan gauge și test de compresie carpiană: precizie și proprietăți ale testului de diagnostic. J Orthop Sports Phys Ther. 2000 noiembrie;30(11):676-682.

Carlson H, Colbert A, Frydl J, et al. Opțiuni actuale pentru managementul nechirurgical al sindromului de tunel carpian. Int J Clin Rheumtol. 2010 februarie;5(1):129-142.

CAPITOLUL 155

Boala celiacă

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

O tulburare cronică de malabsorbție intestinală cauzată de o intoleranță la gluten

Scaune voluminoase, palide, spumoase, urât mirositoare, grase, cu grăsime fecală crescută

Scădere în greutate și semne ale deficiențelor multiple de vitamine și minerale

Niveluri crescute de anticorpi serici antiendomisium și/sau transglutaminază

Diagnosticul confirmat prin biopsie jejunală

p CONSIDERAȚII GENERALE

Boala celiacă, cunoscută și sub denumirea de sprue nontropicală, enteropatie sensibilă la gluten sau sprue celiacă, este caracterizată prin malabsorbție și o structură anormală a

intestinului subțire care revine la normal la eliminarea glutenului alimentar. Glutenul proteic și derivatul său polipeptidic, gliadina, se găsesc în principal în boabele de grâu, orz și secară. Simptomele apar cel mai frecvent în primii 3 ani de viață, după ce cerealele sunt introduse în alimentație. Un al doilea vârf de incidență are loc în timpul celui de-al treilea deceniu și, deși boala celiacă este adesea considerată o boală diagnosticată devreme în viață, mai multe diagnostice sunt puse la vârsta adultă decât în copilărie.1

Faptul că prevalența bolii celiace a crescut dramatic, este de netăgăduit și acest lucru nu se datorează doar detectării crescute. Până în urmă cu câteva decenii, se credea că boala celiacă este relativ rară (aproximativ 1 caz din 5000 în Statele Unite). Acum, totuși, se crede că boala celiacă afectează aproximativ 1% din majoritatea populațiilor, dar rămâne în mare parte nediagnosticată.1-3 Boala celiacă nedetectată poartă cu ea o mortalitate crescută, ceea ce indică faptul că screening-ul pe scară largă poate fi justificat din punct de vedere economic.

Chimia proteinelor cerealelor

Glutenul, o componentă majoră a endospermului de grâu, este compus din gliadine și glutenine. S-a demonstrat că doar porțiunea de gliadină activează boala celiacă. În secară, orz și ovăz, proteinele care par să activeze boala sunt denumite secaline, hordeine și, respectiv, avenine și prolamine în mod colectiv. Boabele de cereale aparțin familiei Gramineae. Cu cât relația taxonomică dintre cereale este mai apropiată de grâu, cu atât este mai mare capacitatea acestuia de a activa boala celiacă. Orezul și porumbul, două boabe care nu par să activeze boala celiacă, sunt în continuare îndepărtate taxonom din grâu. Relația taxonomică a boabelor este prezentată în Figura 155-1.

Gliadinele sunt lanțuri polipeptidice unice care variază în greutate moleculară de la 30.000 la 75.000, cu un conținut ridicat de glutamină și prolină. Gliadinele au fost împărțite în patru fracțiuni electroforetice majore: alfa-, beta-, gama- și omega-gliadină. Se crede că alfa-gliadina este fracția cea mai capabilă de a activa boala celiacă, deși beta- și gama-gliadina sunt, de asemenea, capabile să facă acest lucru. Omega-gliadina nu pare să activeze boala, deși are cel mai mare conținut de glutamina și prolină. Gliadina care a fost supusă hidrolizei complete nu activează boala celiacă la indivizii susceptibili.4

Patogeneza

Boala celiacă pare să aibă o etiologie genetică, deoarece este asociată cu molecule HLA specifice - HLA-DQ2 la 95% dintre pacienți și DQ8 în rest. Aceste

Familial

Subfamilie

Paniceae Andropogoneae

Subtribul

Gen

Specie

Nume comun

FIGURA 155-1 Relația taxonomică a cerealelor majore.

se crede că gene loci sunt legate de recunoașterea imunologică a antigenelor și de răspunsurile imune specifice reglate de celulele T.

Au fost propuse diverse ipoteze pentru a explica patogeneza bolii celiace. În prezent, cel mai probabil se referă la anomalii ale răspunsului imun, mai degrabă decât la unele proprietăți „toxice” a gliadinei. Sensibilizarea la gliadină apare atât în imunitatea umorală, cât și în cea mediată celular și se pare că disfuncția celulelor T este principalul factor responsabil pentru enteropatie.4 Au fost identificați o serie de anticorpi circulanți specifici pentru boala celiacă, în special anticorpii antiendomiziali (AEA). Acești markeri serologici au fost utilizați cu succes pentru screening-ul pacienților și pentru a estima prevalența reală a bolii celiace în

populația generală. Descoperirea că transglutaminaza tisulară (tTG) este autoantigenul pentru AEA a condus la dezvoltarea unui test îmbunătățit legat de enzime folosind tTG recombinant, care s-a dovedit a fi foarte sensibil și specific pentru boala celiacă. Transglutaminaza tisulară este o enzimă omniprezentă, predominant citoplasmatică, care poate fi eliberată extracelular, în special ca răspuns la rănile tisulare și stresul. Observația că titrurile de anticorpi anti-tTG scad și pot deveni nedetectabile în timpul unei diete fără gluten sugerează că complexele tTG-gliadină stimulează celulele T specifice glutenului pentru a induce producția de anticorpi anti-tTG. Celulele T și B recunosc probabil diferite părți ale acestui complex antigen, celulele T reacționând la peptidele mai mici de gliadină și celulele B răspunzând la enzima tTG mai mare.4

Interesant este că alăptarea pare să aibă un efect profilactic, iar bebelușii alăptați au un risc scăzut de a dezvolta boala celiacă.5,6 Riscul redus de boală celiacă a fost și mai pronunțat la sugarii care au continuat să fie alăptați după introducerea glutenului alimentar. Nu este surprinzător că riscul de boală celiacă a fost mai mare atunci când glutenul a fost introdus în dietă în cantități mari decât atunci când a fost introdus în cantități mici sau medii. Introducerea timpurie a laptelui de vacă este, de asemenea, considerată a fi un factor etiologic major.7 Cercetările din ultimii câțiva ani au indicat clar că alăptarea, împreună cu administrarea întârziată a laptelui de vacă și a cerealelor, sunt pașii preventivi primari care pot reduce foarte mult riscul de a dezvolta boala celiacă.

P ASPECTE CLINICE

Leziunile histologice ale bolii celiace sunt adesea imposibil de distins de modificările cauzate de sprue tropicale, alergie alimentară, limfom intestinal difuz și gastroenterita virală. Mai mult, boala celiacă duce adesea la dezvoltarea de multiple alergii alimentare; deficit de dizaharidază, care provoacă intoleranță la lactoză; și creșterea permeabilității intestinale.8 Îmbunătățirea stării nutriționale, chiar și ceva la fel de simplu precum administrarea unei vitamine B multiple, pare să producă o îmbunătățire semnificativă a calității vieții la pacienții cu boală celiacă. Într-un studiu dublu-orb, 65 de pacienți cu boală celiacă care au urmat o dietă strictă fără gluten timp de câțiva ani au fost randomizați la o doză zilnică de 0,8 mg acid folic, 0,5 mg cianocobalamină și 3 mg piridoxină sau placebo timp de 6 luni. bunăstare, în special anxietatea și starea de spirit depresivă.

Condiții asociate

Poate cea mai semnificativă afecțiune asociată cu boala celiacă este moartea timpurie. Un studiu de referință a analizat aproape 30.000 de pacienți între 1969 și 2008 și a examinat decesele în patru grupuri: cei cu boală celiacă în general, cei cu inflamație a intestinului, dar nu cu boală celiacă completă, cei cu boală celiacă latentă sau sensibilitate la gluten (anticorpi crescuti la gluten, dar cu biopsie negativă a glutenului, fără dovadă de boală celiacă sau control negativ al glutenului). Constatările au fost semnificative: în comparație cu grupul de control, a existat un risc crescut de deces cu 39% la cei cu boală celiacă, un risc crescut cu 72% la cei cu inflamație intestinală legată de gluten și un risc crescut cu 35% la cei cu sensibilitate la gluten, dar fără boală celiacă.

Un articol de revizuire enumeră 55 de afecțiuni legate de boala celiacă și sensibilitatea la gluten, inclusiv boala intestinului iritabil, boala inflamatorie a intestinului, anemie, migrene, epilepsie, oboseală, afte, osteoporoză, artrită reumatoidă, lupus, scleroză multiplă și aproape toate celelalte boli autoimune dependente de diabet zaharat.11 tulburările psihiatrice (inclusiv schizofrenia), dermatita herpetiformă și urticaria au fost, de asemenea, legate de intoleranța la gluten.1 O asociere mai de rău augur este riscul crescut de neoplasme maligne observat la pacienții celiaci, în special pentru limfomul non-Hodgkin. studii.13-16 Hidrolizatele de pepsină ai glutenului de grâu au demonstrat activitate opioid. Se crede că această activitate este factorul responsabil pentru asocierea dintre consumul de grâu și schizofrenie. Sensibilitatea la gluten a fost, de asemenea, slab legată de scorurile de dispoziție, tulburări cognitive și autism.17-19

P DIAGNOSTIC

Înainte de introducerea markerilor serologici foarte sensibili și specifici, endoscopia cu biopsie jejunală a fost procedura de diagnostic definitivă. Dintre acești noi markeri, testul pentru anticorpi umani anti-transglutaminază tisulară (Ig A anti-tTG) se conturează ca fiind cel mai utilizat pe scară largă, în primul rând datorită unui cost mai scăzut în comparație cu antiendomisium (IgA EMA) și unei sensibilități mai mari în comparație cu anticorpii antigliadină (AGA). IgA EMA poate detecta boala celiacă cu o sensibilitate și o specificitate de 90%, respectiv 99. Anti-tTG are, de asemenea, o sensibilitate ridicată (99%) și specificitate (>90%) pentru identificarea bolii celiace. Un rezultat echivoc la testarea tTG ar trebui urmat de IgA EMA. Cu testarea IgA EMA, se recomandă verificarea în paralel a unui nivel seric total de IgA, deoarece pacienții celiaci cu deficit de IgA pot fi în imposibilitatea de a produce anticorpii de care depind aceste teste, ducând la un rezultat „fals negativ".

Endoscopia/gastroscopia și biopsia trebuie efectuate în continuare dacă se justifică clinic.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Dieta

Odată stabilit diagnosticul, este indicată o dietă fără gluten. Această dietă nu trebuie să conțină grâu, secară, orz, triticale sau ovăz. Hrișca și meiul sunt adesea excluse. Deși hrișca nu face parte din familia ierburilor și meiul pare să fie mai strâns legat de orez și porumb, hrișca și meiul conțin prolamine cu activitate antigenică similară cu alfa-gliadina grâului.

În plus, alte alimente trebuie rotite, iar laptele și produsele lactate trebuie eliminate până când structura și funcția intestinală a pacientului revin la normal.

Răspunsul pacientului

De obicei, îmbunătățirea clinică va fi evidentă în câteva zile sau săptămâni (30% răspund în decurs de 3 zile, alți 50% în decurs de 1 lună și 10% într-o altă lună). Cu toate acestea, 10% dintre pacienți răspund numai după 24 până la 36 de luni de evitare a glutenului.1

Dacă pacientul nu pare să răspundă, trebuie luate în considerare următoarele:

Diagnosticul este incorect.

Pacientul nu aderă la dietă sau nu este expus la surse ascunse de gliadină.

Există o boală sau o complicație asociată, cum ar fi deficiența de zinc.

Ultimul dintre aceste puncte evidențiază importanța suplimentării multivitamine/multiminerale la acești pacienți. Pe lângă tratarea oricărei deficiențe de bază, suplimentarea oferă cofactorii necesari pentru creștere și reparare. Boala celiacă este refractivă la terapia alimentară dacă este prezentă o deficiență de zinc subiacentă.20

P SUPLIMENTARE

Enzimele pancreatice

Efectul terapiei de substituție a enzimelor pancreatice în cele 2 luni de la diagnosticul inițial de boală celiacă (enteropatie glutenică) a fost investigat într-un studiu dublu-orb. Studiul a încercat să clarifice beneficiul terapiei cu enzime pancreatice, deoarece studiile anterioare au arătat insuficiență pancreatică la 8% până la 30% dintre pacienții celiaci. În acest studiu, pacienții au urmat o dietă fără gluten, tratamentul standard pentru boala celiacă și au primit fie două capsule de enzime pancreatice la fiecare masă (6 până la 10 capsule pe zi, fiecare capsulă care conține lipază 5000 UI, amilază 2900 UI și protează 330 UI) sau două capsule placebo cu mese. Evaluările nutriționale și antropomorfe complete au fost efectuate în zilele 0, 30 și 60. Rezultatele au indicat că suplimentarea cu enzime pancreatice sporește beneficiul clinic al unei diete fără gluten în primele 30 de zile, dar nu oferă niciun beneficiu mai mare decât placebo după 60 de zile. Aceste rezultate susțin utilizarea preparatelor cu enzime pancreatice în primele 30 de zile după un diagnostic de boală celiacă21 (a se vedea capitolul 111 pentru o discuție completă).

Alternativ, o alegere mai bună decât enzimele pancreatice ar putea fi preparatele enzimatice care conțin dipeptidil peptidază IV (DPP-IV) din surse fungice. Această enzimă vizează atât gliadina, cât și cazeina (proteina din lapte) și este rezistentă la descompunerea de către alte enzime digestive. Se crede că DPP-IV este una dintre enzimele cheie responsabile de digestia acestor proteine și se știe că se găsește în cantități mai mici în mucoasa intestinală a persoanelor cu boală celiacă și, de asemenea, are o corelație inversă cu nivelul de afectare a mucoasei în rândul celor cu sau fără boală celiacă. Cu cât DPP-IV este mai scăzut, cu atât este mai semnificativă afectarea mucoasei intestinale. Preparatele care conțin DPP-IV sunt adesea recomandate pentru a proteja împotriva oricăror surse ascunse de gluten.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Abordarea terapeutică este simplă: eliminați toate sursele de gliadină (vezi Anexa 5), eliminați inițial produsele lactate, corectați deficiențele nutriționale subiacente, tratați orice afecțiuni asociate și determinați și eliminați toți alergenii alimentari. Dacă pacientul nu începe să răspundă în decurs de 1 lună, reconsiderați diagnosticul și căutați surse ascunse de gliadină.

Menținerea unei diete stricte fără gluten este dificilă în Statele Unite, din cauza distribuției omniprezente a gliadinei și a altor activatori ai bolii celiace în alimentele procesate. Pacienții trebuie încurajați să citească cu atenție etichetele pentru a evita sursele ascunse de gliadină, așa cum se găsește în unele mărci de sos de soia, amidon alimentar modificat, înghețată, supă, bere, vin, vodcă, whisky și malț. De asemenea, pacienții ar trebui încurajați să consulte resurse pentru educarea pacienților și informații despre rețetele fără gluten.

P RESURSE PENTRU PACIENȚI

Grupa de intoleranță la gluten 31214 124th Ave. SE

Auburn, WA 98092

Site: http://www.gluten.net

Asociația Celiacă Sprue

PO Box 31700

Omaha, NE 68131-0700

Site: www.csaceliacs.org

Fundația pentru boala celiacă

13251 Ventura Blvd., Suite 1

Studio City, CA 91604

Site: http://celiac.org

REFERINȚE

Rubio-Tapia A, Murray JA. boala celiacă. Curr Opin Gastroenterol. 2010 Mar;26(2): 116-122.

Rewers M. Epidemiologia bolii celiace: care sunt prevalența, incidența și progresia bolii celiace? Gastroenterologie. 2005 Apr;128(4 suppl. 1):S47- S51.

Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW și colab. Spectrul bolii celiace: epidemiologie, aspecte clinice și tratament. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 Apr;7(4):204-213.

Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. Patogeneza bolii celiace. Int J Biochem Cell Biol. 2004;36:17-24.

Persson LA, Ivarsson A, Hernell O. Alăptarea protejează împotriva bolii celiace în copilărie: dovezi epidemiologice. Adv Exp Med Biol. 2002;503:115-123.

Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, et al. Alăptarea protejează împotriva bolii celiace. Am J Clin Nutr. 2002;75:914-921.

Faellstroem SP, Winberg J, Andersen HJ. Laptele de vacă a indus malabsorbție ca precursor al intoleranței la gluten. Acta Pediatr Scand. 1965;54:101-115.

Saalman R, Dahlgren UI, Fallstrom SP și colab. Progresia avidității anticorpilor dietetici la copiii sănătoși și celiaci. Clin Exp Immunol. 2003;134:328-334.

Hallert C, Svensson M, Tholstrup J, et al. Studiu clinic: Vitaminele B îmbunătățesc sănătatea pacienților cu boală celiacă care trăiesc cu o dietă fără gluten. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Apr 15;29(8):811-816.

Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, et al. Histopatologia intestinului subțire și riscul de mortalitate în boala celiacă. JAMA. 16 septembrie 2009;302(11):1171-1178.

Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Creșterea prevalenței și a mortalității în boala celiacă nediagnosticată. Gastroenterologie. 2009 iulie;137(1):88-93.

Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G,

et al. Risc de malignitate la pacientii cu boala celiaca. Am J Med. 2003;115: 191-195.

Dohan FC, Harper EH, Clark MH și colab. Este schizofrenia rară dacă cerealele sunt rare? Biol Psihiatrie. 1984;19:385-399.

Dohan FC, Gasberger JC. Schizofrenici recidivați: externare mai devreme din spital după o dietă fără cereale, fără lapte. Am J Psihiatrie. 1973;130:685-688.

Paroli E. Peptide opioide din alimente (exorfinele). Dieta World Rev Nutr.

1988;55:58-97.

Ludvigsson JF, Osby U, Ekbom A, et al. Boala celiacă și riscul de schizofrenie și alte psihoze: un studiu de cohortă a populației generale. Scand J Gastroenterol. 2007 februarie;42(2):179-185.

Ludvigsson JF, Reutfors J, Osby U, et al. Boala celiacă și riscul de tulburări de dispoziție: un studiu de cohortă general bazat pe populație. J Afect Disord. 2007 Apr;99(1-3):117-126:Epub 2006 Oct 6.

Hu WT, Murray JA, Greenaway MC, et al. Tulburări cognitive și boala celiacă. Arch Neurol. 2006 Oct;63(10):1440- 1446.

Millward C, Ferriter M, Calver S, et al. Diete fără gluten și cazeină pentru tulburarea spectrului autist. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003498.

Love AHG, Elmes M, Golden M și colab. Carenta de zinc si boala celiaca. În: McNicholl B, McCarthy CF, Fottrell PF, eds. Perspective în boala celiacă. Proceedings of the 3rd International Symposium on Celiac Disease. Baltimore: University Press; 1978:335-342.

Carroccio A, Iacono G, Montalto G, et al. Terapia cu enzime pancreatice în boala celiacă a copilăriei: un studiu prospectiv randomizat dublu-orb. Dig Dis Sci. 1995;40:2555-2560.

CAPITOLUL 156

Displazia cervicală

Tori Hudson, ND şi Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Frotiuri Papanicolau anormale (celule atipice de semnificație nedeterminată [ASC-US]; leziuni intraepiteliale scuamoase de grad scăzut [LGSIL]; leziuni intraepiteliale scuamoase de grad înalt [HGSIL])

Testarea papilomavirusului uman (HPV) pentru prezența tulpinilor cu risc ridicat

Colposcopie, chiuretaj endocervical, biopsii cervicale

De când sistemul de raportare Bethesda a fost înființat pentru prima dată în 1988, acesta a fost revizuit de mai multe ori. Orientările actuale de gestionare a bolilor cervicale din SUA au fost actualizate ultima dată în 2009 și includ algoritmi pentru gestionarea tulpinilor de

HPV cu risc ridicat, ASC-US, celule atipice pentru care leziunile de grad înalt nu pot fi excluse (ASC-H), LGSIL și HGSIL s-au schimbat și continuă să evolueze. Recomandările pentru testarea HPV și testarea citologică și combinarea celor două, colposcopia și biopsiile, testele citologice de urmărire și colposcopia bazate pe rezultate anormale sunt complexe și se schimbă adesea. Ghidurile diferă în funcție de vârsta pacientului, antecedente de testare citologică anormală, starea sarcinii, expunerea anterioară la dietilstilbestrol, starea de imunosupresie (ex/transplant de rinichi), starea virusului imunodeficienței umane (HIV) și histerectomie pentru indicații benigne și antecedente de neoplazie intraepitelială cervicală (CIN). Vă recomandăm ca clinicianul să consulte cele mai recente ghiduri disponibile pentru screening și evaluare cu colposcopie, biopsie și teste de urmărire de la Colegiul American de Obstetricieni și Ginecologi, Societatea Americană de Cancer și/sau Grupul operativ al Serviciilor Preventive din SUA.

P CONSIDERAȚII GENERALE

Displazia cervicală este în general privită ca o leziune precanceroasă cu factori de risc similari cu cei ai cancerului de col uterin.1 Prin urmare, această discuție se concentrează pe următorii stil de viață și factori nutriționali care par a fi cofactori în dezvoltarea și progresia displaziei cervicale și în cele din urmă a cancerului de col uterin:

Vârsta fragedă a primului act sexual

Parteneri sexuali multipli (la femeile heterosexuale fără contracepție de barieră)

Alți agenți infecțioși (Chlamydia, herpesvirus)

Istoricul verucilor genitale

Imunosupresie (HIV, pacient cu transplant)

Fumat

Utilizarea contraceptivelor orale

Sarcina

Mulți factori nutriționali1,2

Virusul papiloma uman

Epidemiologie și istorie naturală

Aproape toate cancerele de col uterin sunt asociate cu infecția persistentă cu HPV pe termen lung, care se transmite cu ușurință prin contact genital-genital. Timpul de la expunere până la apariția unei leziuni sau a unui frotiu Papanicolau anormal poate varia de la câteva săptămâni la zeci de ani. Incidența vizitelor medicale pentru boala HPV a crescut cu peste 500% în ultimii 30 de ani, iar infecția cu HPV este considerată epidemică de mulți. Acum

este atât de comun încât până la 80% din populația adultă poate fi infectată. Testele ADN HPV au documentat prezența ADN-ului HPV la cel puțin 60% dintre tineri

femei; cu toate acestea, mai puțin de 10% dezvoltă leziuni cervicale. Acest lucru sugerează că imunitatea gazdei este capabilă să se apere împotriva dezvoltării bolii clinice și că infecțiile cu HPV sunt adesea tranzitorii și au ca rezultat manifestări minore, cum ar fi ASC-US. Pentru alte persoane, în special femei, HPV are ca rezultat o expresie clinică la care răspunsul imun al gazdei nu a fost capabil să răspundă eficient. Rezultatul este o boală clinică care poate include veruci genitale plate sau ridicate; displazii cervicale, vaginale, vulvare sau perianale; sau progresia către cancere invazive de același loc. Primul pas în dezvoltarea displaziilor sau a cancerelor invazive este intrarea virală. O interacțiune complexă a imunității gazdei, încărcăturii virale, tipului viral și susceptibilitatea gazdei determină cursul natural al bolii. HPV este implicat ca etiologia cancerului de col uterin în aproape toate (99,8%) din cele 320.000 de cazuri de cancer de col uterin care apar anual la femei din întreaga lume. În plus, HPV este detectat în aproximativ 50% până la 80% din cancerele vaginale, 50% din vulvare și aproape toate cancerele penisului și anal.

Din aproape 120 de tipuri de HPV, aproximativ 20% până la 30% sunt tipuri neclasificate care au fost doar parțial secvențiate. Aproximativ 30 de tipuri de HPV infectează în primul rând epiteliul scuamos al tractului anogenital inferior atât la bărbați, cât și la femei, rezultând atât veruci plate, cât și înălțate sau leziuni intraepiteliale ale vulvei, vaginului, colului uterin și regiunilor perianale. Boala cauzată de HPV tipurile 6, 11, 42, 43 sau 44 se manifestă cel mai frecvent ca veruci genitale clasice cu aspect de conopidă, dar se pot manifesta și ca leziuni plate. Tipurile 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 și 56 sunt considerate tipuri cu risc ridicat, deoarece au fost găsite în cancerele tractului genital inferior. Se găsesc și în leziunile intraepiteliale. Leziunile care sunt cauzate de tipurile de HPV cu risc scăzut și ridicat pot regresa la normal chiar și fără tratament, dar în prezent nu este posibil să se prezică ce leziuni vor regresa și care vor persista sau progresa.

Aproximativ 80% dintre cancerele de col uterin sunt asociate cu tipurile 16, 18, 31 și 45; 15% sunt asociate cu tipurile 31, 33, 35, 51 și 52. LGSIL-urile pot fi cauzate atât de tipurile de HPV cu risc scăzut, cât și cu risc ridicat. De fapt, tipurile cu risc ridicat au fost detectate în 75% până la 85% dintre leziunile de grad scăzut, cu tipuri mixte cu risc scăzut și ridicat în aproximativ 15% și tipuri cu risc scăzut exclusiv în doar 2% până la 25%.

Considerații histologice

Rezervorul principal al HPV este mucoasa umedă și țesutul epitelial cutanat din zonele adiacente. Nouăzeci și cinci la sută din displaziile și cancerele cervicale își au originea în joncțiunea scuamocolumnă a orificiului cervical.1 În adolescență, epiteliul glandular acoperă o mare parte din exocervix; dar pe măsură ce adolescența progresează, epiteliul columnar este înlocuit treptat de celule scuamoase. Această zonă în creștere activă pare să fie mai susceptibilă la multiple insulte și HPV, probabil din cauza naturii metaplazice a procesului de conversie și a procesului inflamator al metaplaziei.

Dezvoltarea și progresia bolii

La femeile heterosexuale, expunerea la HPV este frecventă la adolescenți și douăzeci de ani, la scurt timp după actul sexual neprotejat. Boala detectabilă este neobișnuită, dar până la 60% din această grupă de vârstă testează pozitiv pentru ADN-ul HPV prin testarea reacției în lanț a polimerazei (PCR). După cum sa menționat mai devreme, natura infecției cu HPV este tranzitorie și sistemul imunitar răspunde la HPV la majoritatea indivizilor. Unul din trei lucruri se poate întâmpla în urma infecției cu HPV: (1) Infecția rămâne permanent latentă sau produce doar modificări citologice tranzitorii; (2) indivizii dezvoltă modificări citologice asociate cu HPV diagnostic de HPV - infecții în aproximativ

*Valorile reale ale riscului absolut al diferiților factori de risc sunt încă oarecum controversate. Numerele enumerate aici reprezintă rezumatul autorului asupra literaturii de specialitate. Aceste riscuri nu sunt aditive liniar deoarece sunt de obicei strâns legate; va fi necesară o analiză multivariantă mai extinsă pentru a determina riscul relativ real al fiecăruia.

60% dintre femeile cu atipie sau LGSIL regresează spontan și 20% până la 30% persistă; și (3) 10% dezvoltă HGSIL.

Testele PCR au arătat că până la 70% dintre femei elimină virusul în primul an de infectare. Leziunile de grad scăzut pot regresa de la sine, pot persista sau pot progresa. Progresia către leziuni de grad înalt tinde să atingă un vârf între 25 și 29 de ani, în medie la 4 până la 7 ani după incidența maximă a displaziei ușoare de col uterin. Majoritatea leziunilor de grad scăzut, deși majoritatea se datorează unor tipuri de HPV cu risc ridicat, nu progresează spre cancer invaziv chiar dacă li se permite să urmărească istoria naturală a bolii fără intervenții de tratament. Chiar și femeile infectate cu HPV tip 16, tipul detectat în peste 60% dintre cancerele de col uterin, tind să regreseze spontan în timp. În Statele Unite, incidența cancerului de col uterin invaziv atinge un platou la femeile albe la aproximativ 15 ani după incidența maximă a CIN III, de obicei între 40 și 45 de ani.

Factori de risc (Tabelul 156-1)

Transmiterea sexuală

Vârsta timpurie la primul contact sexual, contactele sexuale multiple fără folosirea prezervativelor sau ambele sunt asociate cu un risc crescut de displazie/carcinom cervical.1,2 Din această și alte dovezi, s-a sugerat că cancerul de col uterin este o boală cu transmitere sexuală, în sensul că agentul infecțios implicat, HPV, se transmite ușor prin contact genital-genital. Deoarece timpul de la expunere până la apariția unei leziuni poate varia de la săptămâni la zeci de ani, este aproape imposibil să se identifice persoanele care transmit virusul.

Se sugerează că transmiterea genitală-orală este posibilă datorită detectării tipurilor HPV 6, 11 și 16 în unele cancere orofaringiene, dar leziunile HPV orale sunt de fapt rare. Expunerea nonsexuală la virus poate apărea de la mesele de examinare, clanțe, paturi de bronzat și alte obiecte neînsuflețite, dar este dificil de documentat și dovedit.

Alți agenți infecțioși, cum ar fi herpes simplex, Chlamydia și HIV, pot servi drept cofactori pentru HPV. Acești agenți pot modifica imunitatea cervicală, pot contribui la inflamație, facilitează intrarea HPV în celulele bazale, accelerează replicarea HPV în nucleul celulei gazdă și coexistă cu infecția cu HPV.

Fumat

Un factor de risc semnificativ pentru cancerul de col uterin și displazia cervicală este fumatul: fumătorii au o incidență de aproximativ trei ori mai mare în comparație cu nefumătorii (un studiu3 a arătat că creșterea este de până la șaptesprezece ori la femeile cu vârsta cuprinsă între 20 și 29 de ani).3-6 Au fost propuse mai multe ipoteze pentru a explica această asociere:

Fumatul poate deprima funcția imunitară, permițând unui agent cu transmitere sexuală să promoveze dezvoltarea celulară anormală, ducând la apariția displaziei cervicale.

Fumatul induce deficit de vitamina C, deoarece nivelul de vitamina C este semnificativ scăzut la fumători.7

Celulele cervicale pot concentra nicotina.

Pot exista asocieri nerecunoscute între fumat și comportamentul sexual.3-6

Contraceptive orale

Studiile anterioare au sugerat că utilizarea contraceptivelor orale (CO) a crescut riscul de neoplazie de col uterin, atât de tip invaziv, cât și de tip precancer. Studii mai recente controlate pentru istoricul sexual nu au confirmat această asociere. Trei studii mari, bine controlate, au analizat cancerul de col uterin invaziv și utilizarea OC și nu au găsit asocieri semnificative statistic în comparație cu femeile care nu au folosit niciodată OC.8-10 Nu a existat nicio modificare generală a riscului de cancer de col uterin invaziv; cu toate acestea, unul dintre cele trei studii8 a constatat un risc moderat crescut la utilizatorii pe termen lung de CO. Celelalte două studii nu au reușit să găsească un risc semnificativ crescut de cancer de col uterin invaziv, chiar și cu utilizarea pe termen lung a OC. Alte două studii au evaluat utilizarea OC și riscul de displazie cervicală și niciunul nu a găsit asocieri semnificative statistic.11,12.

Un aspect mai deranjant este că utilizarea OC a fost asociată cu o incidență crescută a adenocarcinomului, un cancer rar al colului uterin. Aceasta este o variantă mai puțin frecventă a cancerului de col uterin scuamos. Se pare că incidența acestei boli a crescut în ultimele decenii, în timp ce incidența cancerului de col uterin scuamos invaziv a scăzut de când a fost introdusă pilula. Două studii au constatat o creștere modestă, dar semnificativă

statistic, a riscului de adenocarcinom cervical invaziv la femeile care au folosit anticoncepționali orali mai mult de 12 ani.13,14.

Se știe că OC potențează efectele adverse ale fumatului și scad nivelurile a numeroși nutrienți, inclusiv vitaminele C, B6 și B12, precum și acid folic, riboflavină și zinc.15

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Un test Papanicolau de urmărire este utilizat pentru a determina ce curs de acțiune este necesar. Multe cazuri de displazie cervicală ușoară (ASC-US, LSILs) vor dispărea spontan. Timpul mediu necesar pentru progresia de la displazia cervicală la carcinom in situ variază de la 86 de luni pentru LSIL până la 12 luni pentru HSIL. În LSIL, abordările naturale oferite în acest capitol pot fi urmate cu un test Papanicolau de urmărire și colposcopie la 3 luni. Dacă colposcopia descoperă țesut anormal, chiuretajul endocervical poate fi adecvat. Se recomandă prescrierea unui pacient diagnosticat cu HSIL o colposcopie cu chiuretaj endocervical.

Factori dietetici

Numeroși factori nutriționali au fost implicați ca cofactori în dezvoltarea displaziei cervicale. Deși mulți nutrienți unici pot juca un rol semnificativ (în special beta-carotenul și retinoizii, acidul folic, piridoxina și vitamina C), este important să recunoaștem că o mare parte (67%) dintre pacienții cu cancer de col uterin au deficiențe multiple de nutrienți sau măsurători antropometrice anormale. Au fost găsite anomalii semnificative în raportul înălțime-greutate, grosimea pliului cutanat al tricepsului, circumferința mușchilor braței median, nivelurile de albumină seric, capacitatea totală de legare a fierului, nivelurile de hemoglobină, indicele de înălțime al creatininei, timpul de protrombină și numărul de limfocite. Mulți alți pacienți au o stare nutrițională marginală, dar „normală”, așa cum este determinată de acestea

evaluări superficiale,16 sugerând că deficiențele multiple de nutrienți sunt probabil mai degrabă regula decât excepția. O

Evaluarea vitaminelor prin evaluare biochimică (plasmă și roșu B

acid folic celular; beta-caroten seric; vitaminele A, B]2 și C; eritro- c

transketolaza citică pentru determinarea tiaminei; glutation reductază eritrocitară pentru determinarea riboflavinei; și aspartat transaminaza eritrocitară pentru determinarea piridoxinei) la pacienții cu cancer de col uterin netratat arată că cel puțin un nivel anormal de vitamină a fost prezent la 67% dintre pacienți, în timp ce 38% prezentau parametri multipli anormali.17

Factorii dietetici generali sunt de asemenea importanți. Un aport ridicat de grăsimi a fost asociat cu un risc crescut de cancer de col uterin, în timp ce o dietă bogată în fructe și legume se crede că oferă o protecție semnificativă împotriva carcinogenezei, probabil din cauza aportului mai mare de fibre, beta-caroteni și vitamina C. studiu caz-control în

Brazilia.18 Concentrațiile în creștere de licopen seric au fost asociate negativ cu CIN 1, CIN 3 și cancerul de col uterin. Creșterea concentrațiilor serice de alfa și gamma tocoferoli și aportul alimentar mai mare de legume/fructe de culoare verde închis și galben intens au fost asociate cu un risc scăzut de aproape 50% de CIN 3. Într-un alt studiu caz-control, 239 de femei cu carcinom cu celule scuamoase al colului uterin din registrul tumorilor din Buffalo, New York, au completat relațiile dintre chestionarele efectuate de cercetătorii din New York. nutrienți dietetici și grupuri de alimente și riscul de cancer de col uterin.19 Reduceri semnificative ale riscului de cancer de col uterin de aproximativ 40% până la 60% au fost observate pentru femei în tertilele cele mai ridicate față de cele mai scăzute ale fibrelor alimentare, vitamina C, vitamina E, vitamina A, a-caroten, beta-caroten, luteină și folat.

Suplimente nutritive botanice

Mai târziu sunt discutate mai multe suplimente individuale cheie, dar o combinație de produse poate funcționa cel mai bine. Un studiu a arătat că multiple vitamine și formule minerale, vitaminele A și E și calciul au fost asociate semnificativ cu un risc mai scăzut de cancer de col uterin și cu o încărcătură virală HPV mai mică. vitaminele A și E și calciul au fost asociate semnificativ cu un risc mai scăzut de CIN 2 sau 3. Pacienții care au luat vitamine și minerale multiple au avut o încărcătură virală HPV mai mică și o frecvență semnificativ scăzută a CIN 1.

Vitamina A și Beta-Caroten

Pare să existe o asociere minoră între retinoizii din dietă și riscul de cancer de col uterin sau displazie, precum și o puternică corelație inversă între aportul de beta-caroten și riscul de cancer de col uterin sau displazie. beta-caroten.17 Nivelurile serice scăzute de beta-caroten sunt asociate cu un risc de trei ori mai mare pentru displazie severă23, iar nivelurile serice de vitamina A și betacaroten s-au dovedit a fi semnificativ mai scăzute la pacienții cu displazie cervicală decât la un grup de control (54 vs 104 mg/dL pentru vitamina A și 21,3/dl vs. mcg. beta-caroten).24,25

Din păcate, ratele de răspuns la intervenția cu carotenoizi au fost inconsecvente. Într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, compus din peste 100 de femei care au utilizat fie 30 mg/zi de beta-caroten, fie placebo, 25a au fost efectuate biopsii cervicale înainte de tratament și după 6 și 24 de luni. Persistența de

CIN 3 a dus la eliminarea pacientului din studiu. Dintre cele 124 de femei incluse, 21 nu au fost randomizate pentru că s-au mutat, au rămas însărcinate sau s-au retras voluntar sau revizuirea patologică a biopsiilor cervicale inițiale nu a confirmat CIN 2 sau

Dintre celelalte 103 femei, 33 au prezentat regresia leziunilor, 45 au avut boală persistentă sau progresivă, iar 25 de femei nu au finalizat studiul și au fost considerate nonrespondente.

Rata generală de regresie (32%) a fost similară între brațele beta-caroten și placebo și atunci când a fost stratificată pentru gradul CIN. Tiparea HPV a 99 de femei a arătat că 77%

erau HPV-pozitive și 23% HPV-negative la înscriere. Leziunile HPV pozitive au fost împărțite în categorii nedeterminate, cu risc scăzut și cu risc ridicat. Rata de răspuns a fost cea mai mare pentru femeile fără HPV detectat (61%), mai mică pentru cele clasificate cu risc nedeterminat sau scăzut (30%) și cea mai scăzută pentru cele clasificate cu risc ridicat (18%). În concluzie, beta-carotenul nu a sporit regresia CIN de grad înalt, în special la subiecții HPV-pozitivi.26

Alte studii de intervenție au avut rezultate slabe și pentru beta-caroten:

Nicio diferență în regresia leziunilor CIN 1 după 12 luni cu 30 mg de beta-caroten zilnic față de placebo27

Fără regresie a leziunilor CIN cu 10 mg/zi de beta-caroten versus placebo28

După 9 luni, rate de regresie mai scăzute ale CIN 1 la 3 cu 30 mg/zi beta-caroten față de placebo29

Progresie ușor crescută a ASCUS și CIN 1 cu 30 mg/zi de beta-caroten față de niciun tratament30

Acestea fiind spuse, carotenoizii naturali amestecați au fost un pilon al planurilor cuprinzătoare de tratament naturist. Carotenoizii și retinolii oferă mai multe tipuri de protecție. Ele îmbunătățesc integritatea și funcția țesuturilor epiteliale, oferă proprietăți antioxidante și îmbunătățesc funcția sistemului imunitar (vezi capitolul 56). Ca și în cazul altor boli, se pare că suplimentarea cu beta-caroten este mai avantajoasă decât cea cu retinoizi, posibil datorită proprietăților lor antioxidante mai mari, efectelor de îmbunătățire a sistemului imunitar și tendinței de a fi concentrate în țesuturile epiteliale.

Vitamina A topică a fost utilizată într-un studiu pe 301 femei care au primit fie patru aplicații consecutive de 24 de ore (folosind un burete de colagen într-un capac cervical) de retinoid sau placebo, urmate de încă două aplicații la 3 și 6 luni. Acidul retinoic a crescut rata de regresie completă a displaziei moderate de la 27% în grupul placebo la 43% în grupul de tratament. Femeile cu displazie cervicală severă nu s-au îmbunătățit.31 Într-un studiu de la Universitatea din Arizona, vitamina A a fost administrată la 20 de femei printr-un capac cervical. La 10 din 20 de femei, displazia cervicală a dispărut complet. Din cei 10 pacienți cu răspuns complet, 5 au avut displazie ușoară și 5 au avut displazie moderată.32 Au fost prea puțini pacienți cu displazie severă pentru a fi evaluați.

Supozitoarele cu vitamina A au fost, de asemenea, utilizate ca parte a unui plan de tratament multifactorial folosind acid folic oral, vitamina C și caroteni cu supozitoare topice de vitamina A și supozitoare de vitamine din plante. Alți pacienți cu boală mai gravă au fost tratați cu un „tratament escarotic" topic. Acest studiu de atipie, displazie ușoară, moderată și severă și carcinom in situ a cuprins 43 de femei.33,34 Dintre acestea, 38 au revenit la o stare normală fără boală, 3 au avut îmbunătățiri parțiale, 2 au rămas aceleași și niciuna nu a progresat la o stare mai severă de displazie pe parcursul protocolului de tratament natural.

Vitamina C

O scădere semnificativă a aportului de vitamina C și a nivelurilor plasmatice are loc la pacienții cu displazie cervicală și s-a documentat că aportul inadecvat de vitamina C este un factor de risc independent pentru dezvoltarea bolii premaligne de col uterin și a carcinomului in situ.35,36 Vitamina C este cunoscută că face următoarele15:

Acționează ca un antioxidant

Întărește și menține integritatea epitelială normală

Îmbunătățiți vindecarea rănilor

Întărește funcția imunitară

Inhiba formarea carcinogenului

Acid folic

Nivelurile scăzute de acid folic sunt implicate în multe cazuri de displazie cervicală, deși această legătură este mai mică acum cu fortificarea pe scară largă a aportului de alimente cu acid folic. Când celulele cervicale sunt lipsite de acid folic, ele devin „macrocitare" în același mod ca celulele roșii din sânge (RBC). Anomaliile citologice cervicale legate de deficiența de acid folic preced anomaliile hematologice cu multe săptămâni.37,38 Înainte de fortificarea alimentării cu acid folic, aceasta era cea mai frecventă deficiență de vitamine din lume și era mai ales frecventă la femeile însărcinate sau care luau contraceptive orale (CO). displazie „adevărată".38,30,31

Chiar și cu fortificarea alimentelor, acidul folic este încă un factor în multe cazuri de displazie cervicală. Această observație este aplicabilă în special pacienților care iau CO. S-a emis ipoteza că OC induc o interferență localizată cu metabolismul folat și, deși nivelurile serice pot fi crescute, nivelurile tisulare la țintele endorganului, cum ar fi colul uterin, pot fi deficitare.40,41 Acest lucru este în concordanță cu observația că starea țesuturilor, măsurată de folatul eritrocitar, este de obicei scăzută (în special în cazul celor cu nivel seric sau cel mai normal), chiar și la nivelul colului uterin. a crescut.42 OC se crede că induc sinteza unei macromolecule care inhibă absorbția de folat de către celule. În studiile clinice controlate la femei cu displazie de col uterin care iau CO, suplimentarea cu acid folic (10 mg/zi) a dus la îmbunătățirea sau normalizarea testului Papanicolau.40,43,44 Ratele de regresie pentru pacienții cu displazie cervicală netratate sunt de obicei de 1,3% pentru displazie ușoară și 0% pentru displazie moderată. Când pacienții au fost tratați cu acid folic, rata de regresie la normal, determinată prin colposcopie/examenul biopsiei, a fost observată a fi de 20% într-un studiu44, 63,7% în altul43 și 100% în altul40. studiu, în timp ce grupul suplimentat cu folat a avut o rată de progresie de 0%.41 Aceste cifre au fost atinse în ciuda faptului că femeile au rămas pe CO.

S-a demonstrat că starea scăzută a acidului folic sporește efectul celorlalți factori de risc pentru displazia cervicală. De exemplu, acid folic scăzut pare a fi un factor de risc major

pentru infecția cu HPV a colului uterin.43-45 În special, concentrațiile circulante mai mari de folat sunt asociate în mod independent cu o probabilitate mai mică de a deveni pozitive pentru papilomavirusurile umane cu risc ridicat (HR-HPV) și de a avea o infecție persistentă cu HR-HPV și un risc mai mare pentru HSIL.

Suplimentarea cu vitamina B12 ar trebui să însoțească întotdeauna suplimentarea cu folat pentru a exclude posibilitatea ca acesta din urmă să mascheze o deficiență de vitamina B12 subiacentă. În plus, femeile cu concentrații mai mari de acid folic plasmatic și care aveau suficientă vitamina B]2 în plasmă au avut șanse cu 70% mai mici de a fi diagnosticate cu displazie cervicală.46

Piridoxina

Starea vitaminei B6, așa cum este determinată de transaminaza eritrocitară, este scăzută la o treime dintre pacienții cu cancer de col uterin.47 Scăderea statusului piridoxinei ar avea un efect semnificativ asupra metabolismului estrogenilor și triptofanului, afectand, de asemenea, răspunsul imun.

Seleniu

Nivelurile scăzute de seleniu din dietă și din sânge au fost raportate a fi semnificativ mai scăzute la pacienții cu displazie cervicală. Într-un studiu, s-au găsit niveluri semnificativ mai scăzute de seleniu și zinc atât la pacienții cu HSIL, cât și la pacienții cu cancer de col uterin, comparativ cu grupul de control. Activitatea enzimei antioxidante glutation peroxidaza care conține seleniu a fost semnificativ mai mică la pacienții cu HSIL sau cancer decât la grupul de control, iar capacitatea antioxidantă totală a scăzut de la grupul de control la cei cu CIN la cei cu cancer. Se crede că creșterea activității glutation peroxidazei care rezultă din aportul crescut de seleniu este factorul responsabil pentru efectul anticancerigen al seleniului, deși alți factori pot fi de importanță egală.48

Cupru: raport de zinc, zinc și retinol

O creștere a raportului seric cupru:zinc este o reacție nespecifică la inflamație sau malignitate. Într-un studiu care a implicat cancerul ginecologic, s-a sugerat că raportul seric cupru:zinc „este de o importanță maximă din punct de vedere clinic, deoarece constituie un instrument prin care se stabilește extinderea cancerului."49 Un raport peste 1,95 a indicat malignitate la 90% dintre pacienții din acel studiu. Rapoartele crescute sunt, de asemenea, observate în diferite condiții, inclusiv următoarele:

Utilizarea OC

Sarcina

Infecții acute și cronice

Boală hepatică cronică

Condiții inflamatorii

Prin urmare, raportul seric cupru:zinc nu trebuie utilizat pentru a prezice malignitatea la pacienții cu aceste afecțiuni. O scădere a zincului disponibil poate explica de ce proteina de legare a retinolului a fost fie absentă, fie nedetectabilă în 80% din probele de țesut displazic, comparativ cu 23,5% în țesutul normal. Un studiu amplu pe 206 femei a găsit o relație inversă între nivelurile serice de retinol și zinc și incidența displaziei cervicale.50

Indol-3-Carbinol/Diindolimetan

Indol-3-carbinolul (I3C) este o substanță fitochimică găsită în legumele familiei de varză. Este transformat în stomac în mai mulți compuși, inclusiv diindolimetan (DIM). I3C și DIM sunt antioxidanți și stimulatori puternici ai enzimelor naturale de detoxifiere din organism. Studiile au arătat că creșterea aportului de legume din familia de varză sau luarea I3C sau DIM ca supliment alimentar crește semnificativ conversia estrogenului din forme producătoare de cancer în produse de descompunere netoxice.51,52 Organismul descompune estrogenul în mai multe moduri. Poate fi transformat într-o substanță numită 16-a-hidroxiestronă, un compus care promovează cancerul dependent de estrogen. O altă metodă de descompunere produce 2-hidroxiestronă, care nu stimulează celulele canceroase. Femeile cu HSIL au metabolismul estrogen alterat cu un nivel mai mare de hidroxiestronă 16-a și mai puțini metaboliți de 2-hidroxiestrogen decât în mod normal.53

Având în vedere capacitatea I3C sau DIM de a îmbunătăți metabolismul estrogenului și, eventual, de a exercita activitate anti-HPV, acești agenți sunt candidați foarte buni în tratamentul displaziei cervicale.52 Studiile preliminare sunt foarte încurajatoare. Într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo pe 30 de femei cu HSIL (biopsie dovedită CIN 2 sau 3), femeilor li s-au administrat fie 200, fie 400 mg de I3C sau un placebo timp de 12 săptămâni. displazie, comparativ cu niciunul din grupul placebo. HPV

a fost detectat la 7 din 10 pacienți placebo, la 7 din 8 din grupul de 200 mg/zi și la 8 din 9 din grupul de 400 mg/zi. O

DIM a fost utilizat într-un alt studiu pe 64 de pacienți cu HSIL B (CIN 2 sau 3 dovedit prin biopsie) care au fost programați pentru procedura de excizie electrochirurgicală în ansă (LEEP). Pacienții au fost randomizați 2:1 pentru a primi DIM la aproximativ 2 mg/kg/zi timp de 12 săptămâni sau placebo. Deși nu a existat o diferență semnificativă statistic în niciun rezultat între grupul DIM și grupul placebo, în general, rezultatele cu DIM au arătat o îmbunătățire a testului Papanicolau la 49% (22 din 45), fie cu o anomalie mai puțin severă, fie cu un rezultat normal. Colposcopia sa îmbunătățit, de asemenea, la douăzeci și cinci de subiecți din grupul DIM (56%).54

Ceai verde

Constituenții ceaiului verde, și anume polifenolul E și epigalocatechin-3-galatul (EGCG), au fost eficienți împotriva celulelor și leziunilor cervicale infectate cu HPV atât în studiile de laborator, cât și în cele clinice. Ceaiul verde pare să inducе apoptoza celulelor cervicale

infectate cu HPV și, de asemenea, să oprească ciclurile celulare, să modifice expresia genelor și să inhibe formarea tumorii.55,56.

Un studiu clinic a confirmat aceste constatări la pacienți prin utilizarea fie a aplicării topice prin intermediul unui unguent polifenol de ceai verde și/sau ingestia orală a unei capsule de polifenol de ceai verde sau a unei capsule EGCG. Toate grupurile de tratament s-au îmbunătățit mai mult decât grupul placebo (50% până la 75% față de 10%), dar cele care au primit tratament topic s-au îmbunătățit cel mai semnificativ56.

Considerații diverse

Pachet de epuizare vaginală

Pachetul de epuizare vaginală (sau „pachetul vag") are o istorie lungă de utilizare eficientă de către medicii naturisti și eclecticii în tratamentul displaziei cervicale. Deși mecanismul său de acțiune nu a fost încă elucidat, se crede că funcționează prin promovarea desprinderii celulelor cervicale superficiale, în special a celor care sunt anormale. Este eficient ca parte a unei abordări nutriționale și de tratament topic multifactorial.33,34 (Vezi Anexa 12 pentru o descriere completă a acestei tehnici.)

Tratamentul Esharotic

Tratamentul escarotic este un tratament topic de crioterapie pe bază de plante al colului uterin utilizat pentru îndepărtarea celulelor anormale. Implică utilizarea clorurii de zinc amestecată cu Sanguinaria canadensis, o botanică. O descriere completă a acestui protocol este dată în Anexa 2. Tratamentul escarotic este indicat în special pentru CIN 2 și CIN 3, ambele HGSIL, dar numai atunci când a fost efectuată o colposcopie satisfăcătoare de către un clinician. În plus, utilizarea tratamentului escarotic, mai degrabă decât a unui LEEP sau conizare, trebuie să se încadreze în liniile directoare prezentate în „Abordare terapeutică". Tratamentul escarotic este cel mai bine implementat de două ori pe săptămână, cu 2 zile întregi între tratamente. Soluția de clorură de zinc trebuie să fie făcută de o farmacie de amestecare ca produs pe bază de rețetă.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul displaziei cervicale necesită o monitorizare și coordonare adecvată a îngrijirii dacă un medic efectuează controlul cu colposcopie/biopsii, iar altul procedează cu abordări naturale sau integrate de tratament. Abordarea de bază este de a elimina toți factorii cunoscuți a fi asociați cu displazia cervicală și de a optimiza starea nutrițională a pacientului. În special, fumatul și utilizarea OC sunt eliminate, iar pacientul urmează programul de suplimentare enumerat aici.

Orientările oferă mai multe informații despre ceea ce este îngrijirea medicală adecvată pentru displazia cervicală.

Criterii pentru Protocolul Naturopatic

ASC-US.

ASC-US cu HPV documentat.

ASC-H: chiuretajul endocervical este negativ sau pozitiv cu o colposcopie satisfăcătoare.

Neoplazie intraepitelială scuamoasă de grad scăzut: chiuretajul endocervical este negativ cu o colposcopie satisfăcătoare.

Neoplazie intraepitelială scuamoasă de grad înalt: chiuretajul endocervical este negativ cu o colposcopie satisfăcătoare.

ASC-H: chiuretajul endocervical este pozitiv cu o colposcopie satisfăcătoare dar fie pacientul este cu risc scăzut pentru o boală mai gravă, are un tip de HPV cu risc scăzut, fie chiar dacă nu are HPV cu risc scăzut, protocolul de tratament natural poate fi recomandat la discreția medicului.

Neoplazie intraepitelială scuamoasă de grad scăzut: chiuretajul endocervical este pozitiv cu o colposcopie satisfăcătoare, dar fie pacientul prezintă un risc scăzut de boală mai gravă, fie are un tip de HPV cu risc scăzut, fie medicul poate recomanda protocolul de tratament naturist la discreția sa.

Neoplazie intraepitelială scuamoasă de grad înalt: chiuretajul endocervical este pozitiv, cu o colposcopie satisfăcătoare, dar pacientul prezintă risc scăzut sau chiar dacă nu, protocolul de tratament naturist poate fi recomandat la discreția medicului și luat în considerare cu atenție după colposcopie, biopsii și evaluare atentă.

Este posibil să se trateze carcinomul in situ în cazuri selectate, dar acesta este cu siguranță o chemare de judecată și ar trebui luat în considerare cu foarte mare atenție după colposcopie, biopsii și urmărire atentă.

Recomandări pentru colposcopie cu biopsii

ASC-US dacă testul ADN HPV este pozitiv pentru HPV cu risc ridicat; dacă nu se efectuează testarea HPV, atunci testul Papanicolau trebuie repetat de două ori la intervale de 4 până la 6 luni. Dacă tiparea HPV este negativă pentru tipurile cu risc ridicat, atunci testul Papanicolau ar trebui repetat în 12 luni.

ASC-H.

Leziuni intraepiteliale scuamoase de grad scăzut.

Leziuni intraepiteliale scuamoase de grad înalt.

Celule glandulare atipice de semnificație nedeterminată (AGUS); este necesară și biopsia endometrială.

Adenocarcinom in situ (AIS): este necesară și biopsia endometrială.

Diagnosticul prin test Papanicolau de microinvazie sau invazie sinceră.

Celulele endometriale prezente la o femeie în postmenopauză; de asemenea, necesită o biopsie endometrială chiar dacă celulele sunt benigne.

Un pacient care poate să nu efectueze testul Papanicolau de urmărire recomandat după un rezultat Papanicolau anormal.

Leziune cervicală vizibilă necunoscută, indiferent de rezultatul testului Papanicolau.

Examinarea inițială a unei fiice DES.

Sângerare cervicală inexplicabilă sau persistentă.

Condilom vulvar cu rezultat anormal al testului Papanicolau.

Pentru a fi utilizat pentru urmărire după finalizarea planului de tratament, în special în leziunile scuamoase intraepiteliale de grad înalt.

Recomandări pentru procedura de conizare sau excizie electrochirurgicală în ansă (LEEP)

Rezultatele testului Papanicolau arată mai mult de un grad de displazie diferit de cel observat la colposcopie sau raportat în biopsie.

Biopsia arată leziuni intraepiteliale scuamoase cu trei până la patru cadrane implicate.

Colposcopie nesatisfăcătoare cu orice grad de leziuni intraepiteliale scuamoase la biopsie.

Este posibil ca pacientul să nu fie un candidat bun pentru tratamentul în curs și pentru urmărirea mai atentă cerută de tratamentele alternative.

Nicio îmbunătățire a patologiei cu planul naturist inițial sau cu planul alternativ repetat.

Dacă la testul Papanicolau se găsește AGUS și nu este detectată nicio boală la colposcopie, sunt indicate biopsiile și chiuretajul endocervical.

Dacă AIS este găsit la testul Papanicolau și nu este detectată nicio boală la colposcopie, sunt indicate biopsiile și curretajul endocervical.

La discreția medicului și pacientului

Chiuretaj endocervical pozitiv cu orice grad de leziuni intraepiteliale scuamoase. Se recomandă o abordare mai asertivă.

Pacienți cu risc ridicat: Ultimul test Papanicolau cu mai mult de 1 an înainte, antecedente de veruci genitale, antecedente de displazie cervicală, fumători, parteneri sexuali multipli cu lipsa practicilor sexuale sigure. În aceste cazuri, se recomandă o abordare mai proactivă și mai asertivă.

Trimitere pentru histerectomie probabilă

Cancer de col uterin microinvaziv.

Cancer de col uterin Frank invaziv.

Adenocarcinom.

Dieta

Măriți fructele și legumele, în special cele de culoare galbenă și portocalie. O dietă generală de susținere a sistemului imunitar este considerată prudentă - bogată în fibre, legume, fructe, nuci și semințe; sărac în grăsimi și grăsimi saturate.

Suplimente nutritive

Formula multipla de vitamine si minerale de mare potenta

Acid folic: 10 mg/zi timp de 3 luni, apoi 2,5 mg/zi timp de un an

Vitamina B12 (metilcobalamina): 1 mg/zi

Beta-caroten: 150.000 UI/zi timp de 3 luni, apoi scade la 25.000 UI/zi timp de un an

Vitamina C: 1 până la 3 g/zi timp de 3 până la 12 luni

Vitamina E: 200 UI/zi timp de 3 până la 12 luni

Seleniu: 200-400 mcg/zi timp de 3 până la 12 luni

Zinc: 20-30 mg/zi timp de 3 până la 12 luni

Alegeți una dintre următoarele:

I3C: 200 până la 400 mg/zi timp de 3 luni

DIM: 2,2 mg per kg greutate corporală/zi

Medicina Botanica

Extract de ceai verde (>90% conținut total de polifenoli): 150 până la 300 mg/zi timp de 3-12 luni

Protocoale de tratare a probelor

Celule atipice cu semnificație nedeterminată

De actualitate

Săptămâna 1: Introduceți supozitor de vitamina A în fiecare seară timp de 6 nopți. Săptămâna 2: Introduceți supozitorul vaginal pe bază de plante în fiecare seară, timp de 6 nopți. Săptămâna 3: Repetați vitamina A.

Săptămâna 4: Repetați pe bază de plante.

Săptămânile 5 până la 12: Introduceți supozitorul de ceai verde două nopți pe săptămână.

Suplimentare, așa cum sa menționat anterior, pentru minim 3 luni

Leziuni intraepiteliale scuamoase de grad scăzut

De actualitate

Săptămâna 1: Introduceți supozitor de vitamina A în fiecare seară timp de 6 nopți.

Introduceți supozitorul vagpack în noaptea de 7.

Săptămâna 2: Introduceți supozitorul pe bază de plante în fiecare seară timp de 6 nopți.

Introduceți supozitorul vagpack în noaptea de 7.

Săptămâna 3: Repetați vitamina A.

Introduceți supozitorul vagpack în noaptea de 7.

Săptămâna 4: Repetați supozitorul pe bază de plante.

Introduceți supozitorul vagpack în noaptea de 7.

Săptămânile 5 până la 12: introduceți supozitorul de ceai verde de două ori pe săptămână.

Suplimentare, așa cum sa menționat anterior, pentru minim 3 luni

REFERINȚE

Leziuni intraepiteliale scuamoase de grad înalt

De actualitate

Tratament escarotic de două ori pe săptămână timp de 5 săptămâni

Ultimul tratament este urmat de 1 lună de rutină a supozitoarelor ca în LGSIL, apoi de un supozitor de ceai verde de două ori pe săptămână în săptămânile 5 până la 12

Suplimentare, așa cum sa menționat anterior, pentru minim 3 luni

Kumar Vinay, Abbas Abul K, Fausto Nelson și colab. Patologia de bază Robbins. a 8-a ed. Saunders Elsevier; 2007:718-721.

de Vet HC, Sturmans F. Factori de risc pentru displazia cervicală: implicații pentru prevenire. Sănătate Publică. 1994;108: 241-249.

Clarke EA, Morgan RW, Newman AM. Fumatul ca factor de risc în cancerul de col uterin: dovezi suplimentare dintr-un studiu caz-control. Am J Epidemiol. 1982;115:59-66.

Lyon JL, Gardner JW, West DW și colab. Fumatul și carcinomul in situ al colului uterin. Am J Pub Health. 1983;73:558-562.

Marshall JR, Graham S, Byers T, et al. Dieta și fumatul în epidemiologia cancerului de col uterin. J Natl Cancer Inst. 1983;70:847-851.

Clarke EA, Hatcher J, McKeown-Eyssen GE, et al. Displazia cervicală: asociere cu comportamentul sexual, fumatul și utilizarea contraceptivelor orale? Am J Obstet Gynecol. 1985;151:612-616.

Pelleter O. Vitamina C si tutun. Int J Vitam Nutr Res. 1977;16:147-169.

Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Utilizarea contraceptivelor orale și cancerul de col uterin invaziv. Int J Epidemiol. 1990;19:259-263.

Brinton LA. Contraceptive orale și neoplazie cervicală. Contracepția. 1991; 43:581-595.

Kjaer SK, Engholm G, Dahl C și colab. Studiu caz-control al factorilor de risc pentru neoplazia cu celule scuamoase cervicale în Danemarca. III. Rolul utilizării contraceptivelor orale. Cancerul cauzează controlul. 1993;4:513-519.

Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN,

et al. Dovezi epidemiologice care arată că infecția cu papilomavirus uman cauzează majoritatea neoplaziei intraepiteliale cervicale. J Natl Cancer Inst. 1993;85:958-964.

Coker AL, McCann MF, Hulka BS și colab. Utilizarea contraceptivelor orale și neoplazia intraepitelială cervicală. J Clin Epidemiol. 1992;45:1111-1118.

Brinton LA. Contraceptive orale și neoplazie cervicală. Contracepția. 1991;43:581-595.

Ursin G, Peters RK, Henderson BE, et al. Utilizarea contraceptivelor orale și adenocarcinomul colului uterin. Lancet. 1994;344:1390-1394.

Webb J. Efectele nutriționale ale utilizării contraceptivelor orale. J Reprod Med. 1980;25(4):150-156.

Orr Jr JW, Wilson K, Bodiford C și colab. Starea nutrițională a pacienților cu cancer de col uterin netratat, I. Evaluare biochimică și imunologică. Am J Obstet Gynecol. 1985;151:625-631.

Orr Jr JW, Wilson K, Bodiford C și colab. Starea nutrițională a pacienților cu cancer de col uterin netratat, II. Evaluarea vitaminelor. Am J Obstet Gynecol. 1985;151:632-635.

Tomita L, Filho A, Costa M, et al. Dieta și micronutrienții serici în legătură cu neoplazia cervicală și cancerul în rândul femeilor braziliene cu venituri mici. Int J Cancer. 2009;126:703-714.

Ghosh C, Baker J, Moysich K, et al. Aportul alimentar de nutrienți și grupe de alimente selectate și riscul de cancer de col uterin. Nutriție și cancer. 2008;60(3):331-341.

Hwang J, Kim M, Lee J. Suplimentele alimentare reduc riscul de neoplazie intraepitelială cervicală. Int J Gyn Cancer. 2010;20(3):398-403.

La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, et al. Vitamina A din dietă și riscul de cancer de col uterin invaziv. Int J Cancer. 1984;34:319-322.

Romney SL, Palan PR, Duttagupta C, et al. Retinoizi și prevenirea displaziei cervicale. Am J Obstet Gynecol. 1981;141:890-894.

Wylie-Rosett JA, Romney SL, Slagle NS, et al. Influența vitaminei A asupra displaziei cervicale și a carcinomului in situ. Nutr Cancer. 1984;6:49-57.

Dawson E, Nosovitch J, Hannigan E. Modificări ale vitaminei serice și ale seleniului în displazia cervicală. Fed Proc. 1984;43:612.

Romney SL, Palan PR, Basu J, et al. Nutrienți antioxidanți în patogeneza și prevenirea displaziilor cervicale și a cancerului. J Cell Biochim. 1995; 23(suppl):96-103.

25a.Keefe K, Schell M, Brewer C, et al. Un studiu randomizat, dublu-orb, de fază III, care utilizează suplimente orale de beta-caroten pentru femeile cu neoplazie intraepitelială cervicală de grad înalt. Epidemiol cancer, prevenirea biomarkerilor. 2001;10:1029-1035.

Keefe K, Schell M, Brewer C și colab. Un studiu randomizat, dublu-orb, de fază III, care utilizează suplimente orale de beta-caroten pentru femeile cu neoplazie intraepitelială cervicală de grad înalt. Cancer Epid. 2001;10:1029-1035.

Fairley C, Tabrizi S, Chen S, et al. Un studiu clinic randomizat de beta-caroten versus placebo pentru tratamentul infecțiilor cu HPV cervicale. J Gynecol Cancer. 1996;6:225-230.

de Vet H, Knipschild P, Willebrand D, et al. Efectul beta-carotenului asupra regresiei și progresiei displaziei cervicale: o experiență clinică.

J Clin Epidemiol. 1991;44:273-283.

Romeny S, Ho G, Palan P, et al. Efectele beta-carotenului și ale altor factori asupra rezultatului displaziei cervicale și infecției cu papilomavirus uman. Ginecol Oncol. 1997;65:483-492.

Mackerras D, Irwig L, Simpson J, et al. Studiu randomizat dublu-orb cu beta-caroten și vitamina C la femei cu anomalii minore de col uterin. Br J Cancer. 1999;79:1448-1453.

Meyskens Jr FL, Surwit E, Moon TE, et al. Îmbunătățirea regresiei neoplaziei intraepiteliale cervicale II (displazie moderată) cu acid all-trans-retinoic aplicat local: un studiu randomizat. J Natl Cancer Inst. 1994;86:539-543.

Graham V, Surwit ES, Weiner S, et al. Studiu de fază II a acidului beta-all-trans-retinoic pentru neoplazia intraepitelială cervicală eliberat printr-un burete de colagen și un capac cervical. West J Med. 1986;145:192-195.

Hudson T. Studiu de caz consecutiv de cercetare a carcinomului in situ de col uterin utilizând tratament escarotic local combinat cu terapia nutrițională. J Naturopat Med. 1991;2:6-10.

Hudson T. Tratamentul escarotic pentru displazia cervicală și carcinomul in situ.

J Naturopat Med. 1993;4:23.

Wassertheil-Smoller S, Romney SL, Wylie-Rosett J, et al. Vitamina C dietetică și displazia cervicală uterină. Am J Epidemiol. 1981;114:714-724.

Romney SL, Duttagupta C, Basu J, et al. Vitamina C plasmatică și displazia cervicală uterină. Am J Obstet Gynecol. 1985; 151:978-980.

Van Niekerk W. Anomalii citologice cervicale cauzate de deficitul de acid folic. Acta Cytol. 1966;10:67-73.

Kitay DZ, Wentz WB. Citologia cervicală în deficitul de acid folic al sarcinii. Am J Obstet Gynecol. 1969;104:931-938.

Streiff RR. Deficit de folat și contraceptive orale. JAMA. 1970;214: 105-108.

Whitehead N, Reyner F, Lindenbaum J. Modificări megaloblastice în epiteliul cervical: asociere cu terapia contraceptivă orală și inversare cu acid folic. JAMA. 1973;226:1421-1424.

Butterworth Jr CE, Hatch KD, Macaluso M, et al. Deficit de folat și displazie cervicală. JAMA. 1992;267:528-533.

Harper JM, Levine AJ, Rosenthal DL și colab. Nivelurile de folat din eritrocite, utilizarea contraceptivelor orale și citologia anormală a colului uterin. Acta Cytol. 1994;38:324-330.

Butterworth Jr CE, Hatch KD, Soong SJ, et al. Suplimentarea orală cu acid folic pentru displazia cervicală: un studiu clinic de intervenție. Am J Obstet Gynecol. 1992;166: 803-809.

Butterworth Jr CE, Hatch KD, Gore H, et al. Îmbunătățirea displaziei cervicale asociate cu terapia cu acid folic la utilizatorii de contraceptive orale. Am J Clin Nutr. 1982;35:73-82.

Flatley JE, McNeir K, Balasubramani L, et al. Starea folaților și metilarea aberantă a ADN-ului sunt asociate cu infecția cu HPV și cu patogeneza cervicală. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2009 Oct;18(10):2782-2789.

Piyathilake CJ, Macaluso M, Alvarez RD, et al. Risc mai mic de neoplazie intraepitelială cervicală la femeile cu acid acid folic ridicat și suficientă vitamina B12 în epoca de fortificare cu acid folic. Cancer Prev Res (Phila). 2009 iulie;2(7):658-664.

Ramaswamy PG, Natarajan R. Statutul vitaminei B6 la pacientii cu cancer de col uterin. Nutr Cancer. 1984;6:176-180.

Patterson BH, Levander OA. Compușii de seleniu care apar în mod natural în studiile de chimioprevenție a cancerului: un rezumat al atelierului. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 1997;6:63-69.

Brandes JM, Lightman A, Drugan A, et al. Valoarea diagnostică a raportului seric cupru/zinc în tumorile ginecologice. Acta Obstet Gynecol Scand. 1983;62:225-229.

Liu T, Soong SJ, Alvarez RD, et al. O analiză longitudinală a infecției cu papilomavirus uman 16, a stării nutriționale și a progresiei displaziei cervicale. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 1995;4: 373-380.

Zeligs M. Dieta și starea estrogenului: legătura cruciferelor. J Med Food. 1998;1:67-81.

Newfield L, Goldsmith A, Bradlow H, și colab. Metabolismul estrogenului și tumorile laringelui induse de papilomavirus uman: chimio-profilaxie cu indol-3-carbinol. Anticancer Res. 1993;13:337-341.

Bell M, Crowley-Nowick P, Bradlow H, și colab. Studiu controlat cu placebo al indol-3-carbinol în tratamentul CIN. Ginecol Oncol. 2000;78:123-129.

Del Priore G, Gudipudi DK, Montemarano N, et al. Diindolilmetan oral (DIM): evaluarea pilot a unui tratament nechirurgical pentru displazia cervicală. Ginecol Oncol. 2010 Mar;116(3):464-467.

Sah JF, Balasubramanian S, Eckert RL, et al. Epigallocatechin-3-galatul inhibă calea de semnalizare a receptorului factorului de creștere epidermic: dovezi pentru inhibarea directă a kinazelor ERK1/2 și AKT. J Biol Chem. 26 martie 2004;279(13):12755-12762.

Ahn WS, Yoo J, Huh SW, și colab. Efectele protectoare ale extractelor de ceai verde (polifenon E și EGCG) asupra leziunilor cervicale umane. Eur J Cancer Prev. 2003 Oct;12(5):383-390.

Sindromul de oboseală cronică

Mark Dreher, PhD, și Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Febră ușoară

Dureri recurente în gât

Ganglioni limfatici dureroși

Slăbiciune musculară

Dureri musculare

Oboseală prelungită după exerciții fizice

Cefalee recurentă

Dureri articulare migratoare

Depresie

Tulburări de somn (hipersomnie sau insomnie)

p INTRODUCERE

Sindromul de oboseală cronică (SFC) descrie diferite combinații de simptome, inclusiv oboseală recurentă, durere în gât, febră scăzută, ganglioni limfatici umflați, dureri de cap, dureri musculare și articulare, disconfort intestinal, suferință emoțională, depresie și pierderea concentrării. Deși este nou definit și popular în prezent, CFS nu este o boală nouă. Referirile la o afecțiune similară în literatura medicală datează încă din anii 1860. În trecut, CFS a fost cunoscut sub diferite denumiri, inclusiv următoarele:

Sindromul asemănător mononucleozei cronice sau sindromul cronic al virusului Epstein-Barr (EBV)

Gripa Yuppie

Sindromul de oboseală post-viral

Neuromiastenia postinfecțioasă

Sindromul de oboseală cronică și disfuncție imunitară (CFIDS)

boala Islandei

Boala Spitalului Liber Regal

În plus, simptomele CFS oglindesc simptomele neurasteniei, o afecțiune descrisă pentru prima dată în 1869.

Definiţie

Ca răspuns la interesul tot mai mare, CFS a fost definit oficial în 1988 de un grup de consens convocat de Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) în încercarea de a stabili un ghid pentru evaluarea pacienților cu oboseală cronică de cauză necunoscută de către medicii clinici și cercetătorii.1

CDC a stabilit un set formal (și controversat) de criterii de diagnostic (caseta 157-1). Acestea sunt controversate din multe motive, inclusiv faptul că simptomele psihologice sunt atât un criteriu minor, cât și motive potențiale de excludere. Una dintre plângerile majore ale medicilor cu privire la definiția CDC este că aceasta pare mai potrivită pentru cercetare decât pentru scopuri clinice. O problemă majoră cu criteriile CDC este că acestea ignoră multe dintre simptomele comune raportate de pacienții cu CFS (Tabelul 157-1).

Criteriile britanice și australiene pentru diagnosticul CFS sunt mai puțin stricte decât cele ale CDC.2 În special, criteriile de diagnostic minore nu sunt necesare și criteriile de diagnostic majore nu sunt la fel de stricte. De exemplu, în definiția australiană, criteriul major este pur și simplu oboseala la un nivel care provoacă întreruperea activităților zilnice în absența altor afecțiuni medicale asociate cu oboseala.

CASETA 157-1 Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor Criterii de diagnosticare pentru sindromul de oboseală cronică

Criterii majore

Noua apariție a oboselii care determină reducerea cu 50% a activității pentru cel puțin

6 luni

Excluderea altor boli care pot provoca oboseală

Criterii minore

Prezența a 8 din cele 11 simptome enumerate sau a 6 din cele 11 simptome și

2 din cele 3 semne

Simptome

Febră ușoară

Dureri recurente în gât

Ganglioni limfatici dureroși

Slăbiciune musculară

Dureri musculare

Oboseală prelungită după exerciții fizice

Cefalee recurentă

Dureri articulare migratoare

Afectiuni neurologice sau psihologice

Sensibilitate la lumina puternica

Uitare

Confuzie

Incapacitatea de a se concentra

Iritabilitate excesivă

Depresie

Tulburări de somn (hipersomnie sau insomnie)

Debutul brusc al complexului de simptome

Semne

Febră de grad scăzut

Faringita nonexudativa

Ganglioni limfatici palpabili sau sensibili

Folosind criteriile CDC, prevalența CFS la persoanele care suferă de oboseală cronică în Statele Unite este considerată a fi de aproximativ 11,5%. Folosind criteriile britanice, este de aproximativ 15%, iar folosind criteriile australiene, este de aproximativ 38%.2

P ETIOLOGIE

Agenți infecțioși

Datorită, în parte, asemănării CFS cu infecția acută sau cronică, inițial s-a crezut că este cauzată de un virus (adică, mononucleoza EBV).3 Acum pare clar că CFS nu este cauzată de un singur agent de boală infecțioasă recunoscut. Studiul de supraveghere al CDC din patru orașe nu a găsit nicio asociere între CFS și infecția cu o mare varietate de agenți patogeni umani, inclusiv EBV, retrovirusuri umane, herpesvirus, rubeolă, Candida albicans și altele. Niciun agent patogen nu pare să cauzeze CFS. Cu toate acestea, rămâne posibilitatea ca CFS să aibă cauze multiple care să conducă la un efect comun, caz în care, unii viruși sau alți agenți infecțioși pot juca un rol contributiv.

Anomalii ale sistemului imunitar

Există puține argumente că un sistem imunitar perturbat joacă un rol central în CFS. O varietate de astfel de anomalii au fost raportate la pacienții cu CFS (Caseta 157-2). Deși nu este specific

TABELUL 157-1 Frecvența simptomelor în sindromul de oboseală cronică

CASETA 157-2 Anomalii imunologice raportate pentru sindromul de oboseală cronică

Niveluri crescute de anticorpi la proteinele virale

Scăderea activității celulelor ucigașe naturale

Niveluri scăzute sau crescute de anticorpi

Niveluri crescute sau scăzute ale complexelor imune circulante

Niveluri crescute de citokine (de exemplu, interleukină-2).

Creșterea sau scăderea nivelului de interferon

Raportul modificat dintre celulele T-helper și celulele T-supresoare

Modelul de disfuncție imunologică a fost recunoscut, cea mai consistentă anomalie este o scădere a numărului sau a activității celulelor natural killer (NK).4-7 Celulele NK și-au primit numele datorită capacității lor de a distruge celulele care au devenit canceroase sau infectate cu viruși. De fapt, pentru o vreme, CFS a fost denumit și sindromul celulelor ucigașe naturale (LNKS).

Alte constatări consistente includ o capacitate redusă a limfocitelor, cheie în lupta împotriva virușilor, de a răspunde la stimuli.7 Un motiv pentru această lipsă de răspuns poate fi activitatea redusă sau scăderea producției de interferon. Deși au fost raportate atât niveluri scăzute, cât și ridicate de interferon în CFS, nivelurile sunt scăzute în majoritatea cazurilor. Când nivelurile de interferon sunt scăzute, este probabilă reactivarea infecției virale latente. În schimb, când nivelurile de interferon (precum și alți mediatori chimici, cum ar fi interleukina-1) sunt ridicate, multe dintre simptome pot fi legate de efectele fiziologice ale interferonului. Când interferonul este utilizat ca terapie în

CASETA 157-3 Criterii de diagnostic pentru fibromialgie*

Criterii majore

Dureri generalizate sau rigiditate a cel puțin trei locuri anatomice timp de cel puțin 3 luni

Șase sau mai multe puncte sensibile reproductibile tipice

Excluderea altor tulburări care pot provoca simptome similare

Criterii minore

Oboseală generalizată

Cefalee cronică

Tulburări de somn

Afectiuni neurologice si psihologice

Umflarea articulațiilor

Senzații de amorțeală sau furnicături

Sindromul intestinului iritabil

Variația simptomelor în raport cu activitatea, stresul și schimbările meteorologice

*Este necesară îndeplinirea tuturor celor trei criterii majore și a patru sau mai multe criterii minore. Date de la Murphree R: Tratarea și combaterea fibromialgiei. http://drrodgermurphree.com/fibromyalgia/.

cancer și hepatită virală, efectele secundare produse sunt similare cu simptomele CFS.

Sindromul de oboseală cronică, fibromialgie și sensibilități chimice multiple

Fibromialgia (FM) și sensibilitățile chimice multiple (MCS), precum CFS, sunt tulburări recent recunoscute cu o suprapunere substanțială a simptomatologiei.4,5,8,9 Singura diferență în criteriile de diagnostic pentru FM și CFS este cerința durerii musculo-scheletale în fibromialgie și oboseală în CFS. Probabilitatea de a fi diagnosticat ca având fibromialgie sau CFS depinde de tipul de medic consultat. Mai exact, dacă se consultă un reumatolog sau un specialist ortoped, pacientul este mult mai probabil să fie diagnosticat cu fibromialgie. (Caseta 157-3 prezintă criteriile de diagnostic pentru fibromialgie.)

Un grup de cercetători a comparat cu atenție simptomatologia a 90 de pacienți care au fost diagnosticați ca având CFS, MCS sau FM (30 în fiecare categorie).9 Folosind același chestionar pentru toți cei 90 de pacienți, 70% dintre pacienții diagnosticați cu FM și 30% dintre cei cu MCS au îndeplinit criteriile CDC pentru CFS. Deosebit de semnificativă a fost observația că 80% dintre pacienții cu FM și MCS au îndeplinit criteriile CFS de oboseală care durează mai mult de 6 luni cu o reducere de 50% a activității. Mai mult de 50% dintre pacienții cu CFS și FM au raportat reacții adverse la diferite substanțe chimice.

Alte cauze ale oboselii cronice

Oboseala cronică poate fi cauzată de diverși factori fizici și psihologici. Caseta 157-4 enumeră cauzele majore ale oboselii cronice într-o ordine de importanță care reprezintă cât de comună este cauza în rândul celor care suferă de oboseală cronică în populația generală.

Lista se bazează pe constatările mai multor studii mari, precum și pe experiența clinică a autorului (CFS este listat într-o categorie mai largă de afectare a funcției imune).

P DIAGNOSTIC

La evaluarea unui pacient cu oboseală cronică trebuie luați în considerare un număr mare de factori. Femeile tind să prezinte un risc mai mare decât bărbații.10 Un istoric medical detaliat și o revizuire a corpului

sistemele merge mult în identificarea factorilor importanți. Scopul este de a identifica cât mai mulți factori care pot contribui la sentimentul de oboseală al pacientului. De exemplu, dacă un pacient are boală de inimă, diabet sau o altă afecțiune de sănătate și starea sau medicamentul pe care îl ia este în mod clar responsabil pentru oboseală, tratamentul oboselii devine secundar tratamentului stării sale de sănătate subiacente.

În multe cazuri de oboseală cronică, este necesară o evaluare suplimentară. Următorii pași pot include o examinare fizică completă și studii de laborator. La examenul fizic, este important să căutați indicii care pot indica cauza oboselii cronice. De exemplu, ganglionii limfatici umflați pot indica o infecție cronică, iar prezența unei cute diagonale pe ambii lobi a urechii indică de obicei o afectare a fluxului sanguin la creier, o cauză semnificativă a oboselii la vârstnici.

Neuropeptida plasmatică Y (PNY) a fost raportată ca un potențial biomarker pentru severitatea simptomelor în CFS.11 Cercetările clinice au demonstrat o corelație semnificativă a PNY cu stresul, starea de spirit negativă, sănătatea generală, depresia și funcția cognitivă afectată. Cu toate acestea, testele de laborator costisitoare sunt cel mai bine să nu se comande decât dacă sunt absolut necesare. De exemplu, dacă este destul de evident că pacientul are imunitate afectată, nu are prea mult sens să se efectueze analize de sânge elaborate și costisitoare asupra funcției imune, deoarece rezultatele acestor teste nu sunt de natură să influențeze metoda de tratament.

De o valoare deosebită sunt evaluările funcției de detoxifiere a ficatului, disbioza intestinală și permeabilitatea gastrointestinală (vezi capitolele 10, 20, 27 și 53).

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Deoarece oboseala cronică și CFS sunt, în general, afecțiuni multifactoriale, abordarea terapeutică implică de obicei mai multe terapii care abordează diferite fațete ale tabloului clinic.

Nivelul de energie al unei persoane, precum și starea ei emoțională, sunt determinate de o interacțiune între doi factori primari - focalizarea internă și fiziologia. Mulți oameni cu oboseală cronică se concentrează pe cât de obosiți sunt. Ei își reafirmă în mod repetat oboseala pentru ei înșiși și pentru oricine va asculta. Fiziologia lor include nu numai substanțele chimice și hormonii care circulă în corp, ci și modul în care își țin corpul (de

obicei înclinat) și modul în care respiră (profunzime). La majoritatea pacienților cu oboseală cronică, atât mintea, cât și corpul trebuie abordate. Cel mai eficient tratament este un program cuprinzător conceput pentru a ajuta oamenii să-și folosească mintea, atitudinile și fiziologiile pentru a alimenta niveluri mai mari de energie.

Probleme de sănătate subiacente

Depresie

Primul factor de abordat este orice depresie subiacentă. Depresia este una dintre cauzele majore ale oboselii cronice și este o caracteristică comună a CFS. În absența unei stări fizice preexistente, depresia este, în general, considerată cea mai frecventă cauză a oboselii cronice. Cu toate acestea, este adesea dificil de determinat dacă depresia a precedat oboseala sau invers. Depresia este discutată pe deplin în capitolul 142.

Stres

Stresul este un alt factor de luat în considerare la pacientul cu oboseală cronică sau CFS. Stresul poate fi factorul de bază la pacientul cu depresie, funcție imunitară scăzută sau altă cauză a oboselii cronice (a se vedea capitolul 60 pentru ghiduri privind evaluarea rolului stresului în oboseala cronică și CFS).

Unul dintre instrumentele pe care le recomandăm pentru a evalua nivelurile de stres este Scala de evaluare a reajustării sociale dezvoltată de Holmes și Rahe.12 Scala a fost concepută inițial pentru a prezice probabilitatea ca o persoană să devină o boală gravă din cauza stresului. Diverse evenimente care schimbă viața sunt evaluate numeric în funcție de potențialul lor de a provoca boli. Chiar și evenimentele considerate în mod obișnuit ca pozitive, cum ar fi o realizare personală remarcabilă, poartă stres cu ele.

Funcție hepatică afectată, boli ale mediului sau ambele

Expunerea la aditivi alimentari, solvenți (de exemplu, materiale de curățare, formaldehidă, toluen, benzen), pesticide, erbicide, metale grele (de exemplu, plumb, mercur, cadmiu, arsenic, nichel, aluminiu) și alte toxine pot stresa foarte mult ficatul și procesele de detoxifiere.13,14. medici ca „ficat congestionat”, „ficat lent” sau cel mai recent inventat „detoxifiere hepatică afectată”. Acești termeni semnifică o capacitate redusă a ficatului de a se detoxifica. Ficatul congestionat sau lent se caracterizează printr-un flux biliar diminuat, o afecțiune cunoscută în termeni medicali ca colestază sau steatohepatită, în timp ce termenul detoxifiere hepatică afectată se referă la scăderea activității enzimatice de fază I sau II sau ambele. Ratele de detoxifiere de faza I care depășesc activitatea de faza II cauzează, de asemenea, probleme de toxicitate din cauza acumulării excesive de intermediari activați. În plus față de expunerea la substanțe chimice toxice, diverși alți agenți și condiții, așa cum sunt enumerate în Caseta 157-5, pot provoca afectarea fluxului biliar în ficat.

Deși multe dintre afecțiunile enumerate în Caseta 157-5 sunt de obicei asociate cu modificări ale testelor de laborator ale funcției hepatice (de exemplu, bilirubina serică,

aspartat aminotransferaza, alanin transaminaza, lactat dehidrogenază, y-glutamil transpeptidaza), aceste teste singure pot să nu fie adecvate pentru a evalua funcția hepatică, deoarece acestea sunt crescute sau semnificative doar în condițiile inițiale ale ficatului Stadiile „subclinice" ale oboselii cronice pot da valori normale de laborator.

Deși există teste mai sensibile pentru a determina activitatea funcțională a ficatului, cum ar fi testul de acid biliar seric și diferite teste de clearance (vezi capitolul 53), judecata clinică bazată pe istoricul medical rămâne instrumentul major de diagnostic pentru „ficatul lent" sau afectarea enzimelor de detoxifiere hepatică, prezența oboselii cronice fiind simptomul distinctiv.

Persoanele cu un ficat lent se pot plânge și de următoarele:

Depresie

stare generală de rău

Dureri de cap

Tulburări digestive

Alergii și sensibilități chimice

Sindromul premenstrual

Constipaţie

Nu este surprinzător că persoanele expuse la substanțe chimice toxice se plâng adesea de aceleași simptome. Multe substanțe chimice toxice (în special solvenți) și metale grele au o afinitate pentru țesutul nervos, dând naștere la diferite simptome psihologice și neurologice14,15:

Depresie

Dureri de cap

Confuzie mentală

Boală mintală

Furnituri la extremitati

Reflexe nervoase anormale

Alte semne de afectare a funcției sistemului nervos

O analiză minerală a părului este un posibil test de screening pentru toxicitatea metalelor grele. Consultați Capitolul 23 (Toxicitatea metalelor: Evaluarea expunerii și a retenției) pentru discuții suplimentare.

Un studiu de cercetare multi-clinic asupra pacienților cu boli cronice, dintre care mulți au fost diagnosticați ca suferind de CFIDS, a evaluat eficacitatea unui program cuprinzător de detoxifiere. Pacienții au fost supuși unei diete hipoalergenice și au primit un supliment alimentar bogat în nutrienți care ajută la detoxifierea ficatului. Acești pacienți au raportat o reducere cu 52% a simptomelor după 10 săptămâni, iar ameliorarea simptomelor a fost reflectată de normalizarea fazei hepatice I și a detoxificării fazei II.15

Permeabilitatea gastrointestinală

Permeabilitatea gastrointestinală excesivă, măsurată prin testul de absorbție a lactulosemanitolului (vezi capitolul 20), este o constatare frecventă în CFS.16

Funcții de detoxifiere hepatică

Pacienților care au îndeplinit criteriile clasice de

CASETA 157-6 Chestionar pentru recunoașterea funcției imune afectate

Ai mai mult de două răceli pe an?

Când răcești, durează mai mult de 5 până la 7 zile pentru a scăpa de simptome?

Ați avut vreodată mononucleoză infecțioasă?

Ai herpes?

Suferiți de infecții cronice de orice fel?

CDC și National Institutes of Health pentru CFS. Tratamentul a dus la reducerea simptomelor, ameliorarea clinică fiind paralelă cu îmbunătățirea funcției de detoxifiere hepatică.17

Funcție imunitară afectată, infecție cronică sau ambele

Când sistemul imunitar este afectat, infecțiile pot persista și oboseala poate persista. Există un motiv întemeiat pentru aceasta: oboseala este mecanismul de răspuns al organismului la infecție, deoarece sistemul imunitar funcționează cel mai bine atunci când corpul este în repaus.

Pentru a determina rolul pe care sistemul imunitar îl joacă la pacienții cu oboseală cronică, seria de întrebări enumerate în Caseta 157-6 poate fi utilizată în timpul interviului cu pacientul pentru a indica un sistem imunitar afectat. Capitolul 19 descrie în detaliu substanțial metodologiile de laborator pentru evaluarea funcției imune.

Infecție cu Candida cronică

Una dintre cele mai frecvente constatări la persoanele cu funcție imunitară afectată este creșterea excesivă gastrointestinală a Candida albicans. Creșterea excesivă a candidozei devine acum recunoscută ca un sindrom medical complex, cunoscut și sub numele de „sindromul drojdiei" și „candidoză cronică". Se crede că această creștere excesivă provoacă o mare varietate de simptome în aproape fiecare sistem al corpului, sistemele gastrointestinal, genito-urinar, endocrin, nervos și imunitar fiind cele mai susceptibile. Caseta 157-7 enumeră profilul tipic al pacientului cu candidoză cronică (a se vedea capitolul 51 pentru o discuție cuprinzătoare).

Diagnosticul candidozei cronice este adesea dificil deoarece nu există un test de diagnostic specific. Culturile de scaun și nivelurile crescute de anticorpi pentru Candida sunt ajutoare utile pentru diagnostic, dar nu trebuie să se bazeze pe ele pentru diagnostic. Cea mai bună metodă de diagnosticare a candidozei cronice în majoritatea cazurilor este istoricul medical detaliat și chestionarul pacientului (vezi Anexa 1). Caseta 157-8 enumeră factorii care predispun în mod obișnuit un pacient la creșterea excesivă a candidozei.

Alergii alimentare

Încă din 1930, oboseala cronică a fost recunoscută ca o caracteristică cheie a alergiilor alimentare.18 Inițial, Rowe și Rowe19 au folosit termenul de toxemie alergică pentru a descrie un sindrom care includea simptomele de oboseală, dureri musculare și articulare, somnolență, dificultăți de concentrare, nervozitate și depresie. În jurul anilor 1950, acest sindrom a început să fie denumit „sindromul tensiunii alergice-oboseală".19 Odată cu popularitatea CFS, mulți medici și alții uită că alergiile alimentare pot duce la oboseală cronică. În plus, între 55% și 85% dintre persoanele cu CFS au alergii. Pentru mai multe informații despre alergiile alimentare, consultați capitolul 15.

Hipotiroidismul

Hipotiroidismul este o cauză frecventă a oboselii cronice. Cu toate acestea, condiția este adesea trecută cu vederea. Motivul pentru aceasta poate fi

CASETA 157-7 Profilul pacientului cu candidoză cronică tipică

Gen: feminin

Vârsta: 15 până la 50 de ani

Simptome generale

Oboseală cronică

Pierderea energiei

stare generală de rău

Scăderea libidoului

Simptome gastrointestinale

Sturz

Balonare, gaze

Crampe intestinale

Mâncărime rectală

Funcția intestinală alterată

Afectiuni ale sistemului genito-urinar

Infecție vaginală cu drojdie

Infecții frecvente ale vezicii urinare

În primul rând, plângerile menstruale

Plângeri ale sistemului nervos

Depresie

Iritabilitate

Incapacitatea de a se concentra

CASETA 157-8 Factori care predispun la creșterea excesivă a candidului

Funcția imunitară afectată

Medicamente antiulceroase

Antibiotice cu spectru larg

Imunodeficiența celulară

Corticosteroizi

Diabet zaharat

încrederea pe măsurătorile standard ale nivelurilor de hormoni tiroidieni din sânge ca metodă de diagnostic.20'22 Hipotiroidismul nediagnosticat este o preocupare serioasă, deoarece eșecul de a trata o astfel de problemă critică și subiacentă reduce eficacitatea oricărei alte măsuri menite să crească nivelul de energie. Pentru mai multe informații, consultați capitolul 177.

Hipoglicemie

Asocierea dintre hipoglicemie și oboseală este binecunoscută. Ceea ce nu este la fel de cunoscut este rolul hipoglicemiei ca factor care contribuie la depresie. Numeroase studii au arătat că indivizii depresivi suferă de hipoglicemie.23'26 Deoarece depresia este cea mai frecventă cauză a oboselii cronice, hipoglicemia trebuie întotdeauna exclusă (vezi capitolul 176).

Hipoadrenalismul

Epuizarea suprarenală a fost propusă pentru prima dată ca o cauză a oboselii cronice în urmă cu mai bine de 50 de ani de către Tintera.27 Un număr mic, dar în creștere, de dovezi susține acum rolul unei perturbări a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA) în CFS.28 Testele salivare ale pacienților cu oboseală cronică arată că alte studii de cercetare sugerează că nu există o modificare mai scăzută a nivelului cortizolului29. axa HPA în CFS și că modificările observate sunt de etiologie multifactorială, unii factori aparând ca o consecință a bolii. Această a doua școală de gândire sugerează că axa HPA ar putea juca un rol în exacerbarea sau perpetuarea simptomelor târziu în cursul bolii, dar nu ca etiologie primară.30

Oricum, unul dintre simptomele majore ale deficitului de glucocorticoizi este oboseala debilitantă. Insuficiența glucocorticoizilor este, de asemenea, caracterizată printr-un eveniment stresant urmat de febră, artralgii, mialgii, adenopatie, oboseală post-efort, exacerbarea răspunsurilor alergice și tulburări ale dispoziției și somnului (adică, prezentarea tipică a CFS). Aceste simptome sunt observate în insuficiența suprarenală parțială sau subclinică, care poate fi detectată numai prin testul de stimulare cu hormonul adrenocorticotrop (ACTH) sau alte teste endocrine. Glucocorticoizii au un efect imunosupresor endogen profund. În insuficiența suprarenală subclinica, aceasta poate permite simptomele oboselii cronice, inclusiv exacerbarea răspunsurilor alergice, titruri crescute de anticorpi la diferiți antigeni virali și creșteri ale nivelurilor de citokine. Un grup de cercetători CFS consideră că acești pacienți formează un grup eterogen cu diverse antecedente infecțioase și neinfecțioase.28 Ei consideră că CFS nu reprezintă o boală discretă cu o cauză singulară, ci mai degrabă o afecțiune clinică. CFS este analog cu o serie de afecțiuni medicale complexe, cum ar fi hipertensiunea arterială, în care diverși factori direcți și indirecti duc la dezvoltarea sindromului clinic.

Cercetătorii presupun ipoteza că în CFS, antecedentele fiziopatologice specifice, cum ar fi infecția acută, stresul și bolile psihiatrice preexistente sau concomitente, pot converge în cele din urmă într-o cale biologică comună finală, ducând la sindromul clinic al CFS. Ei cred că datele lor și ale altora sugerează că o reducere a secreției corticosuprarenale este o componentă patofiziologică importantă în dezvoltarea multor caracteristici biologice și comportamentale ale sindromului.

De exemplu, într-unul dintre studiile lor, 30 de pacienți cu CFS definit clasic au fost comparați cu 72 de voluntari și pacienți normali. Pacienții cu CFS au avut, de asemenea, concentrații bazale crescute de ACTH și sensibilitate corticosuprarenală crescută la ACTH, dar un răspuns maxim redus și au prezentat un răspuns net integrat de ACTH la hormonul

de eliberare a corticotrofinei. Aceste rezultate sunt cel mai compatibile cu o insuficiență suprarenală centrală ușoară secundară fie unei deficiențe a hormonului de eliberare a corticotrofinei (CRH), fie unui alt stimul central al axei hipofizoadrenale. Autorii consideră că hipersensibilitatea cortexului suprarenal la ACTH la pacienții cu CFS poate reflecta o insuficiență adrenală secundară în care receptorii suprarenalieni ACTH au devenit hipersensibili din cauza expunerii inadecvate la ACTH. Reducerea răspunsului la doze mari de ACTH ar putea sugera atrofie suprarenală globală. Dovezile sugerează că hipocortisolismul ușor la acești pacienți reflectă un defect la sau peste nivelul hipotalamusului, rezultând o deficiență în eliberarea CRH sau a altor secretagogi, sau ambele, care servesc la activarea axului hipofizo-suprarenal.

Minte și Atitudine

Mintea și atitudinea joacă un rol critic în determinarea stării sistemului imunitar și a nivelurilor de energie. Mulți pacienți cu oboseală cronică (inclusiv CFS) fie sunt deprimați, fie pur și simplu par să-și fi pierdut entuziasmul real pentru viață. Bineînțeles că nu este ușor să ai mult entuziasm atunci când nu ai prea multă energie. Dar cele două merg de obicei mână în mână. Legat de aceste dificultăţi psihologice, s-a demonstrat că există o lipsă de sprijin social pentru pacienţii cu SFC.32 Se pune problema dacă lipsa de energie afectează capacitatea pacientului cu SFC de a menţine o relaţie sau invers, sau eventual ambele.

Terapia cognitiv-comportamentală a arătat unele rezultate eficiente în utilizarea clinică.33,34 Primul pas este de a transmite pacienților cu SFC că se pot îmbunătăți. Mulți pacienți cu CFS li se spune că acesta este „ceva cu care vor trebui să trăiască" și că „nu există nici un tratament". Atingerea sau menținerea unei atitudini mentale pozitive este esențială pentru o sănătate bună și niveluri ridicate de energie, în special la pacienții cu CFS. Pentru a obține o mentalitate pozitivă, o persoană trebuie să-și exercite sau să condiționeze atitudinea, la fel cum ar condiționa corpul. Pentru a ajuta pacienții, medicii pot prescrie exerciții mentale, cum ar fi vizualizări, stabilire de obiective, afirmații și întrebări de împuternicire, așa cum este detaliat în Capitolul 142.

Dieta

Nivelul de energie pare să fie direct legat de calitatea alimentelor ingerate în mod obișnuit. Pacienții trebuie încurajați să respecte recomandările dietetice prezentate în capitolul 44. Este deosebit de important să se elimine sau să limiteze cofeina și zahărul rafinat.

Deși consumul acut de cofeină oferă stimulare, consumul regulat de cofeină poate duce de fapt la oboseală cronică. Deși șoarecii hrăniți cu o doză de cofeină au demonstrat creșteri semnificative ale capacității lor de înot, atunci când doza de cofeină a fost administrată în mod repetat timp de 6 săptămâni, s-a observat o scădere semnificativă a capacității de înot a șoarecilor.35

Mai multe studii au descoperit că aportul de cofeină este extrem de mare la persoanele cu tulburări psihice. O altă constatare interesantă este că gradul de oboseală experimentat este

adesea legat de cantitatea de cofeină ingerată. Într-un sondaj al pacienților psihiatrici internați, 61% dintre cei care ingerau cel puțin 750 mg/zi (cel puțin cinci căni de cafea) s-au plâns de oboseală, în comparație cu 54% dintre cei care ingerau 250 până la 749 mg/zi și doar 24% dintre cei care ingerau mai puțin de 250 mg/zi36.

La pacienții care beau cafea în mod obișnuit, întreruperea bruscă a consumului de cafea va duce probabil la simptome de sevraj la cofeină, inclusiv oboseală, dureri de cap și o dorință intensă de cafea.37,38 Din fericire, această perioadă de sevraj nu durează mai mult de câteva zile.

Suplimente nutritive

Suplimentarea nutrițională este esențială în tratamentul oboselii cronice. O deficiență a oricărui nutrient poate produce simptome de oboseală și poate face organismul mai susceptibil la infecții. Persoanele cu oboseală cronică necesită, la minimum, o formulă multivitaminică-multiminerală de mare potență împreună cu un plus de vitamina C (3000 mg/zi în doze divizate) și magneziu (500 până la 1200 mg/zi în doze divizate).

Magneziu

Un deficit de magneziu subiacent, chiar dacă este subclinic, poate duce la oboseală cronică și simptome similare cu cele ale CFS. În plus, la mulți pacienți cu oboseală cronică și CFS au fost găsite niveluri scăzute de magneziu din celulele roșii din sânge, o măsură mai precisă a stării de magneziu decât analiza de rutină a sângelui. Literatura de specialitate demonstrează că deficiența de magneziu nu se datorează neapărat aportului alimentar scăzut,39 și mai multe studii au arătat rezultate bune cu suplimentarea cu îmbunătățiri ale depozitelor de magneziu.

De exemplu, într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo, 32 de pacienți cu SFC au primit o injecție intramusculară fie cu sulfat de magneziu (1 g în 2 ml de apă injectabilă), fie cu un placebo.

(2 ml de apă injectabilă) timp de 6 săptămâni. La sfârșitul studiului, 12 din cei 15 pacienți care au primit magneziu au raportat, pe baza unor criterii stricte, niveluri de energie îmbunătățite semnificativ, stare emoțională îmbunătățită și mai puțină durere. În schimb, doar 3 dintre cei 17 pacienți placebo au raportat că s-au simțit mai bine și doar 1 a raportat niveluri de energie îmbunătățite.40

Acest studiu pare să confirme unele rezultate impresionante obținute în studiile clinice din anii 1960 pe pacienții care sufereau de oboseală cronică.41-44 Aceste studii au folosit magneziu oral și aspartat de potasiu (1 g fiecare) mai degrabă decât magneziu injectabil. Între 75% și 91% dintre cei aproape 3000 de pacienți studiați au experimentat o ameliorare a oboselii în timpul tratamentului cu aspartat de magneziu și potasiu. În schimb, numărul de pacienți care au răspuns la un placebo a fost între 9% și 26%. Efectul benefic a fost observat de obicei după doar 4 până la 5 zile, dar uneori a fost nevoie de până la 10 zile pentru a

obține rezultate. Pacienții au continuat de obicei tratamentul timp de 4 până la 6 săptămâni; după aceea, oboseala nu a revenit frecvent.

Magneziul injectabil nu este necesar pentru a restabili starea de magneziu.45 Studiile de absorbție indică faptul că magneziul este ușor absorbit pe cale orală atunci când este legat de aspartat sau citrat. În plus, ambii acești compuși pot ajuta și la combaterea oboselii. Aspartatul se alimentează în ciclul Krebs, calea comună finală pentru conversia glucozei, acizilor grași și aminoacizilor în energie chimică (adenozin trifosfat [ATP]), în timp ce citratul este el însuși o componentă a ciclului Krebs. Componentele ciclului Krebs, inclusiv aspartatul, citratul, fumaratul, malatul și succinatul oferă de obicei un chelat mineral mai bun, deoarece dovezile sugerează că mineralele chelate la intermediarii ciclului Krebs sunt mai bine absorbite, utilizate și tolerate în comparație cu sărurile minerale anorganice sau relativ insolubile, inclusiv clorura, oxidul sau carbonatul de magneziu.45,46.

Acizi grași esențiali

Într-un studiu, s-a demonstrat că suplimentarea cu acizi grași esențiali îmbunătățește tabloul clinic și profilul membranei fosfolipidelor globulelor roșii ale pacienților cu oboseală post-virală. Preparatul administrat conținea acizi linoleic, gama-linolenic, eicosapentaenoic și docosahexaenoic și a fost administrat sub formă de opt capsule de 500 mg pe zi pe o perioadă de 3 luni.47 Într-un alt studiu, un supliment de acizi grași esențiali bogat în acid eicosapentaenoic (EPA) a fost administrat zilnic unei paciente de sex feminin cu simptome de oboseală cronică neobosită. sindrom.

În decurs de 6 până la 8 săptămâni, suplimentarea cu acizi grași esențiali bogat în EPA a condus la o îmbunătățire clinică marcată a simptomelor CFS.48 Cercetări anterioare sugerează că CFS este asociat cu modificări patofiziologice ale creierului, cum ar fi o mărire a volumului ventricular cerebral.49 Este nevoie de mai multe cercetări clinice.

Nicotinamidă adenină dinucleotidă

Nicotinamida adenin dinucleotida (NADH), forma activă de coenzimă a vitaminei B3, s-a dovedit a fi eficientă în contracararea efectelor negative ale jet lag-ului asupra cogniției și stării de veghe.50 Este, de asemenea, cunoscut că încurajează producția de energie prin creșterea generării de ATP. Un mic studiu al NADH a constatat un efect benefic și o îmbunătățire a calității vieții la pacienții cu CFS. Acest studiu a completat forma stabilizată absorbabilă orală într-un studiu încrucișat, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe 26 de subiecți. Subiecții au fost repartizați aleatoriu să primească fie 10 mg NADH, fie placebo timp de 1 lună. După o perioadă de eliminare de 1 lună fără supliment, subiecții au fost apoi trecuți la regimul alternativ pentru o perioadă finală de 1 lună. În cadrul acestei cohorte de 26 de pacienți, 8 din 26 (31%) au răspuns favorabil la NADH, în contrast cu 2 din 26 (8%) la placebo. Nu s-au observat efecte adverse severe legate de NADH51, nici studiile la animale nu au arătat vreo toxicitate, chiar și la megadoze.52 Este necesară mai multă cercetare clinică pentru a elucida pe deplin posibilele efecte benefice ale NADH la pacienții cu CFS C.

L-carnitină

Carnitina este un nutrient esențial pentru transportul acizilor grași cu lanț lung în matricea mitocondrială. Un studiu randomizat controlat încrucișat a comparat eficacitatea L-carnitinei cu amantidina, un medicament cunoscut pentru ameliorarea oboselii la pacienții cu scleroză multiplă. Fiecare intervenție a fost efectuată timp de 2 luni, cu o perioadă de eliminare de 2 săptămâni între medicamente. La 30 de pacienți cu CFS, L-carnitină sau amantadină a fost administrată ca prim medicament. Amantadina a fost slab tolerată de pacienții cu CFS, dintre care doar 15 au reușit să finalizeze cele 8 săptămâni de tratament. La acei indivizi care au finalizat 8 săptămâni de tratament, nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în niciunul dintre parametrii clinici. Cu L-carnitină, a existat o îmbunătățire clinică semnificativă statistic în 12 dintre cei 18 parametri studiați după 8 săptămâni de tratament, niciunul dintre parametrii clinici nu prezintă nicio deteriorare. Cea mai mare îmbunătățire a avut loc între săptămânile 4 și 8 de tratament cu L-carnitină. Doar un pacient, din cauza diareei, nu a reușit să finalizeze cursul 8 de tratament.53 L-Carnitina este extrem de sigură, fără efecte secundare semnificative raportate în niciunul dintre studiile clinice umane.

Coenzima Q10 (CoQ10)

CoQ10 joacă un rol ca un nutrient micondrial care acționează ca un cofactor esențial pentru producerea de ATP în mitocondrii.54 Sa constatat că CoQ10 plasmatic este semnificativ mai scăzut (P = 0,00001) la pacienții cu SFC decât la martori. Simptomele cum ar fi oboseala și afectarea neurocognitivă pot fi legate de epuizarea CoQ10.

Alte terapii

Respirația, postura și corpul

Îngrijirea adecvată a corpului este esențială pentru atingerea unor niveluri ridicate de energie. Respirația cu diafragma, o postură bună și munca corporală (de exemplu, masaj, manipularea coloanei vertebrale) sunt toate importante pentru a ajuta la ameliorarea stresului care contribuie obișnuit la oboseală.

Exercita

S-a demonstrat că exercițiile fizice în sine au un impact extraordinar asupra stării de spirit și asupra capacității de a face față situațiilor de viață stresante.55 S-a demonstrat, de asemenea, că exercițiile fizice regulate conduc la îmbunătățirea stării imunitare. Pentru pacienții cu CFS, s-a demonstrat că exercițiile fizice regulate conduc la o creștere semnificativă (până la 100%) a activității celulelor NK.56,57 Deși este nevoie de exerciții mai intense pentru a beneficia sistemul cardiovascular, exercițiile ușoare până la moderate pot fi cele mai bune pentru sistemul imunitar. Un studiu a constatat că funcția imunitară a fost crescută semnificativ prin practicarea exercițiilor t'ai chi.58 Tai chi este o tehnică de artă marțială care prezintă mișcare de la o postură la alta într-o mișcare curgătoare care seamănă cu dansul.

Cercetările de până acum sugerează că exercițiile ușoare până la moderate stimulează sistemul imunitar, în timp ce exercițiile intense (de exemplu, antrenamentul pentru Jocurile Olimpice) pot avea efectul opus.35,59 Terapiile de exerciții gradate, în care pacientul începe cu mers treptat și exerciții cu greutăți și crește durata și intensitatea, așa cum sunt confortabile în timp, pot fi cea mai bună abordare. exerciții.61

Medicamente botanice

Mai multe medicamente botanice susțin funcția suprarenală și pot oferi beneficii semnificative în CFS. Cele mai notabile sunt adaptogene precum ginsengul chinezesc (Panax ginseng), ginsengul siberian (Eleutherococcus senticosus), rhodiola (Rhodiola rosacea) și ashwaganda (Withania somnifera). Efectele acestor plante ca „adaptagen" sunt discutate în Capitolul 60, Managementul stresului. Dintre acești adaptogeni din plante, atât ginsengul siberian, cât și rodiola au demonstrat efecte specifice CFS.

Ginseng siberian (E. senticosus)

Pe lângă susținerea funcției suprarenale și acționând ca un adaptogen nespecific, s-a demonstrat că ginsengul siberian exercită o serie de efecte benefice asupra funcției imunitare care pot fi utile în tratamentul CFS. Într-un studiu dublu-orb, 36 de subiecți sănătoși au primit fie 10 ml dintr-un extract fluid de ginseng, fie placebo zilnic, timp de 4 săptămâni.62 Grupul care a primit ginseng a demonstrat îmbunătățiri semnificative în diverși parametri ai sistemului imunitar. Cele mai notabile au fost o creștere semnificativă a celulelor T-helper și o creștere a activității celulelor NK - ambele fiind valoroase în tratamentul CFS.

Rhodiola rosea

Rhodiola rosea (rădăcină artică), o plantă populară în sistemele medicale tradiționale din Europa de Est și Asia, unde a fost recomandată în mod tradițional pentru a ajuta la combaterea oboselii și la restabilirea energiei. Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, pe 60 de pacienți cu oboseală legată de stres, sa descoperit că Rhodiola are un efect anti-oboseală care crește performanța mentală, în special capacitatea de concentrare, precum și a scăzut răspunsul cortizolului la trezirea stresului.63

Rădăcină de lemn dulce (Glycyrrhiza glabra)

Având în vedere posibilele roluri ale infecției virale și hipoadrenalismului în CFS, rădăcina de lemn dulce cu proprietățile sale antivirale și de potențare a glucocorticoizilor (a se vedea capitolul 96 pentru documentarea acestor proprietăți) ar părea a fi o botanică ideală pentru această afecțiune.64 Din păcate, aceasta nu a fost evaluată riguros, deși trebuie raportat un răspuns excelent la un singur pacient pentru a se asigura că întregul rădăcină a fost utilizat. glucocorticoizi potențiând activitatea acidului glicirizic și gliciretinic.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul cu succes al CFS necesită o abordare diagnostică și terapeutică cuprinzătoare. Deosebit de importantă este identificarea factorilor de bază care pot afecta nivelul de energie al pacientului sau sistemul imunitar. Corelația puternică dintre CFS, FM și MCS sugerează că toate pot răspunde la detoxifierea hepatică, controlul alergiilor alimentare și o dietă de restabilire a intestinului. O atenție deosebită trebuie acordată sfatului privind sprijinul imunitar din capitolul 56.

Dieta

Alergiile alimentare trebuie identificate și controlate. Consumul de apă ar trebui să crească, în timp ce consumul de băuturi care conțin cofeină și alcool ar trebui să înceteze. Ar trebui încurajată o dietă cu alimente integrale cultivate organic. Hipoglicemia trebuie controlată prin eliminarea zahărului și a altor alimente rafinate și prin consumul regulat de mese mici și gustări.

Stil de viață

Pacientul ar trebui să fie învățat respirația diafragmatică și postura corectă. Ar trebui prescris un program regulat de exerciții fizice; activitățile de intensitate scăzută pot produce cele mai mari beneficii.

Suplimentare

Formulă de multivitamine și minerale de mare potență conform recomandărilor din capitolul 44

Vitamina C: 500 până la 1000 mg de trei ori pe zi

Vitamina E: 100 până la 200 UI/zi

Magneziul legat de citrat sau intermediari ai ciclului Krebs:

200 până la 300 mg de trei ori pe zi

Acid pantotenic: 250 mg/zi

NADH: 10 mg/zi pe stomacul gol

L-carnitină: 1500 până la 2000 mg/zi în doze divizate

Ulei de pește: 5 g/zi timp de cel puțin 3 până la 4 luni

Coenzima Q10: 200 până la 300 mg/zi

Medicamente botanice

Ginsengul siberian (E. senticosus)

Rădăcină uscată: 2 până la 4 g

Tinctură (1:5): 10 până la 20 ml

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml

Extract solid (pulbere uscată) (20:1 sau standardizat pentru a conține >1% eleuterozidă E): 100 până la 200 mg

Rhodiola rosea

Doza terapeutică variază în funcție de conținutul de rosavină. Doza tipică este de 200 până la 300 mg/zi de extract standardizat pentru a conține 3% rosavine și 0,8% până la 1% salidrozidă.

Rădăcină de lemn dulce (G. glabra)

Rădăcină pudră: 1 până la 2 g

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml

Extract solid (pulbere uscată) (4:1): 250 până la 500 mg

Consiliere

Pacientul trebuie fie consiliat direct, fie îndrumat către un consilier profesionist pentru terapie cognitiv-comportamentală66 și pentru a stabili un model regulat de afirmații mentale, emoționale și spirituale.

REFERINȚE

Holmes GP, Kaplan J, Gantz N, și colab. Sindromul de oboseală cronică: o definiție de caz de lucru. Ann Intern Med. 1988;108: 387-389.

Bates DW, Schmitt W, Buchwald D, et al. Prevalența oboselii și a sindromului de oboseală cronică într-o practică de îngrijire primară. Arch Intern Med. 1993:2759-2765.

Sindromul de oboseală cronică; Cauze. http:// www.cdc.gov/cfs/general/causes/index. html. Accesat 15 octombrie 2010.

Shafran SD. Sindromul de oboseală cronică. Am J Med. 1991;90:731-739.

Kyle DV, deShazo RD. Sindromul de oboseală cronică: o enigmă. Am J Med Sci. 1992;303:28-34.

Caligiuri M, Murray C, Buchwald D, et al. Deficiența fenotipică și funcțională a celulelor natural killer la pacienții cu sindrom de oboseală cronică. J Immunol. 1987;139: 3306-3313.

Gupta S, Vayuvegula B. O analiză imunologică cuprinzătoare în sindromul de oboseală cronică. Scand J Immunol. 1991;33: 319-327.

Komaroff AI, Goldenberg D. Sindromul de oboseală cronică: definiție, studii actuale și lecții pentru cercetarea fibromialgiei. J Reumatol. 1989;16:23-27.

Buchwald D, Garrity DL. Comparația pacienților cu sindrom de oboseală cronică, fibromialgie și sensibilități chimice multiple. Arch Intern Med. 1994;154: 2049-2053.

Reid S, Chalder T, Cleare A, et al. Sindromul de oboseală cronică: dovezi clinice. 2008;08:1101-1115.

Fletcher MA, Rosenthal M, Antoni M,

et al. Neuropeptida plasmatică Y: un biomarker pentru severitatea simptomelor în sindromul de oboseală cronică. Funcția comportamentală și a creierului. 2010;6:76-82.

Holmes TH, Rahe RH. Scala de evaluare a reajustării sociale. J Psihosom Res. 1967;11:213-218.

Seaton A, Jeelinek EH, Kennedy P. Boală neurologică majoră și expunerea profesională la solvenți organici. QJ Med. 1992;305:707-712.

Rutter M, Russell-Jones R, eds. Plumb versus sănătate: surse și efecte ale expunerii la nivel scăzut la plumb. New York: John Wiley; 1983.

Bland JS, Barrager E, Reedy RG și colab.

Un program medical de detoxifiere cu suplimente alimentare în managementul problemelor cronice de sănătate. Altern Ther Health Med. 1995;1:62-71.

Rigden S. Program de resuscitare entero-hepatică pentru CFIDS. CFIDS Chron. 1995;Primăvara:46-49.

Rigden S, Barrager E, Bland JS. Evaluarea efectului unui program de resuscitare enterohepatică modificat la pacienții cu sindrom de oboseală cronică. J Adv Med. 1998;11(4):247-262.

Rowe AH, Rowe Jr A. Alergia alimentară: manifestările și controlul acesteia și dietele de eliminare. Un compendiu. Springfield, IL: CC Thomas; 1972.

Breneman JC. Bazele alergiei alimentare. Springfield, IL: CC Thomas; 1977.

Barnes BO, Galton L. Hipotiroidism: boala nebănuită. New York: Thomas Crowell; 1976.

Langer SE, Scheer JF. Rezolvat: enigma bolii. New Canaan, CT: Keats; 1984.

Gold M, Pottash A, Extein I. Hipotiroidism și depresie, dovezi din evaluarea completă a funcției tiroidiene. JAMA. 1981;245:1919-1922.

Winokur A, Maislin G, Philips J, et al. Rezistența la insulină după testarea toleranței la glucoză la pacienții cu depresie majoră. Am J Psihiatrie. 1988;145:325-330.

Wright JH, Jacisin J, Radin N, și colab. Metabolismul glucozei în depresia unipolară. Br J Psihiatrie. 1978;132:386-393.

Schauss AG. Nutriție și comportament: cercetare interdisciplinară complexă. Nutr Health. 1984;3:9-37.

Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH și colab. Indicele glicemic al alimentelor: o bază fiziologică pentru schimbul de carbohidrați. Am J Clin Nutr. 1981;24:362-366.

Tintera JW. Starea hipoadrenocorticală și managementul acesteia. NY State J Med. 1955;55:1869-1876.

Demitrack MA. Sindromul de oboseală cronică: o boală a axei hipotalamo-hipofizosuprarenale? Ann Med. 1994;26:1-3.

Roberts AD, Wessely S, Chalder T, et al. Răspunsul cortizolului salivar la trezire în sindromul de oboseală cronică. Br J Psihiatrie. 2004;184:136-141.

Cleare AJ. Axa HPA și geneza sindromului de oboseală cronică. Tendințe Endocrinol Metab. 2004;15:55-59.

Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, et al. Dovezi pentru activarea afectată a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale la pacienții cu sindrom de oboseală cronică.

J Clin Endocrinol Metab. 1991;73: 1224-1234.

Prins JB, Bos E, Huibers MJ, et al. Sprijinul social și persistența plângerilor în sindromul de oboseală cronică. Psychother Psychosom. 2004;73:174-182.

Sharpe M, Hawton K, Simkin S, et al. Terapia cognitiv-comportamentală pentru sindromul de oboseală cronică: un studiu controlat randomizat. BMJ. 1996;312:22-26.

LaManca JJ, Sisto SA, DeLuca J, et al. Influența exercițiilor exhaustive pe banda de alergare asupra funcționării cognitive în sindromul de oboseală cronică. Am J Med. 1998;105:S59-S65.

Estler CJ, Ammon HP, Herzog C. Capacitatea de înot a șoarecilor după un tratament prelungit cu psihostimulante. I. Efectele cofeinei asupra performanței înotului și stresului la frig. Psihofarmacologie. 1978;58:161-166.

Greden JF, Fontaine P, Lubetsky M, et al. Anxietatea și depresia asociate cu cofeinismul în rândul pacienților cu psihiatrie internați. Am J Psihiatrie. 1978;135:963-966.

Chou T. Trezește-te și miroși cafeaua: cofeină, cafea și consecințele medicale. West J Med. 1992;157: 544-553.

Hughes JR, Higgins ST, Bickel WK și colab. autoadministrarea cofeinei, retragerea și efectele adverse în rândul băutorilor de cafea. Arch Gen Psihiatrie. 1991;48: 611-617.

Manuel Y, Keenoy B, Moorkens G și colab. Starea magneziului și parametrii echilibrului oxidant-antioxidant la pacienții cu oboseală cronică: efectele suplimentării cu magneziu. J Am Coll Nutr. 2000;19:374-382.

Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Celulele roșii de magneziu și sindromul de oboseală cronică. Lancet. 1991;337:757-760.

Ahlborg H, Ekelund LG, Nilsson CG. Efectul aspartatului de potasiu-magneziu asupra capacității de exercițiu prelungit la om. Acta Physiol Scand. 1968;74:238-245.

Hicks JT. Tratamentul oboselii în practica generală: un studiu dublu orb. Clin Med. 1964; ianuarie: 85-90.

Friedlander HS. Oboseala ca simptom de prezentare: managementul în practica generală. Curr Ther Res. 1962;4:441-449.

Shaw Jr DL, Chesney MA, Tullis IF, et al. O

Managementul oboselii: un B fiziologic

abordare. Am J Med Sci. 1962;243: _

758-769. C

Gullestad L, Oystein Dolva L, Birkeland K, et al. Suplimente de magneziu pe cale orală versus intravenoasă la pacienții cu deficit de magneziu. Magnes Trace Elem. 1991;10:11-16.

Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, et al. Biodisponibilitatea magneziului din citrat de magneziu și oxid de magneziu. J Am Coll Nutr. 1990;9:48-45.

Behan PO, Behan WM, Horrobin D. Efectul dozelor mari de acizi grași esențiali asupra sindromului de oboseală postvirală. Acta Neurol Scand. 1990;82:209-216.

Puri BK, Holmes J, Hamilton G. Suplimentarea de acizi grași esențiali bogat în acid eicosapentaenoic în sindromul oboselii cronice asociat cu remiterea simptomelor și modificările structurale ale creierului. Int J Clin Pract. 2004;58:297-299.

Lange G, Holodny AI, DeLuca J, et al. Evaluarea cantitativă a volumelor ventriculare cerebrale în sindromul de oboseală cronică. Appl Neuropsychol. 2001;8: 23-30.

Birkmayer GD, Kay GG, Vurre E. NADH stabilizat (ENADA) îmbunătățește deficitul de performanță cognitivă indus de jet lag. Wien Med Wochenschr. 2002;152:450-454.

Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL,

et al. Efectele terapeutice ale NADH oral asupra simptomelor pacienților cu sindrom de oboseală cronică. Ann Alergy Astm Immunol. 1999;82:185-191.

Birkmayer JG, Nadlinger K. Siguranța stabilizat, absorbabil oral, redus de nicotinamidă adenin dinucleotide (NADH): o administrare de tablete orale de 26 de săptămâni de ENADA/NADH pentru studiul de toxicitate cronică la șobolani. Drugs Exp Clin Res. 2002;28: 185-192.

Plioplys AV, Plioplys S. Tratamentul cu amantadină și L-carnitină al sindromului de oboseală cronică. Neuropsihobiologie. 1997;35:16-23.

Maes M, Mihaylova I, Kubera M, et al. Deficiența de coenzimă Q10 în encefalomielita mialgică/sindromul de oboseală cronică (ME/SFC) este legată de oboseală, simptome autonome și neurocognitive și este un alt factor care explică mortalitatea precoce în EM/SFC din cauza tulburărilor cardiovasculare. Neuro endocrinol Lett. 2009;30(4): 470-476.

Farmer ME, Locke BZ, Moscicki EK, et al. Activitatea fizică și simptomele depresive: Studiul de urmărire epidemiologică NHANES 1. Am J Epidemiol. 1988;1328:1340-1351.

Fiatarone MA, Morley JE, Bloom ET, et al. Efectul exercițiilor fizice asupra activității celulelor ucigașe naturale la subiecții tineri și bătrâni.

J Gerontol. 1989;44:M37-M45.

Makinnon LT. Exercițiile fizice și celulele ucigașe naturale: care este relația lor? Sports Med. 1989;7:141-149.

Sun XS, Xu Y, Xia YJ. Determinarea limfocitelor formatoare de rozete E la subiecții în vârstă cu exerciții de Taichiquan. Int J Sport Med. 1989;10:217-219.

Fitzgerald L. Exercițiul și sistemul imunitar. Immunol Astăzi. 1988;9:337-339.

Friedberg F. Activitatea gradată crește activitatea? Un studiu de caz al sindromului de oboseală cronică. J Behav Ther Exp Psihiatrie. 2002;33:203-215.

Wallman KE, Morton AR, Goodman C,

et al. Studiu controlat randomizat al exercițiului gradat în sindromul de oboseală cronică. Med J Aust. 2004;180:444-448.

Bohn B, Nebe CT, Birr C. Studii de citometrie în flux cu extract de Eleutherococcus senticosus ca agent imunomodulator. Arzniemitteforschung. 1987;37:1193-1196.

Olsson EM, von Scheele B, Panossian AG. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, în grupuri paralele, al extractului standardizat shr-5 din rădăcinile de Rhodiola

rosea în tratamentul subiecților cu oboseală legată de stres. Planta Med. 2009 Feb;75(2):105-112.

Brown D. Rădăcină de lemn dulce: potențială intervenție precoce pentru sindromul de oboseală cronică. Q Rev Nat Med. 1996;Vara:95-96.

Baschetti R. Sindromul de oboseală cronică și lemn dulce (scrisoare). NZ Med J. 1995;108:156-157.

Deale A, Chalder T, Marks L și colab. Terapia cognitiv-comportamentală pentru sindromul de oboseală cronică: un studiu controlat randomizat. Am J Psihiatrie. 1997;154:408-414.

CAPITOLUL 158

Insuficiență cardiacă congestivă

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Insuficiență ventriculară stângă - dispnee de efort, tuse, oboseală, ortopnee, mărire a inimii, râs, ritm de galop și congestie venoasă pulmonară

Insuficiență ventriculară dreaptă - presiune venoasă crescută, hepatomegalie, edem dependent

Atât insuficiența ventriculară stângă cât și cea dreaptă

Diagnosticul confirmat prin ecocardiografie

P CONSIDERAȚII GENERALE

Insuficiența cardiacă congestivă (CHF) se referă la incapacitatea inimii de a pompa suficient sânge. Funcția contractilă a inimii este guvernată de cinci factori principali:

Starea contractilă a miocardului

Preîncărcarea ventriculului

Volum telediastolic

Impedanța la ejecția ventriculară stângă

Ritmul cardiac

ICC cronică se datorează cel mai adesea efectelor pe termen lung ale hipertensiunii arteriale, infarctului miocardic anterior, tulburării unei valve cardiace, cardiomiopatiei sau bolii pulmonare cronice. Aceste afecțiuni produc ICC prin afectarea unuia sau mai multor factori determinanți primari ai funcției contractile miocardice. (Factorii de precipitare sau exacerbare a ICC sunt prezentați în Caseta 158-1.)

Una dintre cele mai grave consecințe ale scăderii debitului cardiac este o reducere a fluxului sanguin renal și a ratei de filtrare glomerulară, care la rândul lor duc la retenția de sodiu și lichide. Adăugarea mai multor stres este activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, ceea ce duce la o creștere a rezistenței vasculare periferice; postsarcina ventriculară crescută și niveluri crescute de vasopresină circulantă, care servește și ca vasoconstrictor și antidiuretic.

În încercarea de a compensa debitul cardiac redus, apar mai multe mecanisme compensatorii: tahicardie, activarea crescută a sistemului nervos simpatic, dilatarea ventriculară și hipertrofia. Aceste mecanisme sunt un pic o binecuvântare mixtă. De exemplu, în timp ce creșterea activității simpatice crește debitul cardiac prin creșterea frecvenței cardiace și a forței de contracție, aceasta duce, de asemenea, la creșterea rezistenței vasculare.

Semnele și simptomele ICC depind de ventriculul care a eșuat. Simptomele clinice ale insuficienței ventriculare stângi sunt dominate de simptome de congestie pulmonară și edem, în timp ce insuficiența ventriculară dreaptă este caracterizată prin semne de congestie venoasă sistemică și edem periferic. Slăbiciune, oboseală și dificultăți de respirație sunt comune atât insuficienței ventriculare drepte și stângi, cât și insuficienței biventriculare.

P CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

ICC este cel mai eficient tratat prin măsuri naturale în stadiile incipiente. Prin urmare, diagnosticarea precoce și prevenirea prin abordarea factorilor cauzali sunt imperative. Primul simptom al ICC este de obicei scurtarea respirației. O tuse cronică neproductivă poate fi, de asemenea, primul simptom care se manifestă. Pacienții suspectați de ICC trebuie să aibă o evaluare cardiovasculară extinsă, inclusiv un examen fizic complet pentru a căuta semnele caracteristice ale ICC (de exemplu, semne periferice de insuficiență cardiacă,

CASETA 158-1 Factori care precipită sau exacerbează insuficiența cardiacă congestivă

Niveluri scăzute de acizi grași esențiali

Creșterea agregării trombocitelor

Cerere crescută

Anemie

Febră

Infecţie

Supraîncărcare cu lichid

Aport crescut de sodiu

Temperatură ridicată a mediului

Insuficiență renală

Insuficiență hepatică

Tireotoxicoza

Șunt arteriovenos

Insuficiență respiratorie

Stresul emoțional

Sarcina

Obezitatea

Aritmii

Embolie pulmonară

Ingestia de etanol

Deficiență de nutrienți

Hipertensiune arterială necontrolată

Droguri

Blocante beta-adrenergice

Medicamente antiaritmice

Medicamente care rețin sodiu

Corticosteroizi

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

și impulsul ventricular stâng susținut, primul zgomot cardiac diminuat, ritmul galopului), electrocardiografie și ecocardiografie.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

În stadiile inițiale ale ICC, măsurile naturale menite să abordeze cauza de bază (de exemplu, hipertensiunea arterială) sau să îmbunătățească funcțiile metabolice ale miocardului (descrise mai târziu, precum și măsurile descrise în capitolul 145) sunt adesea eficiente. În etapele ulterioare, însă, tratamentul medical care implică utilizarea de diuretice și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), glicozide digitale sau ambele, este indicat în majoritatea cazurilor. Măsurile descrise aici pot fi folosite ca terapie adjuvantă în aceste cazuri mai severe. Sistemul de stadializare a ICC pentru New York Heart Association (NYHA) poate fi utilizat într-un efort de a identifica mai bine respondenții probabili la terapia naturală (Tabelul 158-1). În general, se pot aștepta rezultate clinice excelente în etapele I și II cu utilizarea măsurilor naturale descrise mai jos.

Suplimente nutritive

Abordarea naturală se concentrează pe îmbunătățirea producției de energie miocardică, deoarece CHF este întotdeauna caracterizată de o stare de epuizare a energiei. Această producție de energie afectată este adesea rezultatul deficienței de nutrienți sau coenzime (de exemplu, magneziu, tiamină, coenzima Qj0 [CoQj0], carnitină). Recomandările dietetice date în capitolul 174 sunt adecvate pentru majoritatea pacienților cu ICC, mai ales dacă ICC se datorează hipertensiunii arteriale pe termen lung. De o importanță deosebită este o dietă săracă în sodiu și bogată în potasiu. Un aport ridicat de sodiu exacerbează foarte mult aspectele hemodinamice ale ICC. Aportul de sodiu ar trebui limitat la TABELUL 158-1 Stadiile insuficienței cardiace congestive, așa cum sunt definite de New York Heart Association

SIMPTOME DE ETAPA

Etapa I Pacientul este lipsit de simptome în repaus și cu tratament.

Etapa II Pacientul prezintă tulburări ale funcției cardiace cu efort fizic moderat. Dificultățile de respirație la efort este frecventă. Nu există simptome în repaus.

Etapa III Chiar și efortul fizic minor are ca rezultat dificultăți de respirație și oboseală. Nu există simptome în repaus.

Stadiul IV Simptomele cum ar fi dificultăți de respirație și semne precum edemul extremităților inferioare sunt prezente atunci când pacientul este în repaus.

sub 1,8 g pe zi. Mai mult decât atât, aportul alimentar al mai multor nutrienți este de obicei mult sub nivelurile recomandate la pacienții cu ICC.1 Cele mai scăzute sunt magneziul, calciul, zincul, cuprul, manganul, tiamina, riboflavina și acidul folic. O formulă multivitaminică/multiminerală de mare potență este critică la acești pacienți, mai ales dacă iau un diuretic.

Magneziu

Niveluri scăzute de magneziu (în special magneziu din celulele albe din sânge) sunt frecvent întâlnite la pacienții cu ICC. Această asociere este extrem de semnificativă, deoarece s-a demonstrat că nivelurile de magneziu se corelează direct cu ratele de supraviețuire. Într-un studiu, pacienții cu ICC cu niveluri normale de magneziu au avut rate de supraviețuire la 1 și 2 ani de 71% și, respectiv, 61%, comparativ cu rate de 45% și, respectiv, 42%, la pacienții cu niveluri mai scăzute de magneziu. infarct miocardic acut.

Deficitul de magneziu provine probabil dintr-o combinație de aport inadecvat și pierdere crescută din cauza supraactivării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, așa cum se observă frecvent la pacienții cu insuficiență cardiacă. Poate fi, de asemenea, efectul diureticelor precum furosemidul.

Pe lângă faptul că oferă beneficii proprii în ICC, suplimentarea cu magneziu previne epuizarea magneziului cauzată de terapia medicamentoasă convențională pentru ICC (adică digitalice, diuretice și vasodilatatoare, cum ar fi beta-blocantele și blocantele canalelor de calciu). Suplimentarea cu magneziu s-a dovedit chiar că produce efecte pozitive la pacienții cu ICC care primesc terapie medicamentoasă convențională, chiar dacă nivelurile serice de magneziu sunt normale3. de trei ori pe zi de magneziu sub formă de citrat. Magneziul oral poate fi eficient în creșterea nivelului de magneziu și potasiu din celulele albe din sânge.6 Este foarte important să se monitorizeze nivelurile serice de magneziu pentru a preveni hipermagnezemia la pacienții cu insuficiență renală, precum și la cei tratați cu digoxină. Magneziul reduce semnificativ frecvența și complexitatea aritmiilor ventriculare la pacienții cu ICC tratați cu digoxină chiar și fără prezența toxicității digoxinei, dar prea mult magneziu poate interfera cu digoxina.7

Tiamina

Interesul a crescut recent cu privire la rolul potențial al deficitului de tiamină în ICC. Tiamina a fost prima vitamina B descoperită, de unde denumirea sa ca vitamina Bp. Este

bine stabilit că deficiența de tiamină poate duce la manifestări cardiovasculare de „beri-beri umed”, retenție de sodiu, vasodilatație periferică și insuficiență cardiacă. De asemenea, este bine stabilit că furosemidul (Lasix), cel mai prescris diuretic, s-a dovedit că provoacă deficiență de tiamină la animale și la pacienții cu ICC.

Deși deficitul sever de tiamină este relativ neobișnuit, cu excepția alcoolicilor, mulți americani nu consumă doza zilnică recomandată de 1,5 mg, în special pacienții vârstnici din spitale sau case de bătrâni. În încercarea de a măsura prevalența deficienței de tiamină în populația geriatrică, 30 de pacienți consecutivi neselectați care vizitează o clinică ambulatorie universitară din Tampa, Florida, au fost testați pentru nivelurile de tiamină. În funcție de măsurarea tiaminei, tiamină plasmatică versus eritrocite, niveluri scăzute (definite ca un nivel sub cel mai scăzut interval de referință pentru grupele de vârstă mai mici) au fost găsite la 57%, respectiv 33%.8

Aceste rezultate evidențiază numărul tot mai mare de dovezi că un procent semnificativ din populația geriatrică este deficitară în una sau mai multe dintre vitaminele B. Având în vedere rolul esențial al tiaminei și al altor vitamine B în fiziologia umană normală, în special în funcția cardiovasculară și a creierului, suplimentarea de rutină a vitaminelor B la această grupă de vârstă pare a fi utilă.

Asocierea dintre deficitul de tiamină și utilizarea pe termen lung a furosemidului a fost descoperită în 1980, când s-a demonstrat că, după numai 4 săptămâni de utilizare a furosemidului, concentrațiile de tiamină și activitatea enzimei tiamin-dependente transketolaze s-au redus semnificativ. Primul studiu, care analizează tiamina ca un potențial adjuvant în tratamentul ICC, a arătat doar beneficii modeste. Cu toate acestea, mai multe studii ulterioare au arătat că dozele zilnice de 80 până la 240 mg tiamină zilnic au îmbunătățit tabloul clinic, așa cum este indicat de o creștere cu 13% până la 22% a fracției de ejecție a ventriculului stâng.9,10 Acest lucru este destul de semnificativ, deoarece creșterea fracției de ejecție este asociată cu o rată de supraviețuire mai mare la pacienții cu ICC. Într-un studiu, dovezi biochimice ale deficitului sever de tiamină au fost găsite la 98% pacienți care au primit cel puțin 80 mg/zi de furosemid și la 57% dintre pacienții care au luat 40 mg furosemid pe zi.11

Având în vedere posibilul beneficiu, lipsa de risc și costul scăzut al suplimentării cu tiamină, administrarea a 200 până la 250 mg de tiamină pe zi pare să fie justificată la pacienții cu ICC, mai ales dacă sunt pe furosemid.

Carnitina

Funcția normală a inimii depinde în mod critic de concentrațiile adecvate de carnitină și CoQ10 (discutate mai târziu). Acești compuși sunt esențiali în transportul acizilor grași în miocard și mitocondrii pentru producerea de energie. Deși inima normală stochează mai multă carnitină și CoQ10 decât are nevoie, dacă inima nu are o cantitate bună de oxigen, nivelurile de carnitină și CoQ10 scad rapid. Ambii acești agenți au demonstrat beneficii în tratamentul ICC.

Mai multe studii clinice dublu-orb au arătat că suplimentarea cu carnitină îmbunătățește funcția cardiacă la pacienții cu CHF.12'14 Într-un studiu dublu-orb, a fost necesară doar 1 lună de tratament (500 mg de trei ori pe zi) pentru a determina o îmbunătățire semnificativă a funcției inimii.13 Cu cât a fost utilizată mai mult timp carnitina, cu atât ameliorarea este mai dramatică. După 6 luni de utilizare, grupul cu carnitină a demonstrat o creștere a timpului maxim de efort de 25,9% și o creștere cu 13,6% a fracției de ejecție ventriculară. Într-un alt studiu dublu-orb la pacienți similari, la sfârșitul a 6 luni de tratament, timpul maxim de efort pe banda de alergare a crescut cu 16,4%, iar fracția de ejecție a crescut cu 12,1%.14

Beneficii și mai evidente au fost observate într-un studiu de 3 ani pe 80 de pacienți cu insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasificări NYHA III până la IV) cauzată de cardiomiopatie dilatativă. După o perioadă de funcție cardiacă stabilă de până la 3 luni, pacienții au fost repartizați aleatoriu A să primească fie carnitină (2 g/zi pe cale orală), fie placebo. B După o medie de 33,7 luni de urmărire (interval, 10-54 luni), cca 70 de pacienți au fost în studiu: 33 în grupul placebo și 37 în grupul carnitină. La momentul analizei, 63 de pacienți erau în viață. Șase decese au avut loc în grupul placebo și un deces în grupul carnitină. Analiza de supraviețuire a arătat că supraviețuirea pacienților a fost semnificativă statistic în favoarea grupului cu carnitină.15

Coenzima Q10

Numeroase studii au arătat, de asemenea, că suplimentarea cu CoQ10l este extrem de eficientă în tratamentul ICC. Cele mai multe dintre aceste studii au folosit CoQ10 ca adjuvant la terapia medicamentoasă convențională. Într-unul dintre primele studii, 17 pacienți cu ICC ușoară au primit 30 mg/zi de CoQjq.16 Toți pacienții s-au îmbunătățit, iar 9 (53%) au devenit asimptomatici după 4 săptămâni. Într-un alt studiu timpuriu, 20 de pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă datorată fie aterosclerozei, fie hipertensiunii arteriale au fost tratați cu CoQ10 la o doză de 30 mg/zi timp de 1 până la 2 luni.17 Dintre acești pacienți, 55% au raportat o îmbunătățire subiectivă; 50% au prezentat o scădere a clasificării NYHA; iar 30% au arătat o scădere „remarcabilă” a congestiei toracice, așa cum se observă la radiografia toracică. Pacienții cu boală ușoară au avut tendința de a se îmbunătăți mai des decât cei cu boală mai severă. Îmbunătățirile subiective la acești pacienți - inclusiv creșterea debitului cardiac, volumul accidental, indicele cardiac și fracția de ejecție - au fost confirmate de diferite teste obiective. Aceste rezultate au fost în concordanță cu CoQjq care produce o forță crescută de contracție a mușchiului inimii (un efect inotrop pozitiv) similar cu efectul digitalicei, dar mai puțin puternic.18,19.

Încă trei studii au arătat, de asemenea, că CoQ10l este eficient în îmbunătățirea semnificativă a funcției inimii la pacienții cu ICC. Într-un studiu scandinav dublu-orb pe 80 de pacienți, participanților li s-a administrat fie CoQ10l (100 mg/zi) fie placebo timp de 3 luni și apoi au fost încrucișați. Îmbunătățirile observate cu CoQ10l s-au dovedit a fi de fapt mai pozitive decât cele obținute numai prin terapia medicamentoasă convențională.20 Într-un alt studiu dublu-orb, 641 de pacienți cu ICC au primit fie CoQ10l (2 mg/kg) fie un placebo timp de 1 an.21 Numărul de pacienți care au necesitat spitalizare sau care au

experimentat consecințe grave datorate ICC a fost redus semnificativ în grupul CoQ10l, comparativ cu grupul placebo.

În cel mai mare studiu până în prezent, un total de 2664 de pacienți din clasele II și III NYHA au fost înrolați într-un studiu deschis în Italia.22 Doza zilnică de CoQ10l a fost de 50 până la 150 mg pe cale orală timp de 90 de zile, majoritatea pacienților (78%) primind 100 mg/zi. După 3 luni de tratament cu CoQ10, proporțiile de pacienți cu ameliorarea semnelor și simptomelor clinice au fost următoarele:

Cianoza: 78,1%

Edem (retentie de lichide): 78,6%

Edem pulmonar: 77,8%

Mărirea zonei hepatice: 49,3%

Congestie venoasă: 71,8%

Dificultăți de respirație: 52,7%

Palpitații cardiace: 75,4%

Transpirație: 79,8%

Aritmie subiectivă: 63,4%

Insomnie: 66,2%

Vertij: 73,1%

Urinare nocturnă: 53,6%

Îmbunătățirea a cel puțin trei simptome a apărut la 54% dintre pacienți, indicând o îmbunătățire semnificativă a calității vieții (QoL) cu suplimentarea CoQ10. Rezultatele au arătat, de asemenea, o incidență scăzută a efectelor secundare - doar 36 de pacienți (1,5%) au raportat efecte secundare ușoare atribuite CoQ10.

Cu toate acestea, aceste rezultate pozitive cu CoQ10l nu au fost observate într-un singur studiu clinic. În acest studiu dublu-orb, 55 de pacienți cu CHF NYHA clase III și IV, fracțiune de ejecție mai mică de 40% și consum maxim de oxigen mai mic de 50% în timpul terapiei standard au fost repartizați aleatoriu pentru a primi CoQ|0 (200 mg) sau placebo. Analiza a indicat că nu au existat modificări ale fracției de ejecție, consumului maxim de oxigen sau duratei exercițiului în niciunul dintre grupuri. Posibilele explicații pentru eșecul de a obține un beneficiu terapeutic în acest studiu pot include puterea insuficientă a CoQ|0 pentru a produce efecte semnificative în stadiile mai severe ale ICC sau faptul că nivelurile sanguine de CoQ|0 nu au atins niveluri suficiente. Deși concentrația serică medie a CoQ|0 a crescut de

la 0,95 mcg/mL la 2,2 pg/mL la 19 din 22 de pacienți tratați cu CoQj0, nivelurile sanguine au fost sub pragul sugerat de 2,5 mcg/mL.

Arginina

Un alt aminoacid de valoare în CHF este arginina, deși prin mecanisme total diferite de cele ale altor nutrienți. Una dintre constatările experimentale la pacienții cu ICC este că aceștia sunt mai puțin capabili să realizeze vasodilatație periferică în timpul efortului din cauza disfuncției endoteliale. Deoarece celulele endoteliale produc acidul azotic vasodilatator natural din arginină, mai mulți cercetători au evaluat eficacitatea argininei în îmbunătățirea CHF. Primul studiu al argininei administrate pe cale orală a arătat rezultate promițătoare. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 5,6 până la 12,6 g/zi de L-arginină orală, sa constatat că fluxul sanguin periferic crește cu 29%; în plus, distanța de mers pe jos de 6 minute a crescut cu 8% și complianța arterială cu 19%. Studiile ulterioare au arătat că suplimentarea cu arginină îmbunătățește funcția celulelor endoteliale și renale (după cum se arată prin îmbunătățirea ratei de filtrare glomerulară, a natriurezei și a nivelului endotelinei plasmatice) la pacienții cu ICC. grupul placebo (8,6% față de 0%).

Medicamente botanice

Crataegus oxyacantha (Paducel)

Preparate de Crataegus sp. par a fi destul de util în ICC, mai ales în stadiile incipiente ca agent unic și în ultimele etape în combinație cu cardioglicozide digitalice. Eficacitatea Crataegus în ICC a fost demonstrată în mod repetat în studii dublu-orb.28-30 Într-unul dintre cele mai recente dintre acestea, 30 de pacienți cu ICC (stadiul II NYHA) au fost evaluați într-un studiu randomizat dublu-orb. Tratamentul a constat dintr-un extract de Crataegus standardizat pentru a conține 15 mg de oligomeri de procianidină per capsulă de 80 mg. Durata tratamentului a fost de 8 săptămâni, iar substanța a fost administrată în doză de o capsulă luată de două ori pe zi. Grupul care a primit extractul de Crataegus a arătat un avantaj semnificativ statistic față de placebo în ceea ce privește modificările funcției inimii, așa cum este determinat de procedurile standard de testare. Tensiunile arteriale sistolice și diastolice au fost, de asemenea, ușor reduse. Ca și în toate celelalte studii cu extracte de Crataegus, nu au apărut reacții adverse.

Într-un alt studiu, 78 de pacienți cu ICC (stadiul II NYHA) au primit fie 600 mg de extract standardizat de Crataegus, fie placebo zilnic. Parametrul utilizat pentru măsurarea eficacității a fost capacitatea de lucru a pacientului pe o bicicletă ergometru. După 56 de zile de tratament, grupul Crataegus a avut o creștere medie de 25 W în comparație cu creșterea grupului placebo de numai 5 W. În plus, grupul Crataegus a experimentat și o reducere ușoară, dar semnificativă a tensiunii arteriale sistolice (|7|-|64 mm Hg) și a frecvenței cardiace (115 până la 110 bătăi pe minut). Nu au existat modificări ale tensiunii arteriale sau ale ritmului cardiac în grupul placebo.

La pacienții cu ICC stadiul III NYHA, Crataegus poate să nu fie suficient pentru a produce efecte clinice. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a inclus 120 de

pacienți ambulatori cu ICC clasa II până la III NYHA. Toți pacienții au primit terapie medicală convențională așa cum a fost tolerat și au fost randomizați fie la păducel 450 mg de două ori pe zi, fie la placebo timp de 6 luni. Rezultatul primar la 6 luni a fost o modificare a distanței de mers pe jos de 6 minute. Rezultatele secundare au inclus măsurile QoL, consumul maxim de oxigen și pragul anaerob în timpul testului de efort maxim pe banda de alergare, clasificarea NYHA, fracția de ejecție a ventriculului stâng (LVEF), neurohormonii și măsurile de stres oxidativ și inflamație. Nu au existat diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește distanța de mers pe jos de 6 minute sau în ceea ce privește măsurile QoL, capacitatea funcțională, neurohormoni, stresul oxidativ sau inflamația. Cu toate acestea, o diferență modestă în LVEF a favorizat păducelul.

Terminalia arjuna

Un botanic tradițional ayurvedic pentru insuficiența cardiacă s-a dovedit recent a fi eficient într-un studiu clinic controlat. Doisprezece pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă refractară severă (clasa IV NYHA) au primit un extract (500 mg la fiecare 8 ore) din scoarța de Terminalia arjuna sau placebo timp de 2 săptămâni. Cei care au primit planta medicinală au experimentat, conform evaluării ecocardiografice, îmbunătățiri semnificative statistic în mai mulți parametri ai funcției cardiace, cum ar fi volumul telesistolic și fracția de ejecție a ventriculului stâng. O a doua fază necontrolată a studiului, folosind o combinație de T arjuna cu medicamente convenționale, a constatat că, după 2 ani, 9 pacienți au prezentat o îmbunătățire remarcabilă la clasa II NYHA, cu ceilalți 3 îmbunătățindu-se la clasa III.

Gorelik O, Almoznino-Sarafian D, Feder I, et al. Aportul alimentar de diverși nutrienți la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă congestivă. Cardiologie. 2003;99:177-181.

Gottlieb SS, Baruch L, Kukin ML. Importanța prognostică a concentrației serice de magneziu la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol. 1990;16:827-831.

Gottlieb SS. Importanța magneziului în insuficiența cardiacă congestivă. Am J Cardiol. 1989;63:39G-42G.

Cohen N, Almoznino-Sarafian D, Zaidenstein R, et al. Aberațiile serice ale magneziului la pacienții tratați cu furosemidă (frusemidă) cu insuficiență cardiacă congestivă: corelații fiziopatologice și evaluare prognostică. inima. 2003;89:411-416.

Oladapo OO, Falase AO. Magneziu seric și urinar în timpul tratamentului pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă cronică. Afr J Med Med Sci. 2000;29:301-303.

Cohen N, Alon I, Almoznino-Sarafian D, et al. Efectele metabolice și clinice ale suplimentării orale cu magneziu la pacienții tratați cu furosemid cu insuficiență cardiacă congestivă severă. Clin Cardiol. 2000;23:433-436.

Crippa G, Sverzellati E, Giorgi-Pierfranceschi M, et al. Magneziul și medicamentele cardiovasculare: interacțiuni și rol terapeutic. Ann Ital Med Int. 1999;14:40-45.

Chen MF, Chen LT, Gold M. Concentrația de tiamină în plasmă și eritrocite la pacienții geriatrici. J Am Coll Nutr. 1996;15:231-236.

Leslie D, Gheorghiade M. Există un rol pentru suplimentarea cu tiamină în managementul insuficienței cardiace/ Am Heart J. 1996;131:1248-1250.

Mendoza CE, Rodriguez F, Rosenberg DG. Inversarea insuficienței cardiace congestive refractare după suplimentarea cu tiamină: raportul unui caz și trecerea în revistă a literaturii. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2003;8: 313-316.

Zenuk C, Healey J, Donnelly J, și colab. Deficitul de tiamină la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă care primesc terapie pe termen lung cu furosemid. Can J Clin Pharmacol. 2003;10:184-188.

Goa KL, Brogden RN. L-carnitină. O revizuire preliminară a farmacocineticii sale și a utilizării sale terapeutice în boala cardiacă ischemică și deficiențe primare și secundare de carnitină în relație cu rolul său în metabolismul acizilor grași. Droguri. 1987;34:1-24.

Mancini M, Rengo F, Lingetti M, et al. 24. Studiu controlat asupra terapeuticii

eficacitatea propionil-L-carnitinei la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Arzneimittelforschung. 1992;42:1101-1104.

Pucciarelli G, Matsuri M, Latte S, et al. 25. Efectele clinice și hemodinamice ale propionil-L-carnitinei în tratamentul insuficienței cardiace congestive. Clin Ter.

1992;141:379-384.

Rizos I. Supraviețuirea la trei ani a pacienților

cu insuficiență cardiacă cauzată de dilatarea 26.

cardiomiopatie și administrare de L-carnitină. Am Heart J. 2000;139

(2 Pt 3): S120-S123.

Ishiyama T, Morital Y, Toyama S, et al. A 27. studiu clinic al efectului coenzimei Q

asupra insuficienței cardiace congestive. Jpn Heart J. 1976;17:32-42.

Tsuyusaki T, Noro C, Kikawada R. Mecanocardiografia insuficienței cardiace ischemice sau hipertensive. În: Yamamura 28. Y, Folkers K, Ito Y, eds. Aspecte biomedicale și clinice ale coenzimei Q. vol. 2. Amsterdam: Elsevier/Olanda de Nord

Presa Biomedicala; 1980:273-288.

Judy WV, Stogsdill WW, Folkers K. 29.

Efectele miocardice ale coenzimei Q10 în

insuficienta cardiaca primara. În: Folkers K,

Yamamura Y, eds. Aspecte biomedicale și clinice ale coenzimei Q. vol. 4. Amsterdam: Elsevier Science; 1984:353-367. 30.

Vanfraechem JHP, Picalausa C, Folkers K. Coenzima Q10 și performanța fizică în insuficiența miocardică. În: Folkers K, Yamamura Y, eds. Aspecte biomedicale și clinice ale coenzimei Q. vol. 4. Amsterdam: Elsevier Science; 1984:281-290.

Hofman-Bang C, Rehnquist N, Swedberg 31. K, et al. Coenzima Q10 ca tratament adjuvant al insuficienței cardiace congestive. J

Eroare card. 1995;1:101-107.

Morisco C, Trimarco B, Condorelli M.

Efectul terapiei cu coenzima Q10 la pacientii 32. cu insuficienta cardiaca congestiva: Un studiu randomizat multicentric pe termen lung. Clin

Investig. 1993;71:S134-S136.

Baggio E, Gandini R, Plancher AC. Studiu multicentric italian privind siguranța și eficacitatea coenzimei Q10 ca terapie adjuvantă în insuficiența cardiacă: CoQ10 Drug Surveillance Investigators. Mol Aspecte Med. 1994;15:s287-s294.

Khatta M, Alexander BS, Krichten CM, et al. Efectul coenzimei Q10 la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Ann Intern Med. 2000;132:636-640.

A **B**

Rector TS, Bank A, Mullen KA, et al. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al L-argininei orale suplimentare la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulație. 1996;93:2135-2141. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, et al. Corectarea disfuncției endoteliale în insuficiența cardiacă cronică: efecte suplimentare ale antrenamentului și suplimentării orale cu L-arginină. J Am Coll Cardiol. 2000;35:706-713.

Watanabe G, Tomiyama H, Doba N.

Efectele administrării orale a L-argininei asupra funcției renale la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Hipertens. 2000;18:229-234. Schulman SP, Becker LC, Kass DA, et al. Terapia cu L-arginina in infarctul miocardic acut: studiul clinic randomizat privind interactiunea vasculara cu varsta in infarctul miocardic (VINTAGE MI). JAMA. 2006 ianuarie 4;295(1):58-64.

O'Conolly M, Jansen W, Bernhoft G. Tratamentul scăderii performanței: Terapia folosind extract standardizat de crataegus la vârsta înaintată. Fortschr Med. 1986;104:805-808.

Leuchtgens H. Crataegus Special Extract WS 1442 în insuficiența cardiacă NYHA II. Un studiu dublu-orb randomizat controlat cu placebo. Fortschr Med. 1993;111:352-354.

Tauchert M, Ploch M, Hubner WD. Eficacitatea extractului de păducel LI 132 în comparație cu inhibitorul ACE captopril: studiu multicentric dublu-orb cu 132 NYHA Stadiul II. MMW Munch Med Wochenschr. 1994; 136 (supliment 1): S27-S33.

Zick SM, Vautaw BM, Gillespie B, et al. Studiu randomizat pentru insuficiență cardiacă cronică orb (HERB CHF) cu extract de păducel. Eur J Insuficiență cardiacă. 2009 Oct;11(10): 990-999.

Bharani A, Ganguly A, Bhargava KD. Efectul salutar al Terminalia arjuna la pacienții cu insuficiență cardiacă refractară severă. Int J Cardiol. 1995;49:191-199.

Cistită și cistita interstițială/sindromul vezicii dureroase

Geovanni Espinosa, ND, LAc, și Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Durere arzătoare la urinare

Creșterea frecvenței urinare, urgență, nicturie

Urina tulbure, urât mirositoare sau închisă la culoare

Dureri abdominale inferioare

Analiza urinei indică piurie semnificativă și bacteriurie cu cistita bacteriană

Durere în pelvis (suprapubian) sau între vagin și anus la femei sau între scrot și anus la bărbați (perineală)

Dureri pelvine cronice

O nevoie urgentă persistentă de a urina

Durere în timpul actului sexual

P CONSIDERAȚII GENERALE

Infecțiile vezicii urinare la femei sunt surprinzător de frecvente: 10% până la 20% dintre toate femeile au disconfort urinar cel puțin o dată pe an, 37,5% dintre femeile fără antecedente de infecție a tractului urinar (ITU) vor avea o astfel de infecție în decurs de 10 ani și 2% până la 4% dintre femeile aparent sănătoase au niveluri crescute de bacterii urine,

indicative de bacterii urine. Femeile cu antecedente de ITU recurente vor avea de obicei un episod cel puțin o dată pe an.1 Infecțiile recurente ale vezicii urinare pot fi o problemă semnificativă, deoarece 55% vor implica în cele din urmă tractul urinar superior (adică rinichii). Infecțiile renale recurente pot provoca formarea de abcese, coagulare intravasculară diseminată, sindrom de detresă respiratorie acută, sepsis și leziuni renale cronice progresive, ducând la cicatrizare și, pentru unii, insuficiență renală.

Cu excepția sugarilor, infecțiile urinare sunt mult mai puțin frecvente la bărbați decât la femei și, în general, indică o anomalie anatomică, o infecție a prostatei sau un act sexual rectal. Tabelul 159-1 prezintă incidența în funcție de vârstă și sex.

Cistita interstițială/sindromul vezicii urinare dureroase (IC/PBS) este o tulburare cronică a vezicii urinare caracterizată prin durere pelvină cronică (CPP) și simptome de micție iritativă. IC/PBS nu se datorează infecției; se caracterizează prin simptome asemănătoare cistitei, iar pacienții pot raporta, de asemenea, CPP altfel nediagnosticat. Simptomele IC/PBS se pot suprapune cu afecțiuni precum endometrioza, ITU recurentă, CPP, vezica urinară hiperactivă și vulvodinia. Studiile au indicat că IC afectează 52 până la 67 la 100.000 de oameni în Statele Unite.2 Unii investigatori cred că aceste cifre sunt subestimate din cauza lipsei unui diagnostic adecvat.

P DIAGNOSTIC

Diagnosticul infecției vezicii urinare este imprecis deoarece simptomele clinice și prezența unor cantități semnificative de bacterii în urină nu se corelează bine. După cum este indicat în Tabelul 159-2, doar 60% dintre femeile cu simptome tipice ale UTI au de fapt niveluri semnificative de bacterii în urină. Totuși, la fel de important este și faptul că 20% au implicarea potențial mai gravă a tractului superior.

În general, diagnosticul se face în funcție de semne și simptome și constatări urinare. O examinare pelviană este indicată dacă există antecedente compatibile cu vaginită sau cervicita sau dacă există confuzie cu privire la diagnostic. Examinarea microscopică a urinei infectate arată un nivel ridicat de globule albe (WBC)

TABELUL 159-1 Incidența infecției urinare în funcție de vârstă și sex

Modificat de la Rubin RH. Infecții ale tractului urinar. În Dale DC, Federman DD, eds. Medicină științifică americană. New York: Scientific American, 1997.

TABELUL 159-2 Rezultatele femeilor care se prezintă cu simptome tipice de infecție a tractului urinar și fără febră, simptome vaginale sau toxicitate

Modificat din Reilly BM. Strategii practice în medicina ambulatorie. Philadelphia: Saunders, 1984:277.

și bacterii. Cultivarea urinei determină cantitatea și tipul de bacterii implicate. După cum se arată în Tabelul 159-3, Escherichia coli (din colon) este de departe cea mai comună. Prezența febrei, a frisoanelor și a durerilor de spate pot indica implicarea rinichilor. Cei cu infecții recurente trebuie examinați prin urogramă intravenoasă pentru a determina dacă este prezentă o anomalie structurală.3

IC/PBS poate fi, de asemenea, dificil de diagnosticat, deoarece simptomele se suprapun cu o varietate de alte tulburări, inclusiv endometrioza, ITU, CPP cronică, vezica urinară hiperactivă (OAB) și vulvodinia.4,5 Deoarece nu există un test de diagnostic definitiv, IC/PBS rămâne un diagnostic de excludere. Prezența unor simptome suplimentare cauzate de alți generatori de durere poate încurca și mai mult diagnosticul. Este posibil ca pacienții să nu primească un diagnostic precis timp de ani de zile. Timpul median dintre dezvoltarea simptomelor IC/PBS și diagnostic este de aproximativ 5 ani.6

CPP este durerea care durează 6 luni sau mai mult și este suficient de severă pentru a afecta funcționarea zilnică sau necesită îngrijiri medicale.4 Etiologia specifică a CPP este adesea necunoscută și poate fi multifactorială.7 Condițiile ginecologice care pot provoca CPP includ endometrioza, aderențe, boala inflamatorie pelvină (BIP), chisturi și polipi. 20,2% din toate cazurile de CPP au avut o etiologie ginecologică.8 Diagnosticele gastrointestinale au reprezentat 37,7% din cazuri, cu sindromul de colon iritabil (IBS) reprezentând 29,1%. Cistita a reprezentat 30,8% din diagnosticele la această populație de femei cu durere nonciclică care durează 6 luni sau mai mult. Până la jumătate dintre femeile din cabinetele de îngrijire primară care au CPP pot avea mai mult de un diagnostic pentru durerea lor. După cum s-a descris anterior, este obișnuit ca un pacient cu CPP să aibă atât endometrioză, cât și IC/PBS.7

TABELUL 159-3 Constatări bacteriologice (procent pozitiv) la pacienții ambulatori și la pacienții internați cu infecții ale tractului urinar

Modificat de la Rubin RH. Infecții ale tractului urinar. În Dale DC, Federman DD, eds. Medicină științifică americană. New York: Scientific American, 1997.

*Dovezile recente sugerează că acest lucru poate fi mai răspândit decât se crede în prezent - la femeile de vârstă universitară active sexual, poate reprezenta până la 20% din infecțiile asimptomatice ale tractului urinar.

Examenul fizic este o componentă critică a diagnosticului IC/PBS. La pacienții cu IC/PBS, acest lucru poate fi supărător emoțional din cauza durerii, deci este important ca medicul să procedeze lent și cu atenție.9 Deoarece vezica urinară este un generator de durere în

IC/PBS, sensibilitatea cu examinarea cu o singură cifră a zonei trigonale (baza vezicii urinare sau uretra) poate ajuta la stabilirea diagnosticului de IC/PBS, la fel ca pacienții cu IC/PBS sau durerea la nivelul pardoselii/SBP care tind la nivelul pelvicului. au sensibilitate uretrale sau vezicii urinare, în timp ce cei cu vestibulodinie au sensibilitate vestibulară.10 Sensibilitatea la examinarea cu o singură cifră a fornicelor vaginale poate ajuta la distingerea endometriozei de IC/PBS.9

Analiza urinei poate exclude hematuria, iar urocultura este necesară pentru a identifica infecția vezicii urinare.9 Citologia și tomografia computerizată cu dublu contrast atunci când este indicată (hematurie, antecedente de fumat, vârsta de 40 de ani și peste) pot ajuta la excluderea afecțiunilor maligne ale tractului urinar.11 Pacienții cu rezultate care sugerează o malignitate trebuie îndrumați la un medic urolog. Mai multe teste de diagnosticare opționale pot ajuta la diagnosticarea IC/PBS. Prezența glomerulațiilor observate la cistoscopie cu hidrodistenție poate ajuta la diagnosticarea IC/PBS. O evaluare cistoscopică negativă nu trebuie niciodată utilizată pentru a exclude IC/PBS, deoarece mulți pacienți cu IC/PBS precoce nu vor avea glomerulații.12 Testul de sensibilitate la potasiu (PST) poate indica o mucoasă defectă a vezicii urinare. PST implică instilarea intravezicală a unei soluții de potasiu, care declanșează simptome de durere și urgență la pacienții cu permeabilitate anormală a suprafeței vezicii urinare.13 Instilarea intravezicală a unui cocktail anestezic poate fi utilizată ca instrument de diagnostic, precum și ca tratament. Cunoscut ca „provocarea anestezică a vezicii urinare”, acest test poate ajuta la localizarea durerii la nivelul vezicii urinare.14,15.

Colectare de specimene de urină pentru cultură

Metoda clinică optimă pentru obținerea unei probe de urină este eșantionul midstream evacuat. Aceasta implică curățarea meatului uretral sau a vestibulului vaginal înainte de recoltarea probei. Dacă sunt prezente celule epiteliale vaginale, trebuie recoltat un nou specimen. Pentru a evita repetarea colectării, o tehnică satisfăcătoare pentru femelă, numită „captura curată”, constă în întinderea labiilor și curățarea zonei cu doi bureți de tifon umeziți cu un

soluție antimicrobiană și un burete uscat de tifon. Spălarea se realizează făcând o singură mișcare față-spate cu fiecare dintre cei doi bureți umezi și apoi cu buretele uscat. În timp ce labiile sunt încă depărtate, o cantitate mică de urină este lăsată să treacă în toaletă (sau patul); apoi se colectează o probă din mijlocul fluxului într-un recipient steril și se închide imediat.

Ocazional, urina trebuie colectată prin cateterizare. Aceasta este o procedură mai invazivă și are cu ea o șansă de 1% până la 2% de a iniția o ITU prin introducerea de microorganisme în vezică. Aspirația suprapubiană este cea mai precisă metodă de colectare a urinei, dar evident este și cea mai invazivă.

Examinarea urinei colectate

Mai multe metode sunt utilizate în mod obișnuit pentru detectarea bacteriilor în urină. Acestea variază de la utilizarea bețelor până la examenul microscopic și cultura. Pentru cele mai precise determinări, urina trebuie examinată în decurs de 1 oră. Dacă examinarea trebuie amânată, refrigerarea la 58° C păstrează urina pentru majoritatea examinărilor de rutină. Cu toate acestea, cultivarea necesită ca urina să nu fie refrigerată mai mult de 8 ore.

Metode cu joja

Examinarea modernă a probelor de urină implică de obicei utilizarea benzilor de reactiv, care sunt scufundate în urină și îndepărtate. Părți ale fiecărei joje sunt impregnate cu substanțe chimice care reacționează cu substanțe specifice din urină pentru a produce diferite culori. Sunt furnizate standarde de culoare cu care culoarea poate fi comparată. Trebuie acordată o atenție deosebită pentru a potrivi joja cu standardul de culoare la momentul potrivit. Instrucțiunile însoțesc joje preparate comercial.

Jojele sunt de neprețuit pentru analiza calitativă și cantitativă brută. În mod obișnuit, acestea oferă informații despre pH, proteine, glucoză, cetone, bilirubină, hemoglobină, esterază leucocitară, nitriți și urobilinogen. Unele rije permit, de asemenea, detectarea leucocitelor și a bacteriilor (inclusiv culturi semicantitative).

Infecțiile urinare cresc de obicei numărul de leucocite prezente. Testul esterazei leucocitelor este utilizat pentru a detecta globulele în urină. Deoarece multe organisme obișnuite conțin enzime care reduc nitrații din urină la nitriți (caseta 159-1), măsurarea nitriților urinari oferă o modalitate ieftină și rapidă de a detecta bacteriuria semnificativă, dar constatările ar trebui confirmate prin cultură. Deși ambele teste au o specificitate ridicată (aproximativ 95%), testul esterazei leucocitelor este sensibil la aproximativ 80% până la 90%, în timp ce testul pe nitriți este sensibil doar la aproximativ 50% în comparație cu o cultură cantitativă ca standard de aur. Cu toate acestea, combinarea ambelor teste îmbunătățește sensibilitatea până la intervalul de la 85% la 90%.16

Examinarea microscopică

Examinarea microscopică trebuie efectuată în prima oră după recoltare. O picătură de urină proaspătă sau o picătură de sediment resuspendat din urina proaspătă centrifugată este plasată pe o lamă de microscop, acoperită cu o lamă și examinată cu obiectivul foarte uscat sub iluminare redusă. Prezența a mai mult de 10 bacterii pe câmp într-un eșantion necolorat sugerează un număr de bacterii de peste 100.000/mL de urină. Frotiurile pot fi, de asemenea, făcute folosind o colorație Gram și examinate sub obiectivul de imersie în ulei. Prezența leucocitelor indică în continuare un proces infecțios. Prezența unor cantități mari de proteine, de leucocite sau ambele în examenul micrografic poate indica o afectare renală, cel mai frecvent pielonefrită.

CASETA 159-1 Nitrați și organisme biologice

Organisme care reduc nitrații la nitriți

Citrobacter spp.

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus spp.

Pseudomonas spp.

Serratia marcescens

Shigella

Staphylococcus spp. (cele mai multe)

Organisme care nu reduc nitrații la nitriți

Neisseria gonorrhoeae

Streptococcus faecalis

Mycobacterium tuberculosis

Cultura de urină

De obicei, se folosesc numai culturi cantitative. După introducerea urinei diluate în mediul adecvat și incubare, coloniile sunt numărate și înmulțite cu factorul de diluție pentru a se obține numărul de bacterii per mililitru. Bacteria este considerată semnificativă dacă este mai mare de 100.000/ml, dar chiar și 1000/ml este considerată semnificativă clinic în prezența simptomelor caracteristice ITU. Majoritatea medicilor folosesc acum teste semicantitative17 folosind rije sau lame de sticlă acoperite cu medii de cultură. Coloniile sunt numărate și aspectul este comparat în decurs de 12 până la 24 de ore de la incubare. Pentru infecția recurentă sau cronică, se efectuează adesea studii de sensibilitate.

În mai mult de 95% dintre infecții urinare, o singură specie bacteriană este problema. Atunci când se cultivă specii bacteriene mixte, probabilitatea de contaminare este mare. Recurența ITU după ce infecția bacteriană inițială este rezolvată este frecventă.

Staphylococcus epidermidis, difteroizii și lactobacilii se găsesc frecvent în uretra distală, dar rareori cauzează ITU. Simptomele ITU recurente includ urgența, frecvența, nicturia și durerea pelvină. Diagnosticul se stabilește printr-o urocultură pozitivă.18

P CONDIȚII CONVIVENTE ȘI DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Deși cistita bacteriană apare de obicei în mod acut și de la sine, IC/PBS se manifestă de obicei cu afecțiuni care includ endometrioza, IBS, vulvodinia și OAB.

Un istoric medical detaliat și un examen fizic sunt baza pentru diagnosticarea cauzei CPP. Utilizarea chestionarelor, cum ar fi indicii pentru durerea pelvină, chestionarul de frecvență de urgență (PUF) sau chestionarul O'Leary Sant (OLS), poate obține informații despre simptomele urinare. Sensibilitatea bazei vezicii urinare la examenul pelvin este o trăsătură caracteristică a IC/PBS care poate ajuta la diferențierea acesteia de alte cauze ale CPP.9 Testele opționale, inclusiv laparoscopia și imagistica de diagnostic, pot fi, de asemenea, utile.6 Informații suplimentare utile pot fi obținute din PST sau provocarea anestezic intravezical.

Endometrioza se caracterizează prin prezența glandelor asemănătoare endometriale și a stromei în afara cavității uterine. Simptomele includ durere în abdomenul inferior, dismenoree și dispareunie și pot include, de asemenea, simptome de micționare precum disuria și frecvența.20 Endometrioza și IC/PBS coexistă frecvent la același pacient. Într-un studiu asupra femeilor cu CPP și sensibilitate a vezicii urinare la examinare, mai mult de 70% au prezentat atât endometrioză, cât și IC/PBS.21

OAB se caracterizează prin urgență cu sau fără incontinență de urgență și include de obicei frecvență și nicturie. Simptomul cheie este urgența.22 OAB și IC/PBS pot coexista la același pacient. Urgența poate fi cauzată de hiperactivitatea detrusorului, care de obicei poate fi demonstrată prin teste urodinamice. Urgența este un simptom comun atât al OAB, cât și al IC/PBS, deși cauza diferă. La pacienții cu OAB, urgența are ca rezultat o dorință puternică de a evita scurgerea, în timp ce la pacienții cu IC/PBS, urgența are ca rezultat o nevoie puternică de a micționa pentru a ameliora durerea cauzată de plinătatea vezicii urinare.23

Vulvodinia se caracterizează prin disconfort vulvar, adesea raportat ca durere de arsură. Durerea poate apărea în timpul actului sexual, în timpul activității viguroase, după actul sexual sau chiar în repaus. Etiologia vulvodiniei este necunoscută, iar diagnosticul este de excludere. Simptomele vulvodiniei care se suprapun pe cele ale IC/PBS includ durerea și dispareunia, dar nu frecvența sau nicturia; acest lucru poate ajuta la distingerea vulvodiniei de IC/PBS. De asemenea, este posibil ca un pacient să aibă atât IC/PBS, cât și vulvodinie. Istoricul și examenul fizic sunt importante în diagnosticarea vulvodiniei. Un istoric de durere cronică la nivelul vestibulului care durează mai mult de 3 luni poate sugera vulvodinie. Cauzele infecțioase pot include organisme virale, bacteriene sau fungice; prin urmare, acestea trebuie excluse ca cauze ale durerii vulvare. Dermatozele vulvare pot explica, de asemenea, simptomele vulvare.24 Sensibilitatea la presiune cu un tampon de vată la vestibul este un semn distinctiv al vulvodiniei,25 în timp ce sensibilitatea la baza vezicii urinare este tipică pentru IC/PBS.

p TRATAMENT

Scopul principal al abordării naturale pentru tratarea cistitei infecțioase este îmbunătățirea măsurilor normale de protecție a gazdei împotriva ITU. Mai exact, aceasta înseamnă îmbunătățirea fluxului de urină prin obținerea și menținerea hidratării adecvate, promovarea unui pH care inhibă creșterea organismelor, împiedicând aderarea bacteriilor

la celulele endoteliale ale vezicii urinare și întărirea sistemului imunitar. În plus, pot fi folosite mai multe medicamente botanice cu activitate antimicrobiană.

Creșterea fluxului de urină

Creșterea fluxului de urină se poate obține cu ușurință prin creșterea cantității de lichide consumate. În mod ideal, aceste lichide ar trebui să fie sub formă de apă pură și ceaiuri din plante. Sucurile proaspete de fructe și legume trebuie diluate cu cel puțin două ori cantitatea de apă. Pacientul trebuie încurajat să bea cel puțin 2 L de lichid, cel puțin jumătate fiind pur și simplu apă pură. De asemenea, pacientul trebuie sfătuit să evite lichide precum băuturile răcoritoare, băuturile concentrate din fructe, cafeaua și băuturile alcoolice.

Cistită interstițială cronică

În plus față de măsurile generale date mai târziu pentru cistita, accentul pentru cistita interstițială este pe îmbunătățirea integrității interstițiului împreună cu căptușeala peretelui vezicii urinare. Teoria „uroteliului urinar cu scurgeri" postulează că există o problemă cu stratul de glicozaminoglican al epiteliului vezicii urinare, care are ca rezultat peretele vezicii urinare mai permeabil la potasiu, provocând inflamație și durere. Eliminarea alergiilor alimentare pentru a reduce inflamația pare a fi un obiectiv valabil chiar dacă asocierea dintre alergiile alimentare și cistita nu este bine stabilită. S-a demonstrat că alergiile alimentare produc cistita la unii pacienți. Ingestia repetată a unui alergen alimentar ar putea explica cu ușurință natura cronică a cistitei interstițiale. Pentru o discuție completă despre alergiile alimentare, consultați capitolul 15.

Educația pacienților cu IC/PBS îi ajută să-i împuternicească să-și controleze simptomele și să fie participanți activi la propria terapie. Pacienții trebuie sfătuiți să evite factorii declanșatori care conduc la creșterea simptomelor IC/PBS. De asemenea, ar trebui să fie încurajați să reducă stresul și să folosească grupuri de sprijin pentru a face față impactului pe care IC/PBS îl are asupra vieții lor de zi cu zi. Modificările dietetice pot oferi ameliorarea simptomelor.26

Herati et al27 au stabilit prevalența și caracteristicile sensibilităților alimentare la pacienții cu IC/PBS și prostatită cronică/sindromul durerii pelvine cronice (CP/CPPS). Chestionarele validate care conțin o listă de 175 de produse alimentare, precum și întrebări privind durerea au fost trimise prin poștă la 325 de pacienți cu IC/PBS și 286 cu CP/CPPS. Cercetătorii au descoperit că, deși pacienții cu IC/PBS erau mai susceptibili de a fi sensibili la alimente decât pacienții cu CP/CPPS, aceste chestionare au arătat că simptomele pacienților cu IC/PBS și CP/CPPS au fost agravate de produse similare, cum ar fi sucul de grepfrut, alimentele picante, alcoolul și cafeaua cu cofeină. Descoperirile au arătat, de asemenea, că simptomele ambelor grupuri de pacienți au fost ameliorate de anumite produse alimentare, și anume apă și un antiacid care conține glicerofosfat de calciu (Prelief).27 În 2007, un studiu realizat la Universitatea din Long Island a raportat că peste 90% dintre pacienții cu cistita interstițială prezintă o creștere a simptomelor atunci când

consumă anumite alimente, în special cafea, băuturi alcoolice, băuturi și băuturi alcoolice. citrice și sucuri, îndulcitori artificiali și ardei iute.28

Nu s-a dovedit în mod concludent că restricțiile alimentare contribuie la încetinirea progresiei bolii sau la îmbunătățirea cursului acesteia. De obicei, restricția alimentară trebuie cântărită cu scăderea calității vieții pacientului. După 2 săptămâni, pacienților li se cere de obicei să înceapă să adauge din nou un aliment în dieta lor la fiecare 3 zile pentru a identifica orice sensibilitate alimentară specifică.

Tratamentele medicale includ antidepresive triciclice (amitriptilina fiind cea mai populară),29 anticolinergice pentru reducerea simptomelor de urgență urinară și antihistaminice pentru eficacitatea lor în scăderea activării mastocitelor și reducerea inflamației.30,31.

Mastocitele, considerate cândva a fi responsabile pentru reacțiile alergice, s-au dovedit, în unele studii, a fi importante în cistita interstițială. Dovezile actuale din studiile clinice și de laborator confirmă că acestea joacă un rol central în IC/PBS.32 Histamina provoacă durere, umflături și cicatrici și împiedică vindecarea mucoasei vezicii urinare.

Pentosan polisulfat de sodiu (Elmiron), este un compus heparinoid pentru tratament oral, aprobat de FDA, despre care se crede că reface mucoasa defectă a vezicii urinare. Conform unui studiu clinic randomizat controlat cu placebo, atunci când este administrat pe cale orală, doar 1% până la 3% din medicamentul activ ajunge în vezică urinară. Pe baza nivelului de îmbunătățire și a efectelor secundare, tratamentul poate fi continuat timp de 3 luni și apoi prelungit după cum este necesar.33

Terapiile de linia a doua includ agenți imunosupresori precum prednisonul, care a fost utilizat pentru a trata IC/PBS severă într-un studiu clinic mic.34 Treizeci de pacienți cu subtipul ulcerului Hunner de IC/PBS au prezentat o îmbunătățire considerabilă după injectarea submucoasă endoscopică a triamcinolonului. Simptomele reapar în general după întreruperea tratamentului.

Terapia intravezicală poate fi utilizată pentru gestionarea erupțiilor. Dimetilsulfoxidul (DMSO) este singurul tratament intravezical IC/ PBS aprobat de FDA.37 Instilarea intravezicală de anestezic poate aduce o ușurare imediată. Un studiu al pacienților cu IC/PBS cărora li s-a administrat instilarea intravezicală de heparină și lidocaină alcalinizată a arătat că acest tratament a oferit ameliorarea imediată și susținută a durerii și a urgenței.38

Diverse cocktail-uri intravezicale folosesc combinații de heparină, lidocaină, bicarbonat de sodiu, gentamicină și glucocorticoizi pentru tratamentul pacienților cu IC/PBS.39

Relaxantele musculare, utilizate pentru a trata spasticitatea musculară crescută a podelei pelvine asociate cu CPP, par să aibă un efect benefic. Ciclobenzaprina este un agent strâns legat de antidepresivele triciclice. Se utilizează în doze inițiale de 10 mg pe zi, care pot fi prescrise de până la trei ori pe zi. Tizanidina este un agonist alfa2 cu acțiune centrală

dovedit a fi superior placebo în tratarea spasticității în mai multe afecțiuni. În plus, clonazepamul a fost util în tratarea durerii neuropatice.40

Tratamente alternative

Biofeedback-ul este un alt aspect al terapiei fizice care poate oferi rezultate benefice pentru durerile pelvine. Prin biofeedback, pacientul poate învăța să controleze musculatura podelei pelvine prin vizualizarea activității mușchiului pe un computer și folosind feedback-ul vizual pentru a obține un control conștient asupra contracțiilor musculare, întrerupând astfel ciclul spasmului. Ger și colab. au studiat 60 de pacienți cu durere rectală intratabilă, dintre care 70% au fost diagnosticați cu spasm de ridicare. Biofeedback-ul a fost efectuat la 14 din cei 60 de pacienți pentru ședințe de 30 până la 60 de minute pe săptămână timp de 6 săptămâni. La 6 dintre cei 14 pacienți (43%), ameliorarea durerii a fost evaluată ca bună sau excelentă la 15 luni de urmărire.41 Un studiu prospectiv care a utilizat biofeedback și un balon manometric rectal a inclus 16 pacienți cu sindrom de ridicare a anului. Scorul median al durerii înainte de terapia cu biofeedback a fost 8 (pe o scară analogică liniară 0-10) și sa îmbunătățit semnificativ la un scor mediu de 2 după terapie. Toți pacienții au raportat musculatură nesensibilă după tratament.42

Ierburi și suplimente

Katherine Whitmore, medic urolog de la Universitatea Drexel, a descoperit că ierburile chinezești Cornus, rubarba de grădină, Psoralea și Rehmannia au scăzut durerea după 4 săptămâni la 61% dintre subiecții studiați (n = 25). În 3 luni, încă 22% dintre subiecți au avut un răspuns semnificativ.43 Cele mai consistente dovezi ale cercetării au fost găsite pentru Centella asiatica (gotu kola) și coada-calului (Equisetum arvense).43 Centella pare să abordeze alte caracteristici patologice ale cistitei interstițiale cronice. Mai exact, s-a demonstrat că extractele de Centella îmbunătățesc integritatea țesutului conjunctiv care compun interstițiul, precum și vindecă ulcerațiile vezicii urinare.45 Coada-calului (Equisetum arvense) are proprietăți astringente.46

Aloe vera, cunoscută și sub denumirea de „planta de ardere", a fost folosită pe scară largă pentru a vindeca și a calma durerea arsurilor. Într-un mic studiu încrucișat, deschis, dublu-orb, folosind un concentrat de aloe vera liofilizat din frunze întregi, trei capsule de 600 mg au fost administrate de două ori pe zi timp de 3 luni, urmate sau precedate de placebo. Din 12 pacienți cu cistita interstițială, 8 au finalizat studiul și 7 au avut o ameliorare semnificativă a simptomelor.47

L-Arginina

L-arginina este un aminoacid esențial care crește producția de oxid nitric (NO), care este dependent de enzima oxid nitric sintetaza (NOS). NO și NOS au proprietăți antibacteriene, relaxante ale mușchilor netezi, eliberare de hormoni și imunomodulatoare (prin creșterea numărului de celule T). Într-un studiu randomizat dublu-orb al L-argininei pe cale orală în tratamentul cistitei interstițiale, sa constatat că producția de NOS a fost scăzută la pacienții cu cistita interstițială și a crescut la pacienții cu ITU în comparație cu martorii. L-arginina

(1,5 g/zi) a fost administrată la 10 pacienți cu cistita interstițială timp de 6 luni. Apoi s-a măsurat NOS urinar și sa constatat că a crescut, iar simptomele clinice de frecvență și nicturie s-au îmbunătățit la 8 din cei 10 pacienți.48 Aceiași autori au efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, folosind 1,5 g de L-arginină pe zi timp de 3 luni. La sfârșitul acestei perioade, 6 (29%) dintre cei 21 de pacienți din grupul L-arginină și 2 (8%) din cei 25 de pacienți din grupul placebo s-au îmbunătățit clinic. Când a fost efectuată o analiză intenționată de tratare, nu s-a găsit nicio diferență semnificativă între grupurile L-arginină și placebo, deși scalele Likert au arătat o diferență semnificativă în intensitatea durerii și scorurile globale favorizând cei care iau L-arginină.49 Un alt studiu controlat randomizat cu L-arginina nu a găsit nicio îmbunătățire a scorurilor simptomelor cistitei interstițiale în comparație cu L-arginina și eficacitatea controlului50. NOS în tratamentul cistitei interstițiale rămâne controversată.

Quercetină

Quercetina este un flavonoid natural care inhibă eliberarea de histamină din mastocite și are proprietăți antiinflamatorii și antioxidante. Este bogat în ceapă, semințe, citrice, ulei de măsline, ceai și vin roșu. Un compus care conține quercetină a fost studiat la 22 de pacienți cu cistita interstițială cărora li sa administrat 500 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni. Doi pacienți au renunțat la studiu. Dintre cei 20 de pacienți rămași, 57% au avut o scădere semnificativă a indicilor de simptome și probleme O'Leary Sant și o evaluare globală scăzută a durerii (scala Likert; intervalul 0-10).49 Este necesar un studiu randomizat controlat cu placebo pentru a determina eficacitatea quercetinei.

Suc de afine (Vaccinium macrocarpon)

Merișoarele și sucul de afine sunt folosite pentru tratamentul și prevenirea ITU de câteva sute de ani. Mai multe studii clinice de beneficiu la pacienții cu ITU au arătat rezultate mixte. Într-un studiu, 0,5 L/zi de suc de afine a produs efecte benefice la 73% dintre subiecții (44 de femei și 16 de bărbați) cu ITU activă.52 În plus, retragerea sucului de afine la persoanele care au beneficiat a dus la infecții recurente ale vezicii urinare în 61%.

Experimentele in vitro au demonstrat că merișorul reduce aderența Escherichia coli la celulele uroepiteliale. E. coli reprezintă până la 80% din ITU dobândite în comunitate. Efectul merișorului asupra aderenței E. coli este dependent de doză; expunerea la merișor poate, de asemenea, să înlocuiască E. coli preatașat.53 Pentru ca bacteriile să infecteze, acestea trebuie mai întâi să adere la mucoasă. Interferând cu aderența, sucul de merișor reduce foarte mult probabilitatea de infecție și ajută organismul să o combată. Aceasta este cea mai probabilă explicație a efectelor pozitive ale sucului de afine în infecțiile vezicii urinare.

Un studiu mare, dublu-orb, controlat cu placebo, a evaluat eficacitatea a 300 ml de suc de afine la 153 de femei (vârsta medie 78,5) cu bacteriurie confirmată.54 Chiar și această cantitate mică a scăzut dramatic nivelul bacteriilor din urina femeilor și frecvența recurenței infecției. Interesant este că cercetătorii au folosit suc îndulcit cu zaharină.

Deoarece zaharina este un cancerigen suspectat, vă recomandăm insistent să evitați acest îndulcitor artificial.

Într-un studiu pe șapte sucuri (merișor, afine, grapefruit, guava, mango, portocală și ananas), numai merișor și afine au demonstrat efecte inhibitoare.55 Sucul de afine (Vaccinium augustifolium) este un văr puternic al sucului de merișor și o alternativă potrivită la sucul de afine în infecțiile vezicii urinare.

Trebuie subliniat că majoritatea sucurilor de afine de pe piață conțin o treime din suc de afine amestecat cu apă și zahăr. Pentru că zahărul are un efect atât de dăunător asupra sistemului imunitar

sistem,56'58 nu poate fi recomandată utilizarea sucului de afine îndulcit. Se preferă sucul proaspăt de afine (neîndulcit) sau de afine pentru a evita efectele nocive ale consumului de zahăr.

Extractele de afine sunt, de asemenea, disponibile comercial sub formă de pastile. Pentru a compara eficacitatea și costul tabletelor cu suc proaspăt pentru prevenirea ITU, au fost studiate 150 de femei active sexual, cu vârsta cuprinsă între 21 și 72 de ani, într-un studiu controlat randomizat timp de 1 an.59 Tabletele au fost luate de două ori pe zi, precum și suc la 250 ml de trei ori pe zi. Atât sucul de merișor, cât și tabletele de merișor au scăzut semnificativ numărul de pacienți care se confruntă cu cel puțin 1 infecție simptomatică pe an (20% și, respectiv, 18%), comparativ cu placebo (32%). Costul mediu anual al tabletelor de afine a fost de 624 USD, în timp ce sucul a costat 1400 USD. În plus, consumul total de antibiotice a fost mai mic în ambele grupuri de tratament comparativ cu placebo. Deși tabletele de merișor pot fi mai eficiente din punct de vedere al costurilor, este important să ne amintim că un aport suficient de lichide este încă important, așa că trebuie să ingerați multă apă dacă sunt folosite tablete.

De interes, într-un studiu amplu cu suc de merișor în comparație cu suc placebo, efectuat în rândul a 376 de pacienți britanici cu vârsta de 60 de ani și peste, incidența ITU simptomatică a fost, de asemenea, mai mică decât era anticipată în grupul placebo, dar nu a existat o diferență semnificativă între grupuri.60 Atât sucul activ, cât și cel placebo au conținut acid ascorbic.

Un alt studiu controlat randomizat pe 305 de persoane cu vezică neuropatică în urma leziunii măduvei spinării a constatat că ingestia de tablete de merișor nu a redus ratele de ITU în comparație cu regimul standard.61

Cel mai recent studiu până în prezent a analizat 319 femei de facultate care se prezintă cu ITU acută. În acest studiu randomizat dublu-orb, participanții au fost urmăriți până la o a doua ITU sau timp de 6 luni, oricare a apărut primul. Studiul a concluzionat că o doză de 8 oz de suc de afine cu conținut scăzut de calorii de două ori pe zi nu a oferit nicio protecție împotriva riscului de ITU recurentă în rândul femeilor de vârstă universitară. Loturile de suc testat au fost standardizate la 112 mg pe zi de conținut de proantocianidină. Sucul placebo a fost formulat de Ocean Spray pentru a imita aroma (zahăr și aciditate) și culoarea

băuturii de afine, dar fără niciun conținut de afine. Pe lângă alte substanțe de calitate alimentară și farmaceutică, ambele sucuri au conținut acid ascorbic în formulările lor.

În sfârșit, există o preocupare teoretică cu privire la utilizarea sucului de afine și formarea pietrelor la rinichi. Deoarece merișoarele sunt considerate un aliment care conține oxalat, se crede că acest lucru poate încuraja formarea pietrelor la rinichi bogate în oxalat. Cu toate acestea, excreția urinară de oxalat nu crește după consumul de suc de merișor și niciunul dintre studiile care utilizează merisoare nu a raportat o incidență crescută a pietrelor la rinichi.63

Acidifica sau alcaliniza?

Deși mulți practicieni consideră că acidificarea urinei este cea mai bună abordare în abordarea cistitei, se pot aduce mai multe argumente pentru alcalinizarea urinei. În primul rând, este adesea dificil să acidifiezi urina. Multe metode populare de încercare de a acidifica urina, cum ar fi suplimentarea cu acid ascorbic și consumul de suc de merișor, au un efect redus asupra pH-ului la dozele prescrise în mod obișnuit.

Cel mai bun argument pentru alcalinizarea urinei este că aceasta pare a fi mai eficientă, mai ales la femeile fără bacterii patogene în urină. Cea mai bună metodă de alcalinizare a urinei pare să fie utilizarea sărurilor de citrat (de exemplu, citrat de potasiu, sodiu).

citrat). Aceste săruri sunt rapid absorbite și metabolizate fără a afecta pH-ul gastric sau produce un efect laxativ. Ele sunt A excretate parțial sub formă de carbonat, crescând astfel pH-ul urinei. B

Citratul de potasiu, citratul de sodiu sau ambele au fost de multă vreme folosite în tratamentul ITU inferioare. Ele sunt adesea folosite ca „exercițiu de ținere” până când rezultatele unei uroculturi devin disponibile. Unele studii clinice susțin această practică. De exemplu, într-un studiu, femeilor care prezentau simptome de ITU au primit 4 g de citrat de sodiu la fiecare 8 ore timp de 48 de ore.64 Din cele 64 de femei evaluate, 80% au avut ameliorarea simptomelor, 12% au prezentat o deteriorare a simptomelor și 91,8% au evaluat tratamentul ca fiind acceptabil. Din cele 64 de femei, 19 s-au dovedit a avea culturi bacteriene pozitive. Au existat mai multe variații în răspunsul la tratament în grupul cu infecție bacteriană dovedită, cei cu simptome de durere uretrală (7 din 10) și disurie (13 din 18) ameliorându-se mai mult decât cei cu simptome de frecvență (9 din 17) și urgență (6 din 13). Aceste rezultate au fost similare cu cele ale unui studiu anterior care demonstrează ameliorarea simptomatică semnificativă și bacteriurie la 80% dintre cele 159 de femei studiate.65

Datorită acestor rezultate pozitive, s-a sugerat că urocultura ar putea fi limitată la acele femei care nu răspund la terapia de alcalinizare. Restricționarea uroculturii la cei care nu răspund ar reduce, de asemenea, costurile de îngrijire a sănătății.

Există un alt avantaj posibil al alcalinizării, mai degrabă decât acidificării urinei. Multe plante medicinale folosite pentru a trata ITU, cum ar fi Hydrastis canadensis și

Arctostaphylos uva ursi, conțin componente antibacteriene care funcționează cel mai eficient într-un mediu alcalin.

acupunctura

Acupunctura atrage interesul pacienților cu tot felul de afecțiuni urologice. Utilizarea acupuncturii oferă, de asemenea, urologilor posibilitatea de a colabora cu alți profesioniști din domeniul sănătății, cum ar fi acupuncturii.66

Pacienții cu IC/PBS pot beneficia potențial de la 10 până la 20 de ședințe de acupunctură.43 Alraek a reușit să arate într-un studiu cu 61 de femei că un diagnostic de medicina tradițională chineză poate fi util în cistita.67

Într-un studiu pe 14 pacienți, Rapkin și Kames au descoperit că 6 până la 8 săptămâni de acupunctură au redus durerea cistitei interstițiale.68

Unul a raportat că un studiu de caz implică o femeie de 31 de ani ale cărei simptome de cistită interstițială au fost reduse cu acupunctura la nivelul rinichilor și meridianelor vezicii urinare.69

Într-un studiu norvegian, 67 de femei adulte cu antecedente de ITU inferioară recurente au fost randomizate în trei grupuri: una care a primit tratament cu acupunctură, una care a primit acupunctură simulată și una nu a primit niciun tratament. Un 85% dintre pacienții din grupul cu acupunctură semnificativi din punct de vedere statistic au fost liberi de cistită în timpul perioadei de observație de 6 luni, comparativ cu 58% în grupul de simulare și doar 36% în grupul de control. Unii practicieni combină, de asemenea, acupunctura cu tradiția chineză pe bază de plante, care poate fi utilă și în tratamentul afecțiunilor cronice pe termen lung.

Suplimente nutritive

D-Manoză

D-Manoza este un zahăr simplu care acționează similar cu sucul de merișor, deoarece ajută la prevenirea aderenței piliilor de E. coli și a altor bacterii la peretele vezicii urinare. De fapt, D-manoza este

TABELUL 159-4 Sensibilitatea bacteriologică la nutrienți și medicamentele botanice

conținute în sucul de afine, dar în doze mai mici decât sunt disponibile prin suplimentarea specifică. Deși nu există studii clinice disponibile care să susțină utilizarea pulberii de D-manoză, o mână de articole de cercetare care explică funcția acesteia susțin cu tărie utilizarea acesteia.

Un studiu in vitro a evaluat efectul D-manozei asupra a 73 de tulpini de E. coli de celule epiteliale vaginale și bucale de la femei care au suferit ITU recurente. Dintre tulpinile din

izolate urinare, vaginale sau anale, 66 (90%) au demonstrat aderența la celulele epiteliale vaginale. Când este aplicată, D-manoza a inhibat complet aderența a 25 de tulpini (42%) la celulele epiteliale și a inhibat încă 11 tulpini (18%) cu cel puțin 50%. Rezultate similare au fost obținute cu celulele bucale. Efectul inhibitor al D-manozei a fost similar, indiferent de originea tulpinilor.71 Un alt studiu asupra șobolanilor Sprague Dawley cărora li sa administrat injecții intraveziculare cu D-manoză a constatat o îmbunătățire semnificativă a bacteriuriei într-o manieră dependentă de doză la animalele cărora li sa administrat D-manoză.72

Jonathan Wright recomandă o doză pentru adulți de 0,5 până la 1 linguriță de trei ori pe zi amestecată cu puțină apă. Are un gust dulce și a fost folosit cu succes în doze reduse corespunzător și pentru ITU pediatrică. Desigur, mai multe cercetări sunt necesare pentru a evalua pe deplin utilitatea și eficacitatea acestei terapii.

Medicamente botanice

Multe ierburi au fost folosite de-a lungul secolelor în tratamentul infecțiilor urinare (Tabelul 159-4). Următoarele sunt câteva a căror utilizare este susținută atât de medicina populară, cât și de dovezi științifice.

Arctostaphylos uva ursi

Majoritatea cercetărilor s-au concentrat asupra componentului antiseptic urinar Arctostaphylos uva ursis (ruș sau merișor de munte), arbutina, care cuprinde de obicei 6,3% până la 9,6% din frunze.73 Arbutina este hidrolizată în hidrochinonă și glucoză în organism. Hidrochinona este cea mai eficientă într-o urină alcalină. Cu toate acestea, extractele brute de plante sunt mai eficiente din punct de vedere medicinal decât arbutina izolată.74 A. uva ursi, raportat a fi deosebit de activ împotriva E. coli, are și proprietăți diuretice.75

Efectul profilactic al unui extract standardizat de A. uva ursi asupra cistitei recurente a fost evaluat într-un studiu dublu-orb pe 57 de femei.76 La sfârșitul unui an, 5 din 27 de femei din grupul placebo au avut o recidivă, în timp ce niciuna dintre cele 30 de femei care au primit extract de A. uva ursi nu a avut o recidivă. Nu au fost raportate efecte secundare în niciunul dintre grupuri. Aceste rezultate impresionante indică faptul că utilizarea regulată a A. uva ursi, precum merișorul, poate preveni infecțiile vezicii urinare.

A. uva ursi s-a dovedit, de asemenea, a fi de ajutor în creșterea susceptibilității bacteriilor rezistente la antibiotice la antibiotice precum beta-lactamele. Un grup japonez a studiat efectul corilaginului, un compus polifenolic din A. uva ursi, utilizat împotriva Staphylococcus aureus rezistent la meticilină. Corilagin a redus concentrația inhibitorie minimă a oxacilinei și a altor antibiotice betalactamice de 100 până la 2000 de ori. Efectul corilaginului și oxacilinei a fost sinergic și bactericid. Unele alte antibiotice studiate nu au fost îmbunătățite de corilagin. Autorii au mai menționat că catechinele, compusul P și galatul de epicatechină din ceaiul verde, precum și baicalinul din Scutellaria amoena, pot produce și ele efecte similare.77

Trebuie avut grijă pentru a evita dozele excesive de A. uva ursi – s-a demonstrat că doar 15 g (0,5 oz) din frunzele uscate produc toxicitate la indivizii susceptibili. Semnele toxice includ următoarele74:

Băuturi în urechi

Greaţă

vărsături

Senzație de sufocare

Dificultăți de respirație

Convulsii

Delir

Colaps

Allium sativum

S-a demonstrat că usturoiul are activitate antimicrobiană împotriva multor organisme care cauzează boli, inclusiv cele asociate cu infecții ale tractului urinar, cum ar fi următoarele79,80:

E. coli

Proteus spp.

Klebsiella pneumoniae

Staphylococcus spp.

Streptococcus spp.

Hydrastis canadensis

Goldenseal este printre cei mai eficienți dintre agenții antimicrobieni pe bază de plante. Istoria sa lungă de utilizare de către medicii naturisti și naturisti pentru tratamentul infecțiilor este bine documentată în literatura științifică. O importanță deosebită este aici eficacitatea sa împotriva E. coli, speciile Proteus, speciile Klebsiella, speciile Staphylococcus, Enterobacter aerogenes (doză mare necesară) și speciile Pseudomonas.81,82 Berberina, ca și hidrochinona din A. uva ursi, funcționează mai bine într-o urină alcalină (vezi capitolul complet).

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Deși majoritatea cazurilor de cistita sunt relativ benigne, este extrem de important ca pacientul să fie diagnosticat, tratat și monitorizat corespunzător. Monitorizarea adecvată

include ca pacientul să notifice medicul cu privire la orice modificare a stării sale. Dacă cultura inițială a fost pozitivă, este adecvată continuarea cu o altă cultură la 7 până la 14 zile după începerea tratamentului. Citrații pot fi utilizați pentru a ameliora simptomele. Din cauza posibilității unei infecții renale, pacienții ar trebui să-și informeze medicul dacă există febră, dureri de spate, greață sau vărsături. Pielonefrita necesită antibioticoterapie imediată și uneori spitalizare.

Deși ocazional infecție acută a vezicii urinare este ușor de tratat, tratarea femeilor cu cistita cronică poate fi o provocare semnificativă. Succesul pe termen lung necesită determinarea cauzei de bază: anomalii structurale, consum excesiv de zahăr, alergii alimentare, deficiențe nutriționale, vaginită cronică, focare locale de infecție (de exemplu, prostată, rinichi) și abuz sexual actual sau din copilărie. Toate cauzele potențiale trebuie evaluate și rezolvate.

Deși agenții cauzali ai cistitei nu s-au schimbat în timp, rezistența bacteriană la antibiotice devine rapid o problemă; chiar și cazurile unice de cistita acută simplă au devenit recalcitrante.83,84 Rezistența la antibioticele comune – inclusiv trimetoprim-sulfametoxazol, medicamente beta-lactamice și fluorochinolonă – apare într-un ritm alarmant. În acest mediu, este logic să se utilizeze terapii naturale care implică aportul de lichide pentru a proteja tractul urinar, sprijinul imunitar, plus medicamente nutritive și botanice ca terapie de primă linie în cazurile nonpielonefritice și ca terapie adjuvantă pentru a crește eficacitatea tratamentului cu antibiotice, dacă este necesar.

Măsuri generale

Pacienții trebuie sfătuiți să bea cantități mari de lichide (cel puțin 2 L/zi), inclusiv cel puțin 0,5 L de merișor neîndulcit sau 0,25 L de suc de afine.

Pacienții trebuie învățați să urineze după actul sexual. Femeile care dezvoltă infecții ale vezicii urinare după actul sexual trebuie să spele labiile și uretra cu un ceai puternic de H. canadensis (2 lingurițe/cană) atât înainte, cât și după. Dacă acest lucru este inadecvat, o soluție diluată de povidonă-iod se dovedește de obicei eficientă.

Dieta

Infecțiile urinare sunt în mare parte infecții ascendente cauzate de bacterii derivate din scaune. Deoarece modificările compoziției bacteriene a scaunelor depind de dietă, este rezonabil ca riscul de infecție să se modifice odată cu modificările dietei. Pacienții ar trebui să evite toate zaharurile simple, carbohidrații rafinați, sucul de fructe complet (sucul de fructe diluat este acceptabil) și alergenii alimentari. De asemenea, sunt recomandate produsele din iaurt cu probiotice vii. Pacienții ar trebui să limiteze caloriile și să mănânce cantități generoase de usturoi și ceapă.

Pacienții cu IC/PBS ar trebui să excludă din alimentație cafeaua, ceaiul, sifonul, băuturile alcoolice, fructele și sucuri citrice, îndulcitorii artificiali și ardeiul iute. Alte alimente, cum ar fi glutenul și produsele lactate, pot fi, de asemenea, suspecte. Deși nu există date științifice care să susțină sau să respingă această ipoteză, autorii consideră, pe baza experienței

clinice, că pacienții beneficiază de excluderea acestor alimente. O dietă de eliminare/provocare poate fi utilă pentru acest grup de pacienți.

Suplimente nutritive pentru cistita bacteriană

D-Manoză pudră: 0,75 linguriță de trei ori pe zi

Vitamina C: 500 mg la fiecare 2 ore

Bioflavonoide: 1000 mg/zi

Vitamina A: 25.000 UI/zi

Beta-caroten: 200.000 UI/zi

Zinc: 30 mg/zi A

Colina: 1000 mg/zi B

C Suplimente nutriționale pentru cistita interstițială nebacteriană/sindromul vezicii urinare dureroase

L-Arginina: 1500 mg în doze divizate

Quercetină: 500 mg de două ori pe zi

Medicamente botanice pentru cistita bacteriană

Dozele sunt de trei ori pe zi:

A. uva ursi

Frunze uscate sau sub formă de ceai: 1,5 până la 4 g (1 până la 2 lingurițe)

Frunze liofilizate: 500 până la 1000 mg

Tinctură (1:5): 4 până la 6 ml (1 până la 1,5 linguriță)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță)

Extract solid sub formă de pulbere (10% arbutină): 250 până la 500 mg

H. canadensis

Rădăcină uscată (sau sub formă de ceai): 1 până la 2 g

Rădăcină liofilizată: 500 până la 1000 mg

Tinctură (1:5): 4 până la 6 ml (1 până la 1,5 linguriță)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță)

Extract solid sub formă de pulbere (alcaloid 8%): 250 până la 500 mg

Ulei de lemn de santal: 1 până la 2 picături

Medicamente botanice pentru cistita interstițială nebacteriană/vezica urinară dureroasă

Centella asiatica

Planta uscata: din frunza uscata se poate face un ceai, de luat de trei ori pe zi

Pulbere de plantă (disponibilă în capsule): 1000 până la 4000 mg, de trei ori pe zi

Tinctură (1:2 g/v, 30% alcool): 30 până la 60 de picături (echivalent cu 1,5 până la 3 ml; există 5 ml într-o linguriță), de trei ori pe zi

Extract standardizat: 50 până la 250 mg de două până la trei ori pe zi. Extractele standardizate ar trebui să conțină 40% asiaticozidă, 29% până la 30% acid asiatic, 29% până la 30% acid madecasic și 1% până la 2% madecassozidă.

Equisetum arvense

Doză standardizată: 300 mg de trei ori pe zi, standardizată pentru a conține 10% până la 15% silice

Infuzie de plante (ceai): 2 până la 3 linguri de trei ori pe zi. Se toarnă apă fierbinte pe plantă, se înmuiează timp de 5 până la 10 minute și se ia conform instrucțiunilor.

Tinctură (1:5): 1 până la 4 ml de trei ori pe zi

Externe (comprese): 10 g plantă la 1 L apă pe zi

REFERINȚE

Sucursala WT. Practica de cabinet a medicinei. Philadelphia: Saunders; 1982:679-685, 488-504.

Nichel JC. Cistită interstițială: un sindrom de durere pelvină cronică. Med Clin North Am. 2004;88:467-481.

Bogart LM, Berry SH, Clemens JQ. Simptomele cistitei interstițiale, sindromul vezicii urinare dureroase și boli similare la femei: o revizuire sistematică. J Urol. 2007; 177:450-456.

Howard FM. Dureri pelvine cronice. Obstet Gynecol. 2003;101:594-611.

Hanno PM. Cistită interstițială și tulburări asociate. În: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, et al. eds. Urologia lui Campbell. a 8-a ed. Philadelphia: Saunders; 2002:631-670.

Driscoll A, Teichman JMH. Cum se prezintă pacienții cu cistita interstițială? J Urol. 2001;166:2118-2120.

Buletinul Comitetului ACOG pentru Practică — Ginecologie. Buletin de practică ACOG: Ghid de management clinic pentru obstetrician-ginecologi, Numărul 51, martie 2004. Durerea pelvină cronică. Obstet Gynecol. 2004;103:589-605.

Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP,

et al. Modele de diagnostic și trimitere la femeile care consultați pentru durere pelvină cronică în îngrijirea primară din Marea Britanie. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106:1156-1161.

Howard FM. Examenul fizic. În: Howard FM, Perry CP, Carter JE, El-Minawi AM, eds. Durerea pelvină: diagnostic și management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:26-42.

McCormack WM. Două sindroame sinusurilor urogenitale: cistita interstițială și vulvita focală. J Reprod Med. 1990;35:873-876.

Ottem DP, Teichman JMH. Care este valoarea cistoscopiei cu hidrodistensie pentru cistita interstitiala? Urologie. 2005;66: 494-499.

Erickson DR, Tomaszewski JE, Kunselman AR, et al. Criteriile cistoscopice ale Institutului Național de Diabet și Boli Digestive și Renale se asociază cu alte caracteristici clinice și obiective ale cistitei interstițiale? J Urol. 2005;173: 93-97.

Teichman JMH. Testarea sensibilității la potasiu în diagnosticul și tratamentul cistitei interstițiale. Infectează Urol. 2003;16: 87-94.

Moldwin R, Brettschneider N. Utilizarea anestezicelor intravezicale pentru a ajuta la diagnosticarea cistitei interstițiale. Alexandria, VA: Poster prezentat la Research Insights Into Interstitial Cystite: A Basic and Clinical Science Symposium; 30 octombrie-1 noiembrie 2003.

Nickel JC, Moldwin R, Lee S, et al. Lidocaina alcalinizată intravezicală (PSD597) oferă o ușurare susținută a simptomelor cistitei interstițiale și a sindromului vezicii urinare dureroase. 2009;103:910-918.

Bass III BF, Jarvis JA, Mitchell CK. Infecții ale tractului urinar. Asistență primară. 2003;30:41-61.

Rubin RH. Infecții ale tractului urinar. În: Dale DC, Federman D, eds. Medicină științifică americană. New York: Scientific American; 1997.

Hooton TM. Infecție recurentă a tractului urinar la femei. Int J Agenți antimicrobi. 2001;17:259-268.

Wilson AL. Endometrioza: o cauză comună a infertilității și a durerii pelvine. JAAPA. 2003;16:20-23.

Buletinul de practică ACOG. Managementul medical al endometriozei, Numărul 11, decembrie 1999. Ghid de management clinic pentru obstetrician-ginecologi. Int J Gynaecol Obstet. 2000;71:183-196.

Chung MK, Chung RP, Gordon D. Cistita interstițială și endometrioza la pacienții cu durere pelvină cronică: sindromul „gemeni răi". JSLS. 2005;9: 25-29.

Abrams P. Descrierea funcției de stocare a vezicii urinare: sindromul vezicii urinare hiperactive și hiperactivitatea detrusorului. Urologie. 2003;62(suppl 5B):28-37.

Evans III RJ. Simptome suprapuse. Pacient de sex feminin. 2006;31(suppl):5-10.

Reed BD. Vulvodinia. Pacient de sex feminin. 2005;30:48-54.

Reed BD, Crawford S, Couper M, et al. Durerea la vestibulul vulvar: un sondaj bazat pe web. J Dis. tract genital joasă. 2004;8: 48-57.

Shorter B, Lesser M, Moldwin RM, et al. Efectul alimentelor asupra simptomelor cistitei interstițiale. J Urol. 2007;178: 145-152.

Herati A, Shorter B, Tai J, et al. Diferențele de sensibilități alimentare între IC/PBS și CP/CPPS. J Urol. 2009;181(suppl 4):22. Rezumat 60.

Shorter B, Lesser M, Moldwin R, et al. Efectul alimentelor asupra simptomelor cistitei interstițiale. J din Urol. 2007;178(1):145-152.

Van Ophoven A, Hertle L. Rezultatele pe termen lung ale tratamentului cu amitriptilină pentru cistita interstițială. J Urol. 2005;174: 1837-1840.

Dell JR. Construirea unei practici de succes a cistitei interstițiale în ginecologie. Practicați construiți astăzi. 2003;49:4-11.

Theoharides TC, Sant GR. Terapia cu hidroxizină pentru cistita interstițială. Urologie. 1997;49(suppl 5A):108-110.

Byrne DS, Sedor John F, Soroush Mehrdad și colab. Interacțiunea glicoproteinei vezicii urinare GP51 cu bacteriile uropatogene. Urol. aprilie 2001;165(4): 1342-1346.

Kahn BS, Stanford EJ, Mishell Jr DR, et al. Managementul pacienților cu cistita interstițială sau durere pelvină cronică de origine vezică: un raport de consens. Curr Med Res Opin. 2005;21:509-516.

Soucy F, Gregoire M. Eficacitatea prednisonului pentru cistita interstițială ulcerativă refractară severă. J Urol. 2005;173: 841-843.

Cox M, Klutke JJ, Klutke CG. Evaluarea rezultatelor pacientului după injectarea submucoasă a triamcinolonului pentru tratamentul cistitei interstițiale de subtip ulcer Hunner. Can J Urol. 2009;16:4536-4540.

Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, et al. Ciclosporină A și pentosan polisulfat de sodiu pentru tratamentul cistitei interstițiale: un studiu comparativ randomizat. J Urol. 2005;174:2235-2238.

Parkin J, Shea C, Sant GR. Dimetil sulfoxid intravezical (DMSO) pentru cistita interstițială: o abordare practică. Urologie. 1997;49(suppl 5A):105-107.

Nickel JC, Moldwin R, Lee S, et al. Lidocaina alcalinizată intravezicală (PSD597) oferă o ușurare susținută a simptomelor cistitei interstițiale și a sindromului vezicii urinare dureroase. 2009;103:910-918.

Theoharides TC, Whitmore K, Stanford E, și colab. Cistită interstițială: dureri ale vezicii urinare și nu numai. Expert Opin Pharmacother. 2008;9:2979-2994.

Nickel JC, Baranowski AP, Pontari M,

et al. Managementul bărbaților diagnosticați cu prostatită cronică/sindrom de durere pelvină cronică care au eșuat în managementul tradițional. Rev Urol. 2007;9:63-72. Această revizuire importantă subliniază strategii inovatoare de tratament pentru pacienții cu CPPS.

Ger GC, Wexner SD, Jorge JM și colab. Evaluarea și tratamentul durerii rectale cronice intratabile: un efort frustrant. Dis Colon Rectum. 1993;36: 139-145.

Heah SM, Ho YH, Tan M și colab. Biofeedback-ul este un tratament eficient pentru sindromul levator ani. Dis Colon Rectum. 1997;40: 187-189.

Whitmore KE. Terapii complementare și alternative ca alternative de tratament pentru cistita interstițială. Rev Urol. 2002;4(supliment 1):S28-S35.

Kubsch Sylvia, Linton Suzanne M, Hankerson Christine și colab. Protocolul de intervenții holistice pentru controlul simptomelor cistitei interstițiale: un studiu de caz; Practica holistică de nursing. iulie/august 2008;22(4):183-190.

Fam A. Utilizarea extractului titrat de Centella asiatica (TECA) în leziunile vezicii urinare bilharziale. Int Surg. 1973;58:451-452.

Etrebi A, Ibrahim A, Zaki K. Tratamentul ulcerului vezical cu asiaticozid. J Egipt Med Asoc. 1975;58:324-327.

Descoperiri raportate de Desert Harvest. [Accesat noiembrie 2001]. Disponibil pe www.desertharvest.com. Date în dosar.

Smith SD, Wheeler MA, Foster Jr HE, et al. Îmbunătățirea scorurilor cistitei interstițiale în timpul tratamentului cu L-arginină orală.

J Urol. 1997;158(3 pt1):703-708.

Korting GE, Smith SD, Wheeler MA, et al. Un studiu randomizat dublu-orb al L-argininei orale pentru tratamentul cistitei interstițiale. J Urol. 1999;161:558-565.

Cartledge JJ, Davies AM, Eardley I. Un studiu încrucișat randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, privind eficacitatea L-argininei în tratamentul cistitei interstițiale. BJU Int. 2000;85:421-426.

Katske F, Shoskes DA, Sender M, et al. Tratamentul cistitei interstițiale cu un supliment de quercitină. Teh. Urol. 2001;7:44-46.

Papas PN, Brusch CA, Ceresia GC. Sucul de afine în tratamentul infecțiilor tractului urinar. Sud-Vest Med. 1966;47:17-20.

Guay DR. Afine și infecții ale tractului urinar. Droguri. 2009;69:775-807.

Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, et al. Reducerea bacteriuriei și piuriei după ingestia de suc de afine. JAMA. 1994;271:751-754.

Ofek I, Goldhar J, Zafrini D, et al. Activitatea anti-Escherichia a sucurilor de merisor si afine. N Engl J Med. 1991;324:1599.

Sanchez A, Reser J, Lau H, et al. Rolul zaharurilor în fagocitoza neutrofilă umană. Am J Clin Nutr. 1973;26:1180-1184.

Ringsdorf W, Cheraskin E, Ramsay R. Zaharoza, fagocitoza neutrofilelor și rezistența la boli. Dent Surv. 1976;52:46-48.

Bernstein J, Alpert S, Nauss K, et al. Depresia transformării limfocitelor după ingestia orală de glucoză. Am J Clin Nutr. 1977;30:613.

Stothers L. Un studiu randomizat pentru a evalua eficacitatea și rentabilitatea produselor naturiste cu merișor ca profilaxie împotriva infecției tractului urinar la femei. Can J Urol. 2002;9:1558-1562.

McMurdo ME, Bissett LY, Price RJ și colab. Ingestia de suc de merisor reduce infectiile simptomatice ale tractului urinar la persoanele in varsta aflate in spital? Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Vârsta Îmbătrânirea. 2005;34:256-261.

Lee BB, Haran MJ, Hunt LM și colab. Studiu privind antisepsia neuropatică a vezicii urinare afectate de coloana vertebrală (SINBA). Măduva spinării. 2007;45:542-550.

Barbosa-Cesnik1 Cibele, Brown Morton B, Buxton Miatta, et al. Sucul de afine nu reușește să prevină infecțiile recurente ale tractului urinar: rezultate dintr-un studiu randomizat controlat cu placebo. Clin Infect Dis. 2011 ian;52(1):23-30.

Brinkley L, McGuire J, Gregory J, și colab. Biodisponibilitatea oxalatului în alimente. Urologie. 1981;17:534-538.

Munday PE, Savage S. Cymalon în managementul simptomelor tractului urinar. Genitourin Med. 1990;66:461.

Spooner JB. Alcalinizarea în tratamentul cistitei. J Int Med Res. 1984;12:30-34.

Ripolli E, Bunn T. Rolul acupuncturii în tratamentul stărilor urologice. Lumea J Urol. 2002;20(5):315-318.

Alraek T, Aune A, Baerheim A. Sindroame de medicină tradițională chineză la femeile cu cistita recurentă frecvent: frecvențe de sindroame și simptome. Complement Ther Med. 2000;8:260-265.

Rapkin AJ, Kames LD. Abordarea managementului durerii pentru durerea pelvină cronică. J Reprod Med. 1987;32:323-3271.

Lyons P. Tratamentul acupuncturii pentru cistita interstițială: raport de caz. Sunt AcadMed Acupunct. 2001. http://www. medicalacupuncture.org.ezproxy.med.nyu. edu. Publicat 2001. Accesat la 1 noiembrie 2007.

Aune A, Alraek T, LiHua H. Acupunctura în profilaxia infecției recurente ale tractului urinar inferior la femeile adulte. Scand J Prim Health Care. 1998;16:37-39.

Schaeffer AJ, Chmiel JS, Duncan JL și colab. Aderența sensibilă la manoză a Escherichia coli la celulele epiteliale de la femei cu infecții recurente ale tractului urinar. J Urol. 1984;131:906-910.

Michaels EK, Chmiel JS, Plotkin BJ și colab. Efectul D-manozei și D-glucozei asupra bacteriuriei Escherichia coli la șobolani. Urol Res. 1983;11:97-102.

Parejo I, Viladomat F, Bastida J, et al. O singură etapă de extracție în analiza cantitativă a arbutinei din frunzele de urs (Arctostaphylos uva-ursi) prin cromatografie lichidă de înaltă performanță. Phytochem Anal. 2001;12:336-339.

Indexul Merck. a 10-a ed. Rahway, NJ:

Merck; 1983:112-113, 699. A

Efectul dezinfectant urinar _

de extract din frunze uva ursi. Planta

Medica. 1970;18:1-25. C

Larsson B, Jonasson A, Fianu S. Efectul profilactic al UVA-E la femeile cu cistită recurentă: un raport preliminar. Curr Ther Res. 1993;53:441-443.

Manges AR, Johnson JR, Foxman B și colab. Distribuția pe scară largă a infecțiilor tractului urinar cauzate de un grup clonal de Escherichia coli multirezistent. N Engl J Med. 2001;345:1007-1013.

Adetumbi MA, Lau BH. Allium sativum (usturoi): un antibiotic natural. Ipoteze Med. 1983;12:227-237.

Sharma VD, Sethi MS, Kumar V, et al. Proprietatea antibacteriană a Allium sativum Linn. studii in vivo și in vitro. Indian J Exp Biol. 1977;15:466-468.

Elnima EI, Ahmed SA, Mekkawi A, et al. Activitatea antimicrobiană a extractelor de usturoi și ceapă. Pharmazie. 1983;38:747-748.

Amin AH, Subbaiah TV, Abbasi KM. Sulfat de berberină: activitate antimicrobiană, biotestare și mod de acțiune. Can J Microbiol. 1969;15:1067-1076.

Johnson CC, Johnson G, Poe CF. Toxicitatea alcaloizilor pentru anumite bacterii. II. Berberină, fizostigmină și sanguinarină. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1952;8:71-78.

Gupta K. Rezistența la antibiotice emergente în agenții patogeni ai tractului urinar. Infect Dis Clin North Am. 2003;17:243-259.

Manges AR, Johnson JR, Foxman B și colab. Distribuția pe scară largă a infecțiilor tractului urinar cauzate de un grup clonal de Escherichia coli multirezistent. N Engl J Med. 2001;345:1007-1013.

Dermatita herpetiformă

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO și Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Erupție papuloveziculară pruriginoasă, de obicei pe suprafețele extensoare

Cel mai frecvent la bărbații albi de vârstă mijlocie, dar poate fi observat la indivizii de orice vârstă

Depuneri de IgA în papilele dermice; confirmată prin imunofluorescență

Boala celiacă asimptomatică (enteropatie sensibilă la gluten) la 75% până la 90% dintre pacienți

p CONSIDERAȚII GENERALE

Dermatita herpetiformă (DH) este o manifestare cutanată a enteropatiei sensibile la gluten (boala celiacă). Pacienții cu DH demonstrează anticorpi IgA seric împotriva transglutaminazei epidermice și transglutaminazei tisulare.1 Autoantigenul presupus al DH este transglutaminaza epidermică. DH a fost denumită „boala celiacă a pielii”.2 La fel ca în boala celiacă (BC), o dietă fără gluten este cel mai adesea tot ceea ce este necesar pentru a rezolva leziunile. Studiile de absorbție (vezi capitolul 20) pot fi utilizate pentru a evalua gradul de enteropatie.

Majoritatea persoanelor cu CD au anticorpi asociați celiaci și perechi specifice de variante alelice în două gene HLA, HLA-DQA1 și HLA-DQB1.3 Doar 3% dintre indivizii cu una sau ambele dintre aceste alele dezvoltă CD, totuși 30% din populația generală are una dintre ele. Prin urmare, prezența lor nu este un diagnostic de CD, dar absența lor exclude un diagnostic de CD. Testele genetice sunt disponibile pentru evaluarea CD.

Vârsta medie la debutul DH este de 7,2 ani; are o predilecție pentru coate, genunchi și fese. Biopsia cutanată evidențiază depozite de IgA granulare sau fibrilare.4 Leziunile caracteristice ale pielii întâlnite la pacienții cu DH sunt vezicule grupate extrem de pruriginoase localizate cel mai frecvent pe suprafețele extensoare. Pruritul intens este simptomul predominant; totuși, DH este un cameleon clinic și se poate prezenta cu excoriații, leziuni eczematoase sau modele minime de eritem discret sau purpură digitală.5

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

gluten

Cel mai important factor în tratamentul pacienților cu DH este eliminarea tuturor surselor de gluten. Criteriile lui Frazer pentru diagnosticul enteropatiei sensibile la gluten (îmbunătățirea dietei fără gluten și recidiva după reintroducere) au fost utilizate în multe studii și au arătat în mod concludent că erupția cutanată și atrofia viloasă a DH sunt în mare măsură dependente de gluten.

Studii suplimentare ale conexiunii grâului au arătat că polipeptida gliadină a glutenului este cel mai probabil antigenul cheie. Imunofluorescența indirectă arată anticorpi la gliadină în serul a 45% dintre pacienții cu DH. Titrul și corelația cresc odată cu creșterea severității bolii; 81% dintre pacienții cu anomalii jejunale severe prezintă anticorpi la gliadină.13

În ciuda beneficiilor publicate ale unei diete fără gluten în tratamentul DH de mai bine de 30 de ani, acest tratament este încă adesea omis din manualele convenționale de dermatologie și medicale. Avantajul unei diete fără gluten față de medicamente

ca dapsona (medicamentul cel mai prescris pentru DH) este evident, deoarece acest medicament este adesea asociat cu efecte secundare severe. Pe de altă parte, cu dieta fără gluten:

Majoritatea pacienților (mai mult de 65%) au o rezoluție completă, iar restul se îmbunătățește substanțial.

Există o rezoluție completă a enteropatiei asociate cu DH.

Medicamentele dure pot fi eliminate sau reduse substanțial.

Majoritatea pacienților experimentează un sentiment îmbunătățit de bunăstare.

De asemenea, este de interes faptul că cei care au folosit o dietă fără gluten, mai degrabă decât medicamente, par a fi protejați și împotriva dezvoltării lipoamelor.14

Alergie alimentară

Deși controlul glutenului este esențial în tratamentul pacienților cu DH, unii (aproximativ 35%) nu sunt ajutați în mod adecvat. În special, doar jumătate dintre pacienți elimină total depozitele de IgA cutanate și dezvoltă țesut jejunal normal. Acest lucru se datorează probabil prezenței altor alergii alimentare care, deși probabil nu au început, s-au dezvoltat ca urmare a scurgerii crescute de macromolecule prin membranele gastrointestinale deteriorate. Laptele, în special, s-a dovedit a fi semnificativ problematic la unii pacienți.15,16 Utilizând un imunotest sensibil legat de enzime (ELISA), 75% dintre pacienții cu DH s-au dovedit a avea anticorpi serici reactivi împotriva gliadinei, laptelui de bovină sau ovoalbuminei.17 Aceste rezultate sugerează că alte sensibilități alimentare sunt implicate în DH. O dietă elementară urmată de reintroducerea atentă a alimentelor produce de obicei rezultate mai bune decât o dietă simplă fără gluten.18

Acid para-aminobenzoic

Acidul para-aminobenzoic (PABA) a fost utilizat cu succes în controlul DH, chiar și la acei pacienți care nu controlează conținutul de gluten din dieta lor.19 Cu toate acestea, deoarece utilizarea sa este recomandată doar pentru controlul simptomelor și probabil că nu are ca rezultat repararea atrofiei vilozității, nu este recomandat ca tratament de elecție, ci mai degrabă ca adjuvant în cazurile care nu răspund sau pentru a ajuta în cazuri deosebit de severe.

Tratamentul deficientelor nutritionale

Deficiențele de fier, zinc, calciu, vitamine liposolubile și acid folic trebuie căutate; de asemenea, posibilitatea de osteopenie și osteoporoză trebuie evaluată și tratată dacă este găsită.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

După ce toate sursele de gluten și gliadină au fost eliminate (vezi Anexa pentru conținutul de gluten al alimentelor), trebuie făcută o căutare atentă pentru alte alergii alimentare (pentru mai multe detalii, vezi Capitolul 15). Odată ce alergenii sunt sub control, trebuie utilizat un regim terapeutic similar cu cel pentru dermatita atopică (vezi Capitolul 149). Răbdarea este necesară deoarece un răspuns poate dura câteva săptămâni până la 6 luni pentru a fi văzut.

Dieta

Utilizați o dietă normală, sănătoasă, fără alimente procesate, cereale care conțin gluten și alimente susceptibile de a promova alergia.

Supliment

PABA: 5 g/zi până la remisiune (maximum 3 luni)

REFERINȚE

Rose C, Armbruster FP, Ruppert J, et al. Autoanticorpii împotriva transglutaminazei epidermice sunt un marker de diagnostic sensibil la pacienții cu dermatită herpetiformă care urmează o dietă normală sau fără gluten. J Am Acad Dermatol. 2009 iulie;61(1):39-43.

Fry L, Leonard JN, Swain F și colab. Urmărirea pe termen lung a dermatitei herpetiforme cu și fără retragere alimentară de gluten de grâu. Br J Derm. 1982;107:631-640.

Snyder CL, Young DO, Green PHR și colab. În: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, et al eds. Boala celiacă, boala celiacă, sprue celiacă, sprue nontropicală, enteropatie sensibilă la gluten. Raft pentru cărți. Biblioteca Națională de Medicină din SUA, Institutele Naționale de Sănătate. Gene Reviews.[Internet] 2008 Jul 03; NBK1727 PMID: 20301720

Ko CJ, Colegio OR, Moss JE, et al. Depunerea de IgA fibrilar în dermatită-herpetiformă: un model subraportat cu potențială semnificație clinică. J Cutan Pathol. 2010 Apr;37(4):475-477.

Pfeiffer C. Dermatita herpetiformă: un cameleon clinic. Hautarzt. 2006 noiembrie;57(11):1021-1028.

Leonard J, Haffenden G, Tucker W, et al. Provocarea glutenului în dermatita herpetiformă. N Engl J Med. 1983;308:816-819.

Savilahti E, Reunala T. Este dermatita herpetiformă o enteropatie sensibilă la gluten? Int J Dermatol. 1990;10:706-708.

Reunala T. Dermatita herpetiformă: boala celiacă a pielii. Ann Med. 1998;30:416-418.

Kumar V, Zane H, Kaul N. Markeri serologici ai enteropatiei sensibile la gluten în bolile buloase. Arch Derm.

1992;128:1474-1478.

Frodin T, Gotthard R, Hed J, et al. Dieta fără gluten pentru dermatita herpetiformă: efectul pe termen lung asupra manifestărilor cutanate, imunologice și jejunale. Acta Derm Venereol (Stockholm). 1981;61:405-411.

Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, et al.

25 de ani de experiență a unei diete fără gluten în tratamentul dermatitei herpetiforme. Br J Dermatol. 1994;131:541-545.

Fry L. Dermatita herpetiformă: probleme, progres și perspective. Eur J Dermatol. 2002;12:523-531.

Volta U, Cassani F, DeFranchis R, et al. Anticorpi la gliadină în boala celiacă adultă și dermatita herpetiformă. Digestie. 1984;30:263-270.

Lewis HM, Renaula TL, Garioch JJ și colab. Efectul protector al dietei fără gluten împotriva dezvoltării limfomului în dermatita herpetiformă. Br J Derm. 1996;135: 363-367.

Engquist A, Pock-Steen OC. Dermatita herpetiformă și dietă fără lapte. Lancet. 1971;2:438-439.

Pock-Steen OC, Niordson AM. Sensibilitatea la lapte în dermatita herpetiformă. Br J Derm. 1970;83:614-619.

Barnes RM, Lewis-Jones MS. Distribuția izotipului și nivelurile în serie ale anticorpilor reactivi cu antigenele proteice dietetice în dermatita herpetiformă. J Clin Lab Immunol. 1989;30:87-91.

Kadunce DP, McMurry MP, Avots-Avotins A, et al. Efectul unei diete elementare cu și fără gluten asupra activității bolii în dermatita herpetiformă. J Invest Dermatol. 1991;97:175-182.

Zarafonetis CJ, Johnwick EB, Kirkman LW, et al. Acid paraaminobenzoic în dermatita herpetiformă. Arch Dermatol Syph. 1951;63:115-132.

CAPITOLUL 161

Diabet zaharat

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Creșterea glicemiei este determinată de următoarele:

A jeun (peste noapte): concentrația de glucoză plasmatică venoasă mai mare sau egală cu

126 mg/dL în cel puțin două ocazii separate.

După ingerarea a 75 g de glucoză: concentrația de glucoză în plasmă venoasă mai mare sau egală cu 200 mg/dL la 2 ore după ingestie și cel puțin o altă probă în timpul testului de 2 ore.

Un nivel aleatoriu al glicemiei de 200 mg/dL sau mai mult plus prezența unor simptome sugestive.

Simptome clasice de poliurie, polidipsie și polifagie.

Oboseala, vederea încețoșată, vindecarea slabă a rănilor, boala parodontală și infecțiile frecvente sunt adesea simptome care se manifestă și în diabetul de tip 2.

p CONSIDERAȚII GENERALE

Diabetul este o tulburare cronică a metabolismului carbohidraților, grăsimilor și proteinelor, caracterizată prin creșterea a jeun a nivelului de glucoză din sânge și un risc mult crescut de boli cardiovasculare, boli renale și neuropatie. Diabetul este împărțit în două mari categorii: tipurile 1 și 2. Diabetul zaharat de tip 1 (T1DM) apare cel mai adesea la copii și adolescenți. Din acest motiv, este adesea denumit diabet zaharat juvenil. Aproximativ 5% până la 10% dintre toți pacienții diabetici au DZ1. (Caseta 161-1 enumeră complicațiile majore ale diabetului.)

T1DM este o boală autoimună cauzată de distrugerea celulelor beta ale pancreasului, care produc insulină. Anticorpi pozitivi împotriva celulelor beta sau a insulinei apar la 75% dintre pacienții cu DZ1. De ce sistemul imunitar este activat pentru a ataca pancreasul nu este pe deplin clar, dar este posibilă infecția virală, sensibilitatea alimentară și deteriorarea chimică sau a radicalilor liberi, combinate cu gene care pot predispune la T1DM. Acești indivizi vor avea nevoie de insulină pe tot parcursul vieții pentru controlul nivelului de glucoză din sânge. Persoana cu T1DM trebuie să învețe cum să gestioneze nivelurile de glucoză din sânge zilnic, modificând tipurile și dozele de insulină, după cum este necesar, în funcție de mesele consumate, producția hepatică de glucoză și rezultatele testelor regulate ale glicemiei.

Diabetul zaharat de tip 2 (T2DM) a avut în trecut un debut după vârsta de 40 de ani la persoanele supraponderale, dar astăzi este observat chiar și la copii și adolescenți din cauza epidemiei de obezitate, care afectează toate grupele de vârstă din America. În general, se crede că până la 90% dintre toți cei cu diabet au T2DM. Inițial, nivelurile de insulină sunt de obicei crescute în T2DM, indicând o pierdere a sensibilității la insulină de către celulele corpului. Obezitatea este un factor major care contribuie la această pierdere a sensibilității la insulină. Aproximativ 90% dintre persoanele clasificate ca având T2DM sunt obezi. Atingerea unei greutăți corporale ideale la acești pacienți este adesea asociată cu restabilirea nivelurilor normale de glucoză din sânge. Chiar dacă T2DM a progresat până la punctul în care este prezentă deficiența de insulină, pierderea în greutate are ca rezultat aproape întotdeauna îmbunătățiri semnificative în controlul glicemiei și reduceri dramatice ale altor riscuri pentru sănătate, cum ar fi bolile cardiovasculare (Tabelul 161-1).

DZT2 este o boală caracterizată prin înrăutățirea progresivă a controlului glicemic, care începe cu modificări ușoare ale homeostaziei glicemiei postprandiale urmate de o creștere a glicemiei a jeun și adesea, în cele din urmă, o lipsă de producție de insulină și nevoia de terapie cu insulină.

Există și alte tipuri de diabet, cum ar fi diabetul autoimun latent al adultului, denumit uneori tip 1.5. Acesta este un tip de diabet autoimun cu debut mai lent

CASETA 161-1 Complicațiile majore ale diabetului

Boli cardiovasculare: Adulții cu diabet au rate de deces din cauza bolilor cardiovasculare de aproximativ două până la patru ori mai mari decât adulții fără diabet.

Hipertensiune arterială: Aproximativ 75% dintre adulții cu diabet au hipertensiune arterială.

Retinopatie: Diabetul este cauza principală a orbirii în rândul adulților.

Boli renale: Diabetul este principalul motiv pentru tratamentul de dializă, reprezentând 43% din cazurile noi.

Neuropatie: Aproximativ 60% până la 70% dintre persoanele cu diabet au forme ușoare până la severe de leziuni ale sistemului nervos. Formele severe de boli ale nervilor diabetici sunt o cauză majoră a amputațiilor membrelor inferioare.

Amputații: mai mult de 60% din amputațiile membrelor inferioare din Statele Unite apar în rândul persoanelor cu diabet.

Boala parodontala: Aproape o treime dintre persoanele cu diabet zaharat au boala parodontala severa (gingiilor).

Durere: Mulți oameni cu diabet zaharat sunt victime ale durerii cronice din cauza unor afecțiuni precum artrita, neuropatia, insuficiența circulatorie sau durerea musculară (fibromialgie).

Depresia: Acesta este un acompaniament comun al diabetului. Depresia clinică poate începe adesea să apară chiar cu ani înainte ca diabetul să fie pe deplin evident. Este dificil de tratat la cei cu diabet zaharat slab controlat.

Tulburări autoimune: bolile tiroidiene, artrita inflamatorie și alte boli ale sistemului imunitar se adaugă de obicei la suferința persoanelor cu diabet.

TABELUL 161-1 Diferențele între diabetul de tip 1 și tip 2

care apare mai târziu în viață, adesea după ce oamenii ating vârsta de 35 de ani. Diabetul poate apărea și ca urmare a pancreatitei cronice și a altor insulte la adresa pancreasului. Diabetul gestațional, un alt tip, afectează aproximativ 4% din toate femeile însărcinate, însumând aproximativ 135.000 de cazuri în Statele Unite în fiecare an. Acest lucru se întâmplă la femeile care nu erau diabetice înainte de a rămâne însărcinate, dar au dezvoltat diabet în timpul sarcinii. Diabetul gestațional apare mai frecvent la afro-americani, hispanici/latino-americani și indieni americani. De asemenea, este mai frecventă în rândul femeilor obeze și al femeilor cu antecedente familiale de diabet. După sarcină, 5% până la 10% dintre femeile cu diabet gestațional au T2DM. Femeile care au avut diabet gestațional au o șansă de 20% până la 50% de a dezvolta diabet în următorii 5 până la 10 ani. Cele mai puțin frecvente tipuri de diabet sunt tulburările genetice, cum ar fi diabetul neonatal și diabetul matur la tinerețe, care se datorează, în general, genelor defecte care cauzează afectarea funcției insulinei.

Prediabet și sindrom metabolic

Prediabetul (numit și „toleranță afectată la glucoză”) se caracterizează printr-o glicemie a jeun între 100 și 125 mg/dl și/sau o glucoză postprandială de 140 până la 199 mg/dl. Este primul pas în rezistența la insulină și se estimează că afectează 57 de milioane de americani. Mulți oameni cu prediabet vor continua să dezvolte T2DM în toată regula, în ciuda faptului că prediabetul este de obicei reversibil și, în cele mai multe cazuri, diabetul poate fi evitat complet prin modificări ale dietei și ale stilului de viață. Factorii implicați în contribuția la prediabet, rezistența la insulină și progresia către DZT2 includ o dietă bogată în carbohidrați rafinați, în special sirop de porumb bogat în fructoză; un aport crescut de grăsimi saturate; supraalimentare din cauza mărimii porțiilor de alimente; creșterea markerilor inflamatori; lipsa exercițiului fizic; poluarea industrială; creșterea în greutate abdominală; dezechilibre hormonale; somn inadecvat; și deficiențe nutriționale.

Cercetările indică din ce în ce mai mult că prediabetul este însoțit de riscuri grave pentru sănătate, în special un risc crescut de boli cardiovasculare. Persoanele cu prediabet îndeplinesc adesea criteriile pentru sindromul metabolic (MetS). Acesta este un grup de factori care, împreună, prezintă un risc semnificativ mai mare pentru boli cardiovasculare și dezvoltarea T2DM. Acestea includ:

Raport mai mare talie-șold

Două dintre următoarele:

Trigliceride mai mari de 150 mg/dL

HDL-C mai puțin de 40 mg/dL pentru bărbați, mai puțin de 50 mg/dL pentru femei

Tensiune arterială egală sau mai mare de 130/85 mm Hg

Glicemia plasmatică a jeun egală sau mai mare de 100 mg/dL

Prin această definiție și folosind datele din National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2002), prevalența MetS în Statele Unite este de 39% în rândul bărbaților și femeilor cu vârsta de 20 de ani și peste.1 În rândul adolescenților și folosind o definiție similară, aproximativ 5,8% îndeplinesc criteriile stabilite. și mental.3

P DIAGNOSTICUL DIABETULUI

Simptomele clasice ale T1DM sunt urinarea frecventă, pierderea în greutate, vindecarea afectată a rănilor, infecțiile și sete și apetit excesiv. Astfel de persoane pot suferi de cetoacidoză diabetică la diagnostic și sunt de obicei slabe ca prezentare. În T2DM, simptomele sunt în general mai blânde și pot trece neobservate. Din acest motiv și alții, mulți oameni cu DZD nici nu știu că au boala. Greutatea abdominală, oboseala, vederea încețoșată, vindecarea slabă a rănilor, boala parodontală și infecțiile frecvente sunt adesea simptome care manifestă T2DM.

Metoda standard de diagnosticare a diabetului zaharat implică măsurarea nivelului de glucoză din sânge. Măsurarea inițială este în general o glicemie a jeun luată după ce pacientul a evitat mâncarea timp de cel puțin 10 ore, dar nu mai mult de 16. Citirea normală este între 70 și 99 mg/dL. Dacă o persoană are o glicemie a jeun mai mare de 126 mg/dL (7 mmol/L) în două ocazii separate, diagnosticul este diabet. După cum sa menționat mai sus, o glicemie a jeun mai mare de 100, dar mai mică de 126 mg/dL este clasificată ca prediabet.

TABEL 161-2 Criterii de răspuns la testul de toleranță la glucoză

O determinare postprandială și aleatorie a glucozei sunt de asemenea utile în diagnosticarea diabetului zaharat. O măsurare postprandială se face de obicei la 1 până la 2 ore după masă, în timp ce o măsurare aleatorie este una care se face în orice moment al zilei, indiferent de ora ultimei mese. Orice citire mai mare de 200 mg/dL (11 mmol/L) este considerată indicativă pentru diabet (Tabelul 161-2)

Hemoglobina glicozilata

Un test de laborator valoros pentru evaluarea nivelurilor de glucoză din sânge pe termen lung este măsurarea HgbA1c glicozilat. Proteinele care au atașate molecule de glucoză (peptide glicozilate) sunt crescute de câteva ori la pacienții diabetici. În mod normal, aproximativ 4,6% până la 5,7% din hemoglobină este combinată cu glucoză. Un HgbA1c de la 5,7% la 6,4% indică prediabet. O HgbA1c de 6,5% sau mai mare, în special atunci când este făcută ca test de screening, poate diagnostica diabetul și este deosebit de utilă la pacienții cu niveluri de zahăr din sânge nediagnosticate.4 Cu toate acestea, este cel mai bine cuplată cu o măsurare a glicemiei a jeun și un nivel de glucoză postprandial la 2 ore pentru un diagnostic mai precis. Deoarece durata medie de viață a globulelor roșii (RBC) este de 120 de zile, testul HgbA1c reprezintă valori medii în timp pentru glicemia în ultimele 2 până la 4 luni. O HgbA1c la 5% indică faptul că mediana glucozei pentru ultimele 3 luni a fost de aproximativ 100 mg/dL; pentru fiecare cifră a cotei în procent, se urmează o adăugare aproximativă de 35 mg/dL. Astfel, un HgbA1c de 7% înseamnă că, în medie, în ultimele 3 luni, glicemia pacientului a fost de 170 mg/dL. Indicele HgbA1c este extrem de valoros pentru a oferi o metodă simplă, utilă de evaluare a eficacității tratamentului, precum și a conformității pacientului; trebuie verificat la fiecare 3 până la 6 luni.

FACTORI DE RISC PENTRU DIABETUL DE TIP 1

În T1DM celulele pancreasului producătoare de insulină sunt în cele din urmă distruse, în cele mai multe cazuri de propriul sistem imunitar al organismului, dar ceea ce declanșează această distrugere poate varia de la un caz la altul. Factorii genetici pot predispune o persoană la deteriorarea celulelor producătoare de insulină, fie prin mecanisme de apărare afectate, prin sensibilitatea sistemului imunitar, fie printr-un defect al capacității de regenerare a țesuturilor. Întregul set de factori genetici legați de T1DM au fost denumiți „gene de susceptibilitate”, deoarece modifică riscul de diabet, dar nu sunt nici necesari, nici suficiente pentru dezvoltarea bolii.5 În loc să acționeze ca cauză primară, predispoziția

genetică pur și simplu pregătește stadiul pentru ca factorul de mediu sau alimentar să inițieze procesul distructiv. T1DM dezvoltă de fapt boala.7

În studiile detaliate, rata de concordanță pentru dezvoltarea T1DM la gemeni identici a fost de numai 23% într-un studiu8 și 38% în altul.9 Dacă un geamăn dezvoltă T1DM după vârsta de 24 de ani, ratele de concordanță scade până la 6%, ceea ce înseamnă că celălalt geamăn are un risc foarte scăzut de a dezvolta boala. Aceste rezultate și altele indică faptul că, în majoritatea cazurilor, chiar și acolo unde există o predispoziție genetică reală, factorii de mediu și dietetici pot fi mai importanți în determinarea dezvoltării diabetului zaharat.10

Dovezi suplimentare care susțin necesitatea de a se concentra asupra declanșatorilor dietetici și de mediu sunt următoarele:

A existat o creștere de trei ori până la zece ori a numărului de persoane cu T1DM în întreaga lume în ultimii 40 de ani.

O astfel de creștere pur și simplu nu poate fi explicată printr-un număr crescut de persoane predispuse genetic la T1DM. Modificările codului genetic uman în cadrul populațiilor mari necesită mai mult de o generație.11

Rata DM1 poate crește dramatic atunci când copiii din zonele în care DM1 este relativ rar se mută în țările dezvoltate.12 De exemplu, rata DM1 a crescut de aproape patru ori într-o perioadă de 10 ani la copiii de origine asiatică care se mută în Marea Britanie, iar rata a crescut de peste șapte ori la polinezienii care migrează în Noua Zeelandă.

Factori de risc pentru mediu și alimentație

Acumularea datelor indică faptul că anomaliile sistemului imunitar intestinal pot juca un rol fundamental în dezvoltarea atacului imunitar asupra celulelor beta și în dezvoltarea ulterioară a T1DM.15 Sistemul imunitar intestinal joacă un rol vital în procesarea numeroaselor antigene alimentare și microbiene pentru a proteja organismul de infecții și alergii. Ceea ce pare să se întâmple în dezvoltarea unor cazuri de T1DM este dezvoltarea de anticorpi de către sistemul imunitar intestinal care atacă în cele din urmă celulele beta. Posibil un factor de bază care poate contribui la T1DM este digestia proasta a proteinelor.

Proteinele dietetice prost digerate pot reacționa încrucișat cu antigenele de pe sau în interiorul celulelor beta ale pancreasului. La om, două proteine care au avut cel mai mare grad de incriminare sunt cele găsite în lapte (care conține ser albumină bovină și insulină bovină) și grâu (care conține gluten). De exemplu, insulina alimentară bovină diferă de insulina umană prin doar trei aminoacizi. Dacă o persoană dezvoltă anticorpi la insulină bovină, există șanse mari ca acești anticorpi să-și atace și propria insulină. Pe lângă faptul că provoacă distrugerea mediată de anticorpi a celulelor beta, insulina bovină este capabilă să activeze celulele T la cei predispuși la diabet într-un mod care poate duce, de asemenea, la distrugerea celulelor beta prin atacul direct al celulelor T-killer.

Dovezi puternice implică factori dietetici precum laptele de vacă și glutenul ca declanșatori importanți ai procesului autoimun care duce la T1DM. În schimb, alăptarea a fost identificată ca un factor important în stabilirea unei funcții imunitare intestinale adecvate și reducerea riscului de T1DM. Este bine cunoscut faptul că alăptarea conferă o reducere a riscului de alergii alimentare precum și o mai bună protecție împotriva infecțiilor intestinale atât bacteriene, cât și virale. În studiile controlate cu cazuri, pacienții cu DZ1 au fost mai probabil să fi fost alăptați mai puțin de 3 luni și să fi fost expuși la lapte de vacă sau alimente solide înainte de vârsta de 4 luni. O revizuire critică și o analiză a tuturor citărilor relevante din literatura medicală indică faptul că expunerea timpurie la lapte de vacă poate crește riscul de aproximativ 1,5 ori.14,16 În plus, deși riscul de diabet asociat cu expunerea la laptele de vacă s-a crezut mai întâi că se referă doar la aportul în timpul copilăriei, studii suplimentare au arătat că ingestia la orice vârstă poate crește riscul de DMT1.

Există, de asemenea, dovezi considerabile că sensibilitatea la gluten – componenta proteică majoră a grâului, secară și orz – poate juca, de asemenea, un rol. Sensibilitatea la gluten produce boala celiacă, o altă tulburare autoimună. Boala celiacă, precum T1DM, este asociată cu anomalii ale funcției imune intestinale. Și ca și în cazul diabetului zaharat, alăptarea pare să aibă un efect preventiv, în timp ce introducerea timpurie a laptelui de vacă se crede a fi un factor cauzal major. Riscul de a dezvolta T1DM este mai mare la copiii cu boala celiaca. Nu este surprinzător că cel mai mare nivel de anticorpi la proteinele din laptele de vacă se găsește la persoanele cu boală celiacă.17

Enterovirusuri și diabet zaharat de tip 1

Studiile bazate pe populație, precum și un studiu prospectiv au întărit ipoteza că T1DM poate fi rezultatul infecției virale.18,19 O teorie de lucru în acest sens este că sistemul imunitar devine ușor confuz cu privire la proteinele pe care trebuie să le atace - cele pe bază de alimente, cum ar fi cele din lactate sau gluten sau proteine similare din pancreas sau insulei. Atunci când persoana are o infecție virală, stimularea crescută a sistemului imunitar este cheia care o face să devină mai activă, iar acele celule imunitare confuze încep să deterioreze pancreasul. Infecțiile gastrointestinale cauzate de enterovirusuri (de exemplu, poliovirusuri, coxsackievirusuri, echovirusuri) și rotavirus sunt frecvente, în special la copii. Toți acești virusuri se reproduc în intestin și stimulează sistemul imunitar intestinal, care poate activa apoi celulele imune specifice insulinei pentru a căuta și distruge celulele beta. Acești viruși și alții sunt, de asemenea, capabili să infecteze celulele beta pancreatice, determinând leucocitele să atace și să distrugă celulele beta în încercarea de a ucide virusul. Infecțiile virale gastrointestinale pot crește, de asemenea, permeabilitatea intestinală și pot spori răspunsul anticorpilor la insulina bovină alimentară ca rezultat al absorbției crescute a proteinei intacte. „Intestinul permeabil" sever – sau permeabilitatea crescută a intestinului subțire care apare în timpul și pentru o perioadă de timp după infecțiile cu rotavirus (una dintre cele mai frecvente cauze ale bolii diareice acute la copii) – expune celulele imune asociate intestinului la cantități mari de proteine intacte.

Deficitul de vitamina D

Uleiul de ficat de cod poate oferi o protecție semnificativă împotriva dezvoltării diabetului datorită conținutului său ridicat de vitamina D. Utilizarea uleiului de ficat de cod a devenit populară în anii 1890 pentru tratarea rahitismului, o boală de deficit de vitamina D, caracterizată prin incapacitatea de a calcifia matricea osoasă, ducând la înmuierea oaselor craniului, înclinarea picioarelor, curbura articulațiilor spinării și mărirea dimensiunilor. Începând cu anii 1930, vitamina D a fost adăugată în lapte la un nivel de 100 UI per 8 oz. Drept urmare, rahitismul este acum neobișnuit în majoritatea țărilor dezvoltate.

Dovezile emergente indică faptul că suplimentarea cu vitamina D din uleiul de ficat de cod și din alte surse în timpul copilăriei timpurii poate preveni nu numai rahitismul, ci și T1DM.20 De fapt, fortificarea cu vitamina D poate compensa o parte din efectul „diabetogen" al laptelui de vacă, dar nivelul dozei din lapte ar putea să nu fie suficient pentru a face acest lucru, deoarece nivelul care sa dovedit a fi protector a fost de aproximativ 20000000 UI. de vitamina D—lapte fortificat.

Cel mai amplu studiu care analizează vitamina D și T1DM a inclus toate femeile însărcinate din nordul Finlandei care urmau să nască în 1966 (mai mult de 12.000 de femei), iar copiii lor au fost apoi monitorizați până în decembrie 1997.21 Analiza finală

din 10.366 de înscriși au demonstrat că copiii care au luat în mod regulat vitamina D, în principal din uleiul de ficat de cod, au avut un risc redus cu 80% de a dezvolta DZ1, în timp ce cei care au avut o deficiență de vitamina D au avut de fapt un risc cu 300% mai mare de a dezvolta boala. Un studiu a constatat că utilizarea vitaminei D din uleiul de ficat de cod în timpul sarcinii a redus semnificativ frecvența T1DM la descendenți.22 În plus, studiile care analizează starea vitaminei D în sângele persoanelor nou diagnosticate cu DZ1 au găsit niveluri mult mai scăzute ale vitaminei la aceste paciente D decât la martorii sănătoși. Deoarece vitamina D poate fi pro -E

indusa in organism de actiunea razelor solare asupra pielii, lipsa p

Expunerea la soare în timpul copilăriei poate juca, de asemenea, un rol și poate explica parțial ratele mai mari de T1DM din țările din nord. În cercetările recente, s-a demonstrat că vitamina D previne dezvoltarea în organism a afecțiunilor autoimune, inclusiv a celor care atacă celulele beta, iar studiile observaționale au arătat un grad de protecție dependent de doză.23

Această cercetare indică faptul că asigurarea unei suplimente adecvate de vitamina D în timpul sarcinii și al copilăriei timpurii poate reduce riscul de T1DM. Vitamina D este importantă pentru dezvoltarea normală a sistemului imunitar. În plus, s-a demonstrat că vitamina D inhibă unele dintre reacțiile autoimune care vizează celulele beta.

Deficitul de acizi grași Omega-3

În plus față de cazul puternic care poate fi făcut pentru vitamina D ca factor de protecție, un caz la fel de puternic poate fi făcut pentru beneficiile acizilor grași omega-3 din uleiul de ficat de cod și alte uleiuri de pește. Studiile pe oameni au arătat că atunci când se

administrează acizi grași esențiali (AGE), debutul T1DM a fost redus semnificativ. De asemenea, nivelurile mai ridicate de acizi grași polinesaturați n-3 din RBC au fost, de asemenea, asociate cu un risc redus.24 În primul rând, uleiul de ficat de cod oferă, de asemenea, atât EPA, cât și DHA, care sunt EFA vitale la om. Alte studii susțin beneficiul suplimentării EFA la femeile însărcinate și la copii. Mecanismele responsabile pentru acest efect pot fi legate de îmbunătățirea funcției membranei celulare, ceea ce duce la un statut antioxidant îmbunătățit și la formarea redusă de compuși inflamatori numiți citokine.25

Nitrați

Au fost stabilite legături clare între nivelurile crescute de nitrați (din surse alimentare și din apă) și o rată crescută de T1DM. Nitrații sunt produși de scurgerile agricole din îngrășăminte și se găsesc în carnea curată sau afumată, cum ar fi șunca, hot-dogs, slănină și sacadat pentru a împiedica stricarea alimentelor. Nitrații reacționează în organism pentru a forma compuși cunoscuți sub numele de nitrozamine. (Notă: USDA cere tuturor producătorilor de carne procesată să adauge vitamina C la produsele lor pentru a preveni formarea nitrozaminelor.) Nitrații și nitrozaminele sunt cunoscute că provoacă diabet la animale. Se crede că sugarii și copiii mici sunt deosebit de vulnerabili la efectele nocive ale expunerii la nitrați.

Una dintre cele mai alarmante caracteristici ale T1DM este că devine mult mai răspândită, cu o rată actuală de creștere de 3% pe an la nivel mondial.10 Unele zone au fost afectate în mod deosebit de puternic, cum ar fi Finlanda, Marea Britanie, Canada și Statele Unite. Expunerea crescută la nitrați poate fi un factor cheie, deoarece nivelurile de nitrați din apele subterane și de suprafață ale regiunilor agricole au crescut în ultimii 40 de ani datorită utilizării îngrășămintelor cu azot. Contaminarea cu nitrați are loc în modele geografice legate de cantitatea de azot contribuită de îngrășăminte, gunoi de grajd și surse din aer, cum ar fi emisiile de automobile și industriale. Expunerea la nitrați poate explica de ce unele zone geografice au rate substanțial mai mari de T1DM.26,27.

Dovezile circumstanțiale din studiile pe populație sugerează, de asemenea, că un aport alimentar mai mare de nitrați din carnea afumată/tratată este asociat cu un risc semnificativ mai mare de DZ1. Aceste alimente stresează puternic mecanismele de apărare ale organismului și trebuie evitate. Obiceiul de a hrăni copiii cu hot-dog, mezeluri și șuncă ar fi unul bun pentru părinți. Magazinele naturiste oferă acum alternative fără nitrați la aceste alegeri alimentare toxice. De asemenea, investiția într-un purificator de apă de înaltă calitate este o bună asigurare împotriva ingerării apei de băut contaminate cu nitrați.

TRATAMENT PRECOCE ȘI POSIBILE INVERSARE

DE DIABET DE TIP 1

Intervenția timpurie în T1DM concepută pentru a afecta procesul autoimun sau oxidativ teoretic poate fi capabilă să prelungească faza de „lună de miere” sau chiar să inverseze complet procesul. Acest obiectiv pare să aibă doi candidați: niacinamidă și epicatechina. Există câteva date noi (vezi, de exemplu, http://www.jdrf.org/index.cfm?page_id=110893)

care arată că acum oamenii elimină glutenul și lactatele din dieta lor și susțin sănătatea intestinală, precum și echilibrul sistemului imunitar.

Niacinamidă

Niacinamida, numită și nicotinamidă, s-a dovedit că previne o parte din distrugerea mediată imun a celulelor beta pancreatice și poate ajuta de fapt la inversarea procesului.28,29 Observațiile conform cărora niacinamida poate preveni dezvoltarea T1DM la animalele experimentale au condus la mai multe studii clinice pilot care au confirmat inițial aceste observații și au sugerat că, dacă este administrată, niacinamida ar putea ajuta suficient la restabilirea diabetului zaharat. sau măcar încetini distrugerea lor. Într-unul dintre primele studii pilot asupra persoanelor nou diagnosticate cu DZ1, 7 pacienți au primit zilnic 3 g de niacinamidă și 9 au primit un placebo. După 6 luni, 5 pacienți din grupul cu niacinamidă și 2 din grupul placebo încă nu luau insulină și aveau glicemie și HgbA1c normale. La 12 luni, 3 pacienți din grupul cu niacinamidă, dar niciunul din grupul placebo, erau în remisie clinică.30

Rezultatele acestui studiu pilot și al altora sugerează că niacinamida poate împiedica progresia T1DM la unii pacienți dacă este administrată suficient de curând la debutul diabetului, ajutând la refacerea celulelor beta. Începând cu 2004, au existat 12 studii de tratament cu niacinamidă în T1DM cu debut recent sau T1DM cu o durată mai mică de 5 ani și masa celulară beta reziduală. Zece dintre acestea au fost studii dublu-orb controlate cu placebo, dintre care jumătate au arătat un efect pozitiv în comparație cu placebo în ceea ce privește remisiunea prelungită care nu necesită insulină, cerințe mai mici de insulină, control metabolic îmbunătățit și funcție crescută a celulelor beta, determinată de secreția unei substanțe cunoscute sub numele de peptidă C. Principalele diferențe dintre studiile pozitive și negative în DZ1 cu debut recent au fost vârsta mai înaintată și peptida C a jeun inițială mai mare în studiile pozitive.31'34

Deși unele dintre studii au arătat rezultate pozitive, este important de subliniat că două studii mari menite să evalueze eficacitatea niacinamidei în prevenirea dezvoltării T1DM la persoanele cu risc ridicat - cum ar fi frații copiilor care au dezvoltat T1DM sau la persoanele care prezintă deja creșteri ale anticorpilor direcționați împotriva celulelor beta - nu au arătat că niacinamida este eficientă. Primul dintre acestea, studiul german de intervenție pe nicotinamidă, nu a arătat un efect prea mare cu 1,2 g de niacinamidă pe zi, în timp ce rezultatele studiului mai amplu, European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial, nu au arătat beneficii cu doze de până la 3 g pe zi. Este posibil ca o astfel de formulare să furnizeze nivelurile maxime de niacinamidă necesare pentru a bloca mecanismele autoimune, cum ar fi producția de citokine.37

În cel mai bun scenariu, niacinamida va funcționa probabil doar pentru câteva persoane cu T1DM de debut recent. Cu toate acestea, faptul că unii pacienți au suferit o inversare completă a bolii face ca un proces de niacinamidă să merite efortul, mai ales că în prezent nu există o alternativă rezonabilă.

Recomandarea de dozare se bazează pe greutatea corporală: 25 până la 50 mg de niacinamidă pentru fiecare 2,2 lb de greutate corporală sau o doză maximă de 3 g/zi în doze divizate. Niacinamida este în general bine tolerată și fără efecte secundare. De fapt, nu au fost raportate efecte secundare în studiile clinice în DZ1. Nu provoacă înroșirea pielii caracterizată prin doze mari de niacină. Cu toate acestea, deoarece ar putea dăuna ficatului, un test de sânge pentru enzimele hepatice trebuie efectuat la fiecare 3 luni pentru a exclude afectarea ficatului.

Epicatechina

Al doilea compus natural care poate oferi beneficii este epicatechina. Linia de cercetare cu privire la rolul său potențial în T1DM de debut recent a început cu examinarea scoarței arborelui kino Malabar (Pterocarpus marsupium). Acest medicament botanic are o istorie lungă de utilizare în India ca tratament pentru diabet. Inițial, sa demonstrat că epicatechina extrasă din scoarță previne deteriorarea celulelor beta la șobolani. Cercetările ulterioare au indicat că atât epicatechina, cât și un extract alcoolic brut de P. marsupium au fost de fapt capabili să promoveze regenerarea celulelor beta pancreatice funcționale la animalele diabetice.38 Extractul de ceai verde (Camellia sinensis) pare a fi o alegere mai bună decât extractele de P. marsupium, deoarece conținutul de epicatechină dintr-un extract de marsupiu de înaltă calitate este de fapt mai mare decât extractul de marsupiu de înaltă calitate. În al doilea rând, extractul de ceai verde exercită o gamă mai largă de efecte benefice. Polifenolii de ceai verde prezintă, de asemenea, o activitate antivirală semnificativă împotriva rotavirusului și enterovirusului - doi viruși suspectați de a cauza T1DM.39 În sfârșit, extractul de ceai verde este considerabil mai ușor de găsit în comerț decât P marsupium. Dozele recomandate pentru copiii sub 6 ani sunt de 50 până la 150 mg; pentru cei 6 până la 12 ani, 100 până la 200 mg; iar pentru copiii mai mari de 12 ani și adulți, 150 până la 300 mg. Extractul de ceai verde trebuie să aibă un conținut de polifenoli de 80% și să fie decofeinizat.

p FACTORI DE RISC ÎN DIABETUL DE TIP 2

Factorul de risc major pentru T2DM este obezitatea sau, mai exact, excesul de grăsime corporală. Aproximativ 80% până la 90% dintre persoanele cu T2DM sunt obezi (un indice de masă corporală peste 30). Când adipocitele, în special cele din jurul abdomenului, devin pline de grăsime, ele secretă o serie de produse biologice (de exemplu, rezistină, leptina, factor de necroză tumorală, acizi grași liberi, cortizol) care atenuează efectul insulinei, afectează utilizarea glucozei în mușchii scheletici, promovează producția de glucoză de către ficat și afectează eliberarea insulinei de către celulele pancreatice. De asemenea, important este faptul că, pe măsură ce numărul și dimensiunea adipocitelor cresc, există o reducere a secreției de compuși care promovează acțiunea insulinei, inclusiv o nouă proteină produsă de celulele adipoase cunoscută sub numele de adiponectină. (Adiponectina este asociată nu numai cu o sensibilitate îmbunătățită la insulină, ci și cu activitate antiinflamatoare; în plus, scade trigliceridele și blochează dezvoltarea aterosclerozei sau întărirea arterelor.) Efectul net al tuturor acestor acțiuni negative ale

celulelor adipoase este că ele stresează puternic mecanismele de control al glicemiei în timp ce

CASETA 161-2 Factori de risc pentru diabetul zaharat de tip 2

Antecedente familiale de diabet zaharat (de exemplu, părinte sau frate cu diabet zaharat de tip 2)

Obezitatea

Raport crescut talie-șold

Vârsta: creșterea vârstei este asociată cu un risc crescut, începând cu vârsta de 45 de ani

Rasă/etnie (de exemplu, afro-american, hispano-americani, nativi americani/canadieni, nativi australiani sau neozeelandezi, asiatici americani, insulelor Pacificului)

Scăderea glicemiei identificate anterior sau afectarea toleranței la glucoză

Istoric de diabet gestațional (diabet în timpul sarcinii) sau naștere a unui copil cu greutatea mai mare de 9 lb

Hipertensiune arterială (tensiune arterială >140/90 mm Hg)

Nivelul trigliceridelor >250 mg/dL

Niveluri scăzute de adiponectină, niveluri crescute de insulină a jeun

Sindromul ovarului polichistic (de luat în considerare la orice femeie adultă care este supraponderală cu acnee și infertilitate)

conducând de asemenea la dezvoltarea complicației majore a diabetului: ateroscleroza. Din cauza tuturor acestor hormoni nou descoperiți secretați de adipocite, mulți experți consideră acum țesutul adipos un membru al sistemului endocrin (de exemplu, hipofizarul, suprarenalele și tiroida).40,41 Măsurătorile nivelurilor sanguine de adiponectină și alți hormoni secretați de celulele adipoase se pot dovedi a fi cei mai semnificativi predictori ai dezvoltării TDM similare242.

În stadiile incipiente ale stresului metabolic crescut produs de diferitele secreții ale adipocitelor și de lipsa adiponectinei, nivelurile de glucoză din sânge rămân normale în ciuda rezistenței la insulină, deoarece celulele beta pancreatice compensează prin creșterea producției de insulină. Pe măsură ce stresul metabolic crește și rezistența la insulină devine mai semnificativă, explicația convențională este că în cele din urmă pancreasul nu poate compensa și se dezvoltă creșteri ale nivelului de glucoză din sânge. Pe măsură ce boala progresează de la rezistența la insulină la diabetul în general, pancreasul începe să „arde" și să producă mai puțină insulină. Cu toate acestea, sub îngrijire naturistă, pancreasul se poate recupera foarte bine și poate continua să secrete insulină pentru tot restul vieții pacientului. Cu toate acestea, cu îngrijirea convențională și mai ales permițând pacientului să mănânce o

dietă bogată în carbohidrați, diabetul nu este bine controlat și rezultatul este în cele din urmă insuficiența pancreatică completă de a produce insulină, necesitând astfel utilizarea completă a insulinei bazale și în bolus. Nu se poate sublinia suficient că acest scenariu poate fi prevenit cu o bună îngrijire a diabetului și dacă HgbA1c al unui pacient rămâne la 5,7 sau mai puțin. (A se vedea caseta 161-2 pentru factorii de risc.)

Genetica diabetului de tip 2 și a obezității

În studiile pe gemeni identici, rata de concordanță a fost între 70% și 90% pentru T2DM. Această concordanță ridicată indică o relație genetică puternică. Datele din studiile de familie oferă, de asemenea, un sprijin suplimentar, deoarece copiii cu un părinte cu T2DM au un risc crescut de a dezvolta diabet la un moment dat în viață. Dacă ambii părinți au boala, riscul la urmași este de aproape 40%.44 Cu toate acestea, chiar și cu cea mai puternică predispoziție, diabetul poate fi evitat în majoritatea cazurilor.

Cazul indienilor Pima

Indienii Pima din Arizona au cea mai mare rată de T2DM și obezitate din întreaga lume. Cercetările au demonstrat o predispoziție genetică puternică, dar chiar și cu această tendință puternică este clar că rata mare de DZT2 la acest grup este legată de alimentație și stil de viață. Indienii Pima care trăiesc în mod tradițional în Mexic încă cultivă porumb, fasole și cartofi ca alimente de bază, plus o cantitate limitată de legume și fructe de sezon, cum ar fi dovleceii, roșii, usturoi, ardei verde, piersici și mere. Pimas din Mexic folosesc, de asemenea, plante sălbatice și medicinale în dieta lor. Ei muncesc din greu, nu au electricitate sau apă curentă în case și merg pe distanțe lungi pentru a aduce apă potabilă sau pentru a-și spăla hainele. Nu folosesc dispozitive moderne de uz casnic; în consecință, pregătirea alimentelor și treburile casnice necesită un efort suplimentar din partea femeilor. În schimb, indienii Pima din Arizona sunt în mare parte sedentari și urmează practicile alimentare ale americanilor tipici. f Rezultatele sunt uluitoare. Deși aproximativ 16% dintre amerindienii americani au T2DM, 50% din Arizona Pimas au T2DM și 95% dintre ei sunt supraponderali sau obezi. T2DM este o raritate printre Pimas mexicani și doar aproximativ 10% pot fi clasificați ca obezi. Diferența medie în greutatea corporală între bărbații și femeile Pima din Arizona și mexican a fost mai mare de 60 lb.45

O dovadă suplimentară că dieta și stilul de viață par a fi capabile să depășească chiar și cea mai puternică predispoziție genetică este demonstrată de unele dintre studiile de intervenție în rândul indienilor Pima. Când acești oameni au fost plasați pe o dietă mai tradițională, împreună cu exercițiile fizice, nivelul de glucoză din sânge s-a îmbunătățit dramatic și au pierdut în greutate. Accentul în acest moment, de către diferite organizații medicale, cum ar fi Institutul Național de Sănătate, în abordarea epidemiei de diabet și obezitate în rândul indienilor Pima este de a educa copiii cu privire la importanța exercițiilor și a alegerilor dietetice pentru a reduce riscul de diabet.

Alți factori genetici și rasiali

Alte grupuri rasiale și etnice în afară de indienii Pima care au o tendință mai mare de a dezvolta T2DM includ alți nativi americani, afro-americani, hispanici americani, asiatici americani, aborigeni australieni și insulele Pacificului. Este important ca toate aceste grupuri cu risc mai mare să învețe că atunci când urmează practicile tradiționale de dietă și stilul de viață ale culturilor lor originale, ratele lor de diabet vor fi extrem de scăzute. Se pare că aceste grupuri sunt pur și simplu foarte sensibile la „dieta occidentală" și stilul de viață.

Dieta, exercițiile fizice, stilul de viață și riscul de diabet

Rezultatele celui de-al treilea sondaj național de examinare a sănătății și nutriției (NHANES III) al guvernului SUA arată clar că diabetul este o boală a dietei și a stilului de viață. Dintre persoanele cu T2DM, 69% nu au făcut deloc exerciții fizice sau nu s-au angajat în exerciții fizice regulate; 62% au mâncat mai puțin de cinci porții de fructe și legume pe zi; 65% au consumat mai mult de 30% din caloriile zilnice din grăsimi și mai mult de 10% din totalul caloriilor din grăsimi saturate; iar 82% erau fie supraponderali, fie obezi.46

Perspectivele asupra rolului independent al stilului de viață modern față de dieta și obezitatea în dezvoltarea T2DM pot fi obținute din Vechiul Ordin Amish. Acești aproximativ 30.000 de indivizi, ai căror strămoși au sosit pe țărmurile SUA în secolul al XVIII-lea, mențin credințe religioase și culturale care împiedică utilizarea regulată a facilităților moderne, cum ar fi aparatele electrice, telefoanele și mașinile, și au un stil de viață activ din punct de vedere fizic. Prin comparație, cei 200 de milioane de americani tipici care trăiesc alături de ei au adoptat, în ultimii 250 de ani, de bunăvoie progresele tehnologiei moderne, făcând viața mai puțin solicitantă din punct de vedere fizic.

Deși dieta tipică Amish și rata de obezitate nu diferă de cele ale americanului tipic, rata diabetului zaharat în rândul Amish este considerabil mai mică - cu aproximativ 50% mai mică. Deși procentul de Amish cu toleranță redusă la glucoză (prediabet) este aproximativ același ca la alți albi din America, se pare că nu atât de mulți Amish dezvoltă diabet. Acest lucru sugerează că activitatea fizică are un efect protector împotriva T2DM independent de obezitate sau de procentul de grăsime corporală.47,48

Rezultatele altor studii coroborează această ipoteză. Numai schimbările stilului de viață sunt asociate cu un risc redus cu 58% de a dezvolta diabet în rândul celor cu risc crescut, deoarece prezintă dovezi ale toleranței afectate la glucoză (așa cum se bazează pe rezultatele Programului de Prevenire a Diabetului - un studiu de intervenție amplu pe mai mult de 1000 de subiecți). Cele două obiective majore ale programului au fost o scădere în greutate de minim 7%/menținerea greutății și un minim de 150 de minute/săptămână de activitate fizică similară ca intensitate cu mersul rapid.49

O dietă bogată în carbohidrați rafinați

Carbohidrații din dietă joacă un rol central în cauzele, prevenirea și tratamentul T2DM. În efortul de a califica sursele de carbohidrați ca acceptabile sau nu, au fost dezvoltați doi indici: indicele glicemic (GI) și încărcarea glicemică (GL). IG este o valoare numerică care

exprimă creșterea glicemiei după ce un anumit aliment este consumat. Valoarea standard de 100 se bazează pe creșterea observată odată cu ingestia de glucoză. IG variază de la aproximativ 20 pentru fructoză și orz întreg până la aproximativ 98 pentru un cartof copt. Răspunsul insulinei la alimentele care conțin carbohidrați este similar cu creșterea zahărului din sânge. IG este adesea folosit ca ghid în recomandările dietetice pentru persoanele cu diabet zaharat sau hipoglicemie. În plus, consumul de alimente cu un IG mai scăzut este asociat cu un risc redus de obezitate și diabet.50-52

Unul dintre neajunsurile IG este că ne spune doar despre calitatea carbohidraților, nu despre cantitate. Evident și cantitatea contează, dar măsurarea IG al unui aliment nu este legată de mărimea porției. Aici intervine GL. GL ia în considerare IG, dar oferă informații mult mai precise decât numai GI. GL se calculează prin înmulțirea cantității de carbohidrați dintr-o porție de alimente cu IG al alimentului respectiv (în comparație cu glucoza) și apoi împărțind-o la 100. Cu cât este mai mare GL, cu atât este mai mare stresul asupra insulinei. În Anexa 6, oferim IG și GL pentru multe alimente comune.

Studiile de cercetare abia încep să folosească GL ca un marker mai sensibil pentru rolul dietei în afecțiunile cronice precum diabetul și bolile de inimă. Rezultatele preliminare arată o legătură și mai puternică în prezicerea diabetului decât cea arătată pentru GI.50,52 Cercetătorii arată, de asemenea, că o dietă cu conținut ridicat de GL este, de asemenea, asociată cu un risc crescut de boli de inimă. De exemplu, când cercetătorii de la Nurse's Health Study au folosit măsuri de GL pentru a evalua impactul consumului de carbohidrați asupra femeilor, au descoperit că dietele cu GL ridicat (și, prin extensie, alimentele cu IG mare și un aport total mai mare de carbohidrați) se corelează cu un risc și mai semnificativ mai mare de boli de inimă decât GI, din cauza nivelurilor mai scăzute de protectie a trigliceridelor pentru diabet și a nivelului crescut de colesterol HDL5. a început, în medie, la un GL zilnic de 161. Prin urmare, vă recomandăm să utilizați informațiile din Anexa 5 pentru a ajuta la determinarea modului de prevenire a GL zilnică totală să depășească 150. Rețineți că GL se bazează pe dimensiunea porției declarată; cu cât porția este mai mare, cu atât GL este mai mare.

Importanța fibrelor alimentare în reducerea riscului de a dezvolta diabet

Studiile asupra populației, precum și datele clinice și experimentale arată că diabetul este una dintre bolile cel mai clar legate de un aport inadecvat de fibre alimentare. Diferite tipuri de fibre au acțiuni diferite. Tipul de fibre care exercită cele mai benefice efecte asupra controlului glicemiei este forma solubilă în apă. În această clasă sunt incluse hemicelulozele, mucilagiile, gingiile și pectinele. Aceste tipuri de fibre sunt capabile să încetinească digestia și absorbția carbohidraților, prevenind astfel creșterea rapidă a zahărului din sânge. Ele sunt, de asemenea, asociate cu creșterea sensibilității țesuturilor la insulină și îmbunătățirea absorbției de glucoză de către mușchi, ficat și alte țesuturi, prevenind astfel o creștere susținută a zahărului din sânge.54,55.

Surse deosebit de bune de fibre solubile în apă sunt leguminoasele, tărâțele de ovăz, nucile, semințele, cojile de semințe de psyllium, perele, merele și majoritatea legumelor. Cantități

mari de alimente vegetale trebuie consumate pentru a obține niveluri adecvate de fibre alimentare, deși fasolea, mazărea și leguminoasele sunt în general cele mai bune surse pentru un aport ridicat de fibre în cantități relativ ușor de ingerat. Chiar și simpla trecere de la produsele din făină albă la versiunile din cereale integrale este asociată cu un risc redus pentru T2DM56,57, recomandarea noastră este să consumăm cel puțin 35 g de fibre pe zi din diverse surse alimentare, în special legume. Suplimentele cu fibre pot fi, de asemenea, luate pentru a obține efecte mai mari în scăderea GI.

Tipurile greșite de grăsimi

Grăsimea alimentară joacă, de asemenea, un rol central în probabilitatea dezvoltării T2DM. Studii ample controlate au arătat că o reducere a aportului de grăsimi ca parte a unui stil de viață sănătos, combinată cu reducerea în greutate și exerciții fizice, reduce riscul de DZ2. Cu toate acestea, mai important decât cantitatea de grăsime din dietă este tipul de grăsime consumată.58 Tipurile de grăsimi alimentare legate de T2DM includ grăsimile saturate și acizii grași trans (uleiuri vegetale parțial hidrogenate) luați în cantități mari împreună cu o relativă insuficiență de acizi grași mononesaturați și omega-3.

Unul dintre motivele cheie pentru care grăsimile dietetice par a fi legate de riscul de T2DM este că ele determină compoziția membranei celulare. Adică, un model de „grăsimi proaste" duce la o fluiditate redusă a membranei, care, la rândul său, determină o legare redusă a insulinei de receptorii de pe membranele celulare, o acțiune redusă a insulinei sau ambele. Deosebit de dăunătoare pentru funcția membranei celulare sunt margarina, scurtarea uleiurilor vegetale și alte alimente care conțin acizi grași trans și uleiuri parțial hidrogenate. Acești acizi grași interferează cu capacitatea organismului de a utiliza acizi grași esențiali (AGE) importanți. Un studiu a estimat că prin înlocuirea uleiurilor vegetale polinesaturate cu margarina care conține ulei vegetal parțial hidrogenat, probabilitatea de a dezvolta T2DM ar putea fi redusă cu 40%.59

Spre deosebire de diminuarea sensibilității la insulină cauzată de margarină și grăsimi saturate, studiile clinice au arătat că grăsimile mononesaturate și uleiurile omega-3 îmbunătățesc acțiunea insulinei. acizii grași din pește protejează împotriva dezvoltării T2DM. Peștii omega-3 sănătoși includ somonul sălbatic, păstrăvul, sardinele, halibutul și heringul. Toate aceste dovezi indică faptul că compoziția și fluiditatea modificate ale membranei celulare joacă un rol critic în dezvoltarea T2DM.

Una dintre cele mai utile grupe de alimente pentru reducerea riscului de DZ2 este nucile. Studiile au arătat că consumul de nuci este invers asociat cu riscul de DZ2, independent de factorii de risc cunoscuți pentru DZ2, inclusiv vârsta, obezitatea, antecedentele familiale de diabet, activitatea fizică, fumatul și alți factori dietetici. Un aport mai mare de fibre și magneziu și alimente cu un IG scăzut a fost asociat cu un risc redus de DZ2 în mai multe studii pe populație. Ar trebui să se recomandă consumul de nuci și semințe proaspete crude sau ușor prăjite, mai degrabă decât nuci și semințe prăjite și sărate comercial.

Aport scăzut de nutrienți antioxidanti

Deteriorarea cumulativă a radicalilor liberi duce la îmbătrânirea celulară și este un factor major care contribuie la T2DM, precum și la multe alte boli degenerative cronice. Câteva studii mari pe populație au arătat că cu cât este mai mare consumul de fructe și legume, cu atât nivelul de glucoză din sânge este mai bine controlat și cu atât riscul de DZ2 este mai scăzut.62 Mulți factori ar putea explica această corelație inversă. Fructele și legumele sunt surse bune de fibre și oferă, de asemenea, mulți nutrienți și antioxidanți. Chiar și ceva atât de simplu precum consumul regulat de salate este asociat cu un risc redus de DZ2.63

Studiile care analizează nivelurile de antioxidanți individualizați au arătat, de asemenea, corelații inverse similare - cu cât nivelul de vitamina C, vitamina E sau caroteni este mai mare, de exemplu, cu atât este mai scăzut riscul de DZ2. vârsta au fost urmărite îndeaproape timp de 4 ani. Niciunul dintre ei nu avea diabet la începutul studiului. La sfârșitul acestui timp, 45 de bărbați au dezvoltat diabet. Cercetătorii au descoperit că o concentrație scăzută de vitamina E a fost asociată cu un risc crescut de 3,9 ori (390%) pentru T2DM la subiecții studiului.68

Radicali liberi și diabet

Una dintre caracteristicile distinctive ale T2DM este prezența unor niveluri mai ridicate de radicali liberi și prooxidanți69, în special o producție crescută de specii reactive de oxigen (ROS) și specii reactive de azot (RNS).70 Acești compuși sunt, de asemenea, activați de glicemia crescută și niveluri crescute de grăsimi saturate și, după cum sa menționat deja, sunt produși în celulele adipoase abdominale supraponderale sau obezi.

Acești compuși stresează foarte mult mecanismele antioxidante, deoarece oxidează și dăunează direct componentele celulare, cum ar fi ADN-ul, proteinele și acizii grași din membrana celulară. În plus față de capacitatea lor de a provoca daune direct asupra acestor structuri, ROS și RNS induc indirect daune țesuturilor prin activarea unui număr de compuși inflamatori, cum ar fi factorul nuclear-kappa B, ceea ce duce în cele din urmă atât la rezistența la insulină, cât și la afectarea secreției de insulină.

Poluanti organici persistenti

Poluanții organici persistenți (POP) includ compuși chimici precum dibenzo-p-dioxine policlorurate (PCDD), dibenzofurani policlorurați (PCDF), hexaclorbenzen (HCB), organofosfați, DDE și bisfenol A. Acești compuși au fost legați de dezvoltarea T2DM. În plus, cercetările indică faptul că încărcătura corporală de POP nu este doar un predictor semnificativ al T2DM, ci poate fi și un factor de risc mai semnificativ decât obezitatea.

Din păcate, măsurarea directă a nivelurilor de POP este dificilă și foarte costisitoare. Cu toate acestea, o măsură indirectă bună este gamaglutamil transferaza (GGTP). Un nivel ridicat de GGTP este un predictor puternic al riscului de diabet. Cei cu niveluri peste 40 UI/L au un risc de 20 de ori mai mare.73

Managementul stilului de viață versus medicamente pentru prevenirea diabetului de tip 2

Mai multe studii mari bine concepute au arătat că stilul de viață și modificările dietetice pot fi utilizate pentru a preveni eficient T2DM. Acest fapt nu a descurajat companiile de medicamente să sponsorizeze studii care încearcă să prevină diabetul cu medicamente. Cu toate acestea, gradul de prevenire cu medicamente palidează în comparație cu cel al dietei și al stilului de viață. De exemplu, într-unul dintre cele mai renumite studii, 3234 de subiecți cu toleranță redusă la glucoză (prediabet) au fost repartizați aleatoriu într-un grup care a primit un placebo, medicamentul pentru scăderea glicemiei metformină (850 mg de două ori pe zi) sau un program de modificare a stilului de viață cu scopul de a scădea cel puțin 7% în greutate pe săptămână și 150 de minute de activitate fizică. Urmărirea medie a fost de 2,8 ani. Incidența diabetului zaharat a fost de 11, 7,8 și 4,8 cazuri la 100 de persoane-an în grupurile placebo, metformină și, respectiv, stilul de viață. Intervenția în stilul de viață D a redus incidența diabetului zaharat cu 58% și a metforminei cu 31% E în comparație cu placebo. În mod clar, intervenția în stilul de viață a fost mult mai eficientă decât metformina - un medicament cu efecte secundare uneori grave.74

Toxicitate pentru mediu

Având în vedere faptul că poluanții de mediu pot crește riscul de a dezvolta T2DM, pot fi luate măsuri pentru a reduce expunerea pacienților la aceștia. Acest lucru se poate face, de exemplu, prin utilizarea alimentelor organice și a agenților naturali de curățare în casă și prin evitarea pesticidelor chimice. Aceștia sunt toți pași validi în prevenirea toxinelor din mediu care subminează reglarea insulinei.

P MONITORIZAREA CLINICA A DIABETULUI

Cunoașterea și conștientizarea sunt cei mai mari aliați ai persoanelor cu diabet. O persoană cu diabet care se angajează ferm să învețe despre starea sa și acceptă rolul principal într-un program de monitorizare atent supravegheat care se îndepărtează de standardul recomandat de Asociația Americană de Diabet (ADA) îmbunătățește considerabil probabilitatea ca el sau ea să ducă o viață lungă și sănătoasă. Pe de altă parte, indivizii care rămân fericiți ignoranți despre boala lor și refuză să se supună testelor regulate sau auto-monitorizării sunt mult mai probabil să se confrunte cu ani de suferință inutilă și, de cele mai multe ori, cu probleme de sănătate catastrofale.

Dacă nu este gestionat și supravegheat corespunzător, diabetul poate fi privit ca o stare de anarhie biochimică și hormonală care va duce la leziuni ale organelor și îmbătrânire accelerată. Multe dintre sistemele complexe de control care guvernează și protejează cu fidelitate organismul sunt deteriorate la individul diabetic. Pentru ca o astfel de persoană să-și recapete controlul, el sau ea trebuie să învețe cum să mențină o conștientizare intimă a zahărului din sânge, a factorilor de risc pentru ateroscleroză (întărirea arterelor), a tensiunii arteriale, a indicelui de masă corporală, a nivelului de fitness și a altor factori care determină riscul de a dezvolta complicații diabetice și de a experimenta o erodare a calității vieții sale.

Din fericire, pacienții diabetici care dezvoltă o conștientizare intensă a acestor factori de risc prin testarea regulată și un program de automonitorizare supravegheat corespunzător sunt, de asemenea, cei care au mult mai multe șanse să beneficieze de schimbările în stilul de viață: dietă, suplimente și, atunci când este necesar, medicamente.

Monitorizarea glicemiei urinare

Măsurarea glucozei în urină este acum complet trecută. Până la mijlocul anilor 1970, singura opțiune pe care o aveau pacienții cu diabet de a monitoriza glicemia era indirect prin testarea glicemiei în urină. În mod normal, rinichii sunt capabili să conserve toată glucoza din sânge pe care o filtrează în mod constant. Cu toate acestea, dacă glicemia devine prea mare, rinichii devin incapabili să conserve toată glucoza, care apoi începe să apară în urină. Deoarece rinichii unui pacient diabetic mediu pot conserva complet glucoza până când glicemia ajunge la aproximativ 200 până la 250 mg/dL (10 mmol/L), o citire negativă a glicemiei în urină indică faptul că glucoza din sânge din momentul micționării anterioare a fost mai mică de 200 până la 250 mg/dL (10 mmol/L). Prin urmare, măsurarea glucozei în urină este doar o măsurare brută a controlului glicemiei și este complet inutilă în detectarea hipo- sau hiperglicemiei severe.75 Astfel, monitorizarea glucozei urinare are o valoare mică în determinarea succesului controlului glicemiei și nu oferă feedback adecvat atunci când stilul de viață, dieta sau alte tratamente sunt ajustate. În zilele noastre, toți pacienții diabetici ar trebui să dețină un glucometru și să știe cum să-și testeze propriile niveluri de glucoză din sânge.

Testarea cetonelor urinare

În orice circumstanță în care organismul trebuie să-și obțină sursa primară de energie din grăsimi, cetonele sunt produse ca produs secundar. Dacă nivelul producției de cetone este suficient de mare, cetonele apar în urină. La pacientul cu DZ1 sau DZ2 care nu poate produce nicio insulină înnăscută, cetonele apar în urină atunci când există o deficiență severă sau activitate a insulinei. În general, aceasta este asociată doar cu DZ1, deoarece marea majoritate a pacienților cu DZ2 nu dezvoltă cetoacidoză. Acest lucru poate apărea dacă un pacient cu diabet zaharat insulino-dependent uită accidental sau intenționat să ia insulină. Poate apărea și atunci când un astfel de pacient se îmbolnăvește sau se rănește sau i se administrează doze mari de medicamente legate de cortizon. Toate aceste fenomene pot duce la o pierdere severă a eficacității insulinei, ducând la incapacitatea celulelor de a prelua și utiliza glucoza. În astfel de circumstanțe, glucoza din sânge crește la niveluri ridicate, cantități mari de grăsime sunt folosite de celulele care nu pot absorbi glucoza, iar sângele devine poluat cu niveluri toxice de cetone acide. Deshidratarea severă apare rapid, deoarece rinichii nu sunt capabili să conserve apa în prezența unor astfel de niveluri extraordinare de glucoză din sânge. Această stare periculoasă este denumită cetoacidoză diabetică și trebuie tratată ca o urgență medicală, necesitând de obicei insulină intravenoasă, cantități mari de lichide intravenoase și monitorizare atentă, de obicei într-o unitate de terapie intensivă. Ignorarea cetoacidozei poate duce rapid la moarte.

Datorită evenimentelor evidențiate mai sus, testarea urinei sau, și mai bine, a sângelui pentru cetone (folosind glucometrul Precision Xtra, care poate testa și pentru cetone) rămâne o parte importantă a monitorizării numai la pacienții cu DZ1 care nu au funcție pancreatică rămasă. Prezența urinei sau a cetonelor din sânge însoțite de valori ridicate ale zahărului din sânge poate fi interpretată pentru a determina cât de departe s-a dezvoltat cetoacidoza și ce tip de asistență medicală este necesară. Din acest motiv, toți pacienții cu DZ1 ar trebui să-și testeze frecvent cetonele în urina în timpul unei boli acute sau stres sever, în special atunci când nivelurile de glucoză din sânge sunt constant crescute (>300 mg/dL [16,7 mmol/L]), în mod regulat în timpul sarcinii sau când sunt prezente simptome care sugerează cetoacidoză, cum ar fi greața, vărsăturile sau durerile abdominale.

Automonitorizarea glucozei din sânge

De la introducerea sa, auto-monitorizarea glicemiei (SMBG) a revoluționat gestionarea diabetului.76 Publicarea studiului emblematic Diabetes Control and Complications Trial,77, care a examinat controlul intensiv al glicemiei la persoanele cu DZ1, și Studiul prospectiv al diabetului din Regatul Unit,78, care a examinat controlul intensiv al glicemiei la cei cu DDT, a dovedit că cel mai important factor științific determină riscul pentru cei cu DMT2. dintre complicațiile diabetice grave în ambele tipuri de diabet este controlul glicemiei. Pacienții care nu își mențin conștientizarea vigilentă asupra glicemiei și care nu depun toate eforturile pentru a-și menține glicemia sub control strict se pot aștepta

BOX 161-3 Interval optim pentru glicemia automonitorizată

A jeun sau înainte de masă: 80 până la 110 mg/dL (4,4-6,7 mmol/L)

2 ore după masă (postprandial): <140 mg/dL (7,8 mmol/L)

La culcare: 100 până la 140 mg/dL (5,6-7,8 mmol/L)

Rețineți că acestea sunt valori ale sângelui integral care sunt de obicei cu 10 mg/dL (0,6 mmol/L) mai mari decât valorile serice. Pentru a evita cifrele confuze, unele truse de monitorizare a glucozei la domiciliu, chiar și cele care folosesc probe de sânge integral, se calibrează acum la nivelurile serice. Verificați documentația monitorului de glucoză pentru a afla dacă este configurat pentru a determina nivelul de glucoză din sânge sau din ser.

Valori puțin mai mari pot fi acceptabile la vârstnici sau la copiii mici din cauza riscului mai mare de a dezvolta hipoglicemie periculoasă.

BOX 161-4 Program optim pentru glicemia automonitorizată

Testează la trezire și chiar înainte de fiecare masă. Glicemia ideală înainte de masă este <120 mg/dL (6,7 mmol/L).

Testați la 2 ore după fiecare masă. Glicemia ideală la 2 ore după masă este <140 mg/dL (7,7 mmol/L).

Testează la culcare. Glicemia ideală la culcare este <140 mg/dL (7,7 mmol/L).

o creștere semnificativă a riscului lor de probleme grave de sănătate, cum ar fi boli de ochi, rinichi și inimă, precum și o serie întreagă de alte probleme, inclusiv depresie, oboseală, impotență și infecții cronice. SMBG este important din mai multe motive:79

Modificări ale tratamentului pentru a obține un control adecvat al glicemiei

Detectarea și diagnosticarea hipoglicemiei

Adaptarea îngrijirii ca răspuns la circumstanțele vieții de zi cu zi (de exemplu, aportul de alimente, exercițiile fizice, stresul, boală)

Detectarea și tratamentul hiperglicemiei severe

Creșterea complianței cu terapia (ajută la combaterea apatiei și a negării)

Îmbunătățirea motivației datorită feedback-ului pozitiv și negativ imediat (casetele 161-3 și 161-4)

Diabetul de tip 1 și automonitorizarea glicemiei

Fără îndoială, toate persoanele cu T1DM trebuie să-și monitorizeze frecvent glicemia dacă doresc să obțină și să mențină o sănătate bună. În absența diabetului, pancreasul monitorizează continuu glicemia și își ajustează debitul de insulină în funcție de schimbările moment de la moment. Pentru a atinge niveluri de glucoză din sânge care sunt în mod constant cât mai aproape de normal, cei cu DZ1 trebuie să reproducă cât mai aproape posibil această situație naturală. Aceasta înseamnă că trebuie să-și monitorizeze glicemia în mod frecvent și trebuie să învețe să folosească aceste informații pentru a face ajustări continue ale injecțiilor cu insulină, dietei și exercițiilor fizice.

Terapia intensivă cu insulină permite unui pacient diabetic să atingă niveluri aproape normale de glucoză din sânge, împreună cu o flexibilitate îmbunătățită a stilului de viață. Cu injecțiile convenționale, rare cu insulină, pacientul diabetic trebuie să structureze mesele și alte aspecte ale stilului de viață în jurul injecțiilor sau să se confrunte cu anomalii grave ale glicemiei. Pe de altă parte, în cazul terapiei intensive cu insulină care se bazează pe insulină cu acțiune rapidă, de scurtă durată sau pe utilizarea unei pompe de insulină (un dispozitiv electronic care asigură o injecție continuă de insulină cu acțiune scurtă cu bolusuri suplimentare înainte de mese), momentul și mărimea dozelor pot fi ajustate pentru a se potrivi evenimentelor zilei80. măsurători de până la șase ori sau mai mult în fiecare zi, terapia intensivă cu insulină are ca rezultat o mai mare libertate în alimentație și stil de viață, o calitate mai bună a vieții și o bunăstare și aproape controlul glicemiei nondiabetice, care este vital pentru sănătatea pe termen lung.

Diabetul de tip 2 și automonitorizarea glicemiei

Automonitorizarea glicemiei are un loc important și în gestionarea DZ2. Fiecare astfel de pacient se află undeva pe un spectru care variază de la intoleranță ușoară la glucoză (însoțită de rezistență la insulină și niveluri mai mari decât normale de insulină) până la forme mai avansate (cu rezistență la insulină mai severă, potențial pentru niveluri ridicate de glucoză din sânge, cetoacidoză și insuficiență pancreatică parțială sau aproape completă însoțită de insuficiență de insulină). În funcție de severitatea diabetului zaharat al individului, SMBG joacă un rol diferit. Fiecare astfel de pacient ar trebui să dețină un monitor de glucoză din sânge și să fie familiarizat cu utilizarea acestuia. Chiar și cei a căror glicemie este bine controlată prin dietă, stil de viață și suplimente ar trebui să își măsoare glicemia în mod regulat.

Numeroși factori dietetici, suplimente, exerciții fizice, stres și boli pot avea un impact semnificativ asupra controlului glicemiei. Devenirea intim conștientă de modul în care toți acești factori influențează diabetul va ajuta la motivarea acestor pacienți să facă schimbări pozitive și să ofere feedback imediat cu privire la succesul oricăror modificări care au fost făcute.

Cei a căror boală este mai avansată și care au scăzută producția de insulină pancreatică pot beneficia, de asemenea, de eforturile de a stabili un control constant al glicemiei, aproape de normal, folosind terapie intensivă cu insulină, similară cu cea a pacienților cu DZ1.81 Un test de sânge cu peptida C poate oferi o estimare a cantității de insulină pe care un pacient o produce și este o modalitate de a ajuta la determinarea oportunității utilizării insulinei. Dacă pacienții cu DZ2 sunt plasați într-un program de terapie intensivă cu insulină, aceștia trebuie să efectueze SMBG la fel de frecvent ca și cei cu DZ1 care primesc terapie intensivă cu insulină (de obicei înainte și la 2 ore după fiecare masă).

Mulți pacienți cu T2DM avansat au o producție redusă de insulină (evidențiată de niveluri mai mici decât cele normale ale peptidei C). O modalitate obișnuită de a obține o glicemie optimă la acești indivizi este administrarea unei injecții cu noua insulină glargin cu acțiune prelungită (Lantus), care asigură o eliberare lină și continuă de insulină timp de 24 de ore, împreună cu dieta și alte medicamente. Pacienții din acest tip de program trebuie să își măsoare frecvent glicemia (de obicei înainte și la 2 ore după fiecare masă).

Determinarea peptidei C

Adesea este important să știm dacă pancreasul unui pacient diabetic produce insulină și, dacă da, cât de mult. Această evaluare poate influența foarte mult tratamentul, în special la un pacient care speră să evite sau să înceteze utilizarea insulinei injectate. Nivelul producției de insulină pancreatică poate determina, de asemenea, parțial tipul de medicamente sau produse naturale de sănătate care au șanse mai mari de a fi eficiente. Odată ce se știe cât de bine pancreasul produce insulină, accentul poate fi deplasat către înlocuirea deficiențelor în producția de insulină, stimularea producției de insulină, păstrarea funcției pancreatice, reducerea rezistenței la insulină sau o combinație a acestor eforturi terapeutice.

O modalitate de a determina nivelul producției de insulină este măsurarea peptidei C. Pancreasul produce o proteină mare numită

TABELUL 161-3 Interpretarea nivelurilor de C-peptidă

mai întâi proinsulina. O bucată din această proteină (peptidă C) este apoi tăiată de enzime și atât peptida C, cât și insulina rămasă sunt eliberate în sânge. Insulina injectată nu are peptidă C și nici corpul nu produce vreodată anticorpi împotriva ei, așa cum poate și împotriva insulinei. Pacienții cu T1DM și cei care și-au injectat insulină chiar și o dată prezintă un risc ridicat de a dezvolta anticorpi de insulină, care pot distruge molecula. Beneficiile măsurării peptidei C sunt utile atât pentru pacienții cu T1DM, cât și pentru cei cu T2DM, dar, în general, mai mult pentru cei cu T2DM. Peptida C poate descoperi cât de multă insulină produce pancreasul, ceea ce poate ajuta la determinarea cât de mult din pancreasul T1DM este încă activ. Poate chiar uneori să facă posibilă, cu îngrijire alternativă, stabilizarea stării pacientului. În T2DM, nivelurile ridicate ale peptidei C confirmă faptul că pacientul este foarte rezistent la insulină. Dacă peptida C este scăzută, aceasta indică faptul că pancreasul este atât de deteriorat încât va fi necesar un anumit tip de terapie cu insulină (Tabelul 161-3).

Monitorizarea medicului

Deși pacienții diabetici trebuie să preia controlul asupra bolii lor și să controleze dieta, stilul de viață și monitorizarea glicemiei, rareori au succes fără îndrumări profesionale. Numeroase studii au stabilit că monitorizarea de către medic prin măsurători de laborator a nivelului de glucoză din sânge poate avea un impact major asupra sănătății pe termen lung a unui pacient diabetic.

Unul dintre determinanții cheie ai controlului glicemiei este testul HgbAic (vezi mai devreme). Spre deosebire de măsurătorile directe ale glicemiei, care detectează nivelul în momentul testării, testul HgbAic reflectă nivelul mediu al glicemiei din ultimele 3 luni. Studiile au arătat că nivelul de HgbAic se corelează strâns cu nivelul de risc pentru complicații diabetice. Cu toate acestea, un HgbA1c poate să nu fie complet exact. Un pacient poate avea glicemie constantă, reglată, care returnează un HgbAic de 6%, sau el sau ea poate avea un număr foarte mare în combinație cu evenimente hipoglicemice, care poate, de asemenea, deoarece HgbAic este un indice mediu, mediu, să arate același HgbAic de 6%. au avut o medie într-un interval care este în esență nondiabetic (înseamnă că pacientul nu suferă nicio afectare din cauza nivelului său de glucoză). Datorită importanței mari a controlului adecvat al glicemiei, tuturor pacienților diabetici ar trebui să li se măsoare nivelul HgbAic la fiecare 3 până la 4 luni, în funcție de stabilitatea stării lor. Dacă nu se știe în mod clar că numărul HgbAic este rezultatul unui control bun sau al fluctuațiilor înalte și scăzute, atunci un al doilea test de laborator, numit Glycomark, este unul bun de luat în considerare.8ia Testul GlycoMark măsoară nivelurile sanguine de i,5-anhidroglucitol. i,5-AG se găsește în aproape toate alimentele și este ingerat într-o dietă obișnuită. Odată ingerat, i,5-AG este aproape i00% nemetabolizat și rămâne într-o cantitate relativ constantă în

sânge și țesuturi. Când glicemia depășește 180 mg/dL pentru orice perioadă de timp, rinichiul încearcă să reabsorbă cât mai multă glucoză înapoi în sânge. În perioadele de glucozurie, cantitatea suplimentară de glucoză din rinichi blochează reabsorbția 1,5-AG în sânge, iar 1,5-AG este excretată în urină cu o rată mai mare decât în mod normal. Din cauza lipsei de reabsorbție a 1,5-AG, nivelurile sanguine de 1,5-AG scad imediat și continuă să scadă până când valorile glucozei coboară sub 180 mg/dL. Această inhibare competitivă a 1,5-AG din glucoză permite lui GlycoMark să reflecte cu acuratețe orice episoade de hiperglicemie peste 180 mg/dL. Testul Glycomark s-a dovedit a fi mai precis decât un HgbA1c și oferă medicului o imagine mai clară a cât de bine sunt controlate nivelul de glucoză al pacientului și arată, de asemenea, vârfurile postprandiale mai clar.

Deși este clar că controlul optim al glicemiei este esențial pentru sănătatea pacienților diabetici, mai mulți alți factori de risc trebuie monitorizați cu atenție la toți pacienții diabetici. Detectarea precoce a problemelor printr-un program de screening și monitorizare regulat va permite eforturile preventive și tratamentele să fie puse în aplicare înainte de apariția complicațiilor grave sau a problemelor catastrofale. Tabelul 161-4 oferă o listă de verificare pentru evaluarea și monitorizarea corespunzătoare a pacienților cu diabet.

P COMPLICAȚIILE DIABETULUI

În diabet, reglarea problematică a nivelului de glucoză poate duce la complicații acute, iar creșterile pe termen lung ale glucozei din sânge provoacă leziuni inflamatorii și oxidative care vor duce la progresia bolii cronice și la dezvoltarea complicațiilor (Caseta 161-5).

Complicații acute

După cum s-a descris mai sus, complicațiile acute ale diabetului pot reprezenta o urgență medicală și, eventual, o situație de viață sau de moarte. Orice pacient diabetic care se confruntă cu orice simptom, chiar și de la distanță care sugerează o complicație acută, trebuie să consulte imediat asistența medicală. Complicațiile acute majore ale diabetului zaharat sunt hipoglicemia, cetoacidoza și sindromul hiperosmolar noncetogenic.

Hipoglicemie

Hipoglicemia este de obicei observată în DZ1. Este rezultatul injectării excesive de insulină, scăderii sau întârzierii ingerării alimentelor, consumului de alcool sau medicamente care interferează cu producția hepatică de glucoză sau o creștere neobișnuită a exercițiilor fizice. Hipoglicemia severă poate apărea, de asemenea, în mod imprevizibil la pacienții cu DZT1 „fragil" sau la orice pacient care ia medicamente cu insulină sau sulfoniluree care neglijează necesitatea monitorizării adecvate a glicemiei. Episoadele de hipoglicemie în timpul zilei sunt de obicei recunoscute prin simptome, inclusiv transpirație, nervozitate, tremor și foame. Hipoglicemia pe timp de noapte poate fi lipsită de simptome sau se poate manifesta prin transpirații nocturne, vise neplăcute sau dureri de cap dimineața devreme.

Cel mai timpuriu simptom autonom al hipoglicemiei este foamea și apare atunci când glucoza este la sau sub 65 până la 70 mg/dL. Pacienții pot prezenta, de asemenea,

iritabilitate, anxietate, palpitații, paloare și transpirație. Simptomele neuroglicopenice, care apar atunci când creierul devine lipsit de glucoză, încep cu o vedere încețoșată și pot evolua spre dureri de cap, oboseală, comportament anormal, vorbire tulbure, inconștiență și convulsii. Tratamentul hipoglicemiei urmează regula 15-15, prin care pacienților li se spune să ingereze 15 g de carbohidrați și apoi să-și verifice din nou glucoza în 15 minute. Dacă glucoza este încă sub 80 mg/dL, trebuie luate încă 15 g de carbohidrați, iar glucoza

TABEL 161-4 Managementul clinic al pacientului cu diabet

verificat din nou într-o oră. Când glucoza scade sub 55 mg/dL, pacientul va avea probabil nevoie de ajutor de la o altă persoană, iar când este sub 20 mg/dL, este foarte probabil să apară o convulsie și trebuie injectat glucagon. Orice eveniment hipoglicemic trebuie înregistrat și raportat unui medic.

CASETA 161-5 Complicațiile acute și cronice ale diabetului

Complicații acute:

Hipoglicemie

Cetoacidoza diabetica

Hiperglicemie hiperosmolară noncetotică Complicații cronice:

Ateroscleroza și alte leziuni vasculare

Retinopatie și cataractă

neuropatie

Nefropatie

Vindecare slabă a rănilor

Ulcere ale picioarelor

Cetoacidoza diabetică

Cetoacidoza diabetică (DKA) este cel mai frecvent întâlnită la pacienții cu T1DM nou diagnosticat atunci când au infecții, când și-au omis insulina în mod deliberat sau accidental și în alte circumstanțe, inclusiv traume, infarct miocardic sau accident vascular cerebral, în timpul intervenției chirurgicale și cu abces dentar și alte tipuri de stres fiziologic. Lipsa de insulină duce la niveluri extrem de ridicate de glucoză din sânge și la o acumulare de molecule de cetone acide pe măsură ce depozitele de grăsime sunt arse pentru a furniza energie. Dacă este progresivă, cetoacidoza poate duce la numeroase probleme metabolice și chiar comă sau moarte. Deoarece cetoacidoza este o urgență medicală, recunoașterea ei promptă este imperativă. Pacienții trebuie învățați să verifice dacă există cetone în urină

sau sânge atunci când glucoza lor este peste 250 mg/dL pentru mai mult de câteva ore, dacă au febră sau au o infecție, dacă nu „se simt bine” și în mod regulat în timpul sarcinii, deoarece DKA este de obicei fatală pentru făt. Simptomele DKA includ respirație fructată, dezorientare, sensibilitate abdominală, poliurie și polidipsie, hiperventilație și semne de deshidratare. Tratamentul DKA depinde de severitatea situației și de unde este nivelul glucozei - poate necesita injectarea insulinei, mâncarea precum și injectarea insulinei sau trimiterea la un departament de urgență.

Stare hiperglicemică hiperosmolară

Starea hiperglicemică hiperosmolară (HHS) apare mai ales la pacienții vârstnici cu DZ2, de obicei în decada a șaptea de viață. Se dezvoltă treptat, având nevoie de zile până la săptămâni pentru a se manifesta. Nu există cetoacidoză cu această afecțiune, dar are o mortalitate mai mare, deoarece tinde să apară la pacienții care au alte probleme grave, cum ar fi boală acută, intervenții chirurgicale recente, insuficiență cardiacă congestivă, disfuncție renală sau boli cardiovasculare sau care iau anumite medicamente, sunt victime ale abuzului sau neglijenței bătrânilor sau pur și simplu nu respectă protocoalele de terapie diabetică. Criteriile de diagnostic includ un nivel de glucoză peste 600 mg/dL, deshidratare profundă, alte modificări ale pH-ului și unele modificări ale conștienței. Pacienții pot prezenta somnolență, comă, modificări vizuale, deficite senzoriale și chiar paralizie sau convulsii.

HHS este o urgență medicală, iar pacientul trebuie dus la o cameră de urgență. Injectarea insulinei poate provoca complicații severe, astfel încât îngrijirea spitalicească este cea mai bună.

Complicații cronice

Mult mai frecvente decât complicațiile acute ale diabetului zaharat sunt anumite complicații pe termen lung, descrise după cum urmează. Principalele patru zone ale corpului afectate cel mai mult de complicațiile diabetului sunt ochii, rinichii, nervii și mucoasa endotelială. Aceste patru zone nu necesită insulină pentru a absorbi glucoza în celulele lor, la fel ca ficatul, mușchiul și celulele adipoase, așa că atunci când nivelurile de glucoză sunt crescute în diabetul necontrolat, glucoza nereglementată inundă acele celule și provoacă daune semnificative. Astfel, ele sunt locurile cheie pentru complicațiile diabetului.

Ateroscleroza

Ateroscleroza și alte leziuni vasculare sunt factorii de bază în dezvoltarea multor complicații cronice ale diabetului .

tes. Persoanele cu diabet au un risc de patru până la șase ori mai mare de f

mor prematur de boli de inimă sau accident vascular cerebral decât persoanele nediabetice, iar 55% din decesele în rândul pacienților cu diabet sunt cauzate de boli cardiovasculare. Majoritatea celor cu T2DM au hipertensiune arterială, iar multe dintre obiceiurile dietetice

și ale stilului de viață ale pacienților diabetici - cum ar fi mâncarea prost și lipsa exercițiilor fizice - combinate cu deficiențe de nutrienți pot accelera riscul de a dezvolta boli cardiovasculare.

Retinopatie

Retinopatia diabetică este principala cauză a orbirii în Statele Unite ale Americii pentru persoanele cu vârste cuprinse între 20 și 64 de ani. În această afecțiune, retina este deteriorată de microhemoragii, cicatrici și atașarea moleculelor de glucoză (glicozilare) la proteinele structurale din retină. Studiile au arătat că la 20 de ani de la un diagnostic de diabet, 80% dintre cei cu DZ1 și 20% dintre cei cu DZ2 au retinopatie semnificativă. Pacienții diabetici sunt, de asemenea, predispuși să dezvolte cataractă - opacități care apar în cristalinul ochiului ca urmare a deteriorării oxidative a structurilor proteice delicate ale cristalinului.

neuropatie

Neuropatia implică de obicei pierderea funcției nervoase periferice și se caracterizează prin senzații de furnicături, amorțeală și o durere de arsură caracteristică (durere neuropatică). Apare de obicei la nivelul picioarelor, dar se poate răspândi și în altă parte a corpului, în ceea ce privește nervii autonomi ai tractului gastrointestinal, provocând diaree, constipație și/sau gastropareză. Dacă progresează, poate afecta nervii profundi ai sistemului nervos autonom, ducând la tulburări ale golirii stomacului și, mai târziu, tulburări ale funcției cardiace, accese alternante de diaree și constipație și incapacitatea de a goli vezica urinară. Impotența este o apariție frecventă și este cauzată de deteriorarea vaselor mici de sânge ale penisului, precum și de neuropatia nervilor autonomi care controlează fluxul de sânge în penis. Aproximativ 60% dintre toți oamenii cu diabet dezvoltă în cele din urmă neuropatie. Principala problemă a neuropatiei periferice este că lipsa de simțire a picioarelor poate determina pacienții să dezvolte răni și leziuni pe care nu le observă. Acestea se pot ulcera apoi, ducând la cangrenă și amputare.

Nefropatie

Nefropatia datorată diabetului reprezintă 40% din cazurile de boală renală severă și, în Statele Unite, este cel mai frecvent motiv pentru boală renală în stadiu terminal, hemodializă și transplant de rinichi. Pe lângă monitorizarea nivelului de glucoză din sânge, este importantă monitorizarea funcției rinichilor cu diverse măsurători de laborator (microalbuminurie aleatoare, proteine urinice de 24 de ore, azot ureic din sânge, acid uric, clearance-ul creatininei și creatininei și rata de filtrare glomerulară). Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) sau blocanții receptorilor angiotensinei II (ARA) fac parte din îngrijirea standard, deoarece s-a dovedit că protejează rinichii de afectarea diabetului.

Vindecare slabă a rănilor și ulcere ale picioarelor

Vindecarea slabă a rănilor este frecventă la diabetici din mai multe motive, cum ar fi modificările microvasculare care conduc la o circulație deficitară și deficiența funcțională a

nutrienților. Ulcerele piciorului sunt frecvente la persoanele cu diabet zaharat din cauza modificărilor microvasculare care duc la o aprovizionare slabă cu sânge, neuropatie periferică, vindecare slabă a rănilor, nutriție deficitară și disfuncție a sistemului imunitar, toate acestea putând promova infecții cronice la nivelul picioarelor. În afară de traumatisme, rănile diabetice sunt principala cauză a amputațiilor membrelor în Statele Unite. Peste 50% din amputațiile membrelor inferioare din Statele Unite (70.000 în fiecare an) se datorează ulcerelor piciorului diabetic.

Disfuncția sistemului imunitar

Disfuncția sistemului imunitar începe adesea cu mult înainte de a se pune diagnosticul de diabet. De fapt, în multe cazuri, o infecție recurentă cu drojdie a vaginului sau a pielii este primul indiciu care duce la detectarea diabetului. Problemele sistemului imunitar sunt agravate de controlul slab al glicemiei, ceea ce expune pacientul diabetic la risc de infecții grave sau complicații ale infecțiilor simple. Susceptibilitatea la infecții cronice, ascunse, în cavitatea bucală, sânge sau tractul respirator poate fi o cauză principală a riscului crescut de boli cardiovasculare în rândul pacienților diabetici.

Depresie și dificultăți cognitive

Depresia și dificultățile cognitive sunt frecvente în rândul celor cu diabet. De fapt, depresia poate începe să apară atunci când individul începe pentru prima dată să dezvolte rezistență la insulină, cu zeci de ani înainte de debutul T2DM. Creierul este mai sensibil la nevoia de glucoză decât orice alt organ și se pare că celulele creierului pot suferi de un anumit grad de privare de glucoză atunci când apare rezistența la insulină.82 Depresia este, de asemenea, mult mai frecventă în rândul persoanelor supraponderale și obeze, probabil datorită efectului combinat al rezistenței la insulină și al stimei de sine diminuate. Modificările cognitive încep să apară după primul episod sever de hipoglicemie la persoanele cu diabet. Hipoglicemia este profund stresantă pentru creier și, dacă hipoglicemia severă apare de multe ori, poate apărea o afectare cognitivă semnificativă. Diabetul necontrolat este, de asemenea, asociat cu un risc crescut de a dezvolta boala Alzheimer.

Contribuitori la complicațiile pe termen lung ale diabetului

Principalii contributori la complicațiile pe termen lung ale diabetului sunt enumerați aici, urmat de o scurtă descriere a fiecărui factor, împreună cu măsurile de adaptare:

Control slab al glucozei

Glicozilarea proteinelor

Acumularea intracelulară de sorbitol

Daune oxidative crescute

Deficiență de nutrienți

Niveluri crescute de homocisteină

Hipertensiune arterială

Disfuncția celulelor endoteliale

Control slab al glucozei

Un număr mare de dovezi indică faptul că un control bun al glicemiei reduce semnificativ dezvoltarea complicațiilor. Cel mai mare și mai extins studiu până în prezent în DZ1 este Studiul privind controlul și complicațiile diabetului, în timp ce cel mai mare și mai lung studiu pe pacienții cu DZ2 este Studiul prospectiv al diabetului din Regatul Unit. Ambele studii au demonstrat în mod concludent că un control îmbunătățit al glicemiei reduce riscul de a dezvolta complicații pe termen lung ale diabetului, în special retinopatie, nefropatie și neuropatie. Menținerea nivelurilor HgbA1c aproape de normal (egale sau mai puțin de 7%) poate ajuta în mod dramatic la reducerea riscului de probleme oculare (până la 76%), leziuni ale nervilor (până la 60%) și boli de rinichi (până la 56%).

Glicozilarea proteinelor

După cum s-a descris anterior, termenul de glicozilare se referă la legarea glucozei de proteine. Cu cât controlul glucozei este mai slab, cu atât mai mare este legarea moleculelor de glucoză de proteine. Această legare duce la modificări în structura și funcția proteinei. Printre efectele adverse ale glicozilării excesive se numără inactivarea enzimelor, inhibarea legării moleculei de reglare și formarea de structuri proteice anormale. De exemplu, atunci când moleculele de glucoză se leagă de molecule de lipoproteine cu densitate scăzută (LDL) care poartă colesterolul, ele blochează legarea LDL de receptorii de pe ficat care îi spun ficatului să înceteze producția de colesterol. Drept urmare, ficatul „crede" că există o lipsă de colesterol în organism și continuă să producă mai mult și să-l elibereze în sânge. Acesta este unul dintre motivele pentru care diabetul este aproape întotdeauna asociat cu un nivel ridicat de colesterol.

Pe lângă menținerea nivelului de glucoză din sânge cât mai aproape de ideal, aportul ridicat de antioxidanți - în special vitaminele C și E, flavonoide și acid alfa-lipoic (discutat mai târziu) - ajută la reducerea glicozilării.

Acumularea intracelulară de sorbitol

Sorbitolul este o moleculă de zahăr formată din glucoză în interiorul celulelor. La persoanele fără diabet, odată ce sorbitolul este format, acesta se descompune rapid în fructoză. Această conversie în fructoză este critică deoarece permite excretarea oricărui sorbitol în exces din celulă, iar sorbitolul nu poate ieși din celulă odată ce este format. Dacă nivelurile de sorbitol continuă să crească în interiorul celulelor, acestea creează un efect osmotic.

Când există o creștere a concentrației de compuși solubili (de exemplu, sorbitol) de care celula nu poate scăpa, celula scurge molecule mici precum aminoacizi, inozitol, glutation,

niacină, vitamina C, magneziu și potasiu pentru a menține echilibrul osmotic. Deoarece acești compuși funcționează pentru a proteja celulele de deteriorare, pierderea lor duce la o susceptibilitate crescută la deteriorare.

Acumularea intracelulară de sorbitol este un factor major în dezvoltarea majorității complicațiilor diabetului zaharat, așa cum demonstrează faptul că nivelurile crescute de sorbitol se găsesc în concentrații mari în țesuturile implicate în mod obișnuit în complicațiile majore ale diabetului: cristalinul ochiului, celulele nervoase, celulele renale și celulele care căptușesc vasele de sânge.

Pe lângă controlul nivelului de glucoză din sânge, vitamina C și flavonoidele precum quercetina, extractul din semințe de struguri și extractul de afine pot ajuta la scăderea nivelului intracelular de sorbitol. Acumularea de sorbitol, apropo, nu are nimic de-a face cu consumul de alimente care conțin sorbitol.

Daune oxidative crescute

Creșterea stresului oxidativ este un factor major în dezvoltarea complicațiilor cronice ale diabetului. După cum s-a afirmat anterior, persoanele cu diabet au de obicei niveluri ridicate de radicali liberi și compuși oxidativi.83 Acești compuși foarte reactivi se leagă și distrug compușii celulari, provoacă daune pe tot corpul și cresc rezistența la insulină. De asemenea, cresc foarte mult procesul inflamator prin adăugarea de combustibil la focul lor distructiv prin formarea crescută de mediatori inflamatori cum ar fi proteina C-reactivă, interleukina-6 și factorul de necroză tumorală-alfa.84 Unul dintre obiectivele critice în prevenirea și tratamentul diabetului este de a inunda corpul cu un nivel ridicat de compuși antioxidanți pentru a contracara efectele negative ale radicalilor liberi și prooxidanților. Implementarea acestui obiectiv se realizează prin respectarea strategiilor dietetice și suplimentare date, care promovează pierderea în greutate, stabilește un control mai bun al glucozei și completează antioxidanți în organism. În plus față de programul de suplimentare de bază, completarea dietei cu superantioxidanți precum acidul alfa-lipoic și extractele bogate în flavonoide este adesea utilă pentru creșterea suplimentară a protecției antioxidante.

Deficiență de nutrienți

S-a demonstrat că o deficiență a oricăruia dintre câțiva nutrienți contribuie la mai multe complicații cronice ale diabetului. Studiile au descoperit că suplimentarea cu nutrienți ajută pacienții diabetici să-și controleze nivelul de glucoză; de asemenea, le poate scădea tensiunea arterială și le poate proteja organismul de complicațiile diabetului. În general, riscul de complicații pe termen lung ale diabetului zaharat este invers proporțional cu starea micronutrienților. Uneori, simptomele deficienței de nutrienți le pot imita îndeaproape pe cele ale unei complicații cronice a diabetului. De exemplu, deficiența de vitamina B]2 se caracterizează prin amorțeală, senzații de „înțepături" sau o senzație de arsură la mâini sau picioare - simptome practic identice cu neuropatia diabetică. Deși suplimentarea cu vitamina B12 a fost utilizată cu oarecare succes în tratarea neuropatiei diabetice, nu este clar dacă

acest succes se datorează corectării unei stări de deficit de vitamina B12 sau normalizării metabolismului deranjant al vitaminei B12 observat la pacienții diabetici.

Suplimentarea multivitamine/multiminerale de mare potenta este esentiala pentru gestionarea diabetului. Furnizarea pacientului diabetic cu nutrienți cheie suplimentari îmbunătățește controlul glicemiei și reduce dezvoltarea complicațiilor majore pe termen lung ale diabetului.

Niveluri crescute de homocisteină

Nivelurile crescute de homocisteină constituie un factor de risc independent pentru atac de cord, accident vascular cerebral și boli vasculare periferice. În plus, cercetările recente au implicat creșteri ale homocisteinei în dezvoltarea complicațiilor pe termen lung ale diabetului zaharat, în special retinopatia diabetică.85

Hipertensiune arterială

Controlul tensiunii arteriale este esențial în prevenirea complicațiilor diabetului, în special a bolii renale, retinopatiei și accidentului vascular cerebral. Menținerea tensiunii arteriale în intervalul normal (120/80 până la 140/80 mm Hg) poate reduce riscul de boli de inimă și accident vascular cerebral cu aproximativ 33% până la 50% și poate reduce bolile microvasculare (afecțiuni ale ochilor, rinichilor și nervilor) cu aproximativ 33%.

Disfuncția celulelor endoteliale

Un singur strat de celule endoteliale căptușește toate vasele de sânge ale corpului, servind ca o interfață activă metabolic între componentele sângelui și vasul de sânge. Aceste celule reglează multe aspecte importante ale fluxului sanguin: coagularea, formarea cheagurilor și formarea de compuși reglatori cheie, inclusiv cei care controlează tensiunea arterială. Celulele endoteliale sunt susceptibile de a fi afectate de colesterolul LDL oxidat și de alți radicali liberi - de unde și importanța unui aport alimentar ridicat de antioxidanți, flavonoide, antioxidanți suplimentari cheie precum vitaminele C și E și acid alfa-lipoic. S-a demonstrat că toți acești factori îmbunătățesc funcția celulelor endoteliale și sunt critici în lupta împotriva bolilor vasculare în diabet.86-89.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Dietoterapia în gestionarea diabetului

Dieta optimă pentru tratamentul diabetului zaharat este practic aceeași cu programul prezentat în capitolul 44. Diferența este că deseori trebuie să existe o evitare și mai strictă a alimentelor cu o concentrație mare de carbohidrați (vezi Anexa 6). Severitatea dietei în ceea ce privește aportul de carbohidrați trebuie să se bazeze pe D

asupra capacității pacientului de a menține o glicemie satisfăcătoare E

măsurători și niveluri de HgbA1c și pentru a atinge/menține greutatea corporală ideală. Evident, cu cât controlul este mai slab, cu atât aportul de carbohidrați trebuie limitat. Inițial, unii oameni cu diabet zaharat – în special cei care au niveluri slab controlate de glucoză din sânge – ar putea fi nevoiți să evite mesele cu un GL total mai mare de 20 și să împartă aceste mese la cel puțin 3 ore. Mesele cu GL mai mare pot fi consumate dacă se folosește unul dintre produsele naturale speciale concepute pentru a încetini golirea gastrică și pentru a reduce nivelul de glucoză din sânge după masă (acești compuși sunt discutați mai târziu).

Studii clinice cu terapie dietetică în diabetul de tip 1

Numeroase studii clinice au arătat rezultate impresionante în îmbunătățirea controlului glicemiei atunci când sunt urmate diete bogate în fibre și sărace în GL. Acest lucru este valabil atât la adulți, cât și la copii, precum și la T1DM și T2DM. Într-un studiu care a implicat copii, copiii cu vârsta cuprinsă între 8 și 13 ani din Melbourne, Australia au fost împărțiți în două grupuri: un grup a urmat dieta programului de schimb al ADA, iar celălalt a fost instruit să mănânce alimente cu IG scăzut. Ratele de niveluri excesive de glucoză din sânge au fost de 66% pentru dieta de schimb față de 35% pentru cei care consumă alimente cu IG scăzut. Deși aceste rezultate sunt bune, ceea ce studiul a evidențiat cu adevărat a fost impactul unei diete cu IG scăzut asupra calității vieții. Au existat semnificativ mai puține conflicte familiale, mai puține limitări impuse activităților familiale și mai puține dificultăți în alegerea mesei. În plus, părinții și copiii deopotrivă au arătat o preferință clară pentru dieta cu IG scăzut.

Rezultate similare au fost observate la adulți, inclusiv la femeile însărcinate cu T1DM, care urmează o dietă bogată în fibre și cu IG scăzut.91'94 Ceea ce indică aceste studii și altele este că dietele cu IG scăzut și cu GL scăzut se conturează ca suportul alimentar cel mai dovedit științific pentru T1DM. Am dus dieta dovedită la un nivel mult mai înalt luând în considerare și rolul grăsimilor asupra acțiunii insulinei.

Studii clinice cu terapie dietetică în diabetul de tip 2

Numai dieta poate fi adesea eficientă ca singurul factor în tratarea și inversarea T2DM. Alți factori de stil de viață și suplimentele sunt importanți, dar tratamentul T2DM începe cu dietă. Și, la fel ca și în cazul T1DM, există dovezi considerabile din studiile clinice că dietele sărace în IG și GL devin cea mai demonstrată abordare științific, mai ales având în vedere nu numai efectul dietei asupra nivelului de glucoză din sânge, ci și efectele sale în reducerea sechelelor diabetului, cum ar fi nivelurile ridicate de colesterol, bolile cardiovasculare, hipertensiunea arterială și complicațiile diabetului.95

Unul dintre obiectivele cheie este de a aduce aportul total de fibre din alimente la cel puțin 25 până la 40 g/zi. Într-un studiu, au fost comparate efectele a două diete asupra nivelului de glucoză din sânge96, deoarece se știa că un aport mai mare de fibre scade nivelul mediu zilnic de glucoză. O dietă conținea 24 g de fibre alimentare sub formă de 8 g de fibre solubile și 16 g de fibre insolubile pe baza recomandărilor ADA, în timp ce cealaltă a furnizat un total de 50 g sub formă de 25 g de fibre solubile și 25 g de fibre insolubile. Ambele diete au avut

același nivel de calorii și procente de grăsimi, carbohidrați și proteine. După 6 săptămâni, nivelurile medii zilnice ale glucozei din sânge au fost cu 13 mg/dL mai mici în grupul cu dieta bogată în fibre.

Mai mult, s-a descoperit că o dietă bogată în fibre reduce aria totală de sub curbă pentru nivelurile de glucoză din sânge pe 24 de ore; în plus, a scăzut concentrațiile de insulină și a redus concentrațiile de colesterol total cu 6,7%, concentrațiile de trigliceride cu 10,2% și concentrațiile de colesterol al lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută cu 12,5%. Acest studiu a arătat că un aport ridicat de fibre alimentare, în special de tip solubil, peste nivelul recomandat de ADA, îmbunătățește controlul glicemic, scade hiperinsulinemia și scade concentrația lipidelor plasmatice la pacienții cu DZ2. Studii similare care analizează o dietă cu IG scăzut comparativ cu o dietă cu IG ridicat au arătat în mod clar avantajele primei.97,98

Suport psihologic în diabet

Ajutarea persoanelor cu diabet zaharat să facă față diagnosticului lor, să dezvolte un sentiment de împuternicire și să facă schimbări importante în stilul de viață este un aspect extrem de important al îngrijirii medicale adecvate. Este imperativ să analizați aspectele emoționale ale diabetului și să gestionați orice negativitate sau sentiment de a fi copleșit, ceea ce este foarte frecvent la pacienții diabetici și le poate afecta capacitatea de a-și urma protocoalele și de a menține un bun control al zahărului din sânge. O carte numită Diabetes Burnout: What to Do When You Cant Take It Anymore, de William Polonsky, publicată de ADA, este o lectură extrem de utilă pentru pacienții cu diabet atunci când se simt stresați de starea lor. Terapia cognitiv-comportamentală s-a dovedit a fi deosebit de eficientă în a ajuta adolescenții cu T1DM să facă față bolii lor, ceea ce duce la îmbunătățiri atât ale stării de spirit, cât și ale controlului glicemiei.99

Confruntarea cu Stresul

Stresul afectează negativ controlul glicemiei, deoarece nivelurile mai ridicate de stres sunt asociate cu niveluri mai ridicate de glucoză din sânge atât în T1DM, cât și în T2DM.100 Există o explicație simplă pentru aceasta. Expunerea la stres – fie că este fizică, mentală sau emoțională – duce la activarea „răspunsului la stres" al organismului și provoacă o secreție crescută a hormonilor glandei suprarenale, adrenalină și cortizol. Printre altele, acești hormoni determină creșterea nivelului de glucoză din sânge și, de asemenea, slăbesc răspunsul la insulină. În plus, au un efect negativ asupra sistemului imunitar. Deoarece stresul pare a fi o parte inevitabilă a vieții moderne, este esențial să se dezvolte metode eficiente pentru a face față acestuia. Unele studii au arătat că metodele pozitive de a face față stresului, cum ar fi antrenamentul de relaxare, pot îmbunătăți controlul glicemiei, în special la persoanele care sunt anxioase sau care se confruntă cu un stres semnificativ în viața lor.101,102.

Exerciții și diabet

Exercițiile fizice sunt absolut esențiale în prevenirea și gestionarea diabetului. Exercițiile fizice îmbunătățesc în mod direct sensibilitatea la insulină și controlul glicemiei printr-o

combinație de creștere a masei musculare slabe și o îmbunătățire a metabolismului celulelor musculare.103 Exercițiul are, de asemenea, beneficii profunde pentru sistemul cardiovascular, direct, precum și indirect, prin îmbunătățirea lipidelor din sânge (în special o îmbunătățire a HDL, „colesterolul bun"). De asemenea, mișcarea scade simptomele de anxietate și depresie, îmbunătățește funcționarea sexuală și îmbunătățește încrederea și stima de sine. Este important că exercițiile fizice s-au dovedit că ajută la atingerea și susținerea pierderii în greutate.104 Trei tipuri de exerciții sunt importante pentru persoanele cu diabet: aerobic, antrenament de forță și întindere.

Exerciții aerobice

Exercițiile aerobe precum mersul pe jos, joggingul, cursurile de dans aerobic, ciclismul și înotul produc creșteri ale frecvenței cardiace și respiratorii. Aceste tipuri de activități sunt fundamentale atât în prevenirea, cât și în tratamentul diabetului. În cea mai simplă formă, un program de exerciții aerobice ar consta într-un program de mers regulat combinat cu ciclism, înot sau utilizarea echipamentelor de exerciții de interior cu impact redus, cum ar fi un antrenor eliptic. Pacienții ar trebui să se angajeze în cel puțin 30 de minute de exerciții aerobice de cinci ori pe săptămână.

Antrenamentul de forță

Antrenamentul de forță ar trebui să aibă loc timp de 15 până la 30 de minute de cinci ori pe săptămână. Lucrul inițial cu un antrenor pentru a învăța tehnica adecvată și un regim de rotație de greutăți este cea mai sănătoasă cale de a merge. Antrenamentul anaerob cu greutăți poate arde de 19 ori mai multă cantitate de glucoză ca un exercițiu aerobic și protejează împotriva pierderii masei corporale slabe, crescând în același timp dimensiunea acesteia. Pierderea masei musculare slabe înseamnă că există mai puțin țesut pentru a absorbi activ glucoza. Cu cât are mai mulți mușchi, cu atât devine mai ușor să controlezi glicemia. De asemenea, pacienții diabetici sunt deosebit de predispuși la apariția unor plângeri musculo-scheletice cronice. Cele mai multe dintre aceste probleme sunt legate de o susceptibilitate crescută la leziuni ale articulațiilor, ligamentelor și mușchilor din cauza pierderii masei musculare.

Exerciții de întindere

Exercițiile de întindere trebuie făcute zilnic. Întinderea este extrem de importantă deoarece majoritatea persoanelor cu diabet suferă de rigidizarea prematură a coloanei vertebrale și a articulațiilor. Întinderea zilnică ajută la menținerea flexibilității și la evitarea problemelor de durere cronică care apar frecvent la pacienții diabetici din cauza rigidității mușchilor și articulațiilor.

Suplimente nutritive

Tratamentul adecvat al diabetului zaharat cu medicamente naturiste presupune încercarea de a realiza un control ideal al glicemiei și de a atinge ținte metabolice, precum și de a reduce riscul de complicații prin concentrarea pe următoarele patru domenii:

Asigurarea unei stări nutritive optime

Reducerea creșterilor de glucoză din sânge după masă

Îmbunătățirea funcției și a sensibilității la insulină

Prevenirea stresului nutrițional și oxidativ

Chiar dacă produsele naturale pot avea efecte semnificative de la sine, tratamentul adecvat și eficient al diabetului necesită integrarea atentă a modificărilor dietei și stilului de viață împreună cu orice medicamente necesare și apoi medicamente naturale. În plus, toți cei cu T1DM și mulți cu T2DM necesită, de asemenea, tratament medical convențional (cu medicamente orale sau insulină), în funcție de adecvarea producției de insulină pancreatică (aceasta poate fi determinată de nivelul peptidei C) și de răspunsul individului la măsurile dietetice și ale stilului de viață. Cel mai important factor determinant dacă un pacient va necesita sau nu utilizarea de medicamente sau insulină este adecvarea controlului glicemiei.

Asigurarea unei stări nutriționale optime

Pe lângă o dietă bogată în nutrienți, un supliment cu multivitamine/multiminerale (MV) de mare potență este o necesitate absolută pentru persoanele cu diabet. Urmați instrucțiunile din Anexa 8. Persoana cu diabet are o nevoie atât de crescută de mulți nutrienți încât suplimentarea este esențială. Sa demonstrat că furnizarea acestuia cu nutrienți cheie suplimentari îmbunătățește controlul glicemiei și ajută la prevenirea sau reducerea dezvoltării complicațiilor majore ale diabetului. S-a demonstrat, de asemenea, că luarea unui supliment de MV stimulează funcția imunitară și reduce infecțiile la pacienții cu diabet zaharat.105 Cel mai bun MV nu este „unul pe zi”, ci un produs de mare potență, recomandat de un medic specializat în medicină alternativă. Exemple specifice de nutrienți pentru care diabeticul are cerințe crescute includ crom, vitamina C, vitamina E, anumite vitamine B, mangan, magneziu, potasiu și zinc.

Ori de câte ori un pacient diabetic adaugă substanțe nutritive, fibre sau medicamente botanice semnificative la protocolul său, se recomandă monitorizarea glucozei, deoarece medicamentele orale sau injectabile ar putea trebui reduse. Un medic ar trebui să fie implicat în toate deciziile referitoare la suplimentele naturale.

Crom

Cromul este vital pentru controlul adecvat al glicemiei, deoarece funcționează în organism ca un constituent cheie al ceea ce se numește „factor de toleranță la glucoză”. Cromul lucrează îndeaproape cu insulina pentru a facilita absorbția de glucoză în celule. Fără crom, acțiunea insulinei este blocată și nivelurile de glucoză sunt crescute. Dovezile indică faptul că starea marginală a cromului este comună în Statele Unite. Deficiența de crom poate fi un factor care contribuie la numărul imens de americani care au diabet și hipoglicemie și sunt obezi.

Peste 20 de studii clinice s-au concentrat pe suplimentarea cu crom în diabet. În unele dintre aceste studii în T2DM, s-a demonstrat că suplimentarea dietei cu crom scade nivelul de glucoză a jeun, îmbunătățește toleranța la glucoză, scade nivelul de insulină și scade nivelul colesterolului total și al trigliceridelor în timp ce crește nivelul HDL-colesterolului. Deși există și studii care nu au arătat că cromul are un efect mare în îmbunătățirea toleranței la glucoză în diabet, nu există niciun argument că cromul este un mineral important în metabolismul glucozei din sânge. În acest moment, totuși, se pare că suplimentarea cu crom este probabil să producă îmbunătățiri semnificative în controlul glicemic numai la persoanele care au deficit în acest oligoelement esențial.106

Deși nu există o doză zilnică recomandată (DZR) pentru crom, se pare că în dietă sunt necesare cel puțin 200 mg în fiecare zi. Persoanele cu diabet trebuie să suplimenteze între 400 și 600 mg pe zi. Polinicotinatul de crom și picolinat de crom pot oferi cele mai bune rezultate, deoarece drojdia bogată în crom nu a reușit să producă niciun beneficiu semnificativ în cele mai recente studii.107 În schimb, mai multe studii recente cu picolinat de crom în combinație cu biotină la doze de 600 mcg și, respectiv, 2 mg, au arătat un beneficiu considerabil în a ajuta pacienții cu scăderea rapidă a glicemiei, deoarece ameliorează controlul glicemiei T201. Nivelurile mg/dL și HgbA1C au scăzut cu 0,54%.108 Îmbunătățiri ale lipidelor din sânge și ale indicilor aterogeni au fost observate și în alte studii.109.

Vitamina C

Deoarece transportul vitaminei C în celule este îmbunătățit de insulină110, mulți oameni cu diabet suferă de o deficiență relativă a vitaminei C în celulele lor, chiar dacă consumă o cantitate adecvată de vitamina C în dieta lor. Drept urmare, persoanele cu diabet trebuie să ia un plus de vitamina C.

Pe lângă rolul său de antioxidant, vitamina C este necesară în funcțiile imunitare și în fabricarea colagenului, principala substanță proteică a organismului uman. Deoarece colagenul este o proteină atât de importantă pentru structurile care țin corpul împreună (de exemplu, țesutul conjunctiv, cartilajele, tendoanele), vitamina C este vitală pentru repararea rănilor, pentru gingii sănătoase și pentru prevenirea vânătăilor ușoare. O deficiență cronică, latentă a vitaminei C duce la o serie de probleme pentru pacientul diabetic, inclusiv creșterea permeabilității capilare, vindecarea slabă a rănilor, niveluri crescute de colesterol și un sistem imunitar deprimat. Suplimentarea cu vitamina C s-a dovedit a exercita un efect ușor în îmbunătățirea controlului glicemiei, așa cum este evident printr-o HgbA1c ușor mai scăzută în grupul cu vitamina C (8,5%), comparativ cu placebo (9,3%) într-un studiu dublu-orb.111 Probabil mai important decât orice efect semnificativ asupra îmbunătățirii controlului glicemiei este faptul că s-a demonstrat că suplimentele cu vitamina C reduce formarea compușilor diabetici cu dezvoltarea complicațiilor.

Într-un studiu al suplimentării cu vitamina C în DZ2, 30 de pacienți care aveau între 45 și 70 de ani și nu numai DZD, ci și hipertensiunea arterială au fost repartizați aleatoriu într-o manieră dublu-orb E să ia fie 500 mg de acid ascorbic pe cale orală, fie un plap cebo zilnic,

timp de 4 săptămâni. Suplimentarea cu vitamina C a scăzut tensiunea arterială sistolică de la 142,1 la 132,3 mm Hg și tensiunea arterială diastolică de la 83,9 la 79,5 mm Hg. Metode analitice suplimentare concepute pentru a măsura rezistența vasculară au demonstrat, de asemenea, îmbunătățiri semnificative ale rigidității arteriale în grupul care a luat vitamina C. Aceste rezultate indică faptul că suplimentarea cu vitamina C este eficientă în îmbunătățirea elasticității și funcției vaselor de sânge la pacienții cu DZ2.112

Încercarea de a preveni acumularea de sorbitol cu medicamente a eșuat din cauza efectelor secundare severe. În schimb, vitamina C poate realiza ceea ce aceste medicamente nu au putut - să ofere inhibarea sigură și eficientă a acumulării de sorbitol. Într-un studiu cuprinzând adulți tineri cu DZ1, măsurarea inițială a sorbitolului în eritrocite a fost aproape dublă la acești pacienți în comparație cu cei fără diabet, în ciuda aportului alimentar „adecvat” de vitamina C. Suplimentarea cu vitamina C la o doză de 100 sau 600 mg a normalizat RBC sorbitol în decurs de 30 de zile. Această corecție a fost independentă de modificările controlului diabetic, așa cum au fost monitorizate prin glicemia a jeun sau HgbA1c. De fapt, controlul general al diabetului în timpul studiului a fost moderat până la slab, ceea ce indică faptul că efectul vitaminei C nu a fost dependent de concentrația de glucoză.

Aceste rezultate indică faptul că vitamina C poate inhiba enzima aldoza reductaza, care transformă glucoza în sorbitol. Pentru a investiga acest lucru, a fost efectuat un studiu in vitro pentru a determina concentrația de vitamina C care ar fi necesară pentru a inhiba aldoza reductază în RBC.113 La concentrații mai mari de 100 pmol, vitamina C a redus producția de sorbitol cu aproximativ 30%. Nivelurile cuprinse între 600 și 900 pmol au redus producția de sorbitol cu aproximativ 50%. Aceste concentrații sunt atinse cu suplimente de vitamina C. De fapt, nivelul normal de vitamina C din plasmă și RBC este de 40 până la 120 pmol. Suplimentarea cu 500 până la 1500 mg de vitamina C pe zi poate crește nivelul din sânge în intervalul mai înalt necesar pentru a inhiba producția de sorbitol.

Deși suplimentarea cu vitamina C este necesară, pacienții nu ar trebui să se bazeze exclusiv pe aceasta pentru a-și îndeplini toate cerințele de vitamina C. Vitamina C – alimentele bogate sunt, de asemenea, bogate în compuși, cum ar fi flavonoidele și carotenii, care acționează pentru a spori efectele vitaminei C, exercitând, de asemenea, efecte favorabile proprii.

Vitamina E

Vitamina E funcționează în primul rând ca un antioxidant în protejarea împotriva deteriorării membranelor celulare. Fără vitamina E, celulele organismului ar fi destul de susceptibile la deteriorare. Celulele nervoase sunt deosebit de vulnerabile. Pacienții diabetici par să aibă un necesar crescut de vitamina E, care nu numai că îmbunătățește acțiunea insulinei, ci și, atunci când sunt luate la doze cuprinse între 400 și 800 UI, are o serie de efecte benefice care pot ajuta la prevenirea complicațiilor pe termen lung ale diabetului. Acesta:

Previne deteriorarea radicalilor liberi asupra colesterolului LDL și a mucoasei vasculare114"116

Îmbunătățește funcționarea vaselor de sânge și a celulelor care le căptușesc117,118

Crește concentrația de magneziu în celule119,120

Scade nivelul proteinei C-reactive și al altor compuși inflamatori121,122

Crește nivelul de glutation – un important antioxidant intracelular – în interiorul celulelor123

Îmbunătățește viteza de conducere a impulsurilor electrice prin sistemul nervos124

Îmbunătățește fluxul de sânge către ochi și atenuează retinopatia diabetică

Îmbunătățește funcția renală și normalizează clearance-ul creatininei - un indicator al funcției renale - la pacienții cu creșteri ușoare125 Suplimentarea cu vitamina E poate fi deosebit de utilă pentru

pacienți cu genotipul Hp 2-2, un subgrup care cuprinde 2% până la 3% din populația generală. Haptoglobina (Hp), o proteină antioxidantă majoră, este un factor determinant al evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu DZ2. Gena Hp este polimorfă cu două alele comune, 1 și 2. Produsul proteic alelic Hp 2 oferă o protecție antioxidantă inferioară în comparație cu produsul Hp 1. Într-un studiu amplu pe peste 1400 de pacienți diabetici în vârstă de 55 de ani sau peste, cu genotipul Hp 2-2 randomizat pentru vitamina E (400 UI pe zi) sau placebo, ratele infarctului miocardic, accident vascular cerebral și deces cardiovascular la 18 luni după inițierea studiului au fost semnificativ reduse la cei cărora li s-a administrat vitamina E (2,02%) mai mare decât 7,02% (2,02%). reducerea.126

Trebuie remarcat faptul că într-un studiu la pacienții cu DZ2, tratamentul fie cu 500 mg de a-tocoferol, fie cu tocoferoli amestecați a crescut semnificativ tensiunea arterială sistolica (aproximativ

7 mm Hg) față de placebo, indicând faptul că unii pacienți pot avea o reacție hipertensivă.127 Pacienții trebuie monitorizați pentru a exclude acest efect negativ.

Niacină și niacinamidă

Enzimele care conțin niacină (vitamina B3) joacă un rol important în producerea de energie; metabolismul grăsimilor, colesterolului și carbohidraților; și fabricarea multor compuși ai corpului, inclusiv hormonii sexuali și suprarenalii. Niacina, ca și cromul, este o componentă esențială a factorului de toleranță la glucoză, făcându-l un nutrient cheie pentru hipoglicemie și diabet.

Pe lângă faptul că oferă posibile beneficii în T1DM, niacinamida poate ajuta și în T2DM. Optsprezece pacienți cu T2DM cu greutate corporală normală care nu au răspuns la medicamentele antihiperglicemiante orale au fost repartizați aleatoriu la unul dintre cele

trei tratamente timp de 6 luni: (1) insulină plus nicotinamidă (500 mg de trei ori pe zi); (2) insulina plus placebo; sau (3) un medicament antihiperglicemic oral plus niacinamidă (500 mg de trei ori pe zi). Parametrii evaluați au inclus peptida C, HgbA1c și atât nivelul zilnic de glucoză din sânge, cât și cel mediu. Cu o analiză detaliată, administrarea de niacinamidă a fost singurul factor semnificativ care a explicat îmbunătățirea eliberării peptidei C. Datele au indicat că niacinamida îmbunătățește eliberarea peptidei C și controlul glicemiei la pacienții cu DZ2 care anterior nu au răspuns doar la medicamentele antihiperglicemiante orale.128

Vitamina Be

Suplimentarea cu vitamina B6 pare să ofere o protecție semnificativă împotriva dezvoltării neuropatiei diabetice.129 S-a dovedit că pacienții diabetici cu neuropatie au deficit de vitamina B6 și beneficiază de suplimente.130 Neuropatia unui deficit de vitamina B6 nu se poate distinge de neuropatia diabetică. Persoanele cu diabet zaharat de lungă durată sau care dezvoltă semne de anomalii ale nervilor periferici ar trebui cu siguranță să-și suplimenteze dieta cu vitamina B6, care este, de asemenea, importantă în prevenirea altor complicații ale diabetului.

Suplimentarea cu vitamina B6 poate fi un tratament sigur și eficient pentru diabetul gestațional (diabetul cauzat de sarcină). Când 14 femei cu diabet gestațional au primit zilnic 100 mg de vitamina B6 timp de 2 săptămâni într-un studiu, diagnosticul a fost eliminat la 12 dintre cele 14 femei.131

Magneziu

La fel ca manganul și cromul, magneziul este, de asemenea, implicat în metabolismul glucozei. Dovezi considerabile indică faptul că pacienții cu diabet zaharat ar trebui să ia suplimente de magneziu, motivele fiind că mai mult de jumătate din toate persoanele cu diabet prezintă dovezi de deficit de magneziu, iar magneziul poate preveni unele dintre complicațiile diabetului, cum ar fi retinopatia și bolile de inimă. Nivelurile de magneziu sunt de obicei scăzute la pacienții diabetici și cele mai scăzute la cei cu complicații diabetice precum retinopatia și neuropatia. Studiile clinice au arătat că suplimentarea cu magneziu (de obicei 400 până la 500 mg/zi) îmbunătățește răspunsul și acțiunea insulinei, toleranța la glucoză și fluiditatea membranei RBC la pacienții cu diabet zaharat.132,133.

DZR pentru magneziu este de 350 mg/zi pentru bărbați adulți și 300 mg/zi pentru femelele adulte. Pacienții diabetici pot avea nevoie de dublul acestei cantități, deoarece au tendința de a pierde excesul de magneziu prin rinichi.134 Majoritatea magneziului ar trebui să provină din dietă. Aportul mediu de magneziu de către adulții sănătoși din SUA variază între 143 și 266 mg/zi. Acest lucru este, evident, cu mult sub RDA. Alegerile alimentare sunt motivul principal. Deși magneziul se găsește din abundență în alimentele integrale, procesarea alimentelor rafinează o mare parte din acesta. Cele mai bune surse alimentare de magneziu sunt tofu, semințele, nucile și legumele cu frunze verzi. Peștele, carnea, laptele și cele mai des consumate fructe au un conținut scăzut de magneziu. Majoritatea

americanilor consumă o dietă cu conținut scăzut de magneziu, deoarece mănâncă o mulțime de alimente rafinate, carne și produse lactate.

Pe lângă faptul că favorizează o dietă bogată în magneziu, pacienții cu diabet ar trebui să o suplimenteze cu 300 până la 500 mg de magneziu. Pentru cele mai bune rezultate, ar trebui luate surse de magneziu foarte absorbabile, cum ar fi aspartatul de magneziu sau citratul. De asemenea, pacienții diabetici ar trebui să fie siguri că primesc cel puțin 25 mg de vitamina B6 pe zi, deoarece nivelul de vitamina B6 din celulele corpului pare a fi strâns legat de conținutul de magneziu al celulelor. Cu alte cuvinte, fără vitamina B6 (precum și vitamina E), magneziul nu va intra în celule și, prin urmare, va fi inutil.

Zinc

Zincul funcționează în mai multe reacții enzimatice decât orice alt mineral deoarece este un cofactor în peste 200 de enzime diferite. Deși deficiența severă de zinc este rară în țările dezvoltate, multe persoane din Statele Unite au o deficiență marginală de zinc. Acest lucru este deosebit de comun la populația în vârstă, precum și la persoanele cu diabet. Nivelurile scăzute de zinc din organism sunt asociate cu o susceptibilitate crescută la infecții, vindecarea slabă a rănilor, scăderea simțului gustului sau al mirosului și tulburări ale pielii. Deficiența de zinc, ca și deficiența de crom, s-a sugerat, de asemenea, să joace un rol în dezvoltarea diabetului zaharat.135

Zincul este implicat în aproape toate aspectele metabolismului insulinei: sinteza, secreția și utilizarea. Zincul are, de asemenea, un efect protector împotriva distrugerii celulelor beta și are efecte antivirale bine cunoscute. Pacienții diabetici excretă de obicei prea mult zinc în urină și, prin urmare, necesită suplimentare. Ar trebui să ia cel puțin 30 mg de zinc pe zi. Zincul se găsește și în cantități bune în nuci și semințe.

Mangan

Manganul funcționează în multe sisteme enzimatice, inclusiv în cele implicate în controlul glicemiei, metabolismul energetic și funcția hormonilor tiroidieni. Manganul funcționează și în enzima antioxidantă superoxid dismutază (SOD). La cobai, o deficiență

de mangan are ca rezultat diabet și nașterea frecventă a urmașilor care dezvoltă anomalii pancreatice sau nu au pancreas deloc. S-a demonstrat că pacienții diabetici au doar jumătate din manganul persoanelor normali. O doză zilnică bună de mangan pentru un diabetic este de 3 până la 5 mg.

Biotina

Biotina este un membru al familiei de vitamine B; funcționează în fabricarea și utilizarea carbohidraților, grăsimilor și aminoacizilor. Fără biotină, metabolismul zahărului este grav afectat. S-a demonstrat că suplimentarea cu biotină crește sensibilitatea la insulină și crește activitatea enzimei glucokinazei, care este responsabilă pentru primul pas în utilizarea glucozei de către ficat. Concentrațiile de glucokinază la pacienții diabetici sunt scăzute.

Evident, suplimentarea dietei cu doze mari de biotină îmbunătățește activitatea glucokinazei și metabolismul glucozei. Într-un studiu, 16 mg de biotină zilnic au dus la o scădere semnificativă a glicemiei a jeun și la îmbunătățirea controlului glicemiei la pacienții cu DZ1. Într-un alt studiu la pacienții cu DZ2, s-au observat efecte similare cu 9 mg de biotină pe zi.136 Terapia cu biotină s-a dovedit, de asemenea, a fi utilă în tratamentul neuropatiei diabetice.137

Acizi grași Omega-3 din suplimente cu ulei de pește

Acizii grași Omega-3 sunt suplimente vitale pentru pacienții cu diabet. Ele oferă o protecție semnificativă împotriva bolilor de inimă la diabetici, ajutând la scăderea lipidelor și a tensiunii arteriale. Sunt antiinflamatorii și promovează sensibilitatea la insulină. Uleiurile Omega-3 lipsesc de obicei aproape complet din dieta de bază a unui pacient diabetic. Alimentele care conțin aceste uleiuri includ pește gras, cum ar fi somonul sălbatic, sardinele, heringul, păstrăvul și macroul; nuci; carne de vită hrănită cu iarbă; vânat sălbatic; ouă omega-3; și semințe de in, cânepă și chia măcinate. Inițial, au existat îngrijorări că suplimentarea cu acizi grași omega-3 ar putea afecta negativ controlul glicemiei, dar două investigații intensive, una efectuată la Universitatea Oxford și cealaltă la Clinica Mayo, au analizat datele din 18 studii clinice dublu-orb, care au implicat 823 de participanți, urmărite în medie timp de 12 săptămâni138,139. 12% acid docosahexanoic [DHA]) a variat de la 3 la 18 g/zi. Ambele evaluări au ajuns la aceleași concluzii. Suplimentarea cu ulei de pește nu are efecte adverse asupra controlului glicemic, dar pare să ofere aceeași protecție împotriva bolilor cardiovasculare la persoanele cu diabet zaharat ca și la persoanele fără diabet zaharat.140 Este important că multe studii la pacienții cu diabet zaharat au fost efectuate cu produse de ulei de pește de calitate inferioară care conțineau cantități semnificative de colesterol și peroxizi lipidici. Ca urmare, în unele dintre aceste studii a fost observată o creștere a colesterolului LDL. Este important ca pacienții diabetici să ingereze un produs de ulei de pește de înaltă calitate, care este garantat că nu va fi rânced sau că nu conține mercur, solvenți, PCB sau alte toxine. Nivelul total combinat de EPA+DHA ar trebui să fie de aproximativ 1000 mg pe zi.

Reducerea creșterilor de glucoză din sânge după masă

Creșterile nivelului de glucoză din sânge după masă pot face ravagii biochimice la orice pacient diabetic. De fapt, o creștere a nivelului de glucoză din sânge postprandial este principalul contributor la dezvoltarea complicațiilor diabetului, în special a bolilor cardiovasculare și a bolilor microvasculare (retinopatie, neuropatie și nefropatie). De exemplu, pacienții care au o măsurare normală a glicemiei a jeun, dar un nivel mediu postprandial de glucoză la 2 ore mai mare de 200 mg/dL (11 mmol/L) au o creștere de trei ori a incidenței retinopatiei diabetice.141 Prin urmare, reducerea creșterii glicemiei după masă este un obiectiv important.

Pe lângă respectarea recomandărilor dietetice cu conținut scăzut de carbohidrați pentru a reduce nivelul de glucoză din sânge postprandial (mâncând mese cu IG scăzut/GL scăzut),

pot fi utilizate mai multe produse naturale. Cele mai bune suplimente în acest sens sunt suplimentele cu fibre și inhibitorii naturali de glucozidază.

Suplimente cu fibre

S-a demonstrat că suplimentele cu fibre îmbunătățesc controlul glicemiei, scad nivelul de insulină și reduc numărul de calorii absorbite de organism. Cele mai bune surse de fibre pentru reducerea post- D

nivelurile prandiale de glucoză din sânge, scăderea nivelului de colesterol și pro -E

scăderea în greutate sunt cele care sunt bogate în fibre solubile în apă, p cum ar fi glucomanan (din rădăcină de konjac), psyllium, gumă de guar, pulbere sau fibre degresate de schinduf, fibre de alge marine (alginat și caragenan) și pectina.

Studiile clinice au arătat în mod repetat că nivelurile de glucoză din sânge după masă scad pe măsură ce vâscozitatea fibrelor solubile crește.142,143 S-a dovedit că această relație este valabilă și pentru celelalte beneficii fiziologice produse de fibrele solubile, inclusiv sensibilitate crescută la insulină, scăderea apetitului, control semnificativ al greutății, îmbunătățirea mișcărilor intestinale și scăderea colesterolului seric14.

Atunci când sunt luate cu apă înainte de mese, aceste tipuri de fibre se leagă de apa din stomac și intestinul subțire pentru a forma o masă gelatinoasă, vâscoasă, care nu numai că încetinește absorbția glucozei, ci și induce senzația de sațietate (plinătate) și reduce absorbția de calorii.

Una dintre cele mai vâscoase fibre alimentare naturale este glucomananul, o fibră solubilă obținută din măcinarea rădăcinii de konjac, o plantă care a fost folosită ca aliment și remediu de mii de ani în Asia. Glucomananul extrem de rafinat și prelucrat în mod unic posedă cea mai mare vâscozitate dintre toate fibrele alimentare. Este de trei ori mai vâscos decât guar și de aproximativ șapte ori mai vâscos decât psyllium. Fibra de konjac este acum ușor disponibilă sub formă de tăiței fabricați cu rădăcină de konjac.

PGX este o nouă matrice de polizaharidă naturală, compusă din trei compuși naturali (glucomanan, alginat și gumă xanthum) combinați într-un proces brevetat care îi conduce să se unească și să formeze o matrice complet nouă, care este cea mai vâscoasă fibră descoperită vreodată. vâscozitate de trei până la cinci ori mai mare decât cea a glucomananului singur. PGX reduce indicele glicemic al oricărui aliment sau băutură cu 15% până la 70% și, de asemenea, reduce nivelul de glucoză postprandial atunci când este adăugat sau luat împreună cu alimente.147,148 Într-un studiu dublu-orb cu o versiune anterioară a PGX, 3 săptămâni de suplimentare cu mese s-a dovedit a scădea secretia de glucoză în sânge postprandială cu aproximativ 20% și aproximativ 40% de glucoză în sânge. producând o îmbunătățire a indicelui de sensibilitate la insulină pentru întregul corp de aproape 50%.149 Sa demonstrat, de asemenea, că reduce colesterolul total (12,4%), colesterolul LDL (22,3%), raportul LDL:HDL colesterol (15%) și fructozamină seric (5%).149 Într-un alt studiu la pacienți similari, nivelul postprandial la insulină s-a observat

(nivelul de glucoză și insulina 27%). estimat a fi îmbunătățit cu 56%.150 Doza tipică pentru PGX este de 2,5 până la 5 grame înainte de masă. PGX este discutat în continuare în capitolul 192.

Inhibitori naturali ai glucozidazei

Amidonurile, carbohidrații complecși și chiar zaharurile simple (disaharide) precum zaharoza sunt descompuse în tractul digestiv în glucoză prin acțiunea anumitor enzime. Printre cele mai importante dintre acestea se numără a-glucozidazele care căptușesc intestinele. Deoarece aceste enzime sunt esențiale pentru descompunerea amidonului, carbohidraților complecși, maltozei și zaharozei în molecule de glucoză absorbabile, inhibarea lor poate diminua creșterea după masă atât a glucozei, cât și a insulinei.

Acarboza (Precose) și miglitol (Glyset) sunt medicamente aprobate pentru tratarea diabetului zaharat prin inhibarea a-glucozidazei. Deși studiile clinice au arătat că sunt eficiente, ele sunt, de asemenea, caracterizate printr-o frecvență ridicată de efecte secundare gastrointestinale ușoare până la moderate, cum ar fi flatulența, diareea și disconfortul abdominal. Deși aceste reacții adverse se diminuează în general ca frecvență și intensitate cu timpul, puțini pacienți sunt dispuși să le facă față.

În locul medicamentelor acarboză și miglitol, recomandăm fie extracte de touchi, fie extracte de dud, care sunt naturale și superioare omologilor lor de droguri.

Extract de Touchi

Touchi este un produs de soia fermentat care a fost folosit în China și Japonia de mai bine de 3000 de ani. Extractul de Touchi este concentrat pentru a avea niveluri ridicate de inhibitori ai a-glucozidazei care apar în mod natural, iar mai multe studii clinice au documentat eficacitatea acestuia în reducerea creșterilor postprandiale ale nivelurilor de glucoză din sânge. HgbA|. niveluri — efecte care au fost evidente după numai 1 lună de utilizare. După 6 luni, glicemia a scăzut cu peste 10 mg/dL la aproape 80% dintre pacienți, iar nivelurile de HgbA1c au scăzut cu peste 0,5% la 60% dintre pacienți. În mod surprinzător, extractul de touchi a avut și un efect ușor în scăderea nivelului de trigliceride și colesterol, probabil printr-o scădere a rezistenței la insulină.

Spre deosebire de medicamentele inhibitoare de a-glucozidază, nu au fost observate efecte secundare cu extractul de touchi și nimeni care a participat la studiile clinice nu s-a plâns de efectele secundare gastrointestinale care sunt atât de caracteristice acarbozei.

Morus indica

Planta de dud (Morus indica) este probabil cel mai bine cunoscută ca hrană pentru viermi de mătase, dar a fost, de asemenea, foarte apreciată în medicina tradițională chineză și japoneză pentru uz uman. S-a demonstrat că posedă efecte hipoglicemiante semnificative în studiile pe animale și conține un inhibitor eficient de a-glucozidază împreună cu alți compuși care par să îmbunătățească controlul glicemiei.154,155 Extractul de dud a fost

studiat în DZ2, iar rezultatele sunt excelente. Într-un studiu, cercetătorii au decis să investigheze efectul acestuia asupra sângelui și lipidelor RBC, precum și să compare acțiunile sale de scădere a glicemiei cu cele ale medicamentului antihiperglicemic oral gliburid. Terapia cu dud a îmbunătățit semnificativ controlul diabetic la pacienții cu DZ2 (Tabelul 161-5). Rezultatele arată în mod clar că concentrațiile de glucoză din sânge a jeun au fost semnificativ scăzute cu terapia cu dud, sugerând că este eficientă în controlul diabetului zaharat. Comparativ cu tratamentul cu gliburidă, terapia cu dud a redus semnificativ concentrațiile de glucoză din sânge a jeun ale pacienților diabetici (27%; $P < 0{,}01$). Cu toate acestea, nu au fost observate diferențe semnificative în concentrațiile de glucoză din sânge între tratamentele prealabile și post-tratamente cu gliburidă ($P > 0{,}05$). Extractul de dud a fost, de asemenea, superior medicamentului aprobat prin capacitatea sa de a scădea HgbA1c, colesterolul total, LDL și trigliceridele. De asemenea, a dus la o creștere a HDL („colesterolul bun”). Deși aceste modificări nu au fost semnificative din punct de vedere statistic ($P > 0{,}05$), există sugestii puternice că acest produs natural este net superior unui agent farmaceutic stabilit (vezi Tabelul 161-5).

Pe lângă beneficiile pentru nivelurile de glucoză din sânge și lipidele din sânge, s-a dovedit, de asemenea, că terapia cu dud reduce cantitatea de peroxidare a lipidelor la membranele celulare ale RBC, indicând un efect antioxidant semnificativ. În plus, terapia cu dud a scăzut semnificativ colesterolul membranar la pacienții cu DZ2.

Îmbunătățirea funcției și a sensibilității la insulină

Primul pas în îmbunătățirea funcției și a sensibilității la insulină este atingerea greutății corporale ideale și respectarea recomandărilor de dietă și stil de viață date mai devreme, inclusiv luarea unui supliment multivitamine/multimineral de mare potență pentru a vă asigura că organismul are toate vitaminele și mineralele esențiale necesare pentru o sensibilitate adecvată la insulină. Dacă este necesar un sprijin suplimentar pentru a ține sub control nivelul glucozei din sânge, vă recomandăm să utilizați izolat sau în combinații formulate științific una sau mai multe dintre următoarele: extract de Gymnema sylvestre, pepene amar, P quinquefolius (ginseng american) sau ginseng Panax și extract din semințe de schinduf. De asemenea, recomandăm creșterea aportului de ceapă și usturoi.

Gymnema sylvestre

Gymnema este o plantă din India care a fost folosită de mult ca tratament pentru diabet. Investigații științifice recente și-au susținut eficacitatea atât în T1DM, cât și în T2DM. S-a demonstrat că extractele de Gymnema îmbunătățesc controlul glucozei la câinii și iepurii diabetici. Interesant este că la animalele cărora li s-a îndepărtat pancreasul, gymnema nu are efecte aparente, ceea ce sugerează că îmbunătățește producția sau activitatea insulinei. Există dovezi în studiile pe animale că gymnema promovează regenerarea celulelor beta producătoare de insulină din pancreas. Studiile la om par să susțină și posibilitatea regenerării pancreatice.157

S-a demonstrat că un extract din frunze de G. sylvestre administrat la 27 de pacienți cu DZ1 în terapie cu insulină reduce necesarul de insulină și nivelul glicemiei a jeun, precum și îmbunătățește controlul glicemiei.158 Aceste rezultate indică faptul că gymnema sporește acțiunea insulinei deoarece acești pacienți diabetici nu au fost diagnosticați recent. Experiența clinică arată, de asemenea, că gymnema are un beneficiu semnificativ în scăderea poftei de carbohidrați și le permite pacienților să urmeze o dietă cu conținut scăzut de carbohidrați.

În ceea ce privește T2DM, extractul de gymnema pare să funcționeze prin îmbunătățirea acțiunii insulinei. Într-un studiu, 22 de pacienți cu DZ2 au primit extract de gymnema împreună cu medicamentele lor antihiperglicemice orale.159 Toți au demonstrat un control îmbunătățit al glicemiei, 21 din 22 au putut să-și reducă doza de medicament în mod considerabil, iar 5 au putut să-și întrerupă medicația și să mențină controlul glicemiei numai cu extractul de gymnema.

Doza pentru extractul de gymnema (standardizat pentru a conține 24% acid gimnemic) poate varia de la 200 mg de două ori pe zi până la 2400 mg/zi. Nu au fost raportate efecte secundare din extractul de gymnema.

Momordica charantia

Pe lângă faptul că este consumat ca legumă în Asia, pepenele amar necopt a fost folosit pe scară largă în medicina populară ca remediu pentru diabet. Acțiunea de scădere a glicemiei a sucului proaspăt sau extractului de fructe necoapte a fost clar stabilită în studiile științifice moderne atât în T1DM, cât și în T2DM.

Pepenele galben este compus din mai mulți compuși cu proprietăți confirmate de scădere a glicemiei. Charantin, extras de alcool, este un agent hipoglicemiant compus din steroizi amestecați, care este mai puternic decât medicamentul hipoglicemiant oral tolbutamida. Pepenele galben conține, de asemenea, o polipeptidă asemănătoare insulinei, polipeptida-P, care scade nivelul de glucoză din sânge atunci când este injectată ca insulina la pacienții cu DZ1. Deoarece pare să aibă mai puține efecte secundare decât insulina, pepenele amar a fost sugerat ca terapie de înlocuire pentru unii pacienți, deși există puține probabilități ca această aplicație să fie dezvoltată vreodată. Din fericire, bea cât de puțin

oz de suc a arătat rezultate bune în studiile clinice.160,161

Pepenele galben necopt este disponibil în principal în magazinele asiatice. Magazinele naturiste pot avea extracte de pepene amar, dar sucul proaspăt este probabil cel mai bun de folosit, pentru că asta a fost folosit în studii. Sucul de pepene amar este greu de făcut gustos. După cum sugerează și numele, este destul de amar, așa că este recomandat ca pacienții să își astupe nasul și să ia o injecție de 2 oz din suc. Doza altor forme ar trebui să se aproximeze la această doză.

Panax quinque folium și Panax ginseng

Cercetările efectuate la Centrul de Modificare a Factorilor de Risc al Universității din Toronto au descoperit proprietăți importante ale unor medicamente naturale antice. În primele studii și rapoarte publicate, grupul a folosit rădăcină de ginseng american sub formă de pulbere (Panax quinquefolium) și a constatat că o doză de aproximativ

g înainte de fiecare masă a redus semnificativ glicemia postprandială la pacienții cu DZ2.162-166 Ginsengul american este acum considerat de autorități ca fiind cea mai bazată pe bază de date pentru terapia pe bază de plante pentru DZ2.167

P. ginseng poate fi, de asemenea, de ajutor. Într-un studiu controlat dublu-orb, 36 de pacienți diabetici nedependenți de insulină au fost tratați timp de 8 săptămâni cu extract de ginseng la 100 sau 200 mg sau cu un placebo. Ginseng a crescut starea de spirit, a îmbunătățit performanța psihofiziologică și a redus glicemia și greutatea corporală. Doza de 200 mg a îmbunătățit hemoglobina glicata, concentrațiile serice de propetid aminoterminal și activitatea fizică.168

schinduf

Semințele de schinduf au demonstrat efecte antidiabetice semnificative în studii experimentale și clinice. Principiile active sunt fibra solubilă specială de schinduf împreună cu alcaloidul trigoneline și 4-hidroxiizoleucină. Schinduful pare a fi de ajutor în ambele tipuri de diabet. Pulbere de semințe de schinduf degresată administrată de două ori pe zi în doză de 50 g pacienților cu DZT1 a condus la o reducere semnificativă a glicemiei a jeun și a îmbunătățit rezultatele testelor de toleranță la glucoză.169 O reducere de 54% a glucemiei urinare de 24 de ore .

excreția de cose și reduceri semnificative ale LDL și E foarte scăzută

Au apărut, de asemenea, valori ale colesterolului și trigliceridelor lipoproteinelor de densitate. p La pacienții cu DZ2, adăugarea a 15 g de semințe de schinduf pudră înmuiate în apă a redus semnificativ nivelurile de glucoză postprandială în timpul testului de toleranță la masă.170 Cu toate acestea, aceasta este o doză foarte mare și nepractică pentru suplimentarea zilnică. Într-un alt studiu, 25 de pacienți cu T2DM au primit aleatoriu 1 g/zi de extract de semințe de schinduf sau capsule placebo timp de 2 luni.171 Analiza complexă a datelor a constatat că grupul care a luat extract de schinduf a avut măsurători îmbunătățite ale glicemiei (de exemplu, nivelurile de glucoză din sânge a jeun au scăzut de la 148,3 la 119,9 mg), dar a existat și o scădere semnificativă a producției de insulină/l. Această constatare indică faptul că a existat o îmbunătățire semnificativă a sensibilității la insulină, un efect care se datorează cel mai probabil 4-hidroxileucinei.

Allium cepa și Allium sativum

Ceapa și usturoiul par să aibă o acțiune semnificativă de scădere a glicemiei. Se crede că principiile active sunt compușii care conțin sulf disulfura de alil propil și, respectiv, disulfura de dialil oxidul (alicină), deși alți constituenți, cum ar fi flavonoidele, pot juca un rol de asemenea.

Deși usturoiul are în general efecte mai puternice, ceapa poate fi administrată în doze mai mari, iar compușii activi par a fi mai stabili decât alicina. Dozele gradate de extracte de ceapă (1 ml de extract = 1 g de ceapă întreagă) la niveluri găsite uneori în dietă (de exemplu, 1 până la 7 oz de ceapă) au redus nivelurile de glucoză din sânge în timpul unui test oral de toleranță la glucoză într-o manieră dependentă de doză. Efectele sunt similare atât în extractele de ceapă crudă, cât și în cea fiartă, ceea ce indică faptul că componentele active sunt probabil stabile.172

Usturoiul are o gamă largă de efecte suplimentare bine documentate care sunt utile pentru diabetici, inclusiv ajutând la îmbunătățirea controlului glicemiei, la scăderea colesterolului și a tensiunii arteriale și la inhibarea unora dintre factorii asociați cu riscul crescut de complicații vasculare ale diabetului, cum ar fi creșterea nivelului de fibrinogen.

Prevenirea stresului nutrițional și oxidativ

Diabetul se caracterizează prin creșterea stresului nutrițional și oxidativ. Deoarece persoanele cu diabet zaharat au de obicei niveluri ridicate de radicali liberi și compuși oxidativi, este mult mai probabil să sufere daune. Acești compuși foarte reactivi se leagă și distrug compușii celulari. De asemenea, cresc foarte mult procesul inflamator prin adăugarea de combustibil la focul lor distructiv prin formarea crescută de mediatori inflamatori, cum ar fi proteina C reactivă.

Unul dintre obiectivele critice în sprijinirea nutrițională a persoanelor cu diabet zaharat este acela de a inunda corpul cu un nivel ridicat de compuși antioxidanti pentru a contracara efectele negative ale radicalilor liberi și prooxidanților. Acest obiectiv este implementat prin utilizarea recomandărilor date mai devreme, împreună cu luarea unui extract bogat în flavonoide și acid alfa-lipoic.

Flavonoide

Cercetările sugerează că flavonoidele pot fi utile în tratarea diabetului, precum și în prevenirea complicațiilor pe termen lung. Flavonoidele precum quercetina promovează secreția de insulină și sunt inhibitori potenți ai glicozilării și acumulării de sorbitol, în timp ce extractele bogate în flavonoide precum extractele de afin și păducel s-au dovedit a fi utile în retinopatia diabetică și anomaliile microvasculare.173

Efectele benefice ale flavonoidelor în lupta împotriva complicațiilor diabetului sunt numeroase și includ faptul că, ca antioxidanți, flavonoidele sunt în general mai puternice și mai eficiente împotriva unei game mai largi de oxidanți decât nutrienții antioxidanți tradiționali, vitaminele C și E, beta-carotenul, seleniul și zincul. Alte efecte benefice includ creșterea nivelului intracelular de vitamina C, scăderea scurgerii și spargerea vaselor de sânge mici, prevenirea vânătăilor ușoare, promovarea vindecării rănilor și asigurarea sprijinului sistemului imunitar. Sursele alimentare bune de flavonoide includ citrice, fructe de pădure, ceapă, pătrunjel, leguminoase, ceai verde și vin roșu.

La persoanele cu diabet zaharat care prezintă deja semne de complicații pe termen lung, este extrem de important să se ia un extract bogat în flavonoizi. Deoarece anumite flavonoide se concentrează în țesuturi specifice, este posibil să se ia flavonoide care vizează acele țesuturi. De exemplu, deoarece flavonoidele de afin (Vaccinium myrtillus) au o afinitate pentru ochi, inclusiv pentru retină, afinul este probabil cea mai bună alegere la un pacient diabetic care prezintă deja semne de retinopatie diabetică. Ideea este să identificăm ce flavonoid sau extractul bogat în flavonoizi este cel mai potrivit pentru pacient și apoi să îl direcționezi să-l ia conform dozei recomandate. Există o suprapunere extraordinară între mecanismele de acțiune și beneficiile extractelor bogate în flavonoide; este important să o luăm pe cea mai specifică nevoilor individului (Tabelul 161-6).

Acid alfa-lipoic

Acidul alfa-lipoic este o substanță asemănătoare vitaminelor care este adesea descrisă ca „antioxidantul perfect al naturii". Acidul alfa-lipoic este o moleculă mică care este absorbită eficient și traversează cu ușurință membranele celulare. Spre deosebire de vitamina E, care este în principal solubilă în grăsimi, și vitamina C, care este solubilă în apă, acidul a-lipoic poate stinge radicalii liberi solubili în apă sau în grăsimi atât în interiorul celulei, cât și în spațiile intracelulare. În plus, acidul a-lipoic prelungește viața biochimică a vitaminelor C și E, precum și a altor antioxidanți.

Acidul alfa-lipoic este un medicament aprobat în Germania pentru tratamentul neuropatiei diabetice. De fapt, a fost folosit cu succes în Germania de mai bine de 30 de ani. Efectele benefice ale acidului a-lipoic în neuropatia diabetică la o doză de 400 până la 600 mg pe zi au fost confirmate în mai multe studii dublu-orb. pentru a stimula regenerarea fibrelor nervoase. Capacitatea sa de a îmbunătăți metabolismul glucozei din sânge este rezultatul efectelor sale asupra metabolismului glucozei și al capacității sale de a crește sensibilitatea la insulină. Importanța sa în tratarea neuropatiei diabetice nu poate fi exagerată.

Recomandări pentru complicații cronice specifice

Următoarele sunt recomandări suplimentare pentru a face față complicațiilor specifice ale diabetului. Cea mai importantă metodă de reducere a riscului acestor complicații este realizarea unui control optim al glicemiei.

Colesterol crescut

Produsele naturale cheie folosite pentru scăderea nivelului de colesterol în diabet sunt fibrele solubile, usturoiul și niacina. Acești agenți sunt discutați pe deplin în Capitolul 148. Deoarece administrarea de niacină în doze mai mari (de exemplu, 3000 mg sau mai mult) poate afecta toleranța la glucoză, mulți medici au evitat terapia cu niacină la pacienții diabetici. Cu toate acestea, studii mai noi cu doze puțin mai mici (1000 până la 2000 mg) nu au arătat că niacina afectează negativ reglarea glicemiei.176 De exemplu, în timpul unui studiu dublu-orb controlat cu placebo de 16 săptămâni, 148 de pacienți cu DZT2 au fost randomizați la placebo sau 1000 mg sau niacină/zi; în grupurile tratate cu niacină nu a existat o pierdere semnificativă a controlului glicemic, iar efectele favorabile asupra

lipidelor din sânge erau încă evidente.177 Alte studii au arătat de fapt că HgbA1c scade, indicând un control glicemic îmbunătățit.178

Cea mai frecventă anomalie a lipidelor din sânge la pacienții cu DZD2 este nivelul crescut al trigliceridelor; scăderea nivelului de colesterol HDL; și o preponderență a particulelor LDL mai mici și mai dense. S-a dovedit că niacina abordează toate aceste domenii mult mai semnificativ decât statinele sau alte medicamente care scad lipidele. Cu toate acestea, un motiv pentru care niacina poate să nu fie atât de populară pe cât ar trebui să fie este efectul secundar al înroșirii pielii - mai degrabă ca o erupție cutanată de căldură înțepătoare - care apare de obicei la 20 până la 30 de minute după administrarea niacinei și dispare în aproximativ același interval de timp. Alte reacții adverse ocazionale includ iritația gastrică, greața și afectarea ficatului. Riscul de afectare a ficatului este deosebit de relevant. Pacienții diabetici care sunt supraponderali dezvoltă adesea ficat gras, care acum sunt considerați a fi la fel de nocivi ca și ficatul lezat de alcoolism și hepatita C. Mai mult, ficatul gras poate facilita dezvoltarea fibrozei și a cirozei. Administrarea de niacină unui pacient cu ficat gras poate pune un stres suplimentar asupra acelui organ vital. Prin urmare, la un pacient diabetic supraponderal, niacina în doze mari trebuie utilizată numai sub supravegherea unui medic. Pentru a reduce efectul secundar al înroșirii pielii, poate fi prescrisă o niacină cu eliberare intermediară, una care este identică în modelul său de dizolvare cu produsul eliberat pe bază de rețetă Niaspan. Acest produs este cel mai bine să luați chiar înainte de a merge la culcare, deoarece majoritatea oamenilor dorm imediat prin orice reacție de înroșire care ar putea apărea. O altă abordare pentru a reduce înroșirea feței este folosirea hexaniacinatului de inozitol. Această formă de niacină a fost folosită de mult timp în Europa pentru a scădea nivelul colesterolului și, de asemenea, pentru a îmbunătăți fluxul sanguin în claudicația intermitentă – o boală vasculară periferică care este frecventă în diabet.179 Dacă hexaniacinatul de inozitol nu funcționează, se poate încerca niacina obișnuită.

Dacă se utilizează niacină obișnuită sau hexaniacinat de inozitol, se poate încerca o doză de 500 mg pe noapte timp de 1 săptămână. Doza poate fi apoi crescută la 1000 mg săptămâna următoare și 1500 mg săptămâna următoare. Doza de 1500 mg trebuie administrată timp de 2 luni înainte de a verifica răspunsul, iar doza poate fi apoi ajustată în sus sau în jos, după cum este necesar. Produsele cu niacină cu eliberare în timp, cum ar fi Niaspan, pot fi utilizate la doza completă de 1000 până la 2000 mg noaptea de la început. Indiferent de forma de niacină utilizată, verificarea periodică (cel puțin o dată la 3 luni) a colesterolului, a HgbA1c și a funcției hepatice este puternic indicată.

Retinopatie și Cataractă

Retinopatia diabetică are două forme: (1) retinopatie „simple” constând din ruperea vaselor de sânge, hemoragii și umflături și (2) retinopatie proliferativă cu vase nou formate, cicatrici, hemoragie mai gravă și dezlipire de retină. Terapia de fotocoagulare cu laser este un tratament important pentru tipul mai sever de retinopatie proliferativă, dar încă nu este indicată în formele mai ușoare din cauza riscului de pierdere a vederii. Adică, există riscul ca efectele secundare ale acestui tratament să depășească beneficiile.

Ca și în cazul altor complicații ale diabetului, prevenirea este cel mai bun tratament, factorul cheie fiind menținerea controlului optim al glicemiei. HgbA1c trebuie monitorizată frecvent.

Extrem de importante în lupta împotriva retinopatiei sunt extractele bogate în flavonoide, în special extractele de afin, coaja de pin și din semințe de struguri. Flavonoidele din aceste extracte au multe beneficii în diabet, inclusiv capacitatea de a crește nivelul intracelular de vitamina C, de a reduce scurgerea și ruperea capilarelor, de a preveni vânătăile ușoare și de a servi ca antioxidanți puternici. Aceste efecte sunt de o valoare deosebită în tratarea anomaliilor microvasculare ale diabetului. Deoarece flavonoidele din extractul de afine, coajă de pin și sâmburi de struguri au o afinitate pentru vasele de sânge ale ochiului și îmbunătățesc circulația către retină, ele sunt deosebit de utile în încetinirea progresiei retinopatiei diabetice, așa cum au demonstrat rezultatele pozitive în mai mult de o duzină de studii clinice.180,181.

neuropatie

Pe lângă acidul a-lipoic și programul de suplimentare de bază, trei medicamente naturale suplimentare, împreună cu acupunctura, merită menționate:

Sa demonstrat că acidul gamma-linolenic (GLA) îmbunătățește și previne neuropatia diabetică. Diabetul este asociat cu o tulburare substanțială a metabolismului EFA. Una dintre tulburările cheie este afectarea procesului de conversie a acidului linoleic în GLA. Ca rezultat, furnizarea de GLA sub formă de borage, primulă sau ulei de coacăze negre poate ocoli o parte din această tulburare. În studiul multicentric GLA, 111 pacienți cu neuropatie diabetică ușoară au primit fie GLA la o doză de 480 mg/zi, fie un placebo timp de 1 an. Au fost evaluați șaisprezece parametri, inclusiv vitezele de conducere, pragurile calde și reci, senzația, reflexele tendinoase și forța musculară. După 1 an, toți cei 16 parametri s-au îmbunătățit, 13 dintre ei într-un grad semnificativ statistic. Tratamentul a fost mai eficient la pacienții diabetici care au fost relativ bine controlați decât la cei care au fost slab controlați. Ultima constatare evidențiază necesitatea unei abordări cuprinzătoare în controlul nivelurilor de glucoză din sânge, mai degrabă decât să se aștepte la un singur ajutor fiziologic (adică, GLA) pentru a compensa controlul slab.

Benfotiamina este o formă solubilă în grăsimi de tiamină sau vitamina B1, D

care este mai eficient în creșterea nivelului de tiamină din sânge (până la 120% E

până la 240% față de tiamină obișnuită). În studiile la pacienții diabetici, ben- p

fotiamina a scăzut formarea avansată a produsului final glicozilat, a scăzut calea aldozo-reductazei și a redus deteriorarea celulară oxidativă.182 Cu toate acestea, rezultatele în tratamentul neuropatiei diabetice și al nefropatiei în studiile clinice mici cu benfotiamină în monoterapie au arătat un beneficiu modest sau deloc.183,184 Este posibil ca benfotiamina combinată cu acidul lipoic să poată fi util. Într-un studiu mic la pacienții cu DZ1, tratamentul cu 600 mg de benfotiamină plus 300 mg de acid a-lipoic a produs rezultate mai bune în reducerea efectelor hiperglicemiei decât benfotiamină în monoterapie.185

Capsaicina este componenta activă a ardeiului de cayenne (Capsicum frutescens), care stimulează și apoi blochează micile fibre nervoase care transmit impulsul durerii prin epuizarea acestor fibre dintr-o substanță transmițătoare cunoscută sub numele de substanță P.186 În numeroase studii dublu-orb, capsaicina aplicată local s-a dovedit a fi de un beneficiu considerabil în ameliorarea durerii neuropatiei diabetice. Aproximativ 80% dintre persoanele cu neuropatie diabetică experimentează o mare ușurare în acest fel.187 Unguentele comerciale care conțin 0,025% sau 0,075% capsaicină sunt disponibile fără rețetă. Pacientul trebuie să aplice crema 0,075% de două ori pe zi pe zona afectată (prima acoperindu-și mâna cu folie de plastic pentru a preveni contactul capsaicinei cu ochii sau mucoasele). Poate dura câteva zile pentru ca crema să înceapă să funcționeze și va continua să funcționeze numai cu aplicare regulată.

Acupunctura poate fi, de asemenea, de ajutor în îmbunătățirea neuropatiei. Investigația științifică a acupuncturii în diabet include atât studii experimentale, cât și clinice. De exemplu, experimentele pe animale au arătat că acupunctura poate acționa asupra pancreasului pentru a îmbunătăți sinteza insulinei, a crește numărul de receptori de pe celulele țintă și a accelera utilizarea glucozei, ducând la scăderea glicemiei.188 Totuși, cea mai bună documentație pentru aplicarea clinică a acupuncturii este în tratarea neuropatiei diabetice cronice dureroase. Într-un studiu clinic, 77% dintre pacienții tratați cu acupunctură au observat o îmbunătățire semnificativă a simptomelor lor, 21% observând că simptomele lor au fost complet eliminate.189 Această rată de succes este excelentă, având în vedere natura de lungă durată a afecțiunii în majoritatea cazurilor și faptul că nu au fost observate efecte secundare.

Nefropatie

Multe dintre recomandările anterioare se aplică și prevenirii nefropatiei diabetice. De fapt, un motiv puternic pentru a adera la principiile alimentare prezentate mai sus este protejarea rinichilor diabetici. Din nou, mai ales importantă este fibrele alimentare. Fibrele alimentare (în special cele solubile în apă) sunt fermentate în colon pentru a produce acizi grași cu lanț scurt. Aceste produse secundare sunt combustibilul principal pentru celulele colonului și, dacă sunt prezente în cantități mari, măresc foarte mult capacitățile de eliminare a deșeurilor din colon. S-a demonstrat că, în prezența unei diete bogate în fibre fermentabile, colonul se transformă în „al doilea rinichi”, deoarece colectează deșeurile azotate din sânge și le elimină prin fecale. S-a demonstrat că aceasta reduce foarte mult volumul de muncă și stresul asupra rinichilor înșiși.190

Evidențiind cât de importante sunt unele recomandări de bază pentru suplimente în stoparea progresiei nefropatiei diabetice sunt rezultatele unui studiu efectuat pe 30 de pacienți cu DZ2 cu albumină crescută în urină. Acești pacienți au primit zilnic vitamina C (1250 mg) și vitamina E (680 UI) sau un placebo corespunzător timp de 4 săptămâni, urmat de o perioadă de eliminare de 3 săptămâni înainte de a fi trecuți la celălalt braț.

Dacă un pacient a dezvoltat insuficiență renală gravă, atunci devine necesară respectarea dietei standard cu conținut scăzut de proteine și sărac în potasiu; din păcate, acest lucru nu

promovează un control bun al glucozei, care poate apoi să înrăutățească funcția rinichilor. Scopul principal este de a preveni dezvoltarea bolii renale în stadiu terminal.

Dacă sunt necesare medicamente, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor ECA oferă cele mai mari beneficii în tratarea nefropatiei diabetice.192 Acum sunt prescrise adesea în doze mici pentru a ajuta la prevenirea nefropatiei chiar și în absența hipertensiunii arteriale. Alternativ, s-a demonstrat că un preparat special de peptide bonito exercită activitate anti-ACE (a se vedea capitolul 174 pentru mai multe informații) și poate preveni necesitatea medicamentelor inhibitoare a ACE.

Vindecare slabă a rănilor

O deficiență a oricărui nutrient esențial poate duce la afectarea vindecării rănilor. Nutrienții cheie includ vitamina C și zinc, ambele fiind adesea deficitare la pacientul diabetic. Luarea unei formule multivitamine/multiminerale de mare potenta ar trebui sa imbunatateasca starea nutritionala si sa promoveze vindecarea corecta a ranilor. Pentru aplicarea topică, se poate folosi gel pur (100%) de Aloe vera. Efectele de vindecare ale Aloe vera sunt binecunoscute. Conține o serie de compuși care promovează vindecarea rănilor, inclusiv vitamina C, vitamina E și zinc. S-a demonstrat că stimulează mulți factori importanți pentru repararea rănilor și ar trebui aplicat pe zonele afectate (nu răni deschise) de două până la trei ori pe zi. O altă opțiune este un unguent topic numit Amerigel, care conține un extract de stejar (Quercus rubra), care conține taninuri, inclusiv acid quercitannic, catechina, elagitanină și proantocianidină, care sunt ușor absorbite în pielea deteriorată.

Ulcere ale picioarelor

Lipsa aportului de sânge, vindecarea slabă a rănilor și neuropatia periferică sunt factori cheie în dezvoltarea ulcerului piciorului diabetic. Strategiile cheie în prevenire și tratament sunt îngrijirea adecvată a picioarelor (inclusiv îngrijirea profesională a unghiilor și calusurilor), de preferință de către un podolog; examinarea regulată a picioarelor de către medic, evitarea rănilor, evitarea tutunului sub orice formă și utilizarea metodelor de îmbunătățire a circulației locale. Îngrijirea adecvată a picioarelor include menținerea picioarelor curate, uscate și calde și purtarea pantofilor bine potriviți. Consumul de tutun sub orice formă îngustează vasele de sânge periferice și poate duce la boli vasculare periferice mai grave, inclusiv blocaje arteriale severe. Diabetul și fumatul sunt ca nitro plus glicerina - o rețetă sigură pentru catastrofă. Circulatia poate fi imbunatatita prin exercitii fizice regulate, evitand sa stai cu picioarele incrucisate sau in alte pozitii care compromit circulatia si masand usor picioarele in sus. Ginkgo biloba sau extractul din semințe de struguri pot fi, de asemenea, folosite pentru a susține circulația optimă.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul eficient al pacientului diabetic necesită integrarea atentă a terapiilor cu gamă largă și a pacienților care sunt dispuși să-și îmbunătățească substanțial stilul de viață. T2DM este de obicei rezultatul a mulți ani de insulte metabolice cronice și, deși poate fi tratat cu abordarea metabolică naturală prezentată aici, necesită persistență pentru rezolvarea sa

finală. Deși multe dintre informațiile prezentate în acest capitol se concentrează pe DZT2, este la fel de adecvată pentru DZ1, cu excepția faptului că, conform informațiilor actuale, pacientul cu DZ1 va avea întotdeauna nevoie de insulină.

Primul pas în terapia fie T1DM, fie T2DM este o analiză de diagnosticare amănunțită. De o importanță deosebită este identificarea oricăreia dintre complicațiile diabetului. Dieta, mediul și stilul de viață ale pacientului trebuie studiate cu atenție pentru a exclude orice expunere la agenți care i-ar putea induce intoleranța la glucoză.

Ar trebui dezvoltat un program de dietă, exerciții fizice și suplimente care să satisfacă nevoile individuale ale pacientului și nivelul actual de toleranță la glucoză. Pentru o eficacitate maximă, trebuie atinsă greutatea corporală ideală a pacientului (vezi capitolul 192 pentru recomandări suplimentare).

În tratarea pacienților cu diabet sever sau necontrolat, trebuie menținut un nivel ridicat de conștientizare a complicațiilor diabetice acute. Dacă pacientul este pe insulină, medicul trebuie să fie abil să utilizeze, să schimbe și să adapteze tipurile și dozele de insulină în funcție de nevoile individuale ale individului.

În cele din urmă, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, mai ales dacă este pe insulină sau are diabet relativ necontrolat. Simptomatologia pacientului, monitorizarea glicemiei la domiciliu și testul HgbA1c sunt în prezent cele mai bune modalități de a monitoriza progresul. Este important să recunoaștem că, pe măsură ce aceste terapii își fac efectul, dozele de medicamente ale pacientului trebuie modificate și că o bună relație de lucru cu medicul va ajuta foarte mult procesul de vindecare. Scopul final este de a restabili glicemia normală și de a preveni dezvoltarea (sau ameliorarea) complicațiilor diabetului.

Notă: În niciun caz, un pacient nu trebuie să i se elimine brusc medicamentele pentru diabet, în special insulina. Conform informațiilor actuale, un pacient insulino-dependent nu va putea niciodată să înceteze să ia insulină.

Dieta

Dieta optimă sănătoasă detaliată în capitolul 44 este în mod clar dieta de alegere. Trebuie evitati toti carbohidratii simpli, procesati si concentrati. Trebuie subliniată o dietă cu glicemie scăzută, bogată în alimente bogate în fibre, iar sursele de grăsimi sănătoase trebuie ingerate. Legumele cu glicemie scăzută, în special ceapa și usturoiul, sunt utile și ar trebui încurajată ingestia lor liberală.

Suplimente pentru diabetul de tip 1

Programul de suplimentare recomandat depinde de gradul de control al glicemiei, așa cum se evidențiază prin automonitorizarea nivelurilor de glucoză din sânge și HgbA1c.

T1DM diagnosticat recent:

Suplimente de fond de ten

Supliment multivitaminic/multimineral de mare potenta

Uleiuri de pește: 1000 mg fiecare de EPA și DHA pe zi

Vitamina C: 500 până la 1500 mg pe zi

Vitamina E: 400 până la 800 UI pe zi

Vitamina D: 4000 până la 8000 UI pe zi

Niacinamidă: 25 până la 50 mg/kg pe zi

Extract de ceai verde: Doza recomandată pentru copiii cu vârsta de 6 ani sau mai mici este de 50 până la 150 mg; pentru copii între 6 și 12 ani, 100 până la 200 mg; pentru copii cu vârsta peste 12 ani și adulți, 150 până la 300 mg. Extractul de ceai verde trebuie să aibă un conținut de polifenoli de 80% și să fie decofeinizat.

Nivelul 1: atingerea nivelurilor țintite de glucoză din sânge, niveluri de HgbAlc mai mici de 7%, fără anomalii ale lipidelor, fără semne de complicații

Supliment multivitaminic/multimineral de mare potenta

Uleiuri de pește: 600 mg fiecare de EPA și DHA pe zi

Vitamina C: 500 până la 1500 mg pe zi

Vitamina E: 400 până la 800 UI pe zi

Acid alfa-lipoic: 400 până la 600 mg pe zi

Semințe de struguri, coajă de pin sau extract de ceai verde (sau alt extract adecvat bogat în flavonoide): 100 până la 300 mg pe zi

Nivelul 2: eșecul în atingerea nivelurilor țintite de glucoză din sânge, HgbA1c între peste 7%

Suplimente de nivel 1 plus:

Extract de G. sylvestre (24% acid gimnemic): 200 mg de două ori pe zi

Biotină: 8 mg de două ori pe zi

Opțional:

Suc de pepene amar: 2 până la 4 oz pe zi

Suplimentare pentru diabetul de tip 2

Programul de suplimentare recomandat depinde de gradul de control al glicemiei, așa cum se evidențiază prin automonitorizarea nivelurilor de glucoză din sânge și HgbA1c.

Nivelul 1: atingerea nivelurilor țintite ale glicemiei și HgbA1c mai mici de 7%, fără anomalii ale lipidelor, fără semne de complicații

Supliment multivitaminic/multimineral de mare potenta

Băutură verde: o porție pe zi

Uleiuri de pește: 600 mg fiecare de EPA și DHA pe zi

Vitamina C: 500 până la 1500 mg pe zi

Vitamina E: 400 până la 800 UI pe zi

Semințe de struguri, coajă de pin sau extract de ceai verde (sau alt extract adecvat bogat în flavonoide): 100 până la 150 mg pe zi

Acid alfa-lipoic: 400 până la 600 mg pe zi

PGX (glucomanan sau altă sursă solubilă în doză echivalentă cu PGX): 2500 până la 5000 mg înainte de mese

Nivelul 2: eșecul în atingerea nivelurilor țintite de glucoză din sânge, HgbA1c peste 7%

Suport de nivel 1 plus:

Unul dintre următorii potențiatori de insulină:

G . extract de sylvestre (24% acid gimnemic): 200 mg de două ori pe zi

Extract de schinduf: 1 g zi

Usturoi: minim 4000 mcg de alicină pe zi

Utilizați unul dintre următorii inhibitori de glucozidază:

Extract de Touchi: 300 mg de trei ori pe zi la mese

Extract de dud: echivalent cu 1000 mg frunze uscate de trei ori pe zi

REFERINȚE

Dacă nivelurile de glucoză din sânge automonitorizate nu se îmbunătățesc după 4 săptămâni de urmare a recomandărilor pentru nivelul actual, treceți la nivelul următor cel mai înalt. De exemplu, dacă pacientul începe să aibă un nivel de HgbA1c de 8,2% și un nivel de glucoză din sânge a jeun de 130 mg/dL, el sau ea ar trebui să înceapă cu suport de nivel 2. După 4 săptămâni, dacă media nu a scăzut la mai puțin de 110 mg/dL, va fi necesar un medicament pe bază de prescripție medicală (fie un medicament hipoglicemiant oral, fie insulină).

D

E

Pentru niveluri ridicate de colesterol și alți factori de risc cardiovascular Colesterol total mai mare de 200 mg/dL sau colesterol LDL mai mare de 135 mg (100 mg dacă antecedente de atac de cord); HDL colesterol sub 45 mg/dL; lipoproteină(a) peste 40 mg/dL; sau trigliceride peste 150 mg/dL

Niacină (sau hexaniacinat de inozitol): 1000 până la 2000 mg la culcare

Usturoi: minim 4000 mcg de alicină pe zi

Pentru hipertensiune arterială

Usturoi: minim 4000 mcg de alicină pe zi

Coenzima Q10: 100 până la 200 mg pe zi

Peptide anti-ACE din bonito: 1500 mg/zi

Luați una dintre următoarele:

Extract de păducel (10% procianidine sau 1,8% vitexină cu 4% ramnozidă): 100 până la 250 mg de trei ori pe zi

Extract din frunze de măslin (17% până la 23% conținut de oleuropeină): 500 mg de două ori pe zi

Hibiscus: trei porții de 240 ml pe zi sau un extract care furnizează 10 până la 20 mg antocianidine pe zi

Pentru retinopatia diabetică:

Extract de afine: 160 până la 320 mg pe zi sau extract de semințe de struguri

150 până la 300 mg pe zi

Pentru neuropatia diabetică

Acid gamma-linolenic din ulei de borage, primula sau coacaze negre: 480 mg pe zi

Benfotiamină: 600 mg pe zi

Cremă cu capsaicină (0,075%): aplicată pe zona afectată de două ori pe zi

Pentru nefropatia diabetică

Urmați recomandările pentru hipertensiune arterială de mai sus, cu excepția cazului în care funcția rinichilor scade sub 40% din normal. Fiți precauți în recomandarea suplimentelor de magneziu și potasiu.

Benfotiamină: 600 mg pe zi

Pentru vindecarea slabă a rănilor

Gel de aloe vera: Se aplică pe zonele afectate de două ori pe zi

Pentru ulcerele piciorului diabetic

Extract de G. biloba: 120 până la 240 mg pe zi sau extract de semințe de struguri

150 până la 300 mg pe zi

Ford ES. Prevalența sindromului metabolic definit de Federația Internațională de Diabet în rândul adulților din SUA Diabetes Care. 2005 noiembrie;28(11): 2745-2749.

Cook S, Auinger P, Li C și colab. Ratele sindromului metabolic la adolescenții din Statele Unite, de la National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002.

J Pediatr. 2008. Februarie;152(2):165-170.

Ford ES, Li C. Sindromul metabolic și calitatea vieții legate de sănătate în rândul SUA

adultii. Ann Epidemiol. 2008

Mar;18(3):165-171.

Perry RC, Shankar RR, Fineberg N,

et al. Măsurarea HbA1C îmbunătățește detectarea diabetului de tip 2 la persoanele cu risc ridicat, cu niveluri nediagnostice ale glucozei plasmatice a jeun: Programul de intervenție timpurie a diabetului (EDIP). Îngrijirea diabetului. 2001;24:465-471.

Kelly MA, Mijovic CH, Barnett AH. Genetica diabetului de tip 1. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2001;15: 279-291.

Akerblom HK, Vaarala O, Hyoty H, et al. Factorii de mediu în etiologia diabetului de tip 1. Am J Med Genet. 2002;115:18-29.

Knip M, Akerblom HK. Factorii de mediu în patogeneza diabetului zaharat de tip 1. Exp Clin Endocrinol Diabet. 1999;107(supliment 3):S93-S100.

Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, et al. Concordanță pentru diabetul zaharat de tip 1 (insulino-dependent) și tip 2 (non-insulino-dependent) într-o cohortă de gemeni bazată pe populație din Finlanda. Diabetologia. 1992;35:1060-1067.

Redondo MJ, Yu L, Hawa M și colab. Eterogenitatea diabetului de tip 1: analiza gemenilor mono-zigoți în Marea Britanie și Statele Unite.

Diabetologia. 2001;44:354-362:[Erratum in Diabetologia 2001;44:927].

Metcalfe KA, Hitman GA, Rowe RE, et al. Concordanța pentru diabetul de tip 1 la gemenii identici este afectată de genotipul insulinei. Îngrijirea diabetului. 2001;24:838-842.

Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M,

et al. Creșterea la nivel mondial a incidenței diabetului de tip 1: analiza datelor privind tendințele de incidență publicate. Diabetologia. 1999;42:1395-1403: [Erratum in Diabetologia 2000;43:685].

Feltbower RG, Bodansky HJ, McKinney PA, și colab. Tendințe în incidența diabetului zaharat în copilărie la sud-asiaticii și la alți copii în Bradford, Marea Britanie. Diabet Med. 2002;19:162-166.

Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C și colab. Dovezi pentru un efect de mediu în etiologia diabetului insulinodependent la o populație transmigratoare. BMJ. 1992;304:1020-1022.

Elliott RB. Epidemiologia diabetului în Polinezia și Noua Zeelandă. Pediatr Adolesc Endocrinol. 1992;21:66-71.

Vaarala O. Sistemul imunitar intestinal și diabetul de tip 1. NY Acad Sci.

2002;958:39-46.

Hypponen E, Kenward MG, Virtanen SM și colab. Hrănirea sugarilor, creșterea precoce în greutate și riscul de diabet de tip 1. Grupul de studiu pentru diabetul infantil în Finlanda (DiMe). Îngrijirea diabetului. 1999;22:1961-1965.

Monetini L, Cavallo MG, Manfrini S,

et al. Anticorpi la beta-cazeina bovină în diabet și alte boli autoimune. Horm Metab Res. 2002;34:455-459.

Hyoty H. Infecții cu enterovirus și tip

1 diabet. Ann Med. 2002;34:138-147.

Roivainen M. Enterovirusuri: noi descoperiri privind rolul enterovirusurilor în diabetul de tip 1. Int J Biochem Cell Biol.. 2006;38(5-6):721-725.

Grupa de studiu EURODIAB Substudiu 2. Supliment de vitamina D în copilăria timpurie și risc pentru diabet zaharat de tip 1 (dependent de insulină). Diabetologia. 1999;42:51-54.

Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Aportul de vitamina D și riscul de diabet de tip 1: un studiu de cohortă de naștere. Lancet. 2001;358:1500-1503.

Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, et al. Utilizarea uleiului de ficat de cod în timpul sarcinii este asociată cu un risc mai scăzut de diabet de tip 1 la urmași. Diabetologia. 2000;43:1093-1098.

Brekke HK, Ludvigsson J. Suplimentarea cu vitamina D și autoimunitatea asociată diabetului în studiul ABIS. Pediatr Diabet. 2007 februarie;8(1):11-14.

Norris JM, Yin X, Lamb MM și colab. Aportul de acizi grași polinesaturați Omega-3 și autoimunitatea insulelor la copiii cu risc crescut de diabet de tip 1. JAMA. 26 septembrie 2007;298(12):1420-1428.

Krishna Mohan I, Das UN. Prevenirea diabetului zaharat indus chimic la animalele de experiment prin acizi grași polinesaturați. Nutriţie. 2001;17: 126-151.

Zhao HX, Mold MD, Stenhouse EA, et al. Compoziția apei de băut și diabet zaharat de tip 1 cu debut în copilărie în Devon și Cornwall, Anglia. Diabet Med. 2001;18:709-717.

Parslow RC, McKinney PA, Law GR și colab. Incidența diabetului zaharat infantil în Yorkshire, nordul Angliei, este asociată cu nitrații din apa potabilă: o analiză ecologică. Diabetologia. 1997;40:550-556.

Kretowski A, Mysliwiec J, Szelachowska M, et al. Nicotinamida inhibă intensificată

producția in vitro de interleukină-12 și factor de necroză tumorală-alfa în sângele integral periferic al persoanelor cu risc crescut de a dezvolta diabet de tip 1 și al persoanelor cu diabet de tip 1 nou diagnosticat. Diabet Res Clin Pract. 2000;47:81-86.

Kolb H, Burkart V. Nicotinamidă în tip

1 diabet: mecanism de acțiune revăzut. Îngrijirea diabetului. 1999;22 (supliment 2):B16-B20.

Cleary JP. Vitamina B3 în tratamentul diabetului zaharat: rapoarte de caz și revizuire a literaturii. J Nutr Med. 1990;1:217-225.

Pocoit F, Reimers JI, Andersen HU. Nicotinamida: acțiuni biologice și potențial terapeutic în prevenirea diabetului. Diabetologia. 1993;36: 574-576.

Pozzilli P, Andreani D. Rolul potențial al nicotinamidei în prevenirea secundară a IDDM. Diabetes Metabol Rev. 1993;9:219-230.

Visalli N, Cavallo MG, Signore A, et al. Un studiu randomizat multicentric cu două doze diferite de nicotinamidă la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 cu debut recent (IMDIAB VI). Diabetes Metab Res Rev. 1999;15:181-185.

Crino A, Schiaffini R, Manfrini S, et al. Un studiu randomizat cu nicotinamidă și vitamina E la copiii cu diabet zaharat de tip 1 cu debut recent (IMDIAB IX). Eur J Endocrinol. 2004;150:719-724.

Schatz DA, Bingley PJ. Actualizare privind studiile majore pentru prevenirea diabetului zaharat de tip 1: American Diabetes Prevention Trial (DPT-1) și European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14(suppl 1): 619-622.

Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL,

et al. Grupul European de Intervenție pentru Diabet cu Nicotinamidă (ENDIT). European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): un studiu randomizat controlat de intervenție înainte de debutul diabetului de tip 1. Lancet. 2004;363: 925-931.

Kretowski A, Mysliwiec J, Szelachowska M, et al. Nicotinamida inhibă intensificată

producția in vitro de interleukină-12 și factor de necroză tumorală-alfa în sângele integral periferic al persoanelor cu risc crescut de a dezvolta diabet de tip 1 și al persoanelor cu diabet de tip 1 nou diagnosticat. Diabet Res Clin Pract. 2000;47:81-86.

Chakravarthy BK, Gupta S, Gode KD. Regenerarea funcțională a celulelor beta în insulele pancreasului la șobolani diabetici indus de alloxan de către (-)-epicatechină. Life Sci. 1982;31:2693-2697.

Mukoyama A, Ushijima H, Nishimura S, et al. Inhibarea infectiilor cu rotavirus si enterovirus prin extracte de ceai. Jpn J Med Sci Biol. 1991;44:181-186.

Guerre-Millo M. Hormonii din țesutul adipos. J Endocrinol Invest. 2002;25: 855-861.

Trayhurn P, Beattie JH. Rolul fiziologic al țesutului adipos: țesutul adipos alb ca organ endocrin și secretor. Proc Nutr Soc. 2001;60:329-339.

Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, et al. Concentrațiile plasmatice de adiponectină prezic sensibilitatea la insulină atât a metabolismului glucozei, cât și a lipidelor. Diabet.

2003;52:239-243.

Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Adiponectină și protecție împotriva diabetului zaharat de tip 2. Lancet. 2003; 361:226-228.

Gloyn AL, McCarthy MI. Genetica diabetului de tip 2. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2001;15:293-308.

Bennett PH. Diabetul de tip 2 printre indienii Pima din Arizona: o epidemie atribuită schimbărilor de mediu? Nutr Rev. 1999;57:S51-S54.

Nelson KM, Reiber G, Boyko EJ. Dieta și exercițiile fizice în rândul adulților cu diabet zaharat de tip 2: constatări ale celui de-al treilea sondaj național de examinare a sănătății și nutriției (NHANES III). Îngrijirea diabetului. 2002;25:1722-1728.

Snitker S, Mitchell BD, Shuldiner AR. Activitatea fizică și prevenirea diabetului de tip 2. Lancet. 2003;361:87-88.

Hsueh WC, Mitchell BD, Aburomia R și colab. Diabetul în vechea ordine Amish: caracterizarea și analiza eredității studiului asupra diabetului în familia Amish. Îngrijirea diabetului. 2000;23:595-601.

Programul de prevenire a diabetului (DPP): descrierea intervenției în stilul de viață. Îngrijirea diabetului. 2002;25:2165-2171.

Willett W, Manson J, Liu S. Indicele glicemic, sarcina glicemică și riscul de diabet de tip 2.

Am J Clin Nutr. 2002;76:S274-S280.

Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, et al. Indicele glicemic: prezentare generală a implicațiilor în sănătate și boală. Am J Clin Nutr. 2002;76:S266-S273.

Riccardi G, Rivellese AA, Giacco R. Rolul indicelui glicemic și al încărcăturii glicemice în starea sănătoasă, în prediabet și în diabet. Am J Clin Nutr. 2008 ianuarie;87 (1):S269-S274.

Liu S, Willett WC, Stampfer MJ și colab. Un studiu prospectiv al încărcăturii glicemice alimentare, a aportului de carbohidrați și a riscului de boală coronariană la femeile din SUA. Am J Clin Nutr. 2000;71:1455-1461.

Wursch P, Pi-Sunyer FX. Rolul fibrelor vâscoase solubile în controlul metabolic al diabetului zaharat: o revizuire cu accent special pe cerealele bogate în beta-glucan. Îngrijirea diabetului. 1997;20:1774-1780.

Slama G. Terapia dietetică în diabetul de tip 2 orientată spre îmbunătățirea glicemiei postprandială. Diabetes Metab Rev. 1998;14(suppl 1):S19-S24.

Montonen J, Knekt P, Jarvinen R, et al. Aportul de cereale integrale și fibre și incidența diabetului de tip 2. Am J Clin Nutr. 2003;77:622-629.

Fung TT, Hu FB, Pereira MA și colab. Aportul de cereale integrale și riscul de diabet de tip 2: un studiu prospectiv la bărbați. Am J Clin Nutr. 2002;76:535-540.

Hung T, Sievenpiper JL, Marchie A, et al. Grăsimi versus carbohidrați în rezistența la insulină, obezitate, diabet și boli cardiovasculare. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2003;6:165-176.

Salmeron J, Hu FB, Manson JE, et al. Aportul de grăsimi din alimentație și riscul de diabet de tip 2 la femei. Am J Clin Nutr. 2001;73:1019-1026.

Rivellese AA, De Natale C, Lilli S. Tipul de grăsimi alimentare și rezistența la insulină. Ann NY Acad Sci. 2002;967:329-335.

Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Consumul de nuci și unt de arahide și riscul de diabet de tip 2 la femei. JAMA. 2002;288:2554-2560.

Sargeant LA, Khaw KT, Bingham S, și colab. Consumul de fructe și legume și nivelurile de hemoglobină glicozilată a populației: Studiul EPIC-Norfolk. Eur J Clin Nutr. 2001;55:342-348.

Williams DE, Wareham NJ, Cox BD și colab. Consumul frecvent de legume de salată este asociat cu o reducere a riscului de diabet zaharat. J Clin Epidemiol. 1999;52:329-335.

Reunanen A, Knekt P, Aaran RK, et al. Antioxidanți serici și risc de diabet zaharat noninsulino-dependent. Eur J Clin Nutr. 1998;52:89-93.

Feskens EJ, Virtanen SM, Rasanen L, et al. Factori dietetici care determină diabetul și toleranța afectată la glucoză: o urmărire de 20 de ani a cohortelor finlandeze și olandeze ale studiului șapte țări. Îngrijirea diabetului. 1995;18: 1104-1112.

Ruhe RC, McDonald RB. Utilizarea nutrienților antioxidanti în prevenirea și tratamentul diabetului de tip 2. J Am Coll Nutr. 2001;5:S363-S369.

Facchini FS, Humphreys MH, DoNascimento CA, et al. Relația dintre rezistența la insulină și concentrațiile plasmatice ale hidroperoxizilor lipidici, carotenoidelor și tocoferolilor. Am J Clin Nutr. 2000;72:776-779.

Salonen JT, Nyyssonen K, Tuomainen TP. Risc crescut de diabet zaharat non-insulinic la concentrații plasmatice scăzute de vitamina E: un studiu de urmărire de patru ani la bărbați. BMJ. 1995;311:1124-1127.

Maritim AC, Sanders RA, Watkins III JB. Diabet, stres oxidativ și antioxidanți: o revizuire. J Biochem Mol Toxicol. 2003;17:24-38.

Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, et al. Sunt căile de semnalizare activate de stresul oxidativ mediatori ai rezistenței la insulină și a disfuncției celulelor beta? Diabet. 2003;52:1-8.

Lee DH, Lee IK, Song K și colab. O relație puternică doză-răspuns între concentrațiile serice ale poluanților organici persistenti și diabet: rezultate din Sondajul Național de Sănătate și Examinare 1999-2002. Îngrijirea diabetului. 2006 iulie;29(7):1638-1644.

Lee DH, Lee IK, Song K și colab. Relația dintre concentrațiile serice ale poluanților organici persistenti și prevalența sindromului metabolic în rândul adulților non-diabetici: rezultate

din Sondajul național de sănătate și nutriție 1999-2002. Diabetologia. 2007 septembrie;50(9):1841-1851.

Lee DH, Ha MH, Kim JH, et al. Gamma-glutamiltransferaza și diabetul: un studiu de urmărire de 4 ani. Diabetologia. 2003;46:359-364.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reducerea incidenței diabetului de tip 2 cu intervenție în stilul de viață sau metformină. N Engl J Med. 2002;346: 393-403.

Goldstein DE, Little RR. Monitorizarea glicemiei în diabet: evaluare pe termen scurt. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997;26:475-486.

Asociația Americană de Diabet. Teste de glicemie în diabet (declarare de poziție). Îngrijirea diabetului. 1997;20(suppl 1):518-520.

Grupul de Cercetare DCCT. Efectul tratamentului intensiv al diabetului zaharat asupra dezvoltării și progresiei complicațiilor pe termen lung în diabetul zaharat insulinodependent. N Engl J Med. 1993;329:977-986.

Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie (UKPDS). Control intensiv al glicemiei cu sulfoniluree sau insulină în comparație cu tratamentul convențional și riscul de complicații la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-853.

Bertrand S, Aris-Jilwan N, Reddy S,

et al. Recomandări pentru utilizarea automonitorizării glicemiei (SMBG) în diabetul zaharat. Îngrijirea diabetului. 1992;20:14-16.

Grupul de studiu DAFNE. Instruire în managementul flexibil și intensiv al insulinei pentru a permite libertatea alimentară la persoanele cu diabet zaharat de tip 1: ajustarea dozei pentru alimentația normală (DAFNE) studiu controlat randomizat. Diabet Med. 2003 iunie;20(suppl 3):4-5.

Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Terapia intensivă cu insulină previne progresia complicațiilor microvasculare diabetice la pacienții japonezi cu diabet zaharat non-insulino-dependent: un studiu prospectiv randomizat de 6 ani. Diabet Res Clin Pract. 1995;28: 103-117.

81a. Dungan KM. 1,5-anhidroglucitol (GlycoMarktm) ca marker al controlului glicemic pe termen scurt și al excursiilor glicemice. Expert Rev. Mol. Diag. 2008;8(1):9-19.

Lingenfelser T, Overkamp D, Renn W, et al. Modularea asociată cu insulină a contrareglării neuroendocrine, a percepției hipoglicemiei și a funcției cerebrale în diabetul zaharat insulino-dependent: dovezi pentru

un efect intrinsec al insulinei asupra sistemului nervos central. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81: 1197-1205.

Maxwell SR, Thomason H, Sandler D și colab. Statutul antioxidant la pacienții cu diabet zaharat necomplicat insulino-dependent și non-insulino-dependent. Eur J Clin Invest. 1997;27:484-490.

Skrha J, Hodinar A, Kvasnicka J, și colab. Relația dintre stresul oxidativ și fibrinoliza în diabetul zaharat. Med. diabetic. 1996;13:800-805.

Hoogeveen EK, Kostense PJ, Eysink PE și colab. Hiperhomocisteinemia este asociată cu prezența retinopatiei în diabetul zaharat de tip 2. Arch Intern Med. 2000;160: 2984-2990.

De Mattia G, Laurenti O, Fava D. Diabetic endothelial dysfunction: effect of free radical scavenging in type 2 diabetic patients. J Complicații ale diabetului. 2003;17(suppl 2):30-35.

Preț KD, Preț CS, Reynolds RD. Deficitul de acid ascorbic indus de hiperglicemie promovează disfuncția endotelială și dezvoltarea aterosclerozei. Ateroscleroza. 2001;158:1-12.

Heitzer T, Finckh B, Albers S, et al. Efectele benefice ale acidului alfa-lipoic și acidului ascorbic asupra vasodilatației dependente de endoteliu, mediată de oxid nitric la pacienții diabetici: relație cu parametrii stresului oxidativ. Free Radic Biol Med. 2001;31: 53-61.

Carr A, Frei B. Rolul antioxidanților naturali în păstrarea activității biologice a oxidului nitric derivat din endoteliu. Free Radic Biol Med. 2000;28: 1806-1814.

Gilbertson HR, Brand-Miller JC, Thorburn AW, et al. Efectul sfatului dietetic flexibil cu indice glicemic scăzut versus dietele cu schimb de carbohidrați măsurat asupra controlului glicemic la copiii cu diabet zaharat de tip 1. Îngrijirea diabetului. 2001;24: 1137-1143.

Giacco R, Parillo M, Rivellese AA, et al. Tratamentul alimentar pe termen lung cu cantități crescute de alimente naturale bogate în fibre cu indice glicemic scăzut îmbunătățește controlul glicemiei și reduce numărul de evenimente hipoglicemice la pacienții cu diabet de tip 1. Îngrijirea diabetului. 2000;23:1461-1466.

Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G și colab. Indicele glicemic în alimentația pacienților europeni cu diabet zaharat de tip 1: relații cu hemoglobina glicata și lipidele serice. Am J Clin Nutr. 2001;73:574-581.

Toeller M, Buyken AE, Heitkamp G și colab. Prevalența complicațiilor cronice, controlul metabolic și aportul nutrițional în diabetul de tip 1: comparație între diferite regiuni europene. Grupul de studiu EURODIAB Complicații. Horm Metab Res. 1999;31:680-685.

Kalkwarf HJ, Bell RC, Khoury JC și colab. Aportul de fibre alimentare și necesarul de insulină la gravidele cu diabet zaharat de tip 1. J Am Dieta Asoc. 2001;101:305-310.

Hung T, Sievenpiper JL, Marchie A, et al. Grăsimi versus carbohidrați în rezistența la insulină, obezitate, diabet și boli cardiovasculare. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2003;6:165-176.

Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, et al. Efectele benefice ale aportului ridicat de fibre alimentare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med. 2000;342: 1392-1398.

Jarvi AE, Karlstrom BE, Granfeldt YE, et al. Controlul glicemic și profilul lipidic îmbunătățit și activitatea fibrinolitică normalizată pe o dietă cu indice glicemic scăzut la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Îngrijirea diabetului. 1999;22:10-18.

Brynes AE, Lee JL, Brighton RE, et al. O dietă cu glicemie scăzută îmbunătățește semnificativ profilul glicemiei pe 24 de ore la persoanele cu diabet zaharat de tip 2, așa cum a fost evaluat cu ajutorul monitorului continuu de glucoză MiniMed. Îngrijirea diabetului. 2003;26:548-549.

Gray M, Boland EA, Davidson M, et al. Formarea abilităților de coping pentru tinerii cu diabet zaharat pe terapie intensivă. Appl Nurs Res. 1999;12:3-12.

Barglow P, Hatcher R, Edidin DV, et al. Stresul și controlul metabolic în diabet: dovezi psihosomatice și evaluarea metodelor. Psychosom Med. 1984;46: 127-144.

McGrady A, Bailey BK, deputat bun. Studiu controlat al relaxării asistate de biofeedback în diabetul de tip 1. Îngrijirea diabetului. 1991;14:360-365.

Lane JD, McCaskill CC, Ross SL și colab. Antrenamentul de relaxare pentru NIDDM: prezicerea cine poate beneficia. Îngrijirea diabetului. 1993;16:1087-1094.

Boule NG, Haddad E, Kenny GP și colab. Efectele exercițiului asupra controlului glicemic și a masei corporale în diabetul zaharat de tip 2: o meta-analiză a studiilor clinice controlate. JAMA. 2001;286:1218-1227.

Pronk NU, aripa RR. Activitatea fizică și menținerea pe termen lung a pierderii în greutate. Obezitate Res. 1994;2:587-589.

Barringer T, Kirk J, Santaniello A, et al. Efectele unui supliment multivitamine și minerale asupra infecției și calității vieții. Ann Intern Med. 2003;138:365-371.

Althuis MD, Jordan NE, Ludington EA, et al. Răspunsurile la glucoză și insulină la suplimentele alimentare de crom: o meta-analiză. Am J Clin Nutr. 2002;76:148-155.

Kleefstra N, Houweling ST, Bakker SJ și colab. Tratamentul cu crom nu are efect la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 dintr-o populație occidentală: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Îngrijirea diabetului. 2007 mai;30(5):1092-1096.

Albarracin CA, Fuqua BC, Evans JL, et al. Combinația de picolinat de crom și biotină îmbunătățește metabolismul glucozei la pacienții supraponderali tratați, necontrolați, la pacienții obezi cu diabet de tip 2. Diabetes Metab Res Rev. 2008 ian-feb; 24(1):41-51.

Geohas J, Daly A, Juturu V, et al. Combinația de picolinat de crom și biotină reduce indicele aterogen al plasmei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Am J Med Sci. 2007 Mar;333(3):145-153.

Cunningham JJ. Sistemul glucoză/insulină și vitamina C: Implicații în diabetul zaharat insulino-dependent.

J Am Coll Nutr. 1998;17:105-108.

Eriksson J, Kohvakka A. Suplimentarea cu magneziu și acid ascorbic în diabetul zaharat. Ann Nutr Metab. 1995;39:217-223.

Mullan BA, Young IS, Fee H, et al. Acidul ascorbic reduce tensiunea arterială și rigiditatea arterială în diabetul de tip 2. Hipertensiune arterială. 2002;40:804-809.

Vincent TE, Mendiratta S, May JM. Inhibarea aldozo-reductazei în eritrocitele umane de către vitamina C. Diabetes Res Clin Pract. 1999;43:1-8.

Anderson JW, Gowri MS, Turner J, și colab. Efectele suplimentare cu antioxidanti asupra oxidării lipoproteinelor cu densitate scăzută pentru persoanele cu diabet zaharat de tip 2. J Am Coll Nutr. 1999;18:451-461.

Astley S, Langrish-Smith A, Southon S, et al. Suplimentarea cu vitamina E și deteriorarea oxidativă a ADN-ului și a LDL plasmatice în diabetul de tip 1. Îngrijirea diabetului. 1999;22:1626-1631.

Pinkney JH, Downs L, Hopton M și colab. Disfuncția endotelială în diabetul zaharat de tip 1: relația cu oxidarea LDL și efectele vitaminei E. Diabet Med. 1999;16:993-999.

Skyrme-Jones RA, O'Brien RC, Berry KL, et al. Suplimentarea cu vitamina E îmbunătățește funcția endotelială în diabetul zaharat de tip 1: un studiu randomizat, controlat cu placebo. J Am Coll Cardiol. 2000;36:94-102.

Gazis A, White DJ, Page SR, et al. Efectul suplimentării orale cu vitamina E (alfa-tocoferol) asupra funcției endoteliale vasculare în diabetul zaharat de tip 2. Diabet Med. 1999;16:304-311.

Paolisso G, Tagliamonte MR, Barbieri M, et al. Administrarea cronică a vitaminei E îmbunătățește reactivitatea brahială și crește concentrația intracelulară de magneziu la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:109-115.

Barbagallo M, Dominguez LJ, Tagliamonte MR, et al. Efectele vitaminei E și glutationului asupra metabolismului glucozei: rolul magneziului. Hipertensiune arterială. 1999;34:1002-1006.

Upritchard JE, Sutherland WH, Mann JI. Efectul suplimentării cu suc de roșii, vitamina E și vitamina C asupra oxidării LDL și a produselor de activitate inflamatorie în diabetul de tip 2. Îngrijirea diabetului. 2000;23:733-738.

Devaraj S, Jialal I. Suplimentarea cu alfa tocoferol scade nivelul seric al proteinei C reactive și al monocitelor interleukinei-6 la voluntari normali și la pacienții cu diabet de tip 2. Free Radic Biol Med. 2000;29:790-792.

Gokkusu C, Palanduz S, Ademoglu E,

et al. Sistemele oxidante și antioxidante la pacienții cu NIDDM: influența suplimentării cu vitamina E. Endocr Res. 2001;27:377-386.

Tutuncu NB, Bayraktar M, Varli K. Inversarea conducției nervoase defectuoase cu suplimentarea cu vitamina E în diabetul de tip 2: un studiu preliminar. Îngrijirea diabetului. 1998;21:1915-1918.

Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, et al. Suplimentarea în doze mari de vitamina E normalizează fluxul sanguin retinian și clearance-ul creatininei la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. Îngrijirea diabetului. 1999;22:1245-1251.

Milman U, Blum S, Shapira C, et al. Suplimentarea cu vitamina E reduce evenimentele cardiovasculare la un subgrup de persoane de vârstă mijlocie cu diabet zaharat de tip 2 și genotipul haptoglobinei 2-2: un studiu clinic prospectiv în dublu-orb. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2008 Feb;28(2):341-347.

Ward NC, Wu JH, Clarke MW și colab. Efectul vitaminei E asupra tensiunii arteriale la persoanele cu diabet zaharat de tip 2: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Hipertens. 2007 ianuarie;25(1):227-234.

Polo V, Saibene A, Pontiroli AE. Nicotinamida îmbunătățește secreția de insulină și controlul metabolic la pacienții slabi cu diabet zaharat de tip 2 cu insuficiență secundară la sulfoniluree. Acta Diabetol. 1998;35:61-64.

Jones CL, Gonzalez V. Deficiența de piridoxină: un nou factor în neuropatia diabetică. J Am Pod Conf. univ. 1978;68:646-653.

Solomon LR, Cohen K. Transportul și metabolismul eritrocitelor O2 și efectele terapiei cu vitamina B6 în diabetul zaharat de tip 2. Diabet. 1989;38:881-886.

Coelingh-Bennick HJT, Schreurs WHP. Îmbunătățirea toleranței orale la glucoză în diabetul gestațional. Br Med J. 1975;3:13-15.

Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, et al. Rolul magneziului în acțiunea insulinei, diabet și sindrom cardio-metabolic X. Mol Aspecte Med. 2003;24:39-52.

Lima Mde L, Cruz T, Pousada JC, et al. Efectul suplimentării cu magneziu în doze crescânde asupra controlului diabetului de tip 2. Îngrijirea diabetului. 1998;21:682-686.

White JR, Campbell RK. Magneziul și diabetul: o revizuire. Ann Pharmacother. 1993;27:775-780.

Salgueiro MJ, Krebs N, Zubillaga MB, et al. Zinc și diabet zaharat: este nevoie de suplimentarea cu zinc la pacienții cu diabet zaharat? Biol Oligoelem Res. 2001;81:215-228.

Maebashi M, Makino Y, Furukawa Y, et al. Evaluarea terapeutică a efectului biotinei asupra hiperglicemiei la pacienții cu diabet zaharat non-insulino-dependent. J Clin Biochem Nutr. 1993;14:211-218.

Koutsikos D, Agroyannis B, Tzanatos- Exarchou H. Biotina pentru neuropatia periferică diabetică. Biomed Pharmacother. 1990;44:511-514.

Farmer A, Montori V, Dinneen S, et al. Ulei de pește la persoanele cu diabet zaharat de tip 2. Cochrane Database Syst Rev. 2001(3):CD003205.

Montori VM, Farmer A, Wollan PC, et al. Suplimentarea cu ulei de pește în diabetul de tip 2: o revizuire sistematică cantitativă. Îngrijirea diabetului. 2000;23:1407-1415.

Woodman RJ, Mori TA, Burke V, et al. Efectele acizilor eicosapentaenoic și docosahexaenoic purificați asupra controlului glicemic, tensiunii arteriale și lipidelor serice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu hipertensiune arterială tratată. Am J Clin Nutr. 2002;76:1007-1015.

Bell DS. Importanța controlului postprandial al glicemiei. South Med J. 2001;94:804-809.

Vuksan V, Jenkins DJ, Spadafora P, et al. Konjac-mannan (glucomanan) îmbunătățește glicemia și alți factori de risc asociați pentru boala coronariană în diabetul de tip 2: un studiu metabolic controlat randomizat. Îngrijirea diabetului. 1999;22:913-919.

Jenkins DJ, Kendall CW, Axelsen M și colab. Fibre vâscoase și nevâscoase, carbohidrați neabsorbibili și cu indice glicemic scăzut, lipide din sânge și boli coronariene. Curr Opin Lipidol. 2000;11:49-56.

Marlett JA, McBurney MI, Slavin JL. Poziția Asociației Americane de Dietetică: implicațiile pentru sănătate ale fibrelor alimentare.

J Am Dieta Asoc. 2002;102:993-1000.

Abdelhameed AS, Ang S, Morris GA,

et al. Un studiu analitic ultracentrifugă asupra amestecurilor ternare de glucomanan konjac suplimentat cu alginat de sodiu și gumă xantan. Polimeri carbohidrați. 2010;81:141-148.

Harding SE, Smith IH, Lawson CJ, et al. Studii privind interacțiunile macromoleculare în amestecuri ternare de konjac glucomanan, gumă xantan și alginat de sodiu. J. Carbpol. 2010;10:1016-1020.

Brand-Miller JC, Atkinson FS, Gahler RJ și colab. Efectele PGX, o nouă fibră funcțională, asupra glicemiei postprandiale acute și întârziate. Eur J Clin Nutr. 2010 Dec;64(12):1488-1493.

Jenkins AL, Kacinik V, Lyon MR și colab. Reducerea glicemiei postprandiale de către noua polizaharidă vâscoasă PGX într-o manieră dependentă de doză, independent de forma alimentară. J Am Coll Nutr. 2010;29(2):92-98.

Vuksan V, Sievenpiper JL, Owen R, et al. Efectele benefice ale fibrelor alimentare vâscoase din Konjac-mannan la subiecții cu sindrom de rezistență la insulină: rezultatele unui studiu metabolic controlat. Îngrijirea diabetului. 2000;23:9-14.

Vuksan V, Lyon M, Breitman P, et al. Consumul de 3 săptămâni a unui amestec de fibre dietetice foarte vâscos are ca rezultat îmbunătățirea sensibilității la insulină și reducerea grăsimii corporale: rezultatele unui studiu dublu orb, controlat cu placebo. Prezentat la cea de-a 64-a reuniune anuala a Asociatiei Americane de Diabet, Orlando, FL; 4-8 iunie 2004.

Fujita H, Yamagami T, Ohshima K. Extractul de Touchi solubil în apă derivat din soia fermentată inhibă alfa-glucozidaza și este antiglicemiant la șobolani și oameni după un singur tratament oral. J Nutr. 2001;131:1211-1213.

Hiroyuki F, Tomohide Y, Kazunori O. Eficacitatea și siguranța extractului de Touchi, un inhibitor de alfa-glucozidază derivat din boabe de soia fermentate, în diabetul zaharat non-insulindependent. J Nutr Biochem. 2001;12:351-356.

Fujita H, Yamagami T, Ohshima K. Ingestia pe termen lung a unui extract de Touchi fermentat derivat din soia cu activitate inhibitoare a alfa-glucozidazei este sigură și eficientă la oamenii cu diabet de tip 2 limită și ușor.

J Nutr. 2001;131:2105-2108.

Asano N, Oseki K, Tomioka E, et al. Zaharuri care conțin N din Morus alba și activitățile lor inhibitoare ale glicozidazei. Rez. carbohidrați. 1994;259:243-255.

Chen F, Nakashima N, Kimura I, et al. Activitatea hipoglicemiantă și mecanismele extractelor din frunze de dud (folium mori) și cortex mori radicis la șoarecii diabetici induși de streptozotocină. Yakugaku Zasshi. 1995;115:476-482.

Andallu B, Suryakantham V, Lakshmi Srikanthi B, et al. Efectul terapiei cu dud (Morus indica L.) asupra lipidelor plasmatice și ale membranei eritrocitare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Clin Chim Acta. 2001;314:47-53.

Porchezhian E, Dobriyal RM. O privire de ansamblu

privind progresele Gymnema sylvestre: chimie, farmacologie și brevete. Pharmazie. 2003;58:5-12. D

Shanmugasundaram ER, Rajeswari G, E

Baskaran K, și colab. Utilizarea Gymnema _

extract de frunze de sylvestre în controlul

glicemia în diabetul zaharat insulino-dependent. J Etnofarmacol. 1990;30:281-294.

Baskaran K, Ahamath BK, Shanmugas-undaram KR, et al. Efectul antidiabetic al unui extract de frunze din Gymnema sylvestre la pacienții cu diabet zaharat nedependenți de insulină. J Etnofarmacol. 1990;30:295-305.

Srivastava Y, Venkatakrishna-Bhatt H, Verma Y, et al. Proprietățile antidiabetice și adaptogene ale extractului de Momordica charantia: o evaluare experimentală și clinică. Phytother Res. 1993;7:285-289.

Welihinda J, Karunanaya EH, Sheriff MHR și colab. Efectul Momordica charantia asupra toleranței la glucoză în diabetul cu debut la maturitate. J Etnofarmacol. 1986;17:277-282.

Vuksan V, Stavro MP, Sievenpiper J,

et al. Ginsengul american (Panax quinquefolius) reduce glicemia postproandială la subiecții nediabetici cu diabet zaharat de tip 2. Arch Intern Med. 2000;160:1009-1013.

Vuksan V, Stavro MP, Sievenpiper J, et al. Reduceri similare ale glicemiei postprandiale cu creșterea dozei și a timpului de administrare de ginseng american în diabetul de tip 2. Îngrijirea diabetului. 2000;23:1221-1226.

Vuksan V, Sievenpiper J, Wong J, și colab. Ginsengul american (Panax quinquefolius) atenuează glicemia postprandială într-o manieră dependentă de timp, dar nu dependentă de doză, la persoanele sănătoase. Am J Clin Nutr. 2001;73:753-758.

Vuksan V, Stavro MP, Sievenpiper J, et al. Ginsengul american îmbunătățește glicemia la persoanele cu toleranță normală la glucoză: efectul creșterii dozei și a timpului. J Am Coll Nutr. 2000;19:738-744.

Sievenpiper J, Arnason JT, Leiter LA, et al. Efecte variabile ale ginsengului american: un lot de ginseng american (Panax quinquefolius) cu un profil de ginsenozid deprimat nu afectează glicemia postprandială. Eur J Clin Nutr. 2003;57:243-248.

Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al. Principii de nutriție bazate pe dovezi și recomandări pentru tratamentul și prevenirea diabetului zaharat și a complicațiilor aferente. Îngrijirea diabetului. 2002;25:148-198.

Sotaniemi EA, Haapakoski E, Rautio A. Terapia cu ginseng la pacientii diabetici non-insulino-dependenti. Îngrijirea diabetului. 1995; 18:1373-1375.

Sharma RD, Raghuram TC, Rao NS. Efectul semințelor de schinduf asupra glicemiei și lipidelor serice în diabetul de tip 1. Eur J Clin Nutr. 1990;44:301-306.

Mada Z, Abel R, Samish S, et al. Efectul de scădere a glicemiei al schindufului la diabeticii nedependenți de insulină. Eur J Clin Nutr. 1988;42:51-54.

Gupta A, Gupta R, Lal B. Efectul semințelor de Trigonella foenum-graecum (schinduf) asupra controlului glicemic și rezistenței la insulină în diabetul zaharat de tip 2: un studiu dublu orb controlat cu placebo.

J Assoc Physicians India. 2001;49: 1057-1061.

Sharma KK, Gupta RK, Gupta S, et al. Efectul antihiperglicemiant al cepei: efect asupra glicemiei a jeun și hiperglicemie indusă la om. Ind J Med Res. 1977;65:422-429.

Manuel y Keenoy B, Vertommen J, et al. Efectul tratamentului cu flavonoide asupra glicației și statusului antioxidant la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. Diabet Nutr Metab. 1999;12:256-263.

Reljanovic M, Reichel G, Rett K și colab. Tratamentul polineuropatiei diabetice cu acid tioctic antioxidant (acid alfa-lipoic): un studiu multicentric de doi ani, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (ALADIN II). Acid alfa lipoic în neuropatia diabetică. Radic liber Res. 1999;31:171-179.

Jacob S, Ruus P, Hermann R, et al. Administrarea orală a acidului RAC-alfa-lipoic modulează sensibilitatea la insulină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: un studiu pilot controlat cu placebo. Free Radic Biol Med. 1999;27:309-314.

Rindone JP, Achacoso S. Efectul niacinei cu doze mici asupra controlului glicemiei la pacienții cu diabet zaharat non-dependent de insulină și hiperlipidemie. Am J Ther. 1996;3:637-639.

Grundy SM, Vega GL, McGovern ME,

et al. Eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea niacinei administrate o dată pe zi pentru tratamentul dislipidemiei asociate cu diabetul de tip 2: rezultate ale evaluării controlului diabetului și evaluării eficacității studiului niaspan. Arch Intern Med. 2002;162:1568-1576.

Kane MP, Hamilton RA, Addesse E,

et al. Colesterolul și efectele glicemice ale Niaspan la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Farmacoterapia. 2001;21:1473-1478.

El-Enein AMA, Hafez YS, Salem H, et al. Rolul acidului nicotinic și al hexaniacinatului de inozitol ca agenți anticoolesterolemici și antilipemici. Nutr Rep Int. 1983;28:899-911.

Schonlau F, Rohdewald P. Pycnogenol pentru retinopatie diabetică: o revizuire. Int Oftalmol. 2001;24:161-171.

Passariello N, Bisesti V, Sgambato S. Influența antocianozidelor asupra microcirculației și tabloului lipidic la subiecții diabetici și dislipidici. Gazz Med Ital. 1979;138:563-566.

Stirban A, Negrean M, Stratmann B,

et al. Benfotiamina previne disfuncția endotelială macro și microvasculară și stresul oxidativ în urma unei mese bogate în produse finale de glicație avansată la persoanele cu diabet zaharat de tip 2. Îngrijirea diabetului. 2006 septembrie;29(9):2064-2071.

Stracke H, Gaus W, Achenbach U, et al. Benfotiamină în polineuropatia diabetică (BENDIP): rezultatele unui studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat cu placebo. Exp Clin Endocrinol Diabet. 2008 noiembrie;116(10):600-605.

Alkhalaf A, Klooster A, van Oeveren W, et al. Un studiu clinic dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo privind tratamentul cu benfotiamină la pacienții cu nefropatie diabetică. Îngrijirea diabetului. 2010 iulie;33(7):1598-1601.

Du X, Edelstein D, Brownlee M. Benfotiamina orală plus acidul alfa-lipoic normalizează căile care cauzează complicații în diabetul de tip 1. Diabetologia. 2008 Oct;51(10):1930-1932.

Forst T, Pohlmann T, Kunt T, et al. Influența tratamentului local cu capsaicina asupra funcției fibrelor nervoase mici și controlului neurovascular în neuropatia diabetică simptomatică. Acta Diabetol. 2002;39:1-6.

Rains C, Bryson HM. Capsaicina locală. O revizuire a proprietăților sale farmacologice și a potențialului terapeutic în nevralgia post-herpetică, neuropatia diabetică și osteoartrita. Îmbătrânirea drogurilor. 1995;7:317-328.

Hu H. O revizuire a tratamentului diabetului zaharat prin acupunctură în ultimii patruzeci de ani. J Tradit Chin Med. 1995;15: 145-154.

Abuaisha BB, Costanzi JB, Boulton AJ. Acupunctura pentru tratamentul neuropatiei diabetice periferice cronice dureroase: un studiu pe termen lung. Diabet Res Clin Pract. 1998;39:115-121.

Younes H, Alphonse JC, Behr S și colab. Rolul suplimentelor de carbohidrați fermentabili cu o dietă săracă în proteine în cursul insuficienței renale cronice: baze experimentale. Am J Rinichi Dis. 1999;33:633-646.

Gaede P, Poulsen HE, Parving HH, et al. Studiu dublu-orb, randomizat, al efectului tratamentului combinat cu vitamina C și E asupra albuminuriei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Diabet Med. 2001;18:756-760.

Parving HH, Hovind P. Microalbuminuria în diabetul zaharat de tip 1 și tip 2: dovezi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și blocanți ai receptorilor angiotensinei II pentru tratarea precoce și prevenirea nefropatiei clinice. Curr Hypertens Rep. 2002;4:387-393.

CAPITOLUL 162

Endometrioza

Tori Hudson, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Triada de simptome: dismenoree, dispareunie și infertilitate

Examenul fizic relevă una sau mai multe dintre următoarele: sensibilitate a zonei pelvine, cul-de-sac sau ambele; ovare mărite sau sensibile; un uter care se înclină înapoi și nu are mobilitate; structuri pelvine fixe; aderențe

Ecografia pelvină: depistarea și consistența endometrioamelor

Diagnostic definitiv: o laparoscopie sau laparotomie care vizualizează implanturi endometriale în cavitatea pelviană

P CONSIDERAȚII GENERALE

Endometrioza afectează 10% până la 15% dintre femeile cu menstruație între 24 și 40 de ani. Principalul factor de risc pentru endometrioza este ereditatea. Femeile cu o mamă sau o soră care are endometrioză au un risc crescut. De asemenea, femeile cu cicluri menstruale mai scurte și cu o durată mai lungă a fluxului s-au dovedit a fi expuse unui risc mai mare de endometrioză. Lipsa exercițiilor fizice de la o vârstă fragedă, o dietă bogată în grăsimi, utilizarea dispozitivelor intrauterine, nivelurile crescute sau dezechilibrate de estrogen și chiar culoarea naturală a părului roșu au fost sugerate ca factori în dezvoltarea endometriozei. Un număr mai mare de femei cu aderențe, endometrioză sau ambele au raportat abuz în istoria lor. Acțiunea imună crescută în cavitatea pelviană și posibilitatea de

reacții cu anticorpi la spermatozoizi au determinat recunoașterea unei baze imunologice pentru endometrioză.

Factori de risc suplimentari posibili sunt disfuncția imunitară; expunerea prenatală la niveluri ridicate de estrogeni; expunerea la estrogeni de mediu sau perturbatori endocrini (bifenili policlorurați [PCB], herbicide, materiale plastice, detergenți, detergenți de uz casnic, garnituri pentru conserve); expunerea pe termen lung la dioxină; și metabolismul hepatic inadecvat și excreția de estrogeni.

Teorii etiologice

Fluxul retrograd, teoria predominantă propusă pentru prima dată în 1927, sugerează că în timpul menstruației sângele curge înapoi și oferă semințe de implanturi în cavitatea pelviană. Problema acestei teorii este că peste 90% dintre femeile care au menstruație fără endometrioză au flux retrograd; astfel, această teorie a fost contestată și au fost ridicate întrebări cu privire la factorii biochimici și imunologici care cauzează implantarea țesutului endometrial în mediul pelvin.1 Unele teorii se bazează pe constatările că implanturile endometriale de la femeile cu endometrioză sunt biochimic diferite de cele de la femeile normale.2

Alte descoperiri sugerează că celulele se pot implanta numai la femeile cu imunitate celulară alterată.1 Implanturile găsite în locații ciudate, cum ar fi nasul și plămânii, sugerează transportul țesutului endometrial prin canalele limfatice și vasele de sânge. Unii cercetători cred că implanturile sunt de origine embriologică, când bucăți din uter au fost lăsate în urmă în timpul dezvoltării și că aceste implanturi, atunci când sunt activate, secretă o substanță chimică care provoacă sângerarea capilarelor din apropiere.3

Alte cercetări asupra endometriozei la babuini sugerează activarea de către toxinele din mediu care imită estrogenii.4 Expunerea la radiații și dioxină a fost asociată cu o frecvență mai mare a endometriozei.5,6 Cea mai mare incidență a endometriozei pare să fie în Belgia, care este, de asemenea, casa celui mai ridicat nivel de poluare cu dioxine din lume.

Două studii, totuși, unul din Belgia, nu a găsit nici un risc semnificativ crescut cu dioxine sau bifenili policlorurați.8 Celălalt studiu, în Italia, nu a găsit un risc semnificativ crescut de endometrioză la femeile care aveau niveluri ridicate de dioxină în sânge. în mediu,10 numiți xenoestrogeni, care pot perturba estrogenul și metabolismul estrogenului. Substanțele despre care s-a dovedit că au efecte estrogenice în organism includ PCB-uri, herbicidele, căptușeala în cutii de conserve, materialele plastice, detergenții și detergenții de uz casnic.11

La femeile cu endometrioză pot exista modificări imunologice. Din ce în ce mai mult, găsim dovezi că lipsa unei supravegheri imune adecvate în zona pelviană este cauza endometriozei și că afectarea altor aspecte ale funcției sistemului imunitar este implicată în progresia bolii.12

S-a descoperit că femeile cu endometrioză au suprimat activitatea celulelor natural killer în lichidul lor peritoneal,13,14 niveluri ridicate de imunoglobuline IgG și IgM15 și niveluri ridicate de autoanticorpi împotriva celulelor ovarelor și endometriale.16,17.

Ambele tipuri de imunitate, mediată celular și umoral, au fost implicate în endometrioză, cu defecte imunologice prezente chiar și în cele mai ușoare forme ale bolii.18 Macrofagele se găsesc în număr mai mare în stadiile incipiente ale endometriozei.19

S-a descoperit că citokinele, macrofagele, limfocitele T și factorii de necroză tumorală sunt crescute în lichidul peritoneal la femeile cu endometrioză20-22, iar creșterea lor se corelează cu severitatea bolii. Factorii de creștere, factorii angiogenici și peroxidarea lipidelor din lichidul peritoneal pot stimula creșterea celulelor endometriale. Direcționarea acestor compuși proinflamatori și blocarea acțiunii lor cu antioxidanți și alți compuși oferă o bună justificare pentru noile strategii de tratament, atât convenționale, cât și cu compuși naturali.

Genetica influențează zona probabil implicată în endometrioză. Gruparea endometriozei în cadrul familiilor a fost găsită în studii clinice,23,24 studii bazate pe populații25 și chiar studii ale gemenilor.26’28 Mai multe anomalii ale enzimelor de detoxifiere, genelor supresoare tumorale și alți factori genetici care apar în mai multe etape pot fi implicate atât în dezvoltarea, cât și în progresia bolii.29

P DIAGNOSTIC

În unele cazuri, simptomele încep cu debutul menstruației, dar în majoritatea simptomelor încep mai târziu și se agravează progresiv în timp. Triada simptomelor este dismenoreea (durere la menstruație), dispareunia (durere la contactul vaginal) și infertilitatea. Durerea acută apare înainte de debutul menstruației; poate dura o zi sau două în timpul menstruației sau pe tot parcursul lunii. La unele femei, vărsăturile, diareea și leșinul pot apărea concomitent cu crampe pelvine/abdominale intense și chiar dureri asemănătoare travaliului. Alte dureri pot implica o durere cronică de înclinare și presiune în partea inferioară a spatelui, durerea care iradiază uneori pe picioare. Nu există neapărat o corelație între durere și amploarea bolii. Femeile cu ovare fixe și endometrioame mari pot raporta doar disconfort ușor, în timp ce cele cu leziuni vizibil mai mici pot raporta dureri cronice severe. În urma intervenției chirurgicale, se constată că aceste leziuni se extind mai profund; ele sunt posibil mai influențate de estrogenii circulanți.30 Cercetările au descoperit că severitatea simptomelor este corelată mai degrabă cu profunzimea leziunilor decât cu numărul de leziuni.31

Alte simptome pot include durere la urinare sau la mișcări intestinale, sângerare din nas/vezică urinară sau intestine și oboseală.

Endometrioamele, zone lărgite de implicare ectopică a endometriului pe ovare, sunt întâlnite la doi din trei pacienți cu endometrioză. Infertilitatea poate fi o cauză a endometriozei mai degrabă decât un rezultat. Poate exista acțiune imună în cavitatea

pelviană și posibilitatea de apariție a anticorpilor la spermatozoizi, ceea ce ar sugera o bază imunologică pentru endometrioză.

Endometrioza poate duce la infertilitate și avort spontan. Datele sugerează că în endometrioză sunt produși cantități excesive de radicali liberi. Alte descoperiri sugerează că infertilitatea este o cauză a endometriozei, din cauza foliculului nerupt, mai degrabă decât un rezultat. Indiferent dacă infertilitatea este cauza sau rezultatul endometriozei, cicatricile tubare, aderările și foliculii nerupți sunt constatări frecvente la femeile cu endometrioză și probleme de infertilitate.

Examenul fizic relevă una sau mai multe dintre următoarele: sensibilitate a zonei pelvine, cul-de-sac sau ambele; ovare mărite sau sensibile; un uter care se înclină înapoi și nu are mobilitate; structura pelviana fixa; și aderențe. Țesutul endometrial poate fi găsit pe țesutul cicatricial chirurgical, în vagin și pe colul uterin. Examenul fizic în prima sau a doua zi de menstruație evidențiază zone sensibile ale septului dintre rect și vagin, cel mai probabil corelate cu endometrioza.

O examinare cu ultrasunete a pelvisului poate fi utilă în evaluarea durerii pelvine și a tumorilor, dar nu este un instrument definitiv în diagnosticarea endometriozei. Poate detecta o masă pe ovar și poate determina dimensiunea, caracteristicile și consistența endometrioamelor. Un test de sânge, CA-125, poate avea rezultate pozitive în endometrioză, dar nu poate face diferența dintre acestea și fibroamele uterine, afecțiunile maligne și chiar țesutul normal.

Diagnosticul definitiv al endometriozei poate fi realizat doar cu o biopsie fie prin laparoscopie, fie prin laparotomie. Implanturile endometriale, endometrioamele sau ambele sunt apoi vizualizate.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Nicio teorie nu explică dezvoltarea endometriozei în toate cazurile. Mai mult ca sigur, ea provine dintr-o combinație a acestor mecanisme postulate cu influențe variabile de la caz la caz. Planul terapeutic poate varia în timp ce vizează unul sau mai multe dintre aceste mecanisme posibile.

Dieta

Câteva principii alimentare sunt cheie într-o abordare de medicină naturală a endometriozei:

Reduceți alimentele inflamatorii și creșteți alimentele antiinflamatorii.

Îmbunătățiți mecanismele de detoxifiere.

Creșteți fibrele alimentare pentru a promova timpul optim de tranzit și flora intestinală optimă.

Creșteți acizii grași omega-3 și reduceți grăsimile trans.

Consumul de grăsimi trans pare să crească riscul de endometrioză, în timp ce grăsimile omega-3 cu lanț lung par a fi protectoare. Doisprezece ani de date prospective de la Nurses' Health Study II, care a început în 1989, au fost analizate pentru grăsimile din dietă și asocierea acesteia cu multe probleme de sănătate, inclusiv endometrioza.32 Deși nu a existat nicio asociere cu consumul total de grăsimi și riscul de endometrioză, acele femei cu cel mai mare consum de omega-3 cu lanț lung au fost diagnosticate probabil cu acizi grași omega-3 cu 2% și 2% diagnosticate. cu femeile care au avut cel mai mic aport din aceste grăsimi. Acele femei care au consumat cel mai mare aport de grăsimi trans nesaturate au avut cu 48% mai multe șanse de a fi diagnosticate cu endometrioză.

Alimentele bogate în fibre sunt asociate cu un timp optim de tranzit în intestine și un echilibru optim de microorganisme prietenoase în intestinul gros (vezi capitolul 52). Aceste microorganisme, mai cunoscute sub numele de flora intestinală, exclud celelalte tipuri de floră care deconjugă estrogenii și permit estrogenilor să se recicleze înapoi prin corp. Studiile sugerează că o dietă predominant vegetariană, care pune accentul pe mai puține proteine și mai multe fibre, poate duce la o scădere a estrogenilor biologic activi neconjugați din plasma sanguină. Dietele care conțin cantități mari de proteine animale, în special sub formă de carne roșie, conțin cantități mari de acid arahidonic, care favorizează prostaglandinele inflamatorii și astfel inflamația și durerea. Adăugând proteine vegetale, soia, unturi de nuci, cum ar fi migdalele și somonul în dietele noastre, îndreptăm calea inflamatorie către prostaglandine antiinflamatorii care inhibă creșterea tumorii și, eventual, creșterea endometrului.

Prin creșterea aportului de legume, în special cele care îmbunătățesc funcția hepatică, este prevenită deteriorarea celulelor cauzate de toxine și metaboliți. „Alimentele pentru ficat" care urmează să fie crescute includ morcovii, sfecla și legumele din familia varzei, datorită rolului lor în facilitarea fazei 2 a căii de detoxifiere a ficatului. Indol-3-carbinolul – găsit în broccoli, varză de Bruxelles, varză și conopidă – favorizează metabolitul mai puțin activ al estrogenului.35 Alte alimente pentru curățarea ficatului sunt morcovii, anghinarea, lămâile, verdeața de păpădie, cresonul și rădăcina de brusture. Ceapa, usturoiul și prazul conțin compuși organosulfurați, care întăresc sistemul imunitar și induc enzime care detoxifică ficatul. În plus, ele conțin bioflavonoidul quercetină, despre care se știe că stimulează răspunsul imunitar, protejează împotriva oxidării, blochează răspunsul inflamator și inhibă creșterea tumorii.36 Se așteaptă că legumele cultivate organic conțin niveluri mai scăzute de pesticide care pot imita și estrogenul.

Izoflavonele din produsele din soia și lignanii din semințele de in pot fi, de asemenea, importante într-o abordare alimentară a endometriozei. Mulți oameni ar putea pretinde că acești compuși fitoestrogeni ar trebui evitați, crezând că ar stimula creșterea implanturilor endometriotice, la fel ca estrogenul. Cu toate acestea, dovezile susțin includerea soiei în dietele femeilor cu endometrioză. Un studiu japonez a demonstrat că un aport moderat de izoflavone de soia a fost asociat cu un risc scăzut de histerectomie premenopauză. Deoarece unele dintre intervențiile chirurgicale au implicat endometrioză, aceste rezultate i-au

determinat pe autori la concluzia că aportul moderat de soia poate scădea riscul de endometrioză.37

Condimente precum turmericul (curcumina) protejează împotriva agenților cancerigeni din mediu, scad inflamația și cresc secreția biliară. Adăugarea unei linguri de semințe de ciulin de lapte care au fost înmuiate și măcinate poate ajuta, de asemenea, la funcționarea ficatului. Semințele de in proaspete cresc acizii grași antiinflamatori. Asezonarea cu Fucus (o algă) ajută la stimularea producției de celule T și la absorbția toxinelor.38

Alimentele care trebuie reduse includ zahărul, cofeina, lactatele, carnea roșie și alcoolul. Se știe că zahărul crește nivelul de estrogen la bărbați.39 Un studiu pe 50 de femei cu endometrioză a examinat efectul reducerii carbohidraților cu glicemie mai mare, adăugării acizilor grași omega-3 și omega-9 și eliminării alimentelor care conțin cofeină și tiramină; după 8 săptămâni, a existat o reducere semnificativă a simptomelor.40 Se constată că endometrioza este corelată în mod specific cu consumul de cofeină. Femeile care consumau 5 până la 7 g de cofeină lunar au avut o incidență de endometrioză de 1,2 ori mai mare, în timp ce cele care consumau mai mult de 7 g au avut o creștere de 1,6 ori mai mare.41 Agenția pentru Protecția Mediului estimează că 90% din expunerea umană la dioxină se face prin alimente, în principal carne și produse lactate.42 față de prostaglandine și leucotriene, care provoacă inflamație, contracție a mușchilor netezi și constricție vasculară. Consumul de alcool epuizează rezervele de vitamine B din ficat și încetinește metabolismul estrogenului.

Suplimente nutritive

Vitamina C

Studiile cu utilizarea vitaminei C arată creșteri ale imunității celulare, scăderi ale progresiei autoimune și scăderi ale oboselii.43 În plus, vitamina C sporește imunitatea și scade fragilitatea capilară și creșterea tumorii, toate acestea fiind evidente la diferite niveluri la femeile cu endometrioză. Studiile asupra progresiei autoimune indică eficacitatea nivelurilor ridicate de vitamina C.44

Beta-caroten

Beta-carotenul ajută la creșterea imunității. Studiile arată că utilizarea beta-carotenului a crescut nivelul celulelor T după 7 zile.45 În plus, beta-carotenul s-a dovedit a fi protector împotriva stadiilor incipiente ale creșterii tumorii.46 Retinoizii pot modera efectele interleukinei-6, un mediator inflamator, care a fost implicat în endometrioză.47 Insuficiența vitaminei A era deficitară în starea de vitamina A48. folosit în ultimul studiu, o treime din beta-caroten este transformată în forma activă a vitaminei A, cea a retinolului. Studii suplimentare sugerează că funcția imunitară este afectată mai mult de carotenoizi decât de vitamina A.49 Cu toate acestea, o parte semnificativă a populației convertește slab beta-carotenul în vitamina A, așa că este încă adesea necesară suplimentarea vitaminei A (vezi capitolul 69) pentru a asigura funcționarea corectă a sistemului imunitar.

Vitamina E

Vitamina E ajută la corectarea raporturilor anormale de progesteron:estradiol la pacienții cu displazie mamară (creșterea crescută a celulelor).50 Deoarece s-au găsit paralele între creșterea anormală a tumorii în cancer și creșterea anormală a leziunilor în endometrioză, suplimentarea cu vitamina E poate fi avantajoasă. Deși dismenoreea secundară este de obicei implicată cu endometrioza, studiile privind utilizarea vitaminei E cu dismenoreea primară51 arată beneficii, poate prin inhibarea căii lipidelor arahidonice. Inhibarea căii arahidonice ajută la prevenirea eliberării de substanțe chimice care ar provoca în mod normal edem, inflamație și contracția mușchilor netezi.

Radicalii liberi pot contribui la inflamația și creșterea excesivă a țesutului endometrial; vitamina E și N-acetil cisteina, un alt antioxidant, pot acționa pentru a inhiba această proliferare.52,53.

Scoarță de pin (Pycnogenol)

Pycnogenol este un extract special standardizat din scoarța pinului maritim francez. Este compus din polifenoli, mai mulți acizi fenolici, catechine, taxifolină și procianidine. În cercetările de laborator, s-a descoperit că Pycnogenol inhibă selectiv metaloproteinazele matriceale și alte celule inflamatorii; în mod specific, inhibă ciclooxigenazele 1 și 2. Rolul său în endometrioză a fost evaluat într-un studiu pe 58 de femei care au fost diagnosticate chirurgical cu endometrioză și apoi, după confirmarea menstruației și ovulației regulate timp de 3 luni, au început să primească Pycnogenol în decurs de 6 luni de la intervenție chirurgicală. săptămâni sau un agonist al hormonului de eliberare a gonadotropinei, depozit de acetat de leuprorelină, 3,75 mg IM la fiecare 4 săptămâni timp de 24 de săptămâni. După 4 săptămâni de tratament cu Pycnogenol, pacienții s-au îmbunătățit încet, dar constant, reducând simptomele de la severe la moderate. În general, acest grup a experimentat o reducere cu 33% a simptomelor endometriozei lor. Grupul cu leuprorelină a avut un răspuns mai mare în perioada de tratament, dar a recidivat după 24 de săptămâni după tratament. Grupul Pycnogenol a menținut menstruații regulate și niveluri normale de estrogen în timpul tratamentului și, așa cum era de așteptat, grupul cu leuprorelină a suprimat menstruația și a scăzut drastic nivelurile de estrogen în timpul tratamentului. În plus, cinci dintre femeile care au luat Pycnogenol au rămas însărcinate.

Acizi grași esențiali

Acidul gamma-linoleic (din borage, coacăze negre și ulei de primulă) și acidul alfa-linolenic (din semințe de in, canola, dovleac, soia și nuci) ajută la scăderea răspunsului inflamator la nivel de țesut prin căile care produc prostaglandine. Prostaglandinele sunt acizi grași nesaturați puternici asemănătoare hormonilor care acționează asupra organelor țintă pentru a crește sau a reduce inflamația, în funcție de tipul de prostaglandine. În mod similar, ele pot fi pro-spasmodice sau antispastice, din nou în funcție de prostaglandinele care sunt produse, precum și inhibă sau promovează creșterea tumorii și alte funcții. În funcție de una dintre cele trei căi principale de producție de prostaglandine, efectele sunt utile sau

dăunătoare organismului. Grăsimile animale duc la producerea de produse de prostaglandine care cresc inflamația, constricția musculară și edemul. Cu toate acestea, atunci când sunt luate cantități mai mari de grăsimi din celelalte două căi, cele ale acidului gamma-linoleic și acidului alfa-linolenic, pot apărea efectele opuse. Acest lucru înseamnă că acești acizi grași pot produce prostaglandine implicate în inhibarea creșterii tumorii, dilatarea mușchilor netezi și scăderea inflamației.55 Deoarece se crede că implanturile endometriotice secretă substanțe chimice care provoacă scurgeri din paturile capilare din apropiere, scăderea permeabilității acestor vase ar putea ajuta la controlul distrugerii și aderențelor țesuturilor, astfel scăderea iritației pelvisaselor. (Vezi capitolul 90 pentru o discuție mai completă a acestui subiect complex.)

Un studiu ilustrativ interesant a analizat direct rolul proporțiilor de acizi grași esențiali și viabilitatea celulelor endometriale, inclusiv producția lor de citokine inflamatorii.56 Acest studiu in vitro a luat celule endometriale de la femei cu și fără endometrioză care frecventau o clinică de infertilitate. Culturile celulare in vitro au folosit medii de cultură suplimentate cu diferite proporții de acizi grași polinesaturați omega-3 și acizi grași polinesaturați omega-6. Drept urmare, cercetătorii au descoperit că, cu cât raportul dintre acizii grași omega-6 și omega-3 este mai mare, cu atât timpul de supraviețuire și secreția de interleukină-8 (IL-8) sunt mai lungi în celulele atât de la femeile cu și fără endometrioză. De o semnificație deosebită a fost observația lor că celulele de la femeile cu endometrioză au secretat niveluri mai mari de IL-8 și că aceste niveluri au fost proporțional mai mari la rapoarte mai mari de omega-6 la omega-3.

Vitaminele B

Vitaminele B ajută ficatul să inactiveze estrogenul. Studiile sugerează că suplimentarea cu vitamine B poate determina ficatul să devină mai eficient în procesarea estrogenului.57

Seleniu

Seleniul ajută la sinteza enzimelor antioxidante responsabile de reacțiile de detoxifiere din ficat. În plus, seleniul stimulează celulele albe din sânge și funcția timică.58 Indivizii cu niveluri scăzute de seleniu au imunitate mediată celulară suboptimă, celule T scăzute și inflamație asociată.59

Factori lipotropi

Factorii lipotropi ajută la îmbunătățirea funcției hepatice și la reacțiile de detoxifiere. Suplimentele care conțin colină, betaină și metionină promovează fluxul de grăsime și bilă (care conțin metaboliți de estrogen) din ficat prin intestinul gros.60

Medicamente botanice

Ierburile potrivite pentru ameliorarea durerii acute în endometrioză sunt aceleași plante utilizate în mod obișnuit pentru crampele menstruale, cum ar fi valeriana, crampbark și cohosh negru, în plus față de alte ierburi tradiționale care ar putea fi de ajutor, cum ar fi

yam sălbatic, mușețel, cohosh albastru, ghimbir, floarea pasiunii și rădăcina falsă de unicorn.

Vitex agnus castus

Vitex agnus castus, cunoscut și sub numele de arbore cast, a fost folosit în mod tradițional ca tratament pentru dezechilibrele hormonale la femei. Prin acțiunea sa asupra glandei pituitare, arborele cast crește producția de progesteron printr-o creștere a hormonului luteinizant. Această plantă este utilă pentru fibroame, sindrom premenstrual și perioade de perimenopauză de creștere a estrogenului. Odată cu utilizarea sa, este disponibil mai puțin estrogen pentru a stimula țesutul endometrial.61

Taraxacum officinale

Taraxacum officinale, cunoscută și sub numele de rădăcină de păpădie, este una dintre cele mai detoxifiante ierburi. Acționează în principal asupra ficatului și vezicii biliare pentru a ajuta la eliminarea deșeurilor. Prin susținerea ficatului, estrogenii și toxinele excesive pot fi dezactivate. Cercetătorii din Japonia au găsit o legătură între păpădia și activitatea antitumorală.62 În plus, frunza de păpădie conține vitaminele A, C și K; calciu; si colina.

Xanthoxylum americanum

Xanthoxylum americanum, sau cenușa înțepătoare, este cunoscută pentru efectele sale specifice asupra îngrășării capilare și a circulației lente. Cenușa înțepătoare stimulează fluxul sanguin în întregul corp și îmbunătățește transportul oxigenului și al nutrienților, pe lângă eliminarea deșeurilor celulare. Pentru femeile cu congestie pelviană, această plantă îmbunătățește circulația în pelvis.

Leonorus cardiaca

Leonorus, sau mamă, este antispastic și calmează ușor nervii. Deoarece femeile cu endometrioză se confruntă în general cu crampe uterine și dureri, Motherwort este utilă pentru a promova relaxarea în perioadele de durere extremă „aducătoare" în uter și în alte regiuni.

Formula lui Turska

Formula Turska este un tratament naturist de altădată bine folosit pentru scăderea creșterii aberante a celulelor canceroase. O tinctură cu această formulă este utilă în endometrioză datorită asemănărilor în creșterea celulelor găsite în pelvis. Această formulă conține Aconite napellus (călugăriță), Gelsemium sempervirens (iasomie galbenă), Bryonia alba (bryony) și Phytolacca americana (rădăcină de poke). Monkshood și iasomia galbenă conțin diverși alcaloizi despre care se știe că perturbă asamblarea microtubulilor, care în cele din urmă ajută la formarea celulelor mezenchimale nediferențiate. Foarte probabil, acești alcaloizi pe bază de plante interferează cu inducerea leziunilor ectopice anormale în pelvis (în concordanță cu teoria celulelor lăsate în urmă în dezvoltarea embrionară). Bryonia este, de asemenea, cunoscută pentru că oferă efecte antitumorale. Poke root conține

glicoproteine, despre care se știe că stimulează transformarea limfocitelor pentru îmbunătățirea sistemului imunitar. În plus, Poke root are și proprietăți antiinflamatorii. Cu toate acestea, datorită proprietăților sale toxice, această tinctură poate fi furnizată numai de un profesionist din domeniul sănătății autorizat.

Alte considerații

Progesteron bioidentic

Se știe că progesteronul modifică acțiunea estradiolului prin scăderea retenției receptorilor, provocând o scădere a nivelurilor de estradiol seric. Femeile fără suficient progesteron nu sunt capabile să se opună în mod adecvat estrogenului, ceea ce poate duce apoi la probleme rezultate din excesul relativ de estrogen. În plus, progesteronul are ca efect calmarea contracțiilor uterine dureroase. Este posibil ca acest efect sedativ uterin să se extindă la ameliorarea durerii în regiunea pelviană în general. Progesteronul bioidentic nu este de obicei folosit singur ca tratament pentru endometrioză, ci ca parte a unui plan cuprinzător de tratament natural. Cremele bioidentice cu progesteron pot fi aplicate în diferite regimuri. Unele femei obțin rezultate de la linguriță de două ori pe zi timp de 3 săptămâni și 1 săptămână liberă (săptămâna liberă este săptămâna menstruației). Alte femei trebuie să-l folosească doar cu o săptămână înainte de apariția menstruației. Încă alte cazuri necesită doze mai mari de progesteron micronizat oral natural într-un model de dozare ciclic.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Dieta

Recomandarea alimentară principală este creșterea consumului de fructe/cereale integrale bogate în fibre, reducerea surselor de grăsimi saturate și trans și creșterea consumului de alimente bogate în acizi grași omega-3, în special pește gras (somon, ton, hering, sardine, macrou). Mai ales valoroase sunt alimentele bogate în indol-3-carbinol, cum ar fi broccoli, varza de Bruxelles, varza și conopida. Sursele de cofeină ar trebui limitate.

TABELUL 162-1 Programul cremei cu progesteron

Suplimente

Vitamina C: 6 până la 10 g în doze divizate

Beta-caroten: 50.000 până la 150.000 UI pe zi

Vitamina E: 400 până la 800 UI pe zi

Ulei de pește: 1000 mg EPA+DHA pe zi

Complexul B: 50 până la 100 mg complex de vitamine B pe zi

Seleniu: 200 până la 400 mcg pe zi

Lipotropice: 1000 mg colină și 1000 mg metionină sau cisteină de trei ori pe zi

Pycnogenol: 60 până la 150 mg pe zi

Medicamente botanice

Arbore cast, rădăcină de păpădie, frasin înțepător și tinctură de mușca (părți egale): 1U linguriță până la 1 lingură de trei ori pe zi

Formula lui Turska (Aconite 1U drams, Bryonia 1U drams, Gelsemium 1U drams, Phytolacca 3 drams și U drams apă): cinci picături de patru ori pe zi

De actualitate

Cremă cu progesteron (Tabelul 162-1)

REFERINȚE

Dmowski W, Steele R, Baker G și colab. Imunitate celulară deficitară în endometrioză. Am J Obstet Gynecol. 1981 Oct;141:377-383.

Noble L, Simpson E, Johns A, et al. Exprimarea aromatazei în endometrioză. J Clin Endo Metab. 1996;81:174-179.

Peterson N, Hasselbring B. Endometrioza reconsiderată. Med Self Care. 1987 mai-iunie;52-55.

Rier S, Martin D, Bowman R, et al. Imunosensibilitatea în endometrioză: implicații ale toxicelor estrogenice. Envir Health Perspect. 1995;103(suppl 7): 151-156.

Ranton J, Golden J. Endometrioza indusă de radiații la Maccaca mulatta. Radiat Res. 1991;126:141-146.

Rier S, Martin D, Bowman R, et al. Endometrioza la maimuțele rhesus (Maccaca mulatta) în urma expunerii cronice la 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-dioxină. Fundam Appl Toxicol. 1993;21:431-441.

Koninckx P, Braet P, Kennedy S, et al. Poluarea cu dioxină și endometriza în Belgia. Hum Reprod. 1994:9100191002.

Pauwels A, Schepens P, D'Hooghe T, et al. Riscurile endometriozei și expunerea la dioxoni și bifenili policlorurați: un studiu cu caz controlat al femeilor infertile. Reprod uman. 2001;16:2050-2055.

Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, et al. Concentrațiile serice de dioxină și endometrioza: un studiu de cohortă în Seveso, Italia. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2002;110:629-634.

Myers J, Guillette Jr L, Palanza P, et al. Știința în curs de dezvoltare a perturbării endocrine. Seria Știință și Cultură. Erice, Italia: Seminar internațional privind războiul nuclear și urgențele planetare. a 28-a sesiune; 2003.

Davis D, Bradlow H. Poate estrogenul de mediu să provoace cancer de sân? Amer științific. 1995 Oct: 166-172.

Leibovic D, Mueller M, Taylor R. Imunobiologia endometriozei. Fertil Steril. 2001;75:1-10.

Wilson T, Hertzog P, Angus D și colab. Scăderea activității celulelor ucigașe naturale la pacienții cu endometrioză: relație cu patogeneza bolii. Fertil Steril. 1994 noiembrie;62(5):1086-1088.

Oosterlynick D, Meuleman C, Waer M, et al. Activitatea imunosupresoare a lichidului peritoneal la femeile cu endometrioză. Obstet Gynecol. 1993 august;82(2):206-211.

Gleicher N, el-Roeiy A, Confino E, et al. Este endometrioza o boală autoimună? Obstet Gynecol. 1987 iulie;70:115-122.

Gleicher N, Pratt D. Imunitate anormală (auto) și endometrioză. Int J Gynecol Obstet. 1993;40(suppl):S21-S27.

Mathur S, Peress M, Williamson H, et al. Autoimunitate la endometru și ovar în endometrioză. Clin Exp Immunol. 1982;50:259-266.

Nomiyama M, Hachisuga T, Sou H, et al. Răspunsul imun local la pacienții infertili cu endometrioză minimă. Gynecol și Obstet Invest. 1997; 44:32-37.

Halme J, Becker S. Activarea crescută a macrofagelor pelvine la femeile infertile cu endometrioză ușoară. Am J Obstet Gynecol. 1983 Feb;145:333-337.

Oosterlynck D, Cornillie F, Waer M, et al. Femeile cu endometrioză prezintă un defect în activitatea ucigașului natural, rezultând o citotoxicitate scăzută la endometrul autolog. Fertil Steril. 1991;56:45-51.

Chegini N. Mediul molecular peritoneal, formarea adeziunii și implicația clinică. Front Biosci. 2002; 1:e91-e115.

Bazvani R, Templeton A. Mediul peritoneal, citokine și angiogeneza în patofiziologia endometriozei. Reproducere. 2002;123:217-226.

Simpson J, Elias S, Malinak L, et al. Aspecte ereditare ale endometriozei. Am J Obstet Gynecol. 1980 iunie;137: 327-331.

Kennedy S, Mardon H, Barlow D. Endometrioza familială. J Assist Reprod Genet. 1995;12:32-34.

Stefansson H, Geirsson R, Steinthorsdottir V, et al. Factorii genetici contribuie la riscul de dezvoltare a endometriozei. Reprod uman. 2002;17:555-559.

Moen M. Endometrioza la gemeni monozigoți. Acta Obstet Gynecol Scand. 1994;73:59-62.

Hadfield R, Mardon H, Barlow D și colab. Endometrioza la gemenii monozigoți. Fertil Steril. 1997;68:941-942.

Treloar S, O'Connor D, O'Connor V, et al. Influențe genetice asupra endometriozei într-un eșantion de gemeni australian. Fertil Steril. 1997;71:701-710.

Wang Y, Guo S. Metode statistice pentru detectarea modificărilor genomice prin hibridizare genomică comparativă bazată pe matrice (CGH). Front Biosci. 2004;9:540-549.

Koninckx P, Meuleman C, Mourman P, et al. Dovezi sugestive că endometrioza pelvină este o boală progresivă, în timp ce endometrioza cu infiltrare profundă este asociată cu durerea pelvină. Fertil Steril. 1991 aprilie;55(4):759-765.

Koninckx P, Martin D. Tratamentul endometriozei profund infiltrante. Curr Opin Obstet & Gynec. 1994 iunie;6(3): 231-241.

Missmer S, Chavarro JE, Malspeis S, et al. Un studiu prospectiv al consumului de grăsimi alimentare și al riscului de endometrioză. Reprod uman. 2010 iunie;25(6): 1528-1535.

Goldin B, Adlercreutz H, Dwyer JT, et al. Efectul dietei asupra excreției de estrogeni la femeile aflate în pre și postmenopauză. Cancer Res. 1981;41:3771-3773.

Kappas A, Anderson K, Conney A, et al. 50.

Interacțiuni nutriție-endocrine: inducție

de modificări reciproce în delta 4-5 alfa-reducere a testosteronului și oxidarea estradiolului dependentă de citocromul P-450 de către macronutrienții dietetici la 51. om. Proc Natl Acad Sci US A.

1983;80:7646-7649.

Michnovicz J, Bradlow H. Estrogen alterat 52. metabolism și excreție la om

în urma consumului de indol-3-carbinol.

Nutr Cancer. 1991;16:59-66.

Leibovitz BE, Mueller JA. Bioflavonoide

și polifenoli: aplicații medicale. 53. J Opt Nutr. 1993;2:17-35.

Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, et al. Aportul de produse din soia și histerectomia premenopauză într-un studiu de urmărire 54. al femeilor japoneze. Eur J Clin Nutr. 2001 Sept;55(9):773-777.

Leung A. Enciclopedia naturalului comun

ingrediente utilizate în alimente, medicamente și produse cosmetice. New York: Wiley & Sons; 55.

1980:17.

Yudkin J, Elisa O. Concentrația dietetică de zaharoză și estradiol la bărbați tineri. Ann Nutr Metab. 1988;32:53-55.

Mathias JR, Franklin R, Quat DC și colab. 56.

Relația dintre endometrioza și boala neuromusculară a tractului gastrointestinal: noi perspective. Fertil Steril. 1998 iulie;70(1):81-88.

Grodstein F, Goldman M, Ryan L și colab.

Relația dintre infertilitatea feminină și consumul de băuturi cu cofeină. Am J 57.

Epidemiol. 1993;137:1353-1360.

Tremblay L. Reproductive Toxins Conference—Pollution Prevention Network.

Buletin informativ Endomet Assoc. 1996;17 58.

(5-6):13-15.

Anderson R. Imunostimulatorul,

antiinflamator și antialergic 59.

proprietățile ascorbatului. Adv Nut Res. 1984;6:19-45.

Leibovitz B, Siegel B. Acid ascorbic și

răspunsul imun. Adv Exp Med Biol. 1981;135:1-25. 60.

Alexander M, Newmark H, Miller RG. Beta-carotenul oral poate crește numărul de celule okT4+ din sângele uman. Immunol 61. Lett. 1985;9:221-224.

Gerster H. Efectul anticancerigen al carotenoidelor comune. Internat J Vit Nutr

Res. 1993;63:93-121. 62.

Sawatsri S, Desai N, Rock JA, et al.

Acidul retinoic suprimă producția de interleukină-6 în celulele endometriale umane.

Fertil Steril. 2000 mai;73(5):1012-1019.

Ongsakul M, Sirisinha S, Lamb A.

Clearance-ul sanguin afectat al bacteriilor și 63. activitate fagocitară la șobolani cu deficit de vitamina A. Proc Soc Exp Biol Med. 1985;178:204-208.

Watson R, Prabhala R, Plezia P, et al.

Efectul beta-carotenului asupra subpopulațiilor de limfocite la oamenii în vârstă: dovezi pentru o relație doză-răspuns.

Am J Clin Nutr. 1991;53:90-94.

CAPITOLUL 163

Epilepsie

Gaetano Morello, BSc, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Convulsii recurente

Modificări electroencefalografice caracteristice care însoțesc convulsii

Anomalii ale stării mentale sau simptome neurologice focale care pot persista ore în șir

P CONSIDERAȚII GENERALE

Cuvântul epilepsie derivă din cuvântul grecesc epilepsia, care înseamnă „a pune mâna pe" sau „a apuca". Epilepsia nu este o boală în sine, ci mai degrabă un simptom al bolii. Epilepsiile sunt un grup de tulburări caracterizate prin modificări bruște, recurente, episodice ale funcției neurologice cauzate de anomalii în activitatea electrică a creierului.1-4 Fiecare episod de disfuncție neurologică se numește convulsii. Crizele convulsive sunt denumite convulsive atunci când sunt însoțite de manifestări motorii sau nonconvulsive când sunt însoțite de evenimente senzoriale, cognitive sau emoționale. Epilepsia poate apărea din cauza unui număr de anomalii, cum ar fi leziuni neurologice, leziuni structurale ale creierului sau unele boli sistemice. Epilepsia este denumită idiopatică atunci când nu există nici un istoric de insultă neurologică, nici altă disfuncție neurologică aparentă.3 Indiferent de etiologie, numitorul comun în toate aceste afecțiuni este atacul sau criza epileptică.

Epidemiologie

Incidența raportată și ratele de prevalență ale epilepsiei au variat foarte mult din cauza unor factori metodologici necontrolați.5 Conform celor mai bune date disponibile, prevalența epilepsiei cronice recurente este de aproximativ 10 la 1000 și s-a estimat că 10% din populație va avea una sau mai multe crize la un moment dat în viață. Incidența cumulativă a epilepsiei pe parcursul vieții este de aproximativ 3%.6 Încă 2% până la 5% dintre copii experimentează convulsii febrile în primii câțiva ani de viață. Aproximativ 10% dintre acești copii, în special cei la care criza febrilă este prelungită, dezvoltă epilepsie mai târziu în viață.1 Studiile prospective arată că mai mult de 60% dintre pacienții nou diagnosticați intră în remisie cu tratament convențional.7

Etiologie

Epilepsia poate fi idiopatică, criptogenă sau simptomatică.8 Epilepsiile idiopatice sunt în general de origine genetică și reprezintă 70% până la 80% din toate cazurile de epilepsie. Rolul factorilor genetici în patogeneză este complex din cauza diverselor condiții care conduc la simptomul comun al convulsiilor. În general, prevalența convulsiilor la rudele apropiate este de trei ori mai mare decât a populației totale.1 William Lennox a studiat cu meticulozitate relația dintre epilepsie și genetică din 1934 până în 1958, folosind studii pe gemeni. El a concluzionat că epilepsia era o afecțiune în care factorii genetici și exogeni interacționează la toți pacienții, cu pondere variabilă în fiecare caz particular.9

Această înțelegere a declanșat conceptul că mulți factori joacă un rol în starea epileptică. Epilepsiile criptogenice sunt acelea în care se suspectează o cauză subiacentă, dar etiologia rămâne nedetectată. În cele din urmă, epilepsiile pentru care există o cauză structurală subiacentă sau tulburări metabolice majore sunt considerate simptomatice, deoarece a fost identificată o cauză probabilă.4 După cum se arată în tabelul 163-1, probabil

TABELUL 163-1 Cauze presupuse ale epilepsiei în funcție de vârsta la debutul primei convulsii

în Epilepsie

Leziuni ale creierului înainte sau la naștere (malformații congenitale, anemie, infecție fetală)

Traumă la cap suficient de semnificativă pentru a răni creierul și a provoca glioză

Infecții ale sistemului nervos central, cum ar fi meningita, encefalita, abcesul cerebral, neurosifilisul, rabia, tetanosul, malaria falciparum, toxoplasmoza și cisticercoza creierului

Tulburări metabolice: hipocalcemie, hipoglicemie, hipoparatiroidism, fenilcetonurie și retragere de la alcool și droguri

Tumori cerebrale și alte leziuni care ocupă spațiu

Accident vascular cerebral și alte tulburări vasculare

Boala degenerativă a creierului

Boala genetică

Condiții toxice

Cauze idiopatice

CASETA 163-2 Clasificarea crizelor de epilepsie la adulți

Convulsii parțiale (focale, locale).

Crize convulsive parțiale simple (conștiința nu este afectată)

Semne motrice

Simptome somatosenzoriale sau senzoriale speciale

Simptome sau semne autonome

Simptome psihice

Complex parțial (conștiință afectată)

Debut parțial simplu urmat de afectarea conștienței

Conștiința afectată la debut

Crize convulsive parțiale care evoluează către convulsii generalizate (tonice, clonice sau tonico-clonice)

Convulsii parțiale simple care evoluează spre convulsii generalizate

Crize convulsive parțiale complexe care evoluează spre convulsii generalizate

Crize convulsive parțiale simple care evoluează spre convulsii parțiale care evoluează spre convulsii generalizate

Convulsii generalizate (convulsive sau nonconvulsive)

Convulsii de absență

Tipic (privire scurtă, pâlpâire a ochilor, fără emoție)

Atipic (asociat cu mișcarea)

Crize mioclonice

Crize clonice

Crize tonice

Crize tonico-clonice

Crize atone

Convulsii neclasificate

Modificat din Willmore LJ, Ferrendelli JA. Epilepsie. În Dale DC, Federman DD, eds. Medicina științifică americană. New York: Scientific American, 1997:11, XII-1-14.

cauzele pot fi determinate de vârsta la debutul convulsiilor. Caseta 163-1 enumeră cei mai comuni factori etiologici.

Clasificare

Clasificarea actuală a crizelor de epilepsie se bazează pe criterii clinice și electroencefalografice propuse de Liga Internațională Împotriva Epilepsiei. Caseta 163-2 enumeră caracteristicile clinice.

P DIAGNOSTIC

Diferențierea între convulsii parțiale sau focale și convulsiile generalizate este de mare importanță clinică. Crizele parțiale încep focal cu o aberație senzorială, motrică sau psihică specifică care reflectă partea afectată a emisferei cerebrale.5 Aceste tipuri de convulsii pot rămâne localizate, în timp ce crizele generalizate par să se generalizeze de la debut și afectează de obicei atât conștiința, cât și funcția motrică. convulsiile au rareori o etiologie definibilă (deși unele studii implică acum tulburări metabolice).

O relatare a unui martor ocular despre un atac tipic poate fi de mare valoare în clasificarea crizei. Traumele din trecut, infecțiile și consumul de droguri și alcool ar trebui explorate pe deplin, la fel ca și istoricul familiei. Un examen neurologic complet trebuie efectuat ca un screening preliminar pentru neoplasme. Lucrările de laborator ar trebui să includă următoarele4:

Glucoză și calciu seric

Numărul complet de celule sanguine

Teste ale funcției hepatice și renale

Test serologic pentru sifilis

Radiografii de craniu

o electroencefalogramă (EEG)

O tomografie computerizată (CT).

Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN)

Examinarea lichidului cefalorahidian este indicată dacă se suspectează o infecție sau un neoplasm meningian.1 RMN-ul este considerat standardul de aur în evaluarea epilepsiei, deoarece rezoluția este superioară celei a scanării CT.6 Studiile mai noi folosesc și înregistrarea EEG în timpul scanării RMN funcționale pentru a cartografi funcționarea normală și patologică a creierului. Rata de recidivă după o singură criză este de aproximativ doar 27% pe 3 ani.11

P FIZIOLOGIE

Semnul distinctiv al stării fiziologice alterate a epilepsiei este o descărcare ritmică, repetitivă, sincronă a multor neuroni într-o zonă localizată a creierului.3 Acest model de descărcare este ușor de înregistrat pe EEG în timpul unui atac. Cu toate acestea, cauza descărcărilor anormale nu este încă cunoscută. Cercetările arată că depolarizarea sincronă a maselor de neuroni este rezultatul unei combinații de mecanisme excitatorii crescute și mecanisme inhibitorii scăzute.12

Convulsiile pot fi induse în modele experimentale prin blocarea mecanismelor inhibitoare. De exemplu, agenții care blochează acțiunea neurotransmițătorului inhibitor al acidului gamma-aminobutiric (GABA) sunt convulsanți puternici la om. În schimb, medicamentele antiepileptice fenobarbital și benzodiazepinele sporesc GABA, susținând astfel mecanismul inhibitor. În unele forme de epilepsie focală cronică, terminalele inhibitoare ale neuronilor din zonele din jurul leziunilor gliotice corticale sunt de fapt diminuate.

Alte cercetări demonstrează instabilitatea membranelor celulelor nervoase la epileptici. În timpul activității convulsive, Ca2+ intracelular stocat în organelele celulare este eliberat și se deplasează către membranele celulare interioare, unde se leagă de proteine specifice receptive de Ca2+, provocând modificări conformaționale în structura proteinei. Aceste modificări determină ca canalele transmembranare de Ca2+, K+ și Na+ să rămână patologic deschise, potențiând starea de excitație și, prin urmare, activitatea convulsivă.1,2.

Cea mai timpurie simptomatologie, sau aura, care este generată de o descărcare focală oferă cel mai bun indiciu pentru localizare și, ocazional, pentru caracterizarea leziunii responsabile. De exemplu, o criză generalizată în urma unei aurii unei senzații abdominale deosebite sau a unui miros nedefinit indică o leziune în lobul temporal. O criză jacksoniană care începe în degete și se extinde pe braț înainte de a deveni generalizată și de a produce o comă indică o leziune focală în convexitatea cortexului motor opus.1

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Toxine de mediu

Metale grele

Metalele grele precum plumbul, mercurul, cadmiul și aluminiul pot induce convulsii prin perturbarea funcției neuronale.13 Toxicitatea metalelor grele ar trebui exclusă ca o posibilă cauză în toate crizele. O analiză minerală a părului oferă cea mai rentabilă metodă de screening pentru detectarea metalelor grele. Analiza urinei rămâne cea mai bună metodă de estimare a nivelurilor de metale grele stocate după administrarea unui agent de chelare precum acidul etilendiaminotetraacetic calciu disodic sau acidul dimercaptosuccinic (vezi capitolul 53).

Produse chimice neurotoxice

Multe substanţe chimice toxice pentru neuroni, axoni și mielintoxice au fost acum eliberate în mediu. Aceste substanţe chimice își găsesc drum în ţesuturile umane, contribuind la

disfuncția neurologică. Minimizarea expunerii și îmbunătățirea capacității organismului de a elimina agenții neurotoxici devin aspecte importante ale abordării terapeutice. Capitolele 35 și 53 discută impactul acestor neurotoxine.

Considerații dietetice

Hipoglicemie

Deficitele neurologice focale asociate cu hipoglicemia au fost bine descrise la adulții cu diabet zaharat14, iar unii cercetători consideră că hipoglicemia este cea mai importantă cauză metabolică a convulsiilor.13 Cercetătorii au descoperit următoarele13,15-18:

Nivelurile de glucoză serice sunt neobișnuit de scăzute înainte de o criză.

50% până la 90% dintre epileptici au glicemie scăzută constantă sau periodică.

70% sau mai mult dintre epileptici au teste anormale de toleranță la glucoză. Deși corelația dintre anomaliile glicemiei și epilepsia pare bine documentată, mecanismul de acțiune este necunoscut. S-a sugerat că nivelul scăzut de zahăr din sânge ar putea afecta producția de adenozin trifosfat (ATP) în celulele nervoase, reducând eficacitatea pompei ATPazei de sodiu. O pompă de sodiu defectuoasă permite creșterea concentrațiilor intracelulare de sodiu, care depolarizează membrana celulară și astfel scade pragul de ardere.

Studii observaționale mai recente au indicat leptina ca un factor care poate ajuta la reglarea apariției convulsiilor. Studiile la animale au confirmat că injectarea leptinei reduce apariția și severitatea convulsiilor. Este bine stabilit că nivelul scăzut de zahăr din sânge are ca rezultat un nivel scăzut de leptine circulante, ceea ce duce la un alt posibil mecanism de acțiune.19

Măsurătorile unice ale nivelurilor de glucoză serice sunt inadecvate pentru a determina starea glicemică - doar un test extins de toleranță la glucoză va oferi o imagine completă.

Dieta cetogenă

Introdusă inițial de Wilder în 192120, dieta ketogenă (KD) are o istorie lungă de utilizare pentru reducerea activității convulsive.21-23

Dieta este compusă din peste 90% grăsimi în greutate, săracă în carbohidrați și adecvată în proteine, vitamine și minerale. Aportul scăzut de carbohidrați inhibă metabolismul grăsimilor, ducând la producerea unor niveluri excesive de corpi cetonici (acetonă, acid acetoacetic și acid beta-hidroxibutiric), produși intermediari de oxidare. Probabil că efectele benefice ale unei astfel de diete se datorează inducerii sale a acidozei metabolice, care corectează tendința de bază a epilepticilor spre dezvoltarea spontană a alcalozei.20-22 Se crede că această acidificare normalizează conductivitatea nervoasă, iritabilitatea și permeabilitatea membranei.

Un alt beneficiu posibil al KD poate fi în creșterea producției de ATP prin utilizarea corpilor cetonici în locul glucozei. S-a documentat că multe epileptice sunt hipoglicemiante, compromițând astfel producția mitocondrială de ATP. KD poate oferi o cale alternativă pentru echilibrarea acestui deficit.24

Cele două tipuri principale de KD sunt (1) dieta clasică și (2) dieta cu trigliceride cu lanț mediu. KD clasic produce cetoză prin limitarea aportului de carbohidrați și proteine la mai puțin de 10% din energie combinată. Dieta cu trigliceride cu lanț mediu folosește grăsimi cu trigliceride cu lanț mediu pentru a produce cetoză. Acest lucru permite un aport mai mare de carbohidrați și proteine.20

Cercetările continuă să documenteze eficacitatea acestor tipuri de terapie dietetică. De exemplu, un studiu pe 27 de copii cu vârste cuprinse între 1 și 16 ani care foloseau dieta clasică a constatat că 40% au experimentat o reducere a convulsiilor de peste 50%, 25% nu au convulsii.25 Cu toate acestea, 35% au întrerupt dieta din cauza dificultăților de a urma regulile riguroase. O analiză din 1996 a concluzionat că KD a avut eficacitate într-o treime până la jumătate din cazurile de epilepsie din copilărie și a fost parțial eficient în altă treime din cazuri.26 Un articol de revizuire din 1997 afirmă că rata de succes a KD „depășește cu mult pe cea a medicamentelor" și că efectele sale secundare sunt mai puține și terapia mai ieftină27.

Un studiu prospectiv non-randomizat a măsurat aportul de nutrienți, creșterea și indicii biochimici a 30 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 16 ani care au avut epilepsie intratabilă înainte și după un protocol de 4 luni folosind un KD. Paisprezece copii cu dieta clasică și 11 cu dieta cu trigliceride cu lanț mediu au finalizat studiul, pentru o finalizare de 83%. Rezultatele au indicat că creșterea liniară a fost menținută la pacienții de la momentul inițial până la 4 luni cu ambele terapii. Cu toate acestea, greutatea corporală a scăzut pentru copiii din ambele diete, ceea ce ar putea fi rezultatul unui aport energetic inadecvat. Aportul de proteine a îndeplinit recomandările pentru ambele diete. În grupul cu trigliceride cu lanț mediu, a existat o scădere cu 0,7 a raportului dintre colesterolul total și lipoproteinele cu densitate mare la 4 luni. Toți indicii biochimici, inclusiv nivelurile de albumină, au rămas în limite normale.20 Totuși, acesta a fost un studiu de doar 4 luni. Evaluările pe termen mai lung pot arăta eventuale modificări nedorite ale acestor parametri. Autorii au concluzionat că dieta cu trigliceride cu lanț mediu poate fi mai adecvată din punct de vedere nutrițional și, astfel, conferă un avantaj față de KD clasică.

Deși studiul menționat anterior a demonstrat o utilizare relativ scurtă de 4 luni, KD nu este lipsit de efecte secundare. Riscurile pe termen lung ale unei diete bogate în grăsimi sunt bine cunoscute, iar un KD se poate dovedi nesănătos pentru un copil în creștere. O investigație retrospectivă a constatat că creșterea liniară a unor copii ar putea fi întârziată.28 Când tratează copiii cu KD, clinicienii ar trebui să recomande un aport adecvat de energie și proteine, o proporție mai mare de grăsimi alimentare nesaturate până la saturate și, de asemenea, să ia în considerare suplimentele de vitamine și minerale. Mesele mici, frecvente pot fi adecvate și pot reduce episoadele de hipoglicemie.

Într-un studiu care apare în Seizure, cercetătorii au evaluat eficacitatea și tolerabilitatea pe termen lung a KD la pacienții pediatrici epileptici rezistenți la medicamente. Autorii au concluzionat că, în ciuda naturii retrospective a studiului și a eșantionului neomogen de pacient, rezultatele lor au indicat efecte bune pe termen lung ale KD asupra frecvenței crizelor, citirilor EEG și dezvoltării neurologice.29

Dieta Atkins, care a câștigat o mare popularitate în ultimii ani ca instrument de slăbire, teoretic poate fi utilă pentru tratarea epilepsiei.30 La fel ca și KD, produce o stare cetotică, dar creează acest efect cu mai puține restricții asupra aportului de proteine. Într-un studiu pilot, 6 pacienți cu vârste cuprinse între 7 și 52 de ani au primit dieta Atkins pentru epilepsia focală și multifocală intratabilă. Cinci dintre pacienți au menținut cetoză moderată până la mare pentru perioade de la 6 săptămâni până la 24 de luni și 3 au prezentat o reducere a convulsiilor. Ca rezultat, ei au reușit să-și reducă medicamentele antiepileptice.31 Sunt necesare studii mai mari pentru a explora dacă dieta Atkins poate fi utilă pentru tratarea pacienților cu epilepsie.

leptina

Leptina este un hormon proteic care joacă un rol cheie în reglarea apetitului și metabolismului. Acționând asupra receptorilor hipotalamusului, inhibă foamea prin contracararea efectelor neuropeptidei Y și anandamidei, doi stimulenți puternici de hrănire. Acum, cercetările demonstrează capacitatea leptinelor de a acționa asupra receptorilor care activează proteinele de semnalizare, care, la rândul lor, declanșează modificări care reduc excitabilitatea creierului și astfel captează frecvența și intensitatea.19,32.

Acțiunea anticonvulsivă a leptinei a fost testată pe modele de convulsii la animale fie prin injectarea leptinei direct în cortex, fie prin administrarea intranazală. Crizele focale la aceste animale au fost induse de injecții neocorticale cu 4-aminopiridină, un inhibitor al canalelor K+ tensionate. Rezultatele au arătat că crizele au fost mai scurte și mai puțin frecvente la conjectarea de 4-aminopiridină și leptină. La șoareci, administrarea intranazală a leptinei a produs niveluri crescute ale leptinei cerebrale și serice și a întârziat apariția convulsivelor convulsive generalizate induse de pentilenetetrazol.33

Mecanismul de acțiune teoretizat poate implica efectul leptinei în activarea a două proteine de semnalizare cunoscute ca JAK2 (Janus kinaza) și PI3K (fosfotidilinozitol 3-kinaza). Aceste proteine au blocat impulsurile nervoase declanșate de neurotransmițătorul glutamat, reducând astfel severitatea și frecvența convulsiilor. PI3K este, de asemenea, implicat în reglarea GLUT4, o proteină citoplasmatică esențială pentru reglarea zahărului. Acesta poate fi un alt mecanism important de acțiune al leptinelor crescute.33,34

Deși aceste studii preliminare arată că leptina poate reduce crizele în situații acute, utilitatea leptinei în cazurile cronice nu a fost încă determinată. O provocare ar fi faptul că leptina are un timp de înjumătățire relativ scurt (15-30 de minute), ceea ce duce la probleme de dozare. Cu toate acestea, crearea unui mediu fiziologic care îmbunătățește

nivelul leptinei din sânge prin intervenții alimentare și suplimentare s-ar putea dovedi terapeutică.

Se pare că există o legătură cu KD, deoarece această dietă crește cantitatea de leptine circulante - poate un alt mecanism plauzibil de acțiune al KD. Cercetările viitoare pot implica testarea alimentelor care au tendința de a crește leptinele circulante și examinarea efectului acestora asupra frecvenței și intensității crizelor.34

O altă legătură cu acțiunea anticonvulsivă a leptinei este hipoglicemia. S-a stabilit că scăderea zahărului din sânge este asociată cu o creștere a formării convulsiilor, iar persoanele hipoglicemice au, de asemenea, niveluri scăzute de leptină. Acest lucru poate explica în parte de ce hipoglicemia este asociată cu apariția convulsiilor.

Deși utilizarea leptinei ca anticonvulsivant se află în stadiile sale incipiente ale cercetării, strategia de creștere a nivelurilor sanguine de leptină pentru a reduce formarea crizelor merită luată în considerare.

Alergie alimentară

Au existat puține cercetări privind corelația dintre alergia alimentară și epilepsie, fiind raportate doar cazuri anecdotice,35,36 studii dublu-orb controlate cu placebo37,38 și studii necontrolate. Se presupune că pacienții epileptici pot avea reacții alergice la nivelul creierului care sunt similare cu umflarea, anoxia și reacțiile chimice inflamatorii observate în alte locuri ale reacțiilor alergice locale.35

Un studiu necontrolat a evaluat dietele oligoantigenice la 63 de copii cu epilepsie. Dintre 45 de copii cu dureri de cap recurente, comportament hiperkinetic sau simptome abdominale, 25 au încetat să mai aibă convulsii și 11 au avut mai puține crize în timpul dietei. Durerile de cap, durerile abdominale și comportamentul hipercinetic au încetat la toți pacienții ale căror convulsii au încetat și la unii dintre cei ale căror convulsii nu au încetat. Reintroducerea alimentelor reproduce simptome. Din 24 de copii cu epilepsie generalizată, 18 s-au vindecat sau s-au îmbunătățit, la fel ca 18 din 21 de copii cu epilepsie parțială. În provocarea dublu-orb, 15 din 16 copii au prezentat recurența simptomelor, inclusiv convulsii la 8, în timp ce niciunul nu s-a îmbunătățit în grupul placebo. Un alt grup de 18 copii care au avut epilepsie singuri nu au avut nicio îmbunătățire odată cu modificarea dietei.39 Acest studiu sugerează că alergia alimentară ar trebui suspectată la pacienții epileptici care suferă de alte simptome multiple de alergie alimentară (vezi capitolul 15).

Un alt studiu a evaluat două femei, de 5 și 23 de ani, care au avut epilepsie occipitală focală cu calcificări cerebrale și nu au răspuns bine la terapia antiepileptică. Ambele aveau boală celiacă, precum și deficit documentat de acid folic (un efect secundar comun al majorității medicamentelor antiepileptice). O dietă fără gluten combinată cu suplimentarea cu acid folic (doza nu este raportată) a dus la normalizarea completă a EEG la copilul de 5 ani și la încetarea crizelor. Tânăra de 23 de ani a înregistrat o îmbunătățire semnificativă a EEG și un control îmbunătățit al convulsiilor. Acidul folic a revenit la intervalul normal în câteva luni.40

Un studiu mai amplu a analizat mai îndeaproape asocierea dintre boala celiacă și epilepsie. Un total de 43 de pacienți (15 bărbați) cu vârsta cuprinsă între 4 și 31 de ani au fost evaluați pentru asocierea dintre boala celiacă, epilepsie și calcificări cerebrale. Biopsia intestinală la cei 31 de pacienți cu calcificări cerebrale de origine inexplicabilă și epilepsie a găsit o mucoasă intestinală plată la 24, sugerând boala celiacă. Scanările CT au arătat calcificări cerebrale la 5 din cei 12 pacienți cu boală celiacă și epilepsie. Au fost măsurați anticorpii la gluten și concentrațiile serice ale acidului folic, iar tiparea antigenului leucocitar de histocompatibilitate a fost făcută la majoritatea pacienților. Doar 2 pacienți cu calcificări cerebrale și epilepsie au prezentat simptome gastrointestinale la momentul biopsiei. S-a constatat că o dietă fără gluten în epilepsie este invers legată de durata epilepsiei înainte de dietă și de vârsta pacientului la începutul dietei.

Autorii recomandă insistent ca boala celiacă să fie luată în considerare în toate cazurile de epilepsie și calcificări cerebrale de origine inexplicabilă, mai ales atunci când epilepsia este caracterizată prin convulsii occipitale, iar calcificarea este localizată bilateral în regiunile posterioare. a pacienților epileptici, precum și o incidență în general mai mare a patologiilor alergice în ambele grupuri în comparație cu martorii. În plus, a fost documentată o incidență semnificativ mai mare a alergiei la laptele de vacă și a astmului bronșic la copiii epileptici în raport cu grupul de control. Testele prick au dat o rată semnificativ mai mare de rezultate pozitive pentru proteinele din lapte de vacă la pacienții epileptici comparativ cu martorii.42

ATP mitocondrial

Cercetarea directă a posibilelor beneficii, în ceea ce privește formarea convulsiilor, ale optimizării producției de ATP mitocondrial este minimă. Cu toate acestea, există dovezi periferice care susțin această idee. De exemplu, este bine acceptat faptul că indivizii cu boli mitocondriale care compromit producția de ATP au o creștere a frecvenței crizelor. Acest lucru poate fi legat de producția de ATP și de importanța acestui substrat al lanțului respirator în controlul stabilității membranelor celulare.43

Într-un studiu observațional, 37 de membri ai familiei cu o boală mitocondrială genetică (un defect ușor în etapa NADH-ubichinonă oxidoreductază) au arătat o creștere semnificativă a convulsiilor (22% din grup a dezvoltat epilepsie).44

Studiile subiecților cu encefalopatii mitocondriale au arătat în mod constant crizele epileptice ca un simptom principal recunoscut. Crizele parțiale, în principal cu simptome motorii elementare, și activitate epileptiformă EEG focală sau multifocală au caracterizat prezentarea epileptică la 71% dintre acești pacienți45.

Aceste rezultate susțin posibilitatea ca producția compromisă de ATP să joace un rol în provocarea convulsiilor.

Suplimentarea cu ubichinonă a demonstrat efecte pozitive în îmbunătățirea simptomatologiei produse de encefalopatiile mitocondriale. Într-un studiu efectuat la pacienți cu encefalopatii mitocondriale (care pot duce la convulsii) a arătat o îmbunătățire

semnificativă a oboselii și a rezistenței musculare după administrarea suplimentară de ubichinonă.

S-a demonstrat că ubichinona are beneficii semnificative în mai multe tulburări neurologice (de exemplu, boala Parkinson, coreea Huntington). Astfel, utilizarea acestui agent ca parte a protocolului anticonvulsivant poate avea un anumit merit.46-48

Chiar și efectele pozitive ale dietei ketogenice (KD) pot avea o anumită relație cu funcționalitatea mitocondrială. Un studiu recent a arătat că animalele plasate pe un KD au avut o creștere cu 46% a densității mitocondriilor în țesuturile neuronale. S-a emis ipoteza că KD funcționează pe mai multe niveluri; este plauzibil să presupunem că creșterea densității mitocondriale și astfel producția de ATP ar putea fi una dintre ele.49,50

Considerații nutriționale

Piridoxina

Două tipuri de convulsii legate de vitamina B6 sunt cunoscute la nou-născuți și sugari cu vârsta mai mică de 18 luni: deficit de vitamina B6 și dependent de vitamina B6. Ele provoacă simptome neurologice similare și anomalii EEG; dacă nu sunt tratate, au un prognostic de retard mintal.51

Criza dependentă de piridoxină este o eroare a metabolismului autozomal, moștenită recesiv. La pacienții afectați, crizele de lungă durată încep de obicei în copilărie, dar pot apărea și până la vârsta de 3 ani și pot recidiva. Sunt rezistente la anticonvulsivante convenționale. Afecțiunea se termină fatal dacă diagnosticul și administrarea de piridoxină în doze farmacologice sunt amânate prea mult timp.52 Diagnosticul de dependență de piridoxină trebuie suspectat la fiecare sugar cu convulsii în primele 18 luni de viață. Anumite caracteristici clinice pot fi deosebit de sugestive, inclusiv următoarele:

Convulsii de origine necunoscută la un sugar normal anterior, fără antecedente gestaționale sau perinatale anormale

Un istoric de tulburări convulsive severe

Apariția unor convulsii focale sau unilaterale de lungă durată, adesea cu păstrarea parțială a conștienței

Iritabilitate, neliniște, plâns și vărsături înainte de criza propriu-zisă

RMN-ul cu spectroscopie poate fi un instrument util în evaluarea neuroimagistică a modificărilor parenchimatoase, în ciuda unui RMN cerebral cu aspect normal la pacienții cu convulsii dependente de piridoxină.53 Deoarece au fost raportate prezentări atipice ale convulsiilor sensibile la piridoxină, s-a recomandat ca un studiu empiric tripyridoxineon neonat să fie testat în orice tip de parenteral infantil. convulsii de lungă durată, mai ales când nu este prezentă o etiologie clară.51,54 Se recomandă o doză intravenoasă de 100 până la 200 mg sau o doză de 20 mg la fiecare 5 minute până la un total de 200 mg. Dacă

convulsiile încetează, este probabil ca copilul să aibă crize care răspund la piridoxină.51,54 Șansa de a identifica o criză sensibilă la piridoxină este pierdută dacă piridoxina este administrată împreună cu sau după majoritatea medicamentelor anticonvulsivante.54

Deși convulsiile cu deficit de vitamina B6 sunt corectate prompt prin administrarea de cantități alimentare de piridoxină, convulsiile dependente de vitamina B6 necesită suplimentarea continuă cu doze mari în intervalul de la 25 la 50 mg/zi.51,54'56.

Deși mecanismul prin care piridoxina scade activitatea convulsivă nu este pe deplin înțeles, este, fără îndoială, legat de rolul său de cofactor necesar în metabolismul diverșilor neurotransmițători, a căror producție depinde de decarboxilarea aminoacizilor. Odată absorbită, piridoxina este fosforilată la piridoxal-5-fosfat, o coenzimă din reacția de conversie a acidului glutamic în GABA (Figura 163-1). GABA, așa cum am menționat mai devreme, este un neurotransmițător inhibitor important.

Un mecanism propus pentru dependența de piridoxină este că fosfatul de piridoxal nu se leagă cu afinitatea sa obișnuită de decarboxilaza acidului glutamic, rezultând o producție redusă de GABA. La acești pacienți, sunt necesare niveluri mai mari decât cele normale de piridoxină pentru a permite activitatea acestei enzime.51,54'56.

Un studiu necontrolat asupra sugarilor și copiilor cu spasme infantile incontrolabile sau sechelele acestora a constatat îmbunătățiri în 2 până la 14 zile utilizând fosfat de piridoxină oral (20 până la 50 mg/kg). Din totalul de 17 subiecți, 3 au prezentat o ușurare completă, 6 au prezentat o ușurare tranzitorie și 8 au prezentat o reducere marcată a convulsiilor și o îmbunătățire a EEG-urilor lor.56 Au fost observate unele reacții adverse, inclusiv creșterea transaminazelor, greață și vărsături.

Administrarea vitaminei B6 la pacienţii epileptici trebuie monitorizată cu stricteţe. Deși s-au observat unele îmbunătățiri, s-a demonstrat că dozele zilnice în intervalul 80 până la 400 mg interferează cu anticonvulsivantele utilizate în mod obișnuit.57

Acid folic

Folatul seric și celulele roșii din sânge sunt reduse la până la 90% dintre pacienții cărora li se administrează fenitoină, carbamazepină sau barbiturice. Aceste medicamente

Acid L-glutamic > GABA

Decarboxilaza acidului glutamic

(dependent de complexul de vitamina B6)

FIGURA 163-1 Conversia acidului glutamic în acid gama-aminobutiric. interferează cu captarea intestinală a acidului folic la nivelul mucoasei. Lamotrigina și zonisamida par să nu fie asociate cu niveluri scăzute de acid folic. Majoritatea rapoartelor afirmă că valproatul nu reduce nivelul de folat, deși o parte din literatura de specialitate este inconsecventă. Un argument convingător sugerează acum că suplimentarea de rutină

cu acid folic este importantă pentru adulții care primesc medicamente antiepileptice.58

Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente a ordonat ca tabletele orale de acid folic să nu depășească 1 mg din cauza preocupărilor aduse cu mai bine de 30 de ani în urmă că cantități mai mari ar putea contracara efectele antiepileptice ale medicamentelor antiepileptice și ar putea crește frecvența convulsiilor la unii copii. Suplimentarea cu acid folic pare sigură chiar și până la doze de până la 15 mg/zi58 și poate proteja atât împotriva malformațiilor congenitale pentru femeile aflate la vârsta fertilă, cât și a nivelurilor scăzute de homocisteină, un factor de risc pentru bolile cardiace pentru adulții care utilizează medicamente antiepileptice.

Tiamina

Într-un studiu interesant, 16 din 50 de pacienți neurologici consecutivi cu diagnostic de deficit de tiamină au prezentat manifestări epileptice. Este posibil ca deficitul de tiamină să favorizeze episoadele epileptice la cei care au o predispoziție subclinică la convulsii. De exemplu, stimularea fibrelor nervoase in vitro le determină să piardă cantități semnificative de tiamină pirofosfat în fluidul înconjurător, sugerând un rol semnificativ al tiaminei în conducerea nerv-la-nerv. În plus, deficiența de tiamină poate fi însoțită de concentrații scăzute de GABA, care, după cum sa menționat mai devreme, este semnificativă în tulburările convulsive. Autorii au sugerat că, la pacienții cu epilepsie cu debut tardiv, deficiența de tiamină poate fi considerată una dintre cauzele posibile.60

taurină

Taurina este unul dintre cei mai abundenți aminoacizi din creierul mamiferelor.61,62 Este implicată în hiperpolarizarea neuronilor prin modificarea permeabilității ionilor și poate imita efectele GABA și glicinei.

De la începutul anilor 1970, s-au acumulat dovezi clinice și experimentale considerabile care susțin activitatea anticonvulsivă a taurinei.61-74 Principalul mod de acțiune responsabil pentru activitatea taurinei în epilepsie este efectele sale de stabilizare a membranei (adică, pare să normalizeze fluxul de Na+, K+ și Ca2+ în și în afara celulei).61'63.

Pe lângă faptul că acționează ca un neurotransmițător asemănător GABA, taurina 61'64 poate ajuta, de asemenea, la scăderea activității convulsive prin creșterea nivelurilor de GABA prin îmbunătățirea acțiunii decarboxilazei acidului glutamic.

S-a demonstrat că pacienții epileptici au niveluri semnificativ mai scăzute de taurină în trombocite decât pacienții de control.65 Deși mai multe studii au arătat niveluri mai scăzute de taurină în plasmă, ser și urină ale pacienților epileptici, alte cercetări au dat rezultate disparate.

Primele studii clinice cu taurină au fost întreprinse de Barbeau și Donaldson70 în 1973 și Bergamini și colegii71 în 1974. Rezultatele au fost încurajatoare și mai multe rapoarte

suplimentare au confirmat efectele anticonvulsivante ale taurinei61,63,7076. În acest moment, nu există un consens cu privire la tipurile de convulsii pentru care taurina este cea mai potrivită și nici nu există un acord asupra dozei adecvate. Mai mult decât atât, este îndoielnic dacă taurina poate avea chiar capacitatea de a traversa eficient bariera hemato-encefalică pentru a obține un efect.77

La o doză orală zilnică de 0,05 până la 0,3 g/kg într-un studiu și 750 mg în altul, taurina și-a demonstrat eficacitatea în unele cazuri de epilepsie intratabilă, scăzând convulsiile cu mai mult de 30% la 11 din 34 de subiecți. Pacienții cu epilepsie parțială au demonstrat cele mai bune rezultate, cei care obțin cele mai mari concentrații de taurină prezentând cel mai bun răspuns.

Răspunsul clinic pozitiv al unor pacienți epileptici la suplimente de taurină și deficiența celulară aparentă de taurină sugerează că suplimentarea cu taurină trebuie încercată la majoritatea pacienților. Monitorizarea terapeutică a nivelurilor de trombocite sau taurină plasmatică se poate dovedi utilă.

Magneziu

Pacienții epileptici s-au dovedit a avea niveluri serice de magneziu semnificativ mai scăzute decât cei normali, severitatea convulsiilor corelând cu nivelul hipomagnezemiei.78'81 Deși mecanismul de acțiune nu este pe deplin înțeles, în studiile necontrolate s-a dovedit că magneziul este benefic în controlul crizelor. medicamente.81

Pfeiffer82 a constatat că o deficiență de magneziu induce tremurături musculare și convulsii și a raportat succes în controlul activității convulsive a 30 de pacienți epileptici cu 450 mg/zi de magneziu.

Mangan

Legătura dintre epilepsie și mangan a fost sugerată pentru prima dată în 1963, când Hurley și asociații84 au observat că șobolanii cu deficit de mangan erau mai susceptibili la convulsii decât animalele pline de mangan și că animalele cu deficit de mangan prezintă un EEG asemănător epileptic. Acest lucru i-a determinat pe cercetători să măsoare concentrațiile de mangan la pacienții epileptici. Niveluri scăzute de mangan în sângele integral și păr au fost găsite la pacienții epileptici, iar cei cu cele mai scăzute niveluri au de obicei cea mai mare activitate convulsivă.85'89

Manganul joacă un rol semnificativ în funcția cerebrală, deoarece este un cofactor critic pentru utilizarea glucozei în neuron, activitatea adenilat-ciclazei și controlul neurotransmițătorilor. În mod evident, funcționarea optimă a sistemului nervos central necesită niveluri adecvate de mangan. Suplimentarea cu mangan poate fi de ajutor în controlul activității convulsive la unii pacienți.90

Zinc

S-a descoperit că copiii cu epilepsie au niveluri semnificativ mai scăzute de zinc seric, în special cei cu sindrom West sau Lennox.80,91 Mai important, se pare că pacienții epileptici pot avea un raport cupru:zinc crescut.91 Convulsiile pot fi declanșate atunci când nivelurile de zinc scad, ca în absența taurinei adecvate. Deși rolul exact al zincului sau al raportului cupru:zinc nu este clar înțeles, pare să implice fie depozitarea, fie legarea GABA.91

Suplimentarea cu zinc pare să fie justificată, mai ales în lumina observației că anticonvulsivantele pot cauza deficit de zinc.92

Colina, betaină, dimetilglicină și sarcozină

Colina, betaina (N,N,N,-trimetilglicina), dimetilglicina (DMG) și sarcozina au prezentat o anumită activitate anticonvulsivă în studiile pe oameni și pe animale. Colina este transformată în betaină atunci când acționează ca un donator de metil, în timp ce betaina este convertită în DMG atunci când donează o grupare metil. Acest lucru este cel mai evident în transformarea homocisteinei în metionină. Betaina suplimentară s-a dovedit, de asemenea, a fi eficientă în prevenirea diferitelor convulsii induse la șobolani și în atenuarea convulsiilor la oameni cu homocistinurie.93'97

S-a demonstrat, de asemenea, că DMG blochează crizele induse la șobolani și șoareci.95,96 Roach și Carlin98 au raportat o scădere izbitoare a frecvenței crizelor la un pacient cu retard mental de lungă durată, atunci când 90 mg de DMG a fost administrat de două ori pe zi. În ciuda tratamentului cu fenobarbital și carbamazepină, pacientul a avut o medie de 16 până la 18 convulsii generalizate în fiecare săptămână. În decurs de 1 săptămână de la începerea DMG, frecvența crizelor a scăzut la trei pe săptămână. Două încercări de a retrage DMG au provocat creșteri dramatice ale frecvenței convulsiilor.

S-a sugerat că glicina și betaina pot acționa indirect asupra metabolismului glicinei și inhibiției neuronale mediate de glicină, pot îmbunătăți activitatea GABA sau pur și simplu au un efect nespecific asupra membranelor biologice.

Vitamina D

Asocierea medicamentelor anticonvulsivante cu tulburările metabolismului mineral – inclusiv hipocalcemie, rahitism și osteomalacie – este bine documentată.99 Au fost publicate rezultate contradictorii cu privire la nivelurile serice ale vitaminei D la pacienții cu epilepsie. Studiile au raportat niveluri crescute,100 normale,101 și scăzute.102

Aportul suplimentar de vitamina D este recomandat atunci când condițiile climatice sau stilul de viață al pacientului nu permit expunerea adecvată la lumina soarelui.103 Suplimentarea dietei a 23 de pacienți epileptici cu 4000 până la 16000 UI de vitamina D a dus la o scădere semnificativă a numărului de convulsii, indicând un posibil efect terapeutic de amploare, totuși care necesită o monitorizare atentă, toxică, de amploare104.

Vitamina E, seleniu și antioxidanți

Vitamina E și seleniul funcționează sinergic în multe funcții fiziologice. Se știe că deficiența de vitamina E produce convulsii,105 și s-a demonstrat că medicamentele antiepileptice scad nivelurile de vitamina E106,107 precum și pe cele ale altor antioxidanți, cum ar fi beta-carotenul. Studiile au arătat că atât vitamina E cât și seleniul sunt scăzute la pacienții cu epilepsie.105,108 S-a demonstrat că diesterii fosfatați ai vitaminelor E și C previn formarea focarelor epileptogenice și atenuează activitatea convulsivă la modelele animale de epilepsie.109 Suplimentarea cu vitamina E și seleniu poate duce la un control îmbunătățit al convulsiilor.

De exemplu, un studiu dublu-orb controlat cu placebo pe 24 de copii epileptici care nu răspund la medicamentele antiepileptice a constatat că suplimentarea cu 400 UI/zi de vitamina E a oferit o reducere semnificativă a numărului de convulsii la 10 din 12 copii. Cei 2 copii care nu au răspuns au fost neconformi. Toți copiii și-au continuat dozele normale de medicamente antiepileptice. Nu s-a observat niciun beneficiu la cei 12 copii placebo și, așa cum era de așteptat, nu au rezultat efecte secundare negative din terapia cu vitamina E.110

Un raport a descris patru copii cu activitate redusă de glutation peroxidază, convulsii insolubile, infecții multiple și rezistență la tratamentul anticonvulsivant. Toți au avut convulsii în primele 6 luni de viață. Nu au existat dovezi ale unor erori înnăscute cunoscute ale metabolismului; cu toate acestea, toți cei patru pacienți au avut niveluri intracelulare scăzute de glutation peroxidază. Două au avut niveluri normale de seleniu în sânge, în timp ce celelalte două au avut niveluri scăzute. Odată ce terapia anticonvulsivante a fost oprită și administrat seleniu, toți cei patru pacienți au prezentat o îmbunătățire clinică.111

Pentru secrețiile epileptice induse la modelele animale, alți antioxidanți, cum ar fi acidul alfa lipoic și cei găsiți în ceaiul verde, s-au dovedit că captează speciile de oxigen radical și pot fi profilactic.109,112.

Acizi grași esențiali

Studiile pe animale au demonstrat că acizii grași polinesaturați cu lanț lung pot atenua sau preveni patofiziologia cerebrovasculară și pot îmbunătăți competența barierei hemato-encefalice.113

Un studiu pe 5 pacienți la om, folosind 5 g/zi dintr-o răspândire de acizi grași omega-3 de 65%, a demonstrat o reducere marcată atât a frecvenței, cât și a puterii crizelor epileptice.114 Cu toate acestea, trei pacienți schizofrenici internați tratați cu acid gamma-linolenic și acid linoleic sub formă de ulei de primulă au dezvoltat în urma ingerării epilepilor grasi din lobul temporal. Această epilepsie a încetat odată cu inițierea tratamentului cu carbamazepină.115 Poate fi important să se monitorizeze utilizarea uleiurilor și acizilor grași în tratarea îndeaproape a epilepsiei; de asemenea, este nevoie de mai multe cercetări pentru a determina care agenți sunt cei mai benefici. În acest moment, acizii grași omega-3 par a fi D

cea mai bună alegere, iar uleiul de primulă trebuie folosit cu prudență. £

Melatonina F

Este bine documentat faptul că melatonina (A-acetil-5-metoxitriptamina) este un antioxidant puternic. Melatonina este adesea folosită pentru a trata anomaliile ciclurilor somn-veghe, jet lag, cancerul și boala Parkinson. Copiii epileptici au o incidență mai mare a problemelor de somn, iar epilepsia este exacerbată de privarea de somn.116 Studiile pe animale au demonstrat că melatonina are activitate antiepileptică. Deși nu este complet clar, este posibil ca melatonina să exercite un efect neuroprotector antiexcitotoxic prin scăderea peroxidării lipidelor și prin creșterea nivelului de coenzimă din sistemul nervos central.117

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a inclus 31 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 12 ani care au luat valproat de sodiu (10 mg/kg pe zi) timp de 6 luni și nu au avut convulsii. Dintre acești copii, 16 au primit un comprimat de melatonină cu eliberare rapidă de 3 mg și 15 au primit un placebo, toți cu 1 oră înainte de culcare. Folosind scalele standard de calitate a vieții în epilepsia copilăriei, a fost dezvăluit că atenția, memoria, limbajul, anxietatea, comportamentul și alte procese cognitive s-au îmbunătățit în grupul care a primit melatonină. Scorul general de sănătate s-a îmbunătățit, de asemenea, marginal. Deși nu au fost evaluate obiectiv, creșterile perceptibile ale apetitului și ale calității somnului au fost raportate de majoritatea din grupul cu melatonină.118 Având în vedere că dozele mari au fost bine tolerate la adulți (până la 300 mg/zi),119 ar putea fi posibilă creșterea lent a dozei de 3 mg de melatonină pentru rezultate și mai bune.

Medicamente botanice

Medicina chineză pe bază de plante

Medicamentele botanice au jucat un rol semnificativ în tratamentul epilepsiei atât în artele de vindecare din Est, cât și din Vest. Metodologiile științifice occidentale au fost folosite pentru a evalua eficacitatea combinației de medicamente pe bază de plante chineze cunoscută sub numele de saiko-keishi-to (SK).120 SK a demonstrat efecte terapeutice dramatice asupra unor cazuri dificile de epilepsie care fuseseră mult timp tratate fără succes cu medicamente anticonvulsivante alopate standard. SK este o combinație de nouă medicamente botanice:

Bupleuri radix (5 g)

Scutellaria radix (3 g)

Tubercul Pinelliae (5 g)

Paeoniae radix (6 g)

Cortex de scorțișoară (2 g)

Zizyphi fructus (4 g)

Ginseng radix (30 g)

Glycyrrhizae radix (1,5 g)

Rizom Zingiber (2 g)

Într-un experiment, a fost indusă activitate asemănătoare convulsiilor în neuronii melcului de către medicamentul pentilenetetrazol.121,122 s-a descoperit că SK face următoarele:

Inhibați deplasarea intracelulară a Ca2+ către membrana celulară

Inhiba legarea Ca2+ la proteinele membranare receptive de Ca2+ și a complexului Ca2+-calmodulină

Inhibați modificările conformaționale ale proteinelor membranare receptive de Ca2+

Inhiba curentul transmembranar patologic de Na+, K+ și Ca2+

Cercetătorii au presupus că efectele experimentale ale SK au fost similare cu modul său de acțiune la om. Când s-a încercat să izolați substanțele chimice purificate din plantele componente, eficacitatea medicamentului brut a fost pierdută. Acest lucru sugerează un efect sinergic între agenții botanici componente.

Cercetările clinice au arătat un anumit beneficiu la pacienții epileptici. Un studiu a raportat că 8 din 28 de pacienți epileptici au prezentat o scădere cu 25% a numărului de convulsii după 8 săptămâni de tratament.122

Cercetări mai recente au arătat că SK are, de asemenea, un efect protector asupra leziunilor neuronilor produse de diverși factori, inclusiv stresul. Acest lucru poate indica posibili compuși antioxidanți specifici din formulă, care afectează sistemul nervos central. Susține această ipoteză faptul că aceiași cercetători au descoperit că SK are efecte preventive asupra exprimării anormale a uneia dintre genele legate de convulsii.123

Coleus forskolii. Cercetările care arată că nucleotidele ciclice implicate în patofiziologia convulsiilor au elucidat un posibil mecanism de acțiune a mai multor medicamente botanice utilizate în tratamentul activității convulsive.124 S-a demonstrat că adenozină monofosfat ciclic (cAMP) scade activitatea electrică la feliile de hipocamp de pisică, în timp ce diguanozină-fosfatul ciclic poate produce același tip de diguanozină. țesuturi.125 În plus, AMPc inhibă legarea Ca2+ la proteinele intracelulare precum calmodulina, rezultând o scădere a extrudării neurotransmițătorilor în sinapsă.

Coleus forskolii botanic, un medicament vegetal important în tratamentul ayurvedic al epilepsiei, activează adenilat ciclaza, crescând astfel nivelurile de AMPc. crește AMPc. Același studiu a constatat că șapte dintre cele nouă plante botanice din SK-B. radix, C. cortex, G. radix, P radix, G. radix, S. radix și Z. rhizoma— prezintă o îmbunătățire semnificativă a AMPc, fie prin creșterea adenilat-ciclazei, fie prin inhibarea cAMP fosfodiesterazei.

Ginkgo biloba. Ginkgo biloba este bine cunoscut pentru utilitatea sa ca ajutor de memorie, pentru insuficiența cerebrală și pentru proprietățile sale antioxidante

puternice. Cu toate acestea, o parte din literatura de specialitate a citat posibilitatea ca acesta să fie responsabil pentru precipitarea convulsiilor la doi indivizi cu convulsii anterioare bine controlate. La ambii pacienți (78 și 84 de ani), crizele au început după administrarea de gingko și ambii au fost fără convulsii după întreruperea tratamentului cu ginkgo. S-a dovedit că componentele flavonoide din gingko exercită activitate GABAergică ca agonişti parţiali la nivelul receptorilor benzodiazepinei, iar această activitate ar putea juca un rol.128 Ca măsură prudentă, pacienţii cu antecedente de convulsii ar trebui probabil să stea departe de această substanţă botanică până când vor fi efectuate mai multe cercetări.

acupunctura

Din lucrările pe modele animale, s-a sugerat că mecanismul acupuncturii în suprimarea crizelor epileptice implică eliberarea de neurotransmițători, cum ar fi peptidele opioide endogene, serotonina și GABA.129 Alte studii au arătat o posibilă inhibare a crizelor prin scăderea transcripției oxidului nitric sintetazei neuronale în hipocamp131130.

La oameni, s-a raportat utilizarea eficientă a acupuncturii, pungii scalpului, electroacupuncturii și încorporarea punctelor de acupunctură pentru a trata epilepsia și starea epileptică. Cu toate acestea, un studiu simulat controlat pe 34 de pacienţi nu a găsit niciun beneficiu.132 Acest grup de cercetare a raportat rezultate similare cu un studiu pe 29 de pacienți. Într-un al doilea studiu, mulți dintre pacienți au raportat modificări ale sentimentului lor de bunăstare.133 În ambele studii clinice, pacienților rezistenți la medicamente care au fost considerați insolubili li s-au administrat tratamente aproape identice, cu excepția unui sau două puncte, de asemenea, fără beneficii. Având în vedere natura individualizată a medicinei tradiționale chineze, aceasta poate să nu fie o reprezentare rezonabilă a modalității de acupunctură. În plus, este posibil ca cazurile mai benigne de epilepsie să fie mai receptive chiar dacă cazurile insolubile nu sunt.

Acupunctura auriculară, sau ureche, a fost dezvoltată de Nogier, un neurolog francez, în anii 1950. Spre deosebire de acupunctura tradițională chineză, care folosește sistemul meridian, acupunctura urechii folosește puncte de pe ureche care reprezintă diferite zone ale corpului, similar modului în care reflexologia lucrează cu punctele de pe picior. Într-un studiu, comportamentele epileptiforme la șobolani au fost induse prin injectarea intrahipocampală de penicilină. Tehnicile de radioimunotest au demonstrat că nivelurile de somatostatina, acid aspartic, glutamină și GABA au fost crescute. O oră mai târziu, lobulii auriculari din jumătatea inferioară ai șobolanilor convulsii, care conțineau punctele urechii Pizhixia și Shenmen, au fost stimulaţi electric. După tratamentul auricular, comportamentele de convulsii ale șobolanilor s-au îmbunătățit. Concomitent, conținutul de somatostatină, acid aspartic și glutamina din hipocampii șobolanilor cu criză a scăzut semnificativ, în timp ce conținutul de glicină, taurină și GABA a crescut. Aceste rezultate sugerează că stimularea electrică a punctului urechii are efecte antiepilepsie. Fiziologic, având în vedere că concentrațiile de aminoacizi pot fi implicate în patogeneza unei crize epileptice, tratamentul auricular ar putea fi implicat în scăderea conținutului de

somatostatina, acid aspartic și glutamină și creșterea celui de glicină, taurină și GABA în hipocampii șobolanilor cu criză.134,135.

Acupunctura urechii poate fi atunci mai eficientă decât acupunctura corporală tradițională. Sunt necesare mai multe studii pentru a determina eficacitatea acupuncturii auriculare și corporale în tratamentul epilepsiei. Profilul efectelor secundare negative ale acupuncturii este scăzut, deși un raport de caz descrie un episod de sincopă convulsivă, care a apărut imediat după introducerea acelor de acupunctură în punctul de acupunctură bilateral ST-36.136 Având în vedere utilizarea extraordinar de comună a acestor puncte și apariția extrem de rară a efectelor secundare datorate acupuncturii, acest raport de caz ar trebui luat în considerare ca anomă.

Yoga și meditație

O tendință de sănătate care a devenit la fel de populară precum exercițiile fizice este yoga. Yoga învață o varietate de posturi fizice, exerciții de respirație și tehnici de meditație cu scopul de a îmbunătăți sănătatea fizică și mentală. Există o serie de tipuri de yoga care subliniază armonia dintre aspectele fizice și energetice ale corpului. S-a documentat că yoga are un impact fiziologic care poate oferi beneficii pacientului epileptic.137

Cercetările au indicat că tipurile de yoga meditative (Sahajaea yoga) au cele mai multe beneficii în reducerea intensității și apariției crizelor. O revizuire Cochrane a yoga în rândul pacienților epileptici a arătat o îmbunătățire semnificativă într-un studiu special care a implicat 32 de pacienți epileptici împărțiți într-un grup activ și două grupuri de control. Rezultatele au arătat că grupul activ a avut o reducere cu 50% a numărului de convulsii la o urmărire de 1 an. Deși aceste rezultate sunt semnificative din punct de vedere statistic, autorii au concluzionat că sunt necesare cercetări suplimentare cu un număr mai mare.137"139.

Stimularea nervului trigemen

Epilepsia intratabilă, care afectează mai mult de 1 milion de americani și este adesea rezistentă la tratamentul medicamentos, poate fi ameliorată printr-o procedură relativ nouă, cunoscută sub numele de stimulare a nervului trigemen (TNS). Se știe că nervul trigemen, care se extinde în creier de pe față și pe frunte, joacă un rol în inhibarea convulsiilor și s-a demonstrat că stimularea acestui nerv poate reduce apariția acestora.140 TNS presupune utilizarea unui stimulator de dimensiunea unui telefon mobil care se potrivește într-un buzunar; firele sale sunt legate de frunte cu adezivi. Impulsurile electrice sunt transmise la nerv, rezultând o frecvență redusă a crizelor.140

Într-un studiu clinic finalizat recent, pacienții au prezentat reduceri semnificative ale apariției convulsiilor. Studiul a demonstrat că cei care au participat la studiu au înregistrat o reducere de 66% a convulsiilor în primele 3 luni, 56% după 6 luni, o reducere de 59% după 12 luni și, la unul dintre subiecți, o reducere de aproape 90% a convulsiilor după 1 an. Terapia este promițătoare ca mod alternativ de neurostimulare, mai ales pentru că nu este

invazivă (în comparație cu stimularea nervului vag, care necesită intervenție chirurgicală).141,142

Exercita

A existat o prudență de înțeles în recomandarea exercițiilor fizice pacienților epileptici din cauza fricii de rănire și a posibilității inducerii convulsiilor. Cu toate acestea, o trecere în revistă a literaturii de specialitate arată că nu există o creștere a frecvenței crizelor la efort fizic. Unele studii au arătat că exercițiile fizice reduc frecvența crizelor, în special la pacienții epileptici rezistenți la medicamente. Într-un studiu, 15 femei rezistente la terapia medicamentoasă s-au angajat în sesiuni de exerciții fizice de 1 oră de două ori pe săptămână timp de 15 săptămâni. Ca rezultat, 7 pacienți au avut 27 de convulsii în timpul celor 30 de sesiuni de exerciții fizice; rata crizelor auto-raportate a fost redusă semnificativ până la sfârșitul perioadei de 15 săptămâni (2,9 convulsii pe săptămână au scăzut la 1,7 convulsii pe săptămână). Au existat și alte beneficii ale programului de exerciții, inclusiv reducerea spasmelor musculare, îmbunătățirea somnului și creșterea energiei.143

Într-o revizuire recentă, autorii discută efectele pozitive ale programelor de exerciții fizice în modelele experimentale de epilepsie. Descoperirile din studiile pe animale arată că exercițiile fizice pare să moduleze vulnerabilitatea neuronală la insultele epileptice. De asemenea, revizuirea concluzionează că evaluările metabolice, electrofiziologice și imunohistochimice au confirmat influența pozitivă a exercițiilor fizice asupra pacientului epileptic.144

Aceste descoperiri par să sugereze că exercițiul fizic ar trebui luat în considerare și integrat în abordarea terapeutică pentru reducerea intensității și frecvenței convulsiilor.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Pacienții epileptici trebuie sfătuiți să evite situațiile care ar putea provoca convulsii ulterioare sau ar putea prezenta pericole în cazul în care ar apărea o convulsie. De asemenea, aceștia ar trebui să fie informați cu privire la legile de stat cu privire la epilepsie și conducere. Pacienții epileptici trebuie să evite inițiatorii cunoscuți ai activității convulsive (de exemplu, lumini strălucitoare intermitente, sunete puternice bruște). Terapia trebuie continuată cu doza completă până când pacientul nu a avut convulsii timp de cel puțin 2 ani. Reducerea dozei ar trebui apoi să fie graduală pe o perioadă de câteva luni. Pacienții epileptici care nu sunt controlați cu terapii naturale necesită terapie medicamentoasă.

Pacienții trebuie să elimine antagoniștii piridoxinei (izoniazidă, cicloserina, hidralazină, dopamină, penicilamină), contraceptivele orale, alcoolul și coloranții cu hidrazină (Food, Drug and Cosmetic Act galben nr. 5).

Notă: Status epilepticus, o criză prelungită care durează mai mult de 30 de minute și care probabil că nu se va opri spontan, este o urgență medicală care are ca rezultat inevitabil leziuni neurologice grave sau deces dacă nu este tratată. Este necesară spitalizarea imediată, de preferință cu ambulanța sau transportul de ajutor cu mașina, cu echipamentul necesar

pentru întreținerea căilor respiratorii ale pacientului, pentru a ajuta la ventilație și pentru administrarea intravenoasă de glucoză și medicamente antiepileptice.

Deoarece depresia endogenă este mai răspândită la persoanele cu epilepsie decât în populația generală145, monitorizarea bolii depresive este importantă la pacienții cu epilepsie.

Dieta

Toate zahărul și alți carbohidrați rafinați trebuie eliminate, iar nivelurile de proteine ar trebui moderate. Alergenii alimentari trebuie identificați și eliminați. Mesele mici și frecvente sunt cele mai bune. Dacă se dorește un efect cetotic, toți carbohidrații ar trebui să fie strict limitati și aportul de grăsimi crescut. În plus, ar trebui să se asigure un aport adecvat de energie și proteine, plus o proporție mai mare de grăsimi alimentare omega-3 nesaturate până la saturate. În cele din urmă, suplimentele de vitamine și minerale trebuie utilizate cu dietele cetotice (dietele cetotice trebuie utilizate numai sub supraveghere profesională).

Stil de viață

Tiparele regulate de somn ar trebui încurajate împreună cu o anumită formă de exercițiu fizic.

Suplimente nutritive

(Următoarele sunt doze pentru adulți; reduceți proporțional pentru copii.)

Vitamina B6: 50 mg de trei ori pe zi

Acid folic: 0,4 până la 4 mg/zi

Vitamina E: 400 UI/zi

Taurină: 500 mg de trei ori pe zi

Magneziu: 300 mg de trei ori pe zi

Mangan: 10 mg de trei ori pe zi

Seleniu: 100 mcg/zi

Zinc: 25 mg/zi

Ubichinonă: 100 mg/zi

Melatonină: 3 mg pe zi la copii, crește până la 20 mg sau mai mult la adulți

Medicamente botanice

Saiko-keishi-to: 300 ml înainte de culcare

G. biloba: contraindicat în acest moment

REFERINȚE

Willmore LJ, Ferrendelli JA. Epilepsie. În: Dale DC, Federman DD, eds. Medicina științifică americană. New York: Scientific American; 1997:11, XII-1-14.

Pedley TA. Epilepsiile. În: Bennett JC, Plum F, eds. Cecil manual de medicină. a 20-a ed. Philadelphia:

WB Saunders; 1996:2113-2125.

Hauser WA, Hesdorfer DC. Epilepsia: frecvență, cauze și consecințe. New York: Demo; 1990.

Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ. Convulsii și epilepsie în copilărie: un ghid pentru părinți. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1990.

Sander JW, Shorvon SD. Studii de incidență și prevalență în epilepsie și problemele lor metodologice: o revizuire.

J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 1987;50:829-839.

Shneker BF, Fântâna NB. Epilepsie. Dis Mon. 2003;49:426-478.

Kwan P, Sander JW. Istoria naturală
a epilepsiei: o viziune epidemiologică.

J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 2004;75:1376-1381.

Edwards JC. Tipuri de convulsii, sindroame de epilepsie, etiologie și diagnostic. CNS Spectr. 2001;6:750-755.

Vadlamudi L, Andermann E, Lombroso CT, et al. Epilepsia la gemeni: perspective din datele istorice unice ale lui William Lennox. Neurologie. 2004;62:1127-1133.

Hamandi K, Salek-Haddadi A, Fish DR, et al. EEG/RMN funcțional în epilepsie: experiența Queen Square. J Clin Neurophysiol. 2004;21:241-248.

Schroeder SA, Krupp MA, Tierney LM, et al. Diagnostic medical și tratament actual. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1989:611-615.

Dichter MA, Ayala GF. Mecanismele celulare ale epilepsiei: un raport de stare. Ştiinţă. 1987;237:157-164.

Allen RB. Aspecte nutriționale ale epilepsiei. Int Clin Nutr Rev. 1983;3:3-9.

Lahat E, Barr J, Bistritzer T. Episoade epileptice focale asociate cu hipoglicemie la copiii cu diabet. Clin Neurol Neurosurg. 1995;97:314-316.

Mackay G, Borbash H. Curba de toleranță la glucoză în epilepsie. Ment Sci. 1931;72:83-85.

Harrad RA, Kennedy PG. Epilepsie indusă de hipoglicemie în timpul alăptării. Br Med J (Clin Res Ed). 1982;285:607-608.

Tyson F, Otis L, Joyce FT. Un studiu al zahărului din sânge la epileptici. Am J Med Sci. 1935;190:164-169.

Nielsen JM. Convulsii de etiologie nedeterminată. Arch Neurol Psych. 1934;31:1055-1061.

Brennan AM, Mantzoros CS. Drug Insight: rolul leptinei în fiziologia și patofiziologia umană - aplicații clinice emergente. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. iunie 2006;2(6):318-327.

Liu YM, Williams S, Basualdo-Hammond C, et al. Un studiu prospectiv: creșterea și starea nutrițională a copiilor tratați cu dieta ketogenă. J Am Dieta Asoc. 2003;103:707-712.

Domnul JM. Dieta cetogenă care conține trigliceride cu lanț mediu. J Am Dieta Asoc. 1973;62:285-290.

CJ Barborha. Tratamentul cu dieta ketogenă al epilepsiei la adulți. JAMA. 1928;91:73-78.

CJ Barborha. Epilepsia la adulți, rezultate ale tratamentului prin dietă ketogenă în o sută de cazuri. Arch Neurol Psych. 1930;23:904-914.

Kristopher Bough și colab. Metabolismul energetic ca parte a mecanismului anticonvulsivant al dietei ketogenice. Epilepsie. 2008;49(suppl 8):91-93.

Batchelor L, Nance J, Short B. O abordare de echipă interdisciplinară pentru implementarea dietei ketogenice pentru tratamentul convulsiilor. Pediatr Nurs. 1997;23:465-471.

Prasad AN, Stafstrom CF, Holmes GL. Terapii alternative pentru epilepsie: dieta ketogenă, imunoglobuline și steroizi. Epilepsie. 1996;37 (supliment 1): S81-S95.

Swink TD, Vining EP, Freeman JP. Dieta ketogenă. Adv Pediatr. 1997; 44:297-329.

Williams S, Basualdo-Hammond C, Curtis R, et al. Întârzierea creșterii la copiii cu epilepsie la dieta ketogenă: o revizuire retrospectivă a diagramei. J Am Dieta Asoc. 2002;102:405-407.

Dressler A, Stocklin B, Reithofer E, et al. Rezultatul pe termen lung și tolerabilitatea dietei ketogenice în epilepsia infantilă rezistentă la medicamente: experiența austriacă. Convulsii. 2010 septembrie;19(7):404-408.

Kossoff EH. Mai multe grăsimi și mai puține convulsii: terapii dietetice pentru epilepsie. Lancet Neurol. 2004;3:415-420.

Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, et al. Eficacitatea dietei Atkins ca terapie pentru epilepsia intratabilă. Neurologie. 2003;61:1789-1791.

Vezzani A, Sperk G, Colmers WF. Neuropeptida Y: dovezi emergente pentru un rol funcțional în modularea convulsiilor. Trends Neurosci. 1999;22:25-30.

Xu L, Rensing N, Yang XF și colab. Leptina inhibă crizele induse de 4-aminopiridină și pentilen-tetrazol și transmiterea sinaptică mediată de AMPAR la rozătoare. Jurnalul de investigații clinice. ianuarie 2008;118(1): 272-280.

Fruhbeck G. Căi de semnalizare intracelulară activate de leptină. Biochim. J. 2006;393:7-20.

MacKarness R. Victime chimice. Londra: Pan Books; 1980:108-123.

Mandell M, Scanlon LW. Sistemul de ameliorare a alergiilor de 5 zile al Dr. Mandell. New York: Pan Books; 1979:55-60, 151-152.

Crayton JW, Stone T, Stein G și colab. Epilepsie precipitată de sensibilitatea alimentară: raportul unui caz cu evaluare dublu-orb controlată cu placebo. Clin Electroencephalogr. 1981;12:192-198.

Campbell MB. Alergie și epilepsie. În: Speer F, ed. Alergia sistemului nervos. Springfield, IL: Thomas; 1970:59-78.

Egger J, Carter CM, Soothill JF, et al. Tratament alimentar oligoantigen al copiilor cu epilepsie și migrenă. J Pediatr. 1989;114:51-58.

Ventura A, Bouquet F, Sartorelli C, et al. Boala celiacă, deficit de acid folic și epilepsie cu calcificări cerebrale. ACTA Pediatr Scand. 1991;80:559-562.

Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Boala celiacă, epilepsie și calcificări cerebrale. Grupul de lucru italian pentru boala celiacă și epilepsie. Lancet. 1992;340:439-443.

Frediani T, Lucarelli S, Pelliccia A, et al. Alergia și epilepsia copilăriei: o relație strânsă? Acta Neurol Scand. 2001;104:349-352.

Rosing HS, Hopkins LC, Wallace DC și colab. Miopatie mitocondrială și epilepsie mioclonică moștenite maternal. Ann Neurol. 1985;17:228-237.

Torberg T, Ellisiv M, Jan A. Epilepsia într-o tulburare mitocondrială, Jurnalul de Neurologie, Neurochirurgie și Psihiatrie. 1991;54:1073-1076.

Chen RS, Huang CC, Chu NS. Tratamentul cu coenzima Q10 în encefalomiopatiile mitocondriale. Eur Neurol. 1997;37:212-218.

Flint BM, Matthews RT. Coenzima Q10 în sistemul nervos central și utilitatea sa potențială în tratamentul bolilor neurodegenerative. Mol Aspecte Med. 1997;18(s):s169-s179.

Shults CW, Flint BM, Fontaine D, et al. Absorbția, tolerabilitatea și efectele asupra activității mitocondriale a coenzimei Q10 orale la pacienții cu Parkinson. Neurologie. 1998;50:793-795.

Koroshetz WJ, Jenkins BG, Rosen BR, Flint Beal M. Defecte ale metabolismului energetic în boala Huntington și efectele coenzimei Q10. Ann Neurol. 1997; 41:160-165.

Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, și colab. Biogeneza mitocondrială în mecanismul anticonvulsivant al dietei ketogenice. AnnNeurol. 2006;60: 223-235.

Bough KJ. Metabolismul energetic ca parte a mecanismului anticonvulsivant al dietei ketogenice. Epilepsie. 2008; 49(suppl. 8):91-93.

Crowell GF, Roach ES. Convulsii dependente de piridoxină. Sunt un medic de familie. 1983;27:183-187.

Akre B, Rasmussen M, Lundby R. [Convulsii dependente de piridoxină.] Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124:162-164.

Alkan A, Kutlu R, Aslan M, et al. Convulsii dependente de piridoxină: constatări ale spectroscopiei de rezonanță magnetică. J Child Neurol. 2004;19:75-78.

Goutieres F, Aicardi J. Prezentări atipice ale convulsiilor dependente de piridoxină: o cauză tratabilă a epilepsiei intratabile la sugari. Ann Neurol. 1985;17:117-120.

Bankier A, Turner M, Hopkins IJ. Crizele dependente de piridoxină: un spectru clinic mai larg. Arch Dis Copil. 1983;58:415-418.

Nakazawa M, Tadataka M, Takeda H, et al. Terapia cu doze mari de vitamina B6 pentru spasmele infantile: efectul și reacțiile adverse. Brain Dev. 1983;5:193-197.

Hansson O, Sillanpaa M. Letter: piridoxină și concentrația serică de fenitoină și fenobarbitonă. Lancet. 1976;1:256.

Morrell MJ. Acid folic și epilepsie. Epilepsie Curr. 2002;2:31-34.

Reynolds EH. Efectele mentale ale anticonvulsivantelor și ale metabolismului acidului folic. Creier. 1968;91:197-214.

Keyser A, De Bruijn SF. Manifestări epileptice și deficit de vitamina B1. Eur Neurol. 1991;31:121-125.

Braverman E, Pfeiffer CC. Nutrienții vindecători din interior. New Canaan, CT: Keats; 1987:120-136.

van Gelder NM. Un mecanism central de acțiune pentru taurină, osmoreglare, cationi bivalenți și pragul de excitație. Neurochem Res. 1983;8:687-699.

Huxtable R, Barbeau A, eds. taurină. New York: Raven Press; 1976.

Okamoto K, Kimura H, Sakai Y. Efectele taurinei și GABA asupra vârfurilor de Ca și a vârfurilor de Na în celulele cerebeloase Purkinje in vitro: studiu intrasomatic. Brain Res. 1983;260:249-259.

Goodman HO, Shihabi Z, Oles KS. Medicamente antiepileptice și taurină plasmatică și trombocitară în epilepsie. Epilepsie. 1989;30:201-207.

Collins BW, Goodman HO, Swanton CH, et al. Taurina plasmatică și urinară în epilepsie. Clin Chem. 1988;34:671-675.

Huxtable RJ, Laird H, Lippincott SE,

et al. Epilepsia și concentrația de aminoacizi în plasmă la om. Neurochem Int. 1983;5:125-135.

Janjua N, Metrakos J, van Gelder N. Plasma amino acids in epilepsie. În: Anderson VE, Hauser WA, Penry JK, et al, eds. Bazele genetice ale epilepsiilor. New York: Raven Press; 1982:181-197.

Monaco F, Mutani R, Durelli L, et al. Aminoacizi liberi în serul pacienților cu epilepsie: creștere semnificativă a taurinei. Epilepsie. 1975;16:245-249.

Barbeau A, Donaldson J. Taurine în epilepsie. Lancet. 1973;2:387.

Bergamini L, Mutani R, Delsedime M, et al. Prima experiență clinică privind acțiunea antiepileptică a taurinei. Eur Neurol. 1974;11:261-269.

Takahashi R, Nakane Y. Studiu clinic al taurinei în epilepsie. În: Barbeau A, Huxtable RJ, eds. Taurină și tulburări neurologice. New York: Raven Press; 1978:375-385.

Nakane Y, Takahashi R. Experiența clinică a taurinei pentru tratamentul epilepsiei. Aminoacizi care conțin sulf. 1978:173-180.

Striano S, Buscaino GA. Primele rezultate privind efectele taurinei în epilepsia umană. Acta Neurol. 1974;29:537-542.

Fukuyama Y, Ochiai Y. Test terapeutic cu taurină pentru epilepsiile intratabile ale copilăriei. Brain Dev. 1982;4:63-69.

Pasantes-Morales H, Chapparro H, Otero E. Studiu clinic asupra efectului taurinei asupra epilepticilor intratabili (traducerea autorului). Rev Invest Clin. 1981;33:373-378.

Birdsall TC. Aplicații terapeutice ale taurinei. Alt Med Rev. 1998;3:128-136.

Jooste PL, Wolfswinkel JM, Schoeman JJ, et al. Convulsii de tip epileptic și deficit de magneziu. Aviat Space Environ Med. 1979;50:734-735.

Benga I, Baltescu V, Tilinca R, et al. Concentrațiile de magneziu în plasma și lichidul cefalorahidian la copiii epileptici. J Neurol Sci. 1985;67:29-34.

Shoji Y, Sasazaki Y, Suzuki M, et al. Magneziu și zinc seric la copiii epileptici. Brain Dev. 1983;5:200-212.

Oladipo OO, Ajala MO, Okubadejo N, et al. Magneziu plasmatic la pacienții nigerieni adulți cu epilepsie. Niger Postgrad Med J. 2003;10:234-237.

Pfeiffer CC. Nutrienți mentali și elementari: un ghid al medicului pentru nutriție și îngrijire a sănătății. New Canaan, CT: Keats Pub; 1975:278, 402-408.

Jooste PL, Wolfswinkel JM, Schoeman JJ, et al. Convulsii de tip epileptic și deficit de magneziu. Aviat Space Envir Med. 1979;50:734-735.

Hurley LS, Wooley DE, Rosenthal F, et al. Influența manganului asupra susceptibilității șobolanilor la convulsii. Am J Physiol. 1963;204:493-496.

Carl GF, Keen CL, Gallagher BB și colab. Asocierea concentrațiilor scăzute de mangan din sânge cu epilepsie. Neurologie. 1986;36:1584-1587.

Dupont CL, Tanaka Y. Nivelurile de mangan din sânge la copiii cu tulburare convulsivă. Biochem Med. 1985;33:246-255.

Sampson P. Nivelul scăzut de mangan poate declanșa epilepsia. JAMA. 1977;238:1805.

Papavasilious PS, Kutt H, Miller ST,

et al. Tulburări convulsive și urme de metale: mangan la epileptici. Neurologie. 1979;29:1466-1473.

Sohler A, Pfeiffer CC, Casey R. O metodă directă pentru determinarea manganului în sângele total: pacienții cu activitate convulsivă au niveluri scăzute din sânge. Orthomol Psych. 1979;8:275-280.

Kataoka K, Kanamori N, Oishi M, et al. Starea vitaminei E la copii și adolescenți care primesc medicamente antiepileptice. Dev Pharmacol Ther. 1989;14:96-101.

Mori A, Yokoi I, Noda Y, et al. Antioxidanții naturali pot preveni epilepsia posttraumatică: o propunere bazată pe studii experimentale pe animale. Acta Med Okayama. 2004;58:111-118.

Ogunmekan AO, Hwang PA. Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, al acetatului de d-alfa-tocoferil ca terapie suplimentară pentru epilepsie la copii. Epilepsie. 1989;30:84-89.

Weber GF, Maertens P, Meng și colab. Deficit de glutation peroxidază și convulsii în copilărie. Lancet.

1991;337:1443-1444.

Meyerhoff JL, Lee JK, Rittase BW și colab. Pretratarea cu acid lipoic atenuează crizele induse de clorură ferică la șobolan. Brain Res. 2004;1016:139-144.

Farkas E, de Wilde MC, Kiliaan AJ, et al. Efectele sistemice ale suplimentelor alimentare cu PUFA n-3 însoțesc modificările parametrilor SNC în hipoperfuzia cerebrală. Ann NY Acad Sci. 2002;977: 77-86.

Schlanger S, Shinitzky M, Yam D. Dieta îmbogățită cu acizi grași omega-3 ameliorează simptomele convulsiilor la pacienții cu epilepsie. Epilepsie. 2002; 43:103-104.

Vaddadi KS. Utilizarea acidului gamma-linolenic și a acidului linoleic pentru a diferenția între epilepsia lobului temporal și schizofrenie. Prostaglandine Med. 1981;6:375-379.

Zaiwalla Z, Stores G. Tulburări de somn și excitare în epilepsia copilăriei. Electroencefalogr Clin Neurophysiol. 1989;72:107.

Yalcin A, Kilinc E, Kocturk S, et al. Efectul cotratamentului cu melatonină împotriva acidului kainic asupra coenzimei Q10, peroxidării lipidelor și ARNm Trx în hipocampul șobolanului. Int J Neurosci. 2004;114:1085-1097.

Gupta M, Aneja S, Kohli K. Add-on melatonina îmbunătățește calitatea vieții la copiii epileptici în monoterapie cu valproat: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Comportamentul cu epilepsie. 2004;5:316-321.

James SP, Sack DA, Rosenthal NE. Administrarea melatoninei în insomnie. Neuropsihofarmacologie. 1990;3: 19-23.

Sugoya A, Tsuda T, Yasuda K și colab. Efectele medicinei chinezești pe bază de plante „saiko-keishi-to” asupra calciului intracelular și a comportamentului proteinelor în timpul activității de spargere indusă de pentilenetetrazol în neuronul melcului. Planta Med. 1985:2-6.

Sugoya A, Tsuda T, Yasuda K și colab. Efectele plantelor medicinale chinezești „saiko-keishi-to” asupra curentului ionic transmembranar al neuronilor de melc. Planta Med. 1985:60-61.

Nagakubo S, Niwa S, Kumagai N, et al. Efectele TJ-960 asupra rezultatelor paradigmei lui Sternberg la pacienții epileptici. Jpn J Psihiatrie Neurol. 1993;47: 609-620.

Sugaya A. Mecanismul celular al secreției convulsive și normalizarea acestuia printr-o prescripție de amestec de plante „saikokeishito-ka-shakuyaku” (SK). Yakugaku Zasshi. 2001 mai;121(5): 295-317.Review. Japonez.

Narita Y, Satowa H, Kokubu T, et al. Tratamentul pacienților epileptici cu medicamentul chinezesc din plante „Saiko-Keishi-To” (SK). IRCS J Med Sci. 1982;10: 88-89.

Ferrendelli JA. Rolurile aminelor biogene și ale nucleotidelor ciclice în mecanismele de captare. Adv Neurol. 1986;44: 393-400.

Seamon KB, Daly JW. Forskolin: un activator unic de diterpene al sistemelor ciclice generatoare de AMP. J Ciclic Nucleotide Res. 1981;7:201-224.

Kanatoni H, Tanimoto J, Hidaka K, et al. Căutați activator de adenilat ciclază în plante medicinale. Planta Med. 1985: 182-185.

Granger AS. Ginkgo biloba care determină crize epileptice. Vârsta Îmbătrânirea. 2001; 30:523-525.

Wu D. Mecanismul acupuncturii în suprimarea crizelor epileptice. J Tradit Chin Med. 1992;12:187-192.

Huang ZN, Yang R, Chen G și colab. Efectul electroacupuncturii și 7-NI asupra epilepsiei induse de penicilină și relația lor cu modificările NO intrahipocampale. Sheng Li Xue Bao. 1999;51:508-514.

Yang R, Huang ZN, Cheng JS. Efectul anticonvulsivant al acupuncturii ar putea fi legat de scăderea sintetazelor de oxid nitric neuronale și inductibile. Acupunct Electrother Res. 2000; 25:137-143.

Stavem K, Kloster R, Rossberg E, et al. Acupunctura în epilepsia intratabilă: lipsa efectului asupra calității vieții legate de sănătate. Convulsii. 2000;9:422-426.

Kloster R, Larsson PG, Lossius R, et al. Efectul acupuncturii în epilepsia cronică intratabilă. Convulsii. 1999; 8:170-174.

Shu J, Liu RY, Huang XF. Efectele stimulării la nivelul urechii asupra conținutului de somatostatine și neurotransmițători de aminoacizi în creierul șobolanului cu criză experimentală. Acupunct Electrother Res. 2004;29:43-51.

Allen IC, Grieve A, Griffiths R. Modificări diferențiale ale conținutului de neurotransmițători de aminoacizi în regiuni discrete ale creierului de șobolan înainte de debut și în timpul convulsiilor induse de homocisteină. J Neurochem. 1986;46:1582-1592.

Cole M, Shen J, Hommer D. Sincopa convulsivă asociată cu acupunctura. Am J Med Sci. 2002;324:288-289.

Panjwani U, Selvamurthy W, Singh SH, Gupta HI, Thakur L. Efectul practicii sahaja yoga asupra controlului crizelor și modificărilor la pacienții cu epilepsie. Ind J Med Res. 1996;103:165-172.

Yardi N. Yoga pentru controlul epilepsiei. Convulsii. 2001;10(1):7-12.

Ramaratnam S, Sridharan K. Yoga pentru epilepsie (Revista Cochrane). Biblioteca Cochrane, numărul 2, 2001: Oxford, Marea Britanie.

DeGiorgio CM, Shewmon DA, Whitehurst T. Stimularea nervului trigemen pentru epilepsie. Neurologie. 2003 Aug 12;61(3):421-422.

DeGiorgio CM, Murray D, Markovic D, et al. Stimularea nervului trigemen pentru epilepsie: fezabilitate și eficacitate pe termen lung. Neurologie. 2009 Mar 10;72(10): 936-938.

DeGiorgio CM, Shewmon A, Murray D, et al. Studiu pilot al stimulării nervului trigemen (TNS) pentru epilepsie: un studiu de dovadă a conceptului. Epilepsie. 2006 iulie;47(7):1213-1215.

Eriksen HR, Ellertsen B, Gr0nningsaeter H, et al. Exerciții fizice la femeile cu epilepsie intratabilă. Epilepsie. 1994 noiembrie-dec;35(6):1256-1264.

Arida RM, Scorza FA, Cavalheiro EA. Efecte favorabile ale activității fizice pentru recuperare în epilepsia lobului temporal. Epilepsie. 2010 Jul;51(suppl 3):76-79.

Penovich PE, Eck KE, Economou VV. Recomandări pentru îngrijirea femeilor cu epilepsie. Cleve Clin J Med. 2004;71(suppl 2):S49-S57.

Eritem multiform

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO și Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Debut brusc al leziunilor cutanate simetrice eritematoase, edematoase, maculare, papulare, urticariene, buloase sau purpurice

Evoluează în „leziuni țintă” (leziuni cu centri clari și inele eritematoase concentrice)

Primul loc caracteristic: dorsul mâinii

Distribuție caracteristică: suprafețe extensoare ale extremităților cu relativă cruțare a capului și a trunchiului

Deși rare, manifestări orale variind de la plăci sensibile superficiale eritematoase și hiperkeratotice la bule și eroziuni dureroase, profunde, hemoragice.

Tendința de a se repeta primăvara și toamna

P CONSIDERAȚII GENERALE

Termenul de eritem multiform (EM) include o gamă largă de expresii clinice, de la eroziuni orale exclusive (EM orale) până la leziuni mucocutanate variind de la ușoară (EM minor) până la afectarea severă a mucoasei multiple (EM major, sindrom Stevens-Johnson [SJS]) sau cu implicarea unei suprafețe mari a suprafeței necrotoxice a epidermei [TEN]. Cu toate acestea, această terminologie nu este acceptată la nivel mondial și, adesea, diferitele

categorii clinice prezintă unele caracteristici care se suprapun. Deși există diferențe semnificative între EM minor, EM major, SJS și TEN în ceea ce privește severitatea și expresia clinică, toate variantele au două trăsături comune: leziuni țintă cutanate tipice sau mai puțin tipice și necroza cu celule satelit sau mai răspândită a epiteliului. Clinic, EM major se caracterizează prin ținte atipice tipice sau ridicate situate pe extremități și/sau față. SSJ este diagnosticat atunci când leziunile sunt ținte plate, atipice sau macule purpurice care sunt larg răspândite sau distribuite pe trunchi.1

Dintre numărul mare de factori etiologici suspectați, trăsătura de diferențiere între EM și SJS/NET este că virusul herpes simplex sau infecțiile micoplasmatice sunt implicate în aproximativ 90% din cazurile de EM minor, în timp ce SSJ și TEN sunt cauzate în 80% din cazuri de medicamente sistemice, în principal de anticonvulsivante, medicamente antiinflamatoare, sulfonamide și sulfonamide, nesteroidiene. Cu toate acestea, diferite vaccinuri (de exemplu, Vaccinia, tuberculoza, poliomielita, virusul papiloma uman etc.), substanțele de contact, alergiile alimentare și alte organisme infecțioase au indus toate EM minore. Dovezile indică în mod clar hipersensibilitatea și leziunile tisulare mediate de sistemul imunitar cauzate de eliberarea de intermediari de oxigen extrem de reactivi, derivati din leucocite polinucleare, ca factori comuni în toate variantele de EM.2

HLA-DQ3 se corelează strâns cu EM recurentă și poate fi un marker pentru a distinge EM asociate herpesului de alte boli ale pielii.3 Biopsia poate ajuta la prezicerea progresiei bolii de la leziunile EM la SJS sau TEN.4

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Iodură de potasiu

Iodura de potasiu a fost folosită istoric pentru a trata diferite afecțiuni eritematoase, inclusiv următoarele:

Eritem multiform

Eritem nodos

Vasculita nodulară

Dermatoza neutrofilă febrilă acută

Paniculita migratoare subacuta nodular

Studiile clinice au documentat succesul dramatic cu iodură de potasiu.5-7 Mecanismul este aparent legat de suprimarea generării intermediarilor de oxigen precum peroxidul de hidrogen și radicalul hidroxil de către neutrofilele stimulate. nu trebuie utilizat niciodată la femeile însărcinate în ultimul trimestru, datorită efectului său de suprimare a tiroidei fetale.9,10

Zinc

Sulfatul de zinc (0,025% până la 0,05%) a fost utilizat local la locul infecției herpetice și pentru a preveni recidiva EM postherpetică.11

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Trebuie făcută o căutare atentă pentru a determina factorul inițiator. Infecțiile de bază trebuie tratate, toate medicamentele inutile trebuie oprite și inițiat un program antiinflamator.

În EM asociate herpesului, tratamentul antiviral inițiat după erupția EM nu a arătat niciun beneficiu. Tratamentul simptomatic – inclusiv îngrijirea locală a pielii, analgezice și ape de gură calmante – este important. Antisepticele lichide ajută la prevenirea suprainfectiei. Poate fi necesară o dietă lichidă. Înlocuirea lichidelor intravenoase cu electroliți și nutrienți trebuie începută cât mai devreme posibil. Utilizarea corticosteroizilor sistemici este controversată, unii considerând că poate crește riscul de complicații.

Suplimente

Iodură de potasiu: 100 mg de trei ori pe zi timp de 4 până la 6 săptămâni, care se întrerupe dacă apar reacții adverse

Sulfat de zinc: soluție 0,025% până la 0,05% aplicată local pe leziunile postherpetice

REFERINȚE

Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, et al. Eritemul multiform cu afectarea mucoasei și sindromul Stevens-Johnson sunt tulburări clinic diferite, cu cauze distincte. Arch Dermatol. 1995;131(5):539-543.

Roujeau JC. Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică sunt variante de severitate ale aceleiași boli care diferă de eritemul multiform. J Dermatol. 1997;24:726-729.

Kampgen E, Burg G, Wank R. Asociația eritemului multiform indus de virusul herpes simplex cu antigenul leucocitar uman DQw3. Arch Dermatol. Sept 1988;124(9):1372-1375.

Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, et al. Eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică: diagnostic de secțiune congelată. J Dermatol. 2010 mai;37(5):407-412.

Horio T, Danno K, Okamoto H, et al. Iodură de potasiu în eritemul nodos și alte dermatoze eritematoase. J Am Acad Dermatol. 1983;9:77-81.

Schultz EJ, Whiting DA. Tratamentul eritemului nodos și al vasculitei nodulare cu iodură de potasiu. Br J Dermatol. 1976;94:75-78.

Kelly F. Iodul în medicină și farmacie de la descoperirea sa: 1811-1961. Proc R Soc Med. 1961;54:831-836.

Miyachi Y, Niwa Y. Efectele iodurii de potasiu, colchicinei și dapsonei asupra generării intermediarilor de oxigen derivati din PMN. Br J Dermatol. 1982;107:209-214.

Zona JJ. Iodură de potasiu și vasculită. Arch Dermatol. 1981;117:758-759.

Sterling JB, Heymann WR. Iodură de potasiu în dermatologie: un medicament din secolul al XIX-lea pentru utilizări în secolul XXI, farmacologie, efecte adverse și contraindicații.

J Am Acad Dermatol. 2000 oct;43(4): 691-697.

Brody I. Tratamentul topic al herpesului simplex recurent și al eritemului multiform post-herpetic cu concentrații scăzute de soluție de sulfat de zinc. Br J Dermatol. 1981;104:191-194.

Boala fibrochistică a sânilor

Tori Hudson, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Frecvent la femeile de vârstă reproductivă

Durere sau durere premenstruală a sânilor și sensibilitate frecvente, deși starea este adesea asimptomatică

Caracteristic ciclic și bilateral cu multiple chisturi de dimensiuni diferite, dând sânului o consistență nodulară

p CONSIDERAȚII GENERALE

Sânii sensibili sau noduli sunt printre cele mai frecvente motive pentru care femeile își consultă medicii pentru evaluare și tratament. Afecțiunile benigne ale sânilor care sunt prezente la aproape toate femeile de vârstă reproductivă într-o anumită măsură nu ar fi trebuit niciodată etichetate drept boală. Concepția greșită pe scară largă conform căreia femeile cu sânii dureroși sau noduli prezintă un risc crescut de cancer de sân adaugă combustibil la foc pentru cei care deja se tem de cancer de sân. Ar fi mult mai util să se creeze categorii descriptive de simptome și afecțiuni care să înlocuiască termenul generic de boală fibrochistică a sânului (FBD). Cu toate acestea, am rămas cu un termen cu care toți furnizorii de servicii de sănătate sunt familiarizați, chiar dacă majoritatea sunt de acord că ar fi mai bine să descriem și să clasificam aceste afecțiuni mai precis.

Multe femei experimentează dureri sau sensibilitate premenstruală. Acest lucru poate fi atribuit unui efect mai proeminent al estrogenului decât al progesteronului asupra țesutului mamar în acest moment, când efectul progesteronului ar trebui să fie în mod normal mai mare în faza luteală. Acest lucru nu înseamnă neapărat că aceste femei au cantități mai mici sau mai mari de un anumit hormon, dar pot avea o sensibilitate crescută a țesuturilor la estrogen cu retenția de lichide asociată. Majoritatea femeilor tolerează perfect acest disconfort și pot fi doar liniștite. Alte femei ar putea avea nevoie să schimbe stilul de viață sau să utilizeze suplimente. Contraceptivele orale, terapia de substituție hormonală sau ambele pot provoca, în mod similar, disconfort la sân. Aceste simptome ar fi cel mai bine descrise ca durere ciclică și umflare fiziologică.

Mastalgia, o altă categorie descriptivă, se referă la orice durere de sân suficient de severă pentru a interfera cu viața de zi cu zi și pentru a determina o femeie să caute tratament. Femeile cu mastalgie ciclică au această severitate a durerii în aproximativ 15% din timp. Durerea severă nonciclică este mult mai rară și poate fi cauzată de infecții, traume vechi sau afecțiuni musculo-scheletice legate de peretele toracic.

Nodulitatea difuză poate fi ciclică sau neciclică și poate include sau nu durere. Sânii normali pot include, de asemenea, nodulări difuze din cauza glandelor, grăsimii și țesutului conjunctiv. O bulgări mai proeminente și mai multe bulgări îl deosebesc de starea normală. Adesea, această umflătură difuză este simetrică și este o constatare importantă pentru a distinge o umflătură normală de una suspectă.

Chiar și majoritatea densităților care sunt unilaterale sunt benigne. Dacă marginea masei se contopește într-unul sau mai multe locuri cu țesutul mamar din jur, este considerată nedominantă. Este important să evaluăm aceste mase și să facem o distincție atentă între o masă dominantă și o masă de îngrijorare. Evaluarea poate include biopsie cu ac fin. Majoritatea prezintă unele modificări neproliferative, iar aproximativ 20% prezintă modificări proliferative fără hiperplazie atipică. Niciuna dintre aceste condiții nu pune o femeie la un risc crescut de cancer de sân. Doar cei 5% care prezintă hiperplazie atipică prezintă un risc semnificativ crescut de cancer de sân, mai ales atunci când există antecedente familiale ale unei rude de gradul I cu cancer de sân.1

Masele dominante sunt mase unilaterale neciclice și distincte pe toate părțile de țesutul mamar din jur. Acestea persistă în timp și necesită o evaluare amănunțită, cu excepția celor foarte tineri. Sunt fie fibroadenoame, fie chisturi evidente. Fibroadenoamele sunt tumori fibroase benigne, netede, cauciucate. De obicei nu cresc mai mari. Chisturile sunt mai moi și dispar atunci când sunt drenate prin aspirație cu ac. Fibroadenoamele și chisturile nu sunt asociate cu un risc crescut de cancer de sân, dar trebuie distinse de afecțiunile maligne.

p DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

FBD nu poate fi diferențiat definitiv de cancerul de sân sau fibroadenomul mamar doar din motive clinice. Durerea, variațiile ciclice ale mărimii, mobilitatea ridicată, simetria și multiplicitatea nodulilor sunt indicative pentru FBD. Procedurile neinvazive, cum ar fi

mamografia și ultrasonografia, pot ajuta și mai mult diferențierea. Cu toate acestea, o analiză definitivă poate include aspirația cu ac și biopsia cu ac fin sau biopsia excizională.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Discuția despre sindromul premenstrual (vezi capitolul 202) poate ajuta la elucidarea în continuare a factorilor care pot influența FBD. Factorii discutați aici nu sunt tratați în profunzime în capitolul 202 și sunt deosebit de relevanți pentru FBD.

Considerații dietetice

Metilxantine

Epidemiologic,2 experimental,3-5 și clinic3'5, există dovezi puternice care susțin o asociere între consumul de metilxantină și FBD. Cofeina, teofilina și teobromina sunt toate cunoscute că inhibă acțiunea adenozin monofosfatului ciclic (cAMP) și a guanozin monofosfat fosfodiesterazei ciclice și că cresc semnificativ nivelurile acestora în țesutul mamar. lichid chist.

Într-un studiu, limitarea metilxantinelor (cafea, ceai, cola, ciocolată și medicamente cu cofeină) în dietă a dus la o îmbunătățire la 97,5% dintre cele 45 de femei care s-au abținut complet și la 75% dintre cele 28 care și-au limitat consumul. Cei care au continuat cu puține modificări în consumul lor de metilxantine au prezentat o îmbunătățire redusă.3 Conform acestui studiu, femeile pot avea praguri diferite de răspuns la metilxantine. Cu toate acestea, alte trei studii nu au arătat nicio asociere între metilxantine și FBD.6-8 Stresul poate juca, de asemenea, un rol important, deoarece sânii fibrochistici par a fi mai sensibili la epinefrină, a cărei prezență crește activitatea adenilatciclazei și, prin urmare, producția de cAMP.

Fibră

O comparație între dietele a 354 de femei cu afecțiuni epiteliale proliferative benigne ale sânului și cele ale a 354 de martori potriviți și 189 de martori nepotriviți a găsit o asociere inversă între fibrele alimentare și riscul de afecțiuni epiteliale proliferative benigne ale sânului.

Soia

Într-un studiu necontrolat, 64 de femei aflate în premenopauză au consumat proteine din soia timp de 1 an. Femeile și medicii lor au raportat o reducere subiectivă atât a sensibilității sânilor, cât și a FBD. Evaluarea prin scintigrafie amplificată de sân a arătat, de asemenea, că a avut loc o reducere nestatistică atât a activității medii, cât și a celei maxime ale țesutului mamar după 1 an de consum zilnic de soia. A existat o reducere semnificativă statistic ($P < 0,01$) a variabilității activității țesuturilor după un an de tratament cu proteine din soia.10 Aceste rezultate sunt promițătoare și au inclus atât constatări obiective, cât și subiective în concordanță cu o reducere a FBD.

Suplimente nutritive

Ulei de primula de seara

Mai multe studii au examinat EPO atât pentru mastalgie, cât și pentru chisturile mamare. Într-un studiu randomizat controlat dublu-orb, 120 de femei au fost desemnate să primească unul dintre cele patru tratamente: (1) ulei de pește și ulei de control; (2) EPO și ulei de control; (3) ulei de pește și EPO; sau (4) ambele martori.11 Uleiul de porumb și uleiul de porumb cu ulei de germeni de grâu au fost uleiurile de control. Scăderea numărului de zile cu durere nu a fost semnificativ diferită între grupuri. Pye și colab., au combinat rezultatele din studiile randomizate și studiile deschise care au inclus 291 de femei cu durere de sân ciclică și neciclică. Raportul lor a indicat o rată de răspuns de 45% la EPO pentru mastalgia ciclică, comparativ cu rata de răspuns de 19% în grupurile placebo. Ei au raportat, de asemenea, o rată de răspuns de 27% la EPO la femeile cu mastalgie nonciclică, comparativ cu o rată de răspuns la placebo de 9%. Din păcate, această publicație nu a oferit suficiente informații cu privire la detaliile privind calitatea studiilor.12 Într-un alt studiu, 73 de femei cu dureri de sân au primit aleatoriu 3 g/zi de EPO sau placebo. După 3 luni, durerea și sensibilitatea s-au redus semnificativ atât la femeile cu durere ciclică la sân, cât și la cele cu durere nonciclică. Femeile care au luat placebo nu au prezentat nicio îmbunătățire semnificativă.13 Un studiu randomizat de 36 de femei cu mastalgie ciclică sau neciclică severă au primit aleatoriu 320 mg de acid gamma-linolenic/zi din EPO sau placebo timp de 4 luni. După 4 luni, nu s-au observat îmbunătățiri clinice consistente.14

Un studiu randomizat controlat a examinat eficacitatea EPO pentru chisturile recidivante de sân.15 A existat o reducere ușoară, dar semnificativă statistic, a recurenței chistului mamar la femeile care au primit EPO. Două sute de femei cu chisturi mamare au fost repartizate aleatoriu fie șase capsule pe zi de EPO, fie placebo timp de un an. Deși au existat mai puține chisturi în grupul EPO (92 față de 113), această diferență nu a fost semnificativă statistic.

Vitamina E

S-a demonstrat că alfa-tocoferolul ameliorează multe simptome ale sindromului premenstrual, în special FBD, așa cum au demonstrat mai multe studii clinice dublu-orb.16,17 Două studii au demonstrat că vitamina E este utilă clinic în ameliorarea durerii și sensibilității, fie că sunt ciclice sau nonciclice.18,19 Modul de acțiune rămâne neclar. Când au fost studiate un număr mai mare de femei, vitamina E nu s-a descurcat atât de bine, nu arătând efecte semnificative nici subiectiv sau obiectiv.20,21 Rezultatele studiilor anterioare nu au fost duplicate până de curând. În 2004, Bespalov și colab. au studiat efectele suplimentării cu o combinație de beta-caroten, vitamina E, vitamina C și pudră de usturoi la 66 de femei.22 A existat o reducere a severității mastalgiei, a sindromului premenstrual, a menstruației rare și a crampe menstruale, precum și o reducere a simptomelor de fibromatoză4% la femei, comparativ cu femeile75% pe placebo.

În 2009, a existat un studiu clinic dublu-orb al suplimentării cu vitamina E în Iran, care a inclus 150 de femei.23 Două grupuri de câte 75 de femei fiecare au fost evaluate pentru severitatea și durata durerii de sân, care a fost măsurată conform unui grafic al durerii de sân și a unei scale vizuale analogice pentru a măsura severitatea durerii. Comprimatele

masticabile care conţin fie vitamina E (200 mg) fie placebo au fost administrate de două ori pe zi timp de 4 luni. Severitatea și durata durerii au fost evaluate la sfârșitul lunii a doua și a patra, iar rezultatele la 2 luni au fost dramatic mai bune pentru grupul care a primit vitamina E decât pentru cei tratați cu placebo. În general, astfel de rezultate par să fie realizabile la aproximativ 70% dintre femei. Îmbunătățirea a fost observată încă de la 2 luni și nu a existat nicio îmbunătățire suplimentară la 4 luni.

Vitamina A

Vitamina A a fost doar puțin studiată pentru sânii fibrochistici. Cu toate acestea, există receptori retinoizi în țesutul mamar, care pot modula modificările sânilor. Într-un studiu efectuat pe 12 femei cu boală fibrochistică a sânilor, femeilor li s-au administrat 150.000 UI de vitamina A pe zi, timp de 3 luni. Cinci dintre cei 9 pacienți care au finalizat studiul au avut remisiune completă sau parţială a FBD.24 Cu toate acestea, unii pacienți au dezvoltat reacţii adverse ușoare, ceea ce a determinat 2 dintre cei 12 inițiali să se retragă din cauza durerilor de cap și 1 pacient a necesitat o reducere a dozei. Beta-carotenul pare a fi o sursă mai adecvată de retinol datorită toxicității mult scăzute și activității similare în afecţiunile ovariene și inflamatorii (vezi capitolul 137). Cu toate acestea, unele femei vor avea nevoie de suplimente de vitamina A, deoarece o parte semnificativă a populației are variații genomice care afectează conversia beta-carotenului în vitamina A (vezi capitolele 69 și 135).

Tiroidă și iod

Deficiența experimentală de iod la șobolani are ca rezultat o displazie mamară similară histologic cu FBD umană.23 La pacienții umani, terapia de substituţie cu hormoni tiroidieni la hipotiroidian și la unii pacienți eutiroidieni poate duce la ameliorarea clinică.23,24 Cercetările au arătat că suplimentarea tiroidiană (0,1 mg/zi de Synthroid), scade nivelul seric și presupusa de prostoditinină. pacienții eutiroidieni. Aceste rezultate sugerează că hipotiroidismul subclinic, deficitul de iod sau ambele pot fi factori etiologici în FBD.

Iodul (în special cazeinatul de iod) poate fi un tratament eficient pentru FBD.25 Se teoretizează că absența iodului face epiteliul mai sensibil la stimularea estrogenului. Această hipersensibilitate poate produce secreții peste limita de absorbție, distând astfel canalele mamare și producând mici chisturi și ulterior fibroză (întărirea țesutului datorită depunerii de fibrină, asemănătoare cu formarea țesutului cicatricial).

În studiile efectuate la șobolani, s-a demonstrat că există un răspuns ierarhic la tipul de compus de iod în corectarea anomaliilor în țesutul mamar datorate lipsei de iod. Deși iodul corectează spațiile chistice și corectează parțial reproducerea celulară excesivă, iodul în forma sa elementară corectează întregul proces al bolii. Astfel, se pare că iodul elementar este forma preferată de iod pentru a îmbunătăți metabolismul sânilor. De asemenea, se știe că suplimentarea orală cu iod are efecte antiinflamatorii și antifibrotice semnificative atât în modelele experimentale acute, cât și în cele cronice.26

Studiile pe oameni indică, de asemenea, că iodul elementar poate fi mai eficient decât iodul. Din 1975, au fost efectuate trei studii clinice pe femei cu FBD27:

Un studiu necontrolat cu iodură de sodiu și iodură legată de proteine

Un studiu prospectiv controlat încrucișat de la iodură la iod molecular

Un studiu prospectiv controlat dublu-orb cu iod molecular

Rezultatele acestor studii indică faptul că, deși tratamentul cu ioduri a fost eficient la aproximativ 70% dintre subiecți, acesta a fost asociat cu o rată ridicată de efecte secundare (de exemplu, alterarea funcției tiroidiene la 4%, iodism la 3% și acnee la 15%). Rezultatele cu iod elementar au fost aproximativ aceleași, dar nu au fost asociate cu efecte secundare semnificative. Cel mai semnificativ efect secundar al iodului molecular a fost o creștere pe termen scurt a durerii de sân, care părea să corespundă cu o înmuiere a sânului și cu dispariția plăcilor de țesut fibros la examenul fizic. D

Doza de iod molecular a fost de 70 până la 90 mg/kg corp E

greutate. Această doză pare să fie sigură și eficientă în tratamentul p

ment pentru FBD. Suplimentele de iod utilizate în aceste studii (cazeinat de iod și iod lichid) devin disponibile pe piață.

Suplimente din plante

Vitex Agnus-Castus (Mușca)

Boabele de arbore cast a fost o plantă foarte importantă pentru sindromul premenstrual (PMS) și tulburarea disforică premenstruală. Dovezile pentru utilizarea boabelor de arbore cast în tratamentul mastalgiei au fost raportate atât în studii randomizate, cât și în studii nerandomizate. Un studiu mare deschis (fără grup de control) pe 1634 de femei care au prezentat mastalgie ciclică ca parte a sindromului lor premenstrual a demonstrat că, după 3 luni de tratament, 80% dintre paciente și-au evaluat răspunsul ca fiind bun și 81% l-au evaluat ca fiind un tratament foarte bun pentru mastalgia lor. au fost tratate zilnic cu arbore cast timp de trei cicluri menstruale consecutive.29 Până la sfârșitul perioadei de studiu, mastalgia ciclică a scăzut semnificativ împreună cu un grad mai mic de îmbunătățire chiar și la 3 luni după oprirea plantei. Treizeci și opt de femei au evaluat eficacitatea ca fiind moderată până la excelentă, 5 raportând niciun efect. Într-un studiu controlat randomizat, 97 de femei cu mastalgie ciclică au avut o scădere a intensității durerii de două ori mai mare după unul sau două cicluri de tratament decât cu placebo. a început arborele cast. Într-un studiu randomizat de tulburare disforică premenstruală, care compară arborele cast cu un ISRS, 58% dintre pacienții tratați cu arbore cast au avut o îmbunătățire a mastalgiei lor ciclice și 68% dintre pacienți au prezentat îmbunătățiri ale simptomelor lor psihologice. Îmbunătățirea durerii de sân a fost mai mare în grupul cu arbore cast (52%) comparativ cu grupul placebo (24%).32

Alte considerații

Funcția ficatului

Deoarece FBD poate fi legată de o sensibilitate crescută la estrogen, iar ficatul este locul principal al clearance-ului estrogenului, orice factor (de exemplu, colestază, „sindrom hepatic toxic", poluare a mediului sau alt compromis hepatic) care interferează cu funcționarea corespunzătoare a ficatului poate duce la un efect crescut al estrogenului asupra unui anumit țesut sensibil la estrogen. Niveluri adecvate de factori lipotropi și vitamine B sunt necesare pentru conjugarea estrogenului.

Funcția de colon

Boala de sân a fost legată de dieta occidentală și de funcția intestinală. Există o asociere între displazia epitelială în mamelonul aspirat de lichid mamar și frecvența mișcărilor intestinale.33 Femeile care au mai puțin de trei mișcări intestinale pe săptămână au un risc de FBD de 4,5 ori mai mare decât cele care au cel puțin una pe zi.

Această asociere se datorează probabil florei bacteriene din intestinul gros care transformă sterolii și acizii grași endogeni și exogeni în diverși metaboliți toxici, inclusiv cancerigeni policiclici și mutageni.34 Microorganismele fecale sunt capabile să sintetizeze estronă, estradiol și 17-metoxiestradiol, precum și sulfatul de glucuron, care metabolizează și metabolizează sulfatul de glucuron35. absorbția estrogenilor derivați din bacterii și reabsorbția estrogenului conjugat anterior. Dieta joacă un rol major în determinarea microflorei colonului, a timpului de tranzit și a concentrației metaboliților absorbibili.35

Femeile care urmează diete vegetariene excretă de două până la trei ori mai mulți estrogeni conjugați decât cele care sunt omnivore, care, de asemenea, reabsorb mai mulți estrogeni.33 În plus, femeile omnivore au niveluri medii cu 50% mai mari de estrogeni neconjugați. Sa demonstrat că suplimentarea cu Lactobacillus acidophilus reduce [''-glucuronidaza fecală.36

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Unele femei au FBD nonciclic, iar altele au sensibilitate și nodulări ale sânilor premenstruale ciclice, așa că abordarea terapeutică prezentată în capitolul 202 poate fi mai potrivită pentru nevoile individuale. Terapia recomandată aici include și unii dintre factorii cheie discutați în capitolul 202.

Dieta

Dieta ar trebui să fie în primul rând vegetariană, cu cantități mari de fibre alimentare. Toate metilxantinele trebuie eliminate până la ameliorarea simptomelor. În acel moment, metilxantinele pot fi reintroduse în cantități mici. S-a demonstrat că reducerea conținutului de grăsimi din dietă la 15% din caloriile totale în timp ce creșterea consumului de carbohidrați complecși s-a dovedit că reduce severitatea sensibilității și umflăturii premenstruale a sânilor, precum și noduritatea la unele femei. estrogenii ar trebui evitati,

deoarece pot exacerba starea (acestea includ contraceptivele orale, terapia de substitutie hormonala si produsele animale crescute cu estrogeni). Dieta ar trebui să pună accent pe alimente integrale neprocesate (cereale integrale, leguminoase, legume, fructe, nuci și semințe). Pacienții trebuie încurajați să bea cel puțin 48 oz de apă pe zi.

Suplimente nutritive

Factori lipotropi: 1000 mg de colină și 1000 mg de metionină și/sau cisteină pe zi. Alternativ, S-adenosilmetionina (SAMe) poate fi utilizată la o doză de 200 până la 400 mg pe zi.

Vitamina E: 400 până la 800 UI/zi de D-alfa tocoferol

Beta-caroten: 50.000 până la 300.000 UI/zi

Iod (iod apos): 3 până la 6 mg/zi (un articol pe bază de rețetă)

Ulei de primulă: 1500 mg de două ori pe zi

Medicamente botanice

Vitex (boacă castă): doza obișnuită de extract de boabe caste (deseori standardizată pentru a conține 0,5 procente de agnuzidă) sub formă de tablete sau capsule este de 175 până la 225 mg pe zi. Dacă utilizați extract lichid, doza tipică este de 2 până la 4 ml (1/2 până la 1 linguriță) pe zi.

REFERINȚE

Pagina DL, Dupont WD. Indicatori ai riscului crescut de cancer mamar la om. J Cell Biochem Suppl. 1992;16G:175-182.

Boyle CA, Berkowitz GS, LiVolsi VA, et al. Consumul de cofeină și boala fibrochistică a sânilor: un studiu epidemiologic caz-control. J Natl Cancer Inst. 1984;72:1015-1019.

Minton JP, Abou-Issa H, Reiches N și colab. Studii clinice și biochimice asupra bolii fibrochistice ale sânilor legate de metilxantina. Chirurgie. 1981;90:299-304.

Minton JP, Foecking MK, Webster DJT și colab. Cofeina, nucleotide ciclice și boli ale sânilor. Chirurgie. 1979;86:105-109.

Ernster VL, Mason L, Goodson III WH, et al. Efectele dietei fără cofeină asupra bolii benigne ale sânilor: un studiu aleatoriu. Chirurgie. 1982;91:263-267.

Lubin F, Ron E, Wax Y, et al. Un studiu caz-control al cofeinei și metilxantinei în boala benignă a sânilor. JAMA. 1985;253:2388-2392.

Shairer C, Brinton LA, Hoover RN. Metilxantina și boala benignă a sânilor. Am J Epidemiol. 1986;124:603-611.

Marshall J, Graham S, Swanson M. Consumul de cafeină și boala benignă a sânilor: o comparație caz-control. Am J Sănătate Publică. 1982;72:610-612.

Baghurst PA, Rohan TE. Fibre alimentare și risc de tulburări benigne ale epiteliului proliferativ ale sânului. Int J Cancer. 1995;63:481-485.

Fleming RM. Ce efect, dacă există, are proteina din soia asupra țesutului mamar? Integr Cancer Ther. 2003;2:225-228.

Blommers J, de Lange-De Klerk E, Kuik D, et al. Studiu controlat cu ulei de primula. Am J Obstet Gynecol. 2002;187(5):1389-1394.

Pye J, Mansel RE, Hughes LE. Experienţă clinică de tratament medicamentos pentru mastalgie. Lancet. 1985;2:373-377.

Pashby N, Mansel RE, Hughes LE, et al. Un studiu clinic al uleiului de primulă în mastalgie. Br J Surg. 1981;68:801-824.

Gately C, Miers M, Mansel R, et al. Tratamente medicamentoase pentru mastalgie: 17 ani de experiență în Clinica de Mastalgie Cardiff. JR Soc Med. 1992;85(1):12-15.

Mansel R, Harrison B, Melhuish J, et al. Un studiu randomizat de intervenție alimentară cu acizi grași esențiali la pacienții cu chisturi clasificate. Ann NY Acad Sci. 1990;586:288-294.

London RS, Sundaram GS, Schultz M, et al. Parametrii endocrini și terapia cu alfatocoferol a pacienților cu displazie mamară. Cancer Res. 1981;41:3811-3813.

London RS, Sundaram G, Manimekalai S, et al. Efectul alfa-tocoferolului asupra simptomatologiei premenstruale: un studiu dublu-orb. II. Corelații endocrine. J Am Coll Nutr. 1984;3:351-356.

London R, Sundaram G, Manimekalai S, et al. Displazia mamară: parametri endocrini și terapia cu tocoferol. Nutr Res. 1982;7:243.

London R, Sundaram GS, Schultz M, et al. Parametrii endocrini și terapia cu alfa-tocoferol a pacienților cu displazie mamară. Cancer Res. 1981;41:3811-3813.

Myer EC, Sommers DK, Reitz CJ, et al. Vitamina E și boala benignă a sânilor. Chirurgie. 1990;107:549-551.

Londra RS, Sundaram GS, Murphy L,

et al. Efectul vitaminei E asupra displaziei mamare: un studiu dublu-orb. Obstet Gynecol. 1985;65:104-106.

Bespalov V, Barash N, Ivanova O, et al. Studiul unui supliment alimentar antioxidant Karinat la pacienții cu boală benignă a sânilor. Vopr Onkol. 2004;50: 467-472.

Parsay S, Olfati F, Nahidi S. Efectele terapeutice ale vitaminei E asupra mastalgiei ciclice. Jurnalul Sânilor. 2009;15(5):510-514.

Band PR, Deschamps M, Falardeau M, et al. Tratamentul bolii benigne de sân cu vitamina A. Prev Med. 1984;13: 549-554.

Eskin BA, Bartushka DG, Dunn MR, et al. Displazia glandei mamare în deficit de iod. JAMA. 1967;200:691-695.

Mielens ZE, Rozitis Jr J, Sansone Jr VJ. Efectul iodurilor orale asupra inflamației. Tex Rep Biol Med. 1968;26:117-121.

Gent WR, Eskin BA, Low DA, et al. Înlocuirea iodului în boala fibrochistică a sânului. Can J Surg. 1993;36: 453-460.

Loch E, Selle H, Boblitz N. Tratamentul sindromului premenstrual cu o formulare fitofarmaceutică care conține Vitex agnus castus. J Womens Health Gend Based Med. 2000;9:315-320.

Berger D, Schaffner W, Schrader E, și colab. Eficacitatea extractului de Vitex agnus castus L. Ze 440 la pacienții cu sindrom premenstrual. Arch Gynecol Obstet. 2000;264:150-153.

Halaska M, Beles P, Gorkow C și colab. Tratamentul mastalgiei ciclice cu o soluție care conține un extract de Vitex agnus castus: rezultatele unui studiu dublu-orb controlat cu placebo. Sânul. 1000;8: 175-181.

Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetina versus extract de Vitex agnus castus în tratamentul tulburării disforice premenstruale. Hum Psihofarmacol. 2003;18:191-195.

Schellenberg R. Tratamentul sindromului premenstrual cu extract de fruct de agnus castus: studiu prospectiv, randomizat, controlat cu placebo. Br Med J. 2001;322:134-137.

Petrakis NL, King EB. Anomalii citologice în mamelonul aspirat de lichid mamar de la femei cu constipație severă. Lancet. 1981;2:1203-1204.

Hentges DJ. Dieta influențează compoziția microflorei fecale umane? Nutr Rev. 1980;38:329-336.

Goldin B, Aldercreutz H, Dwyer JT, et al. Efectul dietei asupra excreției de estrogeni la femeile aflate în pre- și post-menopauză. Cancer Res. 1981;41:3771-3773.

Goldin B, Gorback S. Efectul hrănirii cu lapte și lactobacil asupra activității enzimelor bacteriene intestinale umane. Am J Clin Nutr. 1984;39:756-761.

Boyd NF, McGuire V, Shannon P, și colab. Efectul unei diete cu conținut scăzut de grăsimi și bogat în carbohidrați asupra simptomelor mastopatiei ciclice. Lancet. 1988;2:128-132.

Rose DP, Boyar AP, Cohen C și colab. Efectul unei diete cu conținut scăzut de grăsimi asupra nivelului hormonal la femeile cu boală chistică a sânilor. I. Steroizi si gonadotropine serice. J Natl Cancer Inst. 1987;78:623-626.

CAPITOLUL 166

Sindromul fibromialgiei

John C. Lowe, MA, DC

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Frecvente: 2% până la 13% din populație; aproximativ 80% până la 90% femei

Durere cronică larg răspândită care implică durere axială și durere în partea stângă, dreaptă, superioară și inferioară a corpului1

Sensibilitate anormală la 11 sau mai multe din 18 locuri specifice ale punctului sensibil anatomic (TnP)1 (Figura 166-1)

p DIAGNOSTIC

Cele mai frecvente 13 simptome asociate cu durerea și sensibilitatea sindromului fibromialgie (FMS) 2-4 sunt enumerate în Caseta 166-1.

Diagnostic diferenţial

Scopul criteriilor Colegiului American de Reumatologie (ACR) din 1990 pentru FMS a fost de a distinge pacienții cu o tulburare primară presupusă desemnată FMS de cei cu simptome similare din cauza altor tulburări medicale distinse. Cele două criterii majore pentru FMS sunt durerea și sensibilitatea larg răspândită cronică (mai mult de 3 luni). Criteriile au fost stabilite în principal pentru utilizarea în cercetare care ar identifica în cele din urmă mecanismul patologic de bază al simptomelor, dar au ajuns să servească drept criterii de diagnostic în practica clinică.

Unii teoreticieni au susținut că durerea și sensibilitatea pe scară largă la locurile anatomice previzibile sunt trăsături ale multor tulburări medicale.5 Argumentul lor este adevărat numai pentru hipotiroidism și rezistența celulară la hormonul tiroidian, mai ales când sunt luate în considerare și simptomele asociate FMS. Când majoritatea pacienților cu hipotiroidism sau rezistență celulară la hormoni tiroidieni îndeplinesc criteriile ACR pentru FMS și sunt tratați eficient cu terapie cu hormoni tiroidieni, ei nu mai îndeplinesc criteriile FMS. dacă simptomele și semnele FMS ale pacientului sunt caracteristici ale hipotiroidismului sau rezistenței celulare la hormonul tiroidian.

Totuși, argumentul teoreticienilor nu se aplică altor tulburări medicale și este infirmat de două linii de dovezi.17 În primul rând, studiile nu au stabilit că durerea cronică larg răspândită și TnP multiple sunt caracteristici ale altor tulburări medicale. În al doilea rând, mulți pacienți cu poliartrită reumatoidă, osteoartrită, boala Lyme, lupus eritematos sistemic, malformație Chiari și stenoză spinală îndeplinesc, de asemenea, criteriile ACR pentru FMS, dar când aceste alte tulburări sunt tratate eficient, pacienții îndeplinesc în continuare criteriile pentru FMS.18-20.

Argumentul este fals, așadar, că durerea și sensibilitatea cronică larg răspândită sunt caracteristici ale multor tulburări medicale. Cu toate acestea, argumentul evidențiază necesitatea de a diferenția FMS de alte tulburări cu simptome similare care pot determina clinicianul să diagnosticheze greșit FMS. Principalele tulburări pe care clinicianul ar trebui să le distingă de FMS sunt artrita, miopatia, polimialgia reumatică, polineuropatia diabetică, spondilita anchilozantă, discopatia, durerea cardiacă sau pleurală21, sindroamele durerii miofasciale musculare multiple22 și lupusul eritematos. Un anumit pacient poate, desigur, să îndeplinească concomitent criteriile pentru FMS și una sau mai multe alte tulburări cu simptome suprapuse. FMS poate fi de obicei diferențiat de tulburările medicale, altele decât hipotiroidismul și rezistența celulară la hormonii tiroidieni, prin atenție.

FIGURA 166-1 Localizările a 18 puncte anatomice sensibile. (Drepturi de autor John C. Lowe.)

CASETA 166-1 Cele mai frecvente simptome asociate în sindromul fibromialgie

Oboseală

Rigiditate

Durere de cap

Tulburări de somn

Colon iritabil

Depresie

Disfuncție cognitivă

Anxietate

Frig

Parestezii

Simptome sicca

Intoleranța la exerciții fizice

Dismenoree

Din referințele 6, 7, 11-13, 16, 110, 115, 116 și 173.

patognomie. Cu toate acestea, examinarea diagnosticului va arăta că simptomele și semnele majorității pacienților cu FMS nu se pot distinge de cele din subclasa pacienților hipotiroidieni și rezistenți la hormoni tiroidieni pentru care durerea este un simptom predominant.

P CONSIDERAȚII GENERALE

Focus actual al Comunității de Cercetare a Fibromialgiei Convenționale

Ipoteza deficitului de serotonină este cel mai vechi mecanism propus al FMS.23-25 Ca concept inspirator de cercetare, ea a constituit baza teoretică de bază a paradigmei reumatologice a FMS. Această ipoteză a propus că deficitul de serotonină al sistemului nervos central (SNC) a redus eficiența sistemului antinociceptiv descendent al trunchiului

cerebral și al măduvei spinării, scăzând pragul de percepție a durerii.26 Până în 2000, ipoteza deficitului de serotonină a fost respinsă în mod eficient16 de trei linii de dovezi pentru pacienții cu SFM: trombocite.26-28 În al doilea rând, medicamentele pentru creșterea serotoninei nu au fost mai eficiente decât placebo29,30-34 și au exacerbat statusul FMS al unor pacienți.35 Și în al treilea rând, fluxul sanguin scăzut al creierului pacienților cu FMS36,37 contrazice deficitul de serotonină; serotonina este un vasoconstrictor puternic38, iar un nivel scăzut al SNC ar produce vasodilatație cerebrală și creșterea fluxului sanguin.

Acest lucru a fost documentat în continuare în publicația din 2005 a stării acelei paradigme.39 Punctul de vedere teoretic central al primei paradigme a trecut de la o deficiență de serotonină la o problemă generalizată de procesare crescută a durerii care rezultă într-o stare hiperalgezică,39,40 care este explicată în mod plauzibil de nivelurile extraordinar de ridicate de substanță P la pacienții cu FMS, dar cei mai mulți cercetători au eșuat la pacienții cu FMS. mecanism plauzibil al nivelurilor ridicate ale pacienților de substanță P (vezi secțiunea următoare). În schimb, eforturile lor principale au fost de a dezvolta produse farmaceutice pentru a gestiona durerea FMS. Acest lucru a condus la aprobarea mai multor medicamente de către Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente pentru FMS și la recomandarea ca pacienții să urmeze educație despre FMS, precum și psihoterapie și antrenament aerobic, de forță și flexibilitate.40

Ipoteza hipometabolismului sindromului fibromialgie

Ipoteza hipometabolismului presupune că FMS este hiperalgezie cronică și alte simptome și semne de hipometabolism datorate hipotiroidismului, rezistenței celulare parțiale la hormonul tiroidian sau alți factori care împiedică metabolismul. Printre ceilalți factori despre care se spune că sunt responsabili se numără dieta pernicioasă, deficiențele nutriționale, condiția fizică scăzută și medicamentele care împiedică metabolismul. Termenul de hipometabolism se referă la impactul global asupra pacientului al factorilor de bază, dintre care majoritatea sunt catabolici și inhibitori, deși unii sunt anabolici sau excitatori.16

Dovezi considerabile indică faptul că reglarea inadecvată a hormonilor tiroidieni (ITHR) din cauza hipotiroidismului sau a rezistenței celulare la hormonul tiroidian este mecanismul de bază al celor două caracteristici principale ale FMS: durere cronică larg răspândită și sensibilitate anormală. ITHR al proceselor metabolice din celulele sistemului antinociceptiv descendent trunchiul cerebral-măduva spinării poate duce la o percepție a durerii îmbunătățită cronic. Afectarea sistemului antinociceptiv la pacienții cu FMS are ca rezultat următoarele:

Durere spontană sau continuă

Sensibilitate (scăderea pragului durerii la stimuli mecanici)

Hiperalgezie (sensibilitate crescută la stimuli nocivi)43,44

ITHR poate afecta sistemul antinociceptiv prin două mecanisme. În primul rând, ITHR poate crește sever producția de substanță P, care este extrem de ridicată în lichidul cefalorahidian (LCR) al pacienților cu FMS testați.41 Substanța P este eliberată de la terminalele neuronilor nociceptivi42 și ajută la însumarea semnalelor nociceptive lente.45 Această facilitare amplifică transmiterea semnalelor nociceptive în măduva spinării și inhibă sinteza secretă a hormonilor spinali46 normal. substanța P în multe celule SNC. O face prin reprimarea transcripției genei pre-protahikininei-A. Preprotachikinina-A este precursorul substanței P și al receptorului P al substanței înrudite.47,48 Scăderea nivelului de hormoni tiroidieni prin tiroidectomie a crescut nivelul substanței P în astrocite48; hipofiza anterioară49-51; mulţi nuclei cerebrali52; și, cel mai relevant pentru durere, coarnele dorsale ale măduvei spinării lombare. Creşterea substanței P pentru cornul dorsal a fost foarte crescută (100%)53,54 ca și la pacienții cu FMS.41 Tratamentul cu hormoni tiroidieni a scăzut nivelul de substanță P în hipofiza anterioară, 50 nuclei cerebrali55 și coarnele dorsale.54 Excesul de hormon tiroidian a redus substanța P la niveluri subnormale.51

Al doilea mecanism prin care ITHR poate reduce eficacitatea sistemului antinociceptiv este prin reducerea sintezei și secreției de norepinefrină (NE) în celulele locului ceruleus al trunchiului cerebral. NE adecvată este esențială pentru funcționarea normală a sistemului antinociceptiv descendent.56,57

Căile antinociceptive care coboară de la trunchiul cerebral la coarnele dorsale conțin două tipuri de neuroni: cei care secretă serotonină și alții care secretă NE.20,56,58,59 Secreția de serotonină de către neuroni este mărită tonic de secreția de NE. Secreția normală de serotonină este, prin urmare, dependentă de secreția de NE.54 Serotonina stimulează interneuronii să secrete opiacee.56,58,60 Acestea inhibă apoi transmisia parţial prin blocarea eliberării de substanțe neurotransmiţătoare precum glutamatul și substanța P din neuronii aferenți. fibre.63 Scăderea efluxului de potasiu hiperpolarizează terminalele, inhibând transmiterea semnalelor nociceptive către neuronii spinotalamici care altfel ar transmite semnalele către creier.64 Secreția scăzută de NE de către neuronii descendenți, totuși, poate reduce secreția de serotonină selectiv la nivelul cornului dorsal interneuronii și secretia secundară. Ca urmare, transmiterea semnalelor nociceptive în SNC va crește, sporind astfel percepția durerii.

Faptul că producția scăzută de NE este implicată în percepția crescută a durerii la pacienții cu FMS este indicată de metaboliții scazuți atât ai dopaminei, cât și ai NE în LCR al pacienților. Locul ceruleus este locul creierului cu cea mai mare concentrație de T3.65'67 Hormonul tiroidian reglează nivelurile de activitate a două enzime limitatoare de viteză în sinteza dopaminei și NE.68 O enzimă, tirozinhidroxilaza, catalizează conversia tirozinei în levodopa, care la rândul său este transformată în activitatea dopamină hidroxilaza69. neuronii noradrenergici din locus ceruleus are un nivel scăzut de hipotiroidism.70 Activitatea scăzută a enzimei și conversia redusă a levodopei în dopamină pot fi responsabile pentru niveluri scăzute de dopamină în striat, hipotalamus și ganglionii cervicali superiori în hipotiroidism. dopamină-Ş-hidroxilaza, catalizează conversia dopaminei în NE. Activitatea scăzută a enzimei în hipotiroidism poate reduce nivelurile de

NE.68 Din păcate, nivelurile de NE din sistemul antinociceptiv și din alte țesuturi din tulburările tiroidiene nu au fost studiate suficient71 pentru a susține acest presupus mecanism.

Prin creșterea nivelurilor de substanță P și, eventual, scăderea nivelurilor de NE în măduva spinării, ITHR poate crește astfel în mod plauzibil percepția durerii pacienților cu FMS. Durerea pacienților, totuși, este probabil agravată de alți factori. În primul rând, majoritatea pacienților cu FMS sunt inactivi fizic din cauza durerii lor,72,73, deși motorul scăzut din cauza nivelurilor scăzute de dopamină27 probabil contribuie la inactivitatea lor. Nivelul lor scăzut de activitate fizică poate contribui și mai mult la ineficiența sistemului antinociceptiv.74'76.

ITHR poate explica, de asemenea, în mod plauzibil, celelalte simptome și anomalii verificate în mod obiectiv ale FMS: dureri musculare și articulare, parestezii, disfuncții cognitive, depresie, intoleranță la frig, intoleranță la efort, slăbiciune și oboseală, piele uscată și membrane mucoase, constipație, dismenoree și receptori trombocitar minoragii, creșterea adrenergică77, densitate, 79,80 scăderea fluxului sanguin al creierului, 81 scăderea fluxului sanguin periferic, 82 tulburări de somn, 83 somn deficitar cu unde lente, 84 hipotensiune arterială, 85 răspuns simpatic tocit la stres, 86 rigiditate și umflare, 87 sindrom de intestin iritabil, 88 urinare excesivă, 83 acid prooronic ridicat, ser scazut, substanță colagenă III90 proteoglicani,91 piridinolină92 și hidroxiprolină93, anomalii ale glicolizei,94 concentrații scăzute de fosfați cu energie înaltă în eritrocite și celule musculare95,96 și niveluri scăzute de hormon de creștere și somatomedină C97. efectul hormonului asupra sistemului adrenergic. Dacă ipoteza hipometabolismului este verificată la un moment dat în viitor, definiția fibromialgiei va include o explicație a FMS ca o condiție de dominanță a-adrenergică.

Suport experimental pentru ipoteza hipometabolismului sindromului fibromialgie

Ipoteza că ITHR este un mecanism de bază al FMS are un sprijin experimental considerabil.98 Mulți cercetători au observat caracteristicile practic identice ale FMS, hipotiroidismul și forma periferică de rezistență celulară la hormonul tiroidian.16,99'114.

Mai multe grupuri de cercetare au folosit testarea funcției tiroidiene pentru a determina incidența bolii tiroidiene în rândul pacienților cu FMS. Fiecare grup a raportat o incidență mai mare decât în populația generală.99'109 O analiză amănunțită a tuturor dovezilor disponibile indică faptul că aproximativ 90% dintre pacienții cu FMS au o formă de boală tiroidiană, fie hipotiroidism primar, fie central sau rezistență celulară la hormonul tiroidian.115,116.

În două studii, 15 femei cu FMS au avut rate metabolice de repaus (RMR) scăzute și temperaturi bazale axilare, comparativ cu 15 martori sănătoși. În ambele studii, RMR medie a martorilor a fost în intervalul de referință prezis prin ecuații. Cu toate acestea, în primul studiu, RMR medie a pacienților cu FMS a fost cu 29,2% sub normal în funcție de sex, vârstă, înălțime și greutate.117 În al doilea studiu, RMR medie a pacienților cu FMS a fost cu 32,5%

sub normal.118 În ambele studii, temperaturile bazale ale pacienților cu FMS au fost semnificativ mai scăzute decât cele ale controlului. În primul studiu, temperatura bazală medie a 117 pacienți cu FMS a fost de 96,95 ° F (36,08 ° C). În al doilea studiu,118 temperatura medie a pacienților cu FMS a fost de 96,38 ° F (35,77 ° C).

Singurele studii clinice în care pacienții au fost complet eliberați de FMS au implicat hormonul tiroidian administrat oral. Trebuie remarcat, totuși, că în fiecare studiu pacienții au folosit și alte terapii de reglare a metabolismului (vezi discuția ulterioară despre terapiile de reglare a metabolismului, altele decât hormonul tiroidian). Pacienții cu FMS eutiroidian și hipotiroidian s-au recuperat complet în cinci studii deschise, dar foarte sistematice6'10, trei studii dublu-orb, controlate cu placebo, 11'13 și un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo.14 Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, pacienții cu FMS au avut o îmbunătățire limitată cu utilizarea studiului transdermic de urmărire A11195-13. statutul pacienților cu FMS de control cu pacienți cu FMS care au avut fie hipotiroidism, fie rezistență celulară la hormonul tiroidian și au fost supuși terapiei metabolice, inclusiv utilizarea hormonului tiroidian. Deși starea FMS a pacienților de control s-a deteriorat, pacienții tratați și-au revenit și și-au menținut recuperarea pe toată perioada de urmărire. Rezultatele acestui studiu au fost primele care au demonstrat eficacitatea pe termen lung a unui tratament FMS.15

Terapii de reglare a metabolismului, altele decât hormonul tiroidian

Terapia cu hormoni tiroidieni este necesară în majoritatea cazurilor de FMS pentru a asigura recuperarea, dar nu este suficientă. De exemplu, într-un studiu pe 77 de pacienți cu FMS eutiroidian,6 cei care au refuzat să adopte o dietă sănătoasă, să ia suplimente nutritive și să facă exerciții fizice până la toleranță au fost printre cei 25% care nu au reușit să beneficieze de terapia T3. Acest rezultat este în concordanță cu anii de experiență clinică care susțin necesitatea ca pacienții să utilizeze alte terapii de reglare a metabolismului în plus față de hormonul tiroidian. O experiență comună, de exemplu, este o pacientă recuperată care încetează utilizarea vitaminelor complexului B doar pentru a suferi o recurență parțială a simptomelor FMS. Simptomele sunt din nou ameliorate atunci când ea reia utilizarea vitaminelor.

Cele mai comune alte terapii de reglare a metabolismului pe care trebuie să le folosească pacienții sunt o dietă sănătoasă, suplimente nutriționale și exerciții fizice pentru toleranță. Aceste terapii sunt necesare pentru ca majoritatea pacienților să se recupereze complet. Dar cu excepția rarei excepții, acestea nu sunt suficiente și trebuie utilizate împreună cu terapia cu hormoni tiroidieni. Acest lucru este demonstrat de studiile care indică faptul că aceste terapii singure oferă o oarecare îmbunătățire, dar că pacienții nu se recuperează complet (ei continuă să îndeplinească criteriile pentru FMS). În plus față de terapiile metabolice, majoritatea pacienților cu FMS necesită, de asemenea, un tratament fizic pentru ameliorarea completă a durerii FMS.

Dieta sanatoasa

Diferite diete și suplimente alimentare au fost testate ca tratamente pentru FMS. Au fost raportate îmbunătățiri ușoare până la moderate ale stării FMS pentru dietele vegetariene120,121; eliminarea excitotoxinelor glutamat monosodic și aspartam122; Chlorella pyrenoidosa (o algă verde unicelulară de apă dulce, bogată în proteine, vitamine și minerale)123,124; o dietă vegană negătită constând din fructe de pădure, fructe, legume și rădăcini, nuci și semințe și muguri germinate125; și o dietă vegană strictă, cu conținut scăzut de sare, negătită, bogată în lactobacterii.126

Terapii nutriționale

Experiența clinică îndelungată arată că o gamă largă de suplimente nutritive este necesară dacă pacienții cu FMS vor să se îmbunătățească semnificativ sau să se recupereze. Cu toate acestea, ca singur tratament, suplimentele oferă doar o îmbunătățire ușoară, cu excepția pacientului rar.

Studiile indica faptul ca vitaminele B1, B6, B12,56,127'135 C,136-140 si E, si beta-caroten141 au proprietati antinociceptive. Alte rapoarte indică faptul că diverse suplimente nutritive îmbunătățesc starea FMS: cocktailul Myers (formula intravenoasă de vitamine B, vitamina C, calciu și magneziu)142; 5-hidroxitriptofan 143.144; S-adenozilmetionină 145-148; magneziu și acid malic149.150; extracte combinate de aloe vera, zaharide vegetale, fructe și legume liofilizate, Dioscorea și un complex de vitamine/minerale151; hidrolizat de colagen 152; și un amestec de ascorbigen și pudră de broccoli.153

Exercițiu pentru toleranță

Rezultatele studiilor de exercițiu în tratamentul FMS au fost mixte: unele nu au arătat nicio îmbunătățire a stării FMS35,69,154,155'157 sau doar o îmbunătățire minimă.158'163 Exercițiul cardiovascular a oferit cea mai mare îmbunătățire,160'163 în special antrenamentul de rezistență la intensitate scăzută.163,164.163,164. importanța aptitudinii fizice și eficiența metabolică ridicată pe care o oferă166,167 a fost demonstrată de somnul deficitar cu unde lente, inducând simptome asemănătoare FMS la studenții sedentari și care nu sunt apți din punct de vedere aerob.23 Această constatare sugerează că eficiența metabolică scăzută din cauza ITHR îi face pe unii indivizi susceptibili la FMS.16

Exercițiul intens tinde să exacerbeze simptomele FMS ale pacienților.72,73 Ca urmare, unii pacienți evită complet exercițiul și, în consecință, nu sunt în formă fizică.165,168'170 Cea mai plauzibilă explicație pentru exacerbările la exercițiul intens este densitatea mare a receptorilor a2-adrenergici de la pacienții cu FMS. receptorii este un indicator de încredere al densității receptorilor în SNC.172 Legarea catecolaminelor la o densitate mare a receptorilor de pe celulele majorității țesuturilor inhibă metabolismul energetic. Inhibarea metabolismului energetic în timpul exercițiilor viguroase, mediată de densitatea mare a receptorilor, pare să agraveze simptomele sever. În timpul fazei incipiente a tratamentului, exercițiul ar trebui să fie suficient de ușor pentru a evita sau a minimiza secreția de catecolamine.16 Cu terapia eficientă cu hormoni tiroidieni, densitatea receptorilor a2-adrenergici scade și densitatea receptorilor Ș-adrenergici crește, permițând celulelor să

răspundă în mod corespunzător la niveluri ridicate de catecolamine. Deplasarea de la dominanța receptorului a2-adrenergic explică probabil în parte capacitatea pacientului cu FMS de a se angaja într-o activitate fizică viguroasă după ce a primit terapie cu hormoni tiroidieni.6,7,8,11'13,15.

Tratament fizic

Experiența clinică extinsă și studiile clinice7,8,11'13 arată că, în ciuda utilizării terapiilor metabolice integrate, mulți pacienți au nevoie de tratament fizic pentru a-și ameliora pe deplin durerea FMS.173'176 Mai multe studii au arătat că manipularea coloanei vertebrale, manipularea țesuturilor moi și terapia punctului de declanșare asigură ameliorarea paliativă a unor simptome FMS, în special a durerii.

Cele mai frecvente leziuni care exacerba simptomele FMS sunt punctele de declanșare miofasciale și fixările articulațiilor coloanei vertebrale.16,174,181 Cu toate acestea, orice leziune neuromusculo-scheletică care generează nocicepție poate exacerba durerea pacienților cu FMS, probabil datorită nivelurilor lor ridicate de substanță.

Rezumat

Se pare, așadar, că pentru majoritatea pacienților cu FMS să se îmbunătățească sau să se recupereze, terapiile metabolice integrate care includ utilizarea hormonului tiroidian sunt necesare și suficiente, în timp ce nicio terapie metabolică unică nu este suficientă în sine. În plus, tratamentul fizic poate fi necesar pentru a elimina complet durerea majorității pacienților cu FMS.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Teste de laborator pentru starea tiroidei

Testele funcției tiroidiene

Înainte de a începe tratamentul unui pacient cu FMS, starea tiroidiană a acestuia trebuie determinată cu teste ale funcției tiroidiene. Hipotiroidismul primar (deficit de hormoni tiroidieni din cauza funcției subnormale a glandei tiroide) la majoritatea pacienților poate fi determinat cu panoul tiroidian standard:

• FreeT3, T4 liber și hormonul de stimulare a tiroidei (TSH)

În hipotiroidismul primar netratat, TSH este crescut. Limita superioară recent revizuită a intervalului de referință pentru TSH seric este 2,5 pIU/mL.185

Anticorpi tiroidieni

Cea mai frecventă cauză a hipotiroidismului primar este tiroidita autoimună. Prezența acestei tulburări poate fi determinată de titrul pacientului de tiroglobulină și anticorpi tiroidieni peroxidază (microzomali). Este deosebit de important să se comande teste ale nivelurilor de anticorpi la pacienții cu FMS. Mulți pacienți care au anticorpi tiroidieni

crescuti au avut, de asemenea, rezultate ale testelor funcției tiroidiene în limitele de referință timp de mulți ani.187,188 Dar, în comparație cu persoanele fără plângeri musculo-scheletice cronice, larg răspândite, cei cu astfel de plângeri s-au dovedit a avea o incidență semnificativ mai mare a anticorpilor microzomali tiroidieni (16% vs. 7,3%, P <0,3%). Prevalența anticorpilor a fost, de asemenea, semnificativ mai mare la femei decât la bărbați (20,4% vs. 11,6%, P <0,02). Cu toate acestea, rezultatele testelor funcției tiroidiene nu au diferit semnificativ între cei cu și fără afecțiuni musculo-scheletice.119 Acest studiu indică faptul că la pacienții cu tiroidită autoimună, nivelurile hormonilor tiroidieni prea scăzute pentru a regla în mod corespunzător sistemul antinociceptiv al SNC și pentru a inhiba în mod corespunzător producția de substanță P pot scăpa de detectarea prin testele funcției tiroidiene, inclusiv TSH.

Terapia cu hormoni tiroidieni bazată pe starea inițială a tiroidei

Pacienții cu FMS ale căror rezultate indică hipotiroidism ar trebui să înceapă terapia cu un preparat de hormoni tiroidieni care conține atât T4, cât și T3. Mulți pacienți cu FMS hipotiroidian nu beneficiază doar de T4, indiferent cât de mare este doza.189 Majoritatea beneficiază, totuși, de utilizarea preparatelor T4/T3 într-un raport de 4:1. Intervalul de dozare la care majoritatea pacienților se îmbunătățesc sau se recuperează cu preparatele T4/T3 este cel care a fost folosit de-a lungul secolului al XX-lea fără efecte nocive190 înainte ca testele TSH să intre în utilizare pe scară largă la începutul anilor 1970: 2 până la 4 boabe (76 mg T4 și 18 mg T3 până la 152 mg T4 și 152 mg T4 și 36,193).

Terapia cu hormoni tiroidieni utilizată în studiile în care pacienții cu FMS hipotiroidieni și eutiroidieni s-au recuperat6-14 nu a fost terapia convențională de înlocuire a T4. Deși T4 a fost utilizat în unele studii,9,10,14,15 au fost preparate T4/T3 și T3 singur utilizat într-un mod care a încălcat mandatele de înlocuire a T4. În mod specific, pacienților li s-a permis să utilizeze hormonul tiroidian, în ciuda rezultatelor testelor de laborator care indică faptul că sunt eutiroidieni, iar dozele nu au fost titrate în funcție de nivelurile de TSH, ci de răspunsurile clinice ale pacienților la anumite doze.

Dozele eficiente au suprimat de obicei nivelul TSH. În ciuda acestui fapt, pacienții nu prezentau simptome de tireotoxicoză și nici nu prezentau dovezi de tireotoxicoză conform rezultatelor electrocardiografiei, densitometriei osoase sau testelor biochimice serice și urinare.

Pacienții cu FMS ale căror rezultate ale testelor de laborator indică eutiroidism ar trebui să înceapă cu T3. În studiile privind starea tiroidiană a pacienților cu FMS la aport, aproximativ 33% au fost eutiroidieni conform testării funcției tiroidiene.186,192 Dintre acești pacienți, aproximativ 75% au rezistență celulară periferică parțială la hormonul tiroidian conform a patru criterii115,116:

Pacienții sunt eutiroidieni (conform rezultatelor testelor de funcționare tiroidiană de laborator) înainte de a începe utilizarea T3.

Pacienții își revin din simptomele și semnele FMS asemănătoare hipotiroidienilor cu doze suprafiziologice de T3.

Pacienții au niveluri ridicate de T3 fără ser după începerea terapiei cu T3.

Pacienții nu au nicio dovadă de tireotoxicoză tisulară, conform rezultatelor ECG-urilor în serie, testelor biochimice serice și urinare și densitometriei osoase.

Acești pacienți beneficiază de obicei doar de T3 cu eliberare imediată (nu T3 cu eliberare susținută) într-o singură doză zilnică.16 Este posibil să răspundă doar la dozele suprafiziologice de T3. Dozele eficiente de T3 pentru majoritatea pacienților sunt între 75 și 125 mg. Pentru unii pacienți, totuși, dozele sigure și eficiente sunt mult mai mari.16

Unii pacienți cu FMS au atât hipotiroidism, cât și rezistență celulară la hormonul tiroidian.8 Majoritatea acestor pacienți se îmbunătățesc sau se recuperează numai cu terapia T3, de obicei doze suprafiziologice.

Baza ajustărilor dozei

După ce starea tiroidiană a pacientului a fost determinată și a început terapia cu hormoni tiroidieni, modificările dozei trebuie ajustate în funcție de starea simptomelor și de măsurile fiziologice, nu în funcție de rezultatele testelor funcției tiroidiene. Testele funcției tiroidiene nu au nicio valoare în găsirea celei mai sigure și eficiente doze pentru un anumit pacient.193 Nu există nicio justificare științifică pentru deducerea stării metabolice a celulelor (altele decât tirotrofele hipofizei anterioare) din rezultatele testelor de funcționare tiroidiană. Convingerea că starea metabolică a țesuturilor poate fi dedusă cu exactitate din nivelurile de TSH sau hormoni tiroidieni este un postulat, nu o concluzie derivată din cercetare. Acest postulat s-a dovedit a fi fals, cel puțin pentru șobolani, prin studii care arată că nivelurile de T3 și T4 în celulele diferitelor țesuturi nu pot fi prezise cu exactitate din nivelurile plasmatice de TSH, T3 sau T4. reflex.196 În schimb, alte studii arată că simptomele și semnele pacientului sunt indicatori mult mai precisi și fiabili ai stării metabolice tisulare decât sunt rezultatele testelor funcției tiroidiene.193,197.

RMR măsurat cu calorimetrie indirectă este cea mai fiabilă măsurătoare a metabolismului oxidativ, care este puternic reglat de hormonul tiroidian. Într-un studiu menit să găsească o corelație între RMR-ul pacienților și nivelurile lor de TSH, o corelație semnificativă a fost obținută numai prin transformarea log a valorilor TSH.198 Lipsa unei corelații semnificative fără transformare log înseamnă că TSH nu este un instrument util pentru a determina dacă doza de hormon tiroidian al unui pacient individual îi asigură acestuia sau ei un metabolism oxidativ suficient. De preferință, clinicienii vor include calorimetria indirectă în practicile lor clinice. Cu toate acestea, acest instrument nu este necesar pentru a găsi doze sigure și eficiente ale pacienților.

Model de reabilitare: decizii clinice bazate pe date

Clinicianul trebuie să distingă cât mai clar posibil toți diferiții factori care afectează metabolismul pacientului individual. Apoi, clinicianul trebuie să ofere pacientului un regim de tratament individualizat, conceput pentru a corecta, elimina sau compensa factorii cauzali. Regimul de tratament care este cel mai eficient pentru ghidarea pacientului cu FMS către recuperare se conformează unui model de reabilitare, care necesită monitorizarea inițială și repetată a stării clinice a pacientului prin metode de evaluare obiectivă. Astfel, deciziile clinice, cum ar fi ajustările dozei de hormoni tiroidieni, sunt bazate pe date.

Evaluarea obiectivă a stării pacientului

Recuperarea metabolismului normal al pacientului cu FMS, starea fără simptome și funcționarea completă are loc treptat pe un interval de 2 până la 6 luni. Din cauza timpului implicat, cel mai bine este ca clinicianul să cuantifice starea clinică a pacientului prin măsuri obiective la intervale săptămânale sau bisăptămânale. Scorurile din aceste măsuri ar trebui postate ca puncte de date în grafice cu linii după fiecare evaluare. Scorul de bază al pacientului pentru fiecare măsură (luat înainte de începerea terapiei) este punctul de date inițial pe fiecare grafic.

În continuare, trebuie trasă o linie prin punctele de date pentru a crea o linie de tendință care să facă evidente, la inspecția vizuală, schimbări în starea clinică a pacientului. Liniile de tendință ale punctelor de date de pe grafice ajută astfel clinicianul să evalueze eficacitatea regimului pacientului în orice moment al tratamentului. În acest fel, liniile permit clinicianului să ia decizii informate, bazate pe date, cu privire la orice modificări ale tratamentului necesare pentru a optimiza rezultatele clinice.

Graficele cu cinci linii din Figura 166-2 arată schimbările în măsurile FMS în timpul reabilitării metabolice a unui pacient cu FMS eutiroidian raportate de Honeyman-Lowe.9 De obicei, toate măsurile se schimbă împreună într-o direcție de îmbunătățire, fără îmbunătățire sau mai rău. Statutul subiectiv al pacientului corespunde de obicei îndeaproape cu ceea ce indică liniile de tendință.

Pe parcursul procesului de reabilitare, pacienții și clinicienii pierd adesea din vedere severitatea stării clinice a pacientului înainte de tratament. Când pacienții experimentează ocazional o exacerbare scurtă sau ușoară a simptomelor, ei sunt în mod special predispuși să uite progresele pe care le-au făcut. Pentru unii, această stare de spirit poate duce la concluzia falsă că nu au făcut niciun progres. Această concluzie falsă este corectată rapid, însă, printr-o trecere în revistă a graficelor pacienților, care arată vizual și obiectiv progresul real al acestora.

Cele cinci metode de evaluare obiectivă care ar trebui utilizate la fiecare evaluare a pacientului sunt descrise după cum este prezentat mai jos. De asemenea, clinicianul trebuie să efectueze un examen fizic la fiecare evaluare pentru a evalua în continuare starea metabolică a țesuturilor în schimbare a pacientului.

Forma corpului de distribuție a durerii

Patru studii au arătat că cel mai sensibil indicator pentru modificările stării FMS este distribuția durerii ca procent din organismul care suferă de durere.11”13,162,199 Acest lucru este convenabil deoarece durerea cronică răspândită este unul dintre cele două criterii majore pentru evaluarea stării FMS.1

FIGURA 166-2, continuarea C, Scăderi ale intensității medii a simptomelor sindromului fibromialgiei calculate din formularul FibroQuest. D, Scoruri în scădere la Chestionarul de impact asupra fibromialgiei. E, Scoruri în scădere pe Scala de depresie de autoevaluare a lui Zung.

80

70

60

50

40

30

20

10

14 martie

21 martie

22 mai

0

12 februarie

5 mai

2 apr

9 apr

17 apr

80

70

60

50

40

30

20

10

14 martie

21 martie

5 mai

2 apr

9 apr

17 apr

0 12 februarie

22 mai

FIGURA 166-2 A, Distribuția durerii. Scorurile arată procentul de 36 de diviziuni corporale care conțin durere la fiecare evaluare (determinată de desenul de durere al pacientului). La fiecare evaluare, procentul a fost afișat în grafic. B, Creșteri ale pragului mediu de presiune/durere a punctului sensibil în timpul reabilitării metabolice.

Micile modificări ale distribuției durerii sunt evaluate prin utilizarea unui formular care conține desene ale corpului. Pacientul indică exact unde a avut durere, durere, durere sau sensibilitate de la ultima evaluare. Apoi, peste forma umbrită a pacientului este plasat un șablon, care arată forma corpului împărțită în 36 de zone. Fiecare dintre cele 36 de diviziuni are o valoare procentuală.16,11-13 Pentru a obține distribuția durerii la pacient se însumează valorile diviziunilor umbrite. Acest număr procentual este plasat pe un grafic ca punct de date. Punctele de date pentru fiecare evaluare sunt conectate printr-o linie care arată tendința distribuției durerii în timp.

Presiune medie/Pragul durerii al punctelor sensibile

Al doilea criteriu major pentru evaluarea FMS este prezența punctelor sensibile (TnPs).1 O versiune modificată a examinării TnP măsoară pragul de presiune/durere al TnPs cu algometrie (valori numerice în kilograme pe centimetru pătrat). Aceasta oferă o cuantificare mai precisă decât metoda ACR din 1990 și permite clinicianului să ia decizii mai obiective, bazate pe dovezi.200 Media valorilor de prag este calculată și afișată într-un grafic cu linii.

Sondajul de simptome FibroQuest

Acest formular de evaluare constă din scale analogice vizuale (VAS) de 100 mm, câte 1 pentru fiecare dintre cele 13 simptome FMS asociate cele mai frecvente.2 Aceste simptome sunt, de asemenea, simptome caracteristice ale hipotiroidismului și forma periferică de rezistență celulară la hormonul tiroidian (vezi Caseta 166-1).

Pacientul estimează intensitatea fiecărui simptom prin marcarea punctului corespunzător pe scară (1-10). Se adaugă valorile pentru fiecare simptom marcat, iar această intensitate totală a simptomelor este apoi împărțită la numărul de simptome pe care pacientul le-a marcat la administrare (linia de bază). Scorul mediu este apoi postat într-un grafic cu linii.

Chestionarul de impact asupra fibromialgiei

Chestionarul de impact asupra fibromialgiei (FIQ)201 este o măsură a stării funcționale a pacientului. Scorul total din FIQ este postat ca punct de date într-un grafic cu linii. Evaluarea capacității funcționale este foarte relevantă pentru îngrijirea pacienților cu FMS. De exemplu, într-un studiu recent al abilităților funcționale a 1735 de pacienți de sex feminin cu FMS cu vârste cuprinse între 31 și 78 de ani, cercetătorii au concluzionat că pacientul mediu avea mai puține abilități în activitățile vieții de zi cu zi decât femeia medie care locuiește în comunitate în vârstă de 80 de ani.202

Scala de depresie de auto-evaluare a lui Zung

Depresia este atât de comună în rândul pacienților cu FMS încât o evaluare specifică pentru prezența și severitatea depresiei este utilizată în plus față de scala VAS pentru depresie. Zung este un astfel de instrument de evaluare.203 Scorul de la scara depresiei este postat pe un grafic cu linii.

Examenul fizic

Atunci când tratamentul pacientului cu FMS include hormoni tiroidieni, cele cinci măsuri FMS ar trebui utilizate împreună cu teste fiziologice care evaluează răspunsurile țesuturilor la hormon. Cele mai convenabile teste fiziologice sunt faza de relaxare a reflexului lui Ahile, pulsul bazal și temperatura bazală a corpului. O combinație de măsurători fiziologice este un indicator mai fiabil al stării metabolice a țesuturilor decât rezultatele testelor de laborator ale funcției tiroidiene.

La începutul secolului al XX-lea, calorimetrele indirecte au intrat în uz pentru a măsura RMR-urile pacienților.204 Pe baza consumului de oxigen măsurat al pacientului, instrumentul calculează consumul de energie estimat la 24 de ore de repaus al pacientului. Hormonul tiroidian reglează puternic și excelent metabolismul oxidativ. Din acest motiv, pe la mijlocul secolului XX, calorimetrele indirecte au fost folosite ca instrumentul cel mai relevant pentru diagnosticarea hipometabolismului (metabolism oxidativ subnormal) din cauza hipotiroidismului și a rezistenței la hormoni tiroidieni. În ultimii ani, calorimetre indirecte portabile și alte tipuri convenabile de utilizat, accesibile și precise au devenit disponibile pentru uz clinic. Două studii au arătat D că pacienții cu FMS au RMR anormal de scăzut în comparație cu martorii potriviți.117,118.

F

Terapii metabolice integrate esențiale pentru toți pacienții cu sindrom de fibromialgie

Majoritatea pacienților cu FMS trebuie să controleze sau să elimine cel puțin patru factori care împiedică metabolismul. În primul rând, pentru aproximativ 90% dintre pacienții cu FMS care au o anumită formă de boală tiroidiană115,116, pregătirea și dozarea adecvată a hormonului tiroidian sunt necesare pentru recuperarea pacientului.

În al doilea rând, majoritatea pacienților trebuie, de asemenea, să își modifice dieta astfel încât să reducă la minimum aportul de acid arahidonic. Un aport ridicat de acid arahidonic poate crește nivelurile corporale atât ale eicosanoidelor proinflamatorii prostaglandina E2, cât și ale leucotrienei B4,205, care pot contribui la durerea cronică.206 Pacienții trebuie, de asemenea, să-și reducă aportul de carbohidrați rafinați. ITHR de glicoliză, ciclul acidului citric și lanțul de transport de electroni au ca rezultat o producție scăzută de ATP și creatină fosfat. Disglicemia și rezistența la insulină din cauza aportului de carbohidrați rafinați pot înrăutăți producția scăzută de fosfați cu înaltă energie din cauza ITHR.16

În al treilea rând, majoritatea pacienților trebuie să ia o gamă largă de suplimente nutritive. Diferiți nutrienți sunt sinergici cu hormonul tiroidian în furnizarea unui metabolism intracelular optim, iar pacienții trebuie să se asigure singuri cantități optime. De exemplu, o deficiență de vitamina B1 poate face pacienții intoleranți chiar și la dozele mici de hormon tiroidian — doze prea mici pentru a fi terapeutice.207 În plus, hormonul tiroidian suplimentar poate crește consumul de vitamina B1 în celule. Dacă un pacient are o deficiență marginală a vitaminei, hormonul tiroidian suplimentar ar putea induce o deficiență sinceră. Aceasta poate duce la o cardiomiopatie de tip beriberi.207

În al patrulea rând, majoritatea pacienților trebuie să facă exerciții fizice până la toleranță. Tratamentele biochimice precum hormonul tiroidian, dieta optimă și suplimentele nutritive oferă pacientului o capacitate metabolică crescută. Totuși, o activitate fizică suficient de viguroasă este necesară pentru optimizarea metabolismului în majoritatea țesuturilor și pentru amorsarea sistemului inhibitor nociceptiv descendent al SNC.

Terapii metabolice suplimentare necesare pentru unii pacienți

Hipofuncția corticosuprarenală

Unii pacienți trebuie tratați pentru hipofuncție corticosuprarenală. Nivelurile scăzute de cortizol pot produce unele simptome care sunt aceleași cu cele asociate cu FMS. Acestea includ slăbiciune, oboseală, răspunsuri exagerate la stres, intoleranță la efort, hipotensiune arterială și prag scăzut de nocicepție. Nivelurile scăzute de cortizol pot face pacientul intolerant la o doză de hormon tiroidian suficient de mare pentru a fi pe deplin terapeutic. Motivul este că o doză minim eficientă de hormon tiroidian este probabil să accelereze clearance-ul hepatic al cortizolului.208 Acest lucru exacerba de obicei simptomele simptomelor deficitului de cortizol.

Medicamente care afectează metabolismul

Mai multe clase de medicamente pot fi semnificative în dezvoltarea sau perpetuarea simptomelor FMS. Din această cauză, unii pacienți trebuie să înceteze să mai ia unele

medicamente care afectează metabolismul și trebuie să treacă de la întreținerea la utilizarea la nevoie a altora.

Beta-blocantele afectează metabolismul direct prin reducerea densității receptorilor Ș-adrenergici de pe membranele celulare și făcând receptorii a2-adrenergici predominanți în reglarea funcției celulare, exact așa cum o face hipotiroidismul. La unii pacienți, această schimbare a echilibrului izoformei adrenergice creează o stare generală de inhibiție mentală și fizică care poate fi imposibil de distins de hipotiroidism sau de simptomele asociate FMS.209 Schimbarea izoformei receptorului adrenergic poate afecta, de asemenea, funcția sistemului antinociceptiv descendent al SNC, rezultând durerea și sensibilitatea caracteristice FMS.

Narcoticele, tranchilizantele și relaxantele musculare sunt de obicei prescrise ca tratamente pentru FMS. Pacienții ar trebui să fie înțărcați de acestea cât mai curând posibil, deoarece pot face pacienții să nu se angajeze într-o activitate fizică puternică. Pe măsură ce nivelul de fitness al pacientului scade, anergia și percepția durerii cresc.

Unele antidepresive (de asemenea prescrise în mod obișnuit pentru FMS) și decongestionante pot provoca tahicardie atunci când sunt utilizate simultan cu hormonul tiroidian exogen. Din acest motiv, pacienții care utilizează aceste medicamente trebuie să reducă dozele sau să înceteze utilizarea lor pentru a putea lua o doză de hormon tiroidian suficient de mare pentru a fi terapeutic.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Evaluarea stării sindromului fibromialgie

Starea FMS a pacientului trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului și la intervale de timp pe parcursul tratamentului. Reevaluările sunt cel mai bine efectuate săptămânal până la două săptămâni și înainte de fiecare creștere a dozei de hormoni tiroidieni. Dacă pacienții au făcut măsurători acasă, cum ar fi temperatura bazală, ei ar trebui să furnizeze clinicienilor o înregistrare a acestor măsurători. (Un formular de auto-monitorizare individualizat pentru pacienți este disponibil la www.drlowe.com.forms.htm) La fiecare evaluare trebuie utilizate un examen fizic și cinci măsuri FMS:

Distribuția durerii ca procent din 36 de diviziuni ale corpului care conțin durere, conform unui desen al corpului

Scorul mediu TnP în kg/cm2 măsurat prin algometrie

Estimarea intensității simptomelor în funcție de scalele vizuale analogice (FibroQuest Symptoms Survey)

Starea funcțională conform Chestionarului de impact asupra fibromialgiei

Depresia conform Scalei de autoevaluare a depresiei Zung pentru fiecare instrument de evaluare ar trebui postate pe un

grafic linie astfel încât tendința scorurilor să fie evidentă la inspecția vizuală. Schimbările în regimul individual de tratament al pacientului ar trebui să se bazeze pe tendința scorurilor pe graficele cu linii combinate cu examenul fizic și evaluările subiective ale clinicianului și ale pacientului. Acest proces este continuat (de obicei timp de 2 până la 6 luni) până când scorurile de pe graficele cu linii sunt reprezentative pentru normal, pacientul nu mai îndeplinește criteriile ACR pentru FMS și pacientul este lipsit de simptome și complet funcțional.

Siguranța pacientului

Toți pacienții trebuie să aibă o electrocardiogramă înainte de a începe reabilitarea metabolică și, dacă este cazul, la intervale de timp

Pacienții trebuie educați pe larg cu privire la posibilele semne și simptome ale tireotoxicozei și gestionarea acesteia în cazul în care apare suprastimularea. Atunci când istoricul unui pacient indică, el sau ea trebuie testat pentru o posibilă hipofuncție corticosuprarenală. Dacă testele relevă o scădere a producției de cortizol, pacientul trebuie tratat cu doze fiziologice de cortizol cel puțin temporar înainte de a începe utilizarea hormonului tiroidian.

Terapia cu hormoni tiroidieni

Dacă pacientul cu FMS este hipotiroidian, el sau ea trebuie să înceapă tratamentul cu 1 grăunță (60 mg) de tiroidă deshidratată sau un preparat sintetic T4/T3 cu un raport de 4:1. Doza trebuie crescută cu 1 bob la intervale de aproximativ 3 până la 4 săptămâni până la atingerea unei doze optime.

Dacă pacientul este eutiroidian, el sau ea trebuie să înceapă tratamentul cu T3 cu eliberare imediată, de obicei cu o doză inițială de 50 mcg. Doza este crescută la intervale săptămânale până la două săptămâni cu 12,5 mcg. Creșterile de dozare ar trebui să continue până când pacientul nu mai prezintă simptome, nu mai îndeplinește criteriile ACR pentru FMS, este complet funcțional și are măsuri fiziologice de referință, cum ar fi temperatura bazală a corpului și frecvența bazală a pulsului.

Dieta sanatoasa

Dacă nu au făcut-o deja, pacienții ar trebui să adopte o dietă care atât stabilizează reglarea zahărului din sânge și nivelul de insulină, cât și reduce percepția durerii. O astfel de dietă implică carne slabă - în special carne de pasăre, pește, fructe, legume și un aport minim de cereale integrale. De asemenea, reduce la minimum aportul de alimente bogate în acid arahidonic (care mărește producția de eicosanoizi proinflamatori prostaglandina E2 și leucotrienă B4193) și excitotoxine aditive, cum ar fi glutamatul monosodic și aspartamul. Autorul recomandă pacienților să folosească alimente organice și apă de băut purificată pentru a scădea cantitatea de contaminanți chimici ingerați.

Suplimente nutritive

Pacienții trebuie să ia cel puțin următoarele substanțe nutritive în dozele aproximative date:

Vitamine și minerale multiple de mare potență

Vitamina B12: 3000 până la 5000 mcg pe zi de metilcobalamină Vitamina C: 500 mg până la 1 g de trei ori pe zi

Vitamina E: 800 până la 1600 UI pe zi Carotenoizi (mixte): 15 mg pe zi Calciu: 2000 mg pe zi în doze divizate Magneziu (de preferință sub formă de aspartat, citrat, malat sau glicinat):

1000 mg pe zi în doze divizate

Uleiuri de pește: 1000 până la 2000 mg EPA+DHA pe zi

Exercițiu pentru toleranță

Exercițiile fizice sunt esențiale pentru a ajuta la normalizarea metabolismului. Recomandăm pacienților să se angajeze în forme de exerciții fizice care le plac și să crească treptat intensitatea pe măsură ce simptomele lor se diminuează. Exercițiile de purtare a greutății sunt încurajate, deoarece susțin sănătatea oaselor. Exercițiile aerobice sunt esențiale pentru întărirea sistemelor cardiovasculare și pulmonare. Activitățile de tonifiere cresc masa musculară slabă, care la rândul său îmbunătățește metabolismul. O combinație a acestor forme de exerciții este cea mai bună. Mulți pacienți care au devenit sever decondiționați din cauza simptomelor FMS consideră că exercițiile în apă caldă sunt o modalitate ideală de a începe.

Tratament fizic

Terapia miofascială pentru eliminarea punctelor de declanșare în mușchi și manipularea coloanei vertebrale pentru a recâștiga flexibilitatea coloanei vertebrale și a altor articulații sunt esențiale pentru eliminarea completă a durerii FMS ale unor pacienți. Atât punctele declanșatoare, cât și leziunile coloanei vertebrale pot fi perpetuate prin contracturi ale mușchilor scheletici auto-susținut. Contracturile pot rezulta din producerea intramusculară deficitară de fosfat energetic ridicat din cauza ITHR.20,22,195 Ambele forme de tratament pot ridica pragul nociceptiv și pot crește mobilitatea.

Dacă o examinare indică necesitatea, trebuie prescrise orteze pentru a ameliora tensiunea musculară posturală cronică care provoacă durere. Scopul terapeutic este reducerea aportului nociceptiv de origine somatică la SNC.

REFERINȚE

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB și colab. 13. Colegiul American de Reumatologie 1990 criterii pentru clasificarea fibromialgiei: raport al comitetului de criterii multicentric. Artrita Rheum. 1990;33:160-172.

Wolfe F. Diagnosticul fibromialgiei. J Musculoskel Med. 1990;7:53-69.

Yunus MB, Masi AT. Fibromialgie, sindromul picioarelor neliniştite, tulburări periodice de mişcare a membrelor şi durere psihogenă. În: McCarty DJ, Koopman WJ, eds. Artrita și afecțiunile conexe: un manual de reumatologie. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993:1383-1405.

Nielson WR, Grace GM, Hopkins M, et al. Deficiențe de concentrare și memorie la pacienții cu sindrom fibromialgie. J Dureri musculare. 1995;3:123.

Brady DM, Schneider MJ. Comentariu: sindromul fibromialgiei: o nouă paradigmă pentru diagnostic și tratament diferențial. J Manipulative Physiol Ther. 2001;24: 529-541.

Lowe JC. Rezultatele unui studiu deschis al terapiei T3 cu 77 de femei eutiroidiene cu fibromialgie. Clin Bull Myofascial Ther. 1997;2:35-37.

Lowe JC, Eichelberger J, Manso G, et al. Îmbunătățirea la pacienții cu fibromialgie eutiroidiană tratați cu T3. J Ther miofascial. 1994;1:16-29.

Lowe JC. Recuperarea indusă de T3 din fibromialgie de către un pacient hipotiroidian rezistent la T4 și tiroida deshidratată. J Ther miofascial. 1995;1:26-31.

Honeyman GS. Terapia metabolică pentru hipotiroidă și fibromialgie eutiroidă: două rapoarte de caz. Clin Bull Myofascial Ther. 1997;2:19-49.

Teitelbaum J, Bird B. Tratamentul eficient al oboselii cronice severe: un raport al unei serii de 64 de pacienți. J Dureri musculare. 1995;3:91-110.

Lowe JC, Garrison R, Reichman A, și colab. Eficacitatea și siguranța terapiei T3 pentru fibromialgia eutiroidă: un studiu încrucișat dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Bull Myofascial Ther. 1997;2:31-57.

Lowe JC, Garrison R, Reichman A, și colab. Tratamentul cu triiodotironină (T3) al fibromialgiei eutiroidiene: o replicare mică a unui studiu încrucișat dublu-orb controlat cu placebo. Clin Bull Myofascial Ther. 1997;2:71-88.

D E

Moldofsky H. Sindromul de modulare a durerii reumatice: Interrelația dintre somn, serotonina sistemului nervos central și durere. Adv Neurol. 1982;33:51-57.

Russell IJ. Patogeneza neurochimică a sindromului fibromialgie. J Dureri musculare. 1999;7:183-191.

Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, et al. Metaboliții aminei biogene din lichidul cefalorahidian în sindromul fibromialgie/fibrozită și artrita reumatoidă. Artrita Rheum. 1992;35:550-556.

Russell IJ, Vipraio GA. Serotonina (5HT) în ser și trombocite (PLT) de la pacienții cu fibromialgie (FS) și controale normale (NC). Artrita Rheum. 1994;37(suppl):S214.

O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, et al. Tratamentul fibromialgiei cu antidepresive: o meta-analiză. J Gen Intern Med. 2000;15:659-666.

Carette S, Bell M, Reynolds WJ, et al. Un studiu controlat cu amitriptilină, ciclobenzaprină și placebo în fibromialgie. Artrita Rheum. 1992;35(suppl 9):112.

Carette S, Bell M, Reynolds WJ, et al. Comparația dintre amitriptilina, ciclobenzaprină și placebo în tratamentul fibromialgiei: un studiu clinic randomizat, dublu-orb. Artrita Rheum. 1994;37:32-40.

Carette S. Ce ne-au învățat studiile clinice despre tratamentul fibromialgiei? J Dureri musculare. 1995;3:133-140.

Bennett RM. Revizuirea fibromialgiei.

J Dureri musculare. 1997;5:85-96.

Bennett RM. Antidepresivele nu au rezultate mai bune decât placebo în tratamentul fibromialgiei în Brazilia. Curr Rheumatol Rep. 2002;4:284-285.

Isomeri R, Mikkelsson M, Latikka P, et al. Efectele amitriptilinei și antrenamentului cardiovascular asupra durerii la pacienții cu fibromialgie primară.

J Dureri musculare. 1993;1:253-260.

Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, et al. Fluxul sanguin cerebral regional în fibromialgie: tomografie computerizată cu emisie unică de fotoni dovezi de reducere a tegmentului pontin și a talamului. Artrita Rheum.

2000;43:2823-2833.

Mountz JM, Bradley LA, Modell JG și colab. Fibromialgia la femei. Anomalii ale fluxului sanguin cerebral regional în talamus și nucleul caudat

sunt asociate cu niveluri scăzute ale pragului durerii. Artrita Rheum. 1995;38: 926-938.

Vanhoutte PM. 5-hidroxitriptamina și boli vasculare. Fed Proc. 1983; 42(2):233-237.

Wallace DJ, Clauw DJ, eds. Fibromialgia și alte sindroame dureroase centrale. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Arnold LM, Clauw DJ. Sindromul fibromialgiei: strategii practice pentru îmbunătățirea diagnosticului și a rezultatelor pacientului. A.m

J Med. 2010;123(6):S2.

Vaeroy H, Helle R, Forre O, et al. Niveluri crescute de substanță P în LCR și incidență ridicată a fenomenului Raynaud la pacienții cu fibromialgie: noi caracteristici pentru diagnostic. Durere. 1988;32:21-26.

Messlinger K. [Ce este un nociceptor?] Anestezist. 1997;46:142-153.

Mense S. Antinocicepția descendentă și fibromialgia. Z Reumatol. 1998;57(suppl 2):23-26.

Henriksson KG, Mense S. Durerea și nocicepția în fibromialgie: considerații clinice și neurobiologice asupra etiologiei și patogenezei. Pain Rev. 1994;1:245-260.

Baranauskas G, Nistri A. Sensibilizarea căilor durerii în măduva spinării: mecanisme celulare. Prog Neurobiol. 1998;54:349-365.

Satoh M. Transmission and modulation of nociceptive information in the spinal dorsal corn. Nippon Yakurigaku Zasshi. 1993;101:289-298.

Mendelson SC, Quinn JP. Caracterizarea elementelor de reglare potențiale din promotorul preprotachikininei-A de șobolan. Neurosci Lett. 1995;184: 125-128.

Prea HP, Marriott DR, Wilkin GP. Expresia genei preprotachikininei-A și a receptorului substanței P (NK1) în astrocitele de șobolan in vitro. Neurosci Lett. 1994;182:185-187.

Jonassen JA, Mullikin-Kirkpatrick D, McAdam A, et al. Starea hormonilor tiroidieni reglează expresia genei preprotachikininei-A la pituitara anterioară de șobolan mascul. Endocrinologie. 1987;121:1555-1561.

Lam KS, Lechan RM, Minamitani N,

et al. Peptida intestinală vasoactivă în hipofiza anterioară este crescută în hipotiroidism. Endocrinologie. 1989;124:1077-1084.

Jones PM, Ghatei MA, Wallis SC, et al. Răspuns diferențial la neuropeptida Y, substanța P și polipeptidul intestinal vasoactiv în glanda pituitară anterioară de șobolan la modificări ale statusului hormonului tiroidian. J Endocrinol. 1994;143: 393-397.

Savard P, Blanchard LM, Merand Y,

et al. Serotonina, acidul 5-hidroxiindoleacetic și conținutul de substanță P din nucleele discrete ale creierului la șobolani au făcut hipo- sau hipertiroidă în perioada neonatală: efectul tratamentului cu hormon de creștere. Brain Res. 1984;317:239-245.

Savard P, Merand Y, Bedard P, et al. Efectele comparative ale hipotiroidismului neonatal și eutiroidismului asupra conținutului de TRH și substanță P al măduvei spinării lombare la șobolanii tratați cu soluție salină și PCPA. Brain Res. 1983;277:263-268.

Savard P, Blanchard LM, Merand Y, et al. Influența hormonilor de creștere tiroidieni și bovini asupra substanței P, a hormonului de eliberare a tirotropinei, a serotoninei și a conținutului de acid 5-hidroxiindoleacetic în măduva spinării lombare a șobolanilor în curs de dezvoltare. Brain Res. 1984;315:105-110.

Dupont A, Dussault JH, Rouleau D, et al. Efectul deficitului tiroidian neonatal asupra conținutului de catecolamină, substanță P și hormon de eliberare a tirotropinei din nucleele discrete ale creierului de șobolan. Endocrinologie. 1981;108:2039-2045.

Hammond DL. Farmacologia rețelelor centrale de modulare a durerii (amine biogene și analgezice neopioide). În: Fields HL, Dubner R, Cervero F, eds. Progrese în cercetarea și terapia durerii. Proceedings of the Fourth World Congress on Pain: Seattle. vol 9. New York: Raven; 1985:499-511.

Hammond DL. Sisteme de control pentru procesarea aferentă nociceptive: căile inhibitorii descendente. În: Yaksh

TL, ed. Prelucrarea aferentă coloanei vertebrale. New York: Plenum Press; 1986:363-390.

Dubner R, Bennett GJ. Mecanismele spinale și trigeminale ale nocicepției. Ann Rev Neurosci. 1983;6:381-418.

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. Bazele biochimice ale neurofarmacologiei. a 6-a ed. New York: Oxford University Press; 1991.

Archer T, Arwestrem E, Jonsson G, et al. Interacțiuni noradrenergic-serotoninergice și nocicepție la șobolan. Eur J Pharmac. 1986;120:295-307.

Riedel W, Neeck G. Nocicepție, durere și antinocicepție: concepte actuale. Z Reumatol. 2001;60:404-415.

Carr DB, Lipkowski AW. Neuropeptide și durere. Agresologie. 1990;31:173-

177.

Chaouch A, Besson JM. Mecanismele periferice și spinale ale nocicepției. Rev Neurol (Paris). 1986;142:173-200.

Jessell TM, Kelly DD. Durere și analgezie. În: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell

TM, eds. Principiile științei neuronale. a 3-a ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1991:385-389.

Rozanov CB, Dratman MB. Cartografierea imunohistochimică a triiodotironinei cerebrale dezvăluie o localizare proeminentă în sistemele noradrenergice centrale. Neuroștiință. 1996;74:897-915.

Gordon JT, Kaminski DM, Rozanov CB, et al. Dovada că 3,30,5-triiodotironina este concentrată și eliberată din locus coeruleus către țintele sale noradrenergice prin transportul axonal anterograd. Neuroștiință. 1999;93:943-954.

Dratman MB, Gordon JT. Hormonii tiroidieni ca neurotransmitatori. tiroida. 1996;6:639-647.

de Lonlay A, Blouquit MF, Valens M,

et al. Inducțiile tirozinhidroxilază și dopamină b-hidroxilază evocate de rezerpină în ganglionul cervical superior al șobolanilor eu- și hipotiroidieni în curs de dezvoltare. J Auton Nerv Syst. 1991;36:33-38.

Schwartz JH, Kandel ER. Transmiterea sinaptică mediată de mesageri secundi. În: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. Principiile științei neuronale. a 3-a ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1991:173-193.

Claustre J, Balende C, Pujol JF. Influența stării hormonilor tiroidieni asupra tirozinhidroxilazei în structurile catecolaminergice centrale și periferice. Neurochem Int. 1996;28:277-281.

Mano T, Sakamoto H, Fujita K, et al. Efectele hormonului tiroidian asupra catecolaminei și concentrațiilor metaboliților săi în mușchiul cardiac și cortexul cerebral de șobolan. tiroida. 1998;8:353-358.

Nbrregaard J, Lykkegaard JJ, Mehlsen J, și colab. Antrenamentul fizic în tratamentul fibromialgiei. J Dureri musculare. 1996;5:71-79.

Verstappen FTJ, van Santen-Hoeufft HMS, van Sloun S, și colab. Caracteristicile de fitness ale pacientelor de sex feminin cu fibromialgie. J Dureri musculare. 1995;3:45-58.

Clark WC, Yang JC, Janal MN. Alterarea durerii și a sensibilității vizuale la oameni: efectele stresului acut și cronic. Ann NY Acad Sci. 1986;467:116-129.

Guieu R, Blin O, Pouget J, et al. Pragul nociceptiv și activitatea fizică. Can J Neurol Sci. 1992;19: 69-71.

Suaudeau C, Costentin J. Creșterea de lungă durată a pragului nociceptiv indus la șoareci prin înotul forțat: implicarea unui mecanism endorfinergic. Stres. 2000;3:221-227.

DeGroot LJ, Larsen PR, Refetoff S, et al. Tiroida și bolile ei. a 5-a ed. New York: Wiley; 1984.

DeGowin EL, DeGowin RL. Examinare diagnostică la pat. a 3-a ed. New York: Macmillan; 1976.

Kunos G, Ishac EJN. Mecanismul de reglare inversă a receptorilor alfa 1- și beta-adrenergici. Biochem Pharmacol. 1987;36:1185-1191.

Kunos G, Vermes-Kunos I, Nickerson M. Efectele stării tiroidei asupra proprietăților adrenoceptorilor. Natură. 1974;250: 779-781.

Constant EL, de Voider AG, Ivanoiu A, et al. Fluxul sanguin cerebral și metabolismul glucozei în hipotiroidism: un studiu de tomografie cu emisie de pozitroni. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3864-3870.

Stewart JH, Evans WF. Fluxul sanguin periferic în mixedem. Arch Intern Med. 1942;69:808.

Watanakunakorn C, Hodges RE, Evans TC. Mixedema: un studiu de 400 de cazuri. Arch Intern Med. 1965;116:183-190.

Kales A, Heuser G, Jacobson A, et al. Studii de somn toată noaptea la pacienții cu hipotiroidie, înainte și după tratament.

J Clin Endocrinol Metab. 1967;27: 1593-1599.

Gay RG, Raya TE, Lancaster LD și colab. Efectele stării tiroidei asupra complianței venoase și a performanței ventriculului stâng la șobolani. Amer J Physiol. 1988;254:H81-H88.

Guttler RB, Shaw JW, Otis CL, et al. Modificări induse de epinefrină ale AMP ciclic urinar în hiper și hipotiroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1975;41:707-711.

Kohn LD. Țesut conjunctiv. În: Werner SC, Ingbar SH, eds. Tiroida. a 4-a ed. New York: Harper & Row Publishers; 1978.

Thompson WG, Heaton KW. Tulburări funcționale ale intestinului la oameni aparent sănătoși. Gastroenterologie. 1980;79:283-288.

Asboe-Hansen G. Variabilitatea conținutului de acid hialuronic al țesutului conjunctiv dermal sub influența hormonului tiroidian. Acta Dermato- Venereologica. 1950;30:221-229.

Faber J, Horslev-Petersen K, Perrild H, et al. Efecte diferite ale bolii tiroidiene asupra nivelurilor serice de procolagen III N-peptidă și acid hialuronic. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71:1016-1021.

Smith TJ, Murata Y, Horwitz AL, et al. Reglarea acumulării de glicozaminoglicani de către hormonul tiroidian

in vitro. J Clin Invest. 1982;70:1066-1073.

Nakamura H, Mori T, Genma R, et al. Excreția urinară de piridinolină și deoxipiridinolină măsurată prin imunotest în hipotiroidism. Clin Endocrinol. 1996;44:447-451.

Foscolo G, Roiter I, De Menis E, et al. Metabolismul osos în hipotiroidismul primar la adult. Minerva Endocrinol. 1991; 7-10, 16.

Eisinger J, Dupond JL, Cozzone PJ. Anomalii ale glicolyzei în cursul fibromialgiei: etude biologique et therapeutique. Lyon Med. 1996;27: 2180-2181.

Taylor DJ, Rajagopalan B, Radda GK. Energetica celulară în mușchiul hipotiroidian. Eur J Clin Invest. 1992;22: 358-365.

Sharma VK, Banerjee SP. Receptorii beta-adrenergici în mușchiul scheletic de șobolan: efectele tiroidectomiei. Biochim Biophys Acta. 1978;539:538-542.

Chernausek SD, Underwood LE, Utiger RD, et al. Secreția de hormon de creștere și somatomedin-C plasmatic în hipotiroidismul primar. Clin Endocrinol (Oxf). 1983;19:337-344.

Lowe JC, Yellin J. Reglarea inadecvată a hormonilor tiroidieni ca principal mecanism al fibromialgiei: o revizuire a dovezilor. Știința tiroidei. 2008;3(6):R1-R14.

Wilson J, Walton JN. Unele manifestări musculare ale hipotiroidismului.

J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 1959; 22:320-324.

Fessel WJ. Miopatia hipotiroidismului. Ann Rheum Dis. 1968;27:590-596.

Bland JH, Frymoyer JW. Sindroame reumatice de mixedem. N Engl J Med. 1970;282:1171-1174.

Golding DN. Hipotiroidismul care se prezintă cu simptome musculo-scheletice. Ann Rheum Dis. 1970;29:10-14.

Hochberg MC, Koppes GM, Edwards CQ, et al. Hipotiroidismul care se prezintă ca un sindrom asemănător polimiozitei: raportarea a două cazuri. Artrita Rheum. 1976;19:1363-1366.

Beetham Jr WP. Diagnosticul și managementul sindromului de fibrozită și reumatismului psihogen. Med Clin North Am. 1979;63:433-439.

Wilke SW, Sheeler LR, Makarowski WS. Hipotiroidism cu simptome prezente de fibrozită. J Reumatol. 1981;8:626-631.

Delamere JP, Scott DL, Felix-Davies DD. Disfuncții tiroidiene și boli reumatice. JR Soc Med. 1982;75: 102-106.

Sonkin LS. Tulburări endocrine și disfuncție musculară. În: Gelb H, ed. Managementul clinic al durerii și disfuncției de cap, gât și TMJ: o abordare multidisciplinară a diagnosticului și tratamentului. Philadelphia: Saunders; 1985:137-170.

Awad EA. Modificări histopatologice în fibrozită. În: Fricton JR, Awad E, eds. Progrese în cercetarea și terapia durerii: durere miofascială și fibromialgie.

vol 17. New York: Raven Press; 1990: 249-258.

Awad EA. Modificări patologice în fibromialgie. Primul simpozion internațional privind durerea miofascială și fibromialgie: Minneapolis; 9 mai 1989.

Lowe JC, Cullum M, Graf Jr L, și colab. Mutații în gena c-erbA beta 1: stau la baza fibromialgiei eutiroidiene? Ipoteze Med. 1997;48:125-135.

Alajouanine T, Nick J. De l'existence d'une myopathie d'origine hypothyroidi- enne. Paris Med. 1945;35:346.

Hanninen O, Kaartinen K, Rauma A, et al. Antioxidanti in dieta vegana si afectiuni reumatismale. Toxicologie. 2000;155:45-53.

Kaartinen K, Lammi K, Hypen M şi colab. Dieta vegană ameliorează simptomele fibromialgiei. Scand J Rheumatol. 2000;29:308-313.

Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, et al. Vitamina B12 în durerile de spate: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2000;4:53-58.

Franca DS, Souza AL, Almeida KR, et al. Vitaminele B induc un efect antinociceptiv în modelele de nocicepție cu acid acetic și formaldehidă la șoareci. Eur J Pharmacol. 2001;421:157-164.

Waikakul W, Waikakul S. Methylcobalamin ca un medicament adjuvant în tratamentul conservator al stenozei spinale lombare. J Med Asoc Thai. 2000;83:825-831.

Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, et al. Tratamentul intravenos cu metilcobalamină pentru neuropatia uremică și diabetică la pacienții cu hemodializă cronică. Intern Med. 1999;38:472-475.

Flynn MA, Irvin W, Krause G. Efectul folatului și cobalaminei asupra mâinilor osteoartritice. J Am Coll Nutr. 1994;13: 351-356.

Eckert M, Schejbal P. Terapia neuropatiilor cu o combinație de vitamina B: tratamentul simptomatic al bolilor dureroase ale sistemului nervos periferic cu un preparat combinat de tiamină, piridoxină și cianocobalamină. Fortschr Med. 1992;20, 110: 544-548.

Leuschner J. Proprietăți antinociceptive ale tiaminei, piridoxinei și cianocobalaminei după administrarea orală repetată la șoareci. Arzneimittelforschung. 1992;42:114-115.

Seror P. Sciatică vindecată cu vitamina B12. Rev Rhum Mal Osteoartic.

1989;56:344.

Dordain G, Aumaitre O, Eschalier A,

et al. Vitamina B12, o vitamina analgezica? Examinarea critică a literaturii. Acta Neurol Belg. 1984;84:5-11.

Goldfarb AH. Antioxidanții nutriționali ca modalități terapeutice și preventive în deteriorarea musculară indusă de efort. Can

J Appl Physiol. 1999;24:249-266.

Narchi H, Thomas M. O șchiopătare dureroasă. J Pediatr Sănătatea Copilului. 2000;36: 277-278.

Lytle RL. Dureri dentare cronice: posibile beneficii ale restricției alimentare și ascorbatului de sodiu. J Appl Nutr. 1988;40: 95-98.

Hodges RE, Hood J, Canham JE, et al. Manifestări clinice ale deficitului de acid ascorbic la om. Am J Clin Nutr. 1971;24:432-443.

Kinsman RA, Hood J. Unele efecte comportamentale ale deficienței de acid ascorbic. Am J Clin Nutr. 1971;24:455-464.

Hirschmann JV, Raugi GJ. Scorbut adult.

J Am Acad Dermatol. 1999;41:895-906.

Gaby AR. Terapia cu nutrienți intravenos: „Cocktailul Myers". Altern Med Rev. 2002;7:389-403.

Caruso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M, et al. Studiu dublu-orb al 5-hidroxitriptofanului versus placebo în tratamentul sindromului de fibromialgie primară. J Intern Med Res. 1990;18: 201-209.

Puttini PS, Caruso I. Sindromul fibromialgiei primare și 5-hidroxi-triptofanul: un studiu deschis de 90 de zile. J Intern Med Res. 1992;20:182-189.

Jacobsen S, Danneskiold-Samsoe B, Andersen RB. S-adenosilmetionina orală în fibromialgia primară: o evaluare clinică dublu-orb. Scand J Rheumatol. 1991;20:294-302.

Tavoni A, Vitali C, Bombardieri S, et al. Evaluarea S-adenosilmetioninei în fibromialgia primară: un studiu încrucișat dublu-orb. Am J Med. 1987;83(5A):107-110.

Volkmann H, Norregaard J, Jacobsen S, și colab. Studiu încrucișat, dublu-orb, controlat cu placebo, al S-adenosil-L-metioninei intravenos la pacienții cu fibromialgie. Scand J Rheumatol. 1997;26:206-211.

Lieber CS, Packer L. S-Adenosylmethionine: aspecte moleculare, biologice și clinice: o introducere. Am J Clin Nutr. 2002;76:S1148-S1150.

Abraham GE, Flechas JD. Managementul fibromialgiei: justificarea utilizării magneziului și acidului malic. J Nutr Med. 1992;3:49-59.

Russell IJ, Michalek JE, Flechas JD,

et al. Tratamentul sindromului de fibromialgie cu Super Malic: un studiu pilot încrucișat, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Reumatol. 1995;22:953-958.

Dykman KD, Tone C, Ford C și colab. Efectele suplimentelor nutritive asupra simptomelor fibromialgiei și sindromului de oboseală cronică. Integr Physiol Behav Sci. 1998;33:61-71.

Olson GB, Savage S, Olson J. Efectele hidrolizatului de colagen asupra simptomelor fibromialgiei cronice și durerii articulațiilor temporomandibulare. Cranio. 2000;18:135-141.

Bramwell B, Ferguson S, Scarlett N, et al. Utilizarea ascorbigenului în tratamentul pacienților cu fibromialgie: un studiu preliminar. Altern Med Rev. 2000;5:455-462.

Mengshoel AM. Efectul exercițiului fizic în fibromialgie. Tidsskr Nor Laegeforen. 1996;116:746-748.

McCain GA. Rolul antrenamentului de fitness în sindromul de fibrozită/fibromialgie. Am J Med. 1986;81(3A): 73-77.

Mengshoel AM, Komnffi HB, Forre O. Efectele a 20 de săptămâni de antrenament de fitness la pacientele de sex feminin cu fibromialgie. Clin Exp Rheumatol. 1992;10:345-349.

Nichols DS, Glen TM. Efectele exercițiilor aerobice asupra percepției durerii, afectării și nivelului de dizabilitate la persoanele cu fibromialgie. Phys Ther. 1994;74: 327-332.

Bailey A, Starr L, Alderson M, et al. O evaluare comparativă a unui program de reabilitare a fibromialgiei. Îngrijirea artritei Res. 1999;12:336-340.

Wolfe F. Sindromul clinic al fibrozitei. Am J Med. 1986;81:7-14.

McCain GA. Tratamente nemedicinale în fibromialgia primară. Rheumat Dis Clin North Am. 1989;15:73-90.

McCain GA, Bell DA, Mai FM, et al. Un studiu controlat al efectelor unui program de antrenament cardiovascular supravegheat asupra manifestărilor fibromialgiei primare. Artrita Rheum. 1988;31:1135-1141.

Wigers SH, Stiles TC, Vogel PA. Efectele exercițiilor aerobe versus tratamentul de management al stresului în fibromialgie. Scand J Rheumatol. 1996;25: 77-86.

Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, et al. Un studiu clinic randomizat, de control de educație și pregătire fizică pentru femeile cu fibromialgie. J Reumatol. 1994;21:714-720.

Mengshoel AM, F0rre O. Antrenamentul de fitness la pacientii cu fibromialgie.

J Dureri musculare. 1993;1:267-272.

Clark SR, Burckhardt C, Campbell S, et al. Caracteristicile de fitness și efortul perceput la femeile cu fibromialgie. J Dureri musculare. 1993;1:191-197.

Poelhman ET, Berke EM, Joseph JR,

et al. Influența capacității aerobe, a compoziției corporale și a hormonilor tiroidieni asupra scăderii ritmului metabolic de repaus legat de vârstă. Metabolism. 1992;41:915-921.

Broeder CE, Burrhus KA, Svanevik LS, et al. Efectele antrenamentului de rezistență de mare intensitate sau de anduranță asupra ratei metabolice de repaus. Am J Clin Nutri. 1992;55:802-810.

Mengshoel AM, Haugen M. Starea de sănătate în fibromialgie: un studiu de urmărire.

J Reumatol. 2001;28:2085-2089.

Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, et al. Fitness aerobică la pacienții cu fibrozită: un studiu controlat al schimbului de gaze respirator și clearance-ul 133 de xenon de la exercițiul muscular. Artrita Rheum. 1989;32:454-460.

Klug GA, McAuley E, Clark S. Factori care influențează dezvoltarea și menținerea fitness-ului aerobic: lecții aplicabile sindromului de fibrozită.

J Rheumatol Suppl. 1989;19:30-39.

Bennett RM, Clark SR, Campbell SM,

et al. Simptomele sindromului Raynaud la pacienții cu fibromialgie: un studiu care utilizează testul Nielsen, fotopletismografie digitală și măsurători ale receptorilor alfa 2-adrenergici trombocitar. Artrita Rheum. 1991;34:264-269.

Wirz-Justice A. Cercetarea trombocitelor în psihiatrie. Experienta. 1988;44: 145-152.

Lowe JC, Honeyman-Lowe G. Reabilitarea metabolică a pacienților cu fibromialgie. În: Chaitow L, ed. Sindromul fibromialgiei: ghidul unui medic pentru tratament. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000:131-143.

Lowe JC, Honeyman-Lowe G. Facilitarea scăderii durerii fibromialgice în timpul reabilitării metabolice: un rol esențial pentru terapiile țesuturilor moi. J Caroserie Mov Ther. 1998;2:208-217.

Honeyman-Lowe G. Tratamentul cu ultrasunete al pacientului cu fibromialgie. Grenoble, Franța: Lucrare prezentată la Asociația Franceză de Fibromialgie a Regiunii Rhône-Alpes; 6 mai 2000.

Honeyman-Lowe G. Tratamentul cu ultrasunete al pacientului cu fibromialgie. Lyon Mediterranee Medical: Medecine du Sud-Est. 2000;36:30-31.

Pioro-Boisset M, Esdaile JM, Fitzcharles MA. Utilizarea medicinei alternative în sindromul fibromialgie. Îngrijirea artritei Res. 1996;9:13-17.

Gamber RG, Shores JH, Russo DP, et al. Tratamentul manipulativ osteopatic în combinație cu medicamente ameliorează durerea asociată cu sindromul fibromialgiei: rezultatele unui proiect pilot clinic randomizat. J Am Osteopat Asoc. 2002;102:321-325.

Hains G, Hains F. O compresie ischemică combinată și manipularea coloanei vertebrale în tratamentul fibromialgiei: o estimare preliminară a dozei și eficacității. J Manipulative Physiol Ther. 2000;23:225-230.

Blunt KL, Rajwani MH, Guerriero RC. Eficacitatea managementului chiropractic al pacienților cu fibromialgie: un studiu pilot. J Manipulative Physiol Ther. 1997;20:389-399.

Offenbacher M, Stucki G. Terapie fizică în tratamentul fibromialgiei. Scand J Rheumatol Suppl. 2000;113: 78-85.

Lowe JC. Geneza miofascială a gândurilor și emoțiilor neplăcute: baza sa neuronală. Dig Chiro Eco. 1989;32(78):80-81.

Harding SM. Somnul la pacienții cu fibromialgie: constatări subiective și obiective. Am J Med Sci. 1998; 315: 367-376.

Moldofsky H. Sindromul de somn și fibrozită. Rheum Dis Clin North Am. 1989;15:91-103.

Academia Națională de Chimiști Clinici. Disponibil online la http://www.nacb.org/lmpg/thyroid_LMPG_PDF.stm. Accesat la 5 iulie 2004.

Lowe JC. Starea tiroidiană a 38 de pacienți cu fibromialgie: implicații pentru etiologia fibromialgiei. Clin Bull Myofascial Ther. 1997;2:47-64.

Volpe R. Tiroidita autoimună. În: Braverman LE, Utiger RD, eds. Tiroida lui Werner și Ingbar: un text fundamental și clinic. a 6-a ed. Philadelphia: Lippincott; 1991:921-933.

Wikland B. Redefinirea hipotiroidismului: o schimbare de paradigmă. Știința tiroidei. 2008;3(1):1.

Lowe JC. Terapii de substituție cu hormoni tiroidieni: ineficiente și dăunătoare pentru mulți pacienți hipotiroidieni. Știința tiroidei. 2006;1(1):C1-C21.

Pearce CJ, Himsworth RL. Concentrațiile totale și libere de hormoni tiroidieni la pacienții care primesc tratament de substituție de întreținere cu tiroxină. Br Med J. 1984;288:693.

Hamburger JI. Strategii pentru testarea eficientă a funcției tiroidiene cu metode moderne. În: Hamburger JI, ed. Metode de diagnostic în tiroidologie clinică. New York: Springer-Verlag; 1989:63-109.

Lowe JC, Reichman A, Honeyman GS și colab. Starea tiroidiană a pacienților cu fibromialgie (rezumat). Clin Bull Myofascial Ther. 1998;3:69-70.

Fraser WD, Biggart EM, O'Reilly DS și colab. Au vreo valoare testele biochimice ale funcției tiroidiene în monitorizarea pacienților cărora li se administrează substituție cu tiroxină? Br Med J (Clin Res Ed). 1986;293: 808-810.

Escobar-Morreale HF, del Rey FE, Obregon MJ, et al. Doar tratamentul combinat cu tiroxina si triiodotironina asigura eutiroidismul in toate tesuturile sobolanului tiroidectomizat. Endocrinologie. 1996;137:2490-2502.

Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Escobar del Rey F, et al. Terapia de substituție pentru hipotiroidism cu tiroxină singură nu asigură eutiroidismul în toate țesuturile, așa cum sa studiat la șobolanii tiroidectomizați. J Clin Invest. 1995;96:2828-2838.

Costin G, Kaplan SA, Ling SM. Timpul reflex al lui Ahile în tulburările tiroidiene. J Pediatr. 1970;76:277-282.

Johansen K, Hansen JM, Skovsted L. Myxedema și tireotoxicoza: relații între starea clinică și concentrațiile de tiroxină și triiodotironina în sânge. Acta Med Scand. 1978;204: 361-364.

Al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Cheltuielile de energie în repaus este sensibilă la modificările mici ale dozei la pacienții cu substituție cronică a hormonilor tiroidieni. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:1118-1125.

Wigers SH, Skrondal A, Finset A, et al. Măsurarea modificării durerii fibromialgice: relevanța distribuției durerii.

J Dureri musculare. 1997;5:29-41.

Chaves TC, Nagamine HM, de Sousa LM, D și colab. Comparație între fiabilitatea _ nivelurile de palpare manuală și presiune

pragul durerii la copiii care au raportat dureri F orofaciale. Man Ther. 2010;15(5): 508-512.

Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. Chestionarul de impact asupra fibromialgiei: dezvoltare și validare. J Reumatol. 1991;18:728-733.

Jones J, Rutledge DN, Jones KD și colab. Nivelurile auto-evaluate ale funcției fizice ale femeilor cu fibromialgie: un sondaj național. Probleme de sănătate a femeilor. 2008;18(5):406-412.

Zung WW. O scară de autoevaluare a depresiei. Arch Gen Psihiatrie. 1965;12:63-70.

Harris J, Benedict F. Un studiu biometric al metabolismului bazal uman. Proc Sci SUA. 1918;4(12):370-373.

James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Producția de acizi grași polinesaturați și mediatori inflamatori. Am J Clin Nutr. 2000;71(supliment 1):S343-S348.

Marinarul DR. Starea proinflamatoare indusă de dietă: o cauză a durerii cronice și a altor boli degenerative? J Manipulative Physiol Ther. 2002;25:168-179.

Travell JG, Simons DG. Durere și disfuncție miofascială: manualul punctului de declanșare. vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.

Christy NP. Cortexul suprarenal în hipotiroidism. În: Braverman LE, Utiger. RD, eds. Tiroida lui Werner: un text fundamental și clinic. a 6-a ed. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1991:1045-1049.

Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Antagoniști ai receptorilor adrenergici. În: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Tayleor P, eds. Goodman și Gilman sunt baza farmacologică a terapiei. a 8-a ed. New York: Pergamon Press; 1990:221-243.

CAPITOLUL 167

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Poate fi asimptomatică sau poate provoca colici biliare cu intervale neregulate fără durere de zile sau luni

Ecografia în timp real oferă un diagnostic definitiv

P CONSIDERAȚII GENERALE

Calculii biliari sunt un alt exemplu de boală indusă de „dietă occidentală”. În Statele Unite, studiile de autopsie au arătat că litiaza biliară există la aproximativ 20% dintre femei și 8% dintre bărbați cu vârsta peste 40 de ani. Estimările conservatoare sugerează că aproximativ 20 de milioane de americani (10% din populația SUA) și 5% până la 22% din populația lumii occidentale au calculi biliari.1 În fiecare an, cu 1 milion mai mult dezvoltă litiază biliară. Mai mult de 300.000 de vezici biliare sunt îndepărtate în fiecare an în Statele Unite din cauza prezenței calculilor biliari.2-5 Calculii biliari sunt, de asemenea, considerați un factor de risc semnificativ pentru cancerul vezicii biliare.6,7

Componentele biliare includ sărurile biliare, bilirubina, colesterolul, fosfolipidele, acizii grași, apa, electroliții și alte substanțe organice și anorganice.8 Tabelul 167-1 prezintă caracteristicile principalelor componente biliare. Calculii biliari apar atunci când o componentă normal solubilizată a bilei devine suprasaturată și precipită. Calculii biliari pot fi împărțiți în patru mari categorii:

Colesterol pur

Pigment pur (bilirubinat de calciu)

Mixt – care conține colesterol și derivații săi împreună cu cantități variate de săruri biliare, pigmenți biliari și săruri anorganice de calciu

Pietre compuse în întregime din minerale

Pietrele pure, fie de colesterol, fie de bilirubinat de calciu, sunt extrem de rare în Statele Unite, unde studii recente indică faptul că aproximativ 80% dintre calculi sunt de tip mixt. Restul de 20% din pietre sunt compuse în întregime din minerale, în principal săruri de calciu, deși unele pietre conțin oxizi de siliciu și aluminiu.2'4

p PATOGENEZĂ

Formarea calculilor biliari a fost împărțită în trei etape:

Suprasaturarea bilei

Nuclearea și inițierea formării pietrei

Mărirea calculului biliar prin acreție

Colesterol și pietre amestecate

Etapa necesară în formarea colesterolului și a pietrelor mixte este suprasaturarea colesterolului a bilei în vezica biliară. Solubilitatea biliei, precum și suprasaturarea bilei, se bazează pe concentrațiile molare relative de colesterol, acizi biliari, fosfatidilcolină (lecitină) și apă. Deoarece colesterolul liber este insolubil în apă, acesta trebuie încorporat într-o micelă de sare biliară de lecitină (Figura 167-1). Folosind coordonatele triunghiulare, este posibil să se demonstreze solubilitatea colesterolului în bilă (Figura 167-2).

După cum este ilustrat în figuri, fie o creștere a secreției de colesterol, fie o scădere a secreției de acid biliar sau lecitină va duce la suprasaturarea bilei. Odată ce bila este suprasaturată, formarea pietrelor este inițiată de factori precum biliara

TABELUL 167-1 Caracteristicile componentelor majore ale bilei

Modificat din Rubenstein E, Federman DD. Medicina științifică americană. New York: Scientific American, 1986;4:VI-1-VI-10.

stază, infecție și secreție crescută de mucină de către epiteliul vezicii biliare. Odată ce piatra începe să se formeze, raza ei crește cu o rată medie de 2,6 mm/an, ajungând în cele din urmă la o dimensiune de câțiva milimetri până la mai mult de un centimetru. Simptomele apar de obicei în medie la 8 ani după începerea formării. Colelitiaza este prezenta la 95% dintre pacientii cu colecistita.8

Factori de risc pentru colesterol și pietre amestecate

Factorii de risc majori pentru dezvoltarea colesterolului și a calculilor biliari amestecați includ următorii 2-4:

Dieta

Gen

Rasă

Obezitatea

Aport caloric ridicat

Estrogenii G

Boli gastro-intestinale (în special boala Crohn și boala chistică u

ij j h

fibroză)

Droguri I

Vârstă

Rolul unei diete sărace în fibre și bogate în grăsimi în dezvoltarea calculilor biliari, precum și al altor factori dietetici, este discutat mai târziu. Ceilalți factori sunt discutați pe scurt aici.

Gen

Frecvența calculilor biliari este de două până la patru ori mai mare la femei decât la bărbați. Se crede că femeile sunt predispuse la calculi biliari din cauza sintezei crescute a colesterolului sau a suprimării acizilor biliari de către estrogeni. Sarcina, utilizarea contraceptivelor orale sau alte cauze ale nivelului crescut de estrogen și utilizarea tamoxifenului cresc foarte mult incidența calculilor biliari.

Genetică și etnică

Prevalența calculilor biliari pare să aibă unele aspecte genetice. Calculii biliari sunt cel mai frecvent la femeile native americane de peste 30 de ani. Aproape 70% din acest grup au calculi biliari. În schimb, doar 10% dintre femeile de culoare peste 30 de ani au calculi biliari. Diferența în rata de prevalență între grupurile etnice și genetice reflectă gradul de saturație a bilei cu colesterol. Măsura în care factorii dietetici afectează această valoare probabil depășește factorii genetici.9

Obezitatea

Subiecții obezi sunt expuși riscului de a dezvolta litiază biliară atât prin supraponderalitate cât și atunci când slăbesc inițial.10 Obezitatea determină o activitate crescută a HMG-CoA reductazei cu secreție crescută de colesterol în bilă ca urmare a creșterii sintezei colesterolului. Prin urmare, obezitatea este asociată cu o incidență semnificativ crescută a calculilor biliari din cauza saturației de colesterol biliar.

Important de remarcat este faptul că în timpul scăderii active în greutate, modificările în grăsimea corporală și dieta pot promova de fapt problemele de calcul biliar. În primele etape de scădere în greutate, saturația de colesterol biliar crește inițial.4 Secreția tuturor lipidelor biliare este redusă în timpul slăbirii, dar secreția de acizi biliari scade mai mult decât cea a colesterolului. Odată ce greutatea este stabilizată, producția de acid biliar revine la niveluri normale, în timp ce producția de colesterol rămâne scăzută. Efectul net este o reducere semnificativă a saturației de colesterol. În prescrierea de terapii dietetice pentru pacienții obezi cu risc crescut de litiază biliară, trebuie recunoscut faptul că reducerea prelungită a grăsimilor alimentare poate promova și staza biliară,1 contribuind astfel la saturația colesterolului. Studiile arată că cel puțin 10 g de grăsime pe zi sunt necesare pentru a asigura o golire adecvată a vezicii biliare.11

Boli ale tractului gastrointestinal

Malabsorbția acizilor biliari din ileonul terminal perturbă circulația enterohepatică, reducând astfel rezervorul de acizi biliari și rata de secreție a bilei. Bolile asociate cu acest fenomen includ boala Crohn și fibroza chistică.

Droguri

Tratamentul cu tamoxifen la pacienții cu cancer de sân în postmenopauză crește considerabil calculii biliari. Un studiu de cohortă retrospectiv pe 703 femei a demonstrat că după 5 ani, incidența formării calculilor la pacienții tratați cu tamoxifen a fost de 37,4%, în timp ce a fost de 2% la pacienții care nu au primit tamoxifen.12 Majoritatea calculilor biliari au devenit vizibili după 3 ani.

În plus față de contraceptivele orale și alți estrogeni, așa cum sa discutat mai devreme, medicamentele care cresc riscul de calculi biliari includ cefalosporină ceftriaxonă, octreotida, inhibitori ai HMG-CoA reductază1 și, posibil, alte medicamente hipolipemiante.

Vârstă

Litiaza biliară au fost raportate de la vârsta fetală până la bătrânețe extremă, dar pacientul mediu are între 40 și 50 de ani. Scăderea activității colesterolului 7-a-hidroxilazei odată cu vârsta1 duce la o creștere a hipersecreției biliare a colesterolului13 și, astfel, la saturația colesterolului, cu formarea accelerată a calculilor biliari.

Factori de risc pentru calculii biliari pigmentați

Factorii de risc pentru calculii biliari pigmentați nu sunt legați atât de dietă cât de geografie, de expunerea la soare și de boli severe. Litiaza biliară pigmentată este mai frecventă în Asia din cauza incidenței mai mari a infecțiilor parazitare ale ficatului și vezicii biliare de către diferite organisme, inclusiv dorlotul hepatic Clonorchis sinensis. Bacteriile și protozoarele pot provoca stază sau pot acționa ca agenți de nucleare. În Statele Unite, pietrele pigmentate sunt de obicei cauzate de hemoliză cronică sau ciroza alcoolică a ficatului.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Calculii biliari sunt mai ușor de prevenit decât de inversat. Tratamentul primar, prin urmare, presupune reducerea factorilor de risc controlabili discutați mai devreme. Odată ce s-au format calculii biliari, intervenția terapeutică presupune evitarea alimentelor agravante și utilizarea măsurilor care cresc solubilitatea colesterolului în bilă. Dacă simptomele persistă sau se agravează, trebuie luată în considerare colecistectomia.

O serie de factori dietetici sunt importanți în prevenirea și tratamentul calculilor biliari. În primul rând este eliminarea alimentelor care pot produce simptome. De asemenea, importantă este creșterea fibrelor alimentare, eliminarea alergiilor alimentare și reducerea aportului de carbohidrați rafinați și proteine animale. Există un efect protector al legumelor și fructelor împotriva cancerului vezicii biliare, iar carnea roșie (vită și oaie) s-a dovedit a fi asociată cu un risc crescut de carcinogeneză a vezicii biliare.14 Deoarece calculii biliari sunt

un factor de risc pentru cancerul vezicii biliare6,7,14, practicile alimentare nelitogene adecvate vor proteja atât împotriva cancerului, cât și a dezvoltării pietrelor biliare.

Alte măsuri de tratament implică utilizarea de compuși nutriționali lipotropi, coleretice din plante și alți compuși naturali în încercarea de a crește solubilitatea bilei.

Concentrația de colesterol biliar și nivelurile de colesterol seric nu par să se coreleze.15 Deși unii autori au raportat o corelație inversă între colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate și saturația biliară și o corelație directă între colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută și saturația biliară16,17, cercetări mai detaliate nu par să susțină aceste corelații.15

Litiază biliară asimptomatică

Istoria naturală a calculilor biliari silenți sau asimptomatici susține afirmația că colecistectomia electivă nu este justificată. Deși există o șansă cumulată de a dezvolta simptome – 10% la 5 ani, 15% la 10 ani și 18% la 15 ani – un pacient nu ar trebui să experimenteze niciodată disconfort dacă factorii de risc controlabili sunt eliminați sau redusi.3

Dieta

Fibre alimentare

Ipoteza că principala cauză a calculilor biliari este consumul de alimente rafinate sărace în fibre are un sprijin considerabil în cercetare.4,5 După cum sa menționat mai devreme, în studiile populaționale, litiaza biliară este asociată cu dieta occidentală. O astfel de dietă, bogată în carbohidrați rafinați și grăsimi și săracă în fibre, duce la o reducere a sintezei acizilor biliari de către ficat și la o concentrație mai mică de acizi biliari în vezica biliară.

Un alt mod prin care fibrele pot preveni formarea calculilor biliari este prin reducerea absorbției acidului deoxicolic.4,5 Acest compus este produs din acizii biliari de către bacteriile din intestin. Acidul deoxicolic scade foarte mult solubilitatea colesterolului în bilă.

S-a demonstrat că fibrele alimentare scad atât formarea acidului deoxicolic, cât și leagă acidul deoxicolic și promovează excreția acestuia în fecale. Acest lucru crește foarte mult solubilitatea colesterolului în bilă. O dietă bogată în fibre, în special acele fibre capabile să se lege de acidul deoxicolic (adică, predominant fibrele solubile în apă care se găsesc în legume și fructe, pectină, tărâțe de ovăz și gumă de guar), este extrem de importantă atât în prevenirea, cât și pentru inversarea majorității calculilor biliari.5

Interesant este că dietele bogate în leguminoase cu concentrații mari de fibre solubile în apă sunt asociate cu un risc crescut de calculi biliari. Evident, aportul de leguminoase crește saturația biliară a colesterolului ca urmare a conținutului de saponină al leguminoaselor.9 Un studiu realizat în Țările de Jos a arătat exact contrariul, deoarece sa demonstrat că aportul de leguminoase oferă o protecție semnificativă împotriva calculilor biliari.

Dieta vegetariană

S-a demonstrat că o dietă vegetariană protejează împotriva formării calculilor biliari.5,19 Un studiu recent în Anglia a comparat un grup mare de femei sănătoase non-vegetare cu un grup de femei vegetariene. Diagnosticul cu ultrasunete a arătat că calculii biliari au apărut semnificativ mai rar la grupul vegetarian.

Deși acest lucru poate fi pur și simplu rezultatul conținutului crescut de fibre din dieta vegetariană, alți factori pot fi la fel de importanți. S-a demonstrat că proteinele animale, cum ar fi cazeina din produsele lactate, cresc formarea de calculi biliari la animale, în timp ce proteinele vegetale, cum ar fi soia, s-au dovedit a fi preventive împotriva formării de calculi biliari.4,5,20.

Alergii alimentare

Din 1948, JC Breneman, autorul cărții Basics of Food Allergy, a folosit un regim terapeutic de succes pentru a preveni atacurile vezicii biliare: dietele de eliminare a alergiilor. Ideea că alergiile alimentare provoacă dureri ale vezicii biliare are un oarecare sprijin în literatura științifică.21-24 Un studiu din 1968 a arătat că 100% dintr-un grup de pacienți nu prezentau simptome în timp ce țineau o dietă de eliminare de bază (carne de vită, secară, soia, orez, cireș, piersici, caise, sfeclă și sfeclă și spanac, care le induce simptomele21). au fost după cum urmează:

Ou

Porc

Ceapă

Păsări

Lapte

Cafea

Citrice

Porumb

Fasole

Nuci

Adăugarea de ouă în dietă a provocat atacuri de vezică biliară la 93% dintre pacienți.

Au fost propuse mai multe mecanisme pentru a explica asocierea alergiei alimentare și atacurile de vezică biliară. Breneman consideră că ingestia de substanțe care cauzează alergii provoacă umflarea căilor biliare, ducând la afectarea fluxului biliar din vezica biliară.

Hrişcă

Hrișca este o alternativă binecunoscută pentru cei care evită grâul în scopuri hipoalergenice. Când au dat trei grupuri de opt hamsteri o dietă pe bază de hrișcă, soia sau cazeină, un grup de cercetare japonez a demonstrat că hrișca poate reduce semnificativ formarea de calculi biliari și poate reduce concentrația de colesterol în vezica biliară, plasmă și ficatul hamsterilor în comparație cu dieta cazeină. hrișca erau mult mai puternice decât cele de soia. Calculii biliari au fost clar vizibili la toți cei opt hamsteri hrăniți cu dieta cazeină, în timp ce doi din șapte hamsteri hrăniți cu dieta cu soia (29%) și niciunul dintre animalele hrănite cu hrișcă nu a avut calculi biliari. Studiile la șobolani au coroborat, de asemenea, aceste constatări.27 Autorii sugerează că hrișca poate îmbunătăți sinteza acizilor biliari și excreția fecală a compușilor steroizi. Hrișca poate fi utilă pentru a trata pacienții atât cu colesterol ridicat, cât și cu calculi biliari și poate reduce proliferarea celulelor canceroase de colon.28 Autorii au postulat, de asemenea, că nivelurile mai mari de arginină și glicină pot juca un rol în funcția de protecție a hrișcii.

Zahăr

Un studiu de 4 ani a evaluat 111 cazuri de cancer de tract biliar și le-a comparat cu 480 de martori pentru diverși parametri dietetici, inclusiv aportul de zahăr. Constatarea majoră a fost un risc crescut asociat cu aportul de zaharuri, fie monozaharide sau dizaharide, independent de alte surse de energie. Zahărul poate fi un factor de risc pentru cancerul de tract biliar pe baza relației dintre zaharuri, lipide din sânge și formarea calculilor biliari. De asemenea, autorul a remarcat o asociere între aportul de zahăr și calculii biliari. S-a descoperit că dietele bogate în carbohidrați rafinați sunt asociate cu saturația crescută a bilei în colesterol.29,30 Un studiu de urmărire pe 25 de ani, pe 860 de bărbați, dintre care 54 au dezvoltat calculi biliari simptomatici, a găsit, de asemenea, o asociere pozitivă între consumul de zahăr și calculi biliari.31

Restricție calorică

Într-un studiu cu caz controlat în care 200 de pacienți cu calculi biliari au fost comparați cu 98 de control, aportul total de calorii și carbohidrați și nivelurile serice ale trigliceridelor au fost mai mari la pacienții cu calculi biliari. Aportul alimentar de carbohidrați rafinați a fost mai mare la pacienții de sex feminin cu calculi biliari, în timp ce pacienții de sex masculin cu litiază biliară au avut un aport crescut de grăsimi.32 Într-un alt studiu, 76 de pacienți ai căror calculi biliari au fost detectați prin ultrasunete au fost comparați cu subiecții de control fără coletiază. Sa constatat că aportul caloric ridicat de peste 2500 kcal/zi și acele diete bogate în carbohidrați și grăsimi saturate au crescut semnificativ riscul de calculi biliari.33 O notă interesantă a acestui studiu a fost constatarea că consumul de alcool de 20 până la 40 g/zi a fost protector.

Cu toate acestea, restricția calorică trebuie instituită cu atenție, deoarece pierderea rapidă în greutate34 și postul35 cresc riscul de calculi biliari (vezi secțiunea anterioară despre obezitate). De exemplu, la 179 de pacienți obezi, dintre care 9% aveau calculi biliari

preexistenți, o dietă cu conținut scăzut de calorii (605 kcal) a dus la 11% dintre pacienți să dezvolte litiază biliară fie în timpul, fie în decurs de 6 luni de la finalizarea dietei. ecografia. Cei care au dezvoltat calculi biliari au avut niveluri inițiale semnificativ mai mari de trigliceride și colesterol total decât cei care nu au făcut-o. Au avut, de asemenea, o rată semnificativ mai mare de pierdere în greutate.36 G

h Cafea

Deși cafeaua poate promova simptomele calculilor biliari, poate, de asemenea, să inhibe formarea acestora. Într-un studiu, 400 ml de cafea obișnuită și 165 ml de cafea obișnuită și decofeinizată au fost evaluate pentru efectul lor asupra secreției de colecistokinină. Cafeaua obișnuită în ambele doze și cafeaua decofeinizată a provocat contracții semnificative ale vezicii biliare în comparație cu clorura de sodiu de control la șase băutori obișnuiți de cafea. Chiar și una până la trei căni păreau să aibă un anumit efect protector.38

Este posibil ca femeile care au început să bea cafea în mod regulat înainte sau în timpul formării timpurii a calculilor biliari au fost capabile fie să inhibe dezvoltarea, fie să curețe orice pietre mici din cauza contracțiilor amplificate ale vezicii biliare din mai multe doze zilnice de cafea. La femeile care au deja pietre mari prezenți, contracțiile crescute de la cafea le pot exacerba starea și pot provoca simptome nefavorabile.

Suplimente nutritive

Lecitină (fosfatidilcolină)

Fiind principalul solubilizator al colesterolului în bilă, lecitina în concentrații scăzute poate fi un factor cauzator pentru multe persoane cu calculi biliari. De exemplu, o micelă de sare biliară pură necesită 50 de molecule pentru a cuprinde o singură moleculă de colesterol, în timp ce o micelă de sare biliară mixtă/fosfolipide necesită doar șapte molecule.8 Studiile au arătat că ingestia de lecitină poate avea efectul direct de solubilizare a colesterolului. (până la 10 g) produc creșteri și mai mari.40,41 Acest lucru este semnificativ, deoarece un conținut crescut de lecitină al bilei crește de obicei solubilitatea colesterolului. Cu toate acestea, nu s-au obținut efecte semnificative asupra dizolvării calculilor biliari folosind doar suplimentarea cu lecitină.

Deficiențe de nutrienți

S-a demonstrat că deficiențele fie ale vitaminei E, fie ale vitaminei C cauzează calculi biliari în studii experimentale la animale.42,43.

Ulei de măsline

Un remediu popular pentru calculii biliari este uleiul de măsline „încălcarea ficatului". Există mai multe variante. Unul tipic implică consumul a 1 cană de ulei de măsline nerafinat cu sucul a două lămâi dimineața timp de câteva zile.

Mulți oameni spun povești despre trecerea pietrelor uriașe în timp ce se înroșează la ficat. Cu toate acestea, ceea ce ei cred că sunt calculi biliari sunt pur și simplu complexe moi, saponificate de minerale, ulei de măsline și suc de lămâie produse în tractul gastrointestinal.44

Fluxarea ficatului cu ulei de măsline este nedorită pentru pacienții cu calculi biliari din mai multe motive. În primul rând, consumul unei cantități mari de ulei are ca rezultat contracția vezicii biliare, ceea ce poate crește probabilitatea ca o piatră să blocheze canalul biliar. Acest lucru poate duce la colecistită, care necesită o intervenție chirurgicală imediată pentru a preveni moartea. În al doilea rând, sa demonstrat că acidul oleic, componenta principală a uleiului de măsline, crește dezvoltarea calculilor biliari la iepuri și șobolani prin creșterea conținutului de colesterol în vezica biliară.45,46 Deși acest efect nu a fost încă observat la oameni, cercetările pe animale sugerează că este neînțelept să se folosească uleiul de măsline ca tratament pentru boala biliară. spălarea ficatului ca metodă viabilă de detoxifiere a ficatului. Mai degrabă, este o atenție împotriva utilizării sale la pacienții cu calculi biliari.

Uleiuri de pește

Deși studiile pe oameni par să nu fie disponibile în acest moment, există unele studii provocatoare pe animale. De exemplu, un studiu a comparat o dietă bogată în untură cu o dietă bogată în uleiuri de pește la 21 de maimuțe verzi africane masculi. Un grup a fost hrănit cu 0,8 mg colesterol per kilocalorie și 42% din calorii sub formă de grăsime, cu jumătate din caloriile de grăsime derivate din untură, în timp ce celălalt grup a fost hrănit cu o dietă similară cu o substituție izocalorică de ulei de menhaden în loc de untură. După 2 până la 3 ani, s-au efectuat necropsii și s-a constatat că 67% dintre animalele hrănite cu slănină prezentau litiază biliară de colesterol, comparativ cu 22% dintre animalele hrănite cu ulei de pește. Indicele de saturație în colesterol al bilei vezicii biliare a fost, de asemenea, mai mare în grupul hrănit cu untură, deși nu a existat nicio diferență în ceea ce privește acizii biliari. A existat o rată semnificativ mai mare de secreție de fosfolipide biliare la animalele hrănite cu ulei de pește, comparativ cu animalele hrănite cu untură.48

Un studiu mai recent a constatat efecte similare la un model de câine de prerie folosind o dietă mai tipică obiceiurilor umane: 12 animale au consumat o dietă standard de control, în timp ce 16 au consumat o dietă litogenă cu 1,2% colesterol. Jumătate din animalele din fiecare grup au fost suplimentate cu 200 mg/kg/zi de acizi grași omega-3 din acizii eicosapentaenoic și docosahexaenoic. După 14 zile, cei hrăniți în dietă cu ulei de pește adăugat au prezentat o inhibare a formării calculilor biliari însoțite de o scădere semnificativă a calciului biliar și a concentrației totale de proteine. Acest efect antilitogenic se poate datora unei îmbunătățiri a stabilității veziculelor fosfolipide-colesterol biliare.49

Factori lipotropi și coleretice botanice

Abordarea naturistă a tratamentului calculilor biliari a implicat de obicei utilizarea de formule lipotrope și coleretice. Factorii lipotropi sunt prin definiție substanțe care grăbesc eliminarea sau scad depozitul de grăsime în ficat prin interacțiunea lor cu metabolismul

grăsimilor. Compușii utilizați în mod obișnuit ca agenți lipotropi includ colină, metionină, betaină, acid folic și vitamina B12.

Adesea, acești factori nutriționali sunt utilizați cu colagogi din plante și coleretice. Colagogii stimulează contracția vezicii biliare pentru a promova fluxul biliar, în timp ce colereticele cresc secreția biliară de către ficat.

Multe coleretice din plante au un efect favorabil asupra solubilității bilei. Colereticele care sunt adecvate pentru a fi utilizate în tratamentul calculilor biliari includ Taraxacum officinale, silimarina din Silybum marianum, Cynara scolymus și Curcuma longa. În plus, Peumus boldo conține alcaloizi precum boldina, care sunt utili în tratamentul calculilor biliari.

Un studiu la șobolani cărora li s-a administrat o dietă care a promovat calculii biliari a demonstrat că animalele suplimentate cu 0,5% curcumină dietetică timp de 10 săptămâni au avut doar o incidență de 26% a formării calculilor biliari, comparativ cu o incidență de 100% în grupul alimentat numai cu dieta litogenă.50 Acest efect s-a dovedit a fi dependent de doză.

Dizolvarea chimică a calculilor biliari

Există acum câteva alternative nechirurgicale de succes pentru tratamentul calculilor biliari. Acestea presupun utilizarea unui complex de terpene vegetale singure sau, de preferință, în combinație cu acizi biliari orali. Deoarece formarea pietrei depinde fie de acumularea crescută de colesterol, fie de nivelurile reduse de acizi biliari sau lecitină, scăderea nivelului de colesterol din vezica biliară sau creșterea nivelului de acid biliar sau lecitină ar trebui să ducă la dizolvarea pietrei. Dizolvarea chimica este indicata in special in tratamentul calculilor biliari la varstnici, care nu pot rezista la stresul interventiei chirurgicale, si in alte cazuri in care interventia chirurgicala este contraindicata.

Acizii biliari

Utilizarea acizilor biliari, cum ar fi acidul ursodeoxicolic și acidul tauroursodeoxicolic, sunt eficiente în dizolvarea calculilor biliari mici de colesterol necalcificat. Aproximativ 15% dintre toți pacienții cu calculi biliari de colesterol îndeplinesc aceste criterii. Tratamentul cu acizi biliari va duce la dizolvarea completă în aproximativ 90% din cazuri după 6 luni de terapie. Odată dizolvat este important să urmați recomandările pentru prevenirea calculilor biliari pentru a reduce riscul de recidivă. Preparatele cu acizi biliari sunt disponibile numai pe bază de rețetă și reprezintă o alternativă nechirurgicală sigură și eficientă pentru multe persoane cu calculi biliari.50,51 Doza tipică este de 12 mg per kg greutate corporală zilnic.

Terpenele

Dizolvarea calculilor biliari printr-o combinație naturală de terpene de mentol, mentonă, pinen, borneol, cineol și camfenă a fost demonstrată în mai multe studii.52-56 Această abordare nechirurgicală a îndepărtării calculilor biliari oferă o alternativă eficientă la

intervenție chirurgicală și s-a demonstrat că este sigură chiar și atunci când a fost implementată pentru perioade prelungite de timp (până la 44 de ani).

Terapie combinată

Deși terpenele sunt eficiente singure, cele mai bune rezultate par să fie obținute atunci când complexele de terpene vegetale sunt utilizate în combinație cu terapia cu acizi biliari. Deoarece mentolul este componenta majoră a acestei formule, uleiul de mentă, în special capsulele acoperite enteric, pot oferi rezultate similare.

Stil de viață

plajă

Deoarece aproape toți calculii biliari de colesterol conțin un nucleu pigmentat central cu benzi pigmentate radiale sau lamelare care alternează cu straturi de colesterol cristalin, un cercetător a speculat că activarea sistemului pigmentar de către lumina ultravioletă ar putea duce la creșterea concentrațiilor de metaboliți indol în bilă, declanșând polimerizarea acestora. Într-un studiu cu caz controlat pe 206 persoane cu pielea albă, o atitudine pozitivă față de plajă a fost asociată cu riscul de colelitiază de două ori mai mare decât o atitudine negativă. Când a fost luat în considerare efectul atitudinii de a face plajă pentru tipurile individuale de pigmentare a pielii, asocierea s-a dovedit a fi aproape în întregime limitată la cei care ard întotdeauna după plajă lungă. În acest grup, riscul relativ a fost remarcabil de 25,6% pentru o atitudine pozitivă față de plajă față de una negativă.60

Stresul social

Folosind un model de pește, un experiment de cercetare a examinat efectul stresului asupra funcției vezicii biliare. În această lucrare, peștii au fost supuși unei conviețuiri prelungite cu indivizii dominanti. Sa constatat că acest stres social cronic ar putea crește retenția bilei, crește hipertrofia vezicii biliare și inhiba golirea vezicii biliare.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Așa cum este tipic pentru majoritatea bolilor, calculii biliari sunt mult mai ușor de prevenit decât de inversat. Factorii de risc și cauzele apariției calculilor biliari sunt bine cunoscute, iar în majoritatea cazurilor o dietă sănătoasă, bogată în fibre, cu o limitare a excesului de calorii și grăsimi saturate, este o prevenire adecvată.

Odată ce litiaza biliară s-a dezvoltat, sunt necesare măsuri pentru evitarea atacurilor vezicii biliare și creșterea solubilității bilei. Pentru a limita incidența simptomelor, trebuie determinate alimentele la care un individ este intolerant sau alergic (vezi capitolul 15) și, împreună cu alimentele grase, evitate. Solubilitatea bilei poate fi crescută urmând ghidurile alimentare și folosind suplimentele nutritive și pe bază de plante recomandate aici.

Dieta

Pacienții ar trebui să-și mărească aportul de legume, fructe, fibre alimentare (în special fibrele care formează gel sau fibre mucilaginoase, cum ar fi semințe de in, tărâțe de ovăz, gumă de guar și pectină) și hrișcă. Ar trebui să-și reducă consumul de grăsimi saturate, carbohidrați rafinați, colesterol, zahăr și proteine animale. Toate alimentele prăjite trebuie evitate.

O dietă de eliminare a alergiilor poate fi folosită pentru a reduce atacurile vezicii biliare.

Apă

Consumul a șase până la opt pahare de apă este necesar în fiecare zi pentru a menține conținutul de apă al bilei.

Suplimente nutritive

Vitamina C: 1 până la 3 g/zi

Vitamina E: 200 până la 400 UI/zi

Fosfatidilcolina: 500 mg/zi

Colina: 1 g/zi

L-metionină: 1 g/zi

Supliment de fibre (gumă guar, pectină, psyllium sau tărâțe de ovăz): minim 5 g/zi

Medicamente botanice

Alegeți una sau mai multe dintre următoarele:

Papadie (Taraxacum officinale) (de trei ori/zi)

Rădăcină uscată: 4 g

Extract fluid (1:1): 4 până la 8 ml

Extract solid (4:1): 250 până la 500 mg

Pneumus boldo (de trei ori/zi)

Frunze uscate (sau prin infuzie): 250 până la 500 mg

Tinctură (1:10): 2 până la 4 ml

Extract fluid (1:1): 0,5 până la 1 ml

Ciulin de lapte (Silybum marianum)

Dozare suficientă în funcție de formă pentru a produce 70 până la 210 mg de silimarină de trei ori/zi

Anghinare (Cynara scolymus)

Extract (15% cinarina): 500 mg de trei ori/zi

Curcumină: 300 mg de trei ori/zi

Formula de dizolvare a calculilor biliari

Mentol: 30 mg

Mentonă: 5 mg

Pinen: 15 mg

Borneol: 5 mg

Camfenă: 5 mg

Cineol: 2 mg

Citral: 5 mg

Fosfatidilcolină: 50 mg

Trigliceride cu lanț mediu: 125 mg

Acid chenodeoxicolic: 750 mg

Doza pentru această formulă este să o luați de trei ori pe zi dacă este utilizată în combinație cu mesele.

Notă: Uleiul de mentă într-o capsulă acoperită enteric poate fi utilizat în schimb la o doză de 1 până la 2 capsule (0,2 ml per capsulă) de trei ori pe zi, între mese.

REFERINȚE

Kalloo AN, Kantsevoy SV. Litiază biliară și boli biliare. Asistență primară. 2001;28:591-606, vii.

Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Baza patologică a bolii. Philadelphia: Saunders; 1984:942-950.

Tierney Jr LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. Diagnostic medical și tratament actual. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997:630-632.

Weisberg HF. Patogenia calculilor biliari. Ann Clin Lab Sci. 1984;14:243-251.

Trowell H, Burkitt D, Heaton K, eds. Fibre alimentare, alimente sărace în fibre și boli. Londra: Academic Press; 1985:289-304.

Rizvi TJ, Zuberi SJ. Factori de risc pentru cancerul vezicii biliare în Karachi. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2003;15:16-18.

Vitetta L, Sali A, Little P, et al. Litiaza biliară și carcinomul vezicii biliare. Aust NZJ Surg. 2000;70:667-673.

Rubenstein E, Federman DD. Medicina științifică americană. New York: Științific

American; 1986;4:VI-1-VI-10.

Nervi F, Covarrubias C, Bravo P, et al. Influența consumului de leguminoase asupra lipidelor biliare și a saturației colesterolului la bărbații tineri din Chile. Gastroenterologie. 1989;96:825-830.

Mathus-Vliegen EM, Van Ierland-Van Leeuwen ML, Terpstra A. Determinanți ai cineticii vezicii biliare în obezitate. Dig Dis Sci. 2004;49:9-16.

Festi D, Colecchia A, Larocca A, et al. Recenzie: aport caloric scăzut și funcția motorie a vezicii biliare. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14(suppl 2):51-53.

Akin ML, Uluutku H, Erenoglu C și colab. Tamoxifen și formarea calculilor biliari la pacienții cu cancer de sân în postmenopauză: studiu de cohortă retrospectiv. World J Surg. 2003;27:395-399.

Wang DQ. Îmbătrânirea în sine este un factor de risc independent pentru formarea calculilor biliari de colesterol la șoarecii sensibili la litiază biliară. J Lipid Res. 2002;43:1950-1959.

Pandey M, Shukla VK. Dieta și cancerul vezicii biliare: un studiu caz-control. Eur J Cancer Prev. 2002;11:365-368.

Marks JW, Cleary PA, Albers JJ. Lipsa corelației dintre lipoproteinele serice și saturația colesterolului biliar la pacienții cu calculi biliari. Dig Dis Sci. 1984;29:1118-1122.

Petitti DB, Friedman GD, Klatsky AL. Asocierea unui istoric de boală a vezicii biliare cu o concentrație redusă de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate. N Engl J Med. 1981;304:1396-1398.

Thornton JR, Heaton KW, Macfarlane DG. O relație între colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate și saturația colesterolului biliar. Br Med J. 1981;283:1352-1354.

Van der Linder W, Bergman F. O analiză a datelor privind bilă hepatică umană: relația dintre principalele componente ale bilei, colesterolul seric și trigliceridele serice. Scand J Clin Lab Invest. 1977;37:741-747.

Pixley F, Wilson D, McPherson K și colab. Efectul vegetarianismului asupra dezvoltării calculilor biliari la femei. Br Med J. 1985;291:11-12.

Kritchevsky D, Klurfeld DM. Formarea calculilor biliari la hamsteri: efectul diferitelor niveluri de proteine animale și vegetale. Am J Clin Nutr. 1983;37:802-804.

Breneman JC. Dieta de eliminare a alergiilor ca cea mai eficientă dietă a vezicii biliare. Ann Alergie. 1968;26:83-87.

Necheles H, Rappaport BZ, Green R și colab. Alergia vezicii biliare. Am J Dig Dis. 1949;7:238-241.

Walzer M, Gray I, Harten M, et al. Reacția alergică în vezica biliară: studii experimentale la maimuțe rhesus. Gastroenterologie. 1943;1:565-572.

De Muro P, Ficari A. Studii experimentale asupra colecistitei alergice. Gastroenterologie. 1946;6:302-314.

Tomotake H, Shimaoka I, Kayashita J, et al. Un produs proteic din hrișcă suprimă formarea de calculi biliari și colesterolul plasmatic mai puternic decât izolatul de proteină din soia la hamsteri. J Nutr. 2000;130:1670-1674.

Kritchevsky D, Klurfeld DM. Influența proteinelor vegetale asupra formării calculilor biliari la hamsteri. Am J Clin Nutr. 1979;32:2174-2176.

Tomotake H, Shimaoka I, Kayashita J, et al. Suprimarea mai puternică a colesterolului plasmatic și creșterea excreției fecale a steroizilor de către un produs proteic de hrișcă decât de un izolat de proteină din soia la șobolanii hrăniți cu o dietă fără colesterol. Biosci Biotechnol Biochim. 2001;65:1412-1414.

Liu Z, Ishikawa W, Huang X și colab. Un produs proteic de hrișcă suprimă carcinogeneza de colon indusă de 1,2-dimetilhidrazină la șobolani prin reducerea proliferării celulare. J Nutr. 2001;131:1850-1853.

Moerman CJ, Bueno de Mesquita HB, Runia S. Aportul dietetic de zahăr în etiologia cancerului de tract biliar. Int J Epidemiol. 1993;22:207-214.

Thornton JR, Emmett PM, Heaton KW. Dieta și calculii biliari: efectele dietelor cu carbohidrați rafinați și nerafinați asupra saturației colesterolului biliar și metabolismului acidului biliar. Intestin. 1983;24:2-6.

Moerman CJ, Smeets FW, Kromhout D. Factori de risc dietetici pentru calculii biliari diagnosticați clinic la bărbații de vârstă mijlocie: un studiu de urmărire pe 25 de ani (Studiul Zutphen). Ann Epidemiol. 1994;4:248-254.

Tandon RK, Saraya A, Paul S, et al. Obiceiuri alimentare ale pacienților cu calculi biliari din nordul Indiei: un studiu de caz și control. J Clin Gastroenterol. 1996;22:23-27.

Caroli-Bosc FX, Deveau C, Peten EP, et al. Colelitiaza și factorii de risc dietetici: o investigație epidemiologică în Vidauban, sud-estul Franței. Grupul medicului generalist din Vidauban. Dig Dis Sci. 1998;43:2131-2137.

Kamrath RO, Plummer LF, Sadur CN. Colelitiaza la pacientii tratati cu o dieta foarte saraca in calorii. Am J Clin Nutr. 1992;56:255S-257S.

van Erpecum KJ, van Berge Henegouwen GP. Aspecte intestinale ale formării calculilor biliari de colesterol. Dig Liver Dis. 2003;35(supliment 3):S8-S11.

Spirt BA, Graves LW, Weinstock R. Formarea calculilor biliari la femeile obeze tratate printr-o dietă cu conținut scăzut de calorii. Int J Obes Relat Metab Disord. 1995;19:593-595.

Douglas BR, Jansen JB, Tham RT. Stimularea cafelei a eliberării colecistokininei și a contracției vezicii biliare la om. Am J Clin Nutr. 1990;52:553-556.

Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC și colab. Consumul de cafea este asociat cu un risc mai mic de boli biliare simptomatice la femei. Gastroenterologie. 2002;123:1823-1830.

Kasbo J, Tuchweber B, Perwaiz S, et al. Dieta îmbogățită cu fosfatidilcolină previne formarea calculilor biliari la șoarecii sensibili la colelitiază. J Lipid Res. 2003;44:2297-2303. Epub 1 iulie 2003.

Tuzhilin SA, Drieling DA, Narodetskaja RV, et al. Tratamentul pacienților cu calculi biliari cu lecitină. Am J Gastroenterol. 1976;65:231-235.

Hanin I, Ansell GB. Lecitină. Aspecte tehnologice, biologice și terapeutice. New York: Plenum Press; 1987.

Jenkins SA. Vitamina C și formarea calculilor biliari: un raport preliminar. Experienta. 1977;33:1616-1617.

Dam H, Christensen F. Producția alimentară de calculi biliari la hamsteri. Acta Pathol Microbiol Scand. 1952;30:236-242.

Sies CW, Brooker J. Ar putea fi acestea calculi biliari?. Lancet. 2005 Apr;365(9468):16-22:1388.

Lee SP, Tassman-Jones C, Carlisle V. Colelitiaza indusă de acid oleic la iepuri. A.m

J Pathol. 1986;124:18-24.

Beynen AC. Acizi grași mononesaturați alimentari și colesterol hepatic. Artera. 1988;15:170-175.

Baggio G, Pagnan A, Muraca M, et al. Dieta îmbogățită cu ulei de măsline: efect asupra nivelului de lipoproteine serice și a saturației colesterolului biliar. Am J Clin Nutr. 1988;47: 960-964.

Scobey MW, Johnson FL, Parks JS. Efectele uleiului de pește dietetic asupra secreției biliare de lipide și a formării de calculi biliari de colesterol la maimuța verde africană. hepatologie. 1991;14(4 Pt 1):679-684.

Magnuson TH, Lillemoe KD, High RC și colab. Uleiul de pește alimentar inhibă nuclearea cristalelor monohidrat de colesterol și formarea calculilor biliari la câinele de prerie. Chirurgie. 1995;118:517-523.

Hussain MS, Chandrasekhara N. Efectul curcuminei asupra inducerii calculilor biliari de colesterol la șoareci. Indian J Med Res. 1992;96:288-291.

Di Ciaula A, Wang DQ, Wang HH, et al. Ținte pentru terapia farmacologică actuală în boala litiază biliară de colesterol. Gastroenterol Clin North Am. 2010 iunie;39(2): 245-264.

Hordinsky BZ. Terpenele în tratamentul calculilor biliari. Minn Med. 1971;54:649-652.

Hordinsky BZ. Terpenele în tratamentul calculilor biliari. Minn Med. 1971;54:649-652.

Bell GD, Doran J. Dizolvarea calculilor biliari la om folosind un preparat de ulei esențial. Br Med J. 1979;1:24.

Doran J, Keighley RB, Bell GD. Rowachol: un posibil tratament pentru calculii biliari de colesterol. Intestin. 1979;20:312-317.

Ellis WR, Bell GD. Tratamentul calculilor din canalele biliare cu un preparat terpenic. Br Med J (Clin Res Ed). 1981;282:611.

Somerville KW, Ellis WR, Whitten BH și colab. Pietre în căile biliare comune: experiență cu terapia medicală de dizolvare. Postgrad Med J. 1985;61:313-316.

Ellis WR, Bell GD, Middleton B, et al. Adjuvant la tratamentul cu acid biliar pentru dizolvarea calculilor biliari: acid chenodeoxicolic în doză mică combinat cu un preparat terpenic. Br Med J. 1981;282:611-612.

Ellis WR, Somerville KW, Whitten BH,

et al. Studiu pilot al tratamentului combinat pentru calculii biliari cu acid chenodeoxicolic în doză medie și un preparat terpenic. Br Med J. 1984;289:153-156.

Pavel S. Băi de soare și calculi biliari. Lancet. 1992;339:241.

Early RL, Blumer LS, Grober MS. Fierul subordonării: modificări ale funcției vezicii biliare asociate cu stresul social. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 2004;271:7-13.

Thijs C, Knipschild P. Aportul de leguminoase și riscul de calculi biliari: rezultate dintr-un studiu caz-control. Int J Epidemiol. 1990 septembrie;19(3):660-663.

Glaucom: acut (unghi închis) și cronic (unghi deschis)

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Glaucom acut

Creșterea presiunii intraoculare, de obicei unilaterală

Durere pulsantă severă în ochi, cu vedere încețoșată semnificativ

Pupila moderat dilatată și fixată

Absența răspunsului la lumina pupilară

Greață și vărsături frecvente

Glaucom cronic

Creșterea persistentă a presiunii intraoculare asociată cu cuponarea patologică a discurilor optice

Asimptomatic în stadiile incipiente

Pierderea treptată a vederii periferice, ducând la vederea în tunel

Debut insidios la persoanele în vârstă

Glaucom normotensiv

Presiune intraoculară normală, fără cuponare patologică a discurilor optice

Asimptomatic în stadiile incipiente

Pierderea treptată a vederii periferice, ducând la vederea în tunel

Debut insidios la persoanele în vârstă, mai frecvent la femei decât la bărbați

Tensiunea arterială scăzută este o caracteristică de bază comună

p CONSIDERAȚII GENERALE

Glaucomul se referă la creșterea presiunii intraoculare (PIO) ca urmare a unui dezechilibru între producția și scurgerea umorii apoase. Obstrucția la ieșire este principalul factor responsabil pentru acest dezechilibru în glaucomul cu unghi închis. Glaucomul acut poate apărea numai cu închiderea unui unghi preexistent îngust al camerei anterioare, în timp ce în glaucomul cronic cu unghi deschis camera anterioară pare normală.

În Statele Unite, aproximativ 3 milioane de oameni au glaucom, care este nedetectat în 25% dintre ei.1 Tipul cronic cu unghi deschis, pentru care pare să nu existe o bază anatomică consistentă, reprezintă 70% până la 75% din aceste cazuri. Histologic, însă, există o corelație puternică între conținutul și compoziția colagenului și ochiul glaucomat.2

Colagenul este cea mai abundentă proteină din organism, inclusiv din ochi. În ochi oferă rezistență la tracțiune și integritate țesuturilor (de exemplu, cornee, sclera, lamina cribrosa, rețea trabeculară, vitros). Erorile înnăscute ale metabolismului colagenului (de exemplu, osteogeneza imperfectă, sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Marfan) sunt adesea asociate cu complicații oculare: glaucom, miopie, dezlipire de retină, ectopie lentilă și scleră albastră. rețeaua de țesut conjunctiv prin care trebuie să treacă umoarea apoasă pentru a ajunge în canalul Schlemm) și vasele de sânge papilare din ochi au fost toate observate la ochii glaucomatoși.2,4'6 Aceste modificări pot duce la valori crescute ale PIO sau, poate mai semnificativ, pot duce la progresia pierderii vizuale periferice. Modificările în structura colagenului ar explica următoarele2,4'6:

TABELUL 168-1 Diagnosticul diferențial al ochiului inflamat

Modificat din Distelhorst JS, Hughes GM. Glaucom cu unghi deschis. Am Fam Physician 2003;67:1937-1944.

Pierdere similară a vederii periferice la pacienții cu PIO normală și crescută

Ventilarea discului optic chiar și la niveluri scăzute de PIO

Nici un motiv anatomic aparent pentru scăderea debitului apos

În unele cazuri, glaucomul se dezvoltă la persoanele cu PIO normală. Denumită glaucom cu tensiune scăzută sau glaucom normotensiv, această formă reprezintă aproximativ 25% până la 30% din toate cazurile de glaucom din Statele Unite. Deoarece PIO crescută nu este un factor în glaucomul cu tensiune normală, alți factori trebuie să fie responsabili pentru afectarea nervului optic. Cauzele sugerate includ:

Flux sanguin redus

Moartea precoce a celulelor nervoase

Iritație nervoasă

Producția de glutamat în exces

Boala autoimuna

Glaucomul normotensiv este mai frecvent la femei decât la bărbați și afectează adulții cu vârsta medie de 60 de ani. Un factor de risc comun pentru glaucomul normotensiv este tensiunea arterială scăzută.

p DIAGNOSTIC

Pacienții cu glaucom cu unghi deschis nu au inițial simptome, motiv pentru care această boală poate fi atât de insidioasă. Examenul fizic poate scoate la iveală o ușoară încadrare a discului optic și îngustarea câmpurilor vizuale. Tonometria este cheia pentru confirmarea diagnosticului.

Principala provocare cu glaucomul acut este recunoașterea precoce, deoarece întârzierea trimiterii pentru intervenție chirurgicală crește riscul de orbire. Tabelul 168-1 oferă o privire de ansamblu asupra diagnosticului diferențial al ochiului inflamat.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Tratamentul și prevenirea atât a glaucomului acut, cât și a celui cronic depinde de reducerea IOP și de îmbunătățirea metabolismului colagenului, în special în discul optic și rețeaua trabeculară.

Discul optic este compus din lamina cribrosa, fibre ale nervului optic și vase de sânge. Lamina cribrosa este o rețea de tip ochiuri bogată în colagen prin care trebuie să treacă nervii optici și vasele de sânge. Modificările morfologice ale colagenului ochiului (de exemplu, lamina cribrosa, vasele papilare și rețeaua trabeculară) preced modificările de presiune. Prin urmare, prevenirea primară a defalcării substanței fundamentale și a cadrului de colagen este importantă aici, așa cum este și în alte afecțiuni care implică anomalii de colagen (de exemplu, ateroscleroza, artrita reumatoidă și boala parodontală).

Corticosteroizi

Importanța distrugerii colagenului în etiologia glaucomului este evidentă în glaucomul indus de corticosteroizi.2 Utilizarea corticosteroizilor trebuie descurajată la pacientul cu glaucom, deoarece se știe că inhibă biosinteza colagenului și a glicozaminoglicanilor, agravând astfel glaucomul pacientului.2

Suplimente și dietă

Vitamina C

De cea mai mare importanță în obținerea integrității colagenului sunt concentrațiile optime ale țesuturilor de acid ascorbic (AA). Mai mult, s-a demonstrat că AA scad nivelurile PIO în multe studii clinice.7-11 O doză zilnică de 0,5 g/kg, fie în doze unice sau divizate, reduce PIO cu o medie de 16 mm Hg.11 Niveluri de tensiune aproape normale au fost atinse la unii

pacienți care nu răspund la acetazolamidă (un inhibitor al anhidrazei miocarbonice) și (2% pilocarpină).

Acțiunea hipotonică a AA asupra ochiului este de lungă durată dacă suplimentarea este continuată, iar administrarea intravenoasă are ca rezultat o reducere inițială și mai mare a IOP.7,9"11 Pacientul trebuie monitorizat pentru a determina doza individuală adecvată, deoarece unii pacienți răspund la doar 2 g/zi, în timp ce alții vor răspunde doar la doze extrem de mari (de exemplu, 35 g/zi ca efect secundar abdominal). frecvente dar se rezolvă de obicei după 3 până la 4 zile.11

Mecanismele propuse prin care AA scade IOP includ următoarele:

Creșterea osmolarității sângelui

Scăderea producției de lichid apos de către epiteliul ciliar

Îmbunătățirea fluxului de lichid apos

În lumina cercetărilor recente, totuși, rolul AA în formarea colagenului poate fi cheia acțiunii sale antiglaucomatoase.

Flavonoide

Pentru a ajuta în continuare metabolismul normal al colagenului, flavonoidele ar trebui să fie suplimentate, în special antocianozide (pigmenții albastru-roșii găsiți în fructe de pădure) și proantocianozide. Acești compuși generează un efect de economisire a AA, îmbunătățesc integritatea capilară și stabilizează matricea de colagen prin prevenirea distrugerii radicalilor liberi, inhibarea clivajului enzimatic al matricei de colagen și reticulare directă cu fibrele de colagen pentru a forma o matrice de colagen mai stabilă.12-14 în Europa cu rezultate bune în reducerea miopiei, îmbunătățirea vederii nocturne și inversarea retinopatiei diabetice.15 Mirtogenol, o combinație de extract de antocianozide de afine (160 mg Mirtoselect) și extract de scoarță de pin (80 mg Pycnogenol) a fost studiat la 38 de subiecți asimptomatici cu hipertensiune intraoculară. Pacienților li sa administrat fie Mirtogenol (20 de subiecți), fie nu au fost tratați (18 subiecți). După 2 luni de suplimentare cu Mirtogenol, PIO medie a scăzut de la o valoare inițială de 25,2 la 22,2 mm Hg. După 3 luni de tratament cu Mirtogenol, IOP a fost semnificativ scăzută în comparație cu cea a controalelor netratate (P <0,05) până la 22 mm Hg. Nu s-a găsit nicio îmbunătățire suplimentară după 6 luni. Din cei 20 de pacienți care au luat Mirtogenol, 19 au avut o PIO scăzută după 3 luni. La cei 18 subiecți de control au fost găsite doar efecte marginale asupra IOP. Nu au fost observate efecte secundare. Fluxul sanguin ocular (arterele retiniene centrale, oftalmice și ciliare posterioare) sa îmbunătățit atât în componentele sistolice, cât și în cele diastolice, măsurate prin ultrasunete. După 3 luni de tratament, îmbunătățirea fluxului sanguin ocular a fost semnificativă în comparație atât cu grupul inițial, cât și cu cel de control.16 S-a demonstrat, de asemenea, că rutina scade IOP atunci când este utilizată ca adjuvant la pacienții care nu răspund numai la miotice.17

La pacienții cu glaucom normotensiv (NTG), extractul de Ginkgo biloba (GBE) poate fi de ajutor, pe baza rezultatelor a două studii dublu-orb. În primul studiu, care a inclus voluntari umani sănătoși, GBE (120 mg pe zi) a crescut semnificativ viteza diastolică finală în artera oftalmică (modificare de 23%), fără nicio modificare în grupul placebo. GBE nu a modificat tensiunea arterială, ritmul cardiac sau IOP.18 În al doilea studiu, pacienții cu NTG au primit fie 40 mg GBE, fie placebo de trei ori pe zi timp de 4 săptămâni, urmate de o perioadă de eliminare de 8 săptămâni, apoi 4 săptămâni de tratament opus. După tratamentul cu GBE, a fost înregistrată o îmbunătățire semnificativă a indicilor câmpului vizual, arătând că GBE ameliorează afectarea preexistentă a câmpului vizual la unii pacienți cu NTG.19

Alergie

Tratamentul cu succes al glaucomului cronic prin măsuri antialergice a fost raportat în literatura de specialitate.20 Într-un studiu, mulți dintre cei 113 pacienți au demonstrat o creștere imediată a presiunii intraoculare de până la 20 mm Hg (în plus față de alte simptome alergice tipice) atunci când au fost provocați cu alergenul adecvat, indiferent dacă este de origine alimentară sau de mediu. Autorul a speculat că răspunsurile alergice cunoscute de permeabilitate vasculară alterată și vasospasm ar putea duce la congestie și edem caracteristic glaucomului.

Magneziu

Deoarece medicamentele care blochează canalele beneficiază unii pacienți cu glaucom, un grup de cercetători de la Clinica de Ochi Universitară din Basel, Elveția, a decis să evalueze efectul magneziului suplimentar, care a fost denumit „blocantul fiziologic al canalelor de calciu al naturii". Studiul a inclus 10 pacienți cu glaucom (6 cu glaucom primar cu unghi deschis și 4 cu glaucom cu tensiune normală). Toți pacienții au avut un vasospasm digital indus de răceală. Magneziul a fost administrat în doză de 121,5 mg de două ori pe zi timp de 1 lună. După 4 săptămâni de tratament, câmpurile vizuale s-au îmbunătățit, după cum s-a observat printr-o scădere a scorurilor de varianță a defectului mediu și a rădăcinii pătrate a pierderii. Toate cele trei pliuri ale unghiilor — parametrii capilaroscopici s-au îmbunătățit, precum și temperatura digitală. Aceste rezultate demonstrează că suplimentarea cu magneziu îmbunătățește circulația periferică și pare să aibă un efect benefic asupra câmpului vizual la pacienții cu glaucom.21

Pentru a evalua efectul terapiei orale cu magneziu asupra fluxului sanguin ocular și a indicilor de perimetrie a câmpului vizual la pacienții cu glaucom normotensiv (NTG), 15 pacienți cu NTG (grupul de studiu) au primit 300 mg de magneziu oral (citrat) timp de 1 lună, în timp ce 15 pacienți cu NTG (grupul de control) nu au primit niciun tratament. În grupul de studiu, s-au observat îmbunătățiri semnificative în măsurătorile câmpului vizual (de exemplu, abaterea medie s-a îmbunătățit de la -3,7 la valoarea inițială la -2,5 și abaterea standard a modelului s-a îmbunătățit de la 3,6 la valoarea inițială la 2,8). Nu a existat nicio modificare a fluxului sanguin ocular, astfel încât mecanismul exact al efectului magneziului nu este cunoscut.22

Crom

Un studiu de caz controlat pe 400 de pacienți oculari consecutivi, dintre care 52 au avut glaucom cu hipertensiune oculară sau ambele, a constatat că glaucomul primar cu unghi deschis a fost puternic asociat cu o deficiență de crom eritrocitar, aportul zilnic obișnuit de acid ascorbic și creșterea concentrației de vanadiu eritrocitar, care este cromul G principal. |q

Acidul ascorbic și cromul potențează receptorii de insulină, care ajută la susținerea activității puternice de focalizare în mușchiul ciliar. Deficiențele fie ale acidului ascorbic, fie ale cromului au fost asociate cu o presiune intraoculară crescută, care tinde să întindă ochiul normal, reducând astfel puterea de focalizare.23

Ulei de pește

Într-un studiu speculativ interesant, iepurii au fost hrăniți cu mâncare înmuiată cu ulei de ficat de cod, rezultând o scădere a IOP de la 25 la 11 mm Hg. Injecțiile intramusculare cu ulei de ficat de cod au produs o reducere dependentă de doză a IOP. Când animalele au fost scoase din uleiul de ficat de cod, IOP-ul lor a revenit la valoarea inițială. Animalele martor cărora li s-a administrat untură lichidă sau ulei de șofran nu au prezentat nicio modificare a PIO.24 Studiile preliminare la oameni cu acid docosahexaenoic au avut rezultate încurajatoare.25

Cofeină

Mulți medici instruiesc pacienții cu glaucom să evite cafeaua, deși datele clinice care susțin această practică sunt insuficiente. Pentru a estima efectul consumului de cafea asupra PIO, rezultatele consumului de cafea obișnuită (180 mg cofeină în 200 ml cafea) și cafea decofeinizată (3,6 mg cafeină în 200 ml cafea) au fost comparate la pacienții cu glaucom normotensiv sau hipertensiune oculară într-un studiu dublu-orb încrucișat. PIO a fost monitorizată în ambele grupuri la 30, 60 și 90 de minute după ingestia de cafea. La pacienții cu glaucom normotensiv care au băut cafea obișnuită, modificările medii ale IOP la 30, 60 și 90 de minute au fost de 0,9, 3,6 și, respectiv, 2,3 mm Hg; la cei care au băut cafea decofeinizată, acestea au fost de 0,75, 0,70 și, respectiv, 0,4 mm Hg. Valorile corespunzătoare la pacienții cu hipertensiune oculară au fost următoarele: după cafea obișnuită, 1,1, 3,4 și 3 mm Hg; iar după cafea decofeinizată, 0,6, 0,9 și, respectiv, 0,5 mm Hg. Acest studiu a arătat clar că subiecții care au băut cafea obișnuită au demonstrat o creștere mai mare a PIO, care poate fi semnificativă din punct de vedere clinic.26

Alte Recomandări

Exercita

Exercițiile fizice pot duce la o reducere imediată și prelungită a IOP. În 5 minute de la începerea exercițiului, IOP crește inițial și apoi scade treptat la cel mai scăzut nivel la 60 de minute după exercițiu. Scăderea IOP este de aproximativ 23% la indivizii normali, în timp ce

persoanele cu glaucom experimentează de obicei o scădere mai mare și o durată mai lungă de recuperare după efort decât cei cu ochi normali.27 Mai exact, scăderea IOP pentru pacienții cu glaucom după mers/jogging și alergare a fost de 7,2% și, respectiv, 12,7%, mai mult decât scăderea IOP la persoanele normale. În mod similar, durata medie a efectului de scădere a PIO după alergare a fost de aproximativ 84 de minute la ochii glaucomatoși și de 63 de minute la ochii normali. Mecanismul de scădere acută a IOP este independent de tensiunea arterială sistemică și de nivelul stimulării simpatice, dar poate fi parțial datorat osmolarității serice crescute.

Exercițiul pare să fie eficient în scăderea PIO la subiecții sedentari care se angajează în exerciții fizice moderate până la intense, dar este oarecum mai puțin eficient la subiecții apți fizic.28 Cu toate acestea, persoanele care sunt mai apte din punct de vedere fizic tind să aibă PIO mai scăzută. Dacă se oprește exercițiile fizice, efectul dispare în 3 săptămâni. Deși exercițiul poate să nu fie eficient în scăderea PIO la toată lumea, poate duce la îmbunătățiri semnificative la mulți. Un studiu a constatat că IOP a fost scăzută cu cel puțin 2 mm Hg prin exerciții fizice la 34% dintre subiecți; cu toate acestea, 57% nu au avut nicio modificare a PIO, în timp ce 9% au avut o creștere a PIO.29

Helicobacter pylori

Mai multe studii au găsit o asociere între infecția cu Helicobacter pylori și glaucomul cu unghi deschis.30 Un studiu deosebit de interesant de 2 ani a constatat că eradicarea cu succes a H. pylori a dus la scăderea PIO.31 Vezi capitolul 198 pentru o discuție despre tratamentul H. pylori.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Glaucomul acut cu unghi închis este o urgență oculară; astfel de pacienți trebuie îndrumați imediat la un oftalmolog. Dacă nu este tratat corespunzător în decurs de 12 până la 48 de ore, pacientul va deveni orb permanent în 2 până la 5 zile. Un ochi asimptomatic cu un unghi îngust al camerei anterioare se poate transforma spontan în glaucom cu unghi închis. Procesul poate fi precipitat de orice dilată pupila, cum ar fi atropina și medicamentele asemănătoare epinefrinei. Semnele și simptomele tipice includ durere extremă, vedere încețoșată, conjunctivită și o pupila fixă, dilatată.

Agenții care dilată pupilele trebuie să fie strict evitați la orice pacient suspectat de glaucom.

Suplimente

Vitamina C: 0,1 până la 0,5 g/kg pe zi, în doze divizate

Bioflavonoide (mixte): 1000 mg/zi

Magneziu: 300 mg/zi

Crom: 100 mcg/zi

Medicina Botanica

Pentru prevenirea și tratamentul glaucomului cronic cu unghi deschis. Fie extract de afine, fie un extract de proantocianozid singur sau în combinație, după cum urmează:

Extract de V. myrtillus (25% conținut de antocianidine): 160 până la 240 mg pe zi

Extract de scoarță de pin (Pycnogenol) sau extract de semințe de struguri (95% conținut de proantocianidină): 150 până la 300 mg pe zi

Pentru glaucomul normotensiv:

Extract de ginkgo biloba: 120 până la 320 mg pe zi

REFERINȚE

Linner E. Efectul de scădere a presiunii acidului ascorbic în hipertensiunea oculară. Acta Ophthalmol (Copenh). 1969;47:685-689.

Shen TM, Yu MC. Evaluarea clinică a soluției de glicerină-ascorbat de sodiu în scăderea presiunii intraoculare. Chinese Med J (Engl). 1975;1:64-68.

Virno M, Bucci M, Pecori-Giraldi J, et al. Tratamentul oral al glaucomului cu vitamina C. Ochi Urechi Nas Gât Lunar. 1967;46:1502-1508.

Gabor M. Efectele farmacologice ale flavonoidelor asupra vaselor de sânge. Angiologica. 1972;9:355-374.

Monboisse J, Braquet P, Borel J. Radicalii liberi de oxigen ca mediatori ai ruperii colagenului. Acțiunile agenților. 1984;15:49-50.

Hagerman A, Butler L. Specificul

a interacțiunilor proantocianidină-proteină. J Biol Chem. 1981;256:4494-4497.

Bever B, Zahnd G. Plante cu acțiune hipoglicemiantă orală. QJ Crude Drug Res. 1979;17:139-196.

Steigerwalt RD, Gianni B, Paolo M, et al. Efectele Mirtogenol asupra fluxului sanguin ocular și hipertensiunii intraoculare la subiecții asimptomatici. Mol Vis. 10 iulie 2008;14:1288-1292.

Stocker F. Noi moduri de influenţare a presiunii intraoculare. NY St J Med. 1949;49:58-63.

Chung HS, Harris A, Kristinsson JK, et al. Extractul de ginkgo biloba crește viteza fluxului sanguin ocular. J Ocul Pharmacol Ther. 1999 iunie;15(3):233-240.

Quaranta L, Bettelli S, Uva MG, et al. Efectul extractului de Ginkgo biloba asupra leziunilor preexistente ale câmpului vizual în glaucomul de tensiune normală. Oftalmologie. 2003 februarie;110(2):359-362.

Raymond LF. Alergie și glaucom simplu cronic. Ann Alergie. 1964;22:146-150.

Gaspar AZ, Gasser P, Flammer J. Influența magneziului asupra câmpului vizual și a vasospasmului periferic în glaucom. Oftalmologica. 1995;209:11-13.

Aydin B, Onol M, Hondur A, et al. Efectul terapiei orale cu magneziu asupra câmpului vizual și a fluxului sanguin ocular în glaucomul normotensiv. Eur J Oftalmol. 2010 ian-feb;20(1):131-135.

Lane BC. Dieta si glaucoame. J Am Coll Nutr. 1991;10:536.

McGuire R. Uleiul de pește reduce presiunea oculară. Med Tribune. 1991;19:25.

Cellini M, Caramazza N, Mangiafico P,

et al. Utilizarea acizilor grași în tratamentul neuropatiei optice glaucomatoase. Acta Ophthalmol Scand Suppl. 1998;227:41-42.

Avisar R, Avisar E, Weinberger D. Efectul consumului de cafea asupra presiunii intraoculare. Ann Pharmacother. 2002;36:992-995.

Qureshi IA. Efectele exercițiilor fizice ușoare, moderate și severe asupra presiunii intraoculare la pacienții cu glaucom. Jpn J Physiol. 1995;45:561-569.

Qureshi IA. Efectele exercițiului asupra presiunii intraoculare la subiecții apți fizic. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1996;23:648-652.

Era P, Parssinen O, Kallinen M, et al. Efectul testului de ergometru pentru bicicletă asupra presiunii intraoculare la sportivii în vârstă și martorii. Acta Ophthalmol (Copenh). 1993;71:301-307.

Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. Inducerea apoptozei ca o legătură patofiziologică propusă între glaucom și infecția cu Helicobacter pylori. Ipoteze Med. 2004;62:378-381.

Kountouras J, Mylopoulos N, Chatzopoulos D, et al. Eradicarea Helicobacter pylori poate fi benefică în gestionarea glaucomului cronic cu unghi deschis. Arch Intern Med. 2002;162:1237-1244.

CAPITOLUL 169

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Debut acut, frecvent nocturn, cu dureri articulare tipic monoarticulare, care implică articulația metatarsofalangiană a degetului mare de la picior în aproximativ 50% din cazuri

Nivel crescut de acid uric seric

Perioade asimptomatice dintre atacurile acute

Identificarea cristalelor de urat în lichidul articular

Depozite agregate de urat monosodic monohidrat (tofi) în principal în și în jurul articulațiilor extremităților, dar și în țesutul subcutanat, os, cartilaj și alte țesuturi

Pietre la rinichi de acid uric

Boala familială; 95% bărbați

p CONSIDERAȚII GENERALE

Guta este un tip comun de artrită cauzată de o concentrație crescută de acid uric (produsul final de degradare al metabolismului purinelor) în fluidele biologice. În gută, cristalele de acid uric (urat monosodic) sunt depuse în articulații, tendoane, rinichi și alte țesuturi, unde provoacă inflamații și leziuni considerabile.1 Guta este o afecțiune caracterizată biochimic prin creșterea nivelului seric de acid uric, a nivelului de leucotriene și a acumularii de neutrofile. Guta poate duce la debilitare din cauza depozitelor tofacee din jurul articulațiilor și tendoanelor; afectarea renală poate duce la insuficiență renală din cauza bolii parenchimatoase sau a obstrucției tractului urinar.

Guta este asociată cu bogăția și este adesea numită „boala omului bogat”. De-a lungul istoriei, bolnavul de gută a fost descris ca un bărbat corpulent, de vârstă mijlocie, așezat pe un scaun confortabil, cu un picior sprijinit dureros pe o pernă moale, în timp ce consumă cantități mari de carne și vin. De fapt, imaginea tradițională are o anumită bază în realitate, deoarece carnea, în special carnea de organe, sunt alimente bogate în purine, în timp ce alcoolul inhibă secreția de acid uric de către rinichi. În plus, și astăzi, guta este în primul rând o boală a bărbaților adulți; mai mult de 95% dintre cei care suferă de gută sunt bărbați cu vârsta peste 30 de ani. Incidența cazurilor de gută diagnosticate a fost estimată la 2,13% din populația SUA din 2009, deși 10% până la 20% din populația adultă are hiperuricemie. Guta este un predictor puternic al sindromului metabolic și un risc crescut de diabet de tip 2.1-4.

Cauzele gutei

Guta este clasificată în două mari categorii: primară și secundară. Guta primară reprezintă aproximativ 90% din toate cazurile, în timp ce guta secundară reprezintă doar 10%. Guta primară este de obicei idiopatică (adică defectul metabolic subiacent este necunoscut). Cu toate acestea, există mai multe defecte genetice în care este cunoscută cauza exactă a creșterii acidului uric.1 Sinteza și degradarea purinelor sunt rezumate în Figura 169-1.

Termenul de gută secundară se referă la acele cazuri în care nivelul crescut de acid uric este secundar unei alte tulburări, cum ar fi degradarea excesivă a celulelor sau o formă de boală renală. Terapia diuretică pentru hipertensiune arterială și terapia cu doze mici de aspirină sunt, de asemenea, cauze importante ale gutei secundare, deoarece determină scăderea excreției de acid uric.

Fosforibozilpirofosfat

+

Glutamina

Aminotransferaza

FIGURA 169-1 Sinteza și degradarea purinelor. (De la Nutrition Foundation. Nutrition review's present knowledge in nutrition, ed 5. Washington, DC: Nutrition Foundation, 1984:740-756.)

CASETA 169-1 Cauzele hiperuricemiei

Metabolic

Creșterea producției de purine (primare)

Idiopat

Defecte enzimatice specifice (de exemplu, sindromul Lesch-Nyhan, boala de stocare a glicogenului)

Scăderea activității enzimatice (de exemplu, hipoxantin-guanin fosforiboziltransferaza este scăzută la 1% până la 2% dintre adulții cu gută)

Activitate crescută a enzimelor (de exemplu, fosforibozilpirofosfat sintetaza)

Creșterea producției de purine (secundar)

Cifra de afaceri crescută a purinelor

Tulburări mieloproliferative

Tulburări limfoproliferative

Carcinom și sarcom (diseminat)

Anemia hemolitică cronică

Medicamente citotoxice

Psoriazis

Sinteză de novo crescută (de exemplu, deficit de glucoză-6-fosfatază)

Catabolismul crescut al purinelor

Ingestia sau infuzia de fructoză

Exercita

Renal

Scăderea clearance-ului renal al acidului uric (primar)

Boală renală intrinsecă

Scăderea clearance-ului renal al acidului uric (secundar)

Deteriorarea funcțională a secreției tubulare

Induse de medicamente (de exemplu, tiazide, probenecid, salicilați, etambutol, pirazinamidă)

Hiperlacticemie (de exemplu, acidoză lactică, alcoolism, toxemie în timpul sarcinii, boala cronică de beriliu)

Hipercetoacidemie (de exemplu, cetoacidoză diabetică, post, foame)

Diabet insipid

sindromul Bartter

Intoxicație cronică cu plumb

Deficit de glucoză-6-fosfatază

Nivelul crescut de acid uric seric observat în guta idiopatică primară poate fi împărțit în trei categorii:

Sinteza crescută a acidului uric, întâlnită la majoritatea indivizilor

Capacitate redusă de a excreta acid uric, tipic unui grup mai mic (aproximativ 30%)

Supraproducția de acid uric, precum și subexcreția acidului uric - o mică minoritate

Deși defectul metabolic exact al gutei este necunoscut în majoritatea cazurilor, guta este una dintre cele mai controlabile boli metabolice. Caseta 169-1 rezumă cauzele gutei.

Aproximativ 200 până la 600 mg de acid uric sunt excretate zilnic în urina unui bărbat adult. Aceasta reprezintă două treimi din cantitatea produsă, restul fiind excretat în bilă și alte secreții ale tractului gastrointestinal. Componenta alimentară a acidului uric este de obicei de 10% până la 20%, dar la un individ cu hiperuricemie semnificativă, 1 mg/100 ml poate fi adăugat la concentrația serică de acid uric prin dietă, suficient pentru a crește precipitația în țesuturi dacă individul este aproape de pragul de saturație.

Aproape tot uratul plasmatic este filtrat la glomerul: doar cantitatea mică legată de proteine nu este filtrată. Excreția renală este particulară prin aceea că aproximativ 80% din acidul uric filtrat este reabsorbit în tubul proximal al nefronului. De fapt, tubul distal secretă cea mai mare parte a acidului uric găsit în urină. La distanță de acest sit, are loc o oarecare reabsorbție postsecundară. Aceste evenimente sunt rezumate în Figura 169-2.

Presecretor Postsecretor

reabsorbţie reabsorbţie

20

Tubule

FIGURA 169-2 Excreție normală de acid uric.

TABELUL 169-1 Prevalența artritei gutoase în funcție de nivelul maxim de urat

Date de la Faller J, Fox IH. Hiperuricemie indusă de etanol: dovezi pentru creșterea producției de urat prin activarea turnover-ului nucleotidelor adeninei. N Engl J Med 1982;307:1598-1602.

Acidul uric este o moleculă foarte insolubilă; la pH 7,4 și temperatura corpului, serul este saturat la 6,4 până la 7 mg/100 ml. Deși concentrațiile mai mari nu duc neapărat la depunerea de urati (un factor necunoscut din ser pare să inhibe precipitarea uratilor), șansa unui atac acut este mai mare de 90% atunci când nivelul este peste 9 mg/100 ml (Tabelul 169-1). Temperaturile mai scăzute scad punctul de saturație al acidului uric, ceea ce poate explica de ce depozitele de urati tind să se formeze în zone precum pavilionul urechii, unde temperatura este mai mică decât temperatura medie a corpului (Tabelul 169-2). Acidul uric este insolubil sub pH 6 și poate precipita pe măsură ce urina este concentrată în canalele colectoare și trecută în pelvisul renal.

Semne și simptome

Primul atac de gută se caracterizează prin durere intensă, care implică de obicei o singură articulație. Prima articulație a degetului mare este afectată în aproape jumătate din primele atacuri și este la un moment dat implicată la mai mult de 90% dintre persoanele cu gută. Dacă atacul progresează, vor apărea febră și frisoane. Primele atacuri apar de obicei noaptea și sunt în general precedate de un eveniment specific, cum ar fi excesul alimentar, ingestia de alcool, traume, anumite medicamente sau intervenții chirurgicale.

Descrierea clasică a gutei a fost oferită în 1683 de Sydenham, un medic englez care suferea de gută. Puține s-au schimbat în tabloul clinic al gutei în mai bine de 300 de ani. Descrierea clasică a lui Sydenham este următoarea:

Victima se culcă și doarme sănătos. Pe la ora două dimineața este trezit de o durere puternică la degetul mare de la picior; mai rar la călcâi, gleznă sau coloană. Durerea este ca a unei luxații și totuși părțile simt ca și cum s-ar fi turnat apă rece peste ele. Urmează frisoane și fiori, și puțină febră. Durerea care la început a fost moderată, devine mai intensă. Odată cu intensitatea ei, frisoanele și febra cresc. După un timp, aceasta ajunge la o înălțime, adaptându-se la oasele și ligamentele tarsului și metatarsului. Acum este o întindere și o ruptură violentă a ligamentelor - acum este o roadă

TEMPERATURA (°C)	SOLUBILITATE MAXIMĂ (mg/100 ml)
37	6.8
35	6
30	4.5
25	3.3

20	2.5
15	1.8
10	1.2

Date de la Faller J, Fox IH. Hiperuricemie indusă de etanol: dovezi pentru creșterea producției de urat prin activarea turnover-ului nucleotidelor adeninei. N Engl J Med 1982;307:1598-1602.

durere și acum o presiune și strângere. Între timp, atât de rafinat și de viu este senzația părții afectate, încât nu poate suporta greutatea lenjeriei de pat și nici borcanul unei persoane care se plimbă prin cameră. Noaptea se petrece în tortură, insomnie, întoarcere a părții afectate și schimbare perpetuă a posturii; răsturnarea corpului fiind la fel de neîncetată ca durerea articulației chinuite și mai gravă pe măsură ce apare criza. De aici efortul zadarnic prin schimbarea posturii, atat la nivelul corpului cat si al membrului afectat, de a obtine o diminuare a durerii.

Atacurile ulterioare sunt frecvente, majoritatea acestor indivizi având un alt atac în decurs de 1 an. Cu toate acestea, aproape 7% nu au niciodată un al doilea atac. Guta cronică este rareori o problemă din cauza apariției terapiei dietetice și a medicamentelor care scad nivelurile de acid uric. Când apare, guta cronică se datorează complianței slabe sau răspunsului inadecvat la tratament, sau poate apărea la pacienții cu frecvență mare de erupție, tofi și incapacitatea de a menține nivelurile serice de urat sub 6 mg/dL.2 Un anumit grad de disfuncție renală apare la aproape 90% dintre subiecții cu gută și există un risc mai mare de apariție a pietrelor la rinichi.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Tratamentul medical standard actual al gutei acute este administrarea de colchicină, medicamentul antiinflamator izolat inițial din planta Colchicum autumnale (crocus de toamnă, şofran de luncă). Colchicina nu are efect asupra nivelului de acid uric; mai degrabă, oprește procesul inflamator prin inhibarea migrației neutrofilelor în zonele de inflamație.

Peste 75% dintre pacienții cu gută prezintă o îmbunătățire majoră a simptomelor în primele 12 ore după administrarea colchicină. Cu toate acestea, până la 80% dintre pacienți nu pot tolera o doză optimă din cauza efectelor secundare gastrointestinale, care pot precede sau pot coincide cu îmbunătățirea clinică.

Colchicina poate provoca, de asemenea, deprimarea măduvei osoase, căderea părului, leziuni hepatice, depresie, convulsii, depresie respiratorie și chiar moarte. Alți agenți antiinflamatori sunt, de asemenea, utilizați în guta acută, inclusiv diferite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, indometacină, fenilbutazonă, naproxen și fenoprofen.

Odată ce episodul acut s-a rezolvat, se iau o serie de măsuri pentru a reduce probabilitatea reapariției:

Medicamente precum alopurinol sau febuxostat pentru a menține nivelurile de acid uric într-un interval normal

Pierdere în greutate controlată la persoanele obeze

Evitarea factorilor precipitanți cunoscuți, cum ar fi consumul intens de alcool sau o dietă bogată în purine sau carbohidrați rafinați

Doze mici de colchicină pentru a preveni alte atacuri acute

Se știe că mai mulți factori dietetici cauzează guta: consumul de alcool, în special bere și băuturi alcoolice; alimente bogate în purine (de exemplu, carne de organe, carne, drojdie, carne de pasăre); grăsimi; carbohidrați rafinați, în special sirop de porumb cu conținut ridicat de fructoză; și consumul excesiv de calorii.5 Persoanele cu gută sunt de obicei obezi; sunt predispuși la hipertensiune arterială, sindrom metabolic și diabet și prezintă un risc mai mare de boli cardiovasculare. Obezitatea este probabil cel mai important factor alimentar. Tiazidele și diureticele de ansă sunt, de asemenea, asociate cu un risc mai mare de apariție a gutei incidente și cu o rată mai mare de crize de gută.5

În concept, abordarea naturistă pentru guta cronică nu diferă substanțial de abordarea medicală standard. Cu toate acestea, medicii naturisti se concentrează pe măsurile dietetice și pe bază de plante pentru a menține nivelurile de acid uric în limitele normale, mai degrabă decât pe utilizarea medicamentelor. În tratamentul medical convențional al gutei, medicamentele care inhibă xantinoxidaza sunt adesea prea mult bazate pe. Alopurinolul, un izomer structural al hipoxantinei (o purină naturală în organism), a fost tratamentul de bază de zeci de ani. Cu toate acestea, în februarie 2009, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente a aprobat febuxostat (Uloric), un alt inhibitor de xantin oxidază; este un tratament mai eficient pentru scăderea și menținerea nivelului de urat seric.6 Febuxostat începe să înlocuiască alopurinolul în tratamentul convențional al gutei. Agenții uricozuric (probenecid, sulfinpirazonă și benzbromarona) sunt utilizați ca terapie de linia a doua pentru pacienții cu subexcreție de acid uric.

Toxicitatea plumbului

Un alt element de îngrijorare se referă la toxicitatea plumbului. Un tip secundar de gută, uneori numit gută saturnică, poate rezulta din toxicitatea plumbului. Din punct de vedere istoric, guta saturnică s-a datorat consumului de băuturi alcoolice depozitate în recipiente cu plumb în ele. O sursă neașteptată și destul de comună de plumb pare să fie cristalul cu plumb, deoarece vinul de porto eluează plumb atunci când este depozitat într-un decantor de cristal.6 Concentrația de plumb crește odată cu timpul de depozitare, atingând niveluri toxice după câteva luni. Chiar și câteva minute într-un pahar de cristal duc la o creștere măsurabilă a nivelului de plumb din vin. Plumbul promovează hiperuricemia ca urmare a scăderii excreției renale de urat.

Considerații dietetice

Tratamentul alimentar al gutei implică următoarele recomandări:

Eliminarea consumului de alcool

Aport scăzut de purine

Atingerea greutății corporale ideale

Consumul liberal de carbohidrați complecși

Aport scăzut de grăsimi

Aport redus de proteine

Aport liberal de lichide

Alcool

Alcoolul crește producția de acid uric prin accelerarea degradării nucleotidelor purinice; de asemenea, reduce excreția de acid uric prin creșterea producției de lactat (ca urmare a oxidării etanolului), care afectează funcția rinichilor. Efectul net este o creștere semnificativă a nivelului seric de acid uric. Aceasta explică de ce consumul de alcool este adesea un factor precipitant în atacurile acute de gută. La multe persoane, eliminarea alcoolului este tot ceea ce este necesar pentru a reduce nivelul de acid uric și a preveni artrita gută.

Dieta cu cenușă alcalină cu conținut scăzut de purine

O dietă cu conținut scăzut de purine a fost pilonul de bază al terapiei dietetice a gutei de mulți ani. Cu toate acestea, odată cu apariția medicamentelor puternice care scad nivelurile de acid uric, mulți medici scad nivelul de urat seric fără a supune pacientul la inconvenientele și privarea asociate cu o dietă fără purine. Cu toate acestea, restricția alimentară a purinelor este recomandată pentru a reduce stresul metabolic. Alimentele cu niveluri ridicate de purine ar trebui să fie complet omise. Acestea includ carne de organe, carne, crustacee, drojdie (de bere și brutărie), hering, sardine, macrou și hamsii. Alimentele cu niveluri moderate de proteine ar trebui, de asemenea, reduse. Acestea includ leguminoase uscate, spanac, sparanghel, pește, carne de pasăre și ciuperci.

O dietă alcalină-cenușă este recomandată în tratamentul dietetic al gutei, deoarece un pH mai alcalin crește solubilitatea acidului uric. S-a demonstrat că o dietă cu cenușă alcalină crește excreția de acid uric de la 302 mg/zi la pH 5,9 la 413 mg/zi la pH 6,5,8

Reducere în greutate

Excesul de greutate este asociat cu o rată crescută a gutei. Scăderea în greutate la persoanele obeze reduce semnificativ nivelurile serice de G

nivelurile de acid uric.9 Scăderea în greutate ar trebui să implice utilizarea unei diete cu glicemie scăzută, menită să îmbunătățească sensibilitatea la insulină. O astfel de dietă ajută, de asemenea, la gestionarea nivelului crescut de colesterol și trigliceride care sunt frecvente în obezitate.

Carbohidrați, grăsimi și proteine

Carbohidrații rafinați și grăsimile saturate ar trebui menținute la minimum, deoarece primele cresc producția de acid uric, în timp ce cele din urmă cresc retenția de acid uric. În plus, unul dintre obiectivele dietetice cheie în tratamentul gutei pare a fi creșterea sensibilității la insulină.9

Aportul proteic nu trebuie să fie excesiv (adică >0,8 g/kg pe zi), deoarece s-a demonstrat că sinteza acidului uric poate fi accelerată atât la pacienții normali, cât și la pacienții gutosi printr-un aport proteic ridicat.5 Este necesară o proteină adecvată (0,8 g/kg zilnic); totuși, aminoacizii scad resorbția acidului uric în tubii renali, crescând astfel excreția de acid uric și reducând concentrațiile serice de acid uric.7

Aportul de lichide

Aportul liberal de lichide menține urina diluată și favorizează excreția acidului uric. În plus, diluarea urinei reduce riscul apariției pietrelor la rinichi.

Suplimente nutritive

Acidul eicosapentaenoic

Suplimentarea cu acid eicosapentaenoic (EPA) se poate dovedi utilă în tratamentul gutei. EPA limitează producția de leucotriene proinflamatorii, mediatorii multor inflamații și leziuni tisulare observate în gută.

Acid folic

S-a demonstrat că acidul folic inhibă xantinoxidaza, enzima responsabilă de producerea acidului uric.10 Cercetările au demonstrat că un derivat al acidului folic este un inhibitor chiar mai mare al xantinoxidazei decât alopurinolul, sugerând că acidul folic în doze farmacologice poate fi un tratament eficient pentru gută.11 Rezultate pozitive în tratamentul gutei au fost raportate12, dar datele necontrolate sunt incomplete12.

Quercetină

Quercetina bioflavonoidă a demonstrat mai multe efecte în studii experimentale, indicând posibilul său beneficiu pentru persoanele cu gută.13-15 Quercetina poate oferi o protecție semnificativă prin inhibarea următoarelor:

• Xantin oxidaza într-un mod similar cu medicamentul alopurinol

Sinteza și eliberarea leucotrienelor

Acumularea de neutrofile și eliberarea de enzime

Pentru mai multe informații despre farmacologia quercetinei, consultați capitolul 92.

Vitamina C

Megadozele de vitamina C sunt probabil contraindicate la persoanele cu gută, deoarece vitamina C poate crește nivelul de acid uric la un număr mic de indivizi.16

niacina

Dozele mari de niacină (adică peste 50 mg/zi) sunt probabil contraindicate în tratamentul gutei, deoarece niacina concurează cu acidul uric pentru excreție.17

Medicamente botanice

Cireșe

Consumul de o jumătate de kilogram de cireșe proaspete sau conservate pe zi s-a dovedit a fi eficient în scăderea nivelului de acid uric și prevenirea atacurilor de gută.18 Pentru a evalua efectele fiziologice ale consumului de cireșe, un studiu a măsurat urații în plasmă, antioxidantii și markerii inflamatori la 10 femei sănătoase care au consumat două porții (280 g de sânge după o probă de sânge peste o noapte). luate înainte de doza de cireșe și la 1,5, 3 și 5 ore după. Uratul plasmatic a scăzut la 5 ore după consumul de cireșe cu o medie de 30 mmol/L. Această reducere s-a corelat cu o creștere a excreției urinare de ura. Concentrațiile plasmatice de proteină C reactivă și de oxid nitric au scăzut ușor după 3 ore.

Cireșele, fructele de păducel, afinele și alte fructe de pădure roșu închis și albastru sunt surse bogate de antocianidine și proantocianidine. Acești compuși sunt molecule de flavonoide, care conferă acestor fructe culoarea lor roșu-albastru intens și sunt remarcabile prin capacitatea lor de a preveni distrugerea colagenului. Antocianidinele și alte flavonoide afectează metabolismul colagenului în multe moduri:

Au capacitatea unică de a lega efectiv fibrele de colagen, ceea ce duce la întărirea legăturii naturale a colagenului care formează matricea de colagen a țesutului conjunctiv (de exemplu, substanța fundamentală, cartilajul, tendonul).

Ele previn deteriorarea radicalilor liberi prin acțiunea lor puternică antioxidantă și de captare a radicalilor liberi.

Ele inhibă scindarea enzimatică a colagenului de către enzimele secretate de leucocite în timpul inflamației.

Ele previn eliberarea și sinteza compușilor care favorizează inflamația, cum ar fi histamina, serin proteazele, prostaglandinele și leucotrienele.

REFERINȚE

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

După cum sa menționat mai devreme, abordarea naturistă pentru prevenirea și tratamentul gutei nu diferă substanțial de abordarea medicală standard. Abordarea de bază presupune următoarele:

Măsuri dietetice și pe bază de plante care mențin nivelurile de acid uric în limite normale

Pierdere în greutate controlată la persoanele obeze

Evitarea factorilor precipitanți cunoscuți (cum ar fi consumul intens de alcool și o dietă bogată în purine)

Utilizarea de substanțe nutritive pentru a preveni alte atacuri acute

Utilizarea de substanțe vegetale și nutritive pentru a inhiba procesul inflamator

Dieta

Pacienții trebuie sfătuiți să elimine consumul de alcool, să mențină o dietă cu conținut scăzut de purine, să crească consumul de carbohidrați complecși, să scadă consumul de carbohidrați simpli, să mențină un aport scăzut de grăsimi, să optimizeze aportul de proteine (0,8 g/kg zilnic) și să consume cantități generoase de lichide. Nivelurile de acid uric urinar pe 24 de ore pot fi utilizate pentru a monitoriza respectarea unei diete fără purine (menținută sub 0,8 g/zi).

În plus, ar trebui consumate cantități generoase (250 până la 500 g/zi) de cireșe, afine și alte fructe de pădure (sau extracte) bogate în antocianozide (de exemplu, roșu-albastru).

Suplimente nutritive

Uleiuri de pește: 3000 mg EPA+DHA pe zi

Acid folic: 10 până la 40 mg/zi

Medicamente botanice

Alegeți una dintre următoarele:

Extract de fructe de cireșe (10:1): 500 până la 1000 mg de trei ori pe zi

Extract din semințe de struguri (>95% oligomeri procianidolici): 100 până la 300 mg/zi

Extract de scoarță de pin (>90% oligomeri procianidolici): 100 până la 300 mg/zi

Extracte de antocianozide (de exemplu, Vaccinium myrtillus): echivalent cu conținut de antocianozide de 80 mg pe zi

Quercetină: 200 până la 400 mg de trei ori pe zi între mese (Notă: Luați în considerare EMIQ la o doză de 100 până la 200 mg/zi, consultați capitolul 92 pentru mai multe informații).

Richette P, Bardin T. Guta. Lancet. 23 ianuarie 2010;375(9711):318-328.

Brook RA, Forsythe A, Smeeding JE, et al. Guta cronică: epidemiologie, progresia bolii, tratament și povara bolii. Curr Med Res Opin. 2010 Dec;26(12):2813-2821.

Hernăndez-Cuevas CB, Roque LH, et al. Primele atacuri acute de gută preced de obicei caracteristicile sindromului metabolic. J Clin Rheumatol. 2009 Mar;15(2):65-67.

Choi HK, De Vera MA, Krishnan E. Guta și riscul de diabet de tip 2 în rândul bărbaților cu un profil de risc cardiovascular ridicat. Reumatologie (Oxford). 2008 Oct;47(10):1567-1570.

Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Factori de risc pentru gută și prevenire: o revizuire sistematică a literaturii. Curr Opin Rheumatol. 2011 Mar;23(2):192- 202.

Schumacher Jr HR, Becker MA, Wortmann RL și colab. Efectele febuxostat versus alopurinol și placebo în reducerea uratului seric la subiecții cu hiperuricemie și gută: un studiu de 28 de săptămâni, fază III, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele. Artrita Rheum. 2008 Nov 15;59(11):1540- 1548.

Graziano JH, Blum C. Expunerea la plumb din cristalul de plumb. Lancet. 1991;337:141-142.

Kanbara A, Hakoda M, Seyama I. Alcalinizarea urinei facilitează excreția acidului uric. Nutr J. 2010 Oct 19;9:45:Publicat online

2010 octombrie 19. doi: 10.1186/14752891-9-45.

Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, et al. Efectele benefice ale pierderii în greutate asociate cu restricția moderată de calorii/carbohidrați și aportul proporțional crescut de proteine și grăsimi nesaturate asupra nivelurilor serice de urat și lipoproteine în gută: un studiu pilot. Ann Rheum Dis. 2000;59:539-543.

Lewis AS, Murphy L, McCalla C și colab. Inhibarea xantinoxidazei la mamifere de către compușii folați și amethopterina.

J Biol Chem. 1984;259:12-15.

Oster KA. Acid folic și xantin oxidază. Ann Intern Med. 1977;86:367.

Flouvier B, Devulder B. Acid folic, xantin oxidază și acid uric. Ann Intern Med. 1978 februarie;88(2):269.

Bindoli A, Valente M, Cavallini L. Acțiunea inhibitoare a quercetinei asupra activității xantin oxidazei și xantin dehidrogenazei. Pharmacol Res Commun. 1985;17:831-839.

Busse WW, Kopp DE, Middleton Jr E. Modularea flavonoide a funcției neutrofilelor umane. J Allergy Clin Immunol. 1984;73:801-809.

Yoshimoto T, Furukawa M, Yamamoto S, și colab. Flavonoide: inhibitori puternici ai arahidonatului 5-lipoxigenazei. Biochem Biophys Res Commun. 1983;116:612-618.

Stein HB, Hasan A, Fox IH. Uricozuria indusă de acid ascorbic: o consecință a terapiei cu megavitamine. Ann Intern Med. 1976;84:385-388.

Gershon SL, Fox IH. Efectele farmacologice ale acidului nicotinic asupra metabolismului purinelor umane. J Lab Clin Med. 1974;84:179-186.

Blau LW. Controlul dietei cu cireșe pentru gută și artrită. Texas Rep Biol Med. 1950;8:309-311.

Jacob RA, Spinozzi GM, Simon VA, et al. Consumul de cireșe scade uratul plasmatic la femeile sănătoase. J Nutr. 2003;133:1826-1829.

CAPITOLUL 170

Căderea părului la femei

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

În practica clinică, una dintre cele mai frecvente plângeri ale pacienților de sex feminin este căderea excesivă a părului. În majoritatea cazurilor nu este o alopecie severă; mai degrabă, este percepția că căderea părului are loc într-un ritm din ce în ce mai mare. Adesea, aceste plângeri sunt respinse, deoarece căderea minoră a părului este greu de cuantificat și cu siguranță nu este o tulburare care pune viața în pericol. Cu toate acestea, pacientul dorește un răspuns cu privire la motivul pentru care se întâmplă, așa că este important să-l abordeze. De asemenea, medicii ar trebui să aibă grijă să nu subestimeze impactul emoțional al căderii părului pentru unii pacienți.

P FIZIOLOGIA DE BAZĂ A ciclului părului

Între 100.000 și 350.000 de foliculi de păr ocupă scalpul uman, dar nu toate aceste fire de păr trec prin faze ciclice de creștere și odihnă. În timpul fazei de creștere (anagen), există o expresie genetică activă a sintezei proteinelor. Pe măsură ce părul se maturizează, acesta intră într-o etapă de repaus (telogen). Apoi bulbul de păr migrează spre exterior și, în cele din urmă, este desprins. În această fază de migrare este pregătit stadiul pentru părul nou, care să umple papila rămasă după pierderea părului original. Vârsta, patologia și o mare varietate de factori nutriționali și hormonali influențează durata ciclului părului. În general, căderea părului este o parte normală a îmbătrânirii. Până la vârsta de 40 de ani, ritmul de creștere a părului încetinește. Firele noi de păr nu cresc la fel de repede cum cad cele vechi.

Testul de tragere de păr poate ajuta la determinarea formării relative a părului nou. Implică luarea câtorva fire între degetul mare și arătător și tragerea de ele ușor. Firele de păr anagen ar trebui să rămână înrădăcinate pe loc, în timp ce firele de păr din telogen ar trebui să iasă cu ușurință. Știind aproximativ câți fire de păr au fost trase și numărul care a ieșit, se poate determina procentul de foliculi de păr în stare telogenă. Astfel, dacă s-au tras 20 de fire de păr și au ieșit 2, frecvența foliculilor de păr telogeni este de 10%. Ca un ghid foarte gros, o frecvență telogenă de 10% este excelentă, până la 25% este tipică și peste 35% este problematică. Dacă după testul de tracțiune mai există fire de păr în zonele cu chelie, este considerat un test pozitiv.

P DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Căderea părului poate fi împărțită în două tipuri: focală și difuză (Tabelul 170-1). Căderea difuză a părului se datorează cel mai adesea efluviului telogen - un termen umbrelă care desemnează alopecia necicatrice caracterizată prin căderea difuză a părului, adesea cu debut acut, cauzată de un stres metabolic sau hormonal sau de medicamente. În general, recuperarea are loc atunci când sunt tratați factorii precipitanți. Femeile pot experimenta, de asemenea, căderea părului cu model masculin sau feminin (denumită anterior alopecie androgenă). Căderea focală a părului este de cele mai multe ori secundară unei tulburări de bază care poate provoca alopecie fără cicatrici sau cicatrici. Alopecia focală fără cicatrizare este de obicei cauzată de tinea capitis sau alopecia areata, deși căderea netedă a părului poate fi cauzată și de alopecia de tracțiune sau tricotilomanie. Alopecia cicatricială este rară și are o serie de cauze, cel mai adesea lupusul eritematos discoid.14

P CAUZELE CĂDERII PĂRULUI LA FEMEI ȘI CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Cinci cauze comune ale căderii părului la femei sunt discutate mai jos în detaliu: (1) niveluri ridicate de androgeni, (2) medicamente, (3) deficiențe nutriționale, (4) hipotiroidism și (5) prezența anticorpilor antigliadină.

TABELUL 170-1 Diagnosticul diferențial al căderii părului

Nu au fost acordate drepturi de a include acest tabel în mediile electronice.
Vă rugăm să consultați publicația tipărită.

TABELUL 170-2 Clase de medicamente care pot provoca căderea părului

Van Neste DJJ, Rushton H. Probleme de păr la femei. Clin Dermatol, 1997;15:113-125.

Căderea părului cu model androgen feminin

Femeile pot suferi de căderea părului cauzată de androgeni, la fel ca și bărbații. acum, totuși, se face referire la aceasta ca fiind căderea părului cu model feminin sau masculin.1 Este o afecțiune relativ comună. De fapt, un raport afirmă că afectează aproximativ 30% dintre femei înainte de vârsta de 50 de ani.1 Deși factorii genetici sunt în mod clar semnificativi, excesul de androgeni, rezistența la insulină, sindromul ovarului polichistic și statutul scăzut de antioxidant (adică glutation redus) sunt, de asemenea, asociate cu căderea părului feminin. reglare prin alimentație, stil de viață și măsuri suplimentare (vezi capitolul 176); (2) crește aportul de antioxidanți; (3) luați în considerare extractul de saw palmetto; și (4) luați în considerare terapia de substituție hormonală.

S-a demonstrat că speciile reactive de oxigen joacă un rol central (împreună cu testosteronul) în chelie masculină. Niveluri mai mari ale acestor compuși dăunători se găsesc în foliculii de păr ai bărbaților (și probabil femeilor) cu chelie de tip masculin.6 Acest lucru pare să se datoreze nivelurilor mai scăzute de glutation. Utilizarea antioxidanților care economisesc glutation, cum ar fi vitamina C și flavonoidele, pare adecvată.

Extractul de Saw Palmetto este o recomandare populară pentru hiperplazia benignă de prostată (HBP). Este eficient în BPH ca urmare a mai multor mecanisme de acțiune, inclusiv capacitatea de a inhiba formarea și transportul dihidrotestosteronului (DHT). Acest androgen puternic este format din testosteron prin acțiunea enzimei 5-a-reductază. Activitatea acestei enzime este crescută în BPH, precum și în chelie masculină și feminină.7 Extractul de Saw Palmetto poate oferi unele beneficii în alopecia legată de androgeni prin reducerea formării DHT. Acesta este același mecanism cu cel al medicamentului finasteride (Propecia), care este adesea folosit în tratamentul căderii părului cu model feminin.10 Extractul de Saw Palmetto inhibă, de asemenea, transportul DHT la locurile receptorilor nucleari și, prin urmare, se poate dovedi și mai util. Doza pentru extractul standardizat pentru a conține 85% până la 95% acizi grași și steroli este de 320 mg/zi.

Căderea părului indusă de medicamente

O listă lungă de medicamente poate provoca căderea părului, dar nu trebuie să presupunem că, pur și simplu pentru că o femeie se plânge de căderea părului și ia unul dintre aceste medicamente, medicamentul este singura cauză. Desigur, unele medicamente, în special agenții de chimioterapie precum fluorouracilul, sunt în mod evident cauzatoare, deoarece sunt inhibitori atât de puternici ai creșterii părului. Atunci când este adecvat din punct de vedere medical, trebuie utilizate alternative naturale la medicamentul sau medicamentele suspectate (Tabelul 170-2).

Deficiență nutrițională

O deficiență a oricărui număr de nutrienți poate duce la căderea semnificativă a părului. Zincul, vitamina A, acizii grași esențiali și fierul trebuie excluse mai întâi. Unghiile pacientului trebuie examinate pentru liniile albe caracteristice care indică o vindecare slabă a rănilor a patului unghial, chiar și cu cea mai mică traumă, care poate fi un semn al unui nivel scăzut de zinc. Spatele brațelor trebuie examinate pentru hipercheratoză, un semn comun al deficienței de vitamina A. Trebuie evaluate și pielea coatelor și starea generală de sănătate a pielii, căutând pielea uscată asociată cu un deficit de acizi grași esențiali. Pentru a determina starea fierului, se recomandă o evaluare a feritinei serice.

În evaluarea nivelurilor de feritine serice, este important de știut că multe laboratoare de referință raportează niveluri scăzute de feritină (de exemplu, 10-30 mg/L) ca fiind în limitele normale. Dacă feritina serică este mai mică de 30 mg/L, este indicată înlocuirea cu fier. Când nivelul feritinei serice scade sub aceasta, creșterea și regenerarea părului sunt afectate, deoarece organismul caută să conserve fierul rămas.11 Există o asociere foarte puternică între rezervele scăzute de fier din organism și căderea difuză a părului la femei când nivelul feritinei serice este la sau sub 30 mg/L.12,13.

Femeile cu căderea generalizată vizibilă a părului suferă de obicei de deficiențe ale tuturor acestor nutrienți. Tratamentul căderii părului secundar deficienței nutriționale este simplu – aportul alimentar al acestor nutrienți trebuie crescut și suplimentele utilizate în mod corespunzător. Un avertisment este că multe dintre aceste femei se dovedesc a fi hipoclorhidrice. În aceste cazuri, suplimentarea cu acid clorhidric la mese poate fi tot ceea ce este necesar. O recomandare generală pentru femeile cu căderea părului legată de starea nutrițională este să ia o formulă multivitaminică/multiminerală de mare potență care conține fier împreună cu 1 lingură de ulei de in pe zi. Dacă nivelurile lor de feritine serice sunt sub 30 mg/L, astfel de femei pot consuma alimente bogate în fier și pot suplimenta cu fier suplimentar, fie 30 mg de fier legat de succinat, fumarat sau alt chelat de două ori pe zi, între mese. Dacă această recomandare duce la disconfort abdominal, se pot sugera 30 mg luate cu mesele de trei ori pe zi. După 2 luni, nivelul feritinei serice trebuie reevaluat. Îmbunătățirile feritinei serice se corelează adesea cu îmbunătățirea sănătății părului și oprirea căderii excesive a părului.

Hipotiroidismul

Este bine cunoscut faptul că căderea părului este unul dintre semnele cardinale ale hipotiroidismului. Folosind nivelurile sanguine ale hormonilor tiroidieni ca criteriu, se estimează că 1% până la 4% din populația adultă are hipotiroidism moderat până la sever și alți 10% până la 12% au hipotiroidism ușor.15 Prevalența hipotiroidismului la femeile americane este estimată a fi de până la 20%, chiar și în rândul practicienilor de medicină convențională.

Anticorpi antigliadină

Glutenul proteic și derivatul său polipeptidic, gliadina, se găsesc în principal în grâu, orz și secară. Se pare că anticorpii la gliadină pot provoca anticorpi cu reacție încrucișată care atacă foliculii de păr, ducând la alopecia areata - o boală autoimună caracterizată prin zone cu căderea completă a părului.16

CASETA 170-1 Caracteristici cheie de diagnosticare ale bolii celiace

Scaune voluminoase, palide, spumoase, urât mirositoare, grase, cu grăsime fecală crescută

Pierdere în greutate și semne de deficiențe de multivitamine și minerale

Niveluri crescute de anticorpi gliadină serici

Diagnosticul confirmat prin biopsie jejunală

Boala celiacă, cunoscută și sub denumirea de sprue nontropicală, enteropatie sensibilă la gluten sau sprue celiacă, este caracterizată prin malabsorbție și o structură anormală a intestinului subțire care revine la normal la eliminarea glutenului alimentar. Dovezile sunt în creștere că multe persoane cu intoleranță la gluten nu au simptome gastrointestinale evidente. În schimb, ei pot demonstra intoleranță la gluten în mod insidios, ca și căderea părului. Mai degrabă decât testarea anticorpilor antigliadină la pacienții cu căderea generală a părului sau alopecie areata, se recomandă testul pentru anticorpi umani anti-transglutaminază tisulară (IgA anti-tTG), deoarece este mai sensibil decât testul pentru anticorpi antigliadină (vezi capitolul 155). Această recomandare este deosebit de importantă în prezența oricăror simptome gastrointestinale care indică boala celiacă (caseta 170-1).

P CONCLUZIE

Căderea părului la femei nu trebuie respinsă. Deși o anumită cădere a părului este o parte naturală a procesului de îmbătrânire, plângerile de cădere excesivă sau accelerată a părului trebuie investigate și tratate în mod corespunzător. Studiile clinice au investigat impactul psihologic al creșterii căderii părului la femei și au constatat că aceasta este o sursă semnificativă de anxietate, frică și depresie.1,4 În schimb, creșterea sănătății părului are ca rezultat o îmbunătățire a sănătății generale, în special a sănătății mintale, a acestor pacienți.

REFERINȚE

Mounsey AL, Reed SW. Diagnosticarea și tratarea căderii părului. Sunt un medic de familie. 2009 Aug 15;80(4):356-362.

Van Neste DJJ, Rushton H. Probleme de păr la femei. Clin Dermatol. 1997;15:113-125.

Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Excesul de androgeni la femei: experiență cu peste 1000 de pacienți consecutivi. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:453-462.

Pret VH. Alopecia androgenetică la femei. J Investig Dermatol Symp Proc. 2003;8:24-27.

Birch MP, Lalla SC, Messenger AG. Căderea părului model feminin. Clin Exp Dermatol. 2002;27:383-388.

Giralt M, Cervello I, Nogues MR, et al. Glutation, glutation S-transferaza și specii reactive de oxigen ale glandelor sebacee ale scalpului uman în chelie masculină. J Invest Dermatol. 1996;107:154-158.

Legro RS, Carmina E, Stanczyk FZ, et al. Modificări ale nivelului de androgen conjugat la femei și bărbați cu alopecie. Fertil Steril. 1994;62:744-750.

Cela E, Robertson C, Rush K, et al. Prevalența ovarelor polichistice la femeile cu alopecie androgenă. Eur J Endocrinol. 2003;149:439-442.

Matilainen V, Laakso M, Hirsso P, et al. Căderea părului, rezistența la insulină și ereditatea la femeile de vârstă mijlocie: un studiu bazat pe populație. J Risc cardiovasc. 2003;10:227-231.

Shum KW, Cullen DR, Messenger AG. Căderea părului la femeile cu hiperandrogenism: patru cazuri care răspund la finasterid. J Am Acad Dermatol. 2002;47:733-739.

Kantor J, Kessler LJ, Brooks DG, et al. Scăderea feritinei serice este asociată cu alopecie la femei. J Invest Dermatol. 2003;12:985-988.

Moeinvaziri M, Mansoori P, Holakooee K și colab. Statutul fierului în căderea difuză a părului telogen în rândul femeilor. Acta Dermatovenerol Croat. 2009;17(4):279-284.

Deloche C, Bastien P, Chadoutaud S, et al. Depozite scăzute de fier: un factor de risc pentru căderea excesivă a părului la femeile care nu se află la menopauză. Eur J Dermatol. 2007 noiembrie-dec; 17(6):507-512.

Santiago-Casas Y, Vilă LM, McGwin Jr G, et al. Asocierea lupusului discoid cu manifestările clinice și acumularea daunelor în profil: o cohortă de lupus multietnic. Îngrijirea artritei Res (Hoboken). 2011 Dec 20. doi: 10.1002/acr.21581. [Epub înainte de tipărire].

Arem R, Escalante D. Hipotiroidism subclinic: epidemiologie, diagnostic și semnificație. Adv Intern Med. 1996;41:213-250.

Corazza GR, Andreani ML, Venturo N și colab. Boala celiacă și alopecia areata: raportul unei noi asociații. Gastroenterologie. 1995;109:1333-1337.

hepatită

Melissa Palmer, MD, și Peter B. Bongiorno, ND, LAc

P CONSIDERAȚII GENERALE

Hepatita se referă la inflamația (-itis) a ficatului (hepar-). Inflamația care durează mai puțin de 6 luni este cunoscută sub numele de hepatită acută, în timp ce cea care durează mai mult de 6 luni se numește hepatită cronică. La persoanele cu hepatită acută care nu evoluează spre boală cronică, toate simptomele, semnele și anomaliile testelor de sânge revin la normal fără sechele permanente sau pe termen lung. Persoanele care progresează de la hepatită acută la hepatită cronică sunt expuse riscului de a evolua către ciroză și complicațiile acesteia, cum ar fi hipertensiunea portală și carcinomul hepatocelular (HCC). Hepatita este un termen care cuprinde multe cauze inflamatorii, cum ar fi bolile hepatice autoimune, obezitatea, boala alcoolică a ficatului și unele medicamente și plante medicinale. Doar hepatita cauzată de un virus (hepatita virală) este potențial infecțioasă pentru alții. Acest capitol se concentrează pe hepatitele virale A, B și C.

Hepatita A este cauzată de un virus din familia Picornaviridae și se transmite pe cale fecal-oral (enteric) prin contact de la persoană la persoană. Înainte de identificarea sa în 1973, hepatita A era cunoscută ca hepatită infecțioasă. Este cea mai frecventă cauză a hepatitei virale acute în Statele Unite, aproximativ o treime dintre adulți având dovezi de expunere anterioară, la fel ca aproape toți oamenii care trăiesc în zone cu salubritate slabă. Deși infecția cu virusul hepatitei A (HAV) nu duce la boli cronice, se estimează că este cauza a aproximativ 100 de decese în fiecare an în Statele Unite.

Hepatita B este cauzată de un virus din familia Hepadnaviridae și se transmite pe cale parenterală prin sânge sau produse din sânge, prin contact sexual sau prin transmitere mamă-copil în timpul sarcinii și al nașterii. Înainte de identificarea sa în 1963, era cunoscută sub numele de hepatită serică. Aproximativ 350 până la 400 de milioane de oameni din întreaga lume, inclusiv 1,25 milioane de oameni din Statele Unite, sunt infectați cronic cu virusul hepatitei B (HBV), definit prin analiza sângelui ca un antigen de suprafață pozitiv al hepatitei B (HBsAg) și un anticorp pozitiv al hepatitei B (HBcAb). Infecția cronică cu VHB este cea mai frecventă cauză de ciroză și cancer hepatic la nivel mondial.1

Hepatita C este cauzată de un virus din familia Flaviviridae și se transmite pe cale percutanată prin contact sânge-sânge. Consumatorii de droguri intravenoase, oricine care a primit o transfuzie de sânge sau de produse sanguine înainte de 1992, persoanele născute dintr-o mamă infectată cu virusul hepatitei C (VHC) și cei care pot prezenta un risc crescut de expunere la sânge infectat, cum ar fi lucrătorii din domeniul sănătății sau al siguranței publice, sunt expuși unui risc crescut de infecție. Spre deosebire de cazul VHB, contactul sexual este un mijloc ineficient de transmitere a VHC. Înainte de identificarea sa în 1989, era cunoscută ca hepatită non-A non-B. Se estimează că 130 de milioane de oameni din întreaga lume, dintre care 5 milioane se află în Statele Unite, au fost expuși la HCV și aproximativ 350.000 până la 500.000 de persoane mor pe an din cauza bolii hepatice legate de HCV.2,3

Simptome și semne

Hepatita virală acută poate fi total asimptomatică sau poate fi o boală extrem de debilitantă care se manifestă prin icter, simptome asemănătoare gripei, scăderea apetitului, dureri abdominale, greață, diaree, vărsături și oboseală. În mod obișnuit, cu cât o persoană este mai grav bolnavă și cu icter în timpul fazei acute a hepatitei, cu atât sunt mai mari șansele sale de a nu evolua către hepatită cronică. Probabilitatea de a dezvolta boli cronice este de aproximativ 1% până la 5% la adulții infectați cu VHB și

aproximativ 90% până la 95% la sugarii infectați cu VHB. Hepatita A nu duce niciodată la boli cronice. Hepatita C progresează la cronicizare la 55% până la 85% dintre indivizii infectați, femeile și copiii fiind mai puțin susceptibili de a evolua către boli cronice decât adulții de sex masculin. encefalopatie.

p CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

Diagnosticul de hepatită se face printr-o combinație de anamneză amănunțită și examen fizic, teste de laborator, inclusiv teste ale funcției hepatice în serie (aspartat aminotransferaza [AST] și alanin aminotransferaza [ALT], care sunt cunoscute împreună ca transaminaze) și serologii specifice hepatitei, în plus față de studiile imagistice. Deoarece aceste evaluări de obicei nu se corelează cu exactitate cu amploarea leziunii cauzate ficatului, o biopsie hepatică este adesea necesară pentru a determina gradul (gradul de inflamație) și stadiul (gradul de fibroză) bolii, precum și necesitatea terapiei.

Prevenirea

Toate persoanele cu boală hepatică cronică sau hepatită cronică de orice etiologie ar trebui să primească imunizări pentru hepatita A și B dacă nu au fost deja expuse la acești virusuri. Vaccinarea împotriva hepatitei A a fost aprobată pentru prima dată de FDA în 1995. Dezvoltarea vaccinului împotriva hepatitei B reprezintă unul dintre cele mai importante progrese în medicină. Acesta este primul și singurul vaccin din istorie care poate preveni

simultan cancerul hepatic, ciroza și o boală cu transmitere sexuală, hepatita B. FDA a aprobat vaccinul împotriva hepatitei B în 1981, iar versiunea îmbunătățită este disponibilă din 1986.

Se consideră sigur să se administreze vaccinul împotriva hepatitei B femeilor însărcinate, dacă este necesar. Sugarii născuți din mame cu AgHBs pozitiv ar trebui să primească atât vaccinarea împotriva hepatitei B, cât și imunoglobulină împotriva hepatitei B (HBIG) în decurs de 12 ore de la naștere. Consultați Caseta 171-1 pentru o listă a celor cu risc crescut de hepatită B și care, prin urmare, ar trebui să primească vaccinarea împotriva hepatitei B.

În prezent, nu există un vaccin disponibil pentru prevenirea HCV. Una dintre barierele majore în calea dezvoltării acestui vaccin implică populația complexă a VHC de tulpini mutante, cunoscută sub numele de cvasispecii, care poate exista la o persoană infectată cu hepatita C.

Virusul hepatitei A poate fi ucis prin fierberea alimentelor infectate timp de cel puțin trei minute și prin dezinfectarea suprafețelor cu înălbitor. Cel mai bine este să evitați să mâncați moluște crude sau parțial gătite (scoici, stridii, scoici și scoici), deoarece acești pești trăiesc adesea în râuri și mări contaminate cu HAV. Când călătoriți în zone ale lumii cunoscute ca având o incidență mare a hepatitei A, este deosebit de important să mâncați alimente bine gătite și să beți numai apă îmbuteliată. De asemenea, este importantă igienizarea meselor de schimbare a scutecelor, deoarece sugarii infectați cu hepatita A sunt de obicei o sursă tăcută pentru răspândirea infecției cu hepatita A. Spălarea meticuloasă a mâinilor este de mare importanță după folosirea băii, înainte de a mânca o masă și înainte de a pregăti mâncarea pentru alții.

Evitarea sexului neprotejat va reduce foarte mult probabilitatea de infectare cu VHB. Folosirea unei bariere, cum ar fi prezervativul, diga dentară, prezervativul feminin și pătuțul pentru degete va scădea riscul de transmitere și dobândire a VHB. Deși riscul de transmitere sexuală a VHC este rar, sexul protejat este recomandat dacă o persoană face sex anal, are mai mulți parteneri sexuali, are infecții frecvente de prostată, are tăieturi deschise sau răni la nivelul organelor genitale, BOX 171-1 Grupuri recomandate pentru a primi vaccinul împotriva hepatitei B.

Toți nou-născuții cu mame AgHBs pozitive

Copii cu risc de 11 sau 12 ani care nu au primit vaccinul la naștere

Persoane de orice vârstă care au mai mult de un partener sexual într-o perioadă de 6 luni

Persoanele cu o boală cu transmitere sexuală

Imigranți din zone geografice în care HBV este endemic - Asia, Africa sub-sahariană, Orientul Mijlociu, bazinul Amazonului

Copii născuți în Statele Unite ale unei persoane dintr-o zonă endemică a VHB

Copii adoptați din zonele endemice VHB

Bărbații care fac sex cu bărbați

Consumatorii de droguri intravenoase și partenerii lor sexuali

Persoanele cu tulburări ale factorului de coagulare a sângelui

Cei care au contact intim sau gospodăresc cu o persoană care este purtătoare a VHB (AgHBs pozitiv).

Oameni care lucrează în domeniul sănătății

Lucrătorii de securitate publică care pot intra în contact cu sângele

Persoanele care fac hemodializă

Persoane care locuiesc sau lucrează într-o instituție pentru persoanele cu dizabilități de dezvoltare

Deținuți de închisoare

Nativii din Alaska și insulele Pacificului

sau are menstruație. Persoanele cu hepatită B sau C ar trebui să evite să împărtășească orice ar putea conține chiar și cea mai mică cantitate de sânge, inclusiv periuțe de dinți, aparate de ras și mașini de tăiat unghii.

Pentru a reduce și mai mult probabilitatea de răspândire a hepatitei B și C, persoanele care folosesc medicamente injectabile nu trebuie să împartă niciodată acele cu alte persoane sau să nu se injecteze cu un ac uzat. O picătură de sânge atât de minusculă încât nu poate fi văzută de ochiul uman poate conține sute sau chiar mii de particule HBV și/sau HCV. Chiar și curățarea meticuloasă ar putea să nu elimine complet virusul dintr-un ac. Dacă o persoană are nevoie de ace nefolosite, dar nu le poate obține, el sau ea ar trebui să caute un program de schimb de ace. În mod alternativ, utilizarea acului poate fi limitată la seringile de autodistrugere. Aceste ace nu sunt reutilizabile. Sunt concepute pentru a se autodistruge după o singură utilizare, astfel încât să nu poată fi reutilizate sau împărtășite cu alții. Desigur, cel mai bun sfat pentru o persoană care continuă să consume droguri ilicite este să întrerupă imediat această activitate și să caute ajutor la un centru de reabilitare a drogurilor. De asemenea, oricine intenționează să-și facă un tatuaj sau să aibă o parte a corpului perforată ar trebui să se ocupe doar de unități care sunt curate și care respectă practici meticuloase de sterilizare.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Terapii convenționale

Scopurile tratamentului hepatitei cronice sunt de a realiza suprimarea virală susținută sau eliminarea totală a virusului din organism; pentru a încetini sau a preveni progresia către ciroză, decompensare hepatică și HCC; și pentru a preveni transmiterea către alții. Hepatita cronică B nu este vindecabilă. Opțiunile convenționale de tratament pentru hepatita B includ fie analogi nucleozidici/nucleotidici (NA), fie interferonul pegilat. Interferonii (IFN) sunt o familie de proteine produse în mod natural de organism, care au proprietăți antivirale, antiproliferative și imunomodulatoare. IFN și IFN pegilat s-au dovedit a fi eficiente în reducerea HBV

CASETA 171-2 Factori care influențează ratele SVR ale hepatitei C

Factori gazdă

Etnie

IMC

Vârstă

Rezistenta la insulina/DM

Gen

Consumul de alcool

Factori nutriționali

Factori virali

Genotip

Încărcătura virală

Polimorfismul interleukinei-28B

Factori de boală

Gradul de fibroză

coinfecție HCV/HIV

Factori de aderență

Educația pacientului

Terapie ghidată de răspuns

Managementul AE

Formulări alternative RBV

replicare și inducerea remisiunii bolii. Cu toate acestea, eficacitatea IFN este limitată la o populație restrânsă de pacienți cu VHB. În plus, numeroasele sale efecte secundare, calea dificilă de administrare subcutanată, costul și rata mare de recădere asociată după întreruperea medicamentului au împiedicat utilizarea acestuia la pacienții cu VHB cronic. În prezent, există cinci NA aprobate de FDA pentru tratamentul HBV cronic. NA sunt destul de eficiente pentru suprimarea replicării VHB, inducerea remisiunii bolii și îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung. Cu toate acestea, durata de timp în care pacienții sunt tratați nu este predefinită; și este determinată de parametri specifici care pot diferi de la un pacient la altul, iar tratamentul poate fi nedefinit pentru unii. În plus, utilizarea pe termen lung a NA poate fi complicată de selecția mutațiilor rezistente la antiviral.

Spre deosebire de hepatita B, hepatita C este o boală vindecabilă la mulți pacienți. Aceasta este denumită o rată de răspuns virologic susținut (SVR) și variază între aproximativ 20% și 90% (adică este o măsură a suprimării virusului). Durata și succesul tratamentului VHC depind de o varietate de factori (vezi Caseta 171-2). Interferonul pegilat (PI) administrat subcutanat o dată pe săptămână, împreună cu pastilele orale de ribavirină (RBV) zilnic, timp de 24 până la 48 de săptămâni, este tratamentul standard actual de îngrijire (SOC) pentru pacienții cu genotipurile 2 și 3 de hepatită cronică C și a fost SOC pentru pacienții cu genotipul 1 (G1), cel mai comun și cel mai dificil gen din lume. În mai 2011, a avut loc un progres major în domeniul hepatologiei. Odată cu adăugarea unui inhibitor de protează, fie telaprevir (Incivek, fabricat de Vertex), fie boceprevir (Victrelis, fabricat de Merck), la tratamentul SOC, SVR-urile au crescut de la aproximativ 42% la 86% pentru mulți pacienți G1. Și, între 44% și 60% dintre pacienții G1 naivi tratați sunt acum capabili să se vindece în doar 24 până la 28 de săptămâni, spre deosebire de 48 de săptămâni. Cu toate acestea, numeroase evenimente adverse (EA), scheme de tratament complexe, costuri exorbitante și potențialul de dezvoltare a rezistenței la medicamente pot reduce utilitatea lor terapeutică. Acest lucru subliniază necesitatea ca medicii să fie conștienți de efectele terapiilor naturale și integrative asupra progresiei VHC și de potențialele beneficii ale acestor terapii, fie cu sau fără tratament SOC pentru hepatita cronică C.

S-a demonstrat că mai multe substanțe nutritive și ierburi, discutate mai târziu, inhibă reproducerea virală, îmbunătățesc funcția sistemului imunitar și stimulează regenerarea celulelor hepatice deteriorate.

Recomandări pentru stilul de viață

Dormi

Studiile experimentale au demonstrat că privarea de somn are ca rezultat o funcție imunitară mai slabă, cum ar fi reducerea activității celulelor ucigașe naturale, suprimarea producției de interleukină-2 și niveluri crescute de citokine proinflamatorii circulante.6,7 Un studiu recent a arătat că supraviețuirea a fost invers asociată cu tulburările de somn la 156 de pacienți cu ciroză. Autorii studiului au sugerat că intervențiile comportamentale

adaptate ar putea ajuta la îmbunătățirea calității generale a vieții legate de sănătate și ar putea îmbunătăți rezultatele pacientului.8 Probleme de somn au fost raportate la pacienții cu hepatită cronică C, aproximativ 60% până la 65% dintre indivizi raportând astfel de plângeri. Subiecții cărora li sa administrat IFN-a au demonstrat o trezire crescută după debutul somnului, scăderea eficienței somnului și reducerea somnului în stadiul 3 și/sau 4.9 Dovezile sugerează, de asemenea, că deteriorările calității somnului există independent de terapia antivirală cu IFN-a și înainte de stadiile avansate ale bolii hepatice. durata, indivizii cu mai putin de

ore de somn regulat au aproximativ trei ori mai multe șanse de a dezvolta o răceală atunci când sunt expuși la rinovirusul introdus nazal decât cei cu 8 ore sau mai mult de somn.12 Prin urmare, poate fi prudent să încurajăm obiceiurile de somn adecvate și o durată de

ore sau mai mult pentru a optimiza beneficiile imune și antivirale și la pacientul cu hepatită.

Exercita

Beneficiile exercițiilor fizice pentru persoanele cu boli hepatice sunt numeroase. Studiile asupra pacienților cu hepatită C care includ exerciții fizice ca parte a terapiei lor cu SOC arată că aceștia pot participa în siguranță la un program de exerciții fizice, pot crea schimbări clare în modul în care își percep corpurile și capacitățile sale, precum și să-și îmbunătățească încrederea în sine, toate acestea putând duce la schimbări de anvergură în modul în care această boală și constrângerile tratamentului sunt percepute, deoarece oboseala este, probabil, cel mai frecvent simptom.13 afectând persoanele cu hepatită cronică, exercițiile fizice pot oferi un plus de energie și, de asemenea, pot îmbunătăți funcția cardiovasculară. Exercițiile fizice conduc la o reducere a grăsimii corporale totale, ceea ce este important pentru toate persoanele cu boli hepatice. Când grăsimea corporală totală este redusă, conținutul de grăsime din ficat este, de asemenea, redus, rezultând adesea o reducere semnificativă a enzimelor hepatice crescute.13 Astfel, se recomandă ca toți pacienții cu hepatită cronică să încorporeze un program de exerciții care combină antrenamentul cu greutăți și aerobic în rutina lor zilnică, așa cum este tolerat, după ce au fost autorizați medical de către medici.

Dieta

Deciziile de tratament nutrițional pentru cei cu hepatită virală acută ar trebui să fie orientate spre simptome. În general, accentul ar trebui să fie pe înlocuirea lichidelor prin consumul de bulion de legume, sucuri de legume diluate (diluate cu 50% apă) și ceaiuri din plante pentru a evita deshidratarea, mai ales dacă este prezentă diareea. Alcoolul trebuie evitat complet deoarece poate declanșa o recidivă a hepatitei acute.

S-a demonstrat că tratamentele nutriționale pentru hepatita virală cronică au un impact semnificativ asupra progresiei bolii (de exemplu, obezitatea, consumul de alcool și supraîncărcarea cu fier) și pot agrava boala, în timp ce consumul de cofeină poate fi de ajutor. O dietă săracă în grăsimi saturate, carbohidrați simpli (de exemplu, zahăr, făină albă, suc de fructe, miere), acizi grași oxidați (uleiuri prăjite), sodiu și produse de origine animală

poate fi benefică la pacienții cu ciroză decompensată complicată de ascită (retenție de lichide) și/sau encefalopatie hepatică (HE). S-a demonstrat că o dietă axată pe alimente vegetale (adică o dietă bogată în fibre) crește eliminarea acizilor biliari, a medicamentelor și a substanțelor biliare toxice la unii pacienți cu ciroză decompensată complicată de HE. Alcoolul trebuie evitat complet.

Fructe și hepatită C

S-a descoperit că afinele inhibă replicarea HCV14, iar șobolanii hrăniți cu diete bogate în afine au fost protejați de dezvoltarea hepatitei acute.15 Acest efect se poate datora proprietăților antioxidante ale flavonoidului proantocianidin care este o componentă a frunzelor de afin.

S-a descoperit că naringenina, un flavanoid conținut în grapefruit și alte citrice, are proprietăți antiinflamatorii, antioxidante și de scădere a lipidelor și poate acționa ca un promotor al metabolismului carbohidraților. Sa constatat că naringenina scade colesterolul din lipoproteine cu densitate foarte scăzută. Se bănuiește că virusul hepatitei C poate „să se apropie" de colesterol – o teorie care s-a susținut în experimentele în eprubetă. Studiile au demonstrat că naringenina poate inhiba sau reduce steatoza (depunerea de grăsime în ficat),16 în plus față de inhibarea replicării virale HCV.17 Este important să ne amintim că grepfrutul conține furanocumarine și flavonoide, care pot inhiba componente ale căii de metabolizare a medicamentelor citocromului P450 care conduc la niveluri toxice ale multor medicamente18.

Cofeina și hepatita C

Mecanismul prin care cofeina își exercită efectul hepatoprotector este în curs de investigare. Datele din două studii pe populație au arătat că persoanele care consumau mai mult de 2 căni de cafea pe zi au fost mai puțin susceptibile de a avea enzime hepatice serice crescute și au mai puține șanse de a avea boală hepatică cronică în comparație cu cei care nu au consumat cafea.

Consumul mai mare de cafea a fost asociat cu mai puțină steatoză hepatică, un raport mai scăzut de aspartat seric (AST)/alanin aminotransferaza (ALT) și niveluri mai scăzute de a-fetoproteină la pacienții cu hepatită C. Pacienții care au băut mai mult de 2 până la 3 căni de cafea pe zi au avut o incidență mai mică a progresiei bolii și mai puțină fibroză, comparativ cu pacienții cu evaluarea histologică mai mică. cafea.22,26 Rezultate similare nu au fost observate la pacienții care au luat cofeină din alte surse sau care au consumat cafea decofeinizată. Cofeina poate reduce, de asemenea, oboseala asociată cu VHC și/sau boala hepatică cronică. Deși aportul exact de cafea necesar pentru a obține beneficii este neclar, pare rezonabil ca pacienții cu hepatită C să bea 2 până la 4 căni de cafea obișnuită pe zi.

Proteine din zer

Un produs al procesului de coagulare a laptelui, zerul poate stimula funcția imunitară, poate proteja împotriva daunelor cauzate de radicalii liberi și poate îmbunătăți nivelul de

glutation celular. Un studiu preliminar a constatat că 24 g de proteină din zer pe zi au redus nivelurile serice de ALT și au crescut nivelurile plasmatice de glutation la persoanele cu hepatită B, dar nu la cele cu hepatită C.27

Terapeutică nutritivă

Vitaminele C și E

Pacienții cu hepatită C tratați cu interferon pegilat și ribavirină au SVR mai mari și au mai puține șanse de a prezenta anemie asociată ribavirinei atunci când au suplimentat acest tratament antiviral cu vitaminele C și E.28,29 Trebuie reținut că vitamina C crește absorbția fierului și mulți pacienți cu hepatită C au deja rezerve crescute de fier.

Nivelurile de vitamina E s-au dovedit a fi scăzute atât în ser30, cât și în țesutul hepatic31 la persoanele cu hepatită, precum și la cei care mai târziu dezvoltă cancer la ficat din cauza hepatitei cronice. Într-un studiu preliminar la adulți cu hepatită C, administrarea a 1200 UI/zi de vitamina E timp de 8 săptămâni a părut să reducă afectarea ficatului.32 Într-un alt studiu, 544 UI de vitamina E/zi timp de 24 de săptămâni a îmbunătățit răspunsul la terapia cu interferon/antioxidant, deși rezultatele nu au atins semnificație statistică.33

Zincul și hepatita C

Zincul este esențial pentru funcționarea normală a sistemului imunitar și poate proteja ficatul de deteriorarea chimică. Unii cercetători cred că zincul poate proteja organismul de viruși, inclusiv de răceala comună. S-a demonstrat că nivelurile de zinc din sânge se corelează invers cu progresia hepatitei cronice C, iar deficiența de zinc este adesea prezentă la pacienții cu hepatită C care au și HCC și/sau ciroză. Suplimentarea orală cu zinc (150 mg/zi) poate încetini progresia VHC și reduce incidența HCC la acești pacienți.35,36 În plus, suplimentarea cu zinc poate îmbunătăți răspunsul la tratamentul cu interferon la pacienții cu hepatită cronică C.37,38 Un studiu care a utilizat 17 mg de zinc de două ori pe zi (sub forma unui complex de zinc de L-carnozină) nu este clar dacă acest beneficiu sa datorat în primul rând zincului sau carnozinei. Deși doze zilnice de până la 100 mg de zinc pot stimula sistemul imunitar și pot îmbunătăți răspunsul la interferon, un exces din această cantitate poate fi imunosupresiv. De asemenea, trebuie reținut că consumul excesiv de zinc poate duce la greață, vărsături și diaree, toate efectele secundare posibile ale terapiei antivirale SOC HCV.

Vitamina D și hepatita C

Pacienții cu hepatită cronică C au adesea niveluri serice mai scăzute de 25 hidroxi (OH) vitamina D decât persoanele fără hepatită C și aproximativ o treime dintre acești pacienți au deficit sever de vitamina D.40 Nivelurile serice scăzute de 25 (OH) vitamina D au fost corelate în mod independent atât cu severitatea inflamației, cât și cu fibroza la evaluarea histologică, precum și cu o incidență histologică redusă a VR. la terapia cu interferon pegilat SOC (PI) plus ribavirină (RBV).41 Descoperiri preliminare suplimentare au sugerat că suplimentarea cu vitamina D (1000-4000 UI/zi) cu scopul de a atinge un nivel seric mai

mare de 32 ng/mL poate îmbunătăți RVS la unii pacienți cu VHC tratați cu terapie antiviral SOC. Aceste rezultate sugerează că proprietățile imunomodulatoare ale vitaminei D pot acționa în sinergie cu această terapie antivirală. Evaluările ulterioare au arătat că expresia tisulară a enzimelor hepatice CYP27A1 25-hidroxilante ale citocromului P450 a fost paralelă cu nivelurile de vitamina D și a corelat invers cu activitatea necroinflamatoare hepatică. Deși sunt de așteptat studii suplimentare, deoarece studiile pe populație au concluzionat că până la 75% dintre americani au deficit de vitamina D42, pare rezonabil ca toți pacienții cu hepatită C să adauge vitamina D la regimurile lor antivirale.

Seleniu

Seleniul este un oligoelement necesar pentru activitatea enzimei glutation peroxidază, un mediator oxidant esențial pentru sănătatea umană. Deficiența sa este asociată cu diferite patologii, inclusiv disfuncția imunitară, cancerul și necroza hepatică. Nivelurile de seleniu din sângele întreg și plasmatic la 59 de pacienți cu patologii hepatice cronice, inclusiv ciroză hepatică alcoolică și virală, s-au dovedit a fi semnificativ mai scăzute decât la martorii sănătoși.43 Un alt studiu al liniilor celulare de carcinom hepatocelular dezvăluie că celulele canceroase hepatice sunt capabile să dobândească un avantaj selectiv de supraviețuire care este proeminent în condițiile deficienței de seleniu și a stresului oxidativ44. boală hepatică cirotică în stadiu avansat, iar studiile ulterioare au descoperit că aceasta apare mult mai devreme decât se credea anterior.45 Yu și colegii săi au descoperit că deficiența de seleniu este corelată cu dezvoltarea HCC la pacienții cu hepatită cronică B46 și că pacienții cărora li s-au suplimentat 200 mcg de seleniu pe zi au fost mai puțin probabil să dezvolte HCC în condiții de siguranță47. seleniul atunci când este utilizat în doze sub 1000 mcg, este rezonabil să se folosească seleniu într-un protocol de hepatită.

S-adenosil metionină (SAMe) și hepatita C

SAMe funcționează ca un donor de grup metil. Într-un model de șoarece, SAMe s-a dovedit că îmbunătățește proprietățile antivirale ale interferonului.99 Într-un mic studiu pilot efectuat pe persoanele care nu răspund la VHC G1 la interferon pegilat plus ribavirină, s-a demonstrat că acei pacienți care au fost tratați cu același regim, dar care au fost suplimentați cu comprimate de SAMe de 400 mg pe zi, au prezentat atât cinetică virală timpurie cât și semnalizare virală îmbunătățită. Acest lucru a condus la o reacție îmbunătățită la interferon și a dus la un procent mai mare de pacienți care obțin SVR.100

Extracte de ficat

Administrarea orală a extractelor hepatice a fost utilizată în tratamentul multor boli hepatice cronice din 1896. Numeroase investigații privind eficacitatea terapeutică a extractelor hepatice au demonstrat că aceste extracte promovează regenerarea hepatică și sunt destul de eficiente în tratamentul bolilor hepatice cronice, inclusiv a hepatitei cronice active48-50. 70 mg dintr-un extract de ficat sau un placebo de trei ori pe zi.50 La sfârșitul a 3 luni, grupul care a primit extractul de ficat a avut niveluri mult mai scăzute ale enzimelor hepatice (aminotransaminaze), ceea ce sugerează că extractul de ficat poate avea un efect

antiinflamator asupra ficatului. Acest studiu trebuie interpretat cu prudență, deoarece cauza hepatitei cronice nu a fost clar precizată.

Extracte de timus

Eficacitatea timusului bovin administrat pe cale orală în hepatita virală reflectă îmbunătățirea sistemului imunitar cu spectru larg probabil mediată de o activitate îmbunătățită a glandei timus. Mai multe studii dublu-orb atât în hepatita B acută cât și cronică au arătat că extractele de timus pot fi eficiente. În aceste studii, un efect terapeutic a fost observat prin scăderea accelerată a enzimelor hepatice (transaminaze), eliminarea virusului și o rată mai mare de seroconversie la anti-HBe.51,52 (vezi capitolul 56 pentru informații suplimentare despre glanda timus).

Medicamente botanice

Deși studiile clinice pe termen lung nu au confirmat încă eficacitatea medicamentelor din plante,53 mai multe au fost investigate pentru efectele lor în hepatita virală. Cele două cu cele mai pozitive rezultate sunt lemnul dulce (Glycyrrhiza glabra) și silimarina (complexul de flavonoizi din ciulinul de lapte, Silybum marianum).

Glycyrrhiza Glabra (rădăcină de lemn dulce)

Glicirizina este componenta rădăcinii de lemn dulce cel mai responsabil pentru beneficiile sale. S-a demonstrat că glicirizina reduce valorile serice ale alanin transaminazei și aspartat transaminazei. Glicirizina inhibă citotoxicitatea mediată imun împotriva hepatocitelor și, de asemenea, antagonizează factorul nuclear (NF)-KB, un factor de transcripție care activează genele care codifică citokinele inflamatorii.39

Se sugerează că lemnul dulce exercită multe acțiuni farmacologice benefice în tratamentul hepatitei acute și cronice, inclusiv următoarele:

Efecte antihepatotoxice

Acțiuni imunomodulatoare

Efecte antivirale

Efecte coleretice G

S-a demonstrat că lemnul dulce stimulează producția de |q

aportul natural de interferon al organismului. Acest lucru poate explica popularitatea sa în Japonia, unde este uneori folosit în tratamentul hepatitei virale cronice.54-59 Atunci când este utilizat intravenos, s-a demonstrat că lemnul dulce scade enzimele hepatice60, iar studiile au sugerat un posibil efect benefic în tratarea hepatitei C și în scăderea riscului de HCC asociat VHC. 200 mg de glicirizină, 100 mg de cisteină și 2000 mg de glicină în 100 ml de soluție salină fiziologică. Când se administrează intravenos, enzimele hepatice au fost scăzute la aproximativ 40% dintre pacienţi54-58; cu toate acestea, sarcina HCV nu a fost

redusă. În plus, efectul benefic al SNMC asupra reducerii enzimelor hepatice a fost de scurtă durată: după întreruperea acestui supliment, creșterile ALT au revenit. Un rezultat similar a fost găsit de alții.60

Într-un studiu pe 453 de pacienți japonezi diagnosticați cu hepatită cronică C, 84 au fost tratați cu SNMC la o doză de 100 ml/zi timp de 8 săptămâni, urmate de tratamente de două până la șapte ori pe săptămână pentru perioade de până la 16 ani. Ratele de CHC cumulat și ciroză în anul 10 au fost de 7%, respectiv 12%; în anul 15, acestea au fost de 12%, respectiv 21%. Și într-o cohortă de pacienți cu VHC care nu au răspuns la terapia cu interferon, glicirizina intravenoasă a scăzut riscul de progresie la HCC.63 Din păcate, rezultatele benefice ale glicirizinei în hepatită nu sunt consistente. Când au fost utilizate doze mai mici de glicirizină orală, nu s-au observat reduceri semnificative ale nivelurilor de ALT. Mulți au ajuns la concluzia că, deși lemnul dulce poate reduce creșterea ALT, nu au fost demonstrate efecte benefice pe termen lung asupra fibrozei asociate cu VHC.64

Principalul efect advers al administrării lemnului dulce este producerea efectelor sale asemănătoare aldosteronului; astfel, lemnul dulce nu trebuie utilizat probabil la pacienții cu antecedente de ascită, hipertensiune arterială sau insuficiență renală sau care utilizează în prezent preparate digitalice.

Silybum Marianum (Culinul de lapte)

Originile efectelor ciulinului de lapte asupra ficatului pot fi urmărite încă din epoca romană antică, când Pliniu cel Bătrân (d. 23-79) s-a referit la sucul lăptos al acestei plante ca fiind excelent pentru „eliminarea bilei". John Gerard, un herborist britanic din secolul al XVI-lea, a recomandat ciulinul de lapte pentru „expulzarea melancoliei", un simptom atribuit bolii hepatice în acea epocă. În Germania, în timpul secolului al XIX-lea, medicii tratau în mod obișnuit icterul și alte boli hepatice cu un extract din semințe de ciulin de lapte. În 1949, cercetătorii germani au descoperit că ciulinul de lapte părea să protejeze ficatul animalelor expuse la doze mari de tetraclorură de carbon, o hepatotoxină puternică.

În 1968, s-a descoperit că ingredientul activ din ciulinul de lapte se află în sământă și că acesta constă din trei componente: silibină, silidianină și silicristină, denumite colectiv silimarina, un flavonoid. Silimarina este utilizată în prezent în Europa pentru a trata toate tipurile de afecțiuni hepatice. În Statele Unite, din cauza lipsei de reglementare FDA, procentul real de silimarină activă biologic într-un anumit preparat de ciulin de lapte este necunoscut.

Silimarina inhibă afectarea hepatică făcând următoarele:

Acționează ca un antioxidant direct și captator de radicali liberi

Creșterea conținutului intracelular de glutation și superoxid dismutază

Inhibarea formării leucotrienelor

Stimularea regenerării hepatocitelor

Silimarina a fost utilizată pentru a trata atât hepatita acută, cât și hepatita cronică de diferite etiologii. Într-un studiu efectuat la pacienți cu hepatită virală acută, 29 de pacienți tratați cu silimarină au prezentat îmbunătățiri mai mari ale nivelurilor serice ale bilirubinei și ale enzimelor hepatice, comparativ cu grupul placebo.65

Alți cercetători care au evaluat în mod specific efectul antiviral al silimarinei asupra pacienților cu hepatită C au ajuns la concluzia că ameliorările unor simptome au apărut atunci când silimarina a fost administrată pe cale orală, dar că nu a reușit să exercite un efect antiviral sau să ducă la reduceri semnificative ale ALT sau îmbunătățiri ale anomaliilor ecografice legate de hepatita C.66,67.

La om, flavonoidele au o biodisponibilitate scăzută datorită metabolismului extins de primă trecere; astfel, nivelurile plasmatice necesare pentru a exercita un efect antiviral ar putea să nu fie posibile. Rezultatele discrepante raportate de diverși investigatori se pot datora lipsei de omogenitate între doze și căi de administrare.

O formă mai nouă de silimarină care o leagă de fosfatidilcolină (denumită fitozom silimarină) poate oferi beneficii mai mari. Un număr tot mai mare de cercetări indică faptul că silimarina legată de fosfatidilcolină este mai bine absorbită și produce rezultate clinice mai bune decât soiul nelegat.68-73 Aceste beneficii au fost demonstrate într-un studiu care a implicat 232 de pacienți cu hepatită cronică (virală, alcoolică sau indusă chimic) tratați cu fitozom silimarină fie de 120 mg până la 120 mg pe zi, de 120 mg până la 212 mg pe zi. 120 de zile.73 Funcția hepatică a revenit la normal mai repede la pacienții cărora li s-a administrat fitozom silimarină, în comparație atât cu silimarina disponibilă comercial, cât și cu placebo.

Silibinina intravenoasă este capabilă de cea mai mare suprimare a replicării virale hepatitei C. Primul studiu care a furnizat dovezi clare ale efectelor antivirale ale silimarinei la oamenii cu hepatită C a fost publicat în 2008 de către Ferenci și colegii.74 Acești investigatori au descoperit că astfel de pacienți care nu au răspuns la tratamentul SOC au reușit să atingă niveluri nedetectabile de ARN HCV după administrarea intravenoasă de silibinină timp de 15 zile. Deși aceste rezultate s-au dovedit a fi temporare, efectul antiviral al silibininei intravenoase a fost permanent pentru un pacient cu hepatită C care a primit acest tratament timp de 2 săptămâni după transplantul de ficat. Acest lucru sugerează că silibinina poate fi capabilă să prevină reinfectia grefei cu VHC.75 Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma aceste rezultate promițătoare.

Phyllanthus Amarus

P amarus este o plantă asiatică cu o lungă istorie de utilizare în afecțiunile hepatice. Un raport preliminar din 1988 a demonstrat că 59% dintre pacienții cu hepatită B au pierdut antigenul de suprafață al hepatitei B atunci când au fost testați la 15 până la 20 de zile după tratamentul cu un preparat de P amarus (200 mg de plantă uscată, pudră, sterilizată în capsule de trei ori pe zi). Deși acest raport a fost întâmpinat cu multă entuziasm77, aceste rezultate au avut

Abordare combinată cu terapia antioxidantă și botanică

Un raport al lui Berkson descrie trei pacienți cu ciroză avansată, hipertensiune portală și varice esofagiene secundare infecției cronice cu hepatită C, care au fost tratați eficient cu un program combinat cu costuri reduse.81 Deși acești pacienți au primit inițial un prognostic extrem de prost, toți „s-au recuperat rapid", au arătat o îmbunătățire a enzimelor hepatice și și-au putut relua activitățile zilnice normale. O pacientă a evidențiat o îmbunătățire substanțială a stării sale în doar 2 săptămâni. Ceilalți pacienți au evoluat la starea de sănătate în decurs de 4 până la 7 luni.

Regimul Berkson a fost compus din suplimentarea orală cu acid a-lipoic (600 mg/zi în două prize divizate), seleniu (sub formă de selenometionină la 400 mcg/zi în două doze divizate) și silimarină (900 mg/zi în trei doze divizate). Subiecților li s-a cerut, de asemenea, să ia o vitamină din complexul B, să mănânce o dietă bogată în fructe și legume, să consume 4 oz sau mai puțin de carne pe masă și să bea opt pahare de apă pe zi. De asemenea, au luat zilnic între 1000 și 6000 mg de vitamina C și 400 UI/zi de vitamina E. Au fost încurajați să meargă 1 milă de trei ori pe săptămână. Doar porțiunea de acid a-lipoic/seleniu/silimarină a protocolului a fost verificată și nu se știe cât de strict au fost urmate celelalte sugestii nutriționale și de stil de viață.

Deși acest protocol este documentat în doar trei cazuri, are sens rezonabil din punct de vedere naturist, având în vedere istoricul excelent de siguranță, costul rezonabil și eficacitatea cunoscută a opțiunilor individuale de tratament și merită cu siguranță încercat, mai ales la pacienții care nu răspund la terapiile convenționale. Se speră că în viitorul apropiat vor fi efectuate studii clinice stricte ale acestui tip de protocol combinat multiantioxidanți/stil de viață.

Acupunctură și plante medicinale chineze

Diagnosticul medicinei chineze pentru hepatită include adesea luarea în considerare a căldurii umede în canalele ficatului și splinei. Punctele de acupunctură și formulele pe bază de plante sunt adesea direcționate către curățarea căldurii și umezelii pentru a răci și drena aceste canale. Adesea se fac eforturi pentru a hrăni și sângele ficatului și pentru a tonifica ficatul și splina.

Într-un studiu pe 60 de pacienți cu hepatită B, 30 au primit acupunctură o dată pe zi, timp de 30 de minute, timp de 4 până la 6 săptămâni, în timp ce ceilalți 30, grupul de control, și-au continuat medicația convențională. Cei din grupul de tratament au avut timpi de recuperare semnificativ mai scurti, ameliorare mai mare a simptomelor și niveluri mai scăzute de interleukina-8.82 Studiile au investigat, de asemenea, utilizarea acupuncturii pentru a îmbunătăți simptomele secundare și comorbide, cum ar fi depresia și mialgiile. Un studiu de 6 săptămâni a clasificat 28 de pacienți: grupul unu a cuprins 13 pacienți cu scoruri mari de depresie și mialgie; grupul doi a fost format din 11 pacienți cu depresie scăzută, dar cu scoruri mari de mialgie; iar grupul trei a fost format din 4 pacienți cu depresie mare, dar cu scoruri scăzute de mialgie. În comparație cu nivelurile inițiale, s-a arătat o îmbunătățire

semnificativă a scorurilor de depresie și mialgie la finalul tratamentului.75 Deși nu au fost demonstrate rezultate pozitive cu privire la îmbunătățirea încărcăturii virale folosind acupunctura, acupunctura poate ajuta la alte simptome, îmbunătăți echilibrul imunitar și reduce comorbiditățile la pacienții cu hepatită. Sunt necesare mai multe studii, dar având în vedere beneficiul posibil și riscul scăzut, acupunctura poate fi o terapie rezonabilă.

Deoarece procedura standard de operare pentru acupunctură impune utilizarea tehnicii cu ac curat, riscul de hepatită din acupunctură este considerat extrem de scăzut.83 Acupunctura poate ajuta la îmbunătățirea simptomelor și a funcției hepatice. Un pacient ar trebui să caute un medic care folosește numai ace de unică folosință, spre deosebire de ace resterilizate.

Sho-saiko-to sau „Xiao Chai Hu Tang"

Sho-saiko-to (numită Xiao Chai Hu Tang în chineză) este o formulă botanică care conține șapte plante medicinale utilizate în mod tradițional pentru tratarea afecțiunilor hepatice și gastrointestinale.84 Această formulă a fost demonstrată pe modele animale pentru a preveni leziunile hepatice și pentru a promova regenerarea ficatului prin inhibarea stresului oxidativ asupra peroxidării lipidelor din hepatocite și a preveni progresul celulelor hepatice, stelate și ale celulelor hepatice,86 și ale celulelor stelate. ciroza la HCC.87 Un studiu prospectiv pe 260 de pacienți a constatat, de asemenea, că a crescut supraviețuirea celor cu hepatită virală cronică prin reducerea progresiei la HCC.88

Studiile clinice sunt în curs de desfășurare la Sloan Kettering pentru a determina dacă Sho-saiko-to poate crește supraviețuirea la pacienții cu cancer hepatic. De remarcat, acest tratament este contraindicat cu terapia medicamentoasă cu interferon deoarece există un risc crescut de pneumonită89, iar Sho-saiko-to a fost raportat că provoacă hepatită acută.90 Astfel, până când studiile ulterioare dovedesc contrariul, utilizarea lui la pacienții cu boală hepatică nu este recomandată.

Suplimente hepatotoxice

Folosita mai ales pentru hiperlipidemie, niacina poate fi contraindicata la pacientii cu functie hepatica compromisa. Se știe că provoacă înroșirea feței, dureri de cap și dureri de stomac la unii oameni, dozele de peste 20 mg91 și/sau formele cu eliberare susținută la doze de 2 g/zi sau mai mari92,93 pot contribui la toxicitatea hepatică și ar trebui evitate la pacienții cu hepatită. Folosită pentru reglarea dispoziției și a glicemiei, o formă specifică de niacină numită niacinamidă pare să nu inducă anomalii și este considerată o opțiune mai sigură94, dar ar trebui evitată în hepatită atunci când sunt disponibile alte opțiuni.

Vitamina A aparține unui grup de compuși cunoscuți sub numele de retinoizi. Aproximativ 80% până la 90% din rezervele de retinoizi din corpul total se găsesc în celulele stelate hepatice.

Consumul excesiv de vitamina A (doze acute de peste 100.000 UI sau doze cronice de 25.000 până la 100.000 UI zilnic timp de peste un an) poate provoca hipervitaminoză A,

care poate duce la ciroză și complicațiile acesteia. vitamine și printr-o deficiență de vitamina C.

S-a demonstrat că fierul generează specii reactive de oxigen care duc la mutații punctuale, leziuni cromozomiale și inactivarea genelor supresoare de tumori, cum ar fi p53; prin urmare este o hepatotoxină directă. Cu excepția cazului în care se constată că un pacient are deficit de fier, suplimentarea cu fier ar trebui evitată, deoarece s-a demonstrat că fierul accelerează progresia și agravează cursul multor boli hepatice. Acest lucru este valabil mai ales pentru boala alcoolică a ficatului, deoarece s-a demonstrat că alcoolul și excesul de fier au un efect dăunător aditiv asupra ficatului.

Botanice hepatotoxice

Având în vedere natura farmacologică a medicamentelor din plante, este important să ne amintim că unele botanice utilizate în mod obișnuit pot fi hepatotoxice și ar trebui evitate la pacienții cu hepatită. Poate că cel mai cercetat este Symphytum officinale (comfrey). Aceste efecte se datorează cel mai probabil diverșilor alcaloizi pirolizidinici (AP) hepatotoxici, cum ar fi lasiocarpina și simfitina și N-oxizii înrudiți.96 Deși sunt utilizate cel mai adesea ca remediu vulnerar local, Symphytum PA poate fi totuși absorbit prin piele și ar trebui evitat la pacienții cu boală hepatică. Piper methysticum (kava kava) a fost, de asemenea, implicat în afectarea ficatului hepatic.97 Un număr dintre aceste cazuri raportate de toxicitate kava păreau să implice o documentare slabă, afecțiuni preexistente, supradozaj cu kava sau polifarmacie concomitentă. Deși sunt considerați siguri la doze normale pentru persoanele fără afecțiuni hepatice98, cei cu afecțiuni hepatice ar trebui să evite kava kava ca măsură de precauție.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

În timpul fazei contagioase (cu 2 până la 3 săptămâni înainte de apariția simptomelor până la 3 săptămâni după), este importantă o igienă atentă și evitarea contactului apropiat cu ceilalți. În special, odată ce a fost pus un diagnostic, nu se recomandă munca într-un centru de zi, restaurant sau alte locuri de muncă similare. Hepatita cronică necesită o abordare integrativă multifactorială care va include stilul de viață și măsurile dietetice, precum și, eventual, o combinație de nutrienți, substanțe botanice și produse farmaceutice convenționale, după cum este necesar, pe o bază individuală G. H

I Stilul de viață

În faza acută, repausul la pat este important, cu reluarea lentă a activităților pe măsură ce starea de sănătate se îmbunătățește. Efortul intens trebuie evitat cu exerciții recomandate la nivelul de intensitate cel mai sigur pentru fiecare pacient. Acest nivel poate varia de la o persoană la alta. Trebuie evitate fumatul și consumul de alcool. Se recomandă opt ore de somn.

Dieta

Se recomandă o dietă cu alimente întregi, bogată în fibre. Se recomandă un conținut scăzut de grăsimi saturate și acizi grași oxidați (uleiuri prăjite) și carbohidrați simpli, cum ar fi zahăr, făină albă și sucuri de fructe. Consumul de bulion de legume, sucuri de legume diluate (diluate cu 50% apă) și ceaiuri din plante, este de ajutor pentru a evita deshidratarea, mai ales în prezența diareei. Alimente precum afinele bogate în flavonoide, cafeaua și grapefruitul (cu condiția să nu existe interacțiuni cu medicamentele) pot fi benefice pentru pacientul cu hepatită cronică.

Suplimente nutritive

Vitamina C: toleranță intestinală (10 până la 50 g/zi) în cazuri acute; 1000 mg de trei ori/zi în cazurile cronice. Atenție în cazurile de supraîncărcare cu fier atunci când sunt luate cu surse de fier.

Vitamina D: 1000 până la 4000 UI pe zi

Vitamina E: 1200 UI pe zi Seleniu: 200 mcg pe zi

Proteine din zer: pentru hepatita B la 24 g zi

Extracte de ficat: 70 mg de trei ori pe zi

Extracte de timus: echivalent cu 120 mg polipeptide pure cu greutăți moleculare mai mici de 10.000 sau aproximativ 750 mg fracțiune de polipeptidă brută pe zi

Medicamente botanice

Glycyrrhiza glabra (lem dulce): rădăcină pudră: 1 până la 2 g de trei ori pe zi, extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (1 până la 2 g) de trei ori pe zi, extract solid (pudră uscată) (conținut de acid gliciretinic 5%): 250 până la 500 mg de trei ori pe zi. Administrarea intravenoasă poate fi cea mai eficientă formă. Notă: administrarea cronică de lemn dulce poate necesita un aport crescut de alimente bogate în potasiu. Silybum marianum (ciulin de lapte). Doza standard de ciulin de lapte (70 până la 210 mg de trei ori pe zi) se bazează pe conținutul său de silimarină. Din acest motiv, sunt preferate extractele standardizate. Cele mai bune rezultate sunt obținute la doze mai mari (adică, 150 până la 300 mg de trei ori pe zi). Doza pentru silibina legată de fosfatidilcolină este de 120 mg de două până la trei ori pe zi, între mese. Silibinina intravenoasă poate fi cea mai eficientă formă.

Abordarea antioxidantă combinată Berkson

Consultați secțiunea anterioară despre terapia antioxidantă/botanică pentru acest protocol specific.

REFERINȚE

CDC. Acoperirea vaccinării împotriva hepatitei B în rândul adulților – Statele Unite. Raportul săptămânal al morbidității și mortalității din 2004 (MMWR). 2006 (12 mai);55(18):505-529.

Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. Contribuțiile virusului hepatitei B și infecțiilor cu virusul hepatitei C la ciroză și cancerul hepatic primar la nivel mondial. J Hepatol. 2006;45(4): 529-538.

Alterează MJ. Epidemiologia infecției cu virusul hepatitei C. World J Gastroenterol.

2007 mai 7;13(17):2436-2441. Recenzie.

Strader DB, Seeff LB. Istoria naturală a infecției cronice cu hepatită C. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996;8:324-328.

Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. Hepatology. 2002;36(suppl):S1-S2.

Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, et al. Efectele adverse ale restricției modeste de somn asupra somnolenței, performanței și citokinelor inflamatorii. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(5):2119-2126.

Opp MR, Born J, Irwin MR. Somnul și sistemul imunitar. În: Ader R, ed. Psihoneuroimunologie. a 4-a ed. New York, NY: Academic Press; 2007:579561.

Kanwal F, Gralnick IM, Rays RD și colab. Calitatea vieții legată de sănătate prezice mortalitatea la pacienții cu boală hepatică cronică avansată. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:793-799.

Raison CL, Rye DB, Woolwine BJ și colab. Administrarea cronică de interferon-alfa perturbă continuitatea și profunzimea somnului la pacienții cu hepatită C: asociere cu oboseală, încetinirea motorului și creșterea cortizolului seara. Biol Psihiatrie. 2010;15(68(10)):942-949.

Carlson MD, Hilsabeck RC, Barakat F, et al. Rolul tulburărilor de somn în infecția cronică cu hepatita C. Curr Hepat Rep. 2010;9(1):25-29.

Lange T, Perras B, Fehm HL, et al. Somnul îmbunătățește răspunsul anticorpilor umani la vaccinarea împotriva hepatitei A. Psychosom Med. 2003;65(5):831-835.

Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, et al. Obiceiuri de somn și susceptibilitate la răceala comună. Arch Intern Med. 12 ian 2009;169(1):62-67.

Payan JL, Pillard F, Mascarell V, et al. Este posibilă și benefică activitatea fizică pentru pacienții cu hepatită C care primesc terapie cu interferon pegilat și ribavirină? Gastroenterol Clin Biol. 2009 ian;33(1 Pt 1):8-14.

Takeshita M, Ishida Y, Akamatsu E, et al. Proantocianidina din frunzele de afin suprimă expresia ARN-ului virusului hepatitei C subgenomice. J Biol Chem.

Aug 7;284(32):21165-21176.

Wang YP, Cheng ML, Zhang BF și colab. Efectele afinului asupra fibrozei hepatice și a factorului de transcripție Nrf2 la șobolani. World J Gastroenterol. 7 iunie 2010;16(21):2657-2663.

Mulvihill EE, Allister EM, Sutherland BG, et al. Naringenina previne dislipidemia, supraproducția de apolipoproteină B și hiperinsulinemia la șoarecii cu receptor LDL nul cu rezistență la insulină indusă de dietă. Diabet. 2009 Oct;58(10):2198- 2210.

Nahmias Y, Goldwasser J, Casali M, et al. Secreția virusului hepatitei C dependent de apolipoproteina B este inhibată de naringenina, flavonoidul grapefruit. hepatologie. 2008 mai;47(5):1437- 1445.

Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, et al. Suc de grepfrut-interacțiuni medicamentoase. Br J Clin Pharmacol. 1998;46:101-110.

Dahan A, Altman H. Interacțiunea aliment-medicament: sucul de grepfrut mărește biodisponibilitatea medicamentului: mecanism, amploare și relevanță. Eur J Clin Nutr. 2004;58:1-9.

Ruhl CE, Everhart JE. Consumul de cafea și ceai sunt asociate cu o incidență mai scăzută a bolilor hepatice cronice în Statele Unite. Gastroenterologie. 2005 Dec;129(6):1928-1936.

Ruhl CE, Everhart JE. Consumul de cafea și cofeină reduce riscul creșterii activității alanin aminotransferazei serice în Statele Unite. Gastroenterologie. 2005 ianuarie;128(1):24-32.

Modi AA, Feld JJ, Park Y. Consumul crescut de cofeină este asociat cu fibroza hepatică redusă. hepatologie.

Jan;51(1):201-209.

Tverdal A, Skurtveit S. Consumul de cafea și mortalitatea prin ciroză hepatică. Ann Epidemiol. 2003 iulie;13(6):419-423.

Larsson SC, Wolk A. Consumul de cafea și riscul de cancer de ficat: o meta-analiză. Gastroenterologie. 2007 mai;132(5): 1740-1745. Epub 2007 24 martie.

Bravi F, Bosetti C, Tavani A, et al. Consumul de cafea și riscul de carcinom hepatocelular: o meta-analiză. hepatologie. 2007 august;46(2):430-435.

Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL și colab. Consumul de cafea este asociat cu rate mai scăzute de progresie a bolii hepatice în hepatita cronică C. Hepatologie. 2009 noiembrie;50(5):1360-1369.

Watanabe A, Okada K, Shimizu Y, et al. Terapia nutrițională a hepatitei cronice cu proteine din zer (neîncălzite). J Med. 2000;31:283-302.

Brass CA, Piken E. Antioxidanții ameliorează anemia asociată ribavirinei la pacienții cu VHC. Gastroenterologie. 1999;116(4):A1192-A1193.

Kawaguchi Y, Mizuta T, Takahashi K, et al. Suplimentarea în doze mari de vitamine E și C previne anemia hemolitică indusă de ribavirină la pacienții cu hepatită cronică C. Hepatol Res. 2007 mai;37(5):317-324.

Jain SK, Pemberton PW, Smith A, și colab. Stresul oxidativ în hepatita cronică C: nu doar o caracteristică a bolii în stadiu avansat.

J Hepatol. 2002;36:805-811.

Evans JL, Goldfine ID. Acid alfa-lipoic: un antioxidant multifuncțional care îmbunătățește sensibilitatea la insulină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Diabet Technol Ther. 2000;2:401-413.

Pande M, Flora SJ. Daune oxidative induse de plumb și răspunsul său la administrarea combinată de acid alfa-lipoic și succimeri la șobolani. Toxicologie. 2002;177:187-196.

Suh JH, Shigeno ET, Morrow JD, et al. Stresul oxidativ în inima de șobolan îmbătrânită este inversat prin suplimentarea dietei cu acid (R)-(alfa)-lipoic. FASEB J. 2001;15:700-706.

Ebara M, Fukuda H, Hatano R, et al. Conținutul de metal în ficat al pacienților cu boală hepatică cronică cauzată de virusul hepatitei C. Referire la carcinomul hepatocelular. Oncologie. 2003;65(4):323-330.

Matsuoka S, Matsumura H, Nakamura H, et al. Suplimentarea cu zinc îmbunătățește rezultatul hepatitei cronice C și al cirozei hepatice. J Clin Biochem Nutr. 2009 noiembrie;45(3):292-303.

Palmer M, Schaffner F. Efectul reducerii greutății asupra anomaliilor hepatice la pacienții supraponderali. Gastroenterologie. 1990 noiembrie;99(5):1408-1413.

Takagi H, Nagamine T, Abe T și colab. 2001 Suplimentarea cu zinc îmbunătățește răspunsul la terapia cu interferon la pacienții cu hepatită cronică C. J Viral Hepat. 2001 septembrie;8(5):367-371.

Suzuki A, Lindor K, St Saver J, et al. Efectul modificărilor asupra greutății corporale și stilului de viață în boala ficatului gras nonalcoolic. J Hepatol. 2005 Dec;43(6):1060-1066.

Bean P. Utilizarea medicinei alternative în tratamentul hepatitei C. Am Clin Lab. 2002;21:19-21.

Abu Mouch S, Fireman Z, Jarchovsky J, și colab. Suplimentul de vitamina D îmbunătățește RVS la pacienții naivi cu hepatită cronică C (genotip 1) tratați cu interferon peg și ribavirină. Viena, Austria: a 45-a reuniune anuală a Asociației Europene pentru Studiul Ficatului (EASL 2010); 14-18 aprilie 2010.

Petta S, Cammă C, Scazzone C, et al. Nivelul seric scăzut de vitamina D este legat de fibroza severă și de răspunsul scăzut la terapia pe bază de interferon în hepatita cronică C de genotip 1. Hepatologie. 2010 Apr;51(4):1158-1167.

Ginde AA, Liu MC, Camargo Jr CA. Diferențele demografice și tendințele insuficienței de vitamina D în populația SUA, 1988-2004. Arch Intern Med. 23 martie 2009;169(6):626-632.

Czuczejko J, Zachara BA, Staubach- Topczewska E, et al. Seleniu, glutation și glutation peroxidaze în sângele pacienților cu boli hepatice cronice. Acta Biochim Pol. 2003;50:1147-1154.

Irmak MB, Ince G, Ozturk M, et al. Toleranța dobândită a celulelor de carcinom hepatocelular la deficitul de seleniu: un mecanism selectiv de supraviețuire? Cancer Res. 2003;63:6707-6715.

Jain SK, Pemberton PW, Smith A, și colab. Stresul oxidativ în hepatita cronică C: nu doar o caracteristică a bolii în stadiu avansat. J Hepatol. 2002;36:805-811.

Yu MW, Horng IS, Hsu KH și colab. Nivelurile de seleniu în plasmă și riscul de carcinom hepatocelular în rândul bărbaților cu infecție cronică cu virusul hepatitei. Am J Epidemiol. 1999;150:367-374.

Yu SY, Zhu YJ, Li WG. Rolul protector al seleniului împotriva virusului hepatitei B și a cancerului hepatic primar în Qidong. Biol Oligoelem Res. 1997 ianuarie;56(1):117-124.

Ohbayashi A, Akioka T, Tasaki H. Un studiu al efectelor hidrolizatului hepatic asupra circulației hepatice. Terapia J. 1972;54:1582-1585.

Sanbe K, Murata T, Fujisawa K, et al. Tratamentul bolilor hepatice - cu referire în special la hidrolizate hepatice. Jap J Clin Exp Med. 1973;50:2665-2676.

Fujisawa K, Suzuki H, Yamamoto S, și colab. Efectele terapeutice ale preparatului de hidrolizat hepatic asupra hepatitei cronice: un studiu dublu orb, controlat. Asian Med J. 1984;26:497-526.

Galli M, Crocchiolo P, Negri C, et al. Încercarea de a trata hepatita acută de tip B cu extract de timic administrat oral (Tymomodulin): rezultate preliminare. Droguri Exptl Clin Res. 1985;11:665-669.

Bortolotti F, Cadrobbi P, Criverllaro C, et al. Efectul unui derivat timic administrat oral, Thymodulin, în hepatita cronică de tip B la copii. Curr Ther Res. 1988;43:67-72.

Malnick S, Zimhony O. Medicamentele pe bază de plante nu au eficacitate dovedită pentru hepatita C. Asistență medicală bazată pe dovezi. 2002;6:132-133.

Suzuki H, Ohta Y, Takino T și colab. Efectele glicirizinei asupra testelor biochimice la pacienții cu hepatită cronică: studiu dublu orb. Asian Med J. 1984;26:423-438.

Mori K, Sakai H, Suzuki S, et al. Efectele glicirizinei (SNMC. Neo-Minophagen C mai puternic) la pacienții cu hemofilie cu infecție HIV-1. Tohoku J Exp Med. 1990;162:183-193.

Eisenburg J. Tratamentul hepatitei cronice B. Partea 2: Efectul acidului glicirizinic asupra cursului bolii. Fortschr Med. 1992;110:395-398.

Acharya SK, Dasarathy S, Tandon A, și colab. Un studiu preliminar deschis asupra stimulatorului de interferon (SNMC) derivat din Glycyrrhiza glabra în tratamentul insuficienței hepatice subacute. Indian J Med Res. 1993;98:69-74.

Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. Eficacitatea pe termen lung a glicirizinei la pacienții cu hepatită cronică C. Cancer. 1997;79:1494-1500.

Fiore C, Eisenhut M, Krausse R, et al. Efectele antivirale ale speciilor Glycyrrhiza. Phytother Res. Februarie 2008;22(2):141- 148.

van Rossum TG, Vulto AG, Hop WC,

et al. Reducerea ALT indusă de glicirizine la pacienții europeni cu hepatită cronică C. Am J Gastroenterol. 2001 Aug;96(8):2432-2437.

Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. Superioritatea examenului laparoscopic în predicția carcinomului hepatocelular după terapia cu interferon pentru hepatita cronică de tip C. Dig Endosc J Pharmacol. 1997;10:613-620.

Veldt BJ, Hansen BE, Ikeda K, et al. Rezultatul clinic pe termen lung și efectul glicirizinei la 1093 de pacienți cu hepatită cronică C cu non-răspuns sau recidivă la interferon. Scand J Gastroenterol. 2006 septembrie;41(9):1087-1094.

Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. O terapie de injecție cu glicirizină pe termen lung reduce rata de carcinogeneză hepatocelulară la pacienții cu hepatită cronică C activă rezistentă la interferon: un studiu de cohortă pe 1249 de pacienți. Dig Dis Sci. 2006 Mar;51(3):603-609.

Orlent H, Hansen BE, Willems M, et al. Efectele biochimice și histologice ale tratamentului cu glicirizină a 26 de săptămâni în hepatita cronică C: un studiu randomizat de fază II. J Hepatol. 2006 oct;45(4):539- 546:Epub 2006 iunie 30.

Deak G, Muzes G, Lang I, et al. Efectul imunomodulator al terapiei cu silimarină în bolile hepatice cronice alcoolice. Orv Hetil. 1990;131:1291-1292,1295-1296.

Tanamly MD, Tadros F, Labeeb S, și colab. Studiu randomizat dublu-orb care evaluează silimarina pentru hepatita cronică C într-un sat egiptean: descrierea studiului și rezultatele la 12 luni. Dig Liver Dis. 2004;36:752-759.

Gabbay E, Zigmond E, Pappo O, et al. Terapie antioxidantă pentru hepatita cronică

C după eșecul interferonului: rezultatele H

faza II randomizat, dublu-orb .

studiu clinic controlat cu placebo. World J Gastroenterol. 2007;13:5317-5323.

Schandalik R, Gatti G, Perucca E. Farmacocinetica silibinei în bilă după administrarea de silipide și silimarină la pacienții cu colecistectomie. Arzneimittel- forschung. 1992;42:964-968.

Barzaghi N, Crema F, Gatti G, et al. Studii farmacocinetice asupra IdB 1016, un complex silibin-fosfatidilcolină, la subiecți umani sănătoși. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1990;15:333-338.

Vailati A, Aristia L, Sozze E, et al. Studiu deschis randomizat al relației doze-efect a unui curs scurt de IdB 1016 la pacienții cu hepatită virală sau alcoolică. Fitoterapia. 1993;44:219-228.

Moscarella S, Giusti A, Marra F, et al. Efectele terapeutice și antilipoperoxidante ale complexului silibin-fosfatidilcolină în boala hepatică cronică: rezultate preliminare. Curr Ther Res. 1993;53:98-102.

Buzzelli G, Moscarella S, Giusti A, et al. Un studiu pilot privind efectul protector hepatic al complexului silibin-fosfatidilcolină (IdB 1016) în hepatita cronică activă. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1993;31:456-460.

Marena C, Lampertico M. Dezvoltarea clinică preliminară a silipidei: un nou complex de silibină în tulburările hepatice toxice. Planta Med. 1991;57(suppl 2):A124-A125.

Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H, et al. Silibinina este un agent antiviral puternic la pacienții cu hepatită cronică C care nu răspund la terapia cu interferon pegilat/ribavirină. Gastroenterologie. 2008 Nov;135(5):1561-1567:Epub 2008 Aug 3.

Neumann UP, Biermer M, Eurich D,

et al. Prevenirea cu succes a reinfectării grefei hepatice cu virusul hepatitei C (VHC) prin monoterapie cu silibinină. J Hepatol. 2010 iunie;52(6):951-952. Epub 2010 15 martie.

Thyagarajan SP, Subramanian S, Thirunalasundari T, et al. Efectul Phyllanthus amarus asupra purtătorilor cronici ai virusului hepatitei B. Lancet. 1988;2:764-766.

Leelarasamee A, Trakulsomboon S, Maunwongyathi P, et al. Eșecul Phyllanthus amarus de a eradica antigenul de suprafață al hepatitei B de la purtătorii fără simptome. Lancet. 1990;335:1600-1601.

Blumberg BS, Millman I, Venkateswaran PS, și colab. Virusul hepatitei B și carcinomul hepatocelular primar: tratamentul purtătorilor VHB cu Phyllanthus amarus. Vaccin. 1990;8:S86-S92.

Berk L, de Man RA, Schalm SW, et al. Efecte benefice ale Phyllanthus amarus pentru hepatita cronică B, neconfirmate.

J Hepatol. 1991;12:405-406.

Milne A, Hopkirk N, Lucas CR și colab. Eșecul purtătorilor de hepatită B din Noua Zeelandă de a răspunde la Phyllanthus amarus. NZ Med J. 1994;107:243.

Berkson BM. O abordare conservatoare cu triplu antioxidant pentru tratamentul hepatitei C: combinație de acid alfa lipoic (acid tioctic), silimarină și seleniu: trei cazuri. Med Klin (München). 1999;94(suppl 3):84-89.

Neumann UP, Biermer M, Eurich D,

et al. Prevenirea cu succes a reinfectării grefei hepatice cu virusul hepatitei C (VHC) prin monoterapie cu silibinină. J Hepatol. 2010 iunie;52(6):951-952. Epub 2010 15 martie.

Zahger și colab., 1989.

Bensky D, Gamble A. Chinese Herbal Medicine: Materia Medica. Ed. revizuită. Seattle: Eastland Press; 1993.

Shimizu I. Sho-saiko-to: Medicamentul japonez din plante pentru protecția împotriva fibrozei hepatice și a carcinomului. J Gastroenterol Hepatol. 2000 Mar;15(suppl):D84-D90.

Sakaida I, și colab. Medicamentul din plante Sho-saiko-to (TJ-9) previne fibroza hepatică și leziunile modificate de enzime în ciroza hepatică de șobolan indusă de o dietă definită de L-aminoacizi cu deficit de colină. J Hepatol. 1998;28:298-306.

Yamashiki M, și colab. Medicina pe bază de plante „Sho-saiko-to" induce factorul de necroză tumorală-alfa și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite in vitro în celulele mononucleare din sângele periferic ale pacienților cu carcinom hepatocelular. J Gastroenterol Hepatol. 1996;11:137-142.

Oka H, Yamamoto S, Kuroki T și colab. Studiu prospectiv al chimioprevenției carcinomului hepatocelular cu Sho-saiko-to (TJ-9). Cancer. 1995 septembrie 1;76(5): 743-749.

Mizushima Y, Oosaki R, Kobayashi M. Caracteristici clinice ale pneumonitei induse de medicamente pe bază de plante. Phytother Res. 1997;11:295-298.

Hsu LM, Huang YS, Tsay SH și colab. Hepatită acută indusă de planta hepatoprotectoare chineză, xiao-chai-hu-tang. J Chin Med Conf. univ. 2006 februarie;69(2):86-88.

Coppola A, Brady PG, Nord HJ. Hepatotoxicitate indusă de niacină: prezentări neobișnuite. South Med J. 1994 Jan;87(1):30-32.

Figge HL, Figge J, Souney PF și colab. Comparația excreției acidului nicotinuric după ingestia a două preparate de acid nicotinic cu eliberare controlată la om. J Clin Pharmacol. 1988;28:1136-1140.

Dalton TA, și colab. Hepatotoxicitate asociată cu niacina cu eliberare susținută. Am J Med. 01-JUL-1992;93(1):102-104.

Cervantes-Laurean D, McElvaney NG, Moss J. Niacin. În: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. Nutriția modernă în sănătate și boală. a 9-a ed. Baltimore: Williams și Wilkins; 1999:401-411.

Inkeles SB, Connor WE, Illingworth DR. Manifestări hepatice și dermatologice ale hipervitaminozei cronice A la adulți: raportarea a două cazuri. Am J Med. 1986;80(3):491-496.

Stickel F, Seitz HK. Eficacitatea și siguranța consolului. Sănătate Publică Nutr. Decembrie 2000;3(4A):501-508.

Mucegaiuri RF, Malani J. Kava: panaceu pe bază de plante sau otravă hepatică? Med J Aust. 2003;178:451-453.

Teschke R. Kava, kavapyrones și leziuni hepatice toxice. Z Gastroenterol. 2003;41: 395-404.

Duong FH, Christen V, Filipowicz M,

et al. S-adenosilmetionina și betaina corectează inhibarea indusă de virusul hepatitei C a semnalizării interferonului in vitro. hepatologie. 2006 Apr;43(4):796-806.

Feld JJ, Modi AA, El-Diwany R, și colab.

S-adenosil metionina îmbunătățește răspunsurile virale timpurii și inducerea genelor stimulate de interferon la persoanele care nu răspund la hepatita C. Gastroenterologie. 2011 Mar;140(3):830-839.

Herpes Simplex

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO și Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Infecție virală acută sau recurentă a pielii sau a mucoaselor, caracterizată prin apariția veziculelor grupate pe o bază eritematoasă care apar frecvent în jurul gurii (herpes gingivostomatită), buzelor (herpes labial), organelor genitale (herpes genital) și conjunctivei și corneei (herpes keratoconjunctivită)

Perioada de incubație de 2 până la 12 zile, în medie 6 până la 7

Cultură pozitivă, răzuire a veziculelor colorate cu colorație Giemsa sau test serologic (testarea glicoproteinei specifice tipului pentru ambele virusuri herpes simplex 1 și 2)

Ganglionii limfatici regionali uneori sensibili și umflați

Focarul poate urma infecții minore, traume, fluctuații hormonale, stres (emoțional, alimentar și de mediu) și expunerea la soare.

Eliminarea virală, care duce la o posibilă transmitere, în timpul infecției primare, recidive și (asimptomatic) între recidive

P CONSIDERAȚII GENERALE

Peste 70 de virusuri compun familia Herpesviradae. Dintre acestea, patru sunt importante în bolile umane: virusul herpes simplex (HSV), virusul varicelo-zoster, virusul Epstein-Barr și citomegalovirusul. Metodele serologice au distins două tipuri de HSV, care au fost denumite HSV-1 și HSV-2. HSV-1 este dobândit frecvent în copilăria timpurie, cu dovezi de infecție serologică apropiindu-se de 90% la adulți. Mai mult de o treime din populația lumii are HSV recurent. Deși 80% dintre indivizii seropozitivi nu au recidive aparente clinic, ei totuși elimină virusul asimptomatic. Estimările actuale indică faptul că 20% până la 40% dintre oamenii din Statele Unite au infecții recurente cu HSV.1 Anterior, HSV-1 a fost izolat în principal din locurile extragenitale, în timp ce infecțiile genitale au fost cauzate în primul rând de HSV-2. Până în anul 2000, totuși, HSV-1 a înlocuit HSV-2 ca cauză principală a leziunilor genitale, probabil din cauza contactului orogenital.2 O revizuire retrospectivă a izolatelor genitale de HSV colectate într-un serviciu de sănătate student universitar a arătat că HSV-1 a reprezentat 78% din toate izolatele genitale din această populație până în 2001, comparativ cu izolatele genitale în 2001,1993. Persoanele care sunt expuse la HSV și au infecții primare asimptomatice pot prezenta un episod clinic inițial de herpes genital la luni până la ani după ce s-au infectat.

Focarele de herpes pe mâini și degete (herpes whitlow) sunt din ce în ce mai recunoscute, probabil din cauza contactului digital-genital. Fumatul este un factor de risc deoarece un produs secundar al nicotinei se concentrează în secrețiile genitale și suprimă funcția celulelor T.

Rata de recurență

Leziunile genitale HSV-1 au o rată de recurență de 14%, în timp ce rata de recurență a HSV-2 este de 60%. Bărbații par mai susceptibili la recidive. După rezolvarea infecției primare, HSV devine probabil un locuitor latent în ganglionii senzoriali sau autonomi trigemenali sau

lombosacrali sau ambele. Recidivele se dezvoltă la sau în apropierea locurilor infecției primare și pot fi precipitate de mulți stimuli diferiți:

Arsuri solare

Activitate sexuală

Menstruaţie

Stres

Alergie alimentară

Droguri

Anumite alimente

Riscul de infecție clinică cu herpes după contactul sexual cu o persoană care are leziuni active este estimat la 75%.

Aspecte imunologice

Deoarece nu toți cei expuși la HSV dezvoltă infecție clinică, se pare că mecanismele de apărare ale gazdei sunt esențiale în protejarea împotriva infecției. Infecțiile labiale și genitale cronice, persistente sunt observate la persoanele imunodeprimate. Sistemul imunitar mediat de celule este, fără îndoială, factorul major în determinarea rezultatului expunerii la herpes; adică dacă duce la rezistență, infecție latentă sau boală clinică.

p DIAGNOSTIC

Izolarea HSV de la răzuirea țesuturilor este standardul de aur pentru diagnostic. Efectele citopatice sunt de obicei observate în decurs de 2 până la 7 zile. Un test de diagnostic mai rapid pentru leziunile mucocutanate este colorarea directă a răzuirii pielii. Testele serologice specifice tipului sunt acum utilizate pe scară largă pentru a diagnostica infecțiile cu HSV-1 și HSV-2 nerecunoscute sau pentru a confirma cazurile suspecte.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Prevenirea herpesului recurent este recomandată pentru a scădea numărul și severitatea focarelor, pentru a reduce excreția virală asimptomatică și pentru a preveni transmiterea către partener și/sau făt. Trei sau mai multe persoane pot beneficia atunci când o persoană ia măsuri preventive. Educația cu privire la transmiterea și eliminarea virală asimptomatică este imperativă.

Îmbunătățirea stării imunologice a gazdei este un obiectiv cheie în controlul infecției cu herpes. Pe lângă sprijinul imunitar general (pentru o discuție completă, vezi capitolul 56), una dintre măsurile naturale cheie pentru întărirea imunității mediate celular este utilizarea extractelor de timus bovin bogat în polipeptide. Acestea s-au dovedit a fi eficiente

în prevenirea atât a numărului, cât și a severității infecțiilor recurente la persoanele cu imunodeprimare.4 Extractul de timus pare să mărească răspunsul limfoproliferativ la HSV, activitatea celulelor ucigașe naturale și producția de interferon, prevenind astfel activarea virală prin potențarea acestor răspunsuri imune mediate de celule.

Suplimente nutritive

Zinc

Suplimentarea orală cu zinc (50 mg/zi) s-a dovedit a fi eficientă în studiile clinice.5 Deși zincul este un inhibitor eficient al replicării HSV in vitro, efectul său in vivo este probabil legat de rolul său în creșterea imunității mediate celular. Aplicarea locală a soluțiilor de sulfat de zinc 0,01% până la 0,025% s-a dovedit, de asemenea, eficientă atât în ameliorarea simptomelor, cât și în inhibarea recidivelor infecției cu HSV.6

Vitamina C

Atât consumul oral, cât și aplicarea topică a vitaminei C cresc rata de vindecare a ulcerului herpetic. Într-un studiu randomizat dublu-orb, o formulă farmaceutică care conține acid ascorbic (Ascoxal) aplicată cu un tampon de vată înmuiat de trei ori pe zi timp de 2 minute a dus la pacienții care au raportat mai puține zile cu cruste și mai puține cazuri de agravare a simptomelor. Culturile au produs virusuri complexe herpesului semnificativ mai puțin frecvent în grupul de tratament.7 Într-un alt studiu, 20 de pacienți cu herpes labial au fost tratați cu un complex de 600 mg bioflavonoide solubile în apă și 600 mg vitamina C administrate oral în trepte egale de trei ori pe zi. Douăzeci de episoade de herpes labial au fost tratate cu un complex de 1000 mg de bioflavonoide solubile în apă și 1000 mg de vitamina C în trepte egale de cinci ori pe zi. Zece episoade au fost tratate cu un preparat de lactoză. Această abordare a fost menținută timp de 3 zile după recunoașterea simptomelor. Sa demonstrat că complexul bioflavonoid-vitamina C solubil în apă reduce veziculares și previne perturbarea membranei veziculare. Terapia a fost cea mai benefică atunci când a fost inițiată la începutul bolii. Cei tratați cu regimul de 1000 mg și-au văzut veziculele vindecandu-se în 4,4 zile, comparativ cu 10 zile pentru grupul placebo. Remiterea optimă a simptomelor a fost observată în 4,2 +/- 1,7 zile cu doza de 600 mg de complex bioflavonoid/acid ascorbic solubil în apă8. Vitamina C a fost, de asemenea, utilizată intravenos cu beneficii în tratamentul pacienților cu infecție cu HSV, inclusiv pacienților cu SIDA.9

Lizina si Arginina

O dietă bogată în lizină/săracă în arginină a devenit un tratament popular pentru infecțiile cu HSV. Această abordare a provenit din cercetări care arată că lizina are activitate antivirală in vitro datorită antagonismului său asupra metabolismului argininei.10 Replicarea HSV necesită sinteza proteinelor bogate în arginină, iar arginina însăși este sugerată a fi un inductor de coordonate operon.11 Se crede că o preponderență a lizinei față de arginina acționează fie ca un inhibitor alozorului, fie ca un represor aloenzimei, fie un represor al enzimei.

Studiile dublu-orb privind eficacitatea suplimentării cu lizină cu evitarea necontrolată a alimentelor bogate în arginină au arătat rezultate inconsecvente.11-14 Aceste rezultate se pot datora nivelurilor relativ scăzute de lizină utilizate (1200 mg/zi) și severității cazurilor în unele dintre studii (placebo și grupurile tratate au avut leziuni negative de o dată în 40%1). Studiul, lizina a fost administrată la o doză mai mare (1 g de trei ori pe zi) împreună cu restricția alimentară de nuci, ciocolată și gelatină.13 La 6 luni, lizina a fost evaluată ca eficientă sau foarte eficientă de 74% dintre cei care au primit lizină, comparativ cu doar 28% dintre cei care au primit placebo. Numărul mediu de focare a fost de 3,1 în grupul cu lizină, comparativ cu 4,2 în grupul placebo.

Teoretic, această abordare ar trebui să fie eficientă, deoarece studiile in vitro au arătat că replicarea HSV depinde de niveluri adecvate de arginină și de niveluri scăzute de lizină.14 Ca aminoacizi dibazici, aceștia concurează între ei pentru transportul intestinal, iar șobolanii hrăniți cu o dietă bogată în lizină au prezentat o scădere cu 60% a nivelului creierului de arginină, deși nu există nicio modificare a nivelului de arginină din creier, deși nivelul de arginină seric nu a existat. ganglionii în timpul latenței, suplimentarea cu lizină și evitarea argininei par adecvate. Cu toate acestea, această abordare nu este curativă, ci doar inhibă recidivele. La unii pacienți, retragerea de la lizină este urmată de recidivă în decurs de 1 până la 4 săptămâni.14

Preparate topice

Melissa officinalis

Unul dintre cele mai utilizate preparate topice în tratamentul și prevenirea focarelor de herpes este un extract concentrat (70:1) de Melissa officinalis (melisă de lămâie). Mai degrabă decât un singur produs chimic antiviral, Melissa conține mai multe componente care lucrează împreună pentru a împiedica virusul să infecteze celulele umane. Când crema Melissa a fost utilizată la pacienții cu o infecție inițială cu herpes, rezultatele studiilor cuprinzătoare în trei spitale germane și o clinică de dermatologie au demonstrat că nu a existat o singură recidivă.16 Cu alte cuvinte, prin utilizarea cremei, nici un singur pacient cu un prim focar de herpes nu a dezvoltat un alt herpes rece.

Mai mult, s-a observat în aceste studii că crema Melissa a produs o întrerupere a infecției și a promovat vindecarea veziculelor cu herpes mult mai rapid decât în mod normal. Grupul de control care a primit alte creme topice a avut o perioadă de vindecare de 10 zile, în timp ce grupul care a primit crema Melissa s-a vindecat complet în 5 zile. Crema Melissa a fost studiată și la pacienții care suferă de herpes recidivante. Cercetătorii au descoperit că, dacă subiecții ar folosi această cremă în mod regulat, fie ar înceta să mai aibă recidive, fie ar experimenta o reducere extraordinară a frecvenței recidivelor (o perioadă medie fără herpes rece de >3,5 luni).17

Crema Melissa trebuie aplicată pe buze de două până la patru ori pe zi în timpul unei recidive active. Poate fi aplicat destul de gros (1 până la 2 mm). Studii detaliate de toxicologie au demonstrat că este extrem de sigur și potrivit pentru utilizare pe termen

lung. Extractele altor specii din familia Lamiaceae au demonstrat, de asemenea, eficacitate in vitro împotriva adsorbției, dar nu a replicării HSV-1 și HSV-2, inclusiv Mentha piperita, Prunella vulgaris, Rosmarinus officialis, Salvia officinalis și Thymus vulgaris.18

Glycyrrhiza glabra

Un alt ingredient popular pentru tratamentul local și prevenirea focarelor de herpes este acidul gliciretinic. Această componentă triterpenoidă a Glycyrrhiza glabra (rădăcină de lemn dulce) inhibă atât creșterea, cât și efectele citopatice ale herpesului simplex, precum și virusurile vacciniei, bolii Newcastle și stomatitei veziculoase.

Resveratrol

Resveratrolul (3,5,4'-trihidroxi-trans-stilben) este o componentă naturală a anumitor alimente precum strugurii; s-a demonstrat că are activitate anti-HSV in vitro. Cercetări interesante la șoareci au arătat că aplicarea locală a unei creme bogate în resveratrol (12,5% până la 25%) a blocat eficient replicarea virusului HSV și a oprit erupția leziunii dacă este aplicată precoce și frecvent.23,24 Nu au fost raportate studii pe oameni; cu toate acestea, studiile ulterioare in vitro au furnizat date care indică faptul că resveratrolul suprimă activarea indusă de HSV a NF-kappaB în nucleu și afectează expresia genelor HSV esențiale imediate, timpurii, timpurii și târzii și sinteza ADN-ului viral.25

Vitamina E

În două studii necontrolate, vitamina E topică a scăzut durerea și timpul de vindecare în herpesul oral. Leziunile au răspuns cel mai bine atunci când conținutul unei capsule de vitamina E a fost aplicat la fiecare 4 ore.26

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Scopul terapeutic este de a scurta atacul curent și de a preveni recidivele. Sprijinul sistemului imunitar este de o importanță primordială, necesitând controlul alergenilor alimentari și optimizarea nutrienților necesari imunității mediate celular. S-a găsit utilă inhibarea replicării HSV prin manipularea raportului lizină/arginină din dietă. Întărirea sistemului imunitar poate fi eficientă în reducerea frecvenței, duratei și severității recidivelor.

Dieta

Se recomandă o dietă care evită alergenii alimentari majori și limitează alimentele bogate în arginină, promovând în același timp alimentele bogate în lizină (vezi Tabelul 172-1). Alimentele cu cel mai slab raport arginină-lizină sunt ciocolata, alunele și migdalele.

TABELUL 172-1 Conținutul de arginină și lizină al alimentelor selectate

Suplimente

Vitamina C: 2000 mg/zi

Bioflavonoide: 1000 mg/zi

Zinc: 25 mg/zi

Lizina: 1000 mg de trei ori pe zi

Extract de timus: echivalentul a 120 mg de polipeptide pure cu greutăți moleculare mai mici de 10.000 daltoni

Tratamente topice

Cremă de protecție solară

Gheață: 10 minute pornit, 5 minute oprit în timpul prodromului

Soluție de sulfat de zinc: se aplică soluție 0,025% de trei ori pe zi

Crema Melissa: se aplica de doua ori pe zi

Acid gliciretinic: se aplică de două ori pe zi

Vitamina E: se aplică la fiecare 4 ore

REFERINȚE

Malkin JE. Epidemiologia infecției cu virusul herpes simplex genital în țările dezvoltate. Herpes. 2004;11

(supliment 1): 2A-23A.

Lafferty NOI. Epidemiologia în schimbare a HSV-1 și HSV-2 și implicațiile pentru testarea serologică. Herpes. 2002;9:51-55.

Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Creșterea proporției de virus herpes simplex tip 1 ca cauză a infecției cu herpes genital la studenții. Sex Transm Dis. 2003;30:797-800.

Aiuti F, Sirianni M, Stella A, et al.

Un studiu controlat cu placebo de tratament cu hormoni timici al infecției recurente cu herpes simplex labialis la gazdele imunodeficiente. Int J Clin Pharm Ther Toxicol. 1983;21:81-86.

Fitzherbert J. Herpes genital și zinc. Med J Aust. 1979;1:399.

Brody I. Tratamentul topic al herpesului simplex recurent și al eritemului multiform post-herpetic cu concentrații scăzute de soluție de sulfat de zinc. Br J Dermatol. 1981;104:191-213.

Hovi T, Hirvimies A, Stenvik M, et al. Tratamentul topic al herpesului mucocutanat recurent cu soluție care conține acid ascorbic. Antiviral Res. 1995;27:263-270.

Terezhalmy Gt, Bottomley WK, Pelleu GB. Utilizarea complexului bioflavinoid-acid ascorbic solubil în apă în tratamentul herpesului labial recurent. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1978;45(1):56-62.

Cathcart RF. Vitamina C în tratamentul sindromului imunodeficienței dobândite (SIDA). Ipoteze Med. 1984;14: 423-433.

Griffith R, DeLong DC, Nelson JD. Relația dintre antagonismul arginină-lizină și creșterea herpes simplex în cultura de țesut. Chimioterapia. 1981;27:209-213.

DiGiovanna JJ, Blank H. Eșecul lizinei în infecția cu herpes simplex frecvent recurentă. Arch Dermatol. 1984;120: 48-51.

Griffith R, Norins A, Kagan C. Un studiu multicentrat al terapiei cu lizină în infecția cu herpes simplex. Dermatologica. 1978;156:257-267.

McCune MA, Perry HO, Muller SA. Tratamentul infecțiilor recurente cu herpes simplex cu L-lizină monoclorhidrat. Cutis. 1984;34:366-373.

Griffith RS, Walsh DE, Myrmel KH, et al. Succesul terapiei cu L-lizină în infecția cu herpes simplex frecvent recurentă. Dermatologica. 1987;175:183-190.

Gaby A. Remedii naturiste pentru herpes simplex. Altern Med Rev. 2006 Jun;11(2):93-101.

Wolbling RH, Leonhardt K. Terapia locală a herpesului simplex cu extract uscat din Melissa officinalis. Fitomedicina. 1994;1:25-31.

Koytchev R, Alken RG, Dundarov S. Balm extract de mentă (Lo-701) pentru tratamentul topic al herpesului labial recurent. Fitomedicina. 1999;6:225-230.

Nolkemper S, Reichling J, Stintzing FC, et al. Efectul antiviral al extractelor apoase din speciile din familia Lamiaceae împotriva virusului Herpes simplex tip 1 și tip 2 in vitro. Planta Med.

2006 Dec;72(15):1378-1382.

Pompei R, Pani A, Flore O, et al. Activitatea antivirală a acidului glicirizic. Experienta. 1980;36:304.

Partridge M, Poswillo D. Carbenoxolonă sodică topică în managementul infecției cu herpes simplex. Br J Oral Maxillofac Surg. 1984;22:138-145.

Csonka G, Tyrrell D. Tratamentul herpesului genital cu creme de carbenoxolonă și cicloxolonă: un studiu dublu orb controlat cu placebo. Fr. J Vener Dis. 1984;60:178-181.

Ikeda T, Yokomizo K, Okawa M, et al. Activitatea anti-herpes virus tip 1 a tripterpenoidelor de tip oleanan. Biol Pharm Bull. 2005 septembrie;28(9):1779-1781.

Docherty JJ, Smith JS, Fu MM și colab. Efectul resveratrolului aplicat local asupra infecțiilor cu virus herpes simplex cutanat la șoarecii fără păr. Antiviral Res. 2004;61:19-26.

Faith SA, Sweet TJ, Bailey E, et al. Resveratrolul suprimă factorul nuclear B în celulele infectate cu virusul herpes simplex. Antiviral Res. 2006 Dec;72(3): 242-251.

Fink M, Fink J. Tratamentul Herpes simplex cu alfa-tocoferol (vitamina E). Br Dent J. 1980;148:246.

Faith SA, Sweet TJ, Bailey E, et al. Resveratrolul suprimă factorul nuclear B în celulele infectate cu virusul herpes simplex. Antiviral Res. 72:242-251.

CAPITOLUL 173

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Un diagnostic de infecție cu virusul imunodeficienței umane pozitiv (HIV+) este cel mai frecvent făcut după un test pozitiv pentru anticorpi HIV prin test imunosorbent legat de enzime (ELISA); este confirmat prin analiza Western blot.

Un debut acut (sindrom antiretroviral acut) seamănă cu gripa obișnuită. Majoritatea persoanelor experimentează acest sindrom la 2 până la 6 săptămâni după infecția inițială; de multe ori nu este diagnosticat ca HIV din cauza asemănării sale cu gripa. Semnele și simptomele pot include febră, limfadenopatie, erupții cutanate, faringită, mialgie, artralgie, dureri de cap, diaree și ulcerații orale. Rezultatele de laborator ar putea include leucopenie, trombocitopenie și creșterea transaminazelor.

Un debut insidios se poate manifesta ca o infecție oportunistă (OI) asociată cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) sau ca oboseală progresivă inexplicabilă, scădere în greutate, febră, diaree sau limfadenopatie generalizată.

SIDA este diagnosticată după serologie pozitivă și fie un număr de celule T CD4+ la sau sub 200/mm3, fie prezența unei afecțiuni indicatoare de SIDA (din ghidurile Centers for Disease Control and Prevention [CDC] din 2008). Infecția primară este, de asemenea, caracterizată printr-un nivel ridicat de producție de virus, concentrații mari de particule virale și ARN în plasmă și o scădere rapidă și abruptă a celulelor CD4+ T-helper. Titrurile virale maxime pot

atinge 107 virons per mililitru în această fază. Producția virală poate ajunge până la 10 miliarde de copii pe zi. După viremia inițială, apar niveluri ridicate de antigen viral p24.

Cu cât numărul CD4+ este mai scăzut și cu cât este mai mare încărcătura virală, cu atât este mai mare riscul de a contracta OI, neoplasme sau anomalii neurologice și cu atât rata mortalității este mai mare.

Grupurile cu risc crescut de a contracta HIV includ consumatorii de droguri injectabile, bărbații homosexuali și bisexuali, hemofilii și alții care primesc sânge transfuzat sau alte produse sanguine (risc cel mai mare pentru primitori înainte de mai 1985, când a început controlul regulat al aprovizionării cu sânge), partenerii sexuali regulați ai persoanelor din grupurile menționate anterior, persoanele heterosexuale cu mai mult de un partener sexual, care au avut sex neprotejat în ultimele luni și în ultimele luni.

p INTRODUCERE

HIV a fost descris ca un retrovirus care conține două catene simple de ARN. Intră în organism prin transferul fluidelor corporale și ulterior se leagă și infectează celulele care exprimă CD4 ale sistemului imunitar uman (limfocite T-helper, monocite din sânge, macrofage tisulare, celule Langerhans din piele și celule microgliale și multinucleate din sistemul nervos central). SIDA este un sindrom secundar care rezultă din infecția cu HIV pe termen lung. SIDA este definită de unul sau mai multe dintre următoarele: niveluri de celule CD4+, prezența anumitor condiții indicatoare specifice sau afecțiuni maligne secundare cunoscute a fi asociate cu HIV. Există multe teorii cu privire la cauzele SIDA, de la HIV la atacuri multifactoriale (de mediu și infecțioase) asupra sistemului imunitar. La începutul acestei științe, nu există un răspuns definitiv, dar gândirea medicală actuală este că SIDA este cauzată de HIV.

Focalizarea și obiectivele capitolului

Acest capitol este scris pentru medicul naturist, deși medicii instruiți în mod convențional și alți practicieni holistici pot găsi perspectiva, tratamentul

principii și unele dintre sugestiile de tratament utile. Domeniul medicinei HIV/SIDA se schimbă rapid. HIV/SIDA a fost raportat pentru prima dată la CDC abia în 1981 și de atunci a explodat într-o pandemie internațională. Terapia cu medicamente antiretrovirale foarte activă (HAART), introdusă în 1996, este utilizarea mai multor medicamente în combinație cu scopul de a scădea încărcătura virală și de a crește numărul de celule T CD4+. Deși această inovație a dus la o încetinire dramatică a ratei mortalității cauzate de SIDA, odată cu ea au apărut efecte secundare complicate ale medicamentelor, interacțiuni medicamentoase și simptome unice care necesită o urmărire frecventă între pacient și medic și afectează calitatea vieții persoanelor care urmează acele regimuri.

Studiile indică faptul că mai mult de 70% dintre persoanele HIV+ folosesc o formă de medicină complementară/alternativă (CAM) în tratamentul lor, ceea ce duce la îmbunătățiri ale calității vieții și rezultate mai bune.1 Scopul acestui capitol este de a ajuta medicul să

înțeleagă mai bine afecțiunea și să ghideze în mod corespunzător această populație afectată cu probleme de sănătate unice și complicate.

P BIOLOGIA HIV

Au fost identificate două tipuri de HIV. HIV-1 se găsește în întreaga lume. Majoritatea infecțiilor din Statele Unite sunt cauzate de HIV-1. HIV-2 a fost identificat pentru prima dată în Africa de Vest în 1986 și s-a descoperit că are o secvență genetică de aproximativ 50% similară cu HIV-1. HIV-2 este considerat mai puțin virulent decât HIV-1 și prezintă rate mai scăzute de transmitere sexuală și perinatală și o încărcătură virală mai mică, cu o rată mai lentă a declinului celulelor CD4. Acest lucru are ca rezultat o rată mai lentă a progresiei bolii la persoanele infectate.2 Cercetările arată că virusul suferă mutații, iar mai multe subtipuri sau clade se răspândesc în întreaga lume.1 Existența mai multor clade ridică posibilitatea teoretică ca un singur individ să poată fi infectat cu mai multe subtipuri ale virusului. Cercetările nu au demonstrat în mod concludent existența unei „superinfecții", dar posibilitatea acestui fenomen ar spori semnificativ virulența, precum și rezistența la tratamentele actuale.

Cercetările existente nu au reușit să izoleze o entitate HIV intactă; deși fragmente despre care se crede că aparțin virusului HIV au fost izolate și identificate. În ciuda acestui neajuns, se crede că virusul constă dintr-o înveliș lipidic cu două straturi acoperite cu glicoproteine de înveliș (receptor gp120 și transmembrană gp41), un miez viral care conține două catene simple de ARN și enzima transcriptază inversă și proteine structurale de bază (proteina capside p24 și proteina matricei p18). Se crede că HIV se leagă de celulele care exprimă CD4 ale sistemului imunitar și, printr-o serie de pași, se reproduce și încorporează genomul său în genomul celulei gazdă.

Diversele clase de medicamente antiretrovirale au fost dezvoltate pentru a întrerupe replicarea virală în timpul diferitelor etape ale acestui proces. Cheia pentru înțelegerea mecanismelor de acțiune a diferitelor medicamente este înțelegerea acelor pași. Fuziunea este procesul prin care particula HIV intră în contact și se leagă de celula țintă. Acest lucru are loc prin interacțiunea proteinelor transmembranare virale gp120 și gp41 cu receptorii CD4 și chemokine de pe membrana celulei. Inhibitorii de fuziune sunt proiectați să inhibe acest proces prin modificarea situsurilor receptorilor celulari. Transcripția are loc atunci când enzima virală transcriptază inversă traduce ARN-ul viral într-o dublă catenă de ADN. Inhibitorii nucleozidici/nucleotidici ai revers transcriptazei (INRT) și inhibitorii nonnucleozidici ai revers transcriptazei (INNTI) sunt proiectați pentru a perturba acest proces.

Integrarea are loc atunci când catena dublă de ADN proviral migrează către nucleul celulei și este inserată în cromozomul gazdei prin intermediul enzimei integrază. Provirusul este apoi integrat permanent în ADN-ul gazdă. Poate rămâne în mod esențial latent (echilibrul producției virale și distrugerii) sau poate deveni activat și inițiază producerea de lanțuri mari de noi subunități de ARN viral independent de procesul de replicare al celulei gazdă. Inhibitorii de integrază împiedică enzima integrază să introducă ADN-ul viral în ADN-ul

gazdă. După o perioadă de funcționare normală a celulei, celula infectată devine activată, inițiind transcripția ADN-ului proviral în ARNm, care este apoi tradus în citoplasmă pentru a produce lanțuri lungi de polipeptide virale. Clivajul are loc atunci când enzima protează taie aceste polipeptide virale. Piesele sunt apoi unite pentru a forma noi retrovirusuri. Inhibitorii de protează blochează acțiunea enzimei protează și, prin urmare, împiedică reasamblarea noilor polipeptide virale. Ambalarea este o etapă prost înțeleasă în acest proces, în care noii viruși ARN sunt înfășurați strâns și încapsulați în noi particule virale. Înmugurirea are loc atunci când nucleocapsidul HIV care conține noul ARN viral se deplasează către membrana celulei gazdă și se leagă de interiorul membranei. Este apoi învăluit de membrană pe măsură ce părăsește celula.

p TRANSMISIE

HIV a fost găsit în fluidele corpului și țesuturile care conțin limfocite. Acestea includ sânge și produse sanguine, spermă, lichide vaginale, lapte matern, lichid cefalorahidian, lichid sinovial, lichid pleural, lichid amniotic și țesuturi infectate. De asemenea, a fost găsit în cantități mici în salivă, lacrimi, fecale și urină. Potrivit CDC, singurele cazuri documentate de transmitere sunt prin sânge, material seminal, secreții vaginale, lapte matern și organe transplantate de la o persoană infectată. Variabilele care afectează ratele de transmitere includ infecțiozitatea partenerului sursă (încărcătură virală mai mare), prezența bolilor cu transmitere sexuală (ITS) (în special cu ulcerații) și tipul de contact (risc crescut cu actul sexual anal și vaginal în timpul menstruației, deoarece este prezent sânge).

Cele mai semnificative căi de transmitere sunt prin contact sexual (vaginal, anal și, mai rar, actul sexual oral); consumul de droguri intravenos (împărțirea de ace și seringi contaminate); transfuzie de sânge sau produse din sânge (cel mai mare risc înainte de mai 1985, când a început screening-ul aprovizionării cu sânge în Statele Unite pentru HIV); și de la o mamă infectată cu HIV la copilul ei (înainte sau în timpul nașterii sau prin alăptare). Transmiterea poate avea loc, de asemenea, prin înțepare percutanată, expunerea membranei mucoase sau expunerea lichidului infectat într-o rană deschisă. Studiile arată că riscul de seroconversie în urma unei înțepături cu ac de la o sursă HIV+ este de 0,25% pe expunere. Ele arată, de asemenea, că nu au existat seroconvertoare cunoscute după expunerea la stropire. CDC a identificat un caz documentat de transmitere de la acupunctură.

Nu există dovezi că HIV poate fi transmis prin aer, apă, insecte sau fluide corporale uscate. Măsurile de precauție universale pentru controlul infecțiilor, așa cum au fost dezvoltate de CDC, ar trebui să fie întotdeauna angajate de lucrătorii din domeniul sănătății pentru a minimiza riscul de transmitere a HIV în mediul medical. Presupuneți întotdeauna că tot sângele și fluidele corporale sunt potențial periculoase și că toți pacienții sunt potențial infectați.3

p RĂSPUNSUL SISTEMULUI IMUNO

Atât sistemul imunitar umoral, cât și cel celular au un rol în răspunsul organismului la infecția cu HIV. Răspunsul umoral implică producerea inițială de anticorpi IgM tranzitori la miezul viral și proteinele învelișului. Anticorpii IgG permanenti sunt ulterior

CASETA 173-1 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2008 Definiția cazului de supraveghere pentru infecția cu HIV în rândul adulților și adolescenților cu vârsta peste 13 ani*

Etapa 1: numărul de limfocite T CD4+ >500/microlitru (pl) sau >29%; nu sunt necesare dovezi clinice și nicio afecțiune care definește SIDA

Etapa 2: numărul de limfocite T CD4+ de 200 până la 299/pL sau 14% până la 28%; nu sunt necesare dovezi clinice și nicio afecțiune care definește SIDA

Etapa 3 (SIDA): numărul de limfocite T CD4+ <200/pL sau <14% sau documentarea unei afecțiuni care definește SIDA

Stadiul necunoscut: nu există informații despre numărul sau procentul de limfocite T CD4+; nu există informații despre prezența stărilor care definesc SIDA

Condițiile specifice ale indicatorului SIDA includ următoarele:

Candidoza esofagului, bronhiilor, traheei sau plămânilor

Cancer de col uterin, invaziv

Coccidioidomicoză, diseminată sau extrapulmonară

Criptococoză, extrapulmonară

Criptosporidioza, intestinala cronica (durata > 1 luna)

Boala cu citomegalovirus (altele decât ficatul, splina sau ganglionii limfatici), debut la vârsta > 1 lună

Retinită cu citomegalovirus (cu pierderea vederii)

Encefalopatie, legată de HIV

Herpes simplex cu ulcere cronice (durata > 1 lună) sau bronșită, pneumonită sau esofagită (debut la vârsta > 1 lună)

Histoplasmoză, diseminată sau extrapulmonară

Izosporiaza intestinala cronica (durata > 1 luna)

sarcomul Kaposi

Pneumonie interstițială limfoidă sau complex de hiperplazie limfoidă pulmonară Limfom - Burkitt, imunoblastic, primar (creier/sistem nervos central) Complex Mycobacterium avium sau Mycobacterium kansasii, diseminat sau extrapulmonar

Mycobacterium tuberculosis de orice loc, pulmonar, diseminat sau extrapulmonar

pneumonie cu Pneumocystis jirovecn

Pneumonie, recurentă

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

Septicemia cu Salmonella, recurentă

Toxoplasmoza creierului, debut la vârsta > 1 lună

Sindromul emaciat din cauza HIV - pierdere involuntară în greutate >10% din valoarea inițială plus diaree cronică (>2 scaune moale/zi timp de >30 de zile) sau slăbiciune cronică și febră enigmatică documentată >30 de zile

De la Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, et al. Definiții revizuite ale cazurilor de supraveghere pentru infecția cu HIV în rândul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta <18 luni și pentru infecția cu HIV și SIDA în rândul copiilor cu vârsta cuprinsă între 18 luni și <13 ani Statele Unite, 2008. Raportul săptămânal privind morbiditatea mortalității, 2008, 5 decembrie; 57(RR10);1-8.

*În toate etapele este necesară confirmarea de laborator.

stabilit (acest lucru poate dura câteva săptămâni) pentru a central p24 și a înveli gp160, gp120 și gp41, corespunzătoare rezoluției simptomelor clinice. Dezvoltarea acestor anticorpi IgG are ca rezultat o scădere rapidă a titrurilor circulante și a antigenului p24. Seroconversia are loc atunci când organismul începe să producă anticorpi la antigenele HIV și acești anticorpi devin detectabili prin testele de laborator utilizate în mod convențional (imunotestele legate de enzime și analiza Western blot).

Există o fereastră de timp între infecția inițială (când pacienții rămân anticorpi negativi sau seronegativi, măsurat prin teste ELISA) și când are loc seroconversia (anticorpi pozitivi sau seropozitivi prin ELISA). Lungimea acestei ferestre variază în funcție de individ și poate varia de la 10 la 14 zile până la 6 luni. Răspunsul imun celular este caracterizat prin

creșterea diferitelor citokine (inclusiv interferoni și factor de necroză tumorală), limfopenie CD4+ și limfocitoză CD8+. Celulele T citotoxice reduc viremia plasmatică, în timp ce celulele natural killer (NK) pot fi implicate în uciderea celulelor T infectate.

P PROGRESIA CLINICĂ LA SIDA

Presupunând că nu există tratament antiretroviral, un scenariu tipic de infecție cu HIV s-ar putea dezvolta după cum urmează: în decurs de 2 până la 3 săptămâni de la infectarea inițială cu virusul, apare un sindrom retroviral acut. Recuperarea și seroconversia urmează de obicei în 2 până la 3 săptămâni. După recuperarea din sindromul acut inițial, concentrațiile plasmatice HIV scad până la un „punct de referință" viral și se stabilește echilibrul între producția și distrugerea celulelor CD4+. Nivelul de replicare virală după infecția acută și seroconversia cuplată cu numărul de CD4+ este predictiv pentru prognosticul pe termen lung. Un nivel mai scăzut de replicare cu un număr mai mare de CD4+ indică un curs asimptomatic mai lung. În schimb, un nivel mai ridicat de replicare cu un număr mai scăzut de CD4+ indică, în general, un curs asimptomatic mai scurt. În timp, o scădere treptată a numărului de celule T începe cu o creștere treptată concomitentă a cantității de virus din organism. Această perioadă poate dura între 5 și 15 ani. În cele din urmă, nu există suficiente celule T pentru ca sistemul imunitar al organismului să funcționeze corect. Acesta este momentul în care riscul de OI crește, rezultatul final fiind moartea.4

Caseta 173-1 enumeră definiția revizuită a cazului de supraveghere de către CDC din 2008 a SIDA pentru adulți și adolescenți (cu vârsta de 13 ani sau mai mult). Creează stadii de infecție cu HIV pe baza numărului/procentelor de celule CD4+ și/sau simptomelor clinice. Criteriul principal utilizat este serologia pozitivă (adică, pozitiv pentru anticorpi la HIV prin ELISA și testul Western blot și/sau detectarea antigenului HIV pozitiv prin reacția în lanț a polimerazei [PCR] sau alt test specific pentru antigen HIV). Având o serologie pozitivă, se pune un diagnostic de HIV sau SIDA în stadiul 3 atunci când numărul de CD4+ scade sub 200/mm3 (<14%), apare oricare dintre afecțiunile care definesc SIDA sau ambele.5

Din punct de vedere clinic, pacienții tind să fie susceptibili la anumite complicații (atât infecțioase, cât și neinfecțioase) pe baza numărului lor de celule CD4+.6 Deși există întotdeauna variații individuale, aceste date sunt utile în prezicerea prezentărilor clinice probabile. În general, o încărcătură virală mai mare reprezintă un risc mai mare de complicații și ar trebui să fie întotdeauna luată în considerare în orice astfel de considerație.

Când numărul de celule CD4+ este mai mare de 500/mm3, un pacient

poate manifesta sindrom retroviral acut, vaginită candidoză, limfadenopatie generalizată persistentă (PGL), sindrom Guillain-Barre, miopatie sau meningită aseptică.

Când numărul de CD4+ este între 200 și 500/mm3, complicațiile posibile includ pneumonie pneumococică sau de altă natură bacteriană, tuberculoză pulmonară, herpes zoster, candidoză/afte orofaringiene, criptosporidioză (autolimitată), sarcom Kaposi, leucoplachie orală păroasă, limfoamie cervicală, limfatomie cervicală și anală. mononevrita multiplexă,

purpură trombocitopenică idiopatică, limfom Hodgkin sau pneumonită interstițială limfocitară.

CASETA 173-2 Recomandări revizuite pentru testarea HIV a adulților, adolescenților și femeilor însărcinate în instituțiile de asistență medicală din 2006

Screening pentru infectia HIV

Testare de rutină pentru toți pacienții cu vârsta cuprinsă între 13 și 64 de ani

Femeile însărcinate

Toți pacienții care inițiază tratamentul pentru tuberculoză

Toți pacienții care solicită tratament sau evaluare la clinicile care tratează boli cu transmitere sexuală

Toate persoanele cu semne sau simptome compatibile cu HIV sau cu o infecție oportunistă compatibilă cu HIV/SIDA

Repetați screening-ul

Screening anual (minimum) pentru persoanele din grupurile cu risc ridicat (include consumatorii de droguri injectabile și partenerii lor sexuali, persoane care schimbă sex pentru bani sau droguri, parteneri sexuali ai persoanelor infectate cu HIV și bărbați care fac sex cu bărbați sau persoane heterosexuale care ei înșiși sau ai căror parteneri sexuali au avut mai mult de un partener sexual de la cel mai recent test HIV)

Pacienții și potențialii lor parteneri înainte de a iniția o nouă relație sexuală

Orice persoană al cărei sânge sau fluid corporal este sursa unei expuneri profesionale la un furnizor de servicii de sănătate ar trebui să fie informată despre incident și testată în momentul expunerii.

Date de la Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Recomandări revizuite pentru testarea HIV a adulților, adolescenților și femeilor însărcinate în mediile de îngrijire a sănătății. Morbidity Mortality Weekly Report, 2006, 22 septembrie;55(RR14):1-17.

Amendamente de îmbunătățire (CLIA) de la „renunțat” la „moderat complex”. Opțiunile includ OraQuick Advance, Uni-Gold Recombigen, Reveal G-3, MultiSpot Rapid Test, Clearview Stat-Pak, Clearview Complete și Vitros. În plus, Home Access Health Corp. (www.HomeAccess.com) produce un kit în care specimenul este auto-obținut acasă și trimis prin poștă pentru analiză. Rezultatele sunt disponibile in 1 sau 5 zile in functie de pretul platit. Aceste teste folosesc fie sânge integral, ser, plasmă sau fluide orale și au rate de sensibilitate și specificitate de 99% până la 100%.10,11 Dacă un test ELISA este negativ și factorii de risc sugerează o infecție probabilă, testul trebuie repetat la intervale de 6 săptămâni, 3 luni și 6 luni. Nu există niciun motiv să se repete dacă unul dintre aceste teste este pozitiv.

Deși testarea de rutină este acum recomandată, testarea HIV rămâne voluntară. Recomandările de testare trebuie discutate cu fiecare pacient în parte și consimțământul informat (fie scris sau verbal) trebuie obținut înainte de testare. Pacienții au dreptul de a renunța dacă doresc să facă acest lucru. Screening-ul riscului ar trebui să fie încorporat în îngrijirea primară de rutină și consilierea de reducere a riscurilor oferită după caz. Toate statele cer ca cazurile nou diagnosticate de HIV/SIDA să fie raportate la departamentele locale de sănătate și ca furnizorii să aibă disponibile formulare de raportare a cazurilor.

Istoric medical

Inițierea îngrijirii unui pacient HIV+ ar trebui să înceapă cu un istoric medical standard, inclusiv un istoric detaliat al dietei, modele de exerciții fizice și o revizuire completă a sistemelor. Ar trebui să se obțină și o serie de detalii istorice suplimentare (caseta 173-3).

Când numărul de CD4+ este sub 200/mm3, complicațiile pot include pneumonie cu Pneumocystis jirovecii, histoplasmoză diseminată și coccidioidomicoză, tuberculoză miliară/extrapulmonară, leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), emaciație, neuropatie periferică, miopatie asociată cu HIV, mielopatie progresivă, cardiomiopatie progresivă. poliradiculopatie sau limfom non-Hodgkin.

Când numărul de CD4+ este sub 100/mm3, complicațiile pot include herpes simplex diseminat, toxoplasmoză, criptococoză, criptosporidioză cronică, microsporidioză sau esofagita candidoză.

Când numărul de CD4+ este sub 50/mm3, complicațiile pot include citomegalovirusul diseminat (CMV), complexul Mycobacterium avium diseminat (MAC) sau limfomul sistemului nervos central.

P DIAGNOSTIC ȘI LUCRU

Testare de diagnosticare

Caseta 173-2 enumeră cele mai recente ghiduri CDC pentru testarea HIV.7 Testarea serologică standard pentru prezența HIV începe cu un test ELISA care utilizează antigeni recombinanți pentru a măsura anticorpii la HIV în sânge.8 Dacă acest test este pozitiv, se repetă pe aceeași probă de sânge. Dacă este pozitiv a doua oară, pentru confirmare este utilizat un test Western blot (folosind electroforeză pentru a detecta anticorpi la proteine specifice HIV).9 Împreună, aceste teste au o sensibilitate și o specificitate care se apropie de 100%.

Un număr de teste rapide HIV au fost dezvoltate și sunt în prezent aprobate pentru utilizare de către Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA). Toți folosesc tehnologie similară pentru a detecta anticorpii și variază în categoria atribuită de Laboratorul Clinic

Evaluare și monitorizare de laborator

Testele de screening inițial de bază pentru toți pacienții HIV+ ar trebui să includă o hemoleucogramă completă (CBC) și un panou de chimie serică a jeun (pentru a monitoriza funcția hepatică, renală și pancreatică; electroliți; proteine din sânge; glucoză și lipide). Nivelul inițial al albuminei serice poate servi ca un predictor independent de prognostic la femeile HIV+.12 Testele suplimentare ar trebui să includă o analiză de urină, screening pentru BTS (sifilis, Chlamydia, gonoree, herpes simplex), hepatită (A, B și C), toxoplasmoză, tuberculoză și varicelă (dacă necunoscută sau antecedente de varicelă). Un test opțional este glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (pe baza factorilor de risc).11 Pacienții de sex feminin ar trebui să facă periodic test Papanicolau cu testarea inițială pentru papilomavirus uman (HPV), deoarece există o creștere semnificativă a ratelor cancerului de col uterin la femeile HIV+.13 O dezvoltare recentă este utilizarea testului Papanicolau anal la pacienții de sex masculin care fac sex anal. Cancerul cu celule scuamoase anale este similar cu cancerul de col uterin prin faptul că este cauzat de infecția cu HPV și ratele sunt crescute la bărbații HIV+ în comparație cu populația generală. În prezent, există o oarecare controversă cu privire la utilizarea acestui test, fără un consens clar cu privire la includerea acestuia în screening-ul de rutină. Studiile sunt în derulare.11

Testarea specifică HIV include măsurarea încărcăturii virale și a numărului de celule T ca parte a evaluării inițiale și apoi la intervale de 3 până la 6 luni. Testul de încărcare virală detectează prezența ARN-ului viral în plasmă sau ADN-ul în celulele albe din sânge (WBC) și utilizează tehnologia de amplificare bazată pe secvențe de acid nucleic ADN cu lanț ramificat (ADNb) PCR. Există o serie de teste de încărcare virală cu diferite niveluri de sensibilitate. Cel mai sensibil test disponibil în prezent detectează virusul la 20 de copii pe milimetru cub de plasmă.14 Sub pragul oricărui test specific, încărcătura virală este considerată „nedetectabilă”. Aceasta înseamnă că virusul poate exista în concentrații în sânge sub capacitatea testului dat

CASETA 173-3 Date istorice recomandate pentru pacienții HIV-pozitivi

Datele infecției și diagnosticul ulterior, precum și sursa probabilă de infecție (consum de droguri IV, contact sexual, transfuzie). Dacă data infecției este necunoscută, medicul naturist ar trebui să stabilească dacă a existat vreun istoric de sindrom retroviral acut. În plus, ar trebui determinați factorii de risc din trecut și actuali pentru expunerea la HIV. Aceste informații ajută la estimarea sănătății generale și a forței vitale și a prognozei pe termen lung.

Istoricul vaccinărilor și reacții adverse la vaccinurile anterioare.

Istoricul altor boli cu transmitere sexuală. Aceste informații ar trebui să includă data și durata infecției, precum și terapiile (eficacitate, reacții adverse și durata tratamentului). Printre infecțiile specifice care trebuie depistate se numără sifilisul, gonoreea, Chlamydia, herpesul simplex (toate tipurile), hepatita (A, B și C sau E) și HPV (cutanat, genital sau anal).

Istoricul cronologic al problemelor legate de HIV, inclusiv antecedente de OI sau virusuri/infecții cofactoriale (mononucleoză, EBV, moluscum contagiosum, CMV sau infecții cu drojdie - vaginale, gastrointestinale, piele), erupții cutanate sau alte leziuni, leziuni orale sau învelișul limbii, limfadenopatie, febră, transpirație nocturnă, oboseală, anoxie, oboseală dificultăți de respirație sau tuse.

Specific pentru femei, antecedente de frotiuri Papanicolau anormale și frecvența examinărilor ginecologice.

încărcătura virală HIV și tendința numărului de CD4; indicatori buni ai susceptibilității pacientului la OI, indicația și eficacitatea HAART, precum și prognosticul pe termen lung.

Istoricul tuturor HAART din trecut și din prezent, precum și al tuturor celorlalte medicamente profilactice prescrise de antibiotice cu durata tratamentului, răspuns și efecte secundare, intoleranță și alergii.

Antecedente familiale de boli cronice, cu accent deosebit pe boli cardiovasculare (inclusiv probleme cu lipide), diabet și cancer.

Istoric de traume psihoemoționale și probleme (istoric de abuz, anxietate, depresie).

Viețile spirituale ale pacienților și sistemele de sprijin, obiectivele vieții și sensul HIV în viața lor.

Identificarea clară a echipei complete de îngrijire medicală, precum și motivele pentru a solicita asistență medicală naturistă.

Examenul fizic inițial trebuie să fie atât cuprinzător, cât și concentrat în mod corespunzător, conform indicațiilor anamnezei. În plus, toți pacienții ar trebui să aibă examinări deosebit de amănunțite ale gurii și gâtului, pielii și organelor genitale. Dacă la evaluarea inițială nu se poate face un examen pelvin complet și un frotiu Papanicolau la o nouă pacientă, acestea ar trebui programate pentru scurt timp după aceea.

CMV, citomegalovirus; EBV, virusul Epstein-Barr; HAART, terapie cu medicamente antiretrovirale foarte activă; HIV, virusul imunodeficienței umane; HPV, papilomavirus uman; IV, intravenos; OI, infecție oportunistă.

detecta. În plus, rețineți că aceste teste nu reflectă prezența sau concentrația virală în compartimentele corpului dincolo de sânge (de exemplu, țesuturi, lichid cefalorahidian, lapte matern). Acesta este un punct important de înțeles de către pacienți, deoarece aceștia îi pot infecta pe alții chiar dacă virusul este „nedetectabil” conform testului care le-a fost dat.

Alte teste cheie implică numărul de celule T. Celulele CD4+ helper și celulele supresoare CD8+ sunt cuantificate (numere absolute și procente relative), împreună cu raportul CD4:CD8. Aceste informații sunt utilizate pentru a stabili în stadiul HIV, pentru a prezice susceptibilitatea la diferite OI și pentru a monitoriza răspunsul la terapia antiretrovială. Mulți factori pot influența numărul de celule CD4+, inclusiv leucocite totale, infecția acută, anumite medicamente (de exemplu, corticosteroizi, interferon), precum și alte afecțiuni medicale. Există, de asemenea, variații sezoniere și diurne ale acestor numărări.

Rezistența la medicamentele antiretrovirale este o problemă în creștere la pacienții naivi la tratament și rămâne o problemă la pacienții care urmează în prezent această terapie. Prin urmare, testarea rezistenței este acum recomandată în momentul diagnosticării, ca parte a screening-ului inițial, precum și înainte de schimbarea terapiei din cauza eșecului regimului actual. Sunt disponibile două tipuri de teste: genotipice și fenotipice. Există avantaje și dezavantaje pentru fiecare, dar, în general, această testare poate ajuta la identificarea medicamentelor antivirale la care pacientul ar putea fi fie rezistent, fie susceptibil și, prin urmare, permite medicului să formuleze cel mai eficient regim de medicamente. celulele pot fi activate pentru reproducerea și multiplicarea virionilor HIV de către antigeni, stres oxidativ, citokine proinflamatorii și detoxifiere hepatică și sisteme imunitare suprasolicitate.

Managementul medical convențional al HIV/SIDA se învârte în jurul următoarelor principii de tratament:

Monitorizare frecventă, inclusiv examen de laborator și examen fizic

Vaccinări administrate după caz (pot include hepatită A, hepatită B, gripă, oreion-rujeolă-rubeolă [MMR], pneumonie tetanos-difterie, varicela, HPV și vaccinuri legate de călătorii)11

Terapie antiretrovială foarte activă (HAART) pentru inactivarea sau încetinirea replicării HIV și creșterea numărului de celule CD4+

Profilaxia antibiotică pentru pacienții cu un număr anormal de scăzut de limfocite CD4

Tratamentul antimicrobian al OI

Îngrijirea simptomatică a reacțiilor adverse la medicamente induse de HIV sau HAART

Radiații, chimioterapie sau ambele pentru neoplasmele legate de HIV

Sprijin psihosocial prin consiliere, asistență socială clinică și medicamente

Resursele actualizate trebuie întotdeauna consultate înainte de a lua orice decizie de management. Site-ul web de informații SIDA, administrat de Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA (www.aidsinfo.nih.gov/) oferă o resursă excelentă pentru determinarea celor mai actualizate ghiduri de tratament convențional, precum și informații despre prevenire, medicamente aprobate de FDA și de investigație, studii clinice și vaccinări. O altă resursă bună este site-ul Johns Hopkins SIDA (www.hopkinsguides.com). Ghidul lor HIV oferă informații detaliate despre diagnosticul și gestionarea HIV și a OI asociate, medicamentele și rezistența. Johns Hopkins University School of Medicine/Knowledge Source Solutions LLC publică, de asemenea, un text util numit Managementul medical al infecției cu HIV, 2009-10, ed. 15, de JG Bartlett, JE Gallant și PA Pham. Se poate comanda pe site. Cea mai bună resursă pentru educarea pacienților este www.thebody.com/index.shtml. Acest site conține informații valoroase despre semne, simptome, tratamente și posibilități viitoare, toate dintr-o perspectivă centrată pe pacient.

Managementul Naturopatic al HIV și SIDA

Managementul medical naturist al HIV și SIDA se învârte în jurul unui număr de principii de tratament care ar trebui să ghideze medicul în a ajuta pacienții să-și optimizeze sănătatea, să încetinească progresia bolii, să-și îmbunătățească calitatea vieții și să îmbunătățească funcția imunitară.

Obiectivele specifice includ următoarele:

Îmbunătățiți integrarea generală cu medicii de îngrijire primară și construiți o echipă de îngrijire

Completați și sporiți efectele pozitive ale tratamentului medical convențional și minimizați efectele negative

Stabiliți o bază de sănătate și bunăstare pe baza principiilor naturiste

Stabiliți un protocol de bază pentru nutrienți:

Înlocuiți deficiențele de nutrienți despre care se știe că există cu HIV.

Furnizați alți nutrienți pentru a susține funcția imunitară optimă.

Oferiți terapii pentru a aborda simptomele constituționale, efectele secundare ale medicamentelor și simptomele imunosupresiei

Oferiți terapie antivirală specifică și imunomodulare folosind alte tratamente nonmedicamentale

Educați și îndrumați pacienții care caută alternative la tratamentul convențional

O resursă special orientată către practicieni complementari este SIDA și medicina complementară și alternativă, știință și practică curentă de Standish, Calabrese și Galantino, publicată de Churchill Livingstone în 2002.

Îmbunătățiți integrarea generală cu medicii de îngrijire primară și construiți o echipă de îngrijire

În domeniul HIV, medicii naturisti ar trebui să conducă efortul de optimizare a îngrijirii integrate. Un furnizor holistic care identifică avantajele tuturor tratamentelor disponibile și încurajează relațiile pozitive cu toți furnizorii disponibili creează o relație unică și de încredere cu pacienții care au experimentat adesea vieți de frică, discriminare, victimizare și abuz. Medicina naturopată oferă o oportunitate importantă de a împuternici pacienții HIV+.

Una dintre primele priorități este să se asigure că fiecare pacient HIV+ are o echipă completă de îngrijire, începând cu un specialist HIV în medicină occidentală convențională. Specialiștii HIV asigură accesibilitatea HAART atunci când este cazul și au cea mai mare familiaritate cu multitudinea de semne, simptome, reacții adverse și alte probleme unice pentru populația HIV+. Un număr din ce în ce mai mare de literatură raportează că pacienții HIV+ au indici obiectivi de sănătate mai buni (încărcătură virală scăzută și număr mare de CD4), o mai bună conformitate cu medicamentele și o supraviețuire mai bună pe termen lung atunci când lucrează cu specialiști HIV.15,16.

Obligațiile specialistului constituie un loc de muncă cu normă întreagă, excluzând multe alte aspecte ale îngrijirii care au demonstrat eficacitate pentru sănătatea generală a pacienților HIV+. Furnizorii suplimentari pot sprijini pacienții cu HIV+ cu promovarea sănătății generale și a stilului de viață, recomandări specifice de nutrienți și alte medicamente non-medicament, servicii sociale, suport psihoneuroimunologic, consiliere, abilitare personală și îngrijire la sfârșitul vieții. De fapt, deși medicii naturisti ar putea fi legal în măsură să prescrie terapie antimicrobiană profilactică și HAART într-un număr tot mai mare de state, necesitatea mai mare este de a oferi îngrijire holistică fără medicamente în zonele tocmai menționate.

Una dintre paradigmele medicinei naturale/preventive/holistice este de a minimiza nevoia de intervenții cu forță mai mare (medicament, intervenții chirurgicale, radiații). Acest obiectiv rămâne valabil în îngrijirea pacienților cu HIV, dar nu există terapii cunoscute a fi la fel de eficiente ca HAART în suprimarea încărcăturii virale sau creșterea numărului de celule limfocite T CD4. Furnizorii de CAM pot fi cei mai buni practicieni pentru a-i învăța pe pacienții HIV+ că nu există „alternative" realiste la HAART. Riscurile de OI și alte complicații grave cresc exponențial atunci când numărul de celule CD4 scade sub 200/pL. Standardul actual de îngrijire este inițierea HAART atunci când numărul de CD4 scade sub 350/pL la pacienții asimptomatici, cei cu o boală care definește SIDA (indiferent de numărul de CD4), femeile însărcinate, pacienții cu nefropatie asociată cu HIV sau coinfecția cu hepatită B (când este indicat tratamentul hepatitei). Inițierea HAART poate fi luată în considerare atunci când numărul de celule CD4 este mai mare de 350/pL în relații discordante (un partener este HIV+ și celălalt HIV-), scădere rapidă a CD4, vârstă înaintată sau încărcătură virală mare (mai mult de 100.000 de copii pe mililitru). În plus, liniile directoare se schimbă frecvent. Cea mai bună resursă pentru cele mai actuale recomandări este „Ghidul pentru utilizarea agenților antiretrovirali la adulții și adolescenții infectați cu HIV-1", disponibil pe site-ul web de informații SIDA

(www.aidsinfo.hih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf). Cele mai recente linii directoare au fost compilate la 1 decembrie 2009.

Unii pacienți HIV+ nu au nevoie niciodată de HAART, iar alții pot fi rezistenți la HAART, dar opțiunea HAART trebuie întotdeauna luată în considerare și nu trebuie descurajată. Cu sau fără HAART, există dovezi semnificative că pacienții HIV+ beneficiază de multe beneficii de pe urma terapiilor nonmedicamentale.18 Medicii naturopati trebuie să înțeleagă, să integreze și să folosească în mod activ întreaga ordine terapeutică (cel mai subtil, forța mai mică prin cea mai mare forță, terapiile adesea invazive) pentru a se asigura că fiecare pacient are cele mai bune opțiuni pentru a-și maximiza durata și calitatea vieții. În cele din urmă, medicii care lucrează cu HIV trebuie să fie la curent cu efortul global de a găsi soluții pentru această pandemie pentru a oferi cele mai bune opțiuni de tratament posibile pentru a se potrivi nevoilor pe termen scurt ale pacienților, incluzând, de asemenea, obiectivele strategice de sănătate și posibilitățile viitoare.

Factorii care trebuie luați în considerare în îngrijirea holistică a pacienților cu HIV+ includ complicațiile (de la suprimarea imunității) ale provocărilor de sănătate care au existat înainte de infecția cu HIV. În plus, provocările sociale, psihologice și spirituale care există odată cu diagnosticarea HIV creează o nevoie de îngrijire medicală care se extinde cu mult dincolo de cel mai bun medicament sau nutrient necesar pentru o sănătate optimă. Medicii holistici au un rol vital în îngrijirea fiecărui pacient cu HIV.

Majoritatea pacienților HIV+ din America de Nord utilizează HAART. Mulți dintre aceiași pacienți folosesc și terapii CAM. Prin urmare, una dintre primele priorități ale furnizorului de naturiste ar trebui să fie să se asigure că pacientul este în siguranță de interacțiunile adverse medicament-nutrient. Pentru a asigura siguranța, este necesar să înțelegem mecanismele HAART, precum și cele ale nutrienților obișnuiți utilizați de pacienții HIV+.

Cinci clase principale de HAART sunt utilizate în prezent în îngrijirea pacienților HIV+ în diferite combinații concepute pentru a perturba ciclul de viață al virusului în momente multiple.17 Acestea includ:

Inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai transcriptazei inverse (NRTI, sau „nukes")

Inhibitori nonnucleozidici ai revers transcriptazei (NNRTI, sau „nonnukes")

Inhibitori de protează (IP)

Inhibitori de intrare (inclusiv inhibitori de fuziune și inhibitori CCR5)

Inhibitori de integrază

În plus, există o serie de formulări cu doză fixă care combină mai multe medicamente și clase. Acest lucru a ajutat la simplificarea dozării și la scăderea sarcinii de pilule pentru pacienții care utilizează HAART.

Ca urmare a evoluției rapide a rezistenței HIV la anumite medicamente, a existat o presiune mare pentru dezvoltarea și aprobarea rapidă a medicamentelor noi. Ca rezultat, majoritatea medicamentelor HAART au fost, în general, accelerate prin procesul de aprobare a FDA. Prin urmare, noile medicamente sunt de obicei prescrise de îndată ce sunt aprobate și de obicei înainte de a se cunoaște amploarea completă a reacțiilor lor adverse. Deoarece reacțiile adverse ale medicamentului și interacțiunile cu HAART sunt nenumărate și potențial destul de dăunătoare, clinicianul este sfătuit să consulte resurse actualizate pentru a determina probleme specifice cu fiecare medicament în parte.

Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază. INRT-urile au fost prima clasă de medicamente antiretrovirale aprobate pentru utilizare în Statele Unite de către FDA. Aceste medicamente funcționează în timpul fazei de transcripție a ciclului de viață HIV prin inhibarea competitivă a revers transcriptazei HIV (RT), ducând la terminarea lanțului ADN. Analogii nucleozidici (sau nucleotidici) acționează ca substraturi și se leagă la locul activ al enzimei RT. Apoi sunt adăugați la noul lanț de ADN. Odată ce au fost introduse, legăturile normale dintre bucățile de lanț nu se vor forma și lanțul viral va fi terminat fără a fi introdus în ADN-ul celulei.

Următoarea este o listă de INRT. Toți sunt analogi nucleozidici, cu excepția tenofovirului, care este singurul analog nucleotidic care este aprobat de FDA:

3TC: lamivudină (Epivir)

ABC: abacavir (Ziagen)

AZT: azidotimidină, zidovudină (Retrovir; primul medicament pentru HIV aprobat de FDA în 1986)

DDC: zalcitabină (Hivid; nu mai este fabricat)

DDI: didanozină (Videx, Videx EC)

D4T: stavudină (Zerit)

FTC: emtricitabină (Emtriva)

TDF: tenofovir, disoproxil (Viread, o nucleotidă)

INRT-urile sunt destul de bine tolerate după introducere (greața inițială ușoară până la severă se rezolvă de obicei), cu efecte adverse minime pe termen lung. Excepțiile includ AZT și medicamentele „D” rămase (DDI și D4T). Un efect secundar obișnuit al AZT este supresia măduvei osoase, care duce la anemie macrocitară.19 Medicamentele D sunt mai puțin utilizate astăzi, cu excepția cazului rezistenței la medicamente multiple. Acestea au fost asociate cu neuropatie periferică ușoară până la severă și, de îngrijorare mai mare, pancreatită.20 Aceste reacții adverse se manifestă secundar inhibării neuronale a ADN polimerazei mitocondriale și conținutului redus de ADN mitocondrial.21 Prin urmare, pacienților aflați sub terapie medicamentoasă D ar trebui să li se ofere un sprijin

mitocondrial amplu. S-a demonstrat că acetil-L-carnitina, coenzima Q10 (CoQio), acizii grași esențiali (EFA), acidul a-lipoic și vitaminele B scad semnele sau progresia acestor reacții adverse atunci când sunt administrate în doze mari. toxicitate. Deoarece INRT-urile au fost pe piață mai mult decât celelalte medicamente, nu este surprinzător faptul că sunt susținute cu cea mai mare cantitate de cercetare privind interacțiunile nutrienților. Deși nu există studii care să indice că vitaminele sau alți nutrienți epuizează AZT, există dovezi că AZT poate epuiza nivelurile celulare de carnitină, cupru, zinc și vitamina B12.27,28 Cu excepția carnitinei, acești nutrienți pot fi găsiți într-un supliment multivitaminic/multimineral hipoalergenic bun. Pe lângă deficiența cauzată de medicamentele NRTI, deficiența de carnitină a fost găsită la pacienții HIV+ care nu sunt tratați cu HAART. În plus, există multe alte indicații pentru carnitină la pacienții cu HIV, ceea ce face din acest nutrient o prioritate ridicată pentru suplimente.

S-a descoperit că unii nutrienți sporesc eficacitatea INRT atunci când sunt administrați în combinație cu aceste medicamente, inclusiv vitamina E, zinc și acid folic.29-31 Acești nutrienți sunt suplimentați cu ușurință printr-o dietă nutritivă plină de cereale integrale, legume și fructe colorate și un supliment bun de multivitamine/multiminerale.

În general, INRT-urile sunt destul de bine tolerate și unele au beneficiul suplimentar de a fi active împotriva virusului hepatitei B (3TC, FTC, TDF).32-34

Inhibitori nonnucleozidici de revers transcriptază. A doua clasă de HAART cuprinde INNRT. INNRT afectează, de asemenea, ***G***

procesul de transcripție și lucru prin legarea alosterică de HIV-1 |q

transcriptază inversă și inhibă atât funcțiile ADN polimerazei direcționate de ARN, cât și de ADN ale enzimei RT.

Următoarea este o listă a INNRT-urilor:

EFV: efavirenz (Sustiva)

ETV sau TCM-125: etravirina (Intelence)

DLV: delavirina (Rescriptor; folosit rar)

NVP: nevirapină (Viramune)

RPV, TMC278: rilpivirina (Edurant)

Medicamentele NNRTI sunt, de asemenea, destul de bine tolerate după introducere, cu toxicitate scăzută pe termen lung. În afară de o erupție cutanată tranzitorie ușoară până la severă, efectele secundare tipice (în funcție de medicamentul specific) includ insomnie, vise anormale, enzime hepatice crescute și ginecomastie (toate gestionabile cu sprijin naturist). Nu se știe că nutrienții sunt epuizați de INNRT sau care să le sporească eficacitatea.

Studii mari randomizate, dublu-orb controlate cu placebo au arătat că atunci când sunt utilizate în combinație cu INRT, INNRT produc reduceri susținute ale încărcăturii virale plasmatice și îmbunătățiri ale răspunsurilor imunologice.38-41 Avantajul acestui tip de protocol este cel mai mic număr de efecte secundare, suprimare virală excelentă pe termen lung și ușurință în dozare (mai puține pastile).

Inhibitori de protează. A treia clasă de HAART sunt PI. PI intervin în timpul părții de clivaj a ciclului de viață viral prin legarea competitivă la locul substrat al proteazei virale (enzima responsabilă pentru procesarea post-translațională), ducând la inhibarea enzimei și la producerea de particule virale imature.

Următoarea este o listă a PI:

ATV: atazanavir (Reyataz)

DRV: darunavir (Prezista)

FPV: fosamprenavir (Lexiva); amprenavir (Agenerase, formula

a întrerupt)

IDV: indinavir (Crixivan)

LPV-r: lopinavir+ritonavir (Kaletra; combinație cu doză fixă)

NFV: nelfinavir (Viracept)

SQV: saquinavir (Invirase; formularea Fortovase întreruptă)

TPV: tipranavir (Aptivus)

RTV: ritonovir (Norvir; folosit întotdeauna în combinație cu un alt IP pentru a crește eficacitatea)

Deși IP sunt eficienți la suprimarea virală, ele sunt asociate cu cel mai mare număr și cu cele mai semnificative reacții adverse la medicamente. Acestea includ gastrointestinale cronice și persistente

(GI) anomalii; lipodistrofie și lipoatrofie; creșterea colesterolului și a trigliceridelor; rezistența la insulină care duce la diabet; și tulburări hepatice, renale și musculo-scheletice.

Este esențial să ne dăm seama că INNRT și IP funcționează și prin inhibarea metabolismului enzimei citocromului P450 3A4. Inhibarea acestei enzime încetinește descompunerea metabolică a medicamentului și prelungește efectiv nivelurile mai ridicate din sânge, ceea ce duce la o suprimare virală mai bună. Se știe că multe alimente, nutrienți și substanțe botanice reglează această funcție a enzimelor și două au câștigat o atenție demnă de remarcat. Unele studii mici (pe mai puțin de 25 de subiecți) la persoane sănătoase HIV-negative (HIV-), precum și studii in vitro au demonstrat că usturoiul și sunătoarea scad

nivelurile de INNRT și PI. În studiile pe oameni, subiecții au inițiat terapia INNRT sau PI pentru a stabili nivelurile de medicament necesare pentru a suprima încărcătura virală. Usturoiul sau sunătoarea au fost apoi introduse la niveluri utilizate în mod obișnuit pentru efectul terapeutic. Nivelurile sanguine au fost apoi măsurate și s-au dovedit a fi mai mici decât nivelurile considerate a fi necesare pentru a menține suprimarea virală optimă. Ulterior, usturoiul sau sunătoarea au fost întrerupte și nivelurile sanguine de INNRT sau IP au fost măsurate ulterior și s-au dovedit a fi din nou în intervalul terapeutic.42-45 Deși aceste studii cu siguranță nu demonstrează în mod concludent că usturoiul și sunătoarea interferează cu suprimarea virală HAART (număr mic de participanți, antiretroviral antiretroviral unic vs. naiv față de HAART pe termen lung), aceste terapii trebuie evitate la pacienții cu HIV și tratați cu HAART. Lecția învățată din aceste studii este aceea de a fi profund conștienți de mecanismele de acțiune atunci când se adaugă noi terapii nonmedicamentale destinate pacienților care urmează tratamente multidrog. De asemenea, potențialul de interacțiuni medicament-nutrient ar trebui să încurajeze și să întărească utilizarea multitudinii de intervenții cu forță redusă (de exemplu, dietă, stil de viață, homeopatie, medicină fizică, consiliere) pentru afecțiuni tratate în mod obișnuit cu usturoi sau sunătoare, pentru a evita potențiala scădere a nivelurilor sanguine de INNTI sau IP și riscul creșterii rezistenței la medicamente.

Ciulinul de lapte poate fi luat în considerare pentru tratamentul complicațiilor semnificative ale GI și ficatului cu IP. Până în prezent, au existat studii limitate care investighează interacțiunile medicamentoase ale acestei plante. La unul dintre 10 pacienți HIV-naivi, tratați cu ciulinul de lapte la 175 mg de trei ori pe zi, cercetătorii au concluzionat că ciulinul de lapte nu a modificat semnificativ nivelurile sanguine de indinavir, în ciuda unei scăderi de până la 25% a nivelurilor minime.46 Un alt studiu nu a arătat niciun efect asupra nivelurilor de indinavir la subiecții sănătoși. ciulinul de lapte (silibinină) și nu a găsit nicio modificare a efluxului de ritonavir sau vreun efect asupra CYP 3A4.48 Un studiu in vivo cu administrarea concomitentă de nifedipină și silimarină la 16 voluntari de sex masculin sănătoși a concluzionat că silimarina nu este un inhibitor puternic al CYP 3A4 in vivo. sunt necesare. Nu se știe că nutrienții sunt epuizați de IP sau care să le sporească eficacitatea. Cu toate acestea, dacă sunt prezente efecte secundare gastrointestinale, aceasta ar putea duce la deficiențe de micro și macronutrienți.

Inhibitori de intrare. În prezent, există două clase de inhibitori de intrare, inhibitori de fuziune și inhibitori CCR5. Ambele sunt concepute pentru a preveni intrarea inițială a virionului HIV în celula CD4+ prin membrana sa.

ENF, T-21 sau enfuvirtida (Fuzeon), este un inhibitor de fuziune care a fost aprobat de FDA în 2003. Acesta blochează fuziunea virusului cu membrana celulei țintă prin legarea de proteinele receptorului celular gp41 și împiedicând astfel virusul să intre în celulă. Acest medicament este unic deoarece este singurul medicament HAART administrat prin injecție (două injecții subcutanate pe zi în partea superioară a brațului, coapsei sau abdomenului). Datorită costului și dificultății sale de utilizare, Fuzeon a servit ca „ultimă soluție” sau terapie de salvare la persoanele cu experiență intensă în tratament și în prezența unei

rezistențe virale extinse și nu este conceput pentru a fi utilizat singur. Odată cu aprobarea a numeroase medicamente noi recent, Fuzeon este acum rar utilizat. Este destul de bine tolerat, cu excepția iritației la locul injectării, a reacțiilor alergice și a unui risc crescut de pneumonie bacteriană. Nu există interacțiuni cunoscute medicament-nutrient de vreo semnificație clinică.

MVC, sau maraviroc (Selzentry), este un inhibitor CCR5 aprobat de FDA în 2007. După ce HIV se leagă de receptorii CD4 de pe membrana celulelor T, se leagă apoi de unul dintre cei doi coreceptori, CCR5 sau CXCR4. MVC este un antagonist care blochează în mod specific coreceptorii CCR5 și împiedică legarea HIV de ei, astfel încât să nu poată intra în celulă. Limitarea acestui medicament este că diferiți viruși pot exprima diferiți coreceptori: CCR5, CXCR4 sau ambii. Un test relativ costisitor numit test de tropism trebuie efectuat la orice persoană la care se ia în considerare utilizarea MVC. Acest test determină dacă virusul specific prezent se leagă la CCR5, CXCR4 sau ambele tipuri de receptori. MVC va fi eficient numai pe un pacient cu un virus CCR5-tropic. Reacțiile adverse posibile semnificative includ o reacție alergică (erupție cutanată) și toxicitate hepatică. Alte reacții adverse pot include tuse, febră, răceală, dureri musculare/articulare, dureri de stomac și amețeli. Dacă se utilizează MVC, este posibil să fie necesară ajustarea dozelor de alte medicamente (inclusiv, dar fără a se limita la INNTI, IP, contraceptive orale, anumite alte antimicrobiene). O altă problemă potențială este că alte celule ale sistemului imunitar prezintă receptori CCR5, iar MVC îi poate afecta și poate crește riscul altor infecții și cancere. La data scrierii, acest lucru nu a fost observat în studiile clinice.

Inhibitori de integrază. RAL, sau raltegravir (Isentress), a fost aprobat de FDA în 2007 și aparține acestei cele mai noi clase de medicamente antiretrovirale. În prezent, mai mulți inhibitori de integrază sunt în dezvoltare. Aceste medicamente perturbă enzima integrază, care facilitează încorporarea ADN-ului HIV în ADN-ul uman și, prin urmare, previne replicarea virală în celulele T. RAL este relativ bine tolerat, ușor de luat și a demonstrat o capacitate remarcabilă de a crește numărul de CD4 și de a scădea încărcătura virală la niveluri nedetectabile la pacienții cu experiență înalt de tratament cu probleme semnificative de rezistență. Cele mai frecvente efecte secundare includ diaree, greață, dureri de cap și febră. Alte probleme posibile pot include reacția de hipersensibilitate, anemie și toxicitate hepatică. Nu au fost identificate interacțiuni semnificative cu nutrienții.

Combinații și medicamente cu două clase. Crearea și aprobarea acestor formulări combinate cu doză fixă au permis simplificarea dozării și au scăzut semnificativ povara pastilelor pentru pacienții care le iau. Problemele, efectele secundare și interacțiunile componentelor individuale sunt aplicabile acestor combinații.

Combinații cu o singură clasă (toate INRT):

3TC și AZT (Combivir)

3TC, AZT și ABC (Trizivir)

FTC și TDF (Truvada)

Combinații cu două clase (NRTI + NNRTI):

FTC, TDF, EFV (Atripla)

FTC, TDF, RPV, (Complera)

Dintre aceste combinații, FTC/TDF și FTC/TDF/EVF sunt utilizate destul de intens în standardul actual de îngrijire. FTC/TDF/RPV a fost aprobat de FDA în august 2011 și are avantajul de a înlocui EFV cu RPV, eliminând astfel efectele secundare ale EFV.

Stabiliți o fundație pentru sănătate și bunăstare pe baza principiilor naturopatice

Standardul naturistului de încorporare a dietei sănătoase și a practicilor de stil de viață nu poate fi subliniat prea mult pentru persoanele HIV+. Este posibil ca acești pacienți să ia un număr mare de medicamente, suplimente nutritive sau ambele, ceea ce duce la un stres biochimic suplimentar asupra organismului. Prin urmare, fiecare pacient ar trebui să fie încurajat în mod clar și să i se reamintească continuu să mențină obiceiurile alimentare menite să asigure o sănătate optimă a GI și un aport nutrițional.

Cea mai importantă recomandare este de a încuraja un aport ridicat de apă filtrată sau sigură pentru a reduce stresul oxidativ și a reduce încărcătura toxică a HIV și a medicamentelor.50 Acești pacienți ar trebui, de asemenea, încurajați să mențină un aport optim de proteine. poate fi necesar să se furnizeze proteine suplimentare pentru a preveni pierderea în greutate. Studiile care utilizează doze mari de proteine din zer și aminoacizi (L-glutamina, L-arginina) s-au dovedit eficiente în inversarea sau prevenirea risipei induse de HIV.53-55 S-a constatat, de asemenea, că acizii grași esențiali sunt deficienți la pacienții HIV+. Studiile au demonstrat că pacienții HIV+ care consumă cantități generoase de EFA au o masă celulară crescută și un risc scăzut de progresie spre SIDA.56’58 Pacienții HIV+ și subiecții sănătoși care ingerează sucuri de fructe sau un concentrat de fructe-legume pe termen lung s-au descoperit că au niveluri mai mari de micronutrienți și antioxidanți.59,60. fructele în dieta lor pentru a ajuta la menținerea nivelului de micronutrienți și fibre esențiale.61,62

Pacienții cu HIV+ au nevoie de obicei de stimulare a apetitului, de susținere a enzimelor digestive sau ambele pentru a combate efectele adverse ale HIV, HAART și antibioticele profilactice asupra sistemului gastrointestinal. alimente și fum de țigară. Ouăle crude, laptele nepasteurizat, carnea sau peștele insuficient gătite și alimentele potențial contaminate trebuie, de asemenea, evitate pentru a scădea riscul de OI gastrointestinale și paraziți.

Medicii naturopati ar trebui să fie extrem de precauți în luarea în considerare a dietelor de eliminare a alergiilor la pacienții cu HIV+, din cauza probabilității deficiențelor de nutrienți, maldigestiei și malabsorbției cauzate de HIV în sine și de medicamentele HAART. O alternativă mai sigură este de a recomanda înlocuirea alergenilor alimentari obișnuiți, câte

un aliment, pentru a vă asigura că pacienții pot menține diete de înlocuire fără a scădea aportul caloric și de nutrienți în timp. Îndepărtarea viciilor alimentare și a alimentelor iritante poate fi unul dintre cele mai provocatoare aspecte ale mușcării pacienților HIV+ către o stare de sănătate optimă, deoarece există atât de multe alte provocări cu prioritate mai mare și o nevoie vitală de a menține masa corporală.

Factorii stilului de viață ar trebui să facă parte din fundația naturistă cu fiecare pacient HIV+. S-a demonstrat că exercițiile aerobe oferă beneficii persoanelor cu boli de imunodeficiență, în special prin reducerea stresului și îmbunătățirea stării de spirit. Indivizii HIV+ au avut creșteri ale celulelor CD4, CD8 și NK imediat după exercițiul aerobic, iar exercițiile pe termen lung au demonstrat creșteri ale parametrilor imunitari. intervenții.68

Toți pacienții trebuie încurajați să creeze un mediu optim de somn și să doarmă 8 până la 10 ore în fiecare noapte. Somnul este esențial pentru repararea și reconstrucția țesuturilor și s-a demonstrat că crește celulele NK și limfocitele circulante.69,70.

Pacienții HIV+ implicați în activități de grup au un prognostic mai bun, precum și o scădere a stresului și a anxietății. Dovezile anecdotice leagă supraviețuirea pe termen lung la SIDA cu una sau mai multe dintre următoarele: a avea o atitudine pozitivă față de boală, participarea la comportamente care promovează sănătatea, implicarea în activități spirituale și participarea la activități care susțin comunitatea HIV+. S-a demonstrat că intervenția de grup structurată și scurtă pentru deces din cauza pierderii celor dragi scade cortizolul plasmatic și îmbunătățește câțiva markeri imuni la pacienții cu HIV.71,72 Alte forme de ameliorare și management al stresului s-au dovedit eficiente pentru îngrijirea sănătății pacientului HIV+ G. Managementul cognitiv comportamental al stresului este o formă ghidată de antrenament de relaxare. S-a demonstrat că îmbunătățește calitatea vieții la femeile HIV+, scade titrurile de anticorpi herpes simplex 2 la bărbații HIV+, îmbunătățește valorile de laborator HIV și are efecte de durată asupra calității vieții și bunăstării psihologice a pacienților.73'78

Angajarea în rugăciune, inclusiv vindecarea la distanță, a demonstrat mai puține noi boli care definesc SIDA, scăderea severității bolii, mai puține vizite la medic, mai puține spitalizări și îmbunătățiri semnificative ale stării de spirit. În cele din urmă, râsul a fost asociat cu îmbunătățirea valorilor WBC și scăderea stresului.81

Stabiliți un protocol de nutrienți de bază

Înlocuiți deficiențele nutritive cunoscute cauzate de HIV. S-a demonstrat că reaprovizionarea cu vitamine și minerale este eficientă la pacienții cu HIV+.82'84 Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care a implicat 1078 de gravide din Tanzania infectate cu HIV, a raportat că administrarea de vitamina A (vitamina A preformată și beta-caroten) și multivitamine cu costuri reduse (vitaminele B, C și E) a întârziat progresul, ceea ce a întârziat până la AIDS. necesitatea inițierii terapiei antiretrovirale. Adăugarea multivitaminelor cu costuri reduse a fost semnificativă statistic comparativ

cu placebo sau vitamina A în monoterapie.85 Numeroase deficiențe de vitamine și minerale au fost identificate cu progresia bolii HIV.86 Aceste deficiențe se datorează probabil pierderii, absorbției slabe sau utilizării și consumului rapid.

Caseta 173-4 rezumă nutrienții care s-au dovedit a fi deficitare la pacienții cu HIV. Dozele zilnice tipice necesare pentru a completa deficiențele luate în doze divizate de-a lungul zilei sunt notate în paranteze, urmate de justificarea sau beneficiile.

Deficiențele de nutrienți (doze mari de beta-caroten, vitamina D, acetil-L-carnitină, dehidroepiandrosteron [DHEA], testosteron, glutation redus și catalază) care nu sunt incluse în mod obișnuit într-un supliment de multivitamine/multiminerale trebuie înlocuite prin regimuri alimentare specifice sau prin suplimente suplimentare. Trebuie folosite forme naturale de beta-caroten, deoarece dovezile sugerează că formele sintetice pot crește riscul de cancer pulmonar la persoanele fumătoare.

Furnizați alți nutrienți pentru a susține funcția imună optimă. Caseta 173-5 rezumă nutrienții care s-au găsit

CASETA 173-4 Deficiențe de nutrienți la pacienții cu HIV

Vitamina A (15.000-30.000 UI luate cu alimente) încetinește progresia spre SIDA și scade mortalitatea, îmbunătățește creșterea la sugari, scade piperizarea asociată cu diareea cronică și previne deteriorarea GI la mame și sugari.214-217 Poate crește riscul de transmitere a HIV prin alăptare, dar nu are efect asupra mortalității cu 1824 luni. scăderea aportului alimentar, absorbția slabă a GI, pierderea urinară mare, deteriorarea sintezei proteinelor hepatice și nevoile crescute din cauza infecției cronice.

Suplimentarea cu betacaroten (60-120 mg/150.000 UI luate cu alimente) a crescut numărul de CD4+, raportul CD4/CD8, numărul total de limfocite și scăderea mortalității.219-221 Deficiența găsită la toți pacienții HIV+ se datorează probabil unei digestii proaste, scăderii eliminării radicalilor liberi și eliminării ridicate a radicalilor liberi222.

Folat (400 mcg) a normalizat diferențierea celulară. Deficiența se datorează cel mai probabil malabsorbției; Deficiența indusă de AZT poate crește riscul de toxicitate a măduvei osoase.223,224

Suplimentarea cu vitamina B1 (50 mg) este asociată cu supraviețuirea crescută la pacienții HIV+ și cu scăderea progresiei spre SIDA.225-227

Vitamina B6 (50 mg) este esențială în metabolismul acidului nucleic și proteinelor și în răspunsurile imune celulare și umorale.228,229 Supleția de vitamina B6 atât singură, cât și împreună cu CoQ10 a crescut IgG circulante, celulele CD4+ și raporturile CD4/CD8.230.

Vitamina B12 (1000 mcg hidroxi-, metil- sau cianocobalamină, cel mai bine se administrează prin injecții intramusculare de 3 ori pe săptămână - forma alternativă este de 1000 mcg sublinguală zilnic) este importantă în mai mulți parametri ai funcției imune, diferențierea corectă a celulelor și funcția nervoasă și în scăderea nivelului de homocisteină. Suplimentarea vitaminei B12 poate îmbunătăți numărul de limfocite, raporturile CD4/CD8 și activitatea celulelor NK.231 S-a descoperit, de asemenea, că suplimentarea inversează complexul de demență SIDA atunci când este asociată cu niveluri scăzute.232 Deficiența a fost asociată cu risc crescut de progresie spre SIDA și cu boala HIV în general.233-235.

Deficit de vitamina D (5000 UI) întâlnit frecvent la bărbații urbani infectați cu HIV, cu încărcătură virală suprimată și CD4 > 200; Consumul de tutun a fost corelat cu deficiența severă.236 Nivelurile nedetectabile de vitamina D la pacienții HIV+ au fost corelate cu infecția HIV mai avansată, număr mai scăzut de CD4, niveluri mai mari de TNF-alfa.237 S-a găsit o densitate minerală osoasă mai mică la pacienții cu HIV care utilizau combinația tenofovir/emtriciabină.238

Vitamina E (800 UI pe zi – amestec de tocoferoli administrați cu alimente) este indicată pentru a scădea peroxidarea lipidelor, pentru a proteja împotriva daunelor oxidative induse de AZT la mitocondriile cardiace, pentru a normaliza funcția imună și a încetini progresia spre SIDA.239-244 Deficiența se găsește la majoritatea pacienților HIV+, cu pierdere, și în progresie spre SIDA.245.

Cuprul (2 mg) poate inhiba proteaza HIV și replicarea virală.246 Deficiențele de cupru sunt asociate cu terapia AZT și SIDA.247,248.

Deficitul de magneziu (300 mg) se găsește la pacienții cu SIDA.249.250

Seleniu (400 mcg) pentru a suprima progresia HIV-1, a încărcăturii virale și pentru a asigura îmbunătățirea indirectă a numărului de CD4.251 Reduce mortalitatea asociată HIV, scade anxietatea la consumatorii HIV+ de droguri recreative și scade spitalizările și costurile de îngrijire a pacienților HIV+252-255. aportul, malabsorbția și diverse infecții.256

S-a constatat că zincul (15 mg – nivelurile optime de aport nu au fost determinate) scădea frecvența OI.257,258 Deficiența este observată la toți pacienții HIV+ care progresează spre SIDA.259.

Acetil-r-carnitina (2-6 g cel mai bine luate din alte proteine pentru a optimiza absorbția) este esențială pentru furnizarea corectă de energie, precum și pentru funcțiile metabolice critice. Deficiența este frecventă la pacienții HIV+ și crește riscul de modificări ale oxidării acizilor grași.260-262 Repleția a fost, de asemenea, asociată cu o reducere a trigliceridelor serice, scăderea riscului de pierdere, creșterea celulelor CD4 și reducerea apoptozei, niveluri crescute de factor de creștere asemănător insulinei serice, reducerea peritoxicității mitocondriale și a tratamentului neurotoxic. neuropatie.263-268 De asemenea, a fost demonstrat ca un tratament eficient pentru acidoza lactică indusă de NRTI.269

DHEA (15-50 mg administrat cu alimente) ajută la creșterea numărului de CD4, la stimularea funcției imunitare și la îmbunătățirea calității vieții.270,271

Testosteronul (injectare intramusculară săptămânală) este indicat dacă nivelurile serice sunt scăzute pentru a scădea pierderea de corp slab și de masă musculară.272

S-a descoperit că glutationul/GSH (creștet prin seleniu și N-acetil-cisteină sau pulbere de proteine din zer) scad progresia bolii și mortalitatea.273-276 Deficiențe sunt găsite atât la pacienții HIV+ fără simptome, cât și la pacienții cu SIDA.277,278.

Mulți dintre acești nutrienți pot fi completați prin utilizarea unei diete extrem de nutritive și a unei multivitamine bune. Câteva multivitamine au fost dezvoltate special pentru a înlocui deficiențele pacienților cu HIV+ și includ doze mari de carotenoizi, vitamine B, antioxidanți și uneori enzime digestive. Luarea unei multivitamine concepute special pentru HIV reduce povara pastilelor si sporeste complianța. Dimpotrivă, este, în general, mai rentabil să utilizați o multivitamine de bază și să suplimentezi individual cu nutrienți suplimentari.

SIDA, sindromul imunodeficienței dobândite; DHEA, dehidroepiandrosteron; GI, gastrointestinal; GSH, hormon de stimulare a creșterii; HIV, virusul imunodeficienței umane; NK, ucigaș natural; NRTI, inhibitori nucleozidici/tide transcriptază inversă; OI, infecție oportunistă.

înlocuiește sau reduce alte deficiențe de nutrienți sau au acțiune benefică la pacienții cu HIV, dozele lor zilnice împărțite pe parcursul zilei și efectele suplimentării.

Toți acești nutrienți au beneficii, dar cresc semnificativ costul total și povara pastilelor. Prin urmare, ar trebui să se acorde prioritate nutrienților cei mai esențiali (EFA și DHEA) și cele mai ieftine (vitamina C) sau pentru a aborda simptomele specifice, așa cum este descris în secțiunea următoare.

Oferiți terapii pentru a aborda simptomele constituționale, efectele secundare ale medicamentelor și simptomele imunodepresiei

Următoarele sunt câteva abordări pentru afecțiuni specifice de sănătate și OI. Medicul naturist ar trebui să se străduiască să identifice și să înlăture cauza, să tonifice sistemele și să trateze fiecare pacient în mod individual.

Candida albicans/afta bucală. Creșterea excesivă a acestui organism fungic poate apărea ca urmare a HIV în sine (un număr scăzut de CD4+, care reduce capacitatea imunitară a organismului) sau secundar tratamentului antibiotic profilactic. Pe cale

orală, poate provoca durere și îngreunează alimentația, ceea ce poate duce la reducerea aportului caloric și la probleme ulterioare. În intestine, poate provoca inflamații și poate compromite absorbția nutrienților. În esofag, poate provoca durere și trebuie tratată rapid prin medicamente antifungice.

Pentru tratament, pacienții ar trebui să evite alimentele care favorizează creșterea drojdiei, cum ar fi carbohidrații simpli, zahărul, produsele de patiserie și legumele cu amidon. Aceste opțiuni ar trebui luate în considerare:

• Probiotice: oferă și susțin flora sănătoasă prin consumul de alimente fermentate, precum și prin utilizarea suplimentelor cu cel puțin 8 miliarde de unități formatoare de colonii (CFU), cel mai bine luate cu

CASETA 173-5 Nutrienți care au fost găsiți pentru a înlocui sau reduce alte deficiențe de nutrienți sau au acțiuni benefice la pacienții cu HIV

Silybum marianum/ciulin de lapte (300 mg extract standardizat departe de HAART) este indicat tuturor pacienților tratați cu HAART pentru a îmbunătăți funcția hepatică, a reduce afectarea ficatului și a crește activitatea antioxidantă a celulelor sanguine.279

NAC (2-8 g cel mai bine luate din alți nutrienți, dar poate fi necesar să fie luate împreună cu alimente pentru a reduce suferința gastrointestinală) este indicată pentru a preveni pierderea de aminoacizi care conțin sulf, pentru a crește GSH, a scădea activitatea TNF-a și a crește numărul de celule CD4.280-282

CoQ10 (100-300 mg) a optimizat funcția mitocondrială și a înlocuit deficiența.283,284 Repleția cu CoQ10 a crescut IgG circulant, celule CD4+ și raporturi CD4/CD8.285,286.

Vitamina C (2-6 g), atunci când este combinată cu vitamina E, a scăzut semnificativ stresul oxidativ și a demonstrat o tendință de scădere a încărcăturii virale.287

alimente. Speciile benefice includ Lactobacillus acidophilus/bifidus; Lactobacillus GG, o tulpină bine cercetată din Germania; sau Saccharomyces boulardii, care este cel mai bun pentru colita indusă de antibiotice și poate ajuta la deplasarea florei patogene.88-92

Usturoi (1 până la 2 g cel mai bine să fie luate înainte de masă): usturoiul este un antifungic puternic care s-a dovedit a scuti flora nepatogenă; rețineți că pacienții tratați cu HAART nu trebuie să ia usturoi suplimentar.93

Ulei de oregano (300 mg cel mai bine să fie luat departe de alimente): Acesta este, de asemenea, un antifungic puternic.94

Nistatina și fluconazolul: ambele sunt antifungice farmaceutice.

Boli Cardiovasculare. Această problemă devine din ce în ce mai problematică și răspândită în populația HIV+. Efectele adverse asupra lipidelor serice și glucozei care însoțesc utilizarea medicamentelor HAART (în special IP și NRTI de tip D) promovează în mod semnificativ bolile cardiovasculare, în special la pacienții deja cu risc crescut (unde există factori predispozanți, cum ar fi antecedentele familiale pozitive).

Toți pacienții tratați cu HAART ar trebui încurajați să instituie o dietă preventivă, să adopte un stil de viață sănătos și să pună în aplicare recomandări de exerciții pentru a promova sănătatea cardiovasculară. S-a demonstrat că exercițiul în special crește capacitatea aerobă funcțională, elimină deficiența aerobă funcțională și îmbunătățește măsurile de performanță la efort (consumul maxim de oxigen îmbunătățit, pulsul de oxigen, volumul curent, ventilația și puterea picioarelor).95,96 Usturoiul trebuie evitat datorită interacțiunii sale adverse cu medicamentele HAART. Următorii nutrienți specifici trebuie luați în considerare:

Suplimentarea acetil-L-carnitinei (2-6 g cel mai bine luate din alte proteine pentru a optimiza absorbția) a fost, de asemenea, asociată cu o reducere a trigliceridelor serice.

CoQ10 (100-300 mg) poate îmbunătăți funcția cardiovasculară.97

Arginina (7,4 g luate din alimente) scade ateroscleroza.98

EFA (5 g luate cu alimente) pot scădea lipidele.99

Diaree. Aceasta este o plângere comună și o problemă care poate afecta foarte mult calitatea vieții. O persoană HIV+ poate dezvolta diaree din numeroase motive; etiologia specifică ghidează alegerea tratamentului. Cauzele pot include enteropatia asociată cu HIV, reacții adverse HAART (vezi medicamente specifice - aceasta este în special o problemă cu IP), reacții adverse la antibiotice, infecții gastrointestinale și alergii sau intoleranțe alimentare. O diaree de tip osmotic poate rezulta si din consumul de prea multe capsule de gel indigeste (din medicamente si suplimente) acumulate in lumenul intestinal.

GHI

Prima prioritate de tratament este eliminarea cauzei, dacă este posibil. Există o incidență crescută a intoleranței la gluten la persoanele HIV+.100 Intoleranța la lactoză și sindromul colonului iritabil sunt, de asemenea, posibilități. Alergiile/sensibilitățile alimentare trebuie excluse cu precauție. Culturile de scaun și testarea pentru ovule și paraziți ar trebui luate în considerare pentru a detecta cauzele infecțioase suspectate, iar pacienții trebuie tratați conform indicațiilor pentru fiecare etiologie microbiană. Toate suplimentele de nutrienți pot fi oprite temporar pentru a detecta o cauză osmotică și apoi reintroduse pe rând pentru a determina cauzele potențiale.

Pașii de prevenire includ evitarea apei de la robinet nefiltrate, laptele sau produsele lactate nepasteurizate, gheața obținută din apă de la robinet nefiltrată, fructele și legumele crude, cu excepția cazului în care pot fi curățate personal sau spălate cu agenți antimicrobieni corespunzători, carne și pește crud sau rare, carne sau crustacee care nu sunt fierbinți atunci când sunt servite și alimente de la vânzătorii stradali. Deshidratarea poate fi prevenită prin înlocuirea electroliților; Trebuie incluse ciorbe, supe, sucuri de fructe și legume sau băuturi bogate în nutrienți.

Prevenirea malnutriției; dacă este prezentă diareea, malabsorbția nutrienților este o consecință probabilă. Asigurați un aport adecvat de micro și macronutrienți cu un supliment de multivitamine/multiminerale și mențineți un aport adecvat de proteine (cerințele pot crește la 100 până la 150 g/zi). Intervenția alimentară inițială poate include simplificarea dietei (dieta BRAT: banane, orez, sos de mere, pâine prăjită) sau folosirea a 1 lingură suc de roșii combinată cu 1 lingură suc de varză murată (un protocol predat de Dr. John Bastyr două generații de studenți naturisti și folosit cu succes clinic considerabil de editorul senior pentru a facilita și promova electromedicina). Pudra de roșcove este un astringent care poate ajuta simptomatic. Începeți cu 1 linguriță în sos de mere și creșteți până la 6 lingurițe/zi după cum este necesar.

Luați în considerare aceste suplimente suplimentare:

Furnizați și sprijiniți flora sănătoasă așa cum a fost descris mai devreme în îngrijirea infecției cu candidoză.88-92

L-glutamina (9 până la 40 g este cel mai bine luată de la alte proteine) este un aminoacid care oferă combustibil pentru enterocitele intestinale subțiri. Utilizarea unei pudre este cea mai eficientă și mai rentabilă. Începeți cu 3 g de trei ori pe zi. Aceasta poate fi crescută până la 40 g pe zi, dacă este necesar. Această doză mare poate duce la psihoze, de aceea pacientul trebuie monitorizat îndeaproape.101

Difenoxilatul și atropina (Lomotil), loperamida (Imodium) și coaja de psyllium (Metamucil) sunt intervenții farmaceutice comune.

Virusul Herpes Simplex/Herpes Zoster/Zonster. Toate afecțiunile cu etiologie virală de tip herpes sunt considerate împreună, deoarece abordarea tratamentului este similară pentru fiecare. Sechelele herpesvirusurilor tind să se manifeste pe piele într-un model de distribuție dermatomal. Aceste simptome pot apărea secundar diferitelor tipuri de stres, fluctuațiilor hormonale sau unui răspuns slab al sistemului imunitar. În primul rând, încercați să identificați și să eliminați cauzele stresului (inclusiv expunerea alimentară, emoțională și la lumina soarelui) și susțineți funcția imunitară. În al doilea rând, abordați simptomele (cel mai adesea durerea este în prim-plan).

Medicii naturopati ar trebui să ia în considerare următoarele:

Sugestiile dietetice includ eliminarea alimentelor bogate în L-arginina (promovează replicarea herpesului), cum ar fi ciocolata, nucile și alunele, și creșterea alimentelor bogate

în L-lizină (antagonizează L-arginina), cum ar fi cerealele integrale, lactatele, peștele, boabele de lima și soia.

L-lizină: 1000 mg de trei ori pe zi departe de alimente în timpul unui focar; 500 mg de trei ori pe zi departe de alimente profilactic.102

Extract de frunze de măslin: 2000 mg este un antiviral eficient.103

Monolaurină: acest antiviral, luat la 300 până la 600 mg de trei ori pe zi, este eficient împotriva virusurilor ADN încapsulate.104

Melissa officinalis: un botanic antiviral folosit local.105

Glycyrrhiza glabra: o botanică antiviral orală și topică.106

Tinctură de plante (pe părți): Hydrastis (1), Taraxacum officinale (rădăcină) (2), Lomatium (2), Passiflora (1), Astragalus (1), Gelsemium (15 picături/oz); 60 de picături la fiecare 2 ore în timpul prodromului, de patru ori pe zi în timpul unui focar, de două ori pe zi pentru prevenire.

Aciclovir/valaciclovir: terapie antivirală farmaceutică.

Sarcomul Kaposi. Sarcomul Kaposi (KS) este un neoplasm asociat HIV de origine vasculară, care tinde să apară atunci când numărul de CD4+ scade sub 500/mm3. KS este rar întâlnit în afara populației HIV+. Etiologia SK asociată cu SIDA este puțin înțeleasă, dar se crede că mai mulți factori contribuie, inclusiv prezența virusului herpes uman (HHV) tip 8, un răspuns imunitar compromis și hormoni (aceasta apare rar la femei, iar terapia cu androgeni determină proliferarea crescută a tumorilor). Se găsește cel mai frecvent în zonele geografice bogate în fier. Interesant este că 90% dintre cazurile legate de SIDA din Statele Unite apar la bărbați homosexuali, ceea ce face rară la bărbații, femeile heterosexuali și consumatorii de droguri IV.

KS începe ca macule sau papule crescute și poate progresa la plăci mari sau noduli. Culoarea variază de la roz la violet sau maro-negru. Leziunile pot fi rotunde sau ovale și nu se albesc atunci când se aplică presiune asupra lor. Leziunile apar adesea mai întâi pe pielea superioară a corpului sau pe suprafețele mucoasei. În forma lor agresivă, ele pot deveni larg diseminate și se pot manifesta oriunde pe piele, mucoase, ganglioni limfatici sau viscere (inclusiv tractul gastro-intestinal de la gură la anus, plămâni, ficat, splină sau pancreas).

Tumorile KS secretă cantități crescute de factori de creștere angiogenici, factor de necroză tumorală-alfa (TNF-a), interleukina (IL)-6, factor de creștere fibroblast de bază, factor de creștere derivat din trombocite și oncostatina-M.107-112

Nivelul imunosupresiei unei persoane afectate determină cursul clinic al KS în SIDA. În prezent, nu există remedii cunoscute; diversele abordări locale și sistemice vizează atenuarea.

Tratamentul poate implica utilizarea de agenți chimioterapeutici, cum ar fi doxorubicina, precum și HAART standard. Excizia chirurgicală poate elimina cu succes o leziune, dar există o rată mare de recurență la locul afectat. Alte opțiuni cercetate care au produs rezultate diferite includ radioterapia,

Retinoizi topici și sistemici.113

Vitamina D locală (1, 25-dihidroxivitamina D3).114

S-a demonstrat că fierul stimulează creșterea celulelor KS in vitro, în timp ce chelatorii de fier le-au redus creșterea.115,116 Având în vedere aceste informații, poate fi sensibil să se limiteze aportul de fier și să se asigure că nivelul seric al fierului și al feritinei sunt la nivelul scăzut al normalului.

Utilizarea diverșilor inhibitori de citokine și compuși antiangiogeneză ar putea avea un beneficiu pentru reducerea proliferării acestor tumori vasculare.

Deoarece nu există terapii curative cunoscute și tratamentul paliativ al SK este dificil în cel mai bun caz, medicii naturisti au ocazia să fie creativi și să aducă o contribuție în acest domeniu. Având în vedere asocierea dintre SK și HHV de tip 8, poate fi benefică utilizarea terapiilor antiherpetice dacă se știe că un pacient este pozitiv pentru virusul herpes simplex.117 Aplicarea topică a unui preparat medicinal de turbă a dus la remiterea leziunilor topice de KS la mai mulți pacienți. Glutationul (NAC ca precursor) ar putea fi de ajutor și în tratamentul leziunilor KS.118-120.

Lipodistrofie. Lipodistrofia este o redistribuire a țesutului adipos de la extremități la trunchi. Se manifestă adesea cu o „cocoașă de bivol" cushingoid peste regiunea toracică superioară a spatelui sau cu obezitate trunchială. Problemele de imagine de sine sunt adesea cele mai importante pentru pacienții care se confruntă cu această afecțiune. Lipodistrofia poate apărea ca urmare a modificărilor metabolismului lipidic secundar HAART sau pur și simplu infecției cronice cu HIV (mai mare de 15 ani).121 Având în vedere aspectul cocoașei de bivol, este posibil ca la această problemă să contribuie anomaliile suprarenale. Creșterea cortizolului seric duce la creșterea eliberării de insulină din pancreas, care conduce glucoza din sânge în stocarea în celulele adipoase. Acest lucru duce la creșterea obezității trunchiului,122'125 un mecanism fiziologic care trebuie luat în considerare în abordarea terapeutică, precum și în cercetările viitoare. De asemenea, s-a constatat că lipodistrofia crește odată cu lipsa exercițiilor fizice.126 În plus față de corectarea insuficiențelor nutritive alimentare, suplimentarea nutrienților conform protocolului general, creșterea exercițiilor fizice și asigurarea că glicemia este reglată în mod corespunzător, se poate lua în considerare utilizarea următoarelor:

L-glutamina (10 g în doze divizate departe de alimente).127,128

Acetil-L-carnitină (2-6 g distanță de alimente) pentru optimizarea funcției mitocondriale.129'131

Uridină (36 g de trei ori pe zi timp de 10 zile consecutiv pe lună) pentru normalizarea grăsimii subcutanate.132

Testosteron (10 g de gel de testosteron pe zi) la bărbații HIV+ cu obezitate abdominală și testosteron scăzut; scăderea masei de grăsime corporală, totală și abdominală; și creșterea masei corporale slabe.133

Decanoatul de nandrolon (150 mg IM la fiecare 2 săptămâni) poate crește masa corporală mai eficientă decât testosteronul.134

Tesamorelin, un analog al factorului de eliberare a hormonului de creștere (2 mg per injecție subcutanată), scade țesutul adipos visceral și trigliceridele fără a agrava glicemia.135

Dimetil sulfoxid (DMSO)/bromelaină (5% bromelaină compusă în gel DMSO aplicat de două până la trei ori pe zi). Aplicațiile topice au dus la reducerea depozitelor adipoase cushingoide.

Tratamentul convențional poate include îndepărtarea chirurgicală a depozitelor adipoase trunchiului. Deși aceasta poate să nu fie cea mai de dorit abordare din cauza caracterului invaziv al acesteia, pacienții care sunt supuși acestei proceduri tind să fie fericiți după aceea datorită imaginii lor de sine mai pozitive.

Injecțiile bucale cu acid polilactic (PLA/Nufill) s-au dovedit a fi sigure și pot reduce semnele cosmetice și simptomele depresive ale lipodistrofiei și pierderii.136

Anemia macrocitară. Anemia macrocitară poate fi un efect secundar al malabsorbției nutrienților sau un efect secundar al HAART (AZT provoacă toxicitate măduvei osoase; IP-urile pot cauza absorbție necorespunzătoare).137,138 Pot fi luate în considerare următoarele tratamente:

Vitamina B12 (hidroxicobalamină/metilcobalamină/cianocobalamină 1000 mcg/mL administrată IM de trei ori pe săptămână) este un nutrient important pentru diviziunea și diferențierea corectă a celulelor.139 Dacă o injecție IM nu este disponibilă, comprimatele sublinguale la 1000 mcg/zi pot fi utilizate pentru a evita problemele de absorbție intestinală.

Acidul folic (400 mcg/zi, găsit în majoritatea suplimentelor multivitamine/multiminerale bune) și complexul de vitamine B (3 ml IM în fiecare săptămână) sunt, de asemenea, indicate pentru diviziunea și diferențierea corectă a celulelor.140,141.

neuropatie. Acest lucru se manifestă de obicei la periferie, în special la picioare. Își poate funcționa proximal pe măsură ce crește în severitate. Cel mai adesea este observată fie ca urmare a infecției cu HIV pe termen lung, fie ca efect secundar al INRT de tip D și efectul lor toxic asupra mitocondriilor din neuroni.142,143 Diabetul zaharat de tip 2 poate fi, de asemenea, un factor, la fel ca și supradozele de vitamina B6 (mai mare de 200 mg/zi).144

De asemenea, pot fi luate în considerare următoarele tratamente:

Acetil-L-carnitina (2 până la 6 g luate cel mai bine din alte proteine pentru a optimiza absorbția) scade riscul de modificări ale oxidării acizilor grași și al aprovizionării cu energie, îmbunătățește funcțiile metabolice critice și scade durerea.145

EFA (5 g/zi cu alimente) sunt agenți antiinflamatori și componente ale membranelor celulare sănătoase.146

Vitamina B12 (1000 mcg/mL IM de trei ori pe săptămână) este un nutrient important pentru diviziunea și diferențierea corectă a celulelor.

Complexul de vitamina B (1 mL IM de trei ori pe săptămână) este indicat pentru diviziunea și diferențierea celulară corectă.147,148.

CoQ10 (100-300 mg) este indicat pentru optimizarea funcției mitocondriale.149.150

Acidul alfa-lipoic (600 mg/zi) poate diminua durerea.151

Condiții psihologice. Probleme precum depresia, anxietatea, tulburarea de stres post-traumatic, disfuncția sexuală și abuzul de substanțe sunt extrem de frecvente în populația HIV+. Aceste probleme pot avea componente fiziologice, precum și psihologice, dar pot să nu fie abordate în mod adecvat de către alți furnizori.

Ideile de suicid și tentativele de sinucidere pot fi, de asemenea, o problemă pentru această populație. Pe măsură ce calitatea vieții se deteriorează, povara tratamentului medical în curs crește și prietenii apropiați mor, dorința de a trăi poate scădea. Este esențial ca practicienii să fie întotdeauna vigilenți pentru semnele de gândire suicidară sau pierderea speranței la pacienți. Aceste semne trebuie luate în serios și nu ar trebui să ezitați să aduceți ajutor profesional cu experiență pentru a ajuta acești pacienți.

În considerarea tratamentului oricărei probleme psihologice la această populație de pacienți, trebuie să se exercite o precauție extremă din cauza problemelor de polifarmacie și a interacțiunilor medicament-nutrienți. Mulți dintre acești pacienți iau un număr substanțial de medicamente farmaceutice. Sunt probabile interacțiuni între mulți nutrienți și aceste medicamente și chiar între medicamentele în sine. Înainte de a institui orice tratament, toate interacțiunile potențiale trebuie cercetate, identificate și luate în considerare.

Un exemplu al acestei probleme este utilizarea potențială a sunătoarei, un antidepresiv din plante utilizate în mod obișnuit. După cum sa discutat anterior, sunătoarea este un inductor al enzimei de detoxifiere a citocromului P-450 3A4 în ficat și s-a descoperit că reduce nivelurile serice ale diferitelor medicamente HAART. Prin urmare, teoretic poate reduce eficacitatea acestor medicamente și poate duce la probleme crescute cu rezistența. Utilizarea sunătoarei trebuie evitată la orice pacient care urmează HAART.

Modalități precum consilierea, modificarea stilului de viață și homeopatia pot fi destul de utile în tratarea acestor afecțiuni psihologice. Meditația și mindfulness s-au dovedit a fi eficiente pentru sănătatea psihologică. De exemplu, un program de meditație de reducere a stresului bazat pe mindfulness a arătat stabilizarea numărului de limfocite T CD4+ independent de utilizarea medicamentelor antiretrovirale.152 Într-un alt studiu, s-a constatat că repetarea mantramului – un cuvânt sau o expresie cu asociații spirituale repetate în tăcere pe tot parcursul zilei – reduce furia, precum și crește credința spirituală și conexiunea spirituală; a fost invers asociat cu gândurile intruzive care nu sunt legate de HIV și asociat pozitiv cu calitatea vieții, bunăstarea spirituală existențială totală și sensul/pacea.153 Urmează terapii suplimentare de luat în considerare:

Suplimentarea cu multivitamine (complexul B, C și E) a dus la o reducere a riscului de simptome depresive crescute și la îmbunătățirea calității vieții.154

Androgenii (DHEA 50 mg sau testosteron 300 mg IM săptămânal) pot îmbunătăți starea de spirit, calitatea vieții și supraviețuirea generală și, de asemenea, pot reduce oboseala.155,156.

Aminoacizii (dacă se constată că nivelurile sunt scăzute în urma analizelor de laborator de specialitate) ar trebui prescriși în combinații adaptate pentru a completa deficiențele.157,158.

Zincul (25 mg/zi) poate servi la normalizarea nivelurilor și la îmbunătățirea eficacității antidepresivelor.159

EFA (5 g/zi cu alimente) s-a dovedit a fi utile ca tratament adjuvant în tulburările depresive.160,161

SAMe (1600 mg/zi) sa dovedit a fi la fel de eficient ca imipramina (150 mg) în tratarea depresiei majore și este mai bine tolerat.162

Risipirea. În 1987, CDC a definit sindromul de epuizare asociat HIV ca o pierdere involuntară în greutate mai mare de 10% din greutatea corporală inițială însoțită de febră cronică, slăbiciune sau diaree. O definiție mai completă este disponibilă în The AIDS Reader''6 (Caseta 173-6).

Masa celulară corporală (BCM) poate fi măsurată prin testul de bioimpedanță. Cercetările arată că BCM este un predictor mai bun al supraviețuirii decât numărul de CD4. Problemele cheie care trebuie abordate cu pacienții includ pierderea în greutate percepută, modificări ale apetitului, diaree, nivelul de energie și dificultăți în efectuarea activităților din viața de zi cu zi.

Etiologia risipei este cel mai probabil de natură multifactorială; unele posibile etiologii includ următoarele164:

Scăderea aportului de alimente — anorexie (scăderea dorinței de a mânca sau pierderea poftei de mâncare cu scăderea corespunzătoare a aportului de alimente) sau greață

secundară medicamentelor, bolilor sistemice sau patologiei gastrointestinale; finante; dependență de ceilalți; alegeri alimentare slabe.

CASETA 173-6 Criterii privind sindromul de epuizare SIDA

Sindromul risipei SIDA trebuie să îndeplinească unul dintre următoarele criterii:

Pierdere neintenționată în greutate > 10% în 12 luni

Pierdere neintenționată în greutate > 7,5% în 6 luni

Pierderea BCM de <5% pe parcursul a 6 luni

Bărbați: BCM <35% din TBW și IMC <27 kg/m2

Femei: BCM <23% din TBW și IMC <27 kg/m2

IMC <20 kg/m2

BCM, masa celulară corporală; IMC, indicele de masă corporală; TBW, greutatea corporală totală

Malabsorbție/diaree cronică - duce la scăderea aportului de nutrienți; influențat de multe patologii și disfuncții (care afectează orice parte a tractului gastrointestinal: bucal, esofagian, stomac, pancreatic, biliar, hepatic și intestinul subțire și gros); problemele pot include infecții, efecte secundare ale medicamentelor, deficiențe de enzime și boli maligne; toate ar putea duce la incapacitatea de a absorbi macro și micronutrienți.

Alterări ale metabolismului — studiile arată că consumul de energie în repaus (REE) este mai mare la pacienții cu HIV/SIDA decât la martorii HIV; studiile arată, de asemenea, că REE nu reglează în jos dacă este prezentă anorexia sau malabsorbția (prin urmare, combinația dintre aportul caloric scăzut cu o rată metabolică care nu se adaptează la acea stare ar avea ca rezultat un bilanț energetic negativ și o scădere în greutate).

Anomalii ale citokinelor - nu sunt bine înțelese; TNF, IL-1 pot induce anorexie și pot afecta utilizarea lipidelor, proteinelor și carbohidraților; un exemplu este cașexia în cancer.

Anomalii endocrine — anomalii tiroidiene, insuficiență suprarenală (cortizol, DHEA), hipogonadism (testosteron), deficit de hormon de creștere.

Abuzul de alcool – studiile arată că progresia spre SIDA este mult mai rapidă la pacienții HIV+ care consumă cantități mari de alcool etilic (ETOH) față de așteptările normale; ETOH poate stimula producția de HIV, poate suprima apărarea imună (scăderea numărului de celule CD4) și poate epuiza micronutrienții tisulari (în special, antioxidanții).

Conform recomandărilor generale, medicul naturist ar trebui să se străduiască să îndepărteze cauza dacă este identificabilă și îndepărtarea este fezabilă. Apoi, el sau ea ar trebui să identifice și să elimine posibilele alergii/intoleranțe alimentare (în special gluten

și lactate) și să asigure un aport nutrițional adecvat și adecvat prin consiliere alimentară; pacienții ar trebui, de asemenea, să fie ajutați să acceseze asistența de servicii sociale, dacă este necesar. Este posibil ca pacienții să aibă nevoie de supradoze de nutrienți. Aportul de proteine trebuie crescut la 100 până la 150 g/zi. Pacienții trebuie să fie activi și să se angajeze în exerciții zilnice.

Pot fi luate în considerare următoarele terapii:

EFA (5 g/zi cu alimente), care sunt esențiale într-o dietă sănătoasă165

Acetil-L-carnitină (2 până la 6 g/zi) pentru a optimiza metabolismul acizilor grași166

L-glutamina (10 până la 40 g), un aminoacid esențial pentru enterocite167,168

DHEA (50 mg) pentru a promova masa corporală slabă169

Melatonina (20 mg la culcare) pentru a reduce cașexia și TNF170

Marijuana (fumată, de patru ori pe zi) sau dronabinol oral (5-10 mg de patru ori pe zi) pentru a crește aportul caloric zilnic și greutatea corporală171

Progesteron (800 mg) pentru a reduce cașexia172

Testosteronul la bărbații hipogonadali pentru a crește masa corporală slabă și puterea musculară173

Steroizi anabolizanți (decanoat de nandrolon, oxandrolon, oximetolon) pentru a crește masa corporală slabă174,175

Talidomida, un modulator de citokine, pentru a crește BCM și lichidul extracelular176

Oferiți terapie antivirală specifică și imunomodulare folosind alte tratamente non-medicamentoase

Această secțiune rezumă studiile botanice, homeopatice și de medicină fizică care s-au dovedit a avea potențial pentru pacienții cu HIV. Nu sunt înlocuitori pentru HAART. Această listă este menită să ajute furnizorii de servicii medicale să găsească soluții suplimentare non-medicamentale care rezonează cu nevoile unice ale individului HIV+

Medicamente botanice

Caseta 173-7 include substanțe botanice care au demonstrat eficacitatea în tratarea HIV.

Homeopatie

Homeopatia poate oferi cea mai interesantă posibilitate în îngrijirea pacienților HIV+. British Journal of Homeopathy a publicat un raport despre utilizarea remediilor homeopatice constituționale (doze de 30C1M) administrate la 129 de pacienți HIV+ asimptomatici din India. Ca rezultat, 12 pacienți au devenit ELISA negativi după 3 până la 16

luni.177 Într-un alt studiu, 100 de pacienţi HIV+ cu vârsta cuprinsă între 17 şi 50 de ani (71% bărbaţi) au fost randomizaţi pentru a primi fie un singur remediu homeopat, fie un placebo. Grupul experimental care a primit remedii a arătat creşteri semnificative statistic ale celulelor T CD4+ după 6 luni.178

Alte studii în homeopatie au demonstrat succesul în îngrijirea simptomelor HIV.179 De exemplu, Bissuel şi colegii180 au raportat utilizarea sulfametoxazolului homeopat şi trimetoprim (Bactrim), prevenind reacţia de hipersensibilitate asociată în mod obişnuit cu acest medicament. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe 24 de adulţi HIV+ cu un număr iniţial de CD4+ între 125 şi 500/ml, după cum au raportat Brewitt şi colegii, 181 de doze orale de hormon de creştere homeopatic au dus la îmbunătăţiri semnificative statistic ale celulelor CD4, celulelor CD8, VSH şi creşterea în greutate; apariţia redusă a OI; şi creşterea numărului de trombocite.

Utilizarea homeopatiei constituţionale ar trebui să fie considerată un aspect esenţial al îngrijirii tuturor pacienţilor HIV+, având în vedere potenţialul uimitor, efectele secundare minime şi accesibilitatea generală.

Medicina Fizica si Acupunctura. Medicina fizică este o altă terapie cu costuri reduse pe care pacienţii HIV+ o pot căuta prin intermediul unui furnizor de naturiste. Un număr tot mai mare de dovezi sugerează că aceste terapii joacă, de asemenea, un rol esenţial în îngrijirea pacienţilor HIV+:

Hipertermia întregului corp (de două ori pe săptămână la 108°F timp de 20 de minute) poate creşte numărul de CD4, dar trebuie folosită precauţie extremă la persoanele intolerante la căldură.182

Ozonul (insuflaţia rectală şi auditivă) poate inactiva HIV-1.183'185

S-a demonstrat că acupunctura şi moxibuştia (trei tratamente săptămânal) scad diareea, precum şi pofta de droguri ilicite (cocaină şi heroină).186'188.

S-a demonstrat că electroacupunctura (prin stimularea continuă a acupuncturii/punctelor de conductanţă ale pielii asociate cu sistemele nervoase şi imunitare), ameliorează complicaţiile neuropatiei periferice legate de HIV, creşte numărul de CD4+ şi creşte numărul altor limfocite.189,190.

S-a demonstrat că terapia prin masaj creşte numărul de celule NK, numărul de celule CD3 şi CD4 şi raportul CD4:CD8, îmbunătăţeşte calitatea vieţii şi scade costurile de îngrijire a sănătăţii.191,192.

Alte studii au demonstrat creşterea şi dezvoltarea crescută şi comportamentul general la nou-născuţii expuşi la HIV, precum şi o îmbunătăţire a conservării imunităţii la copiii HIV+ în absenţa terapiei antiretrovirale.193,194.

Atingerea terapeutică, reducând anxietatea la copii.195

Stimularea cranioelectrică (microcurent 0,1 mA la 100 Hz la cleme de aligator atașate la lobii urechii 20 de minute de două ori pe zi), poate scădea anxietatea, insomnia și depresia.196

CASETA 173-7 Produse botanice care au demonstrat eficacitatea în tratarea HIV

Glycyrrhiza glabra/Wcorice (1500 mg) a inhibat fuziunea HIV și transcripția virală.295-297 Nu trebuie utilizat la pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială sau cu probleme renale sau cardiace.

Curcuma longa/tumeric (1200 mg) a inhibat integraza și proteazele HIV și transcripția virală și a scăzut factorul nuclear kappa 0298-300

Olea sp./extract de frunze de măslin (2-6 g) a crescut funcția celulelor NK și a fost eficient împotriva HIV și herpesvirusurilor.301,302.

Phyllanthus amarus (1200 mg) a demonstrat in vitro și ex vivo inhibarea HIV-1 a revers transcriptazei, receptorilor și proteazelor și este, de asemenea, eficient împotriva HBV.303

Ciupercile Lentinus edodes/shitake (1-5 mg IV de două ori pe săptămână) au inhibat transcriptaza inversă, au crescut numărul de CD4 și au scăzut p24 (marker de suprafață).304,305.

Andrographis paniculata (1500 mg) a inhibat fuziunea, replicarea virală și transmiterea HIV-1 de la celulă la celulă. De asemenea, a stimulat măsuri obiective ale funcției imune, a crescut eficacitatea AZT, a protejat împotriva leziunilor hepatice și a scăzut diareea.306 Rămân întrebări privind toxicitatea; este necesar un studiu suplimentar.

Silybum marianum/mic thistle (extract de 300 mg) a îmbunătățit funcția hepatică și activitatea antioxidantă a celulelor sanguine.

Hyssopus officinalis/isop (1-4 ml tinctură) a prezentat activitate anti-HIV și a inhibat integrarea genomului proviral în genomul gazdei.307,308.

Prunella vulgaris/auto-vindecare (10 mg/mL IV) a inhibat replicarea și legarea HIV și a prevenit infecția de la celulă la celulă.309,310.

Rosmarinus officinalis/rozmarin (utilizat liberal în alimente) a scăzut replicarea HIV și activitatea proteazei.311

Momordica charantia/pepene amar (6 oz suc proaspăt) a normalizat raporturile CD4+/CD8+ și ADN viral inactivat.312

Spirulina platensis/alge albastre-verzi (folosit liberal în alimente) fuziunea redusă și producția virală.313

Scutellaria baicalensis/calota craniană (6-15 g rădăcină întreagă) a inhibat transcriptaza inversă HIV-1.314

Rășina Podophyllum (soluție 25% ca o singură aplicare topică) a dus la rezoluția leucoplaziei păroase.315

Soluția orală de Melaleuca leucadendron/arbore de ceai a fost eficientă pentru candidoza orofaringiană refractară la fluconazol la pacienții cu SIDA.316

Hypericum perforatum/SI. Sunătoarea (900 mg) a inhibat protein kinaza C și neacoperirea virală, fuziunea și asamblarea.317 A nu se utiliza la pacienții cu INNRT sau IP.

Allium sativa/usturoiul (4 g usturoi proaspăt) a ucis selectiv celulele infectate cu HIV-1 in vitro.318 Nu trebuie utilizat la pacienții tratați cu INNRT sau IP.

SIDA, sindromul imunodeficienței dobândite; HBV, virusul hepatitei B; HIV, virusul imunodeficienței umane; IV, intravenos; NK, ucigaș natural; NNRTI, inhibitor nonnucleozidic de revers transcriptază; PI, inhibitor de protează.

Terapiile cu mișcare pot fi, de asemenea, utile:

S-a demonstrat că exercițiile aerobe oferă beneficii persoanelor cu boli de imunodeficiență, în special prin reducerea stresului și îmbunătățirea stării de spirit. Un studiu de exerciții a demonstrat că persoanele HIV+ au avut îmbunătățiri semnificative atât în celulele CD8, cât și în celulele NK.197-200

Tai Chi a demonstrat o percepție generală mai mare a sănătății și îmbunătățiri semnificative în toate măsurile funcționale la 13 persoane HIV+ în comparație cu martorii.201

Yoga a arătat îmbunătățiri ale încrederii în sine și o revenire la activitățile atletice după intervenție.202,203.

Oferiți educație și îndrumare pacienților care caută alternative la tratamentul convențional

După cum sa menționat mai devreme, în prezent nu există terapii cunoscute la fel de eficiente ca HAART în suprimarea încărcăturii virale sau creșterea celulelor limfocitelor CD4. Furnizorii de CAM trebuie să evite tentația de a permite pacienților să creadă altfel.

Dacă un pacient este conștient de riscul unei încărcături virale ridicate cu HIV, un număr scăzut de CD4 sau ambele, dar tot nu dorește să inițieze HAART sau profilaxie cu antibiotice,

asigurați-vă că acest pacient are acces la un specialist convențional HIV din Vest. Acest specialist poate oferi o educație clară despre abordările medicale convenționale occidentale ale HIV și poate ajuta la diagnosticarea și tratarea OI în cazul în care acestea apar. În același timp, inițiați o bază de îngrijire, inclusiv alimentație sănătoasă și stil de viață, suport nutrițional și terapii suplimentare, așa cum este descris mai devreme. Mai mult, asigurați-vă că pacientul este programat pentru urmăriri frecvente cu furnizorii de asistență medicală pentru a detecta și monitoriza în mod regulat infecțiile oportuniste potențiale sau existente.

Dacă un singur medic tratează un pacient care refuză să fie supus unei intervenții medicale și farmaceutice convenționale occidentale, trebuie luată în considerare utilizarea specifică a următoarelor terapii pentru a scădea încărcătura virală și a crește numărul de celule CD4:

• Curcuma longa/tumeric (1200 mg) pentru a inhiba integraza HIV, proteazele și transcripția virală.

Olea sp./extract de frunze de măslin (2 până la 6 g) pentru a crește funcția celulelor NK și a se opune HIV și herpesvirusurilor.

Phyllanthusamarus (1200 mg), care s-a dovedit că inhibă HIV-1, reversul transcriptaza, receptorii și proteazele in vitro și ex vivo.

Lentinus edodes/ciuperci shitake (1 până la 5 mg IV de două ori pe săptămână), care pot crește CD4 și scădea p24 (un marker de suprafață).

Ozon (insuflații rectale și auditive), care poate inactiva HIV-1.

Pentru pacienții care caută sfaturi cu privire la întreruperea sau întreruperea HAART (o întrerupere structurată a tratamentului/ITS sau „vacanță de droguri"), medicii naturisti trebuie să se asigure că pacienții comunică în mod clar această dorință medicilor lor primari și specialiștilor HIV. Întreruperea tratamentului poate fi indicată în următoarele situații17:

Toxicitate severă sau care pune viața în pericol, incapacitatea neașteptată de a lua medicamente pe cale orală sau indisponibilitatea medicamentelor antiretrovirale (o întrerupere pe termen scurt).

Unde pacientul trebuie scutit de inconvenientele, toxicitatea și costul terapiei antiretrovirale.

Unde răspunsul la terapia de salvare (scheme de tratament utilizate la pacienții care au eșuat alte regimuri HAART) poate fi îmbunătățit permițând reapariția virusului de tip sălbatic (tipul de virus predominant la un anumit individ, neafectat de terapia HAART).

Problemele potențiale cu întreruperile tratamentului includ revenirea virală, decompensarea imună și progresia clinică a HIV. De-a lungul timpului au fost efectuate mai multe studii pentru a examina strategiile pentru întreruperea și reintroducerea HAART, precum și pentru a evalua siguranța unor astfel de întreruperi; totuși, nu a existat un consens clar rezultat.204-210 Cele mai recente studii includ studiile SMART, TRIVACAN și

DART, care nu au avut rezultate pozitive.211-213 Studiul SMART a fost cel mai mare, cu peste 5000 de subiecți și a întrerupt HAART atunci când numărul de celule CD4 a fost mai mare de 350/mm3 și a fost mai mic de 35/mm3. 250/mm3. Acest studiu a fost întrerupt atunci când a existat un risc clar crescut de progresie a bolii și deces în comparație cu brațul cu HAART continuu. Recomandarea actuală a Departamentului de Sănătate și Servicii Umane este ca întreruperile HAART să nu fie recomandate decât în cazul studiilor clinice sau a unei probleme acute.11

P REZUMAT TERAPEUTIC

HIV este o boală cronică fără un tratament cunoscut; Medicii naturisti sunt încurajați să aplice principiile medicinei naturiste în căutarea unor tratamente și rafinamente ale îngrijirii. În plus, medicii naturisti trebuie să fie familiarizați cu toate aspectele acestei boli, deoarece pacienții HIV+ caută în mod activ opțiuni de tratament unice pentru formarea medicală naturistă. Medicina naturopată oferă deja posibilități importante în îngrijirea HIV, iar toate domeniile din domeniul sănătății trebuie să colaboreze pentru a găsi soluții pentru această problemă de sănătate la nivel mondial. Fiecare pacient ar trebui să aibă o echipă completă și adecvată de îngrijire, inclusiv un expert în boli infecțioase, un medic primar și un specialist care oferă suport psihosocial.

Dieta

Se recomandă o dietă naturală, cu alimente integrale și un aport caloric ridicat. Această dietă ar trebui să fie săracă în carbohidrați simpli (de exemplu, zahăr, făină albă, suc de fructe, miere, alimente procesate), săracă în grăsimi naturale și saturate sintetic și săracă în acizi grași oxidați sau trans. De asemenea, ar trebui să fie bogat în proteine, fibre și apă filtrată. Pacienții trebuie să se abțină de la alcool, nicotină și cofeină. Se recomandă stimularea digestivă dacă este cazul. Ar trebui evitate dietele cu spectru larg de eliminare a alergiilor.

Stil de viață

Exercițiile aerobice sau minte-corp (de exemplu, Tai Qui, yoga) și 8 până la 10 ore de somn în fiecare noapte sunt optime. Rugăciunea, activitățile spirituale și activitățile care susțin comunitatea HIV+, formele ghidate de ameliorare a stresului și antrenamentele de relaxare sunt benefice.

Suplimente nutritive

Interacțiunile potențiale cu HAART trebuie întotdeauna investigate în luarea în considerare a utilizării oricărui supliment nutrițional sau botanic.

Un supliment multivitamine/multimineral hipoalergenic de mare potenta, de preferat conceput special pentru a inlocui deficientele cunoscute de nutrienti ale HIV.

Beta-caroten (150.000 UI/zi cel mai bine ca aliment)

Vitamina D (5000 UI/zi cel mai bine se administrează cu alimente)

DHEA (15-50 mg/zi cel mai bine se administrează cu alimente)

Acetil-L-carnitină (2 până la 6 g/zi în doze divizate cel mai bine să fie luate departe de alte proteine)

AGE (5 g/zi luate cu alimente)

Probiotice (8-12 miliarde CFU pe zi luate cu mesele)

Medicamente botanice:

Silybum marianum/extract de ciulin de lapte (300 mg/zi) pentru toți pacienții tratați cu HAART

Medicamente homeopate:

Aportul constituțional și remediul oferit pentru fiecare pacient Remedii acute conform indicațiilor

Medicina fizica si acupunctura:

Hipertermie a întregului corp – fiți extrem de precauți la pacienții cu intoleranță la căldură sau neuropatii periferice

Terapii prin mișcare – așa cum este indicat

Acupunctură și electroacupunctură - așa cum este indicat

REFERINȚE

Takebe Y, Kusagawa S, Motomura K. Epidemiologia moleculară a HIV: urmărirea pandemiei de SIDA. Pediatr Int. 2004;46:236-244.

Bartlett JG, Gallant JE, Pham PE. 2009-10 Managementul medical al infecţiei cu HIV. LLC.: Johns Hopkins University School of Medicine/Knowledge Source Solutions; 2009:6-8.

Transmiterea HIV. Centers for Disease Control and Prevention, Divisions of HIV/ AIDS Prevention, martie 2010. Disponibil la http://www.cdc.gov/hiv/resources/qa/transmission.htm. Accesat 26 iunie 2010.

Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, et al. Mecanisme imunopatogene ale infecției cu HIV. Ann Intern Med. 1996;124:654-663.

Schneider E, Whitmore S, Glynn KM și colab. Definiții revizuite ale cazurilor de supraveghere pentru infecția cu HIV în rândul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta <18 luni și pentru infecția cu HIV și SIDA în rândul copiilor cu vârsta cuprinsă între 18 luni și <13 ani, Statele Unite, 2008. MMWR Morbidity Mortality Weekly Report. 2008;57(RR10):1-12.

Hanson DL, Chu SY, Farizo KM și colab. Distribuția limfocitelor T CD4+ la diagnosticarea bolilor care definesc sindromul imunodeficienței dobândite și a altor boli legate de virusul imunodeficienței umane. Arch Intern Med. 1995;155:1537-1542.

Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Recomandări revizuite pentru testarea HIV a adulților, adolescenților și femeilor însărcinate în mediile de îngrijire a sănătății. Raport săptămânal MMWR Morbiditate Mortalitate. 2006;55(RR14):1-17.

Sickinger E, Stieler M, Kaufman B, et al. Evaluarea multicentrică a unui nou test imunologic automat, legat de enzime, pentru detectarea anticorpilor și antigenului specific virusului imunodeficienței umane. J Clin Microbiol. 2004;42: 21-29.

Weber B, Hess G, Enzensberger R, et al. Evaluare multicentrică a noului sistem ABN Western blot (immunoblot) în comparație cu un test imunosorbent legat de enzime și un alt Western blot. J Clin Microbiol. 1992;30:691-697.

Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Departamentul de Sănătate și Servicii Umane, Teste rapide de depistare a anticorpilor HIV aprobate de FDA, 4 februarie,

Disponibil la: http://www.cdc.gov/hiv/topics/testing/re-comparison.htm. Accesat 27 iunie 2010.

Bartlett JG, Gallant JE, Pham PA. Managementul medical al infecției cu HIV 2009-2010. Durham, NC: Școala de Medicină a Universității Johns Hopkins; Knowledge Source Solutions LLC; 2009;13-18.

Feldman JG, Burns DN, Gange SJ, et al. Albumina serică ca un predictor al supraviețuirii la femeile infectate cu HIV în Studiul HIV inter-agenții pentru femei. SIDA. 2000;14:863-870.

Hawes SE, Critchlow CW, Faye Niang MA și colab. Risc crescut de leziuni intraepiteliale scuamoase cervicale de grad înalt și cancer de col uterin invaziv în rândul femeilor africane cu infecții cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 și 2.

J Infect Dis. 2003;188:555-563.

Verhofstede C, Van Wanzeele F, Reynaerts J, et al. Sensibilitatea testului încărcăturii virale și viremie la nivel scăzut la pacienții HIV tratați cu HAART. J Clin Virol. 2010 Apr;47(4):335-339.

Golin CE, Smith SR, Reif S. Practicile de consiliere de aderență ale medicilor generaliști și specialiști care îngrijesc persoanele care trăiesc cu HIV/SIDA în Carolina de Nord. J Gen Intern Med. 2004;19:16-27.

Pagina J, Weber R, Somaini B, et al. Calitatea îngrijirii generaliste vs. de specialitate pentru persoanele cu HIV sub tratament antiretroviral: un studiu de cohortă prospectiv. HIV Med. 2003;4:276-286.

Grupul privind orientările antiretrovirale pentru adulți și adolescenți. Ghid pentru utilizarea agenților antiretrovirali la adulții și adolescenții infectați cu HIV-1. Departamentul de Sănătate și Servicii Umane; 1 decembrie 2009. Disponibil la http://www.aidsinfo.hih.gov/ContentFiles/ Adultand AdolescentGL.pdfDec. 1,

Accesat la 30 iunie 2010. 1-161.

Furler MD, Einarson TR, Walmsley S, și colab. Utilizarea medicinei complementare și alternative de către pacienții infectați cu HIV din Ontario, Canada. Îngrijirea pacientului cu SIDA STDS. 2003;17:155-168.

Pepe R, Molavi A. Zidovudine pentru tratamentul infecției cu HIV. Sunt un medic de familie. 1990;42:437-443.

Fleisher R, Boxwell D, Sherman KE. Analogii nucleozidici și toxicitatea mitocondrială. Clin Infect Dis. 2004;38:e79- e80.

Reiss P, Casula M, de Ronde A, et al. Depleția mai mare și mai rapidă a ADN-ului mitocondrial în sângele pacienților tratați cu inhibitori duali (zidovudină+didanozină sau zidovudină+zalcitabină) față de inhibitori unici (zidovudină) nucleozidici ai transcriptazei inverse. HIV Med. 2004;5:11-14.

Famularo G, Moretti S, Marcellini S,

et al. Deficitul de acetil-carnitină la pacienții cu SIDA cu neurotoxicitate la tratament cu analogi nucleozidici antiretrovirali. SIDA. 1997;11:185-190.

Folkers K, Langsjoen P, Nara Y și colab. Deficiențe biochimice ale coenzimei Q10 în infecția cu HIV și tratamentul explorator. Biochem Biophys Res Commun. 1988;153:888-896.

Osmundsen H, Clouet P. Efectele metabolice ale acizilor grași omega-3. Biofactori. 2000;13:5-8.

Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Acidul alfa-lipoic ca antioxidant biologic. Free Radic Biol Med. 1995;19:227-250.

Falguera M, Perez-Mur J, Piug T, et al. Studiul rolului vitaminei B12 și al suplimentelor cu acid folinic în prevenirea toxicității hemologice a zidovudinei. Eur J Haematol. 1995;55:97-102.

Moretti S, Famularo G, Marcellini S, et al. L-carnitina reduce apoptoza limfocitară și stresul oxidant la subiecții infectați cu HIV-1 tratați cu zidovudină și didanozină. Semnal antioxid Redox. 2002;4:391-403.

Baum MK, Javier JJ, Mantero-Atienza E, et al. Reacții adverse asociate cu zidovudină într-un studiu longitudinal la bărbați homosexuali asimptomatici infectați cu HIV-1. J Dobândiți Sindr. Imun Deficit. 1991;4:1218-1226.

De la Asuncion JG, del Olmo ML, Sastre J, et al. Tratamentul cu AZT induce leziuni oxidative moleculare și ultrastructurale la mitocondriile musculare: prevenirea prin vitamine antioxidante. J Clin Invest. 1998;102:4-9.

Mocchegiani E, Veccia S, Ancarani F, et al. Beneficiul suplimentării orale cu zinc ca adjuvant al terapiei cu zidovudină (AZT) împotriva infecțiilor oportuniste în SIDA. Int J Imunofarmacol. 1995;17:719-727.

Herzlich BC, Ranginwala M, Nawabi I, et al. Sinergia inhibării sintezei ADN-ului în măduva osoasă umană de către azidotimidină plus deficit de folat și/sau vitamina B12? Am J Hematol. 1990;33:177-183.

Bani-Sadr F, Palmer P, Scieux C, et al. Eficacitatea terapiei combinate cu lamivudină și tenofovir timp de nouăzeci și șase de săptămâni la pacienții coinfectați cu HIV-1 și virusul hepatitei B de tip sălbatic. Clin Infect Dis. 2004;39:1062-1064.

Nelson M, Schiavone M. Emtricitabine (FTC) pentru tratamentul infecției cu HIV. Int J Clin Pract. 2004;58:504-510.

Dore GJ, Cooper DA, Pozniack AL, et al. Eficacitatea fumaratului de tenofovir disoproxil la pacienții naivi și cu experiență în terapie antiretrovială coinfectați cu HIV-1 și virusul hepatitei B. J Infect Dis. 2004;189:1185-1192.

Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, et al. Evaluarea pe termen lung a reacțiilor adverse neuropsihiatrice asociate cu efavirenz. HIV Med. 2003;4:62-66.

Kontorinis N, Dieterich DT. Toxicitatea inhibitorilor de revers transcriptază analogi non-nucleozidici. Semin Ficat Dis. 2003;23:173-182.

Mira JA, Lozano F, Santos J, et al. Ginecomastie la bărbații infectați cu HIV sub terapie antiretrovială foarte activă: asociere cu tratamentul cu efavirenz și didanozină. Antivir Ther. 2004;9:511-517.

Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Compararea regimurilor secvențiale cu trei medicamente ca terapie inițială pentru infecția cu HIV-1. N Engl J Med. 2003;349:2293-2303.

Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK și colab. Compararea regimurilor cu patru medicamente și a perechilor de regimuri secvențiale cu trei medicamente ca terapie inițială pentru infecția cu HIV-1. N Engl J Med. 2003;349:2304-2315.

Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al. Regimuri cu triple nucleozide versus regimuri care conțin efavirenz pentru tratamentul inițial al infecției cu HIV-1. N Engl J Med. 2004;350:1850-1861.

Rathmacher JA, Nissen S, Panton L, et al. Suplimentarea cu o combinație de beta-hidroxi-beta-metilbutirat (HMB), arginină și glutamina este sigură și ar putea îmbunătăți parametrii hemologici. J Parenter Enteral Nutr. 2004;28:65-75.

de Luis Roman DA, Bachiller P, Izaola O, et al. Tratament nutrițional pentru infecția cu virusul imunodeficienței dobândite folosind o formulă pe bază de peptide enterotropice îmbogățită cu acizi grași n-3: un studiu prospectiv randomizat. Eur J Clin Nutr. 2001;55:1048-1052.

Pichard C, Sudre P, Karsegard V, et al. Un studiu controlat, randomizat, dublu-orb, de 6 luni de suplimentare nutriționale orale cu arginină și acizi grași omega-3 la pacienții infectați cu HIV. Studiu elvețian de cohortă HIV. SIDA. 1988;12:53-63.

Bell SJ, Chavali S, Bistrian BR, et al. Ulei de pește alimentar și producție de citokine și eicosanoide în timpul infecției cu virusul imunodeficienței umane. J Parenter Enteral Nutr. 1996;20:43-49.

Winkler P, Ellenger S, Boetzer AM, et al. Proliferarea limfocitelor și apoptoza la subiecții HIV-seropozitivi și sănătoși în timpul ingerării pe termen lung a sucuri de fructe sau a unui concentrat de fructe-legume bogat în polifenoli și vitamine antioxidante. Eur J Clin Nutr. 2004;58:317-325.

Arendt BM, Boetzer AM, Lemoch H,

et al. Capacitatea antioxidantă în plasmă a subiecților seropozitivi și sănătoși HIV în timpul ingerării pe termen lung a sucuri de fructe sau a unui concentrat de fructe-legume care conține polifenoli antioxidanti. Eur J Clin Nutr. 2001;55:786-792.

Ichimura T, Otake T, Mori H, et al. Inhibarea proteazei HIV-1 și efectul anti-HIV al substanțelor naturale și sintetice solubile în apă asemănătoare ligninei. Biosci Biotechnol Biochim. 1999;63:2202-2204.

Hendricks KM, Dong KR, Tang AM și colab. Dieta bogată în fibre la bărbații HIV pozitivi este asociată cu un risc mai scăzut de a dezvolta depuneri de grăsime. Am J Clin Nutr. 2003;78:790-795.

Carroccio A, Di Prima L, Di Grigoli C, et al. Funcția pancreatică exocrină și malabsorbția grăsimilor la pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane. Scand J Gastroenterol. 1999;34:729-734.

Koch J, Garcia-Shelton YL, Neal EA,

et al. Steatoreea: o manifestare comună la pacienții cu HIV/SIDA. Nutriție. 1996;12:507-510.

Ullum H, Palmo J, Halkjaer-Kristensen J, și colab. Efectul exercițiului acut asupra subgrupurilor de limfocite, a celulelor ucigașe naturale, a răspunsurilor proliferative și a citokinelor la persoanele seropozitive HIV. J Dobândiți Sindr. Imun Deficit. 1994;7:1122-1133.

LaPerriere A, Antoni MH, Ironson G,

et al. Efectele antrenamentului aerobic asupra subpopulațiilor de limfocite. Int J Sports Med. 1994;15:S127-S130.

Galantino ML, Findley T, Krafft L, et al. Combinarea strategiilor tradiționale și alternative pentru reabilitare: măsurarea rezultatelor funcționale și a problemelor legate de calitatea vieții într-o populație cu SIDA, al optulea Congres Mondial al Asociației Internaționale de Medicină de Reabilitare. Monduzzi Editore. 1997;1:713-716.

Rehse A. Atelier de mișcare a corpului pentru persoanele cu HIV/SIDA. Int Conf SIDA. 1992;8:126.

Born J, Lange T, Hansen K și colab. Efectele somnului și ale ritmului circadian asupra celulelor imune circulante umane. J Immunol. 1997;158:4454-4464.

Moldofsky H. Somnul și sistemul imunitar. Int J Imunofarmacol. 1995;17:649-654.

Goodkin K, Feaster DJ, Asthana D și colab. O intervenție de grup de sprijin pentru deces este asociată longitudinal cu efecte benefice asupra numărului de celule CD4 și a numărului de vizite la medic. Clin Diagn Lab Immunol. 1998;5:382-391.

Goodkin K, Feaster DJ, Tuttle R și colab. Doliul este asociat cu scăderi dependente de timp ale funcției imune celulare la bărbații homosexuali seropozitivi de tip 1 asimptomatici cu virusul imunodeficienței umane. Clin Diagn Lab Immunol. 1996;3:109-118.

Lechner SC, Antoni MH, Lydston D, et al. Intervențiile cognitiv-comportamentale îmbunătățesc calitatea vieții la femeile cu SIDA. J Psihosom Res. 2003;54:253-261.

Cruess S, Antoni M, Cruess D, et al. Reduceri ale titrurilor de anticorpi virus herpes simplex tip 2 după gestionarea stresului cognitiv comportamental și relațiile cu funcția neuroendocrină, abilitățile de relaxare și sprijinul social la bărbații HIV pozitivi. Psychosom Med. 2000;62:828-837.

McCain NL, Munjas BA, Munro CL, et al. Efectele managementului stresului asupra rezultatelor bazate pe PNI la persoanele cu boală HIV. Res Nurs Health. 2003;26:102-117.

Antoni MH, Cruess S, Cruess DG, et al. Managementul stresului cognitiv-comportamental reduce suferința și debitul de cortizol liber urinar în 24 de ore în rândul bărbaților gay simptomatici infectați cu HIV. Ann Behav Med. 2000;22:29-37.

Cruess DG, Leserman J, Petitto JM, et al. Relații psihosocial-imune în boala HIV. Semin Clin Neuropsihiatrie. 2001;6:241-251.

Berger S, Schad T, von Wyl V, et al. Efectele managementului stresului cognitiv comportamental asupra ARN-ului HIV-1, numărului de celule CD4 și parametrilor psihosociali ai persoanelor infectate cu HIV. SIDA. 2008 Mar 30;22(6):767-775.

Sicher F, Targ E, Moore II D, et al. Un studiu randomizat dublu-orb al efectului vindecării la distanță într-o populație cu SIDA avansat: raportul unui studiu la scară mică. West J Med. 1988;169:356-363.

Fitzpatrick AL, Standish LJ, Berger J, et al. Supraviețuirea la adulții HIV-1-pozitivi care practică activități psihologice sau spirituale timp de un an. Altern Ther Health Med. 2007 Sept-Oct;13(5):18-20, 22-24.

Bennett MP, Zeller JM, Rosenberg L și colab. Efectul râsului plin de veselie asupra stresului și asupra activității celulelor ucigașe naturale. Altern Ther Health Med. 2003;9:38-45.

Jiamton S, Pepin J, Suttent R, et al. Un studiu randomizat al impactului suplimentării multiple cu micronutrienți asupra mortalității în rândul persoanelor infectate cu HIV care trăiesc în Bankok. SIDA. 2003;17:2461-2469.

Fawzi W, Msamanga G. Micronutrienți și rezultate adverse ale sarcinii în contextul infecției cu HIV. Nutr Rev. 2004;62:269-275.

Rabeneck L, Palmer A, Knowles JB,

et al. Un studiu controlat randomizat care evaluează consilierea nutrițională cu sau fără suplimente orale la pacienții malnutriți infectați cu HIV. J Am Dieta Asoc. 1998;98:434-438.

Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, et al. Un studiu randomizat de suplimente de multivitamine și progresia bolii HIV și mortalitatea. N Engl J Med. 2004;351:23-32.

Baum MK, Shor-Posner G, Lu Y, et al. Micronutrienții și progresia bolii HIV-1. SIDA. 1995; septembrie: 1051-1056.

Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Factori de risc pentru cancerul pulmonar și pentru efectele intervenției în CARET, Beta-Caroten and Retinol Efficacy Trial. J Natl Cancer Inst. 1996;88:1550-1559.

Williams AB, Yu C, Tashima K, et al. Evaluarea a două tratamente de autoîngrijire pentru prevenirea candidozei vaginale la femeile cu HIV. J Conf. Asistente Ingrijire SIDA. 2001;12:51-57.

Wagner RD, Pierson C, Warner T, et al. Efectele probiotice ale hrănirii șoarecilor imunodeficienți colonizați cu Lactobacillus acidophilus și Lactobacillus casei uciși de căldură.

J Food Prot. 2000;63:638-644.

Collins EB, Hardt P. Inhibarea Candida albicans de către Lactobacillus acidophilus. J Dairy Sci. 1980;63:830-832.

Wagner RD, Pierson C, Warner T. Efectele bioterapeutice ale bacteriilor probiotice asupra candidozei la șoarecii imunodeficienți. Infectează Imun.

1997;65:4165-4172.

Berg R, Bernasconi P, Fowler D și colab. Inhibarea translocării Candida albicans din tractul gastrointestinal al șoarecilor prin administrarea orală de Saccharomyces boulardii. J Infect Dis. 1993;168:1314-1318.

Lemar KM, Muller CT, Plummer S, et al. Mecanismele morții celulare la patogenul oportunist uman Candida albicans. J Eucariote Microbiol. 2003;50:685-686.

Stiles JC, Sparks W, Ronzio RA. Inhibarea Candida albicans de către oregano. J Appl Nutr. 1995;47(4):96-102.

Hand GA, Phillips KD, Dudgeon WD,

et al. Antrenamentul cu exerciții de intensitate moderată inversează deficiența aerobă funcțională la persoanele infectate cu HIV. Îngrijirea SIDA. 2008 Oct;20(9):1066-1074.

Perna FM, LaPerriere A, Klimas N, et al. Modificări cardiopulmonare și celulelor CD4 ca răspuns la antrenamentul fizic în infecția cu HIV simptomatică timpurie. Med Sci Sports Exercice. 1999 iulie;31(7):973-979.

Morisco C, Trimarco B, Condorelli M. Efectul terapiei cu coenzima Q10 la pacientii cu insuficienta cardiaca congestiva: un studiu multicentric randomizat pe termen lung. Clin Invest. 1993;71(suppl):S134-S136.

Gornik HL, Creager MA. Arginina și sănătatea endotelială și vasculară. J Nutr. 2004;134(suppl):S2880-S2887.

Noone EJ, Roche HM, Nugent AP și colab. Efectul suplimentelor alimentare folosind amestecuri izomerice de acid linoleic conjugat asupra metabolismului lipidelor la subiecții umani sănătoși. Br J Nutr. 2002;88:243-251.

Quinones-Galvan A, Lifshitz-Guinzberg A, Ruiz-Arguelles GJ. Dietă fără gluten pentru enteropatia asociată cu SIDA. Ann Intern Med. 1990;113:806-807.

Bushen OY, Davenport JA, Lima AB, et al. Diaree și niveluri reduse de medicamente antiretrovirale: îmbunătățirea cu glutamina sau alanil-glutamină într-un studiu controlat randomizat în nord-estul Braziliei. Clin Infect Dis. 2004;38: 1764-1770.

McCune MA, Perry HO, Muller SA, et al. Tratamentul infecțiilor recurente cu herpes simplex cu monoclorhidrat de L-lizină. Cutis. 1984;34:366-373.

Lee-Huang S, Zhang L, Huang PL și colab. Activitatea anti-HIV a extractului de frunze de măslin (OLE) și modularea expresiei genei celulei gazdă prin infecția cu HIV-1 și tratamentul OLE. Biochem Biophys Res Commun. 2003;307:1029-1037.

Hornung B, Amtmann E, Sauer G. Acidul lauric inhibă maturarea virusului stomatitei veziculoase. J Gen Virol. 1994;75:353-361.

Dimitrova Z, Dimov B, Manolova N, et al. Efectul antiherpetic al extractelor de Melissa officinalis L.. Acta Microbiol Bulg. 1993;29:65-72.

Pompei R, Flore O, Marccialis MA, et al. Acidul glicirizic inhibă creșterea virusului și inactivează particulele de virus. Natură. 1979;281:689-690.

Barillari G, Sgadari C, Palladino C, et al. Citokinele inflamatorii efectuează sinergie cu proteina Tat HIV-1 pentru a promova angiogeneza și sarcomul Kaposi prin inducerea factorului de creștere a fibroblastelor de bază și a integrinei alfa v beta 3. J Immunol. 1999;163:1929-1935.

Murakami-Mori K, Mori S, Bonavida B, et al. Implicația activării kinazelor 1 și 2 (ERK1/2) legate de semnal extracelular mediată de receptorul TNF-I în creșterea celulelor de sarcom Kaposi asociate cu SIDA: un posibil rol al unei noi proteine din domeniul morții MADD în activarea ERK1/2 indusă de TNF-alfa în celulele sarcomului Kaposi. J Immunol. 1999;162:3672-3679.

Foster CB, Lehrnbecher T, Samuels S, et al. Un polimorfism de promotor IL6 este asociat cu un risc pe parcursul vieții de dezvoltare a sarcomului Kaposi la bărbații infectați cu virusul imunodeficienței umane. Sânge. 2000;96:2562-2567.

Ghyka G, Alecu M, Halalau F, et al. Tratamentul cu interferon leucocitar uman asociat cu IL-2 în sarcomul Kaposi non-SIDA. Rom J Intern Med. 1991;29:75-83.

Koster R, Blatt LM, Streubert M, et al. Interferonul consens și factorul de creștere derivat din trombocite reglează negativ proliferarea și migrarea celulelor de sarcom Kaposi prin controlul expresiei c-myc. Sunt J Pathol. 1996;149: 1871-1885.

Aboulafia DM. Epidemiologia, patogeneza și tratamentul sarcomului Kaposi. PAS Perspect. 1995;7:9-12.

Aboulafia DM, Norris D, Henry D, et al. Capsule de acid 9-cis-retinoic în tratamentul sarcomului Kaposi legat de SIDA: rezultatele unui studiu clinic multicentric de fază 2. Arch Dermatol. 2003;139:178-186.

Masood R, Nagpal S, Zheng T și colab. Sarcomul Kaposi este o țintă terapeutică pentru agonistul receptorului de vitamina D(3). Sânge. 2000;96:3188-3194.

Simonart T. Iron: o țintă pentru managementul sarcomului Kaposi? BMC Cancer. 2004;4:1.

Simonart T, Degraef C, Andrei G, et al. Chelatorii de fier inhibă creșterea și induc apoptoza celulelor de sarcom Kaposi și a presupusilor lor precursori endoteliali. J Invest Dermatol. 2000;115:893-900.

Schwartz RA. Sarcomul lui Kaposi: o actualizare. J Surg Oncol. 2004;87:146-151.

Albini A, Morini M, D'Agostini F, et al. Inhibarea creşterii tumorii sarcomului Kaposi determinată de angiogeneză la șoarecii nuzi de către N-acetilcisteină orală. Cancer Res. 2001;61:8171-8178.

Mallery SR, Clark YM, Ness GM și colab. Modularea tiol redox a citotoxicității mediate de doxorubicină în celulele de sarcom Kaposi legate de SIDA cultivate. J Cell Biochim. 1999;73:259-277.

Mallery SR, Bailer RT, Hohl CM, et al. Celulele cultivate de sarcom Kaposi (SIDA-KS) legate de SIDA demonstrează o adaptare bioenergetică afectată la provocarea oxidanților: implicație pentru stresul oxidant în patogeneza SIDA-KS. J Cell Biochim. 1995;59:317-328.

Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Lipodistrofie și modificări ale metabolismului lipidic la pacienții infectați cu HIV care primesc terapie antiretrovială foarte activă (HAART). Recenti Prog Med. 2004;95:265-275.

Gougeon ML, Penicaud L, Fromenty B, et al. Adipocitele țintă și actori în patogeneza lipodistrofiei asociate HIV și a modificărilor metabolice. Antivir Ther. 2004;9:161-177.

Kino T, Chrousos GP. Proteina accesorie a virusului imunodeficienței umane de tip 1

Vpr: un agent cauzator al SIDA- H

rezistență la insulină/lipodistrofie asociată. sindrom? Ann NY Acad Sci. 2004;1024:153-167.

Manco M, Calvani M, Mingrone G.

Efectele acizilor grași dietetici asupra sensibilității și secreției la insulină. Diabet Obes Metab. 2004;6:402-413.

Walker UA. Acidoza lactică la pacienții cu HIV: diagnostic și tratament. MMW Fortschr Med. 2004;146 Spec No 1:65-67.

Gavrila A, Tsiodras S, Doweiko J, et al. Exercițiile fizice și aportul de vitamina E sunt asociate în mod independent cu anomalii metabolice la subiecții pozitivi cu virusul imunodeficienței umane: un studiu transversal. Clin Infect Dis. 2003;36:1593-1601.

Hankard RG, Haymond MW, Darmaun D. Rolul glucozei în reglarea metabolismului glutaminei în sănătate și în diabetul de tip 1 dependent de insulină. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2000;279:E608-E613.

M'bemba J, Cynober L, de Bandt P,

et al. Efectele administrării dipeptidelor asupra contrareglării hipoglicemice în diabetul de tip 1. Diabet Metab. 2003;29:412-417.

Coker M, Coker C, Darcan S, et al.

Metabolismul carnitinei în diabetul zaharat. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002;15:841-849.

Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, et al. Efectul L-carnitinei asupra nivelurilor plasmatice de lipoproteine (a) la pacienții hipercolesterolemici cu diabet zaharat de tip 2. Clin Ther. 2003;25:1429-1439.

Steiber A, Kerner J, Hoppel CL.

Carnitina: o perspectivă nutrițională, biosintetică și funcțională. Mol Aspecte Med. 2004;25:455-473.

Sutinen J, Walker UA. Suplimentarea cu uridină pentru tratamentul lipoatrofiei asociate terapiei antiretrovirale: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Antivir Ther. 2007;12(1):97-105.

Bhasin S, Parker RA, Sattler F, et al. Efectele suplimentării cu testosteron asupra întregului corp și a masei adipoase regionale și distribuției la bărbații infectați cu virusul imunodeficienței umane cu obezitate abdominală. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Mar;92(3):1049-1057. Epub 2006 12 decembrie.

Gold J, Batterham MJ, Rekers H, et al. Efectele decanoatului de nandrolon în comparație cu placebo sau testosteron asupra pierderii asociate HIV. HIV Med. 2006 Apr;7(3):146-155.

Falutz J, Allas S, Mamputu JC, et al. Siguranța pe termen lung și efectele tesamorelinei, un analog al factorului de eliberare a hormonului de creștere, la pacienții cu HIV cu acumulare de grăsime abdominală. SIDA. 2008 Sep 12;22(14):1719-1728.

Onesti MG, Renzi LF, Paoletti F, et al. Utilizarea acidului polilactic în lipodistrofia facială la pacienții HIV pozitivi care urmează tratament cu medicamente antiretrovirale (HAART). Acta Chir Plast. 2004;46:12-15.

Romanelli F, Empey K, Pomeroy C. Macrocitoza ca indicator al aderenței la medicamente (zidovudină) la pacienții cu infecție HIV. Îngrijirea pacientului cu SIDA STDS. 2002;16:405-411.

Wolf K, Tichelli A, Battegay M. Anemia, neutropenia și trombocitopenia: constatări hematologice și HIV. Schweiz Rundsch Med Prax. 2001;90:1775-1779.

Markle HV. Cobalamina. Crit Rev Clin Lab Sci. 1996;33:247-356.

Robinson AR, Mladenovic J. Lipsa de utilitate clinică a nivelurilor de folat în evaluarea macrocitozei sau anemiei. Am J Med. 2001;110:88-90.

Davis RE, Icke GC. Chimia clinică a tiaminei. Adv Clin Chem. 1983;23:93-140.

Williams D, Geraci A, Simpson AD. SIDA și neuropatii de tratare a SIDA. Curr Pain Headache Rep. 2002;6:125- 130.

Dalakas MC, Semino-Mora C, Leon-Monzon M. Alterări mitocondriale cu epuizarea ADN-ului mitocondrial în nervii pacienților cu SIDA cu neuropatie periferică indusă de 2,3-dideoxitidină (ddC). Lab Invest. 2001;81:1537-1544.

Coker M, Coker C, Darcan S, et al. Metabolismul carnitinei în diabetul zaharat. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002;15:841-849.

Steiber A, Kerner J, Hoppel CL. Carnitina: o perspectivă nutrițională, biosintetică și funcțională. Mol Aspecte Med. 2004;25:455-473.

Nowak G, Grant DF, Moran JH. Epoxidul de acid linoleic promovează menținerea funcției mitocondriale și transportul activ de Na+ în urma hipoxiei. Toxicol Lett. 2004;147:161-175.

Chong ZZ, Lin SH, Maiese K. Precursorul NAD+ nicotinamida guvernează supraviețuirea neuronală în timpul stresului oxidativ prin protein kinaza B cuplată la FOXO3a și potențialul membranei mitocondriale. J Cereb Blood Flow Metab. 2004;24:728-743.

Kannan K, Jain SK. Efectul vitaminei B6 asupra radicalilor de oxigen, potențialului membranei mitocondriale și peroxidării lipidelor în monocitele U937 tratate cu H2O2. Free Radic Biol Med. 2004;36: 423-428.

Crestanello JA, Doliba NM, Babsky AM, et al. Efectul suplimentării cu coenzima Q10 asupra funcției mitocondriale după reperfuzia ischemiei miocardice. J Surg Res. 2002;102:221-228.

Alleva R, Tomasetti M, Andera L, et al. Coenzima Q blochează apoptoza biochimică, dar nu mediată de receptor, prin creșterea protecției antioxidante mitocondriale. FEBS Lett. 2001;503:46-50.

Antonawich FJ, Fiore SM, Welicky LM. Reglarea morții celulelor ischemice de către complexul acid lipoic-paladiu, Poly MVA, la gerbili. Exp Neurol. 2004;189:10-15.

Creswell JD, Myers HF, Cole SW și colab. Efectele antrenamentului de meditație Mindfulness asupra limfocitelor T CD4+ la adulții infectați cu HIV-1: un mic studiu controlat randomizat. Comportamentul creierului Imun. 2009 februarie;23(2):184-188.

Bormann JE, Gifford AL, Shively M, et al. Efectele repetiției mantramelor spirituale

privind rezultatele HIV: un studiu controlat randomizat. J Behav Med. 2006 august;29(4):359-376.

Smith Fawzi MC, Kaaya SF și colab. Suplimentarea cu multivitamine la gravidele HIV pozitive: impactul asupra depresiei și calității vieții într-un cadru cu resurse sărace. HIV Med. 2007 mai;8(4):203-212.

Piketty C, Jayle D, Leplege A, et al. Studiu dublu-orb controlat cu placebo al dehidroepiandrosteronului oral la pacienții cu boală HIV avansată. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 septembrie;55(3): 325-330.

Knapp PE, Storer TW, Herbst KL și colab. Efectele unei doze suprafiziologice de testosteron asupra funcției fizice, a performanței musculare, a dispoziției și a oboselii la bărbații cu pierdere în greutate asociată cu HIV. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008 iunie;294(6):E1135-E1143.

Moller SE. Profilele de aminoacizi plasmatici în relație cu răspunsul clinic la moclobemidă la pacienții cu depresie majoră. J Afect Disord. 1993;27:225-231.

Neumeister A, Nugent AC, Waldeck T,

et al. Răspunsuri neuronale și comportamentale la epuizarea triptofanului la pacienții nemedicați cu tulburare depresivă majoră remise și martori. Arch Gen Psihiatrie. 2004;61:765-773.

Nowak G, Siwek M, Dudek D și colab. Efectul suplimentării cu zinc asupra terapiei antidepresive în depresia unipolară: un studiu preliminar controlat cu placebo. Pol J Pharmacol. 2003;55:1143-1147.

Su KP, Huang SY, Chiu CC, et al. Acizi grași Omega-3 în tulburarea depresivă majoră: un studiu preliminar dublu-orb controlat cu placebo. Eur Neuropsy- chopharmacol. 2003;13:267-271.

Peet M, Horrobin DF. Un studiu de dozare a efectelor etileicosapentaenoatului la pacienții cu depresie continuă, în ciuda tratamentului aparent adecvat cu medicamente standard. Arch Gen Psihiatrie. 2002;59:913-919.

Delle Chiaie R, Pancheri P, Scapicchio P. Eficacitatea și tolerabilitatea orală și intramusculară a S-adenosil-L-metionină 1,4-butandisulfonat (SAMe) în tratamentul depresiei majore: comparație cu imipramină în 2 studii multicentrice. Am J Clin Nutr. 2002;76:S1172-S1176.

Steinhart CR. Ridicarea asociată cu HIV în era HAART: o abordare bazată pe practică a diagnosticului și tratamentului. SIDA Citiți. 2001;11:557-560, 566-569.

Standish LJ, Calabrese C, Galantino ML. SIDA și medicina complementară și alternativă știința și practica actuală. New York: Churchill Livingstone; 2002:58-62.

Fewtrell MS, Abbott RA, Kennedy K,

et al. Studiu randomizat, dublu-orb, al suplimentării cu acizi grași polinesaturați cu lanț lung cu ulei de pește și ulei de borage la prematuri. J Pediatr. 2004;144:471-479.

Wutzke KD, Lorenz H. Efectul l-carnitinei asupra oxidării grăsimilor, turnover-ului proteinelor și compoziției corporale la subiecții ușor supraponderali. Metabolism. 2004;53:1002-1006.

Clark RH, Feleke G, Din M, et al. Tratament nutrițional pentru pierderea asociată cu virusul imunodeficienței dobândite folosind beta-hidroxi betametilbutirat, glutamina și arginină: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Parenter Enteral Nutr. 2000;24:133-139.

Bushen OY, Davenport JA, Lima AB, et al. Diaree și niveluri reduse de medicamente antiretrovirale: îmbunătățirea cu glutamina sau alanil-glutamină într-un studiu controlat randomizat în nord-estul Braziliei. Clin Infect Dis. 2004;38:1764-1770.

Christeff N, Melchior JC, Mammes O, et al. Corelația dintre creșterea cortizolului: raportul DHEA și malnutriția la bărbații HIV pozitivi. Nutriție. 1999;15:534-539.

Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, et al. Există un rol pentru melatonina în tratamentul cașexiei neoplazice? Eur J Cancer. 1996;32A:1340-1343.

Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, et al. Dronabinol și marijuana la fumătorii de marijuana HIV pozitivi: aport caloric, stare de spirit și somn. J Dobândiți Sindr. Imun Deficit. 2007 Aug 15;45(5):545-554.

Batterham MJ, Garsia R. O comparație între acetatul de megestrol, decanoatul de nandrolon și consilierea dietetică pentru pierderea în greutate asociată cu HIV. Int J Androl. 2001;24:232-240.

Corcoran C, Grinspoon S. Utilizarea testosteronului în sindromul de pierdere din cauza SIDA. SIDA Clin Care. 1999;11:25-26, 33-34.

Batterham MJ, Garsia R. O comparație între acetatul de megestrol, decanoatul de nandrolon și consilierea dietetică pentru pierderea în greutate asociată cu HIV. Int J Androl. 2001;24:232-240.

Hengge UR, Stocks K, Faulkner S, et al. Oximetolonă pentru tratamentul pierderii HIV: un studiu de fază III dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, la bărbați și femei eugonadali. Testele HIV Clin. 2003;4:150-163.

Kaplan G, Thomas S, Fierer DS, et al. Talidomidă pentru tratamentul pierderii asociate cu SIDA. SIDA Res Hum Retrovirusuri. 2000;16:1345-1355.

Rastogi DP, Singh VP, Dey SK. Evaluarea terapiei homeopatice la 129 purtători asimptomatici de HIV. Br Homeop J. 1993;1:4-8.

Rastogi DP, Singh VP, Singh V, et al. Homeopatia în infecția cu HIV: un raport de studiu al unui studiu dublu-orb controlat cu placebo. Br Homeop J. 1999;88:49-57.

Ullman D. Studii clinice controlate care evaluează tratamentul homeopat al persoanelor cu virusul imunodeficienței umane sau sindromul imunodeficienței dobândite. J Complement Altern Med. 2003;9:133-141.

Bissuel F, Cotte L, Crapanne JB, et al. Reprovocarea trimetoprim-sulfametoxazol la 20 de pacienți anterior alergici infectați cu HIV după tratament homeopat. SIDA. 1995;9:407-408.

Brewitt B, Standish LJ. Factori de creștere/citokine cu diluție mare: efecte imunologice, hematologice și clinice pozitive la pacienții cu HIV/SIDA. A unsprezecea Int Conf SIDA. 1996: Rezumat TH 4108.

Owens SD, Gasper PW. Terapia hipertermică pentru infecția cu HIV. Ipoteze Med. 1995;44:235-242.

Shallenberger F. Dominanța compartimentală selectivă: o explicație pentru o etiologie neinfecțioasă, multifactorială pentru sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) și o justificare pentru terapia cu ozon și alte terapii de modulare a imunității. Ipoteze Med. 1998;50:67-80.

Carpendale MT, Freeberg JK. Ozonul inactivează HIV la concentrații necitotoxice. Antiviral Res. 1991;16:281-292.

Garber GE, Cameron DW, Hawley-Foss N, et al. Utilizarea sângelui tratat cu ozon în terapia infecției cu HIV și a bolilor imune: un studiu pilot de siguranță și eficacitate. SIDA. 1991;5:981-984.

Anastasi JK, McMahon DJ. Strategii de testare pentru reducerea diareei la persoanele cu HIV folosind medicina tradițională chineză: acupunctura și moxibusția. J Conf. Asistente Ingrijire SIDA. 2003; 14:28-40.

Avants SK, Margolin A, Chang P, et al. Acupunctură pentru tratamentul dependenței de cocaină: investigarea unui control al puncției cu ac. J Subst Abuse Treat. 1995;12:195-205.

Washburn AM, Fullilove RE, Fullilove MT și colab. Detoxifierea heroinei prin acupunctură: un studiu clinic single-orb. J Subst Abuse Treat. 1993;10:345-351.

Galantino ML, Eke-Okoro ST, Findley TW, et al. Utilizarea electroacupuncturii neinvazive pentru tratamentul neuropatiei periferice legate de HIV: un studiu pilot. J Complement Altern Med. 1999;5:135-142.

Ye F, Chen S, Liu W. Efectele electroacupuncturii asupra funcţiei imune după chimioterapie în 28 de cazuri. J Tradit Chin Med. 2002;22:21-23.

Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M, et al. Adolescenţii cu HIV prezintă o funcţie imunitară îmbunătăţită în urma terapiei prin masaj. Int J Neurosci. 2001;106: 35-45.

Birk TJ, McGrady A, MacArthur RD, et al. Efectele terapiei prin masaj în monoterapie și în combinaţie cu alte terapii complementare asupra măsurilor sistemului imunitar și a calităţii vieţii în virusul imunodeficienţei umane. J Complement Altern Med. 2000;6:405-414.

Scafidi F, Field T. Terapia prin masaj îmbunătăţește comportamentul la nou-născuţii născuţi din mame HIV pozitive. J Pediatr Psychol. 1996;21:889-897.

Shor-Posner G, Hernandez-Reif M, et al. Impactul unui studiu clinic de terapie prin masaj asupra stării imune la copiii mici dominicani infectaţi cu HIV-1. J Complement Altern Med. 2006 iulie-aug;12(6):511-516.

Irlanda M. Atingerea terapeutică cu copiii infectaţi cu HIV: un studiu pilot. J Conf. Asistente Ingrijire SIDA. 1998;9:68-77.

Taylor DN, Wallace JG, Masdeu JC. Percepţia diferitelor frecvenţe ale stimulării nervoase electrice transcutanate craniene la indivizi normali și HIV pozitivi. Percept Mot Abilităţi.

1992;74:259-264.

Ullum H, Palmo J, Halkjaer-Kristensen J, și colab. Efectul exerciţiului acut asupra subgrupurilor de limfocite, a celulelor ucigașe naturale, a răspunsurilor proliferative și a citokinelor la persoanele seropozitive HIV. J Dobândiţi Sindr. Imun Deficit. 1994;7:1122-1133.

LaPerriere A, Antoni MH, Ironson G, et al. Efectele antrenamentului aerobic asupra subpopulaţiilor de limfocite. Int J Sports Med. 1994;15(suppl. 3):S127-S130.

Ciccolo JT, Jowers EM, Bartholomew JB. Beneficiile antrenamentului fizic pentru calitatea vieţii în HIV/SIDA în era post-HAART. Sports Med. 2004;34:487-499.

Vazquez E. Nu sta doar acolo. Conștient de poziţie. 1996;7:23-25.

Galantino ML, Findley T, Krafft L, et al. Combinarea strategiilor tradiţionale și alternative pentru reabilitare: măsurarea rezultatelor funcţionale și a problemelor legate de calitatea vieţii într-o populaţie cu SIDA. Al optulea Congres Mondial al Asociaţiei Internaţionale de Medicină de Reabilitare. Monduzzi Editore. 1997;1:713-716.

Telles S, Naveen KV. Yoga pentru reabilitare: o privire de ansamblu. Indian J Med Sci.
H

1997;51:123-127. .

Rehse A. Atelier de mișcare a corpului pentru persoanele cu HIV/SIDA. Int Conf SIDA. 1992;8:126.

Yerly S, Fagard C, Gunthard HF și colab.

Mutații de rezistență la medicamente în timpul întreruperilor structurate ale tratamentului. Antivir Ther. 2003 Oct;8:411-415.

Dybul M, Chun TW, Yoder C, et al. Tratamentul intermitent structurat cu ciclu scurt al infecției cronice cu HIV cu terapie antiretrovială foarte activă: efecte asupra parametrilor virologici, imunologici și de toxicitate. Proc Natl Acad Sci US A. 2001;98:15161-15166.

Martinez-Picado J, Morales-Lopetegi K, Wrin T, et al. Selectarea mutanților HIV-1 rezistenti la medicamente ca răspuns la întreruperile repetate structurate ale tratamentului. SIDA. 2002;16:895-899.

Prado JG, Shintani A, Bofill M, et al.

Lipsa corelației longitudinale intrapacient între antigenemia p24 și nivelurile de ARN de tip 1 a virusului imunodeficienței umane (HIV) la pacienții cu infecție cronică cu HIV în timpul întreruperilor structurate ale tratamentului. J Clin Microbiol. 2004;42:1620-1625.

Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Întreruperea structurată a tratamentului la pacienții cu virusul imunodeficienței umane multirezistent. N Engl J Med. 2003;349:837-846.

Ortiz GM, Wellons M, Brancato J, et al. Întreruperea tratamentului antiretroviral structurat la subiecții infectați cronic cu HIV-1. Proc Natl Acad Sci US A. 2001;98:13288-13293.

Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, et al. Rolul întreruperii structurate a tratamentului înainte de un regim antiretroviral de salvare cu 5 medicamente: studiul retrogen. J Infect Dis. 2003;188:977-985.

El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. Grupul de studiu Strategii pentru managementul terapiei antiretrovirale (SMART). întreruperea tratamentului antiretroviral ghidată de numărul de CD4+. N Engl J Med. 2006;355(22):2283-2296.

Danel C, Moh R, Minga A, et al. Strategia de întrerupere a tratamentului antiretroviral structurat ghidat de CD4 la adulții infectați cu HIV din Africa de Vest (trivican ANRS 1269): un studiu randomizat. Lancet. 2006;9527(367): 1981-1989.

Echipa de încercare DART. Întreruperile cu durată fixă sunt inferioare tratamentului continuu la adulții africani care încep terapia cu un număr de celule CD4 <200/qL. SIDA. 2008;22(2):237-247.

Semba RD, Miotti PG, Chiphangwi JD, et al. Mortalitatea infantilă și deficitul matern de vitamina A în timpul infecției cu virusul imunodeficienței umane. Clin Infect Dis. 1995;21:966-972.

Melikian G, Mmiro F, Ndugwa C și colab. Relația dintre vitamina A și starea carotenoidelor cu insuficiența creșterii și mortalitatea în rândul sugarilor din Uganda cu virusul imunodeficienței umane. Nutriţie. 2001;17:567-572.

Villamor E, Mbise R, Spiegelman D,

et al. Suplimentele de vitamina A ameliorează efectul advers al HIV-1, malariei și infecțiilor diareice asupra creșterii copilului. Pediatrie. 2002;109:1-10, E6.

Filteau SM, Rollins NC, Coutsoudis A, et al. Efectul suplimentelor prenatale de vitamina A și beta-caroten asupra integrității intestinale a sugarilor femeilor din Africa de Sud infectate cu HIV. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;32:464-470.

Fawzi WW, Msamanga GI, Hunter D și colab. Studiu randomizat al suplimentelor de vitamine în legătură cu transmiterea HIV-1 prin alăptare și mortalitatea infantilă timpurie. SIDA. 2002;16:1935-1944.

Coodley GO, Nelson HD, Loveless MO și colab. Beta-caroten și infecție cu HIV. J Dobândiți Sindr. Imun Deficit. 1993;6:272-276.

Alexander M, Newmark H, Miller RG. Beta-carotenul oral poate crește numărul de celule OKT4+ din sângele uman. Immunol Lett. 1985;9:221-224.

Melikian G, Mmiro F, Ndugwa C și colab. Relația dintre vitamina A și starea carotenoidelor cu insuficiența creșterii și mortalitatea în rândul sugarilor din Uganda cu virusul imunodeficienței umane. Nutriţie. 2001;17:567-572.

Ullrich R, Schneider T, Heise W, și colab. Deficitul de caroten seric la pacienții infectați cu HIV. Grupul de studiu privind diareea/sindromul de epuizare din Berlin. SIDA. 1994;8:661-665.

Falguera M, Perez-Mur J, Piug T, et al. Studiul rolului vitaminei B12 și al suplimentelor cu acid folinic în prevenirea toxicității hemologice a zidovudinei. Eur J Haematol. 1995;55:97-102.

Herzlich BC, Ranginwala M, Nawabi I, et al. Sinergia inhibării sintezei ADN-ului în măduva osoasă umană de către azidotimidină plus deficit de folat și/sau vitamina B12? Am J Hematol. 1990;33:177-183.

Arici C, Tebaldi A, Quinzan GP, et al. Acidoză lactică severă și administrare de tiamină la un pacient infectat cu HIV sub HAART. Int J STD SIDA. 2001;12:407-409.

Shoji S, Furuishi K, Misumi S, et al. Disulfura de tiamină ca inhibitor puternic al producției de virus al imunodeficienței umane (tip 1). Biochem Biophys Res Comm. 1994;205:967-975.

Muri RM, Von Overbeck J, Furrer J, et al. Deficitul de tiamină la pacienții HIV pozitivi: evaluarea activității trans-cetolazei eritrocitare și a efectului tiamin-pirofosfat. Clin Nutr. 1999;18:375-378.

Baum MK, Mantero-Atienza E, Shor-Posner G, et al. Asocierea statusului vitaminei B6 cu parametrii funcției imune în infecția timpurie cu HIV-1. J Dobândiți Sindr. Imun Deficit. 1991;4:1122-1132.

Trakatellis A, Dimitriadou A, Trakatelli M. Deficiența de piridoxină: noi abordări în imunosupresie și chimioterapie. Postgrad Med J. 1997;73:617-622.

Folkers K, Morita M, McRee Jr J. Activitățile coenzimei Q10 și vitaminei B6 pentru răspunsurile imune. Biochem Biophys Res Commun. 1993;193:88-92.

Tamura J, Kubota K, Murakami H, et al. Imunomodularea cu vitamina B12: creșterea limfocitelor T CD8+ și a activității celulelor natural killer (NK) la pacienții cu deficit de vitamina B12 prin tratament cu metil-B12. Clin Exp Immunol. 1999;116:28-32.

Herzlich BC, Schiano TD. Inversarea complexului de demență aparent SIDA în urma tratamentului cu vitamina B12. J Intern Med. 1993;233:495-497.

Tang AM, Graham NM, Chandra RK,

et al. Concentrațiile serice scăzute de vitamina B-12 sunt asociate cu o progresie mai rapidă a bolii cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1). J Nutr. 1997;127:345-351.

Rule SA, Hooker M, Costello C, et al. Nivelurile serice de vitamina B12 și transcobalamină în boala HIV timpurie. Am J Hematol. 1994;47:167-171.

Burkes RL, Cohen H, Krailo M, et al. Niveluri scăzute de cobalamină serice apar frecvent în sindromul imunodeficienței dobândite și tulburările asociate. Eur J Haematol. 1987;38:141-147.

Wasserman P, Rubin DS. Deficiență și insuficiență de vitamina D foarte răspândită într-o cohortă urbană de bărbați infectați cu HIV aflati în îngrijire. Îngrijirea pacientului cu SIDA STDS. 2010 Apr;24(4):223-227.

Haug CJ, Aukrust P, Haug E, et al. Deficiență severă de 1,25-dihidroxivitamina D3 în infecția cu virusul imunodeficienței umane: asociere cu hiperactivitate imunologică și doar modificări minore ale homeostaziei calciului. J Clin Endocrinol Metab. 1998 noiembrie;83(11):3832-3838.

Anonim. Combinația tenofovir/emtricitabină are ca rezultat o densitate minerală osoasă mai mică. Îngrijirea pacientului cu SIDA STDS. 2010 Apr;24(4):265-266.

Allard JP, Aghdassi E, Chau J, et al. Efectele suplimentării cu vitamina E asupra stresului oxidativ și încărcăturii virale la subiecții infectați cu HIV. SIDA. 1998;12:1653-1659.

Favier A, Sappey C, Leclerc P, et al. Statutul antioxidant și peroxidarea lipidelor la pacienții infectați cu HIV. Chem Biol Interact. 1994;91:165-180.

Edeas MA, Claise C, Vergnes L, et al. Efectele protectoare ale conjugatului lipofil redox tocoferil succinil-etil ferulat asupra replicării HIV. FEBS Lett. 1997;418:15-18.

de la Asuncion JG, Del Olmo ML, Gomez- Cambronero LG, et al. AZT induce deteriorarea oxidativă a mitocondriilor cardiace: efect protector al vitaminelor C și E. Life Sci. 2004;76:47-56.

Wang Y, Huang DS, Liang B și colab. Starea nutrițională și răspunsurile imune la șoarecii cu SIDA murin sunt normalizate prin suplimentarea cu vitamina E. J Nutr. 1994;124:2024-2032.

Tang AM, Graham NM, Semba RD, et al. Asocierea dintre nivelurile serice de vitamina A și E și progresia bolii HIV-1. SIDA. 1997;11:613-620.

Pacht ER, Diaz P, Clanton T, et al. Vitamina E serica scade in timp la subiectii seropozitivi HIV. J Lab Clin Med. 1997;130:293-296.

Davis DA, Branca AA, Pallenberg AJ,

et al. Inhibarea proteazei virusului imunodeficienței umane-1 și a replicării virusului imunodeficienței umane-1 de către acidul bathocuproin disulfonic Cu1+. Arch Biochem Biophys. 1995;322:127-134.

Baum MK, Javier JJ, Mantero-Atienza E, et al. Reacții adverse asociate cu zidovudină într-un studiu longitudinal la bărbați homosexuali asimptomatici infectați cu HIV-1. J Dobândiți Sindr. Imun Deficit. 1991;4:1218-1226.

Beach RS, Mantero-Atienza E, Shor- Posner G, et al. Anomalii specifice ale nutrienților în infecția asimptomatică cu HIV-1. SIDA. 1992;6:701-708.

Moreno Diaz MT, Ruiz Lopez MD, Navarro Alarcon M, et al. Carenta de magneziu la pacientii cu HIV-SIDA. Nutr Hosp. 1997;12:304-308.

Seguro AC, de Araujo M, Seguro FS, et al. Efectele hipokaliemiei și hipomagnezemiei asupra zidovudinei

nefrotoxicitate (AZT) și didanozină (ddI) la șobolani. Clin Nephrol. 2003;59: 267-272.

Hurwitz BE, Klaus JR, Llabre MM, et al. Suprimarea încărcăturii virale de tip 1 a virusului imunodeficienței umane cu suplimentarea cu seleniu: un studiu controlat randomizat. Arch Intern Med. 22 ian 2007;167(2):148-154.

Baum MK, Miguez-Burbano MJ, Campa A, et al. Seleniu și interleukine la persoanele infectate cu virusul imunodeficienței umane tip 1. J Infect Dis. 2000;182(supliment 1):S69-S73.

Baum MK, Shor-Posner G, Lai S, et al. Riscul ridicat de mortalitate legat de HIV este asociat cu deficitul de seleniu. J Dobândește Sind Imun Deficit Hum Retrovirol. 1997;15:370-374.

Shor-Posner G, Lecusay R, Miguez MJ, et al. Povara psihologică în era HAART: impactul terapiei cu seleniu. Int J Psihiatrie Med. 2003;33:55-69.

Burbano X, Miguez-Burbano MJ, McCollister K, et al. Impactul unui studiu clinic de chimioprevenție cu seleniu asupra internărilor în spital ale participanților infectați cu HIV. Testele HIV Clin. 2002;3:483-491.

Rayman MP. Argumentul pentru creșterea aportului de seleniu. Proc Nutr Soc. 2002;61:203-215.

Mocchegiani E, Muzzioli M. Aplicarea terapeutică a zincului în virusul imunodeficienței umane împotriva infecțiilor oportuniste. J Nutr. 2000;130(supliment S5):S1424-S1431.

Koch J, Neal EA, Schlott MJ, et al. Nivelurile de zinc și infecțiile la pacienții internați cu SIDA. Nutriţie. 1996;12:515-518.

Mocchegiani E, Veccia S, Ancarani F, et al. Beneficiul suplimentării orale cu zinc ca adjuvant al terapiei cu zidovudină (AZT) împotriva infecțiilor oportuniste în SIDA. Int J Imunofarmacol. 1995;17:719-727.

Mintz M. Carnitina în infecția cu virusul imunodeficienței umane tip 1/sindromul imunodeficienței dobândite. J Child Neurol. 1995;10(suppl 2):S40-S44.

De Simone C, Famularo G, Tzantzoglou S, et al. Depleția carnitinei în celulele mononucleare din sângele periferic de la pacienții cu SIDA: efectul L-carnitinei orale. SIDA. 1994;8:655-660.

Saheki T. Carnitina ca biofactor asemănător vitaminei. Nippon Rinsho. 1999;57:2270-2275.

De Simone C, Tzantzoglou S, Famularo G, et al. Dozele mari de L-carnitină îmbunătățesc parametrii imunologici și metabolici la pacienții cu SIDA. Imunofarmacol Imunotoxicol. 1993;15:1-12.

Harmon WG, Dadlani GH, Fisher SD,

et al. Boala miocardică și pericardică în HIV. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2002;4:497-509.

Chariot P, Gherardi R. Miopatie și infecție cu HIV. Curr Opin Rheumatol. 1995;7:497-502.

Di Marzio L, Moretti S, D'Alo S, et al. Administrarea de acetil-L-carnitină crește nivelurile factorului de creștere asemănător insulinei 1 la subiecții asimptomatici infectați cu HIV-1: corelație cu efectul său supresor asupra apoptozei limfocitelor și generării de ceramide. Clin Immunol. 1999;92:103-110.

Virmani MA, Biselli R, Spadoni A, et al. Acțiunile protectoare ale L-carnitinei și acetil-L-carnitinei asupra neurotoxicității evocate de decuplarea sau inhibitorii mitocondriali. Pharmacol Res. 1995;32:383-389.

Scarpini E, Sacilotto G, Baron P, et al. Efectul acetil-L-carnitinei în tratamentul neuropatiilor periferice dureroase la pacienții HIV+. J Periph Nerv Syst. 1997;2:250-252.

Claessens YE, Cariou A, Monchi M, et al. Detectarea acidozei lactice care pune viața în pericol legată de tratamentul cu analogi nucleozidici al pacienților infectați cu virusul imunodeficienței umane și tratamentul cu L-carnitină. Crit Care Med. 2003;31:1042-1047.

Wisniewski TL, Hilton CW, Morse EV,

et al. Relația dintre DHEA-S și nivelurile de cortizol seric cu măsurile funcției imune în bolile legate de virusul imunodeficienței umane. Am J Med Sci. 1993;305:79-83.

Abrams DI, Shade SB, Couey P, et al. Efectele dehidroepiandrosteronului (DHEA) asupra replicării HIV și a imunității gazdei: un studiu randomizat controlat cu placebo. SIDA Res Hum Retrovirusuri. 2007 ianuarie;23(1):77-85.

Dobs A. Rolul testosteronului în menținerea masei corporale slabe și a densității osoase la pacienții infectați cu HIV. Int J Impot Res. 2003;15(suppl 4):S21-S25.

De Rosa SC, Zaretsky MD, Dubs JG, et al. N-acetilcisteina completează glutationul în infecția cu HIV. Eur J Clin Invest. 2000;30:915-929.

Micke P, Beeh KM, Buhl R. Efectele suplimentării pe termen lung cu proteine din zer asupra nivelurilor plasmatice de glutation la pacienții infectați cu HIV. Eur J Nutr. 2002;41:12-18.

Droge W, Hack V, Breitkreutz R, et al. Rolul cisteinei și glutationului în transducția semnalului, imunopatologie și cașexie. Biofactori. 1998;8:97-102.

Herzenberg LA, De Rosa SC, Dubs JG, et al. Deficitul de glutation este asociat cu supraviețuirea afectată în boala HIV. Proc Natl Acad Sci US A. 1997;94:1967-1972.

Jahoor F, Jackson A, Gazzard B, et al. Deficiența eritrocitară de glutation în infecția cu HIV fără simptome este asociată cu scăderea ratei de sinteză. Am J Physiol. 1999;276:E205-E211.

Sbrana E, Paladini A, Bramanti E, et al. Cuantificarea glutationului și a cisteinei reduse la pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane. Electroforeză. 2004;25:1522-1529.

Jacobs BP, Dennehy C, Ramirez G și colab. Ciulinul de lapte pentru tratamentul bolilor hepatice: o revizuire sistematică și metaanaliză. Am J Med. 2002;113:506-515.

Breitkreutz R, Pittack N, Nebe CT și colab. Îmbunătățirea funcțiilor imune în infecția cu HIV prin suplimentarea cu sulf: două studii randomizate. J Mol Med.

2000;78:55-62.

Akerlund B, Jarstrand C, Lindeke B, et al. Efectul tratamentului cu N-acetilcisteină (NAC) asupra infecției cu HIV-1: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Eur J Clin Pharmacol. 1996;50:457-461.

Spada C, Treitinger A, Reis M, et al. Efectul suplimentării cu N-acetilcisteină asupra încărcăturii virale, CD4, CD8, numărului total de limfocite și hematocritului la persoanele supuse tratamentului antiretroviral. Clin Chem Lab Med. 2002;40:452-455.

Frei B, Kim MC, Ames BN. Ubiquinol-10 este un antioxidant eficient liposolubil la concentrații fiziologice. Proc Natl Acad Sci US A. 1990;87:4879-4883.

Folkers K, Langsjoen P, Nara Y și colab. Deficiențe biochimice ale coenzimei

Q10 în infecția cu HIV și explorarea H

tratament. Biochem Biophys Res .

comun. 1988;153:888-896.

Folkers K, Morita M, McRee Jr J. Activitățile coenzimei Q10 și vitaminei B6 pentru răspunsurile imune. Biochem Biophys Res Commun. 1993;193:88-92.

Folkers K, Hanioka T, Xia LJ și colab.

Coenzima Q10 crește raporturile T4/T8 ale limfacitelor la subiecții obișnuiți și relevanța pentru pacienții cu complexul asociat SIDA. Biochem Biophys Res Commun. 1991;176:786-791.

Allard JP, Aghdassi E, Chau J, et al.

Efectele suplimentării cu vitamina E asupra stresului oxidativ și încărcăturii virale la subiecții infectați cu HIV. SIDA. 1998;12:1653-1659.

Berkson BM. O abordare conservatoare cu triplu antioxidant pentru tratamentul hepatitei C: combinație de acid alfa lipoic (acid tioctic), silimarină și seleniu: trei cazuri. Med Klin (München). 1999;94(suppl 3):84-89.

Grieb G. Acidul alfa-lipoic inhibă replicarea HIV. Med Monatsschr Pharm. 1992;15:243-244.

Suzuki YJ, Aggarwal BB, Packer L. Acidul alfa-lipoic este un inhibitor puternic al activării NF-kappa B în celulele T umane. Biochem Biophys Res Commun. 1992;189:1709-1715.

Han D, Tritschler HJ, Packer L.

Acidul alfa-lipoic crește glutationul intracelular într-o linie celulară Jurkat de limfocite T umane. Biochem Biophys Res Commun. 1995;207:258-264.

Fuchs J, Schofer H, Milbradt R, și colab. Studii privind efectele lipoatului asupra stării redox a sângelui la pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane. Arzneimittelforschung. 1993;43:1359-1362.

Packer L, Witt EH, Tritschler HJ.

Acidul alfa-lipoic ca antioxidant biologic. Free Radic Biol Med. 1995;19:227-250.

Van Brummelen R, du Toit D.

L-metionina ca supliment de susținere imunitară: o evaluare clinică. Aminoacizi. 2007 iulie;33(1):157-163.

Hattori T, Ikematsu S, Koito A, et al. Dovezi preliminare pentru efectul inhibitor al glicirizinei asupra replicării HIV la pacienții cu SIDA. Antiviral Res. 1989;11:255-261.

Hirabayashi K, Iwata S, Matsumoto H, și colab. Activitățile antivirale ale glicirizinei și ale compușilor săi modificați împotriva virusului imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1) și virusului herpes simplex tip 1 (HSV-1) in vitro. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1991;39:112-115.

De Clercq E. Produse naturale de plumb actuale pentru chimioterapia infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Med Res Rev. 2000;20:323-349.

Barthelemy S, Vergnes L, Moynier M,

et al. Curcumina și derivații de curcumină inhibă transactivarea mediată de Tat a repetării terminale lungi a virusului imunodeficienței umane de tip 1. Res Virol. 1988;149:43-52.

Taher MM, Lammering G, Hershey C și colab. Curcumina inhibă expresia genetică a virusului imunodeficienței umane indusă de lumina ultravioletă. Mol Cell Biochim. 2003;254:289-297.

De Clercq E. Produse naturale de plumb actuale pentru chimioterapia infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Med Res Rev. 2000;20:323-349.

Konlee M. O nouă terapie triplă combinată. Pozit Știri despre sănătate. 1998;17: 12-14.

Lee-Huang S, Zhang L, Huang PL și colab. Activitatea anti-HIV a extractului de frunze de măslin (OLE) și modularea expresiei genei celulei gazdă prin infecția cu HIV-1 și tratamentul OLE. Biochem Biophys Res Commun. 2003;307:1029-1037.

Notka F, Meier G, Wagner R. Activități inhibitorii concertate ale Phyllanthus amarus asupra replicării HIV in vitro și ex vivo. Antiviral Res. 2004;64:93-102.

Ngai PH, Ng TB. Lentin, o proteină antifungică nouă și puternică din ciuperca shitake, cu efecte inhibitoare asupra activității transcriptazei inverse a virusului imunodeficienței umane-1 și asupra proliferării celulelor leucemice. Life Sci. 2003;73:3363-3374.

Gordon M, Bihari B, Goosby E, et al. Un studiu controlat cu placebo al modulatorului imun, lentinan, la pacienții HIV pozitivi: un studiu de fază I/II. J Med. 1998;29:305-330.

Calabrese C, Berman SH, Babish JG,

et al. Un studiu de fază I cu Andrographalide la pacienți HIV pozitivi și voluntari normali. Phytother Res. 2000;14: 333-338.

Gollapudi S, Sharma HA, Aggarwal S, et al. Izolarea unei polizaharide neidentificate anterior (MAR-10) din Hyssop officianalis care prezintă activitate puternică împotriva virusului imunodeficienței umane de tip 1. Biochem Biophys Res Commun. 1995;210:145-151.

Kreis W, Kaplan WH, Freeman J, et al. Inhibarea replicării HIV prin extracte de Hyssop officianalis. Antiviral Res. 1990;14:323-337.

Yao XJ, Wainberg MA, Parniak MA. Mecanismul de inhibare a infecției HIV-1 in vitro prin extract purificat de Prunella vulgaris. Virologie. 1992;187: 56-62.

Tabba HD, Chang RS, Smith KM. Izolarea, purificarea și caracterizarea parțială a prunellinei, o componentă anti-HIV din extracte apoase de Prunella vulgaris. Antiviral Res. 1989;11:263-273.

Paris A, Strukelj B, Renko M, et al. Efectul inhibitor al acidului carnosic asupra proteazei HIV-1 în testele fără celule. J Nat Prod. 1993;56:1426-1430.

Rebultan SP. Terapia cu pepene amar: un tratament experimental al infecției cu HIV. SIDA Asia. 1995;2:6-7.

Hayashi K, Hayashi T, Kojima I. O polizaharidă naturală sulfatată, spirulan de calciu, izolat din Spirulina platensis: evaluarea in vitro și ex vivo a activităților virusului anti-herpes simplex și anti-virusului imunodeficienței umane. SIDA Res Hum Retrovirusuri. 1996;12:1463-1471.

Li BQ, Fu T, Yan YD și colab. Inhibarea infecției cu HIV de către baicalin: un compus flavonoid purificat din medicina pe bază de plante chineză. Cell Mol Biol Res. 1993;39:119-124.

Gowdey G, Lee RK, Carpenter WM. Tratamentul leucoplaziei păroase asociate HIV cu soluție de rășină podophyllum 25%. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995;79:64-67.

Vazquez JA, Zawawi AA. Eficacitatea soluției orale de melaleuca pe bază de alcool și fără alcool pentru tratamentul candidozei orofaringiene refractare la fluconazol la pacienții cu SIDA. Testele HIV Clin. 2002;3:379-385.

Takahashi I, Nakanishi S, Kobayashi E, et al. Hipericina și pseudohipericina inhibă în mod specific protein kinaza C: posibilă relație cu activitatea lor antiretrovială. Biochem Biophys Res Commun. 1989;165:1207-1212.

Tatarintsev AV, Vrzhets PV, Ershov DE și colab. Blocarea ajoene a proceselor dependente de integrină într-un sistem celular infectat cu HIV. Vestn Ross Akad Med Nauk. 1992 (11-12): 6-10.

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Prehipertensiune arterială: 120 până la 139/80 până la 89 mm Hg

Hipertensiune arterială în stadiul 1: 140 până la 159/90 până la 99 mm Hg

Hipertensiune arterială în stadiul 2: 160 și mai mare/100 și mai mare mm Hg

P CONSIDERAȚII GENERALE

Tensiunea arterială crescută (TA) este un factor de risc major pentru un atac de cord sau un accident vascular cerebral. De fapt, este considerat în general cel mai semnificativ factor de risc pentru accident vascular cerebral. Peste 70 de milioane de americani au TA mare, inclusiv mai mult de jumătate (54,3%) dintre toți americanii cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani și aproape trei sferturi (71,8%) dintre toți negrii americani din aceeași grupă de vârstă (Caseta 174-1). În plus, 37% dintre adulții din SUA au o tensiune arterială de 120 până la 139/80 până la 89 mm Hg, clasificată ca prehipertensiune arterială, care este asociată nu numai cu o probabilitate mai mare de a dezvolta hipertensiune arterială și boli cardiovasculare, ci și diabet și tulburări cognitive.1

Persoanele cu o presiune diastolică normală (<80 mm Hg) dar presiune sistolica crescută (>140 mm Hg), adică o presiune crescută a pulsului (>60 mm Hg), suferă de obicei de scăderea complianței aortei (arterioscleroză) și au un risc de dublu mai mare de deces cardiovascular în comparație cu cei a căror presiune sistolică este normală (<120 mm Hg datorită creșterii volumului vascular cerebral). regurgitarea, tireotoxicoza, febra și așa mai departe pot fi, de asemenea, o cauză a creșterii presiunii pulsului.

Hipertensiunea arterială este, de asemenea, clasificată în funcție de cauză. Cu toate acestea, mai mult de 90% dintre pacienții cu hipertensiune arterială sunt clasificați ca suferind de hipertensiune arterială esențială, în care nu este dată nicio cauză perceptibilă. Pacienții cu hipertensiune arterială esențială sunt împărțiți în continuare în grupuri pe baza nivelului de renină, o enzimă secretată de celulele juxtaglomerulare ale rinichilor și legată de aldosteron într-o buclă de feedback negativ. Renina joacă un rol central în reactivitatea vasculară prin efectele sale în generarea peptidei vasoconstrictoare angiotensină II. Secreția de renină este influențată în primul rând de starea volumului de lichid al individului și de aportul de sare.

Pacienții cu hipertensiune arterială esențială cu renină scăzută au activitate renină scăzută. La acești pacienți, producția de aldosteron nu este suprimată, ceea ce duce la un grad ușor de hiperaldosteronism, care rezultă din creșterea retenției de sodiu, a volumului de lichid și a TA. Același fenomen apare și la pacienții cu hipertensiune arterială normală a reninei, indicând faptul că astfel de pacienți se pot afla la sfârșitul unui continuum al celor cu

hipertensiune arterială esențială. Pacienții cu niveluri scăzute de renină pot prezenta, de asemenea, o sensibilitate crescută la angiotensină II.

Hipertensivii esențiali ai reninei normale sunt de obicei rezistenţi la insulină și prezintă obezitate abdominală. Cu toate acestea, mai multe studii au constatat că hiperinsulinemia și rezistența la insulină sunt prezente chiar și la pacienții hipertensivi slabi fără diabet zaharat non-dependent de insulină, sugerând că există o relație puternică între sensibilitatea la insulină şi TA. Au fost sugerate mai multe teorii pentru a explica această legătură, cea mai plauzibilă fiind că, deoarece insulina modifică transportul ionilor prin membrana celulară, insensibilitatea la insulină poate duce la scăderea nivelurilor de magneziu citosolic și la creșterea nivelului de calciu citosol în mușchiul neted vascular, ceea ce duce la creșterea reactivitatii vasculare. Hipertensivii esențiali ai reninei normale nu răspund de obicei la restricția de sodiu.

Hipertensivii esențiali cu renină ridicată reprezintă aproximativ 15% dintre pacienții cu hipertensiune arterială esențială. Creșterea reninei (și TA crescută asociată) este

considerat a fi secundar unei creșteri a activării sistemului nervos simpatic.

Clasificarea TA în funcție de nivelul de renină nu rămâne constantă la un anumit pacient. De exemplu, un pacient poate fi etichetat ca având hipertensiune arterială esențială de renină scăzută din cauza rezistenței la insulină secundară obezității. Dacă pacientul a slăbit, și-a recăpătat sensibilitatea la insulină și totuși TA nu s-a normalizat, el sau ea ar fi clasificat ca având hipertensiune arterială esențială cu renină normală sau ridicată. Categoriile bazate pe nivelul de renină sunt utile în primul rând în identificarea posibilelor intervenții terapeutice, așa cum se arată în Caseta 174-2.

„Hipertensiune cu haină albă”

Hipertensiunea cu haină albă a fost definită ca creșterea persistentă a TA numai la clinică sau la cabinet. Prevalența sa poate fi de până la 20% până la 45% dintre persoanele diagnosticate ca hipertensive.1 Pare a fi mai frecventă la femei, la pacienții mai în vârstă și la persoanele cu hipertensiune în stadiul 1. Hipertensiunea de haină albă nu trebuie confundată cu efectul de blană albă, care semnifică diferența de TA între TA la birou și TA ambulatorie în timpul zilei și apare

CASETA 174-1 Clasificarea tensiunii arteriale

Optimal

Sistolic <120 mm Hg

Diastolic <80 mm Hg

Prehipertensiune arterială

Sistolic 120-139 mm Hg

Diastolic 80-89 mm Hg

Etapa 1 Hipertensiune arterială:

Sistolic 140-159 mm Hg

Diastolic 90-99 mm Hg

Etapa 2 Hipertensiune arterială:

Sistolic 160 mm Hg și mai mare

Diastolice de 100 mm Hg și mai mare la pacienții cu hipertensiune cu haină albă, precum și la cei cu alte cauze de hipertensiune arterială. Înțelepciunea convențională actuală în rândul medicilor naturisti este de a trata hipertensiunea cu blană albă ca și cum ar fi hipertensiunea esențială. Motivul pentru această poziție este că datele actuale sugerează că răspunsul presor provocat oglindește reacțiile din viața reală la stres; adică, studiile au sugerat că hipertensiunea cu haină albă nu este un fenomen inocent.2,3 În ceea ce privește acesta din urmă, un studiu de 21 de ani cuprinzând 536 de bărbați, cei cu efect de blană albă au avut o rată semnificativ mai mare de mortalitate decât bărbații normotensivi și au fost aproape de două ori mai probabil să dezvolte hipertensiune susținută.3

Monitorizarea ambulatorie a TA este un instrument util din punct de vedere clinic pentru evaluarea suspiciunii de hipertensiune arterială cu haină albă și a riscului cardiovascular.4 La pacienții cu hipertensiune arterială cu haină albă confirmată, tratamentul medicamentos nu este de obicei indicat; în schimb, tratamentul ar trebui să includă modificări ale stilului de viață și dietei, scăderea greutății, exerciții fizice regulate, renunțarea la fumat și corectarea anomaliilor de glucoză și lipide.1 În plus, se recomandă monitorizarea semestrială sau anuală cu monitorizare ambulatorie a TA.

Etiologie

Hipertensiunea arterială esențială este cel mai probabil rezultatul oricărui număr de factori care perturbă reglarea presiunii arteriale și a volumului lichidului. Factorii vasculari, hormonali, renali și neurologici funcționează într-o relație complexă pentru a menține TA normală; întreruperea oricărei fațete unice perturbă întregul sistem și creează un efect în cascadă asupra mecanismelor de reglementare. Deși factorii genetici joacă un rol, alimentația, stilul de viață, factorii psihologici și factorii de mediu sunt cauzele de bază în majoritatea cazurilor de hipertensiune arterială esențială. Factorii dietetici includ obezitatea; raport ridicat sodiu-potasiu; o dietă săracă în fibre și bogată în zahăr; aport ridicat de grăsimi saturate și aport scăzut de acizi grași omega-3; și o dietă săracă în calciu, magneziu și vitamina C. Factorii importanți ai stilului de viață care pot cauza tensiune arterială ridicată includ stresul, lipsa exercițiilor fizice și fumatul. Factorul alimentar care a primit cea mai mare atenție este aportul de sare. Între 40% și 60% dintre pacienții

hipertensivi sunt sensibili la sare. Acest factor este discutat mai jos la „Considerații terapeutice”.

Expunerea la metale grele precum plumbul, mercurul, cadmiul și arsenul poate fi, de asemenea, un factor semnificativ la unii pacienți. Rinichii sunt ținte ale metalelor grele. Deși studiile asupra nivelurilor de plumb din sânge nu au arătat în mod constant o asociere, este important de subliniat că nivelurile de plumb din sânge reflectă în primul rând expunerea acută.5-7 Studiile care analizează plumbul osos, de exemplu, au susținut că expunerea la metale grele este asociată cu un risc crescut de hipertensiune.8 Mai exact, datele sugerează că plumbul are un efect acut asupra TA fie prin expunere recentă, fie prin doză cumulativă. Aceste asociații au fost demonstrate într-o analiză transversală a datelor din 2001 până în 2002 dintr-o cohortă comunitară din Baltimore, Maryland, de 964 de bărbați și femei cu vârsta cuprinsă între 50 și 70 de ani (40% afro-american, 55% albi, 5% altă rasă/etnie). Au fost determinate atât plumbul din sânge, cât și cel tibial, împreună cu TA sistolică și diastolică. Plumbul din sânge a fost un predictor puternic și consistent al TA sistolică și diastolică în modelele ajustate și neajustate pentru rasă/etnie și statutul socioeconomic. Plumbul tibial a fost, de asemenea, asociat cu starea de hipertensiune arterială înainte și după ajustarea pentru rasă/etnie și statutul socioeconomic.8a

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Deoarece peste 90% dintre pacienții cu tensiune arterială mai mare decât cea optimă au fie prehipertensiune arterială, fie hipertensiune în stadiul 1, cei mai mulți pot fi puși sub control prin modificări ale dietei și stilului de viață.86 De fapt, în comparații directe, multe terapii nonmedicamentale, cum ar fi dieta, exercițiile și terapiile de relaxare s-au dovedit superioare medicamentelor în cazurile de hipertensiune arterială și S. Pentru hipertensiunea în stadiul 2, poate fi necesară terapia farmacologică. În mod ideal, tratamentul medicamentos ar trebui să fie utilizat numai până când strategiile alimentare, stilul de viață și suplimentele se aplică. Cu toate acestea, uneori este necesară terapia medicamentoasă pe termen lung.

Farmacoterapia actuală a hipertensiunii arteriale

Timp de mulți ani, medicamentul de primă alegere pentru TA crescută a fost un diuretic tiazidic singur sau în combinație cu un beta-blocant. Datorită eficienței îndoielnice a acestei combinații în reducerea ratei deceselor cardiovasculare și a efectelor secundare observate în numeroase studii, această abordare a disproporat oarecum, dar este încă destul de populară. În prezent, cel mai frecvent tratament este un diuretic utilizat singur sau în combinație cu medicamente mai noi concepute pentru a relaxa arterele, cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), antagoniștii receptorilor angiotensinei II și blocanții canalelor de calciu.

Utilizarea unui diuretic sau a oricăruia dintre celelalte medicamente menționate mai sus este denumită terapie „pasul 1”. Diureticele tiazidice sunt încă cele mai populare medicamente de la etapa 1, dar pot fi înlocuite în curând de blocanții canalelor de calciu sau

inhibitorii ECA. Beta-blocantele nu sunt medicamente adecvate de la etapa 1 din cauza efectelor secundare cunoscute9. Terapia de la etapa 2 cuprinde două medicamente, etapa 3 utilizează trei, iar abordarea de la etapa 4 implică patru. Medicii sunt instruiţi să folosească terapii unice înainte de a trece la combinaţii, cu excepţia cazului în care sunt prezente indicaţii convingătoare, cum ar fi diabetul sau insuficienţa cardiacă.10

Alte tipuri de medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale care pot fi utilizate în abordările pasului 3 sau 4 includ cele care acţionează asupra sistemului nervos central, cum ar fi clonidina, metildopa și reserpina, precum și unele care sunt dilatatoare puternice ale vaselor de sânge, cum ar fi nitroprusiatul de sodiu, hidralazina, prazosinul, minoxidilul și hidralazina. Dar aceste medicamente au căzut din favoarea dezvoltării noilor blocanţi ai canalelor de calciu și inhibitori ai ECA. Cu toate acestea, ele pot fi adecvate în anumite situaţii.

Prezentare generală a factorilor dietetici și stilului de viaţă

Hipertensiunea arterială este strâns legată de stilul de viaţă și de factorii dietetici. Unii dintre factorii importanţi ai stilului de viaţă legaţi de hipertensiune arterială includ fumatul, stresul și lipsa exercițiilor fizice. Cei mai importanţi factori dietetici includ obezitatea; raport ridicat sodiu-potasiu; dieta saraca in fibre, bogata in zahar; aport ridicat de grăsimi saturate și aport scăzut de acizi grași esenţiali (AGE); o dietă săracă în calciu, magneziu sau vitamina C; și consumul excesiv de alcool sau cofeină.

În plus faţă de următoarea discuţie, câţiva dintre acești factori dietetici și de stil de viaţă sunt, de asemenea, discutaţi în capitolul 148, deoarece sănătatea arterei este esenţială pentru menţinerea TA normală.

Stres

Stresul poate fi factorul cauzal al hipertensiunii în multe cazuri, deși, ca și în alte condiţii de sănătate, are mai mult de-a face cu răspunsul și procesarea stresului decât cu stresul G în sine. Tehnici de relaxare precum exerciţii de respiraţie profundă, feedback bio-h, autogenism, meditaţie transcendentală, yoga, progres- I

relaxarea musculară și hipnoza s-a dovedit că au I

o anumită valoare în scăderea TA.11 Deși efectul este doar modest, o tehnică de reducere a stresului este o componentă necesară a unui program natural de scădere a TA.

Una dintre cele mai puternice metode de a produce mai puţin stres și mai multă energie în organism este respiraţia diafragmatică. În mai multe studii, s-a dovedit, de asemenea, că ședinţe regulate scurte de exerciţii de respiraţie diafragmatică lentă și regulată scad TA la persoanele hipertensive.12-14 Un studiu în special a aruncat lumină asupra efectului respiraţiei în hipertensiune arterială.15 Voluntarii cu TA normală au fost învăţaţi să respire superficial. Măsurarea cantităţii de sodiu și potasiu excretate apoi în urină a indicat că respiraţia superficială a dus la reţinerea de sodiu în organism. S-a sugerat că acest tip de

respirație poate juca un rol cauzal în unele cazuri de hipertensiune arterială din cauza retenției de sodiu. Cu toate acestea, s-a demonstrat că respirația lentă (6 respirații pe minut) îmbunătățește saturația de oxigen, toleranța la efort și sensibilitatea baroreflexă.16

RESPeRATE este un dispozitiv medical care ghidează în mod interactiv utilizatorul către o respirație lentă și regulată prin sincronizarea respirației voluntare cu tonurile muzicale. Când este utilizat timp de 15 minute pe zi, acest dispozitiv poate duce la o reducere semnificativă a TA. Într-un studiu de 8 săptămâni, TA sistolică a fost redusă cu 10,0 mm Hg și TA diastolică cu 3,6 mm Hg, dar nu la martori, iar o reducere mai mare a TA a fost observată la cei care au demonstrat o complianță crescută cu dispozitivul.17

Exercita

Studiile epidemiologice au demonstrat în mod constant o asociere inversă între activitatea fizică (sau fitness) și hipertensiune arterială. În plus față de aceste dovezi, studiile clinice la pacienții hipertensivi au stabilit în mod clar că exercițiile fizice regulate sunt un tratament eficient pentru TA crescută18-22. reducerea de la un program obișnuit de exerciții fizice este de obicei în intervalul de la 5 la 10 mm Hg atât pentru citirile sistolice, cât și pentru cele diastolice. Pacienții cu prehipertensiune și hipertensiune în stadiul 1 își pot aduce valorile TA în intervalul normal cu exerciții fizice regulate.

Recomandări dietetice

Cel mai important obiectiv alimentar pentru majoritatea pacienților cu hipertensiune arterială este atingerea greutății corporale normale. Obezitatea este cauza alimentară majoră a hipertensiunii arteriale, iar atingerea greutății corporale ideale este cel mai important obiectiv terapeutic pentru majoritatea pacienților cu orice formă de hipertensiune arterială. De la prehipertensiune până la insuficiența renală cronică, scăderea în greutate poate duce la eliminarea completă a problemei de sănătate, o îmbunătățire semnificativă sau cel puțin o reducere a numărului de rețete care trebuie luate.23,24

Pe lângă atingerea greutății corporale ideale, poate cea mai importantă recomandare alimentară este creșterea proporției de alimente vegetale în dietă. Vegetarienii au, în general, niveluri mai scăzute ale TA și o incidență mai scăzută a hipertensiunii arteriale și a altor boli cardiovasculare decât nevegetarienii. 25 Deși nivelurile alimentare de sodiu nu diferă semnificativ între aceste două grupuri, dieta unui vegetarian conține de obicei mai mult potasiu, carbohidrați complecși, AGE, fibre, calciu, magneziu și vitamina C, care influențează toate carbohidrații saturate și mai puțin favorabile. pe BP.

S-a demonstrat că un aport crescut de fructe și legume scade BP26. Acest efect se poate datora concentrațiilor crescute de antioxidanți. S-a demonstrat că pacienții hipertensivi au crescut stresul oxidativ și s-a demonstrat că antioxidanții blochează creșterile TA induse de angiotensina II, precum și promovează sinteza corectă de oxid nitric.27,28.

Cele mai utile alimente pentru persoanele cu hipertensiune arterială includ următoarele:

Țelină

Usturoi și ceapă

Nuci și semințe sau uleiurile lor pentru conținutul lor de EFA

Pește de apă rece (de exemplu, somon, macrou)

Legume cu frunze verzi pentru calciul și magneziul lor

Cerealele integrale și leguminoasele pentru fibrele lor

Alimente bogate în vitamina C, cum ar fi broccoli și citrice

Alimente bogate în flavonoide active, inclusiv fructe de pădure, cireșe, struguri și fasole roșie mică

Țelina este o recomandare deosebit de interesantă pentru hipertensiune arterială. Conține 3-n-butil ftalidă, un compus despre care s-a descoperit că scade BP. La animale, o cantitate mică din acest compus a scăzut TA cu 12% până la 14% și colesterolul cu aproximativ 7%.29 Doza echivalentă la om poate fi furnizată în aproximativ patru până la șase coaste de țelină. Cercetarea a fost determinată de tatăl unuia dintre cercetători, care, după ce a mâncat un sfert de kilogram de țelină pe zi, timp de 1 săptămână, a observat că TA a scăzut de la 158/96 la 118/82.

Usturoiul și ceapa sunt, de asemenea, alimente importante pentru scăderea TA. Deși cele mai recente cercetări s-au concentrat pe proprietățile de scădere a colesterolului ale acestor legume, s-a demonstrat că ambele scad TA în hipertensiune arterială.30 În plus, suplimentele comerciale de usturoi pot fi benefice. Răspunsul obișnuit la utilizarea usturoiului este destul de modest, aproximativ 8 până la 11 mm Hg pentru TA sistolică și 5 până la 8 mm Hg pentru TA diastolică (vezi capitolele 62 și 63 pentru o discuție completă și doze).

„Abordări dietetice pentru a opri hipertensiunea arterială”

Studiile clinice ale „Dietary Approaches to Stop Hypertension” (DASH) au fost finanțate de Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui (NHLBI) pentru a evalua eficacitatea unui sistem de recomandări alimentare în tratamentul hipertensiunii arteriale. Dieta DASH este bogată în fructe, legume și lactate cu conținut scăzut de grăsimi și săracă în grăsimi saturate și totale. De asemenea, are un conținut scăzut de colesterol; bogat în fibre alimentare, potasiu, calciu și magneziu; și moderat bogat în proteine.

Primul studiu a arătat că o dietă bogată în fructe, legume și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi poate reduce TA la populația generală și la persoanele cu hipertensiune arterială.31 Dieta DASH originală nu necesita nici restricție de sodiu, nici pierdere în greutate - cele două instrumente dietetice tradiționale pentru controlul TA - pentru a fi eficientă. primul studiu, dieta DASH a produs o reducere netă a TA de 11,4 și 5,5 mm Hg

sistolice și, respectiv, diastolică, la pacienții cu hipertensiune arterială. În al doilea studiu, aportul de sodiu a fost de asemenea cuantificat la un aport „mai mare” de 3300 mg/zi; un aport „intermediar” de 2400 mg/zi; și un aport „mai mic” de 1500 mg/zi. În comparaţie cu dieta de control, dieta DASH a fost asociată cu o tensiune arterială sistolică semnificativ mai mică la fiecare nivel de sodiu. Dieta DASH cu un nivel mai scăzut de sodiu a condus la o TA sistolică medie care a fost cu 7,1 mm Hg mai mică la participanții fără hipertensiune și cu 11,5 mm Hg la participanții cu hipertensiune arterială. Aceste rezultate sunt semnificative din punct de vedere clinic și indică faptul că un aport de sodiu sub nivelul recomandat de 2400 mg zilnic poate scădea semnificativ și rapid TA.

Tabelul 174-1 prezintă o scurtă descriere a componentelor planului de alimentație DASH pe baza unei diete zilnice de 2000 de calorii.

Potasiu și sodiu

Dovezi considerabile indică faptul că o dietă săracă în potasiu și bogată în sodiu este asociată cu hipertensiunea arterială și joacă un rol major în dezvoltarea cancerului și a bolilor cardiovasculare (de exemplu, boli de inimă, hipertensiune, accident vascular cerebral).34-36 În ceea ce privește hipertensiunea arterială, există dovezi copleșitoare că clorura de sodiu (sare) alimentară este o cauză majoră a creșterii tensiunii arteriale și că o reducere modestă a tensiunii arteriale poate fi prezisă o reducere modestă a tensiunii arteriale. este o relație directă între aportul de sare și riscul cardiovascular.37 În sfătuirea unui pacient să scadă consumul de sare, trebuie să se asigure că el sau ea primește suficient iod din surse alternative. În schimb, o dietă bogată în potasiu și săracă în sodiu protejează împotriva bolilor cardiocasculare. În cazul hipertensiunii arteriale, după cum reiese din al doilea studiu DASH și altele, acest tip de dietă poate fi terapeutic.

Este un fapt bine stabilit că consumul excesiv de clorură de sodiu din alimentație cuplat cu potasiu alimentar diminuat este o cauză frecventă a tensiunii arteriale crescute, în special la persoanele „sensibile la sare”. Cu toate acestea, numeroase studii au arătat că, în multe cazuri, restricția de sodiu singură nu îmbunătățește semnificativ controlul TA – trebuie să fie însoțită de un aport ridicat de potasiu. Într-o dietă tipic occidentală, doar 5% din aportul de sodiu provine din constituenții naturali din alimente. Alimentele preparate contribuie cu 45% din aportul de sodiu, 45% se adaugă în timpul gătirii, iar alte 5% sunt adăugate ca condiment.

Majoritatea americanilor au un raport potasiu-sodiu (K:Na) mai mic de 1:2. Cercetările epidemiologice și experimentale sugerează că este necesar un raport K:Na alimentar mai mare de 5:1 pentru a menține sănătatea. Cu toate acestea, chiar și acest nivel poate să nu fie optim. O dietă naturală bogată în fructe și legume poate produce un raport K:Na mai mare de 100:1, deoarece majoritatea fructelor și legumelor au un raport K:Na de cel puțin 50:1.

Multe studii au arătat acum că un aport crescut de potasiu poate scădea TA.38 În plus, mai multe studii au arătat că numai suplimentarea cu potasiu poate produce reduceri semnificative ale TA la subiecții hipertensivi. Rezultatele din 33 de studii randomizate

controlate (2609 participanți) în care suplimentarea cu potasiu a fost singura diferență între condițiile de intervenție și de control au fost utilizate într-o meta-analiză. Folosind un model cu efecte aleatoare, suplimentarea cu potasiu a fost asociată cu o reducere semnificativă a TA medie sistolică și diastolică de 4,44 și, respectiv, 2,45 mm Hg. Efectele

Suplimentarea cu potasiu pare să fie îmbunătățită la subiecții care au avut un aport ridicat de sodiu, ceea ce indică faptul că aceasta este o recomandare importantă pentru prevenirea și tratamentul hipertensiunii arteriale la cei care nu își pot reduce aportul de sodiu. Doza de potasiu utilizată în mod obișnuit în studii a variat de la

la 5 g/zi.

Într-un studiu, 37 de adulți cu hipertensiune arterială au primit oricare

g/zi de potasiu, 2,5 g/zi de potasiu plus 480 mg/zi de magneziu, sau un placebo timp de 8 săptămâni; apoi au fost încrucișați pentru a primi unul dintre celelalte tratamente timp de încă 8 săptămâni; și apoi au fost încrucișate din nou în alte 8 săptămâni.39 Suplimentarea cu potasiu a scăzut TA sistolice cu o medie de 12 mm Hg și TA diastolică cu o medie de 16 mm Hg. Interesant este că magneziul suplimentar nu a oferit nicio reducere suplimentară a TA; cu toate acestea, suplimentarea cu magneziu s-a dovedit a fi utilă în alte studii (discutate mai târziu).

Suplimentarea cu potasiu poate fi deosebit de utilă în tratamentul hipertensiunii arteriale la persoanele peste 65 de ani, care adesea nu răspund complet la medicamentele antihipertensive. Într-un studiu dublu-orb, 18 pacienți vârstnici netratați (vârsta medie 75 de ani) cu o TA sistolică mai mare de 160 mm Hg, o TA diastolică mai mare de 95 mm Hg sau ambii au primit fie clorură de potasiu (2,5 g potasiu) fie un placebo în fiecare zi, timp de 4 săptămâni, la această perioadă de tratament cu potasiu a primit un tratament relativ scurt. scădere de 12 mm Hg în TA sistolică și 7 mm Hg în TA diastolică. Aceste rezultate se compară destul de favorabil cu reducerea TA produsă de terapia medicamentoasă, dar fără efectele negative și efectele secundare.41

Suplimentele de potasiu sunt disponibile pe bază de rețetă, precum și fără prescripție medicală (OTC). Cu toate acestea, FDA limitează cantitatea de potasiu disponibilă în suplimentele de potasiu OTC la doar 99 mg per doză din cauza problemelor asociate cu sărurile de potasiu prescrise în doze mari, totuși așa-numitele înlocuitori de sare, cum ar fi mărcile populare NoSalt și Nu-Salt sunt, de fapt, clorură de potasiu și oferă 530 mg de potasiu per ■ %. Suplimentele prescrise și fără prescripție medicală sunt fie săruri de potasiu (clorură și bicarbonat), potasiu legat de diferiți chelați minerali (de exemplu, aspartat, citrat) sau surse de potasiu pe bază de alimente. Preparatele cu clorură de potasiu sunt cele mai populare pe bază de rețetă și sunt disponibile într-o gamă largă de formulări (tablete cu eliberare temporizată, lichide, pulberi și tablete efervescente) și arome. Sărurile de potasiu sunt de obicei prescrise în intervalul de dozare de

la 3 g/zi. Cu toate acestea, sărurile de potasiu pot provoca greață, vărsături, diaree și ulcere atunci când sunt administrate sub formă de pastile la doze mari. Aceste efecte nu sunt

observate atunci când nivelul de potasiu este crescut doar prin dietă. Această diferență evidențiază avantajele utilizării alimentelor sau suplimentelor de potasiu pe bază de alimente, mai degrabă decât pastilele, pentru a satisface cerințele ridicate de potasiu ale corpului uman.

Suplimentarea cu potasiu este relativ sigură, cu excepția pacienților cu boli de rinichi. Incapacitatea lor de a menține o homeostazie adecvată a potasiului poate duce la aritmii cardiace și alte consecințe ale toxicității potasiului. Suplimentarea cu potasiu este, de asemenea, contraindicată în utilizarea unui număr de medicamente prescrise, inclusiv digitalice, diuretice care economisesc potasiu și clasa de medicamente antihipertensive inhibitoare a ECA.

Magneziu

Potasiul interacționează în multe sisteme ale corpului cu magneziul, iar nivelurile scăzute de potasiu intracelular pot fi rezultatul unui aport scăzut de magneziu. Prin urmare, este adecvat să se suplimenteze magneziu (400 până la 1200 mg/zi în doze divizate) împreună cu potasiu. Acest lucru poate, de asemenea, să scadă TA.

O meta-analiză a 14 studii clinice care au testat efectele suplimentării cu magneziu asupra hipertensiunii arteriale a demonstrat reduceri clare ale TA dependente de doză – o scădere de 4,3 mm Hg sistolic și 2,3 mm Hg diastolică pentru fiecare creștere cu 10 mmol/zi a dozei de magneziu.42

Într-un studiu clinic dublu-orb, 21 de pacienți de sex masculin cu hipertensiune arterială au primit 600 mg/zi de magneziu (sub formă de oxid de magneziu) sau placebo.43 TA medie (media dintre sistolic și diastolic) a scăzut de la 111 la 102 mm Hg. Pacienții care au răspuns cel mai bine au fost cei cu potasiu scăzut din celulele roșii din sânge. După terapia cu magneziu, nivelurile intracelulare de sodiu, potasiu și magneziu s-au normalizat, sugerând că una dintre modalitățile prin care magneziul scade BP este prin activarea pompei membranei celulare care pompează sodiul din celulă și potasiul în ea.

Dovezi considerabile indică faptul că un aport ridicat de magneziu este asociat cu o tensiune arterială mai scăzută în studiile populației. Principala sursă de magneziu în studiile timpurii a fost apa. Apa care este bogată în minerale precum magneziul este adesea denumită „apă dură". Numeroase studii au demonstrat o corelație inversă între duritatea apei și BP ridicat.44

Aceste studii timpurii au făcut loc unor studii dietetice mai extinse care analizează asocierea magneziului cu hipertensiunea arterială. Aceste studii ulterioare au găsit aceleași rezultate ca și studiile cu apă dure. Într-unul dintre cele mai extinse studii — Honolulu Heart Study — TA sistolică a fost mai mică cu 6,4 mm Hg și TA diastolică cu 3,1 mm Hg mai mică în grupul cu cel mai mare aport de magneziu, comparativ cu cel cu cel mai mic aport de magneziu.45

Studiile privind suplimentarea cu magneziu în tratamentul hipertensiunii arteriale au dat rezultate mixte. Deși rezultatele generale într-o meta-analiză a datelor sunt destul de

favorabile, se pare că pacienții hipertensivi care răspund sunt cei care iau un diuretic care au un nivel ridicat de renină, cu magneziu RBC scăzut sau cu sodiu intracelular crescut sau potasiu intracelular scăzut.

Doza zilnică recomandată de magneziu la pacienții hipertensivi pare să fie de aproximativ 6 până la 10 mg/kg greutate corporală.

Magneziul este disponibil în mai multe forme. Deși majoritatea sunt la fel de bine absorbite, magneziul legat de aspartat sau intermediarii ciclului Krebs (malat, succinat, fumarat și citrat) este de obicei preferabil oxidului de magneziu, gluconat, sulfat sau clorură. Studiile de absorbție indică faptul că magneziul este ușor absorbit pe cale orală, mai ales atunci când este legat de citrat (și probabil aspartat și alți membri ai ciclului Krebs).46,47 În plus, magneziul legat de aspartat sau intermediarii ciclului Krebs poate ajuta, de asemenea, la oboseală. Aspartatul se alimentează în ciclul Krebs, calea comună finală pentru conversia glucozei, acizilor grași și aminoacizilor în energie chimică (adenozin trifosfat sau ATP), în timp ce citratul, fumaratul, malatul și succinatul sunt componente reale ale ciclului Krebs. Mineralele chelate la intermediarii ciclului Krebs sunt mai bine absorbite, utilizate și tolerate în comparație cu sărurile minerale anorganice sau relativ insolubile, inclusiv clorura, oxidul sau carbonatul de magneziu. În plus, deși sărurile anorganice de magneziu provoacă adesea diaree la doze mai mari, formele organice de magneziu, în general, nu o fac.

În general, magneziul este bine tolerat. Suplimentarea cu magneziu poate provoca uneori un scaun mai moale, în special sulfat de magneziu (săruri Epsom), hidroxid sau clorură. Suplimentarea cu magneziu trebuie utilizată cu mare grijă la pacienții cu boli renale sau boli cardiace severe (cum ar fi blocul atrioventricular de grad înalt).

Calciu

Studiile pe populație au sugerat o legătură între hipertensiune arterială și un aport scăzut de calciu.39 Cu toate acestea, asocierea nu este la fel de puternică ca cea pentru magneziu și potasiu. Pe lângă datele epidemiologice, mai multe studii clinice au demonstrat că suplimentarea cu calciu poate scădea TA în hipertensiune arterială, dar rezultatele au fost inconsecvente.48

Pentru a clarifica eficacitatea suplimentării cu calciu la pacienții cu hipertensiune arterială, un studiu dublu-orb controlat cu placebo a fost efectuat pe 46 de pacienți cu hipertensiune arterială fie sensibilă la sare, fie cu hipertensiune rezistentă la sare.49 În timpul fazei de suplimentare cu calciu, pacienții au primit 1,5 g/zi de calciu (sub formă de carbonat de calciu) timp de 8 săptămâni. Sa constatat că suplimentarea cu calciu reduce în mod eficient TA la negri și la pacienții care sunt sensibili la sare, dar nu la cei cu hipertensiune arterială rezistentă la sare. S-au găsit rezultate mai bune pentru citratul de calciu față de carbonatul de calciu.50

Un alt grup care pare să răspundă la suplimentarea cu calciu este pacienții vârstnici hipertensivi. Un studiu a folosit monitorizarea 24 de ore a TA pentru a evalua efectul suplimentelor de calciu asupra hipertensiunii esențiale la pacienții vârstnici internați. TA

sistolice și diastolice medii pe o perioadă de 24 de ore au scăzut cu 13,6 mm Hg și, respectiv, 5 mm Hg, la pacienții ale căror diete au fost suplimentate cu 1 g de calciu elementar.51

Vitamina C

Studiile pe populație și clinice au arătat că cu cât aportul de vitamina C este mai mare, cu atât TA este mai scăzută. Rezultatele mai multor studii preliminare care arată un efect modest de scădere a TA cu suplimentarea cu vitamina C la persoanele cu creșteri ușoare ale TA au fost confirmate în două studii dublu-orb.52,53 Una dintre constatările cheie ale acestor studii a fost că o doză zilnică de 500 mg a produs același beneficiu ca și dozele mai mari (adică, 1000 și 2000 mg zilnic). Suplimentarea cu vitamina C poate produce scăderi de până la

mm Hg în TA sistolică și 2,5 mm Hg în TA diastolică.

Unul dintre mecanismele prin care vitamina C exercită acest efect antihipertensiv este prin promovarea excreției plumbului. Expunerea cronică la plumb din surse de mediu, inclusiv apa potabilă, este asociată cu hipertensiune arterială și mortalitate cardiovasculară crescută. Zonele cu alimentare cu apă moale au o concentrație crescută de plumb în apa potabilă din cauza acidității crescute a apei, iar persoanele care locuiesc în aceste zone pot fi predispuse la hipertensiune arterială. Trebuie remarcat faptul că apa moale are, desigur, un conținut scăzut de calciu și magneziu, două minerale despre care s-a demonstrat că protejează și împotriva hipertensiunii arteriale.

Este probabil ca vitamina C să fie mai eficientă atunci când este utilizată împreună cu alți nutrienți antioxidanti. Combinația de 500 mg de vitamina C, 600 mg de a-tocoferol, 200 mg de sulfat de zinc și 30 mg de beta-caroten zilnic a produs scăderi ușoare ale TA sistolică în comparație cu faza placebo atât la subiecții care au primit terapie antihipertensivă, cât și la cei care erau normotensivi.54

Acid folic și vitamina B6

Acidul folic și vitamina B6 reduc nivelurile plasmatice de homocisteină - un contributor cunoscut la ateroscleroză. Un studiu de 2 ani de terapie cu acid folic și vitamina B6 pentru scăderea homocisteinei a fost asociat cu o BP sistolică mai mică cu 3,7 mm Hg și o BP diastolică cu 1,9 mm Hg mai scăzută. Într-un studiu, suplimentarea cu vitamina B6 la o singură doză orală zilnică de 5 mg/kg timp de 4 săptămâni la 20 de persoane cu hipertensiune arterială a demonstrat reduceri semnificative ale TA sistolice și diastolice, precum și ale nivelurilor serice de norepinefrină.

Uleiuri Omega-3

Un aport crescut de acizi grași omega-3 poate scădea TA. Peste 60 de studii dublu-orb au demonstrat că suplimentele cu ulei de pește sunt eficiente în scăderea TA57,58. Uleiul de in poate scadea, de asemenea, BP. Cheia pentru obtinerea rezultatelor cu uleiul de in poate consta in reducerea aportului de grasimi saturate si acizi grasi omega-6. Într-un studiu,

împreună cu reducerea aportului de grăsimi saturate, 1 lingură/zi de ulei de semințe de in a redus atât valorile sistolice, cât și cele diastolice cu până la 9 mm Hg.59 Un alt studiu a constatat că pentru fiecare creștere absolută de 1% a conținutului de acid alfa-linolenic din corp, a existat o scădere cu 5 mm Hg a BP sistolică, diastolică și diastolică.

Arginina

Arginina, un aminoacid, este importantă în formarea oxidului nitric. Acest compus joacă un rol central în determinarea tonusului vaselor de sânge și a funcției renale. Mai exact, exercită un efect relaxant asupra vaselor de sânge, îmbunătățind astfel fluxul sanguin, precum și fluxul plasmatic renal și rata de filtrare glomerulară. În mod normal, organismul produce suficientă arginină chiar și atunci când dieta lipsește. Cu toate acestea, în unele cazuri este posibil ca organismul să nu poată ține pasul cu cerințele crescute, caz în care suplimentarea se poate dovedi utilă. În TA mare, chiar și în cazurile ușoare, pare să existe o tulburare a producției de oxid nitric endotelial, în special la nivelul rinichilor.

Suplimentarea cu arginină s-a dovedit a fi benefică într-o serie de boli cardiovasculare, inclusiv hipertensiunea arterială. Prin creșterea nivelului de oxid nitric, suplimentarea cu arginină îmbunătățește fluxul sanguin, reduce formarea cheagurilor de sânge și îmbunătățește fluiditatea sângelui. În hipertensiune arterială, gradul de ameliorare oferit de suplimentarea cu arginină poate fi destul de semnificativ în unele cazuri61,62; în general, totuși, o doză de 4 g de trei ori pe zi va produce doar scăderi modeste (de exemplu, 5 mm Hg) ale TA sistolică cu o mică modificare semnificativă a TA diastolică.63 Suplimentarea cu arginine se poate dovedi a fi cea mai benefică la subiecții mai tineri cu hipertensiune arterială esențială, deoarece pacienții hipertensivi îmbătrâniți par să aibă o tulburare a mecanismelor renale dependente de oxid nitric. Într-un studiu care compară răspunsul renal cu o perfuzie intravenoasă de arginină la pacienții tineri și vârstnici cu hipertensiune arterială esențială, arginina a indus o creștere semnificativă a fluxului plasmatic renal, a ratei de filtrare glomerulară a argininei și a natriurezei și kaliurezei la subiecții mai tineri, fără modificări ale fracției de filtrare.64 Aceste efecte nu au fost observate la subiecții mai în vârstă.

Peptide anti-ACE

S-a demonstrat că diferite peptide care apar în mod natural inhibă ACE, inclusiv peptide din lapte, pui și pește. Cea mai bine studiată dintre aceste peptide este compusă dintr-un amestec purificat de nouă peptide mici (proteine) derivate din mușchiul peștelui bonito (un membru al familiei tonului).65-68 Peptidele anti-ACE bonito nu par să producă efectele secundare tipice inhibitorilor ECA (conform studiilor de siguranță la om) și nu scad TA la persoanele cu doze mai mari decât 20 de ore. nivel care scade TA la persoanele cu TA mare. Un posibil motiv este că mecanismul său de acțiune în inhibarea ACE este diferit de cel al medicamentelor. Cercetările confirmă această teorie. Medicamentele blochează, practic, fără discriminare ACE, interferând cu acțiunea lor, în timp ce peptidele bonito anti-ACE interacționează mult diferit. ACE transformă angiotensina I în angiotensină II prin scindarea unei peptide mici. Drogurile acționează prin blocarea directă a acestei acțiuni. Peptidele

anti-ACE care apar în mod natural funcționează diferit, deoarece ACE reacționează de fapt cu peptidele în loc de angiotensina. Pe lângă faptul că concurează cu angiotensina prin acest efect, peptidele anti-ACE sunt transformate în inhibitori și mai puternici ai ACE. Tehnic vorbind, peptidele bonito antiACE sunt considerate un „promedicament", deoarece peptidele transformate exercită o activitate cu 800% mai mare.

Patru studii clinice au arătat că peptidele anti-ACE derivate din pește (trei cu peptide bonito și una cu o dipeptidă din sardină) exercită efecte semnificative de scădere a TA la persoanele cu TA mare. cu hipertensiune arterială. Reduceri mai mari sunt observate la persoanele cu valori G mai mari ale TA inițiale. |q

Coenzima Q10 I

Coenzima Q10 (CoQ10), cunoscută și sub numele de ubichinonă, este o componentă esențială a mitocondriilor. Deși CoQ10 poate fi sintetizat în organism, au fost raportate stări de deficiență. În hipertensiune arterială, deficiența de CoQ10 s-a dovedit a fi prezentă la 39% dintre pacienți. Doar această constatare sugerează necesitatea suplimentarea cu CoQ10. Cu toate acestea, CoQ10 pare să ofere beneficii dincolo de corectarea unei deficiențe.

Majoritatea studiilor care explorează CoQ10 în tratamentul TA crescute au fost necontrolate sau au utilizat CoQ10 în combinație cu tratamente medicale antihipertensive convenționale, făcând aceste studii dificil de interpretat. O revizuire Cochrane privind CoQ10 în tratamentul hipertensiunii (12 studii clinice, 362 de pacienți) a concluzionat că la pacienții hipertensivi, CoQ10 are potențialul de a scădea TA sistolică și diastolică fără efecte secundare semnificative.70 Dintre toate studiile incluse, scăderile TA sistolice au variat de la 11 la 17 mm Hg1 și Hg1 diastolic. În 3 din cele 12 studii, CoQ10 a fost administrat în plus față de medicamentele antihipertensive existente și, într-unul dintre acestea, peste 50% dintre pacienți au reușit să înceteze să mai ia cel puțin un medicament antihipertensiv în timpul studiului. Aceste rezultate sunt în concordanță cu unele dintre studiile necontrolate. De exemplu, într-un studiu necontrolat, doza de CoQ10 a fost ajustată la 109 pacienți cu hipertensiune arterială esențială în funcție de răspunsul clinic și nivelurile sanguine de CoQ10 (scopul a fost atingerea unor niveluri sanguine > 2 mg/mL). Doza medie de CoQ10 a fost de 225 mg/zi în plus față de regimul antihipertensiv obișnuit al acestor pacienți. Nevoia de medicamente antihipertensive a scăzut treptat; după o perioadă medie de tratament de 4,4 luni, aproximativ jumătate dintre pacienți au putut întrerupe între unul și trei dintre medicamentele lor.71

Este important să rețineți că efectul antihipertensiv al CoQ10 nu se observă de obicei decât după 4 până la 12 săptămâni de terapie. Astfel, CoQ10 nu este un medicament tipic pentru scăderea tensiunii arteriale; mai degrabă, pare să corecteze o anumită anomalie metabolică, care la rândul său are o influență favorabilă asupra TA. Pentru mai multe informații, consultați capitolul 79.

Cofeină

Consumul de cofeină din cafea sau ceai poate produce o creștere imediată de scurtă durată a TA, iar consumul regulat de cafea a fost asociat cu creșteri ușoare ale TA. Cu toate acestea, în general se crede că la consumatorii obișnuiți de cafea sau ceai se dezvoltă o toleranță la efectele hipertensive ale cofeinei.72-74 Totuși, unele studii au arătat că, prin administrarea repetată a cofeinei, se produce un efect presor persistent. De exemplu, în 11 studii pe termen scurt care au analizat efectul presor al consumului de cofeină (cu o perioadă cuprinsă între 14 și 79 de zile), doza medie de 5 căni de cafea pe zi a fost asociată cu o creștere a TA sistolică cu 2,4 mm Hg și a TA diastolică cu 1,2 mm Hg. băuturi și unele medicamente) privind BP este neclar, se pare că unii pacienți par să răspundă destul de favorabil la evitarea cofeinei. Prin urmare, trebuie încercat cel puțin la pacienții cu hipertensiune arterială.

Medicamente botanice

Specia Crataegus

Extractele de fructe de păducel, precum și din vârfurile înflorite sunt utilizate pe scară largă de către medicii din Europa datorită efectelor lor cardiovasculare. Mai multe studii, inclusiv studii dublu-orb, au demonstrat că extractele de păducel sunt eficiente în scăderea TA și îmbunătățirea funcției inimii.76,77 Cu toate acestea, efectul de scădere a TA al păducelului este ușor. De obicei, durează cel puțin 2 până la 4 săptămâni înainte ca acest agent să înceapă să exercite orice efect. Pentru mai multe informații, consultați capitolul 82.

Măslin (Olea europaea)

Frunzele măslinului (Olea europaea L.) au fost folosite din cele mai vechi timpuri pentru combaterea tensiunii arteriale crescute, iar acest agent are un sprijin semnificativ în studiile recente pe animale și oameni atât ca antihipertensiv, cât și pentru scăderea colesterolului. Substanțele active sunt oleuropeina (un glicozid iridoid polifenolic)78, precum și oleaceina și acidul oleanolic, care acționează ca blocanți naturali ai canalelor de calciu. Hidroxitiruzolul este un metabolit al oleuropeinei care exercită efecte antioxidante. Adesea, extractele de măsline sunt standardizate pentru hidroxitiruzol, dar acest compus este lipsit de orice efect antihipertensiv semnificativ. Oleuropeina se găsește și în fructele și uleiul măslinei, dar în cantități semnificativ mai mici decât frunza.

Într-un studiu inițial mic, dublu-orb, asupra pacienților cu hipertensiune arterială esențială, 12 consultați pentru prima dată și 18 în prezent cu medicamente antihipertensive, extractul de frunze de măslin în doză de 400 mg de patru ori pe zi timp de 3 luni a produs o scădere modestă, dar semnificativă statistic, a TA, fără efecte secundare.79

Studii mai recente au folosit Benolea (EFLA943), standardizat la oleuropeină (16%-24%) și polifenoli. Într-un studiu clinic preliminar, 20 de perechi de gemeni adulți monozigoți cu hipertensiune ușoară au primit fie o doză de 500 sau 1000 mg pe zi, timp de 8 săptămâni, fie un placebo.

După 8 săptămâni, TA a rămas neschimbată față de valoarea inițială în grupul placebo și grupul cu 500 mg/zi, dar a fost semnificativ scăzută pentru grupul care a primit 1000 mg/zi (137 față de 126).78

Într-un alt studiu cu Benolea, 232 de pacienți cu hipertensiune arterială au primit fie extract de frunze de măslin (500 mg de două ori pe zi) fie captopril (12,5 mg de două ori pe zi). TA medie la momentul inițial a fost de 149,3/93,9 mm Hg în grupul care a primit extract de frunze de măslin și 148,4/93,8 mm Hg în grupul cu captopril. Reducerile medii ale TA sistolică de la momentul inițial până la sfârșitul studiului au fost de 11,5 și 13,7 mm Hg în grupurile cu extract de frunze de măslin și, respectiv, captopril. dintre reducerile paralele ale TA diastolică au fost de 4,8, respectiv 6,4 mm Hg.80

Allium sativum și Allium cepa

După cum sa discutat mai devreme, usturoiul și ceapa sunt adaosuri antihipertensive utile în dietă, la fel ca și diferite extracte de usturoi. A fost efectuată o meta-analiză a studiilor controlate randomizate publicate și nepublicate ale preparatelor cu usturoi pentru a determina efectul usturoiului asupra TA în comparație cu placebo.30 Opt studii (șapte dublu orb, unul single orb) au fost identificate ca întrunind criteriile analitice. Un total de 415 subiecți au fost incluși în analiză. Toate studiile au folosit o pudră de usturoi uscat standardizată pentru a conține 1,3% alicină la o doză de 600 până la 900 mg pe zi (corespunzând la 7,8 și 11,7 mg de alicină sau echivalentul a aproximativ 1,8 până la 2,7 g de usturoi proaspăt zilnic). Meta-analiza a concluzionat că preparatele de usturoi concepute pentru a produce alicină pot scădea TA sistolice și diastolice pe o perioadă de 1 până la 3 luni. Scăderea tipică din datele cumulate a fost de 11 mm Hg în TA sistolică și de 5 mm Hg în TA diastolică.

Hibiscus sabdariffa

Ceaiul de hibiscus și extractele preparate din florile uscate (calicele) de H. sabdariffa au demonstrat proprietăți antihipertensive în studiile clinice. Componentele active sunt glicozide antocianidine. Un studiu clinic dublu-orb controlat cu placebo a fost efectuat la 65 de adulți prehipertensivi și ușor hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 30 și 70 de ani, care nu luau medicamente antihipertensive. Li s-au dat fie trei porții de 240 ml pe zi de ceai de hibiscus preparat, fie o băutură placebo timp de 6 săptămâni. La 6 săptămâni, sa constatat că ceaiul de hibiscus a scăzut TA sistolice în comparație cu placebo (cu 7,2 vs. 1,3 mm Hg). TA diastolică a fost, de asemenea, mai scăzută, deși această modificare nu a fost diferită de placebo. Participanții cu TA sistolică mai mare la momentul inițial au arătat un răspuns mai mare la tratamentul cu hibiscus.81

Într-un alt studiu dublu-orb, efectul ceaiului de hibiscus a fost comparat cu cel al ceaiului negru la 60 de pacienți diabetici cu hipertensiune arterială care nu luau medicamente antihipertensive sau hipolipemiante. Media TA sistolică în grupul cu hibiscus a scăzut de la 134,4 mm Hg la începutul studiului la 112,7 mm Hg după 1 lună, în timp ce a crescut de la

118,6 la 127,3 mm Hg în grupul care consumă ceai negru. Intervenția nu a avut un efect semnificativ statistic asupra mediei TA diastolică în niciunul dintre grupuri.82

Un alt studiu cu ceai de hibiscus a arătat un efect asupra TA diastolică (reducerea acesteia cu 10,7%), precum și asupra TA sistolică (reducerea acesteia cu 11,2%) după 12 zile de tratament.83

Două studii clinice au prezentat un extract standardizat de hibiscus la pacienții cu TA ridicată. Într-un studiu dublu-orb, 193 de pacienți cu hipertensiune arterială au primit fie extract de hibiscus (250 mg de antociani totale zilnic) fie 10 mg de lisinopril (grupul de control). Rezultatele au arătat că extractul de hibiscus a scăzut TA de la 146,48/97,77 la 129,89/85,96 mm Hg, atingând o reducere absolută de 17,14/11,97 mm Hg. Tratamentul cu hibiscus a arătat o eficacitate terapeutică de 65,12%, precum și o tolerabilitate și siguranță de 100%. Reducerile TA și eficacitatea terapeutică au fost mai mici decât cele obținute cu lisinopril. Tratamentul cu hibiscus a scăzut activitatea plasmatică a ACE de la 44 la 30 U/L.84

Efecte similare asupra TA au fost demonstrate într-un alt studiu dublu-orb cu un extract standardizat de hibiscus (o doză zilnică de 9,6 mg de antociani totale) comparativ cu captopril (50 mg/zi). Rezultatele nu au arătat diferențe semnificative în scăderea TA între cele două tratamente. Extractul de hibiscus a scăzut TA sistolică de la 139,05 la 123,73 mm Hg și TA diastolică de la 90,81 la 79,5 mm Hg.85

Viscum album

V album, sau vâsc, prezintă acțiune hipotensivă în studiile pe animale. Cu toate acestea, mecanismul de acțiune al efectului său hipotensiv nu este pe deplin înțeles și nu au fost publicate investigații recente. S-a demonstrat că V. album inhibă excitabilitatea centrului vasomotor din medula oblongata și posedă activitate colinomimetică.81

Activitatea sa hipotensivă poate depinde de forma în care este administrat vâscul și de arborele gazdă din care a fost recoltat. Studiile indică faptul că extractele apoase sunt mai eficiente; cea mai mare activitate hipotensivă a fost demonstrată de un macerat de frunze de vâsc parazitând pe salcie și culese în ianuarie (vezi capitolul 134 pentru discuții ulterioare).

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Prehipertensiune arterială (120-139/80-89 mm Hg) sau hipertensiune cu blană albă

Reduceți greutatea excesivă (consultați capitolul 192 pentru mai multe informații).

Reduceți sau eliminați substanțial aportul de sare (clorura de sodiu).

Urmați un stil de viață sănătos. Evitați alcoolul, cofeina și fumatul.

Faceți exerciții fizice și utilizați tehnici de reducere a stresului.

Urmați o dietă bogată în potasiu, bogată în fibre și compatibilă fie cu dieta mediteraneană, fie cu dieta DASH.

Creșteți consumul alimentar de țelină, usturoi și ceapă.

Reduceți sau eliminați aportul de grăsimi animale crescând în același timp aportul de uleiuri vegetale mononesaturate.

Suplimentați dieta cu următoarele:

O formulă cu multivitamine și minerale de mare potență

Vitamina C: 500 până la 1000 mg de trei ori pe zi

Magneziu: 600 până la 1200 mg/zi

Usturoi proaspăt: echivalentul a 4000 mg/zi

Acizi grași omega-3, cum ar fi uleiul de semințe de in, 1 lingură/zi, sau uleiuri de pește, 3 g conținut total de EPA/DHA pe zi

Dacă, după respectarea acestor recomandări pe o perioadă de 3 luni, TA nu a revenit la normal, pot fi urmate recomandările pentru hipertensiunea în stadiul 1 prezentate mai jos.

Etapa 1 Hipertensiune arterială (140-159/90-99 mm Hg)

Folosiți toate măsurile menționate mai devreme plus următoarele:

CoQ10: 100 mg de două până la trei ori pe zi

Peptide anti-ACE din bonito: 1500 mg/zi

Luați una dintre următoarele:

Extract de păducel (10% procianidine sau 1,8% vitexin-4%- ramnozidă): 100 până la 250 mg de trei ori pe zi

Extract din frunze de măslin (17% până la 23% conținut de oleuropeină):

500 mg de două ori pe zi

Hibiscus: trei porții de 240 ml pe zi sau un extract cu condiția G

consumând 10 până la 20 mg antocianidine pe zi H

Aceste recomandări trebuie urmate timp de 1 până la 3 luni. Dacă TA nu a scăzut sub 135/85, pacientul poate fi nevoit să ia medicamente antihipertensive.

Hipertensiune arterială în stadiul 2 (160+/100+ mm Hg)

Este necesară intervenția medicamentoasă. Trebuie aplicate toate măsurile menționate anterior. Când s-a obținut un control satisfăcător asupra TA ridicată, pacientul poate reduce treptat medicamentul.

REFERINȚE

Gerr F, Letz R, Stokes L, et al. Asocierea dintre concentrația de plumb din oase și tensiunea arterială la adulții tineri. Am J Ind Med. 2002;42:98-106.

Pizent A, Jurasovie J, Telisman S. Tensiunea arterială în relație cu aportul alimentar de calciu, consumul de alcool, plumbul din sânge și cadmiul din sânge la femeile nefumătoare. J Trace Elem Med Biol. 2001;15:123-130. Telisman S, Jurasovic J, Pizent A, et al. Tensiunea arterială în raport cu biomarkerii de plumb, cadmiu, cupru, zinc și seleniu la bărbații fără expunere profesională la metale. Mediu Res. 2001;87:57-68.

Martin D, Glass TA, Bandeen-Roche K, et al. Asocierea plumbului din sânge și plumbului tibiei cu tensiunea arterială și hipertensiunea arterială într-un eșantion comunitar de adulți în vârstă. Am J Epidemiol. 2006 Mar 1;163(5):467-478. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. Tendințele SUA în prevalență, conștientizare, tratament și control al hipertensiunii arteriale, 1988-2008.

JAMA. 26 mai 2010;303(20):2043-2050. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM. Beta-blocante pentru hipertensiune arterială. Cochrane Database Syst Rev. 2007 ian;24(1): CD002003.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. JAMA. 2003;289(19):2560-2572.

Blumenthal JA, Sherwood A, Gullette EC, et al. Abordări biocomportamentale pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

J Consult Clin Psychol. 2002;70:569-589.

Grossman E, Grossman A, Schein MH și colab. Controlul respirației scade tensiunea arterială. J Hum Hipertens. 2001;15: 263-269.

Driscoll D, Dicicco G. Efectele respirației metronomului asupra variabilității măsurătorilor activității autonome. J Manipulative Physiol Ther. 2000;23:610-614.

Schein MH, Gavish B, Herz M, și colab. Tratarea hipertensiunii arteriale cu un dispozitiv care încetinește și regularizează respirația: un studiu controlat, randomizat, dublu-orb. J Hum Hipertens. 2001;15:271-278.

Anderson DE, Bagrov AY, Austin JL. Respirația inhibată scade excreția renală de sodiu. Psychosom Med. 1995;57:373-380.

Bernardi L, Porta C, Spicuzza L, et al. Respirația lentă crește sensibilitatea baroreflexului arterial la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulaţie. 2002;105:143-145.

Schein MH, Gavish B, Baevsky T, et al. Tratarea hipertensiunii arteriale la pacienții cu diabet zaharat de tip II cu respirație ghidată de dispozitiv: un studiu controlat randomizat. J Hum Hipertens. 2009 mai;23(5):325-331.

Arakawa K. Exercițiu: o măsură pentru a reduce tensiunea arterială și a reduce alte riscuri. Clin Exp Hypertens. 1999;21:797-803.

Lesniak KT, Dubbert PM. Exerciții fizice și hipertensiune arterială. Curr Opin Cardiol. 2001;16:356-359.

Ohkubo T, Hozawa A, Nagatomi R, et al. Efectele antrenamentului fizic asupra valorilor tensiunii arteriale la domiciliu la adulții în vârstă: un studiu controlat randomizat. J Hipertens. 2001;19:1045-1052.

Blumenthal JA, Sherwood A, Gullette EC, et al. Exercițiile fizice și pierderea în greutate reduc tensiunea arterială la bărbații și femeile cu hipertensiune ușoară: efecte asupra funcționării cardiovasculare, metabolice și hemodinamice. Arch Intern Med. 2000;160:1947-1958.

Moreira WD, Fuchs FD, Ribeiro JP și colab. Efectele a două intensități de antrenament aerobic asupra tensiunii arteriale ambulatorie la pacienții hipertensivi: rezultatele unui studiu randomizat. J Clin Epidemiol. 1999;52:637-642.

Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. Efectul pierderii în greutate corporală și al normalizării asupra tensiunii arteriale la pacienții supraponderali non-obezi cu hipertensiune în stadiul 1. Hipertens Res. 2010 Mar;33(3): 236-242.

Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F și colab. Intervenții de scădere în greutate în boala cronică de rinichi: o revizuire sistematică și meta-analiză. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Oct;4(10):1565-1574.

Rouse IL, Beilin LJ, Mahoney DP, et al. Dieta vegetariană și tensiunea arterială. Lancet. 1983;2:742-743.

John JH, Ziebland S, Yudkin P, și colab. Efectele consumului de fructe și legume asupra concentrațiilor de antioxidanți în plasmă și a tensiunii arteriale: un studiu controlat randomizat. Lancet. 2002;359:1969-1974.

Yasunari K, Maeda K, Nakamura M, et al. Stresul oxidativ din leucocite este o posibilă legătură între tensiunea arterială, glucoza din sânge și proteina C reactivă. Hipertensiune arterială. 2002;39:777-780.

Ortiz MC, Manriquez MC, Romero JC, et al. Antioxidanții blochează creșterea tensiunii arteriale și a endotelinei induse de angiotensină II. Hipertensiune arterială. 2001;38:655-659.

Tsi D, Tan BKH. Farmacologia cardiovasculară a 3-n-butilftalidei la șobolanii hipertensivi spontan. Phytother Res. 1997;11:576-582.

Silagy CA, Neil HA. O meta-analiză a efectului usturoiului asupra tensiunii arteriale.

J Hipertens. 1994;12:463-468.

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. Un studiu clinic al efectelor tiparelor alimentare asupra tensiunii arteriale. Grupul de cercetare colaborativă DASH. N Engl J Med. 1997;336:1117-1124.

Moore TJ, Conlin PR, Ard J, et al. Dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) este un tratament eficient pentru hipertensiunea sistolica izolata din stadiul 1. Hipertensiune arterială. 2001;38:155-158.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM și colab. Efectele asupra tensiunii arteriale ale dietei reduse de sodiu și ale dietei DASH (Dieary Approaches to Stop Hypertension). Grupul de cercetare colaborativă DASH-Sodium. N Engl J Med. 2001;344:3-10.

Jansson B. Dieta, totalul organismului și raporturile potasiu-sodiu intracelular și influența lor asupra cancerului. Cancer Detect Prev. 1990;14:563-565.

Khaw KT, Barrett-Connor E. Potasiu dietetic și mortalitate asociată accidentului vascular cerebral: un studiu populațional prospectiv de 12 ani.

N Engl J Med. 1987;316:235-240.

Langford HG. Potasiu alimentar și hipertensiune arterială: date epidemiologice. Ann Intern Med. 1983;98:770-772.

El FJ, MacGregor GA. Sare, tensiune arterială și boli cardiovasculare. Curr Opin Cardiol. 2007 iulie;22(4):298-305.

Whelton PK, He J. Potasiu în prevenirea și tratarea hipertensiunii arteriale. Semin Nefrol. 1999;19:494-499.

Patki PS, Singh J, Gokhale SV și colab. Eficacitatea potasiului și a magneziului în hipertensiunea esențială: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat. BMJ. 1990;301:521-523.

Fotherby MD, Potter JF. Suplimentarea cu potasiu reduce tensiunea arterială clinică și ambulatorie la pacienții vârstnici hipertensivi. J Hipertens. 1992;10:1403-1408.

Thijs L, Amery A, Birkenhager W, et al. Efectele legate de vârstă ale placebo și ale tratamentului activ la pacienții cu vârsta peste 60 de ani: necesitatea unui grup de control adecvat. J Hipertens. 1990;8:997-1002.

Jee SH, Miller III ER, Guallar E, et al. Efectul suplimentării cu magneziu asupra tensiunii arteriale: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. Am J hipertens. 2002;15:691-696.

Motoyama T, Sano H, Fukuzaki H. Suplimentarea orală de magneziu la pacienții cu hipertensiune arterială esențială. Hipertensiune arterială. 1989;13:227-232.

Whelton PK, Klag MJ. Magneziul și tensiunea arterială: revizuirea experienței din studiile epidemiologice și clinice. Am J Cardiol. 1989;63:G26-G30.

Joffres MR, Reed DM, Yano K. Relația dintre aportul de magneziu și alți factori dietetici cu tensiunea arterială. Studiul inimii Honolulu. Am J Clin Nutr. 1987;45:469-475.

Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, et al. Biodisponibilitatea magneziului din citrat de magneziu și oxid de magneziu. J Am Coll Nutr. 1990;9:48-55.

Bohmer T, Roseth A, Holm H, și colab. Biodisponibilitatea suplimentelor orale de magneziu la studenții evaluate din eliminarea magneziului în urina de 24 de ore. Magnes Trace Elem. 1990;9:272-278.

Cappuccio FP, Elliott P, Allender PS,

et al. Asocierea epidemiologică între aportul de calciu alimentar și tensiunea arterială: o meta-analiză a datelor publicate. Am J Epidemiol. 1995;142:935-945.

Meese RB, Gonzales DG, Casparian JM, et al. Efectele inconsistente ale suplimentelor de calciu asupra tensiunii arteriale în hipertensiunea primară. Am J Med Sci. 1987;294:219-224.

Sowers JR, Zemel MB, Standley PR și colab. Calciu și hipertensiune arterială. J Lab Clin Med. 1989;114:338-348.

Takagi Y, Fukase M, Takata S, et al. Tratamentul cu calciu al hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții vârstnici evaluați prin monitorizare 24 de ore. Sunt J hipertens. 1991;4: 836-839.

Hajjar IM, George V, Sasse EA, et al. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat al vitaminei C în gestionarea hipertensiunii arteriale și a lipidelor. Am J Ther. 2002;9:289-293.

Fotherby MD, Williams JC, Forster LA, et al. Efectul vitaminei C asupra tensiunii arteriale ambulatorie și a lipidelor plasmatice la persoanele în vârstă. J Hipertens. 2000;18:411-415.

Galley HF, Thornton J, Howdle PD și colab. Suplimentarea combinată de antioxidanţi oral reduce tensiunea arterială. Clin Sci (Londra). 1997;92:361-365.

van Dijk RA, Rauwerda JA, Steyn M, et al. Tratamentul pe termen lung de scădere a homocisteinei cu acid folic plus piridoxină este asociat cu scăderea tensiunii arteriale, dar nu cu vasodilatația dependentă de endoteliul arterei brahiale sau rigiditatea arterei carotide: un studiu randomizat, controlat cu placebo, de 2 ani. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2001;21:2072-2079.

Aybak M, Sermet A, Ayyildiz MO, et al. Efectul suplimentelor orale de clorhidrat de piridoxină asupra tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială esențială. Arzneimit- telforschung. 1995;45:1271-1273.

Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, et al. Răspunsul tensiunii arteriale la suplimentarea cu ulei de pește: analiza de metaregresie a studiilor randomizate. J Hipertens. 2002;20:1493-1499.

Cicero AF, Ertek S, Borghi C. Acizi grași polinesaturați Omega-3: rolul lor potențial în prevenirea și managementul tensiunii arteriale. Curr Vasc Pharmacol. 2009 iulie;7(3):330-337.

Singer P. Acid alfa-linolenic vs. acizi grași n-3 cu lanț lung în hipertensiune și hiperlipidemie. Nutriţie. 1992;8:133-135.

Berry EM, Hirsch J. Acidul linolenic alimentar influențează tensiunea arterială? Am J Clin Nutr. 1986;44:336-340.

Kelly BS, Alexander JW, Dreyer D și colab. Arginina orală îmbunătățește tensiunea arterială la pacienții cu transplant renal și hemodializă. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2001;25:194-202.

Kelly JJ, Williamson P, Martin A și colab. Efectele L-argininei orale asupra nitratului plasmatic și a tensiunii arteriale la oamenii tratați cu cortizol. J Hipertens. 2001;19:263-268.

Ast J, Jablecka A, Bogdanski P, et al. Evaluarea efectului antihipertensiv al suplimentării cu L-arginină la pacienții cu hipertensiune ușoară evaluată cu monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. Med Sci Monit. 28 apr 2010;16(5): CR266-CR271.

Campo C, Lahera V, Garcia-Robles R,

et al. Îmbătrânirea elimină răspunsul renal la perfuzia de L-arginină în hipertensiunea esențială. Kidney Int Suppl. 1996;55:S126-S128.

Fujita H, Yoshikawa M. LKPNM: O peptidă inhibitoare a ACE de tip promedicament derivată din proteina de pește. Imunofarmacologie. 1999;44:123-127.

Fujita H, Yamagami T, Ohshima K. Efectele unui agent inhibitor de ace, oligopeptida katsuobushi, la șobolanul hipertensiv spontan și la subiecții limită și ușor hipertensivi. Nutr Res. 2001;21:1149-1158.

Fujita H, Yasumoto R, Hasegawa M și colab. Activitatea antihipertensivă a „oligopeptidei Katsuobushi" la subiecții hipertensivi și hipertensivi limită. Jpn Pharmacol Ther. 1997;25:147-151.

Fujita H, Yasumoto R, Hasegawa M și colab. Activitatea antihipertensivă a „oligopeptidei Katsuobushi" la subiecții hipertensivi și hipertensivi limită. Jpn Pharmacol Ther. 1997;25:153-157.

Kawasaki T, Seki E, Osajima K, et al. Efectul antihipertensiv al valil-tirozinei, o peptidă cu lanț scurt derivată din hidrolizatul de mușchi de sardină, la subiecții hipertensivi ușoare. J Hum Hipertens. 2000;14: 519-523.

Ho MJ, Bellusci A, Wright JM. Eficacitatea coenzimei Q10 de scădere a tensiunii arteriale pentru hipertensiunea primară. Cochrane Database Syst Rev. 2009:CD007435.

Langsjoen P, Langsjoen P, Willis R și colab. Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale cu coenzima Q10. Mol Aspecte Med. 1994;15(suppl):S265-S272.

Nurminen ML, Niittynen L, Korpela R,

et al. Cafeaua, cofeina și tensiunea arterială: o revizuire critică. Eur J Clin Nutr. 1999;53:831-839.

Hodgson JM, Puddey IB, Burke V, et al. Efectele asupra tensiunii arteriale ale consumului de ceai verde și negru. J Hipertens. 1999;17:457-463.

Jee SH, He J, Whelton PK și colab. Efectul consumului cronic de cafea asupra tensiunii arteriale: o meta-analiză a studiilor clinice controlate. Hipertensiune arterială. 1999;33: 647-652.

Hartley TR, Lovallo WR, Whitsett TL, et al. Cofeina și stresul: implicații pentru risc, evaluare și management al hipertensiunii arteriale. J Clin Hypertens (Greenwich). 2001;3:354-361.

Walker AF, Marakis G, Morris AP și colab. Efectul hipotensiv promițător al extractului de păducel: un studiu pilot randomizat dublu-orb al hipertensiunii arteriale ușoare, esențiale. Phytother Res. 2002;16:48-54.

Walker AF, Marakis G, Simpson E, et al. Efectele hipotensive ale păducelului pentru pacienții cu diabet care iau medicamente pe bază de prescripție medicală: un studiu controlat randomizat. Br J Gen Pract. 2006 iunie;56(527):437-443.

Perrinjaquet-Moccetti T, Busjahn A, Schmidlin C, et al. Suplimentarea alimentară cu extract de frunze de măslin (Olea europaea L.) reduce tensiunea arterială la gemenii monozigoți hipertensivi limită. Phytother Res. 2008 Sep;22(9): 1239-1242.

Cherif S, Rahal N, Haouala M, et al. Un studiu clinic al unui extract de Olea titrat în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale. J Pharm Belg. 1996; 51:69-71.

Susalit E, Agus N, Effendi I, et al. Extract din frunze de măslin (Olea europaea) eficient la pacienții cu hipertensiune arterială stadiul 1: comparație cu Captopril. Fitomedicina. 2011 Feb 15;18(4):251-258.

McKay DL, Chen CY, Saltzman E, et al. Ceaiul de Hibiscus sabdariffa L. (tizan) scade tensiunea arteriala la adultii prehipertensivi si usor hipertensivi. J Nutr. 2010 februarie;140(2):298-303.

Mozaffari-Khosravi H, Jalali-Khanabadi BA, Afkhami-Ardekani M, et al. Efectele ceaiului acru (Hibiscus sabdariffa) asupra hipertensiunii arteriale la pacienții cu diabet zaharat de tip II.

J Hum Hipertens. 2009 ianuarie;23(1):48-54. H

Haji Faraji M, Haji Tarkhani A. Efectul . de ceai acru (Hibiscus sabdariffa) pe

hipertensiune arterială esențială. J Etnofarmacol. 1999 iunie;65(3):231-236.

Herrera-Arellano A, Miranda-Sanchez J, Avila-Castro P, et al. Efecte clinice produse de un medicament pe bază de plante standardizat Hibiscus sabdariffa asupra pacienților cu hipertensiune arterială: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu lisinopril. Planta Med. 2007 ian;73(1):6-12.

Herrera-Arellano A, Flores-Romero S, Chavez-Soto MA, et al. Eficacitatea și tolerabilitatea unui extract standardizat din Hibiscus sabdariffa la pacienții cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată: un studiu clinic controlat și randomizat. Fitomedicina. 2004 iulie;11(5):375-382.

Hipertiroidismul

Alan Christianson, ND, și Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Slăbiciune, transpirație, scădere în greutate, nervozitate, scaune moale, intoleranță la căldură, iritabilitate, oboseală

tahicardie; piele caldă, subțire, umedă; privirea; tremor

Gușă difuză nedureroasă

Creșterea indicelui T4, T4 liber și T4 liber

Eșecul suprimării tiroidei cu administrarea T3

În boala Graves: gușă (deseori cu vâituri), oftalmopatie

P CONSIDERAȚII GENERALE

Hipertiroidismul, cunoscut și sub denumirea de tireotoxicoză, denotă un grup de tulburări clinice caracterizate prin niveluri crescute de tiroxină liberă, cunoscută și sub denumirea de tetraiodotironină (T4) și triiodotironină (T3). Tulburarea autoimună Boala Graves reprezintă până la 85% din toate cazurile de hipertiroidism. Este mult mai frecventă la femei decât la bărbați (raport 8:1) și începe de obicei între 20 și 40 de ani. Gușa difuză, nedureroasă, cu hipertiroidism este cea mai frecventă prezentare a bolii Graves. Alte semne și simptome mai puțin frecvente includ exoftalmia, mixedemul pretibial și alte modificări ale pielii, modificări ale unghiilor (acropahie) și chiar paralizie în unele grupuri.1

Deși nicio anomalie imunologică nu explică toate caracteristicile clinice ale bolii, numitorul comun este prezența anticorpilor împotriva receptorilor hormonilor de stimulare a tiroidei (TSH). Exoftalmia și modificările pielii pot progresa independent de disfuncția tiroidiană (boala eutiroidiană Graves), ceea ce face dificilă prezicerea evoluției bolii la un anumit individ.

Există modele clare de susceptibilitate în bolile autoimune în general și în boala Graves în special. Multe dintre aceste modele au fost recunoscute prin observație comună, în timp ce altele au ieșit la lumină doar cu un studiu atent.

Risc de boală

Gen

Modelul cel mai evident este cel al genului. Practic, toate cazurile originale descrise de Parry, von Basedow și Graves au fost femei. Raportul femei:bărbați în seria publicată este de 7:1 până la 10:1, dar raportul la cei cu complicații oftalmice este de aproximativ 1:1,2

Stres

Stresul recent a fost recunoscut ca un factor precipitant de când boala Graves a fost recunoscută pentru prima dată. De fapt, cel mai frecvent eveniment declanșator este o „separare reală sau amenințată de un individ de care pacientul este dependent emoțional.”3 Studiile susțin acum observația de lungă durată că debutul bolii Graves urmează adesea un fel de șoc emoțional, în special un fel de pierdere, cum ar fi divorțul, moartea sau separarea dificilă.4

Genetica

Susceptibilitatea genetică la boala Graves este aparent semnificativă la unii oameni. Boala Graves este statistic mai răspândită în unele haplotipuri de antigen leucocitar uman (HLA), cum ar fi HLA-B8 și HLA-DR3 la caucazieni, HLA-Bw35 în

japonezii, iar HLA-Bw46 la chinezi.3 Gemenii identici HLA au o șansă de 50% de a prezenta boala Graves dacă un geamăn este afectat și o șansă de 9% pentru gemenii fraterni.5 Unele haplotipuri par să ofere protecție împotriva manifestării bolii Graves.6 Haplotipul genetic nu pare să afecteze cursul clinic sau răspunsul la tratamentul bolii Graves.

Dovezi suplimentare, dar nu dovezi pentru o etiologie genetică, provin dintr-un caz interesant de transplant de măduvă osoasă între frați – o soră și-a donat măduva osoasă fratelui ei cu 8 ani înainte de diagnosticarea ei cu boala Graves. Genotipul său de măduvă osoasă a fost de 98% 46, XX la 8 ani după transplant. El a contractat boala Graves la 2 luni după tiroidectomia subtotală a surorii sale.7 Autorii, deși admiteau că manifestarea bolii Graves la ambii frați s-ar putea datora întâmplării, au propus ca fratele să obțină pasiv o clonă de limfocite programate sau activate de la sora sa și că hipertiroidismul său nu era dependent în primul rând de expunerea la antigen specific arived77.

Stângaci

Un studiu a arătat o tendință semnificativă statistic pentru persoanele stângaci de a prezenta boala Graves și alte boli autoimune. Wood și Cooper8, folosind doar subiecți de sex masculin, au descoperit că 70% dintre pacienții lui Graves au avut un anumit grad de stângaci, comparativ cu doar 24% dintre martori. Ei au găsit, de asemenea, unele dovezi pentru o rată mai mare de dislexie la pacienții lui Graves.8

Fumat

Se știe că fumatul crește riscul și severitatea oftalmopatiei în rândul pacienților cu boala Graves.9-11.

Alături de modelele cunoscute de susceptibilitate, se știe că anumiți factori cauzează manifestarea bolii Graves.

Suplimentare cu iod

Un studiu interesant a evaluat efectele consumului obligatoriu de sare iodata la o intreaga populatie de 267.330 de locuitori a Galitiei. Incidența tireotoxicozei, diagnosticată ca T4 crescut și niveluri suprimate de TSH, a crescut pe toată perioada studiului, cu 4,89 cazuri noi la 100.000 de locuitori. Rata de creștere în rândul femeilor (8,03) a fost mult mai mare decât cea a bărbaților (1,34). Incidenta crescuta a tireotoxicozei a cuprins atat gusa nodulara cat si cea difuza. Autorii au concluzionat că suplimentarea alimentară cu iod în zonele cu suficiente iod poate crește incidența tireotoxicozei la indivizii susceptibili.12

La nivel global, au avut loc multe alte scenarii similare. Când aportul de iod al unei populații crește brusc, chiar și la niveluri adecvate, mulți indivizi trec în stări hipertiroidiene. Acest lucru este mai frecvent la persoanele în vârstă, la cei cu anticorpi tiroidieni pozitivi și la cei cu statut marginal de seleniu. Iodul din alte surse în doze de peste 600 mcg poate declanșa boala Graves și gușa multinodulară toxică. Sursele comune includ iodură de potasiu, un

supliment de iod/iodură de potasiu (Iodoral), medicamente precum amiodarona și agenți de contrast pentru imagistică.12

Infecţie

Anticorpii receptorului TSH din boala Graves au o structură similară cu anticorpii împotriva mai multor agenți patogeni cunoscuți. S-a demonstrat că cazurile de Graves au început în timpul sau la scurt timp după infecția acută cu Yersinia enterocolitica și Borrelia burgdorferi.13

Alți factori care pot iniția boala Graves includ utilizarea de corticosteroizi și traumatismele locale ale tiroidei.

Droguri

La pacienţii vârstnici cu hipertiroidism, trebuie luată în considerare o reacţie toxică la medicamentele prescrise. Expunerea la agenți de contrast care conţin iod în timpul procedurilor medicale este un scenariu comun. Unele surse recomandă screening-ul TSH înainte de administrarea unui agent de contrast care conține iod.14 Cea mai frecventă cauză a hipertiroidismului la vârstnici este aportul scăzut de iod și utilizarea mai mare a amiodaronei, un medicament antiaritmic.15 În plus, simptomele hipertiroidismului variază oarecum la adulţii în vârstă, cu apatie, tahicardie și scădere în greutate mai frecvente. Acest răspuns este mai probabil la cei cu hipertiroidism subclinic (lipsa simptomelor, T4 normal, dar TSH scăzut).

P DIAGNOSTIC

Prezentare clinică

Manifestarea clinică tipică a bolii Graves este o femeie adultă tânără care se plânge de următoarele:

Nervozitate

Iritabilitate

Transpiraţie

Palpitații

Insomnie

Tremor

Scaune frecvente

Pierdere în greutate inexplicabilă

Examenul fizic dezvăluie adesea o gușă netedă, difuză, nesensibilă; tahicardie, mai ales după efort; zgomote puternice ale inimii (adesea un suflu sistolic); și proptoză ușoară, retragere a pleoapelor, întârziere a pleoapelor și tremor.

Alte semne și simptome includ slăbiciune musculară și oboseală, anxietate, intoleranță la căldură și mixedem pretibial. Cu toate acestea, în cazurile atipice, în special la pacienții vârstnici, oricare sau toate simptomele menționate anterior pot fi absente. Această prezentare este cunoscută sub numele de tireotoxicoză apatică și se știe că se prezintă la vârstnici, singurul simptom fiind depresia. O atenție deosebită trebuie acordată pentru a evita ratarea diagnosticului cu această prezentare. Un test de laborator de screening pentru suprimarea TSH este de ajutor la acești pacienți. De asemenea, este util să rețineți că o creștere a hormonului tiroidian se poate prezenta ca o agravare a simptomelor cardiace deja prezente, cum ar fi angina pectorală, insuficiența cardiacă congestivă și fibrilația atrială.

Pielea poate prezenta modificări caracteristice, devenind umedă, caldă și fin texturată. Transpirația crește ca răspuns la creșterea temperaturii corpului. Modificările pigmentare, cum ar fi vitiligo, pot fi asociate cu boala Graves, precum și cu o pigmentare crescută a zonelor, cum ar fi cutele pielii și degetele. Părul se poate subțire sau cădea în petice sau complet (alopecie). Unghiile se pot separa prematur de patul unghial (onicoliza). Edemul localizat, fără picături, apare de obicei de-a lungul tibiei (mixedem), dar poate apărea în altă parte, în general pe suprafețele extensoarelor, și este adesea pruriginos și roșu.

Alte simptome pot fi asociate cu boala Graves, inclusiv intoleranță la glucoză, dispnee, poliurie și polidipsie, miopatie, paralizie, afect parkinsonian sau coreoatetoid și altele.16,17.

Deși în stările de hipertiroidie severă simptomele sunt previzibile, unele simptome pot fi paroxistice, manifestându-se atât în stări ușoare hipertiroidiene, cât și în stări hipotiroidiene. Acestea includ anxietate, palpitații, creștere în greutate, oboseală și insomnie. Relevanța este că, în gestionarea pacienților fie pentru hipotiroidism, fie pentru hipertiroidism, nu este sigur să presupunem că aceștia au prea mult sau prea puțin hormon tiroidian bazat exclusiv pe simptome.

TABELUL 175-1 Frecvența relativă a cauzelor primare ale hipertiroidismului

*Frecventa totala; frecvența relativă poate fi modificată la anumite populații (de exemplu, vârstnici, indivizi care trăiesc în regiuni cu gușă endemică).

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Obiectivul principal al tratamentului natural al bolii Graves și al hipertiroidismului este reducerea simptomelor, încercând în același timp să restabilească starea normală a tiroidei. Puține tratamente fără medicamente antitiroidiene (ATD), radiații sau intervenții chirurgicale vor avea un impact semnificativ asupra severității imediate a simptomelor hipertiroidiene. Cu toate acestea, tratamentele adjuvante și recomandările sănătoase

privind stilul de viață naturist pot reduce doza sau durata ATD sau pot crește probabilitatea remisiunii bolii cu tratamentul convențional.

Pașii practici includ reducerea factorilor de risc (adică stresul, fumatul, consumul excesiv de iod) și odihna crescută. Controlul stresului este cea mai importantă acțiune pe care o poate lua pacientul pentru a ajuta la normalizarea tiroidei. Pacientul trebuie să evite orice lucru care îl va excita și crește agitația. Consilierea poate și ar trebui folosită pentru a preveni revenirea la strategii de viață care generează stres. Odihna trebuie crescută, inclusiv un pui de somn zilnic după prânz și o noapte de somn întreagă.18

Diagnostic diferenţial

Boala Graves este cel mai frecvent diagnostic de hipertiroidism, dar alte câteva afecțiuni prezintă o imagine similară a simptomelor. Următoarea cauză cea mai frecventă este gușa nodulară toxică. Aceste afecțiuni includ adenomul toxic și gușa multinodulară. Alte cauze ale hipertiroidismului includ tiroidita precoce Hashimoto (cunoscută și sub numele de hashitoxicoză), tiroidita nedureroasă și tiroidita cu radiații. Hipertiroidismul poate rezulta, de asemenea, din cauze exogene, inclusiv hipertiroidismul iatrogen, hipertiroidismul fictiv (deseori observat la persoanele care fac dieta care iau tiroxina pentru pierderea in greutate) si hipertiroidismul indus de iod (boala Jod-Basdow).

Cauzele mai rare ale hipertiroidismului includ carcinomul tiroidian, hipertiroidismul ectopic, tumorile trofoblastice (de exemplu, alunița hidatiformă, coriocarcinomul, carcinomul embrionar al testiculului), hormonul de stimulare tiroidiană excesivă (de exemplu, adenom hipofizar, secreția hipofizară neoplazică) și secreția de TSH.

Tabelul 175-1 indică frecvența relativă a diferitelor cauze ale hipertiroidismului.

Diagnostic de laborator

Laboratorul este locul unde se pune diagnosticul definitiv și un număr destul de mare de teste sunt disponibile pentru medic pentru a evalua funcția tiroidiană și anatomia funcțională.

Deși sunt disponibile multe teste, pentru marea majoritate a cazurilor câteva teste simple vor confirma diagnosticul. FreeT3 și freeT4 seric sunt de obicei crescute, în timp ce TSH va fi suprimat sub 0,2. Anticorpii receptorului TSH (TSH-R Ab) sau imunoglobulinele care stimulează tiroida (TSI) sunt prezenți în 80% din cazurile de boală Graves.

În timpul examinării inițiale a unui pacient hipertiroidian, dacă la palpare sau la ecografie este prezent un nodul sau o umflătură difuză, trebuie efectuată o scanare de captare a tiroidei pentru a ajuta la excluderea cancerului și pentru a ghida tratamentul. Determinarea anticorpilor serici poate fi utilă și în excluderea cancerului la pacienții cu gușă lobulară

fermă. Nivelurile ridicate de anticorpi sugerează tiroidita cronică în aceste cazuri. Prezența unui nodul în absența testelor anormale ale funcției tiroidiene justifică întotdeauna ecografie și posibilă biopsie. Scanările cu iod arată absorbția difuză crescută de iod în boala Graves și absorbția crescută a iodului, cunoscută și sub denumirea de noduli „fierbinți", în gușa nodulară toxică. Nodulii „reci" de pe scanări sunt regiuni cu absorbție slabă a iodului și se presupune că sunt canceroși până când se dovedește contrariul.

Comorbidități

Pacienții cu boală tiroidiană autoimună sunt mai susceptibili decât populația generală de a suferi de următoarele19:

boala celiacă

Osteoporoza

Prolapsul valvei mitrale

Diabet de tip 1

P TRATAMENTUL HIPERTIROIDISMULUI

Tratamentul convențional al hipertiroidismului în Statele Unite se concentrează pe ablația cu iod radioactiv ca tratament de primă linie. Avantajele includ o rată mare de răspuns și lipsa necesității de suprimare continuă. Dezavantajele includ progresia spre hipotiroidism și un risc crescut de cancer nelocalizat și boli paratiroidiene.

Chirurgia generală pentru îndepărtarea totală sau parțială a glandei este mai puțin frecvent utilizată pentru hipertiroidism. Este o considerație atunci când pacienta este foarte tânără sau însărcinată și iodul sau ATD sunt mai puțin preferate. De asemenea, poate fi luată în considerare atunci când glanda este suficient de mărită pentru a crea un impact anatomic asupra structurilor adiacente sau probleme cosmetice. Dezavantajele includ afectarea nervului laringian, anomaliile paratiroidiene prin traumatisme localizate sau îndepărtarea accidentală și complicații chirurgicale generale.

La nivel global, ATD sunt mai frecvent bazate pe pilonii de bază ale tratamentului pentru hipertiroidism. Majoritatea cazurilor pot primi o încercare a unui ATD timp de 18 până la 24 de luni; este posibil ca aceste persoane să nu aibă nevoie de tratament continuu ulterior. Dezavantajul este că pot avea toxicități hepatice și hematologice, astfel încât este necesară monitorizarea.20

ATD acționează prin intrarea în tiroida prin mecanisme de transport activ, acumulându-se în interiorul tiroidei și inhibând legarea iodului de tirozină, perturbând astfel sinteza hormonală. În Europa și Japonia, tratamentul ATD este considerat o abordare de primă linie pentru bolile Graves și Plummer. Se știe că majoritatea cazurilor se rezolvă în 18 luni și majoritatea rămân eutiroidiene sau hipotiroidiene pe viață. În Statele Unite, iodul radioactiv

(RAI) este considerat terapie de primă linie, ATD-urile fiind utilizate doar pentru managementul inițial.21

Fluorul sub formă de fluorură de sodiu este un compus natural cu proprietăți antitiroidiene suficient de semnificative pentru a permite utilizarea sa în locul ATD convențional sau în combinație cu ATD, permițând doze mai mici de medicamente. Din punct de vedere istoric, fluorura de sodiu sau fluorotirozina au fost utilizate ca agenți antitiroidieni orali înainte de propiltiouracil (PTU) și metimazol. Dozele obișnuite utilizate pentru gestionarea hipertiroidismului la adulți variază de la 200 la 450 mg/zi în doze divizate pentru PTU și 5 până la 20 mg/zi în doze divizate pentru metimazol. Fluorul este categoria C de sarcină și este cunoscut că provoacă reacții adverse gastrointestinale la doze începând de la 3 mg/kg și toxicitate la doze începând de la 5 mg/kg.22

În tratamentul precoce al hipertiroidismului, sunt necesare 4 până la 6 săptămâni de ATD pentru a observa beneficii clinice, datorită cantității mari de iod legat de proteine deja stocate în glanda tiroidă. Nivelurile în exces de T4 și T3 sunt cunoscute a fi reabsorbite prin recirculare enterohepatică. S-a demonstrat că colestiramina poate accelera eliminarea hormonului tiroidian prin blocarea recirculației enterohepatice.23

Este plauzibil ca fibrele alimentare precum tărâțele de orez sau inul măcinat să aibă proprietăți similare.

Dieta

Dieta echilibrată cu alimente integrale

Dieta trebuie să fie bogată în calorii pentru a compensa creșterea metabolismului și trebuie consumată sub formă de mese mici și frecvente. Proteinele trebuie suplimentate dacă pacientul este epuizat din punct de vedere nutrițional.18 Trebuie evitate alimentele care conțin cofeină și alți stimulenți.

O dietă cu alimente integrale, cu niveluri crescute de calorii, micronutrienți și proteine este recomandată pentru a satisface nevoile metabolice crescute ale pacientului hipertiroidian. În cazurile ușoare, consumul de cantități mari de alimente crude ale familiei Brassica și produse crude din soia poate fi combinat în mod adecvat cu consumul restricționat de iod pentru a controla simptomele.

Goitrogeni dietetici

Unele alimente conțin substanțe goitrogenice care împiedică utilizarea iodului. Acești compuși sunt în primul rând izotiocianați care sunt similare ca acțiune și structură cu propiltiouracilul. Se găsesc în alimente precum napi, varză, rutabagas, muștar, rapiță, rădăcină de manioc, soia, arahide, nuci de pin și mei. Cu toate acestea, aceste alimente nu sunt de încredere în tratamentul hipertiroidismului din următoarele motive:

Conținutul lor de goitrogen este destul de scăzut și are un impact benefic minim asupra hipertiroidismului.

Gătitul inactivează goitrogenii.

Nu există documente substanțiale că acești goitrogeni care apar în mod natural interferează cu funcția tiroidiană într-o măsură semnificativă atunci când nivelurile de iod din dietă sunt adecvate.

O notă interesantă este că goitrogenii se transmit din laptele de vacă la om.18

În ciuda acestor neajunsuri, practicienii ar putea dori să folosească goitrogeni care apar în mod natural în cazurile ușoare în loc de propiltiouracil PTU și medicamente înrudite. Pentru a obține rezultate clinice, cantități mari din aceste alimente trebuie consumate în stare crudă, iar aportul de iod trebuie limitat. Cele mai ridicate niveluri de izotiocianați se găsesc în laptele crud de soia (0,46 până la 2,5 mg/dL). În familia Brassica, rutabaga, varza și napii conțin de obicei cele mai înalte niveluri. Cu toate acestea, cantitatea variază considerabil în funcție de factorii climatici și de sol. În mod anecdotic, o jumătate de cap de varză crudă pe zi este rețeta tipică. Deoarece iodul se găsește în alge și alte alge marine, legume cultivate în apropierea oceanului, fructe de mare, sare iodată și unele suplimente nutritive, acestea ar trebui evitate.24 Trebuie să se acorde o mare grijă în utilizarea acestei abordări deoarece rezultatele sunt inconsecvente și întârzierea tratamentului eficient poate dăuna pacientului. Dacă pacientul nu răspunde în câteva săptămâni de tratament, este necesară intervenția convențională.

P SUPLIMENTE NUTRITIONALE

Iod

La nivel mondial, deficiența de iod continuă să fie o problemă, dar în țările dezvoltate excesul de iod este mai frecvent. Sursele de iod includ aditivi la produsele alimentare (de exemplu, sare și iod utilizate pentru sterilizarea țevilor în fabricile de lapte) și în produsele medicale (de exemplu, soluții de spălat cu povidonă/iod, medicamente care conțin iod, cum ar fi amiodarona, coloranți radiografici).25

Efectele iodului la pacienții cu hipertiroidism sunt următoarele:

În doze mari, iodul reduce temporar simptomele prin oprirea sintezei hormonale (efect Wolff-Chaikoff).

Tiroida poate rămâne suprimată sau poate relua eventual

sinteza hormonală la o rată redusă, anterioară sau chiar crescută (scăpare din Wolff-Chaikoff).26 G

Excesul de iod poate declanșa hipertiroidism (boala Jod-Basedow) la o persoană eutiroidiană sau poate declanșa o tiroidă hiperactivă

pentru a reveni la normal. eu

Din scurtele descrieri ale acestor trei posibilități, este clar că, în afară de suprimarea inițială a funcției tiroidiene, acțiunea iodului este imprevizibilă.

Aportul de iod trebuie menținut la capătul inferior al intervalului terapeutic normal; adică 150 până la 250 mcg/zi pentru adulți.

L-carnitină

Carnitina este o amină cuaternară utilizată pentru transportul acizilor grași cu lanț lung în matricea mitocondrială. Carnitina (Ș-hidroxi/y-butirobetaina) a fost inițial izolată din extracte de carne în 1905, iar structura sa chimică exactă a fost determinată în 1932. Carnitina este disponibilă în mai multe forme diferite. L-Carnitina este un nutrient omniprezent în țesuturi, unde joacă un rol important în metabolismul energetic. Carnitina este deja cunoscută pentru implicațiile sale importante pentru bolile cardiovasculare, boala Alzheimer, sindromul imunodeficienței dobândite și o serie de alte afecțiuni (vezi capitolul 74).

L-carnitina s-a dovedit a fi un antagonist al efectului hormonului tiroidian în țesuturile periferice prin inhibarea pătrunderii hormonilor tiroidieni în nucleele celulelor umane și animale.27 Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a evaluat utilizarea L-carnitinei la femeile hipertiroidiene induse iatrogenic, care sufereau deja de hipertiroidism bendular. administrarea unei doze supresoare de L-tiroxină au fost repartizate aleatoriu în 5 grupuri a câte 10 subiecți fiecare. Grupului 1 i s-a administrat un placebo timp de 6 luni. Două grupuri au început cu placebo timp de 2 luni și apoi au fost prescrise 2 sau 4 g/zi de carnitină și apoi au revenit la placebo în ultimele 2 luni. Ultimele două grupuri au fost începute cu 2 sau 4 g/zi de carnitină în primele 4 luni și apoi au primit un placebo în ultimele 2 luni. Au fost înregistrate simptome de hipertiroidism, markeri de mineralizare osoasă și parametrii hepatici.

În grupurile 2 și 3, simptomele și semnele care s-au agravat în timpul tratamentului cu L-tiroxină plus placebo au revenit la valoarea inițială odată ce placebo a fost înlocuit cu carnitină. În loturile 4 și 5, simptomele și semnele au rămas stabile sau chiar s-au îmbunătățit atâta timp cât carnitina a fost administrată cu L-tiroxină, ceea ce implică faptul că efectul carnitinei a prevalat asupra efectului T4. Pentru cei care au primit carnitină suplimentară, profilurile hepatice s-au îmbunătățit, deși nivelurile de colesterol au fost practic neafectate. Simptomele și parametrii biochimici s-au agravat doar în grupul placebo.

Două persoane cărora li sa administrat carnitină și o persoană din grupul placebo au prezentat greață și gastralgie. Niciun subiect nu trebuia

TABELUL 175-2 Plante medicinale utilizate în mod tradițional în tratamentul hipertiroidismului

TSH, hormon de stimulare a tiroidei.

Date de la Felter HW. Materialul eclectic medical, farmacologic și terapeutic. Portland, OR: Eclectic Medical Publications, 1985 (publicat pentru prima dată Cincinnati, 1922);

Hoffman D. Noua plante holistice: o plantă care sărbătorește întreaga viață. Rockport, MA: Element, 1990.

întrerupeți administrarea de carnitină. Datorită toxicității extrem de scăzute a carnitinei, autorii acestui studiu recomandă să se ia în considerare tirotoxicoza indusă de boala Graves în timpul sarcinii sau alăptării sau în alte afecțiuni în care medicamentele antitiroidiene pot fi nedorite, cum ar fi bolile hepatice și tulburările de sânge. Forma utilizată trebuie să fie întotdeauna L-carnitină singură sau L-carnitină legată fie de acid acetic, fie de acid propionic. Forma D a carnitinei nu trebuie niciodată utilizată (discutată în capitolul 74).

Medicamente botanice

Tabelul 175-2 enumeră plantele medicinale care au fost utilizate în mod tradițional în tratamentul hipertiroidismului. Din păcate, aceste plante nu au fost evaluate adecvat în studiile clinice.

Speciile Lycopus, Lithospermum officinale și Melissa officinalis

Extractele apoase liofilizate din speciile Lycopus, Lithospermum officinale și Melissa officinalis au fost studiate atât in vivo, cât și in vitro, cu rezultate preliminare susținând utilizarea lor în tratamentul bolii Graves. Cu toate acestea, sunt necesare cercetări clinice suplimentare înainte ca aceste plante să se poată baza din punct de vedere clinic.

Efectele observate pentru aceste trei plante includ capacitatea de a inhiba efectele TSH-ului exogen asupra glandelor tiroidiene la șobolani, de a bloca efectele TSH asupra situsurilor receptorilor de TSH situate pe membranele tiroidiene, de a inhiba deiodarea periferică a T4 la T3 și de a bloca efectele imunoglobulinelor antitiroidiene asupra receptorilor TSH32.

Opt compuși izolați, în principal produși de oxidare ai derivaților acidului 3,4-dihidroxicinamic, s-au dovedit a fi responsabili pentru majoritatea acestor efecte. Efectele de blocare ale compușilor izolați ai receptorilor TSH au fost reversibile și niciunul dintre compuși nu s-a combinat ireversibil, a deteriorat sau a alterat receptorii TSH in situ.

Un extract alcoolic de Lycopus europaeus administrat pe cale orală la șobolani a determinat o scădere de lungă durată a nivelurilor de T3, probabil datorită reducerii deiodarii T4 periferice. O reducere pronunțată a TSH a fost, de asemenea, observată 24 de ore mai târziu, la fel ca și scăderea

Aceste descoperiri susțin utilizarea tradițională a acestor plante pentru pacienții cu tiroidă hiperactivă. Din păcate, nu există cercetări privind utilizarea clinică a acestor plante sau ghiduri documentate pentru recomandări de dozare. Deși nu se știe cât de eficiente sunt schemele istorice de dozare pentru aceste plante, recomandările de dozare din

Farmacopeea Britanică a plantelor pentru speciile de Lycopus și M. officinalis (nu se face nicio mențiune despre L. officinale) sunt date după cum urmează.34

Calciu

Metabolismul calciului este alterat în hipertiroidism, iar pacienții cu boala Graves sunt mai susceptibili la osteoporoză decât cei normali.15

Tratamentele naturale antitiroidiene pot fi benefice în cazurile precoce, ușoare sau pentru a reduce cerințele de dozare a medicamentelor antitiroidiene. Rareori sunt adecvate ca monoterapii pentru pacientul hipertiroidian semnificativ.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Boala acută Graves nu este ușor de tratat prin metode naturiste. În cazurile severe, nu există nicio garanție că tratamentele naturiste vor ameliora simptomele în mod adecvat. Furtuna tiroidiană este o complicație potențial fatală și ar trebui tratată agresiv cu medicamente antitiroidiene, iod sau ambele. În cazurile ușoare, terapiile naturale pot gestiona bine simptomele, dar trebuie monitorizate cu atenție pentru a evita exacerbarea bruscă a bolii. Pacienții se descurcă bine pentru un timp și apoi recidivează. Cazurile ușoare trebuie tratate simptomatic și lăsate să revină la starea eutiroidiană, dacă este posibil. Dacă se utilizează iod, atunci ar trebui programat un fel de tratament ablativ, deoarece riscul de evadare (cu potențialul de revenire la simptome și mai intense) crește în timp.

Tratamentul alopat al bolii Graves este neobișnuit prin faptul că există trei tratamente relativ egale dintre care să alegeți. În calitate de medici, trebuie să facem tot posibilul pentru a educa pacienții cu privire la avantajele și dezavantajele fiecărei opțiuni de tratament și să le permitem să decidă care tratament se potrivește cel mai bine nevoilor lor.

Important, pentru mulți pacienți, luarea deciziilor este dificilă în timp ce aceștia sunt într-o stare tirotoxică. Pentru acești pacienți, ameliorarea simptomatică trebuie oferită înainte de a se lua o decizie.

Medicamentele antitiroidiene pot gestiona simptomele pe termen nelimitat în așteptarea unei posibile reveniri la starea eutiroidiană. Dacă medicamentele nu sunt bine tolerate, atunci trebuie luate în considerare terapiile ablative. Chirurgia are o rată mai mare de rezultate eutiroidiene decât iodul radioactiv, dar prezintă un risc mai mare de complicații grave. Indiferent de tratamentul ales, tratamentul de susținere poate și ar trebui să fie efectuat.

Dieta

O dietă cu alimente integrale, cu niveluri crescute de calorii, micronutrienți și proteine este recomandată pentru a satisface nevoile metabolice crescute ale pacientului hipertiroidian. În cazurile ușoare, consumul de cantități mari de alimente crude ale familiei Brassica și produse crude din soia poate fi combinat în mod adecvat cu consumul restricționat de iod pentru a controla simptomele.

Suplimente

Fluor: 3 până la 10 mg/zi

L-carnitină: 2 până la 4 g/zi

Indol 3 carbinol: 200 până la 600 mg/zi

Tinctură (1:5): 2 până la 6 ml de trei ori pe zi

Extract fluid (1:1): 1 până la 3 ml de trei ori pe zi

Hidroterapie

Compresele reci sunt plasate peste tiroida de trei ori pe zi

Medicamente botanice

Specii Lycopus, L. officinale sau M. officinalis

Plantă uscată: 1 până la 3 g sau prin perfuzie de trei ori pe zi

REFERINȚE

McDougall IR. boala lui Graves. Concepte actuale. Med Clin North Am. 1991;75:79-95.

Beirerwaltes WH. Tratamentul hipertiroidismului cu 131I. În: Falk SA, ed. Boli tiroidiene: endocrinologie, chirurgie, medicină nucleară și radioterapie. New York: Raven Press; 1990:233.

Larson PR, Ingbar SH. Glanda tiroida. În: Wilson JD, Foster DW, eds. Manual de endocrinologie al lui Williams. a 8-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992: 367-487.

Sonino N, Girelli ME, Boscaro M, et al. Evenimente de viață în patogeneza bolii Graves: un studiu controlat. Acta Endocrinol (Copenh). 1993;128:293-296.

Doniach D. Aspecte umorale și genetice ale autoimunității tiroidiene. Clin Endocrinol Metab. 1975;4:267-268.

Cavan DA, Penny MA, Jacobs KH, et al. Asocierea HLA cu boala Graves este specifică sexului la subiecții chinezi din Hong Kong. Clin Edocrinol (Oxf).

1994;40:63-66.

Holland FJ, McCommom JK, Volpe R și colab. Boala Graves concordantă după transplantul de măduvă osoasă: implicație pentru patogeneză. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72:837-840.

Wood LC, Cooper DS. Boală autoimună a tiroidei, stângaci și dislexie de dezvoltare. Psihoneuroendocrinologie. 1992;17:95-99.

Winsa B, Karlsson A. Boala Graves, oftalmopatie endocrină și fumat. Acta Endocrinol (Copenh). 1993;128:156-160.

Bartalena L, Bogazzi F, Tanda ML, et al. Fumatul de tigara si tiroida. Eur J Endocrinol. 1995;133:507-512.

Shine B, Fells P, Edwards OM, et al. Asocierea dintre oftalmopa lui Graves și fumat. Lancet. 1990;335:1261-1263.

Galofre JC, Fernandez-Calvet L, Rios M,

et al. Creșterea incidenței tireotoxicozei după suplimentarea cu iod într-o zonă suficientă de iod. J Endocrinol Invest. 1994;17:23-27.

Benvenga S, Guarneri F, Vaccaro M, et al. Omologii între proteinele Borrelia burgdorferi și autoantigenele tiroidiene. tiroida. 2004;14(11):964-966.

Cerqueira C, Knudsen N, Ovesen L. Asociația de fortificare a iodului cu utilizarea accidentală a medicamentelor antitiroidiene: un studiu la nivel național danez. J Clin Endo Met. 2009;94(7):2400-2405.

Saam T, Hess T, Kasperk C, et al. Prevalența hipertiroidismului latent și manifest într-o zonă cu deficit de iod: populație de pacienți neselectați admiși pentru studii CT cu substanțe de contrast care conțin iod. Rofo. 2005 septembrie;177(9):1250-1254.

Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al. Diferențele în semnele și simptomele hipertiroidismului la pacienții mai în vârstă și cei mai tineri. J Am Geriatr Soc. 1996;44:50-53.

Paul DT, Mollah FH, Alam MK și colab. Starea glicemică la subiecții hipertiroidieni. Mymensingh Med J. 2004;13:71-75.

Federman DD. tiroida. În: Dale DC, Federman DD, eds. Medicina științifică americană. New York: Scientific American; 1997:3.

Jenkins RC, Weetman AP. Asocierea bolilor cu boala tiroidiană autoimună. tiroida. 2002 noiembrie;12(11): 977-988.

Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, et al. Administrarea de tiroxină în boala Graves tratată: efecte asupra nivelului de anticorpi la receptorii hormonilor de stimulare a tiroidei și asupra riscului de reapariție a hipertiroidismului. N Engl J Med. 1991;324:947-953.

Hashizume K, Ichikawa K, Nishii Y, et al. Efectul administrării de tiroxină asupra riscului de recidivă postpartum a bolii Graves hipertiroidiene. J Clin Endocrinol Metab. 1992;75:6-10.

Berens SC, Bernstein RS, Robbins J. Efectele antitiroidiene ale litiului. J Clin Invest. 1970;49(7):1357-1367.

Tsai WC, Pei D, Wang TF și colab. Efectul terapiei combinate cu propiltiouracil și colestiramină în tratamentul hipertiroidismului Graves. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 mai;62(5):521-524.

Newberne PM. Toxici de origine alimentară care apar în mod natural. În: Shils ME, Young VR, eds. Nutriția modernă în sănătate și boală. a 7-a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1988:689-690.

Woeber KA. Iod și boli tiroidiene. Med Clin N Am. 1991;75:169-178.

Philippou G, Koutras DA, Piperingos G,

et al. Efectul iodurii asupra nivelurilor serice de hormoni tiroidieni la persoanele normale, la pacienții hipertiroidieni și la pacienții cu hipotiroidian G la substituția tiroxinei. Clin
H

Endocrinol (Oxf). 1992;36:573-578. i

Benvenga S, Lakshamanan M, Trimarchi F. Caritina este un inhibitor natural al captării nucleare a hormonilor tiroidieni. tiroida. 2000;10:1043-1050.

Benvenga S, Ruggeri RM, Russo A, et al. Utilitatea L-carnitinei, un antagonist periferic natural al acțiunii hormonilor tiroidieni, în hipertiroidismul iatrogen: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3579-3594.

Aufmkolk M, Amir SM, Kubota K, et al. Principiile active ale extractelor de plante cu activitate antitiroidiana: produși de oxidare ai derivaților acidului 3,4-diihidrooxicinamic. Endocrinologie. 1985;116:1677-1686.

Winterhoff H, Sourgens H, Kemper FH. Efectele antihormonale ale extractelor de plante. Efectele farmacodinamice ale Lithospermum officinale asupra glandei tiroide la şobolani: comparație cu efectele iodurii. Horm Metabol Res. 1983;15:503-507.

Aufmkolk M, Ingbar JC, Amir SM și colab. Inhibarea de către anumite extracte de plante a efectelor de legare și stimulare a adenilat-ciclazei ale tirotropinei bovine în membranele tiroidiene umane. Endocrinologie. 1984;115:527-534.

Aufmkolk M, Kohrle J, Gumbinger H, et al. Efectele antihormonale ale extractelor de plante. Iodotironina deiodinaza ficatului de șobolan este inhibată de extractele și metaboliții secundari ai plantelor. Horm Metab Res. 1984;16:188-192.

Winterhoff H, Gumbinger HG, Vahlensieck U, et al. Efectele endocrine ale Lycopus europaeus L. în urma aplicării orale. Arzneimittelforschung. 1994;44:41-45.

Asociația britanică de medicină pe bază de plante, comitetul științific. Farmacopeea britanică a plantelor. Marea Britanie: British Herbal Medicine Association; 1983: 136, 141.

CAPITOLUL 176

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Nivelul glucozei din sânge la sau sub 40 până la 50 mg/dL

O curbă normală de răspuns în primele 2 până la 3 ore ale unui test de toleranță la glucoză (GTT), urmată de o scădere cu 20 mg sau mai mult sub nivelul glicemiei a jeun în timpul ultimelor ore ale testului, cu simptome care se dezvoltă în timpul scăderii.

p INTRODUCERE

Atât nivelurile scăzute, cât și cele ridicate ale glucozei din sânge pot provoca disfuncții fiziologice semnificative. În mod normal, organismul menține nivelurile de zahăr din sânge într-un interval restrâns prin efortul coordonat al mai multor glande și hormonii acestora. Dacă aceste mecanisme de control sunt întrerupte, poate apărea hipoglicemie (glicemie scăzută) sau diabet (glicemie crescută).

Celulele beta ale pancreasului răspund la creșterea nivelului de glucoză din sânge după mese, secretând hormonul insulină, care scade glicemia prin creșterea ratei de absorbție a glucozei de către celulele din organism. Scăderea glucozei din sânge, așa cum se întâmplă în timpul lipsei de alimente sau al exercițiilor fizice, determină eliberarea hormonului glucagon de către celulele alfa ale pancreasului. Glucagonul stimulează eliberarea de

glucoză stocată în țesuturile corpului sub formă de glicogen, în special în ficat. Scăderea rapidă a nivelului de zahăr din sânge, mânia, frica și stresul pot stimula eliberarea de epinefrină și corticosteroizi de către glandele suprarenale. Acești hormoni asigură o descompunere mai rapidă a glucozei stocate pentru energie suplimentară în timpul unei crize sau a unei nevoi crescute.

Americanii suprasolicita aceste mecanisme de control printr-o dietă și un stil de viață neadecvat. Drept urmare, diabetul și hipoglicemia sunt boli comune.

Hipoglicemia este împărțită în două categorii principale: hipoglicemie reactivă și hipoglicemie a jeun. Hipoglicemia reactivă, cea mai frecventă, se caracterizează prin dezvoltarea simptomelor de hipoglicemie la 3 până la 5 ore după masă și poate anunța debutul precoce al diabetului de tip II. Intervențiile chirurgicale gastrice pot induce această afecțiune1, iar anorexia nervoasă a fost raportată a fi cauza în literatura de specialitate.2 Hipoglicemia reactivă poate rezulta și din utilizarea medicamentelor hipoglicemiante orale. Aceste medicamente sulfa (sulfoniluree) par să stimuleze secreția de insulină suplimentară de către pancreas, precum și să sporească sensibilitatea țesuturilor corpului la insulină. Exemple comune ale acestei clase de medicamente sunt enumerate în Caseta 176-1.

Unii cercetători, totuși, recomandă ca pentru mulți pacienți, acest sindrom să fie denumit în schimb sindrom postprandial idiopatic deoarece, deși simptomele există și sunt legate de scăderi rapide ale glicemiei, nivelurile absolute de glucoză nu sunt indicatori de încredere ai sindromului. Mulți martori asimptomatici au niveluri de glucoză sub 50, în timp ce mulți pacienți simptomatici au niveluri normale de glucoză postprandială.3-5

Hipoglicemia a jeun este rară, deoarece apare de obicei numai în stări severe de boală precum tumorile pancreatice, afectarea hepatică extinsă, înfometarea prelungită, autoanticorpi împotriva insulinei sau a receptorului acesteia, diferite tipuri de cancer, sau ca urmare a insulinei exogene excesive la pacienții diabetici. Femeile însărcinate cu diabet zaharat care utilizează insulină sau medicamente glicemice orale au, de asemenea, o incidență mare a evenimentelor hipoglicemice asimptomatice.6

Hipoglicemia poate promova modificări fiziologice nefavorabile în organism. Se știe că hipoglicemia indusă de insulină crește nivelul de proteină C reactivă, un factor de risc cardiac cunoscut.7 Deoarece glucoza este combustibilul principal pentru creier, un nivel scăzut de

nivelurile afectează mai întâi creierul. Simptomele hipoglicemiei pot varia de la ușoare la severe, inclusiv următoarele:

Durere de cap

Depresie, anxietate, iritabilitate și alte tulburări psihologice

Vedere încețoșată

Transpirație excesivă

Confuzie mentală

Discurs incoerent

Episoade hipoglicemice nocturne

Comportament bizar

Convulsii

P CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

Hipoglicemia clinică este identificată prin criteriile modificate Whipple constând din (1) simptome ale sistemului nervos central, inclusiv confuzie, comportament aberant sau comă; (2) un nivel simultan al glicemiei egal sau mai mic de 40 mg/dL; și (3) ameliorarea acestor simptome prin administrarea de glucoză.1 Nivelul normal al glicemiei a jeun este între 65 și 100 mg/dL. O măsurare a glicemiei a jeun mai mare de 126 mg/dL în două ocazii separate este diagnosticul diabetului zaharat.8 Deși cel mai specific criteriu pentru prezența hipoglicemiei este un nivel al glicemiei de 40 mg/dL sau mai puțin, un nivel al glicemiei sub 50 mg/dL ar trebui să trezească suspiciuni clinice.1

Un test mai funcțional de control al zahărului din sânge este GTT oral. Este folosit atât în diagnosticul hipoglicemiei reactive, cât și al diabetului, deși este rareori necesar pentru acesta din urmă. După post de cel puțin 12 ore, se face o măsurătoare de bază a glicemiei. Apoi subiectului i se dă de băut un lichid care conține glucoză. Cantitatea consumată se bazează pe greutatea corporală: 1,75 g/kg. Nivelurile de zahăr din sânge sunt măsurate la 30 de minute, 1 oră și apoi la fiecare oră timp de până la 6 ore. Practic, nivelurile de zahăr din sânge mai mari de 200 mg/dL indică diabet. Nivelurile sub 50 mg/dL indică hipoglicemie reactivă. Tabelul 176-1 explică în detaliu modul de interpretare a rezultatelor unui GTT.

Testul de toleranță la glucoză-insulină

A se baza doar pe nivelurile de zahăr din sânge nu este adesea suficient pentru a diagnostica hipoglicemia, deoarece acum este larg recunoscut că semnele și simptomele hipoglicemiei pot apărea la persoanele cu niveluri de glucoză din sânge cu mult peste 50 mg/dL și există o suprapunere largă între pacienții simptomatici și controalele asimptomatice. Prin urmare, a fost

CASETA 176-1 Medicamente hipoglicemiante orale

Clorpropamidă (diabineză)

Glipizidă (Glucotrol)

Glibenclamid, Gliburid (DiaBeta, Micronase)

Tolazamidă (Tolinaza)

Tolbutamidă (Orinase)

Metformină (Glucophage)

Tiazolidindione: Pioglitazonă (Actos) sau Rosiglitazonă (Avandia)

Acarboză (Precose, Glucobay)

Glimepiridă (Amaryl)

Gliclazida (Gen-Gliclazida)

Nateglinidă (Starlix)

Repaglinidă (Prandin)

a recomandat ca insulina sau epinefrina (adrenalina) să fie măsurate în timpul unui GTT deoarece simptomele se corelează adesea mai bine cu creşterile acestor hormoni decât cu nivelurile de glucoză.9,10 Mai multe studii au arătat că testul de toleranță la glucoză-insulină (G-ITT) duce la o sensibilitate mai mare atât în diagnosticul hipoglicemiei, cât și al diabetului, decât GTT standard.

G-ITT utilizează un GTT standard de 6 ore cuplat cu măsurători ale nivelurilor de insulină. G-ITT pare a fi unul dintre cei mai buni indicatori de diagnostic pentru metabolismul defectuos al zahărului.11 Aproximativ două treimi dintre subiecții cu diabet zaharat sau hipoglicemie suspectate care au GTT normale vor demonstra teste de toleranță la insulină anormale. Tabelul 176-2 listează diferitele modele văzute cu G-ITT.

Dezavantajul acestui test este că tinde să fie costisitor. De exemplu, G-ITT costă în jur de 200 USD, în timp ce un GTT standard este de obicei mai mic de 30 USD.

Monitorizare continuă a glicemiei 24 de ore

Monitoarele continue de glucoză (CGM) sunt sisteme electronice de diagnosticare care necesită inserarea unui cateter de detectare sub pielea abdomenului pacientului. Cateterul conține un dispozitiv electronic miniaturizat care măsoară zahărul din sânge și apoi trimite aceste informații la fiecare câteva secunde către un modul de computer de mărimea unui pager purtat pe centura pacientului timp de până la o săptămână. Modulul computerului portabil traduce și înregistrează datele de zahăr din sânge, care pot fi apoi descărcate pe un computer mai mare. Un grafic care arată valoarea medie a glicemiei la fiecare 5 minute (288 de valori de zahăr din sânge pe zi) poate fi apoi generat și studiat în legătură cu aportul alimentar, apetitul, poftele de mâncare, simptomele hipoglicemice, medicamentele și

exercițiile fizice. CGM s-a dovedit a fi instrumente foarte utile în diagnosticarea și monitorizarea controlului glicemiei.12,13.

Folosind un CGM, Michael R. Lyon, MD, a descoperit că majoritatea persoanelor cu probleme de greutate și rezistență la insulină trec prin

TABELUL 176-1 Criterii de răspuns la testul de toleranță la glucoză

RĂSPUNS DE DIAGNOSTIC

Normal Fără creștere >200 mg

<200 mg la sfârşitul primei ore

<140 mg la sfârşitul celei de-a doua ore

Niciodată <20 mg sub repaus alimentar

Plat Nicio variație mai mare de ± 20 mg față de valoarea a jeun

Prediabetic >140 mg la sfârşitul celei de-a doua ore

Diabetic >200 mg la sfârșitul celei de-a doua ore

Reactiv O curbă normală de răspuns de 2 sau 3 ore, urmată de a

scăderea hipoglicemiei cu >20 mg de la nivelul a jeun în ultimele ore

O curbă normală de răspuns de 2 sau 3 ore, urmată de o scădere cu 10-20 mg de la nivelul a jeun în ultimele ore

O creștere de >20 mg, urmată de o scădere cu >20 mg sub nivelul a jeun

Un răspuns de 2 ore identic cu răspunsul hipoglicemic prediabetic, dar care prezintă un răspuns hipoglicemic în ultimele 3 ore

Un răspuns hipoglicemic marcat, cu o valoare de <50 mg în timpul celei de-a treia, a patra sau a cincea oră, zilele lor cu fluctuații remarcabile ale zahărului din sânge sau volatilitate glicemică crescută. Mai degrabă decât nivelul absolut de glucoză să fie principalul determinant al simptomelor hipoglicemice, Lyon a descoperit că senzațiile de hipoglicemie apar atunci când glicemia scade rapid, chiar și atunci când acesta a fost peste intervalul normal (adică, între 70 și 100 mg/dL) (Figura 176-1). În astfel de cazuri, simptomele hipoglicemiei pot varia de la ușoare la severe și includ lucruri precum pofta de mâncare, dureri de cap, depresie, anxietate, iritabilitate, vedere încețoșată, transpirație excesivă și confuzie mentală.

În loc să se refere la acești pacienți ca suferind de hipoglicemie, Lyon și Michael T. Murray, ND, propun că aceștia suferă de o nouă entitate clinică la care se referă ca „volatilitate glicemică crescută.”63 Acești autori consideră, de asemenea, că o astfel de volatilitate se află

în centrul majorității problemelor de greutate. Datele lor indică faptul că fluctuațiile rapide ale glicemiei sunt în general legate de un anumit grad de rezistență la insulină și sunt agravate de consumul mai mult decât moderat de alimente cu un impact glicemic ridicat.

TABELUL 176-2 Criterii pentru testul de toleranță la glucoză-insulină

Indicele hipoglicemic

Un alt parametru de laborator care poate ajuta la diagnosticarea hipoglicemiei, în special în cazul limită, este așa-numitul indice hipoglicemic. Această valoare este determinată prin calcularea scăderii nivelului de glucoză din sânge în timpul perioadei de 90 de minute înainte de punctul cel mai scăzut împărțit la valoarea punctului cel mai scăzut. Un indice hipoglicemic mai mare de 0,8 indică de obicei hipoglicemie reactivă.

Chestionarul de hipoglicemie

În multe cazuri, când totul este luat în considerare (în special costul pacientului), cea mai utilă măsură în diagnosticul hipoglicemiei rămâne evaluarea simptomelor. În general, atunci când simptomele apar la 3 până la 4 ore după masă și dispar odată cu ingerarea alimentelor, trebuie luată în considerare hipoglicemia. Chestionarul prezentat în Tabelul 176-3 este o metodă excelentă de screening pentru hipoglicemie.

p CONSIDERAȚII GENERALE

În anii 1970, hipoglicemia era un „autodiagnostic" popular pentru o listă lungă de simptome; fiecare simptom din chestionarul din Tabelul 176-3 a fost legat de hipoglicemie. Deși toate aceste simptome se pot datora hipoglicemiei, există evident și alte cauze în multe cazuri. Interesul imens al publicului pentru hipoglicemie și aportul de zahăr a fost alimentat de o serie de cărți populare precum Sugar Blues, de William Duffy; Hope for Hypoglycemia, de Broda Barnes; și Sweet and Dangerous, de John Yudkin. Popularitatea acestor cărți și diagnosticul de hipoglicemie au fost întâmpinate cu mult scepticism din partea comunității medicale. Editorialele din Journal of the American Medical Association și New England Journal of Medicine din anii 1970 au denunțat acest interes public pentru hipoglicemie și au încercat să invalideze conceptul.14,15.

Cercetările din ultimii 15 ani au furnizat o cantitate din ce în ce mai mare de informații cu privire la rolurile pe care carbohidrații rafinați și controlul defectuos al zahărului din sânge le joacă în multe procese ale bolii. Acum sunt folosite noi terminologii și descrieri

Scor total: <5, hipoglicemia nu este probabil un factor; 6-15, hipoglicemia un factor probabil; 15, hipoglicemie extrem de probabilă.

descrie fluxurile hormonale complexe care sunt în mare parte rezultatul ingerării prea multor carbohidrați rafinați. De exemplu, termenul de sindrom metabolic sau sindrom X a fost introdus pentru a descrie un grup de anomalii care își datorează existența în mare parte

unui aport ridicat de carbohidrați rafinați, ducând la dezvoltarea hipoglicemiei, secreției excesive de insulină și intoleranță la glucoză, urmate de sensibilitate scăzută la insulină și conducând la hipertensiune arterială, în cele din urmă la creşterea nivelului de colesterol, a diabetului zaharat, a nivelului de colesterol2 și a diabetului zaharat. Sindromul metabolic este discutat mai detaliat mai târziu.

Hipoglicemia, sau sindromul postprandial idiopatic, este fără îndoială o entitate clinică validă. O cantitate substanțială de informații indică faptul că hipoglicemia este cauzată de un aport excesiv de carbohidrați rafinați.16,17 Deși majoritatea organizațiilor medicale și de sănătate, precum și guvernul SUA au recomandat ca nu mai mult de 10% din aportul total de calorii să fie derivat din zaharuri rafinate adăugate alimentelor, zahărul adăugat reprezintă aproximativ 30% din caloriile totale consumate americane18. 100 lb de zaharoză și 40 lb de sirop de porumb bogat în fructoză în fiecare an. Această dependență de zahăr joacă un rol major în prevalența ridicată a stării de sănătate și a bolilor cronice în Statele Unite.

Impactul hipoglicemiei asupra sănătății

Hipoglicemia și creierul

Creierul depinde de glucoză ca sursă de energie. Când nivelurile de glucoză sunt scăzute, așa cum se întâmplă în timpul hipoglicemiei, disfuncția creierului duce la amețeli, dureri de cap, tulburări de vedere, acuitate mentală tocită, instabilitate emoțională, confuzie și comportament anormal.

Asocierea dintre hipoglicemie și afectarea funcției mentale este bine cunoscută. Ceea ce nu este la fel de cunoscut este rolul pe care hipoglicemia îl joacă în diversele tulburări psihologice. De exemplu, în ciuda numeroaselor studii asupra indivizilor depresivi care arată un procent mare de teste anormale de toleranță la glucoză sau la insulină, rareori hipoglicemia este luată în considerare și rareori indivizilor depresivi li se oferă terapie dietetică.19,20 Nu există nicio explicație pentru această neglijență în rândul atât de mulți medici, mai ales pentru că terapia dietetică (de obicei, pur și simplu, este eficientă pentru eliminarea carbohidraților) terapie la pacienții care suferă de depresie din cauza hipoglicemiei reactive.

Comportament agresiv și criminal

Există o legătură puternică, dar controversată între hipoglicemie și comportamentul agresiv sau criminal. Mai multe studii controlate în rândul pacienților psihiatrici și a criminalilor în mod obișnuit violenți și impulsivi au arătat că hipoglicemia reactivă (determinată de un GTT oral) este o constatare comună.21,22 În plus, în timpul GTT, se observă adesea un comportament anormal și uneori exploziv emoțional. Într-un studiu, sa demonstrat că hipoglicemia reactivă induce un comportament de aprindere a incendiilor la incendiari.23

Mai multe studii ample care au implicat peste 6000 de deținuți din 10 instituții corecționale din trei state au evaluat acum efectul intervenției dietetice (adică, eliminarea zahărului rafinat) asupra comportamentului antisocial sau agresiv.24,25.

În primul studiu, 174 de delincvenți minori încarcerați au fost plasați pe o dietă cu restricții de zahăr, în timp ce alți 102 delincvenți au fost plasați pe o dietă de control.24 Pe parcursul studiului de 2 ani, incidența comportamentului antisocial a fost redusă cu 45% în grupul de tratament. Cele mai semnificative schimbări au fost în reducerea atacurilor (83%), a furtului (77%), a „jucăriilor” (65%) și a refuzului de a respecta ordinele (55%). Comportamentul antisocial s-a schimbat cel mai mult la cei acuzați de agresiune, tâlhărie, viol, agresiune gravă, furt de mașini, vandalism, molestare a copiilor, incendiere și deținere a unei arme mortale.

În cel mai mare studiu, 3999 de tineri încarcerați au fost studiați pe o perioadă de 2 ani.25 Acest studiu a limitat revizuirile dietei la înlocuirea băuturilor răcoritoare dulci cu sucuri de fructe și gustări bogate în zahăr cu gustări nerafinate cu carbohidrați (de exemplu, înlocuirea unui baton de bomboane cu floricele de porumb). Când au fost comparați cei 1121 de bărbați tineri din dieta cu conținut limitat de zahăr cu cei 884 din dieta de control, au existat diferențe semnificative: încercările de sinucidere au fost reduse cu 100%; nevoia de constrângeri pentru a preveni autovătămarea a fost redusă cu 75%; comportamentul perturbator a fost redus cu 42%; iar atacurile și luptele au fost reduse cu 25%. Interesant este că modificările dietetice nu au părut să afecteze comportamentul subiecților de sex feminin. Această lipsă de efect pare să indice că bărbații și femeile pot reacționa diferit la hipoglicemie. Dintr-o viziune antropologică și evolutivă, acest lucru are sens. Nivelurile scăzute de zahăr din sânge au fost, fără îndoială, un semnal intern pentru bărbați de a vâna hrană.

Legătura dintre hipoglicemie și comportamentul agresiv se extinde și la bărbații fără antecedente de activitate criminală. Într-un studiu, un GTT a fost dat unui grup de bărbați care nu aveau antecedente de comportament agresiv sau hipoglicemie.17 La acești subiecți, s-a găsit o corelație semnificativă între tendința de a deveni ușor hipoglicemic și scorurile la chestionarele utilizate pentru măsurarea agresivității. Rezultatele indică faptul că agresivitatea coincide adesea cu hipoglicemia.

Sindromul premenstrual

Sindromul premenstrual (PMS) este o afecțiune recurentă a femeilor, caracterizată prin simptome supărătoare, dar adesea prost definite, care apar de obicei cu 7 până la 14 zile înainte de menstruație. Sindromul afectează aproximativ o treime dintre femeile cu vârsta cuprinsă între 30 și 40 de ani, dintre care aproximativ 10% pot avea o formă semnificativ debilitantă.

O autoritate în PMS, Guy Abraham, MD, a încercat să clarifice diferitele forme prin subîmpărțirea PMS în patru subgrupuri distincte (A, C, D și H).26 Fiecare subgrup este legat

de simptome specifice, modele hormonale și anomalii metabolice (a se vedea capitolul 202 pentru informații suplimentare).

PMS-C este asociat cu creșterea apetitului, pofta de dulciuri, dureri de cap, oboseală, leșin și palpitații. GTT-urile la pacienții cu PMS-C în timpul celor 5 până la 10 zile înainte de menstruație au prezentat de obicei o aplatizare a părții timpurii a curbei și hipoglicemie reactivă, în timp ce în alte părți ale ciclului menstrual, GTT a fost normal. O parte plată timpurie a curbei GTT implică de obicei secreția excesivă de insulină ca răspuns la consumul de zahăr. Aceasta pare să fie reglată hormonal, dar pot fi implicați și alți factori.27 Ingestia de clorură de sodiu îmbunătățește răspunsul insulinei la ingestia de zahăr, iar scăderea nivelului de magneziu în pancreas poate duce la creșterea secreției de insulină ca răspuns la glucoză. Indiferent de cauza, femeile cu PMS-C par a fi extrem de sensibile la hipoglicemie.

Migrene Dureri de cap

Durerile de cap migrenoase sunt probabil cauzate de dilatarea (expansiunea) excesivă a unui vas de sânge din cap (vezi capitolul 190). Migrenele sunt o tulburare surprinzător de comună, care afectează 15% până la 20% dintre bărbați și 25% până la 30% dintre femei la un moment dat în viața lor. Mai mult de jumătate dintre pacienți au un istoric familial de boală. Din 1933, hipoglicemia s-a dovedit a fi un factor de precipitare comun al migrenei.28

Mai multe studii au descoperit că prin eliminarea zahărului rafinat din dietele bolnavilor de migrenă cu hipoglicemie confirmată, se poate observa o îmbunătățire semnificativă. Într-un studiu efectuat pe 48 de bolnavi de migrenă cu hipoglicemie reactivă, 27 (56%) au arătat o îmbunătățire mai mare de 75% a simptomelor, 17 (35%) au prezentat o îmbunătățire mai mare de 50% și 4 (8%) au prezentat o îmbunătățire mai mare de 25%29.

Ateroscleroza, claudicația intermitentă și angina pectorală

Dovezi substanțiale indică faptul că hipoglicemia reactivă sau toleranța afectată la glucoză este un factor semnificativ în dezvoltarea aterosclerozei. Deși un aport ridicat de zahăr duce la creșteri ale trigliceridelor și ale colesterolului, adevăratul vinovat poate fi creșterea insulinei.30 GTT-urile anormale și creșterea secreției de insulină sunt constatări frecvente la pacienții cu boli de inimă.31,32.

Pe lângă faptul că joacă un rol în ateroscleroză, consumul ridicat de zahăr și hipoglicemia reactivă pot fi o cauză a anginei și claudicației intermitente.33,34

Sindromul metabolic

Termenul de sindrom metabolic este folosit pentru a descrie un set de factori de risc cardiovascular, inclusiv tulburări de glucoză sau insulină, niveluri crescute de colesterol și trigliceride din sânge, tensiune arterială crescută și obezitate Android. Alți termeni pentru a descrie acest sindrom includ sindromul X, sindromul Reaven, sindromul de rezistență la insulină și sindromul aterotrombogen.35,36.

Numitorul metabolic comun subiacent în sindromul metabolic este un nivel crescut de insulină împreună cu rezistența la insulină. Există puține îndoieli cu privire la ceea ce contribuie la aceste creșteri: un aport crescut de carbohidrați rafinați. Un aport crescut de zahăr simplu duce mai întâi la hipoglicemie și mai târziu la diabet. Există acum dovezi științifice considerabile că dezvoltarea diabetului de tip 2 este precedată de creșteri ale valorilor insulinei serice și de insensibilitate la insulină din cauza

Hipoglicemia, secreția crescută de insulină, sindromul metabolic și diabetul de tip 2 pot fi privite ca o progresie a aceleiași boli - inadaptarea la dieta occidentală. Corpul uman nu a fost conceput pentru a face față cantității de zahăr rafinat, sare, grăsimi saturate și alți compuși alimentari nocivi cu care mulți oameni din Statele Unite și din alte țări occidentale îl hrănesc. Rezultatul este că apare un sindrom metabolic - niveluri crescute de insulină, obezitate, colesterol și trigliceride crescute și hipertensiune arterială.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Factori dietetici

Carbohidrații din dietă joacă un rol central în cauza, prevenirea și tratamentul hipoglicemiei. Carbohidrații simpli, sau zaharurile, sunt absorbiți rapid de organism, ceea ce duce la o creștere rapidă a zahărului din sânge și stimulând o creștere excesivă corespunzătoare a nivelului de insulină seric. Unii consideră că sortimentul de zaharuri naturale, simple din fructe și legume are un avantaj față de zaharoză și alte zaharuri rafinate prin faptul că sunt echilibrate de o gamă largă de nutrienți care ajută la utilizarea zaharurilor. Cu toate acestea, de mai mare importanță este faptul că în alimentele integrale, neprocesate, zaharurile sunt absorbite mai lent, deoarece sunt conținute în celule și sunt asociate cu fibre și alte elemente alimentare.

Problemele cu carbohidrații încep atunci când sunt rafinați, ceea ce îi îndepărtează de nutrienții asociați și le crește rata de absorbție. Practic, tot conținutul de vitamine și oligominerale a fost eliminat din zahăr alb, pâine albă, produse de patiserie și multe cereale pentru micul dejun. Când alimentele bogate în zahăr sunt consumate singure, nivelul zahărului din sânge crește rapid, producând o presiune asupra controlului zahărului din sânge. Consumul de alimente bogate în zaharuri simple sub orice formă (de exemplu, zaharoză, miere sau sirop de arțar) este dăunătoare pentru controlul zahărului din sânge. Cantități mari de suc de fructe și chiar suc de legume pot fi o problemă pentru hipoglicemiante, deoarece perturbarea celulară caracteristică storului crește procentul de zaharuri din sucuri.

În prezent, mai mult de jumătate din carbohidrații consumați în Statele Unite sunt sub formă de zaharuri adăugate alimentelor procesate ca agenți de îndulcire.18 Pacienții trebuie instruiți să citească cu atenție etichetele alimentelor pentru indicii despre conținutul de zahăr. Ei ar trebui să știe că diferite cuvinte sunt folosite pentru a descrie carbohidrații simpli rafinați; oricare dintre următoarele pot apărea pe etichetă: zaharoză, glucoză, maltoză, lactoză, fructoză, sirop de porumb și suc concentrat de struguri albi.

O privire mai atentă asupra carbohidraților simpli

Glucoza nu are un gust deosebit de dulce în comparație cu fructoza și zaharoza. Se găsește în cantități abundente în fructe, miere, porumb dulce și majoritatea legumelor rădăcinoase. Glucoza este, de asemenea, unitatea primară de zahăr care se repetă a majorității carbohidraților complecși.

Fructoza sau zahărul din fructe este carbohidratul primar din multe fructe, siropul de arțar și miere. Fructoza este foarte dulce, de aproximativ 1,5 ori mai dulce decât zaharoza. Deși fructoza are aceeași formulă chimică ca și glucoza, structura sa este destul de diferită. Pentru a fi folosită de organism, fructoza trebuie transformată în glucoză în ficat.

Mulți medici au recomandat persoanelor cu diabet sau hipoglicemie să evite fructele și fructoza. Cu toate acestea, recent

cercetarea contestă acest lucru. Fructoza nu provoacă o creștere rapidă a nivelului de zahăr din sânge. Deoarece fructoza trebuie schimbată în glucoză în ficat pentru a fi utilizată de organism, nivelul glucozei din sânge nu crește la fel de rapid odată cu consumul de fructoză, precum este cu cel al altor zaharuri simple. De exemplu, ingestia de zaharoză are ca rezultat o creștere imediată a nivelului de zahăr din sânge. Deși majoritatea persoanelor diabetice și hipoglicemice nu pot tolera zaharoza, majoritatea pot tolera cantități moderate de fructe și fructoză fără pierderea controlului zahărului din sânge. De fapt, fructoza și fructele nu numai că sunt mult mai bine tolerate decât pâinea albă și alți carbohidrați rafinați, dar produc și creșteri mai puțin abrupte ale nivelului de zahăr din sânge în comparație cu majoritatea surselor de carbohidrați complecși (amidon).

Consumul regulat de fructe poate ajuta, de asemenea, la controlul poftei de zahăr și la promovarea pierderii în greutate la persoanele supraponderale. Deși studiile au arătat că aspartamul (NutraSweet), glucoza și zaharoza cresc pofta de mâncare, fructoza s-a dovedit de fapt în mai multe studii dublu-orb că scade caloriile și grăsimile consumate. În mod obișnuit, subiecților li se oferă alimente sau băuturi care conțin o cantitate calorică echivalentă de fructoză sau alt îndulcitor cu 30 de minute până la 2,5 ore înainte de a li se permite să consume câte alimente doresc la un bufet de cină. În mod constant, subiecții care primesc alimente sau băuturi îndulcite cu fructoză consumă substanțial mai puține calorii și grăsimi în comparație cu grupurile care primesc aspartam, zaharoză sau glucoză.39-41.

Indicele glicemic și sarcina glicemică

Două metode utile de clasificare a alimentelor pe baza capacității sale de a modifica glicemia sunt indicele glicemic (IG) și încărcătura glicemică (GL).

IG a fost dezvoltat în 1981 pentru a exprima creșterea glicemiei după ce un anumit aliment este consumat.42 Valoarea standard de 100 se bazează pe creșterea observată la ingestia de glucoză. IG variază de la aproximativ 20 pentru fructoză și orz întreg și până la aproximativ 98 pentru un cartof copt. Răspunsul insulinei la alimentele care conțin carbohidrați este similar cu creșterea zahărului din sânge.

IG este folosit ca ghid pentru recomandările dietetice pentru persoanele cu diabet sau hipoglicemie (vezi Tabelul 176-4). Persoanele cu probleme de zahăr din sânge sunt sfătuite să evite alimentele cu valori mari și să aleagă alimente care conțin carbohidrați cu valori mai mici. Cu toate acestea, IG nu ar trebui să fie singurul ghid alimentar.

De exemplu, alimentele bogate în grăsimi, cum ar fi înghețata și cârnații, pot avea un IG scăzut, dar pentru că s-a demonstrat că o dietă bogată în grăsimi afectează toleranța la glucoză, aceste alimente nu sunt alegeri bune pentru persoanele cu hipoglicemie sau diabet.

GL folosește informațiile oferite de GI într-un mod mai cuprinzător pentru a evalua impactul consumului de carbohidrați.43 Deși IG dezvăluie cât de repede conținutul de carbohidrați al unui anumit aliment poate crește nivelul de glucoză din sânge, tot nu ne ajută să înțelegem cât de mult din carbohidrații care cresc glicemia se află într-un anumit aliment.

GL dietetic este definit ca valoarea IG al unui aliment împărțită la 100 și apoi înmulțită cu conținutul de carbohidrați disponibil. Un GL de 20 sau mai mult este considerat ridicat, 11 până la 19 este considerat intermediar și 10 sau mai puțin este considerat scăzut. IG de pepene verde, de exemplu, este de 72, iar o porție tipică de 120 g are 6 g de carbohidrați disponibili:

GL pentru pepene verde = (72/ 100) x 6 = 4,32

Ideea acestui exemplu este că, deși IG pentru pepene verde este destul de mare, GL este scăzut, ceea ce indică faptul că în TABELUL 176-4 Indicele glicemic al cantităților izocalorice ale unor alimente obișnuite

INDICE GLICEMIC ALIMENTAR

Modificat de la Truswell AS. Indicele glicemic al alimentelor. Eur J Clin Nutr 1992;46(suppl 2):S91-S101.

cantități rezonabile de porție, nu stresează negativ controlul zahărului din sânge. Pentru o listă completă a alimentelor și a IG, conținutul de fibre și GL a acestora, vezi Anexa 6.

GL întărește ideea că alimentele care conțin fibre naturale solubile și insolubile, precum și alimentele integrale care sunt procesate minim, rămân alegeri mai bune în ceea ce privește influența glicemică și răspunsul la insulină.44

Cercetările ulterioare indică faptul că dietele cu un GL ridicat sunt direct legate de afecțiuni precum diabetul45 și bolile coronariene46, precum și cancerele de colon47, ovariane43 și pancreatice48.

Importanța fibrelor

Studiile asupra populației, precum și datele clinice și experimentale arată că tulburările de zahăr din sânge sunt în mod clar legate de aportul inadecvat de fibre alimentare.18,49

Aceste rezultate indică faptul că, deși aportul de zaharuri rafinate ar trebui redus, aportul de surse complexe de carbohidrați care sunt bogate în fibre ar trebui crescut.

Termenul de fibre alimentare se referă la componentele peretelui celular al plantei, precum și la reziduurile indigeste din alimentele vegetale. Diferite tipuri de fibre au acțiuni diferite. Formele solubile în apă exercită cele mai benefice efecte asupra controlului glicemiei. În această clasă sunt incluse hemicelulozele, mucilagiile, gingiile și pectinele. Aceste tipuri de fibre sunt capabile să efectueze următoarele acțiuni:

Încetinirea digestiei și absorbției carbohidraților, prevenind astfel creșterea rapidă a zahărului din sânge

Creșterea sensibilității celulare la insulină, prevenind astfel secreția excesivă de insulină

Îmbunătățirea absorbției de glucoză de către ficat și alte țesuturi, prevenind astfel o creștere susținută a zahărului din sânge (Figura 176-2) Pentru o discuție completă despre importanța fibrelor, vezi Capitolul 52. Majoritatea fibrelor din majoritatea pereților celulelor vegetale sunt solubile în apă.

Surse deosebit de bune de fibre solubile în apă sunt leguminoasele, tărâțele de ovăz, nucile, semințele, cojile de semințe de psyllium, perele, merele și majoritatea legumelor. Pacienții trebuie sfătuiți să consume o cantitate mare de hrană vegetală pentru a obține niveluri adecvate de fibre alimentare. Un aport zilnic de 50 g este un obiectiv sănătos.

PolyGlycoPlex

Pe baza muncii lor cu CGM, dr. Lyon și Murray au descoperit multe descoperiri importante despre cum să reducă eficient volatilitatea zahărului din sânge. De exemplu, ei au confirmat lucrările anterioare că, deși o dietă cu glicemie scăzută este foarte importantă în reducerea nivelului de zahăr din sânge, are un efect redus în eliminarea volatilității glicemiei.50 Ei au descoperit că cea mai eficientă modalitate de a reduce volatilitatea glicemiei este o dietă cu glicemie scăzută, împreună cu utilizarea unei noi matrice de fibre solubile cunoscută sub numele de PolyGlycoPlex (PGX). Mai multe studii dublu-orb au arătat o reducere a hipoglicemiei postprandiale de către PGX într-o manieră dependentă de doză, independent de forma alimentară.51-53 Matricea PGX produce un nivel mai ridicat de vâscozitate, proprietăți de formare a gelului și expansiune cu apă în comparație cu orice altă fibră cunoscută. Acest lucru se traduce printr-o reducere semnificativă a impactului glicemic al oricărui aliment sau mese. Doza tipică este de 1,5 până la 5 g înainte de masă.

Crom

Cromul este vital pentru controlul adecvat al zahărului din sânge, deoarece funcționează în organism ca un constituent cheie al „factorului de toleranță la glucoză”. Fără crom, acțiunea insulinei este blocată și nivelurile de glucoză sunt crescute. Deficiența de crom poate fi un factor care contribuie la numărul imens de americani care au hipoglicemie sau diabet sau

care sunt obezi.54 Există dovezi că deficiența marginală de crom este destul de comună în Statele Unite și poate fi responsabilă pentru multe cazuri de hipoglicemie reactivă.55

Într-un studiu încrucișat dublu-orb pe opt paciente de sex feminin, 200 mcg de crom (sub formă de clorură de crom) administrate de două ori pe zi timp de 3 luni au atenuat simptomele hipoglicemice și nadirul de glucoză la 2 până la 4 ore după o încărcare cu glucoză.

Factorii stilului de viață

Alcool

Consumul de alcool subliniază sever controlul zahărului din sânge și este adesea un factor care contribuie la hipoglicemie. Alcoolul induce hipoglicemie reactivă prin interferarea cu utilizarea normală a glucozei, precum și creșterea secreției de insulină. Scăderea rezultată a zahărului din sânge produce o poftă de mâncare, în special de alimente care cresc rapid glicemia, precum și o poftă de mai mult alcool. Consumul crescut de zahăr agravează hipoglicemia reactivă, în special în prezența mai multor alcool, din nou din cauza deteriorării consumului normal de glucoză indusă de alcool și a creșterii secreției de insulină.

Hipoglicemia este o complicație importantă a abuzului acut și cronic de alcool. Hipoglicemia agravează problemele mentale și emoționale ale alcoolicului și ale alcoolicului retras, cu simptome precum următoarele58:

Transpirație

Tremor

Bătăi rapide ale inimii

Anxietate

Foame

Amețeală

Durere de cap

Tulburări vizuale

Scăderea funcției mentale

Confuzie

Depresie

Deși ingestia acută de alcool induce hipoglicemie, pe termen lung duce la hiperglicemie și diabet. În cele din urmă, organismul devine insensibil la eliberarea crescută de insulină

cauzată de alcool. În plus, alcoolul în sine poate provoca rezistență la insulină chiar și la indivizii sănătoși.59 Există, de asemenea, dovezi din studiile populaționale ample că consumul de alcool este puternic corelat cu diabetul.18,60 Cu cât este mai mare consumul de alcool, cu atât este mai probabil ca un individ să aibă sau să dezvolte diabet.

Exercita

Un program de antrenament adecvat este o parte importantă a unui plan de tratament și prevenire. Exercițiile fizice regulate au fost bine documentate pentru a preveni diabetul de tip 2 și îmbunătățește multe aspecte ale metabolismului glucozei, inclusiv creșterea sensibilității la insulină și îmbunătățirea toleranței la glucoză la cei care sunt deja diabetici. Unele efecte ale exercițiului asupra controlului glicemiei pot proveni din faptul că exercițiile fizice cresc concentrațiile de crom din țesut.61

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul principal al hipoglicemiei este utilizarea terapiei dietetice pentru a stabiliza nivelul zahărului din sânge. Hipoglicemia reactivă nu este o boală; este pur și simplu un set complex de simptome cauzate de metabolismul defectuos al carbohidraților indus de o dietă necorespunzătoare.

Dieta

Trebuie evitate toți carbohidrații simpli, procesați și concentrați, precum și alegerile alimentare cu un GL ridicat. Alimentele bogate în fibre solubile, cum ar fi leguminoasele și legumele cu glicemie scăzută, trebuie consumate în mod regulat. Mesele frecvente mici pot fi mai eficiente decât mesele mai mari mai departe în stabilizarea nivelului de zahăr din sânge. Alcoolul trebuie evitat, deoarece poate provoca hipoglicemie. Alte recomandări dietetice le reflectă pe cele din capitolul 161.

Suplimente

Mulți nutrienți esențiali sunt esențiali pentru metabolismul corect al carbohidraților. Luarea unei formule multivitamine-multiminerale care să ofere cel puțin nivelurile recomandate de aport alimentar pare justificată.

Crom: 200 până la 400 mcg/zi

PGX: 1500 până la 5000 mg înainte de mese

Exercita

Deoarece efectele benefice ale exercițiului în îmbunătățirea sensibilității la insulină scad în decurs de 3 zile după exercițiu și nu mai sunt evidente după 1 săptămână, este necesar un program susținut.62 Ar trebui dezvoltat un program de exerciții pe termen lung gradat, care să fie adecvat nivelului de fitness și interesului individului; ar trebui să crească ritmul cardiac cu cel puțin 60% din maxim timp de o jumătate de oră de trei ori pe săptămână.

REFERINȚE

Organizația Mondială a Sănătății. Definirea, diagnosticul și clasificarea diabetului zaharat și a complicațiilor acestuia. Geneva: Departamentul de Supraveghere a Bolilor Netransmisibile; 1999.

Chalew SA, McLaughlin JV, Mersey JH, et al. Utilizarea răspunsului epinefrinei plasmatice în diagnosticul sindromului postprandial idiopatic. JAMA. 1984;251:612-615.

Hadji-Georgopoulus A, Schmidt MI, Margolis S, et al. Index hipoglicemic crescut și hiperinsulinism tardiv în hipoglicemia postprandială simptomatică. J Clin Endocrinol Metab. 1980;50:371-376.

Fabrykant M. Problema hiperinsulinismului funcțional asupra hipoglicemiei funcționale atribuite cauzelor nervoase. 1. Corelații de laborator și clinice. Metabolism. 1955;4:469-479.

Gross TM, JJ Mastrototaro. Eficacitatea și fiabilitatea sistemului de monitorizare continuă a glicemiei. Diabet Technol Ther. 2000;2(supliment 1):S19-S26.

Sabbah H, McCulloch K, Frederickson L și colab. Datele detaliate dintr-un sistem de monitorizare continuă a glucozei (CGMS) facilitează recomandări cuprinzătoare de gestionare a diabetului. Diabet. 2000;49(suppl 1):718.

Fără autori. Declarație despre hipoglicemie. JAMA. 1973;223:682.

Cahill Jr GF, Soeldner JS. Un non-editorial despre non-hipoglicemie. N Engl J Med. 1974;291:905-906.

Hofeldt FD. Pacienții cu hipoglicemie autentică legată de masă trebuie tratați în primul rând cu restricție alimentară de carbohidrați rafinați. Endocrinol Metab Clin North Am. 1989;18:185-201.

Sanders LR, Hofeldt FD, Kirk MC, et al. Carbohidrații rafinați ca factor care contribuie la hipoglicemia reactivă. South Med J. 1982;75:1072-1075.

Consiliul Naţional de Cercetare. Dieta și sănătatea: implicații pentru reducerea riscului de boli cronice. Washington, DC: National Academy Press; 1989.

Winokur A, Maislin G, Philillips JL, et al. Rezistența la insulină după testarea toleranței la glucoză la pacienții cu depresie majoră. Am J Psihiatrie. 1988;145:325-330.

Wright JH, Jacisin JJ, Radin NS și colab. Metabolismul glucozei în depresia unipolară. Br J Psihiatrie. 1978;132:386-393.

Schauss AG. Nutriție și comportament: cercetare interdisciplinară complexă. Nutr Health. 1984;3:9-37.

Benton D. Hipoglicemie și agresivitate: o revizuire. Int J Neurosci. 1988;41:163-168.

Virkkunen M. Tendința hipoglicemică reactivă în rândul piromanilor. Acta Psychiatr Scand. 1984;69:445-452.

Schoenthaler SJ. Dieta și criminalitatea: o examinare empirică a valorii nutriției în controlul și tratamentul infractorilor minori încarcerați. Int J Biosocial Res. 1983;4:25-39.

Schoenthaler SJ. Programul de dietă-comportament din California de Nord: o evaluare empirică a 3.000 de minori încarcerați în Stanislaus County Juvenile Hall. Int J Biosocial Res. 1983;5:99-106.

Abraham GE. Factorii nutriționali în etiologia sindroamelor de tensiune premenstruală. J Reprod Med. 1983;28:446-464.

Walsh CH, O'Sullivan DJ. Studii privind toleranța la glucoză, insulină și secreția de hormon de creștere în timpul ciclului menstrual la femeile sănătoase. Ir J Med Sci. 1975;144:18-24.

Critchley M. Migrenă. Lancet. 1933;1: 123-126.

Dexter JD, Roberts J, Byer JA. Testul de toleranță la glucoză de cinci ore și efectul dietei cu conținut scăzut de zaharoză în migrenă. Durere de cap. 1978;18:91-94.

Mykkanen L, Laakso M, Pyorala K. Niveluri ridicate de insulină plasmatică asociate cu boala coronariană la vârstnici. Am J Epidemiol. 1993;137:1190-1202.

Yudkin J. Modificări metabolice induse de zahăr în relație cu boala coronariană și diabetul. Nutr Health. 1987;5:5-8.

Pjorala K. Relația dintre toleranța la glucoză și insulina plasmatică cu incidența bolii coronariene: rezultate din două studii populaționale din Finlanda. Îngrijirea diabetului. 1979;2:131-141.

Bansal S, Toh SH, LaBresh KA. Durerea toracică ca o prezentare a hipoglicemiei reactive. Piept. 1983;84:641-642.

Hanson M, Bergentz SE, Ericsson BF și colab. Testul oral de toleranță la glucoză la bărbații sub 55 de ani cu claudicație intermitentă. Angiologie. 1987;38:469-473.

Hjermann I. Sindromul metabolic cardiovascular: sindromul X, sindromul Reaven, sindromul de rezistență la insulină, sindromul aterotrombogen. J Cardiovasc Pharmacol. 1992;20:S5-S10.

Maseri A. Sindromul X. Tot un nume potrivit. J Am Coll Cardiol. 1991;17:1471-1472.

Gregersen S, Rasmussen O, Larsen S, et al. Răspunsurile glicemice și insulinemice la portocale și măr în comparație cu pâinea albă la subiecții diabetici nedependenți de insulină. Eur J Clin Nutr. 1992;46:301-303.

Koivisto VA, Yki-Jarvinen H. Fructoză și sensibilitate la insulină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. J Intern Med. 1993;233:145-153.

Rodin J. Efectele zahărului pur față de încărcăturile mixte de fructoză cu amidon asupra aportului alimentar. Pofta de mancare. 1991;17:213-219.

Rodin J. Efectele comparative ale preîncărcărilor cu fructoză, aspartam, glucoză și apă asupra aportului de calorii și macronutrienți. Am J Clin Nutr. 1990;51:428-435.

Spitzer L, Rodin J. Efectele preîncărcărilor de fructoză și glucoză asupra aportului alimentar ulterioar. Pofta de mancare. 1987;8:135-145.

Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH și colab. Indicele glicemic al alimentelor: o bază fiziologică pentru schimbul de carbohidrați. Am J Clin Nutr. 1981;34:362-366.

Lukaczer D. Dulce, fierbinte și mortal: legătura dintre indicele glicemic, inflamație și boli cardiovasculare: cercetare în evoluție și aplicații practice. Portland, OR: Proceedings of the American Association of Naturopathic Physicians 18th Annual Convention and Exposition; 2003.

Granfeldt Y, Eliasson AC, Bjorck I. O examinare a posibilității de scădere a indicelui glicemic al fulgilor de ovăz și orz prin procesare minimă. J Nutr. 2000;130:2207-2214.

Willett W, Manson J, Liu S. Indicele glicemic, sarcina glicemică și riscul de diabet de tip 2. Am J Clin Nutr. 2002;76:274S-2780S.

Liu S, Willett WC, Stampfer MJ și colab. Un studiu prospectiv al încărcăturii glicemice alimentare, a aportului de carbohidrați și a riscului de boală coronariană la femeile din SUA. Am J Clin Nutr. 2000;71:1455-1461.

Franceschi S, Dal Maso L, Augustin L,

et al. Încărcătura glicemică alimentară și riscul de cancer colorectal. Ann Oncol. 2001;12:173-178.

Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, et al. Zahărul alimentar, încărcarea glicemică și riscul de cancer pancreatic într-un studiu prospectiv. J Natl Cancer Inst. 2002;94:1293-1300.

Trowell H, Burkitt DP. Bolile occidentale: apariția și prevenirea lor. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1981.

Brynes AE, Lee JL, Brighton RE, et al. O dietă cu glicemie scăzută îmbunătățește semnificativ profilul glicemiei pe 24 de ore la persoanele cu diabet zaharat de tip 2, așa cum a fost evaluat cu ajutorul monitorului continuu de glucoză MiniMed [Scrisoare către editor]. Îngrijirea diabetului. 2003;26:548-549.

Jenkins AL, Kacinik V, Lyon M și colab. Efectul adăugării noii fibre, PGX®, la alimentele consumate în mod obișnuit asupra răspunsului glicemic, indicelui glicemic și GRIP: o strategie simplă și eficientă pentru reducerea nivelului de glucoză din sânge postprandial: un studiu randomizat, controlat. Nutr J. 22 nov 2010;9:58.

Brand-Miller JC, Atkinson FS, Gahler RJ și colab. Efectele PGX, o nouă fibră funcțională, asupra glicemiei postprandiale acute și întârziate. Eur J Clin Nutr. 2010 Dec;64(12):1488-1493.

Jenkins AL, Kacinik V, Lyon MR și colab. Reducerea glicemiei postprandiale de către noua polizaharidă vâscoasă PGX, într-o manieră dependentă de doză, independent de forma alimentară. J Am Coll Nutr. 2010 Apr;29(2): 92-98.

Anderson RA. Crom, toleranță la glucoză și diabet. Biol Oligoelem Res. 1992;32:19-24.

Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, et al. Efectele suplimentării de crom asupra pacienților cu simptome de hipoglicemie reactivă. Metabolism. 1987;36:351-355.

McCarty MF. Cromul și alți sensibilizatori la insulină pot crește secreția de glucagon: implicații pentru hipoglicemie și controlul greutății. Ipoteza Med. 1996;46:77-80.

Anderson RA. Factori nutriționali care influențează sistemul glucoză/insulină: crom. J Am Coll Nutr. 1997;16:404-410.

Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, eds. Cecil Manual de Medicină. Philadelphia: WB Saunders; 1992.

Hirata Y. Diabet şi alcool. Asian Med J. 1988;31:564-569.

Selby JV, Newman B, King MC și colab. Determinanți de mediu și comportamentali ai glucozei plasmatice a jeun la femei: o analiză de co-gemeni potriviți. Am J Epidemiol. 1987;125:979-988.

Vallerand AL, Cuerrier JP, Shapcott D, et al. Influența antrenamentului fizic asupra concentrațiilor de crom din țesut la șobolan. Am J Clin Nutr. 1984;39:402-409.

Sato Y, Nagasaki M, Nakai N, et al. Exercițiile fizice îmbunătățesc metabolismul glucozei în bolile legate de stilul de viață. Exp Biol Med (Maywood). 2003;228: 1208-1212.

Murray MT, Lyon MR. Fara foame pentru totdeauna. New York: Atria; 2008.

Hipotiroidismul

Alan Christianson, ND, și Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Depresie

Dificultate în a pierde în greutate

Piele uscată

Dureri de cap

Letargie sau oboseală

Probleme de memorie

Probleme menstruale

Hiperlipidemie

Infecții recurente

Sensibilitate la frig

Rărirea părului capului

Vocea se schimbă

P CONSIDERAȚII GENERALE

Deoarece hormonii glandei tiroide sunt necesari pentru metabolismul mitocondrial în fiecare celulă a corpului, o deficiență a hormonilor tiroidieni poate afecta practic toate funcțiile corpului. Gradul de severitate al simptomelor la adult variază de la stări de deficiență ușoară care nu sunt detectabile cu testele de sânge standard (sindrom hipotiroidian) până la stări de deficiență severă care pot pune viața în pericol (mixedem).

Deficiența hormonului tiroidian se poate datora lipsei de stimulare de către glanda pituitară, sintezei hormonale defectuoase sau conversiei celulare afectate a T4 în T3. Glanda pituitară reglează activitatea tiroidei prin secreția de hormon de stimulare a tiroidei (TSH). Combinația de hormoni tiroidieni scăzut și niveluri crescute de TSH în sânge indică de obicei sinteza defectuoasă a hormonilor tiroidieni, care este definită ca hipotiroidism primar. Când nivelul TSH și al hormonilor tiroidieni sunt ambele scăzute, glanda pituitară este responsabilă pentru funcția tiroidiană scăzută, o situație numită hipotiroidism secundar. O cauză finală este lipsa hormonului de eliberare a hormonilor tiroidieni (THRH) din hipotalamus, numit hipotiroidism terțiar. Nivelurile normale de hormoni tiroidieni din sânge și TSH în sânge combinate cu activitatea tiroidiană funcțională scăzută (așa cum este definită de o rată metabolică bazală scăzută) sugerează hipotiroidism celular.

Majoritatea estimărilor privind rata hipotiroidismului se bazează pe nivelurile de hormoni tiroidieni din sânge. Acest lucru poate apărea la un număr mare de persoane cu hipotiroidism ușor care nu a fost detectat. Cu toate acestea, folosind nivelurile sanguine ale hormonilor tiroidieni ca criteriu, se estimează că între aproximativ 5% și 10% din populația adultă este hipotiroidian.1-4 Studiul de prevalență a bolilor tiroidiene din Colorado din anul 2000 a sugerat că nu mai puțin de 10% din populația adultă este afectată, rata depășind 205% în rândul vârstnicilor.

În general, bolile tiroidiene de toate tipurile sunt mai frecvente în rândul femeilor. Rapoartele sugerează un raport de 8:2 femei:bărbați. Hipotiroidismul este puțin mai răspândit în rândul albilor și mexicanilor americani (5,7%) decât în rândul afro-americanilor (1,7%).6

Unii scriitori estimează că 40% dintre adulți ar fi considerați hipotiroidieni dacă simptomele și temperatura bazală a corpului ar fi utilizate pentru diagnostic.7,8 Este probabil ca rata reală a hipotiroidismului folosind aceste criterii să fie undeva aproape de 25% din populația adultă și semnificativ mai mare în rândul vârstnicilor.

Simptomele hipotiroidismului

Stadiile incipiente ale hipotiroidismului pot preceda cu câțiva ani anomaliile serice definite convențional și pot prezenta simptome ușoare de oboseală sau depresie. Stadiile avansate, care sunt destul de rare în prezent, se pot manifesta cu o comă mixedem care pune viața în pericol. Gradul de severitate al simptomelor la adult variază de la stări de deficiență precoce, ușoare, care nu sunt detectabile cu testele de sânge standard (sindrom hipotiroidian) până la stări de deficiență severă care pot pune viața în pericol (mixedem).

Psihologic

Creierul pare să fie destul de sensibil la niveluri scăzute de hormon tiroidian. Depresia, alături de slăbiciune și oboseală, sunt de obicei primele simptome ale hipotiroidismului.9-11 Mai târziu, individul hipotiroidian are dificultăți de concentrare și este extrem de uituc.

Metabolic

Lipsa hormonilor tiroidieni duce la o scădere generală a ratei de utilizare a grăsimilor, proteinelor și carbohidraților. Creșterea moderată în greutate combinată cu sensibilitatea la frig (demonstrată de mâini sau picioare reci) este o constatare comună.

Nivelurile de colesterol și trigliceride sunt crescute chiar și în cele mai ușoare forme de hipotiroidism. Această creștere crește foarte mult riscul de boli cardiovasculare grave. Studiile au arătat o rată crescută a bolilor de inimă din cauza aterosclerozei la persoanele cu hipotiroidism.12

Hipotiroidismul duce, de asemenea, la creșterea permeabilității capilare și a drenajului limfatic lent. Adesea, acest lucru duce la umflarea țesuturilor (edem).

Endocrin

În hipotiroidism pot exista diverse simptome hormonale. Poate că cele mai frecvente sunt pierderea libidoului (apetitul sexual) la bărbați și anomaliile menstruale la femei. Femeile cu hipotiroidism ușor au sângerare menstruală prelungită și abundentă, cu un ciclu menstrual mai scurt. Infertilitatea poate fi, de asemenea, o problemă. Dacă femeia hipotiroidiană rămâne însărcinată, este expusă unui risc mai mare de avort spontan, naștere prematură și naștere morta.

Disfuncția suprarenală este o comorbiditate frecventă cu hipotiroidismul primar și secundar. Pacienții cu anticorpi tiroidieni au mai multe șanse să posede anticorpi de cortex suprarenal. În plus, secreția de cortizol poate fi crescută pentru a compensa nivelurile scăzute de T3.

Piele, păr și unghii

Pielea uscată, aspră, acoperită cu solzi superficiali fine, este observată la majoritatea persoanelor hipotiroidiene, în timp ce părul este aspru, uscat și fragil. Căderea părului poate fi destul de severă și este în general difuză și uniformă, spre deosebire de a fi neregulată. Unghiile devin subțiri și casante și prezintă de obicei șanțuri transversale.

Muscular și Scheletic

Slăbiciunea musculară și rigiditatea articulațiilor sunt trăsături predominante ale hipotiroidismului.13 Unele persoane cu hipotiroidism pot prezenta, de asemenea, dureri musculare și articulare, precum și sensibilitate.14

Cardiovascular

Se crede că atât hipotiroidismul evident, cât și cel subclinic predispun individul la ateroscleroză datorită creșterii colesterolului și trigliceridelor9,10,12'15'16, precum și nivelurilor crescute de homocisteină și proteină C-reactivă (CRP).17 Hipotiroidismul poate provoca, de asemenea, hipertensiune arterială, reduce funcția cardiacă și încetinește ritmul cardiac.

Alte manifestări

Dificultățile de respirație, constipația și afectarea funcției renale sunt câteva dintre celelalte caracteristici comune ale hipotiroidismului.

S-a demonstrat că mai multe boli sunt asociate cu funcția tiroidiană scăzută, chiar și unele dintre ele par să nu aibă o relație aparentă. De exemplu, un studiu a comparat funcția tiroidiană a 56 de pacienți care sufereau de dermatită herpetiformă cu cea a 26 de subiecți de control. Pacienții cu dermatită herpetiformă au prezentat anomalii semnificativ crescute ale testelor funcției tiroidiene (32% față de 4%), hipotiroidismul semnificativ fiind cea mai frecventă anomalie care afectează 12 din cei 56 de pacienți18.

Cauzele hipotiroidismului

Aproximativ 95% din toate cazurile de hipotiroidism clinic sunt primare. La nivel global, cea mai frecventă cauză a hipotiroidismului este deficitul de iod. Glanda tiroidă adaugă iod la aminoacidul tirozină pentru a crea hormonii tiroidieni. Deficiența de iod duce la hipotiroidism, la dezvoltarea unei glande tiroide mărite (de exemplu, o gușă) sau la ambele.

Se estimează că gușa afectează peste 200 de milioane de oameni din întreaga lume. În toate aceste cazuri, cu excepția a 4%, cauza este o deficiență de iod. Deficiența de iod este acum destul de rară în Statele Unite și alte țări industrializate, datorită adăugării de iod la sarea de masă. Adăugarea iodului la sarea de masă a început în Michigan, unde în 1924 rata gușii era de 47%.

Puțini oameni din Statele Unite sunt acum considerați cu deficit de iod, totuși unii dezvoltă gușă. Creșterea prelungită a tirotropinei (TSH) poate duce la hipertrofia tirocitelor, care se poate manifesta sub formă de gușă. Gușa regresează în general pe măsură ce tirotropina este suprimată, dar în cazuri rare poate necesita rezecție chirurgicală.

Nodulii se pot forma și în interiorul glandei în timpul sau independent de disfuncția de ieșire. La palpare, se poate constata că până la 20% dintre pacienții adulți prezintă noduli; pe screening aleatoriu prin ultrasunete, pot fi găsite la până la 50% din populație. Principala relevanță clinică a nodulilor este că până la 5% pot fi canceroși.

O posibilă cauză a gușilor sau nodulilor la pacienții cu un aport de iod adecvat, dar marginal, este ingestia excesivă de goitrogeni din dietă sau din mediu. Consultați Considerații nutriționale pentru detalii despre goitrogenii dietetici.

Goitrogenii de mediu includ perclorat, iod peste 1000 mcg/zi, fluor și mercur. Medicamentele care induc gușa și suprimă funcția tiroidiană includ amiodarona, carbamazepina, litiu, iod de potasiu, fenobarbitona, fenitoina și rifampicina.

Gușa poate fi și rezultatul tiroiditei Hashimoto, o afecțiune autoimună care este cea mai frecventă cauză a hipotiroidismului clinic în Statele Unite. În această boală se formează anticorpi care se leagă de tiroida (în special împotriva enzimei peroxidazei tiroidiene, tiroglobulinei și receptorilor TSH) și împiedică producerea unor niveluri suficiente de hormon tiroidian. Pe lângă legarea de țesutul tiroidian, acești anticorpi se pot lega și de glandele suprarenale, pancreas și celulele producătoare de acid din stomac (celule parietale).

Tiroidita Hashimoto este în mod oficial un diagnostic histologic, dar se poate presupune în mod rezonabil că este prezentă cu semne de boală tiroidiană autoimună. Acestea pot include oricare dintre următoarele:

Anticorpi serici împotriva proteinelor tiroidiene, cum ar fi tirogloblina

(TG) sau tiroperoxidază (TPO), deși 10% până la 15% pot fi anticorpi negativi.

Mărirea difuză a glandei detectată prin examen fizic, ecografie sau tomografie computerizată.

Captarea difuză de iod și mărirea glandulare la scanarea captării iodului radioactiv.

Dacă o evaluare histologică se face prin biopsie, aspirație cu ac fin sau după tiroidectomie, constatările tipice sunt infiltrarea celulară a celulelor imune, în special a limfocitelor.

Variabilele care prezic tiroidita Hashimoto sunt antecedentele familiale de boli tiroidiene de orice tip și expunerea la factorii declanșatori ai mediului. Se știe că anumite toxine sunt absorbite prin intermediul simportorului de iodură de sodiu și concentrate în foliculii tiroidieni. Astfel de toxine generează radicali liberi, care activează răspunsurile imune și, eventual, sensibilizează celulele imune la proteinele tiroidiene din jur.

Substanțele chimice care sunt documentate că se corelează cu boala Hashimoto includ:

Iod (în exces sau când aportul crește semnificativ)

Perclorat

fluor

Litiu

Mercur

Bisfenol A

teflon

Boala tiroidiană autoimună poate exista în absența hipotiroidismului seric, deși cei cu boală tiroidiană autoimună progresează spre hipotiroidism în aproape toate cazurile. Prezența bolii Hashimoto crește riscul de a avea sau de a dezvolta alte boli autoimune.

Alte cauze ale hipotiroidismului clinic includ chirurgia tiroidiană și ablația și hipotiroidismul postpartum, care este o formă tranzitorie de hipotiroidism, care afectează 5% până la 10% dintre femeile din Statele Unite.

Hipotiroidismul subclinic și sindromul hipotiroidismului

Definit clasic, în hipotiroidismul subclinic, TSH este crescut în timp ce nivelurile serice ale hormonilor tiroidieni sunt normale. Folosind acest criteriu, hipotiroidismul subclinic este o constatare relativ comună în asistența medicală primară, care afectează 2% până la 7% dintre adulți.10 S-a demonstrat că hipotiroidismul subclinic este legat de un risc crescut de boli cardiovasculare.19

Boala tiroidiană în absența unor constatări evidente de laborator poate fi numită mai precis „sindrom hipotiroidian”. Poate fi definită prin următoarele constatări clinice:

Prezența simptomelor hipotiroidiene

Absența altor boli explicative

Posibile anomalii funcționale ale tiroidei, așa cum se găsesc la temperatura bazală a corpului (BBT) și la testarea reflexului lui Ahile

În plus, una sau mai multe dintre următoarele constatări obiective vor ajuta la confirmarea prezenței bolii tiroidiene:

Niveluri suboptime în sânge

Studii anormale de anticorpi

Constatări anormale la ecografie

Constatări anormale la aspirația cu ac fin a tiroidei

Majoritatea pacienților cu sindrom hipotiroidian pot avea boala Hashimoto precoce, deși unele cazuri pot fi atribuite deficienței sintezei hormonilor tiroidieni sau conversiei legate de deficiențe nutriționale sau toxine din mediu.

p CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

Înainte de utilizarea măsurătorilor de sânge, era obișnuit să se diagnosticheze hipotiroidismul pe baza BBT (temperatura corpului în repaus) și a timpului reflex al lui Ahile (reflexele sunt încetinite în hipotiroidie). Odată cu apariția măsurătorilor de laborator sofisticate a hormonilor tiroidieni din sânge, aceste teste „funcționale" au căzut pe margine. BBT normal este de 97,6 ° F până la 98,2 ° F. Pacienților li se oferă instrucțiuni pentru a lua BBT, așa cum este prezentat în Anexa 9. Mulți consideră BBT un indicator al stării tiroidei, dar este afectat de multe alte variabile, inclusiv funcția suprarenală, compoziția corpului, nivelul de activitate, starea menstruală și funcția imunitară. Prin urmare, are o specificitate foarte mică pentru funcția tiroidiană. În plus, dependența de BBT ca factor care înlocuiește nivelurile sanguine în determinarea dozei optime pentru tiroida poate expune pacienții la doze suprafiziologice periculoase de hormoni tiroidieni. Poate fi, totuși, utilizat ca indicator general în contextul unei evaluări clinice complete.

Este important să discutăm, de asemenea, despre sindromul de temperatură al lui Wilson (WTS), bazat pe munca lui Denis Wilson, care susține că mulți oameni au simptome hipotiroidiene, dar au teste normale de laborator tiroidiene din cauza conversiei excesive a T4 în rT3 în membrana celulară, astfel încât testele de laborator nu reflectă T3 sau rT3 seric. T4 reprezintă 90% din secreția de hormoni de către tiroida; cu toate acestea, forma care afectează cel mai mult celulele este T3, pe care celulele o fac din T4. Dacă celulele nu pot converti T4 în T3 de patru ori mai activ, o persoană poate avea niveluri normale de hormoni tiroidieni în sânge, dar poate avea deficiență tiroidiană. Sindromul de temperatură Wilson desemnează prezentarea hipotiroidismului simptomatic în absența anomaliilor sanguine datorate conversiei periferice deficitare a T4 în T3.20 Din păcate, există în prezent puțin

sprijin pentru această ipoteză în literatura medicală sau vreo modalitate de a evalua cu acuratețe această conversie, deoarece Wilson afirmă că nivelurile serice ale T3 nu se corelează cu nivelurile intracelulare de T3. Cea mai apropiată corelație cunoscută este un fenomen numit sindromul eutiroidian, despre care se știe că apare în timpul sau după stresul metabolic sever. Cu această afecțiune, nu există defecte ale funcției hipotalamice/hipofizare sau tiroidiene, dar există o creștere tranzitorie a rT3 seric față de T3. Se susține că în timpul crizelor metabolice, organismul este capabil să modifice conversia periferică a T4 pentru a încetini în mod benefic procesele metabolice. Se știe că acest efect durează perioade scurte, de obicei 3 săptămâni sau mai puțin, și că se inversează spontan.

Wilson susține că luând doze crescătoare și descrescătoare de T3 combinat cu eliberare susținută, bucla de feedback pozitiv din excesul de rT3 este întreruptă și celulele sunt capabile să formeze T3 din nou, după cum este necesar. În timpul acestor cicluri, dozele de T3 de până la 100 mcg sunt utilizate în mod obișnuit la pacienții fără hipotiroidism evident, depășind de peste două ori doza de înlocuire completă tipică pentru adulții fără secreție tiroidiană endogenă. Din păcate, acest protocol implică un risc semnificativ și au fost observate unele decese.

Evaluare clinică

Un scor clinic bazat pe studiul de prevalență a bolii tiroidiene din Colorado a fost creat pentru a simplifica procesul de evaluare a simptomelor la pacienții suspectați de hipotiroidă. În acest studiu pe peste 25.000 de persoane, s-a arătat că mulți pacienți cu simptome semnificative nu prezentau hipotiroidism clinic, așa cum este definit de definiția prea strictă a TSH-ului sever și a T4 scăzut. Dintre multe simptome analizate, cele enumerate în Tabelul 177-1 au servit drept cei mai buni predictori ai hipotiroidismului.

Evaluare de laborator

Atunci când medicului i se prezintă simptome pertinente și constatări ale examinării, testarea face posibilă confirmarea diagnosticului și respingerea altor cauze. Atunci când este indicat clinic, screening-ul tiroidian ar include în mod ideal un marker de reglare a tiroidei (TSH), markeri ai producției tiroidiene (T4 liber, T3 liber) și markeri ai inflamației tiroidiene (anticorp microzomal tiroidian;

anticorpi tiroperoxidază; anticorpi antitiroglobuline). Asociația Americană a Tiroidiei recomandă screeningul TSH la fiecare 5 ani, începând cu vârsta de 35,15 ani

Diagnosticul hipotiroidismului prin metode de laborator se bazează în primul rând pe rezultatele nivelurilor totale de T4, T4 liber, T3 și TSH (Tabelul 177-2 enumeră nivelurile normale). Diagnosticul este simplu în cazurile evidente (Tabelul 177-3). În cazurile subclinice, diagnosticul este clar, dar beneficiul tratamentului în absența simptomelor este dezbătut. O creștere a TSH cu un nivel normal de T4 este considerată subclinică. Intervalul normal acceptat de TSH este extrem de larg, de la 0,35 la 5,50 mIU/mL. În unele cercuri convenționale, tratamentul nu este recomandat decât dacă TSH este mai mare de 10

mUI/mL. Având în vedere importanța hormonului tiroidian adecvat pentru sănătatea umană, recomandarea noastră este mai agresivă.

Pacienții cu o combinație de hipotiroidism subclinic și semne obiective de tiroidite autoimune pot beneficia de reducerea TSH. Acest lucru poate fi realizat prin modificarea dietei și a stilului de viață și prin posibila terapie de înlocuire a tiroidei.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Figura 177-1 oferă un algoritm pentru gestionarea pacienților cu hipotiroidie; combină evaluarea clinică, BBT și evaluarea de laborator. Deși modelul de diagnostic convențional poate fi prea restrictiv, bazarea exclusiv pe simptome sau BBT pentru a determina cine are nevoie de tratament tiroidian va duce adesea la multe încercări care se termină cu efecte secundare și fără beneficii. În plus, dacă astfel de măsuri sunt utilizate ca unici factori pentru a determina pacienții cu tiroida care au nevoie de doză

TABELUL 177-2 Valoarea normală a hormonului tiroidian seric

crește, mulți vor ajunge la doze suprafiziologice periculoase. Pacienții adulți care au atins doze fiziologice complete de tiroidă (2-2,5 gr) și au scoruri TSH mai mici de 1,0 ar trebui să fie considerați a avea o îmbunătățire maximă de la tratamentul tiroidian. Deoarece dozele superfiziologice accelerează viteza de degradare a T4, creșterile suplimentare ale dozei nu vor aduce niciun beneficiu de durată. Dozele mai mari ar trebui, de asemenea, descurajate, deoarece un TSH suprimat cronic crește riscul de demență, fibrilație atrială și osteoporoză.

Pacienții cu „sindrom hipotiroidian" pot fi prezis că vor avea un răspuns clinic pozitiv la tratamentul tiroidian atunci când posedă toate următoarele caracteristici:

Semne obiective ale bolii Hashimoto precoce. Aceasta ar include anticorpi serici pozitivi sau anomalii ale anatomiei tiroidei evidențiate prin examinare sau ecografie.

Simptome hipotiroidiene pertinente. Acestea includ simptomele extrem de sensibile culese din studiul Colorado delimitat mai devreme.

Niveluri suboptime ale sângelui tiroidian. Scorurile TSH mai mari de 2,5 cresc probabilitatea bolii Hashimoto și a simptomelor hipotiroidiene.21

Pacienții cu simptome hipotiroidiene mai puțin sensibile, cum ar fi supraponderalitatea, depresia sau libidoul scăzut, dar care nu au cele trei criterii de mai sus pot fi prezise că răspund slab la tratamentul tiroidian chiar dacă posedă BBT scăzut sau reflexe tendinoase întârziate ale lui Ahile.

Dietă/Alergie alimentară

Există o corelație clară între bolile autoimune, permeabilitatea intestinală și alergia alimentară. Un studiu asupra pacienților cu boală celiacă a arătat că 2% aveau boală

tiroidiană autoimună evidentă. La șase luni după ce acești pacienți au început o dietă fără gluten, markerii lor autoanticorpi serologici au devenit nedetectabili.22 Deoarece mulți oameni, inclusiv pacienții cu tiroida autoimună, prezintă alergii subclinice la grâu și alte alimente, o dietă de eliminare, un regim de detoxifiere (vezi capitolele 15 și 53) sau ambele pot fi de folos pentru a scădea încărcătura antigenică și pentru a întări activitatea benefică a autoantigenului.

Hipotiroidism suspectat

Evaluare clinică și de sânge

Test de laborator T4 liber scăzut T4 liber normal T4 liber scăzut

normal TSH ridicat TSH ușor până la moderat crescut TSH normal sau scăzut

v v

Continuare Întrerupeți

FIGURA 177-1 Diagramă de diagnosticare a hipotiroidismului.

Considerații fiziologice/hormonale

Globulina care leagă tiroida (TBG) este o proteină produsă în ficat care transportă hormonii tiroidieni, inclusiv 75% din T4 circulant. Anumiți factori pot duce la creșterea nivelului de TBG, inclusiv afecțiunile în exces de estrogen, cum ar fi sarcina și regimurile de suplimentare orală cu estrogen din pilulele contraceptive și terapia de substituție hormonală.23 Terapia cu tamoxifen pentru cancerul de sân24 și bolile hepatice cresc, de asemenea, nivelurile de TBG. Nivelurile ridicate de TBG pot împiedica disponibilitatea hormonului tiroidian liber pentru utilizare în țesuturile periferice, contribuind astfel la o simptomatologie hipotiroidiană. În funcție de tabloul clinic, poate fi utilă moderarea

exceselor hormonale prin scăderea aportului de estrogeni orali, trecerea la regimuri non-orale care nu implică o „prima trecere” prin ficat sau ajutând ficatul să metabolizeze mai eficient acești estrogeni.

Considerații nutriționale

Este important să sprijiniți glanda tiroidă din punct de vedere nutrițional prin asigurarea unui aport adecvat al nutrienților cheie necesari în fabricarea hormonului tiroidian și prin evitarea goitrogenilor.

Iod, tirozină și goitrogeni

Hormonii tiroidieni sunt fabricați din iod și aminoacidul tirozină. Doza alimentară recomandată (DZR) pentru iod la adulți este destul de mică: 150 mg. Aportul mediu de iod în Statele Unite este estimat la peste 600 mg/zi. Prea mult iod poate inhiba de fapt sinteza glandei tiroide. Din acest motiv și pentru că singurul rol al iodului în organism este acela de a asigura sinteza hormonilor tiroidieni, se recomandă ca nivelurile din dietă sau de iod suplimentar să nu depășească 600 mg/zi pentru o perioadă de timp.

Deficiențele aportului de iod sunt rare de la adăugarea iodului la sare. Cu toate acestea, goitrogenii pot induce o deficiență de iod prin combinarea cu iodul și făcându-l indisponibil pentru tiroida. Aceste alimente sunt enumerate mai târziu în „Dietă”. În general, gătitul le dezactivează. Acest lucru nu înseamnă că aceste alimente nu ar trebui consumate, ci mai degrabă că nu ar trebui consumate în exces.

Vitamine și minerale

Zincul, vitamina E și vitamina A funcționează împreună în multe procese ale corpului, inclusiv în fabricarea hormonului tiroidian. O deficiență a oricăruia dintre acești nutrienți ar duce la producerea de niveluri mai scăzute de hormon tiroidian activ. Nivelurile scăzute de zinc sunt frecvente la vârstnici, la fel ca și hipotiroidismul.25 Poate exista o corelație. Vitaminele B riboflavina (B2), niacina (B3) și piridoxina (Bg) și vitamina C sunt, de asemenea, necesare pentru producerea normală a hormonilor tiroidieni.

Urmele de zinc, cuprul și seleniul sunt cofactorii necesari pentru iodotironin iodinaza, enzima care transformă T4 în T3 mult mai activ. Această enzimă are mai multe forme diferite, fiecare necesitând un oligomineral diferit. Suplimentarea cu zinc (a doua cea mai frecventă deficiență minerală) s-a dovedit că restabilește funcția tiroidiană normală la pacienții hipotiroidieni care aveau deficit de zinc, chiar dacă aveau niveluri normale de T4 seric.26

În mod similar, suplimentarea cu seleniu poate fi importantă, deoarece cei care trăiesc în zonele în care este deficit de seleniu au o incidență mai mare a bolii tiroidiene.27 De o semnificație deosebită este faptul că, deși o deficiență de seleniu nu scade conversia T4 în T3 în tiroida sau hipofizar, are ca rezultat o scădere mare a acestei conversii în alte celule ale corpului. Suplimentarea cu seleniu are ca rezultat o scădere a T4 și TSH și o normalizare

a activității tiroidiene.29 Mai mult decât atât, seleniul este cunoscut pentru a scădea nivelurile de anticorpi tiroidieni în afecțiunile tiroidiene autoimune.30 Seleniul este deficitar în dietele a aproximativ 50% din populație, ceea ce poate explica numărul mare de persoane cu activitate tiroidiană scăzută31. activitate în celule, chiar dacă nivelurile hormonale sunt normale sau chiar crescute; oferă un anumit sprijin pentru afirmațiile lui Barnes.

S-a demonstrat că suplimentarea cu antioxidanți crește funcția tiroidiană la șobolanii cu hipotiroidism indus de metimazol. Rezultate semnificative din punct de vedere statistic au fost raportate la șobolanii cărora li sa administrat vitamina C, vitamina E și extract de Curcuma longa (turmeric) cu scăderea modificărilor anormale ale greutății tiroidei, mai puțină suprimare a T4 și T3 și creșteri atenuate ale nivelului de colesterol. constatări. Cu toate acestea, având în vedere siguranța și profilul benefic al acestor suplimente, pare o abordare rezonabilă să le luăm în considerare într-un regim de tratament antiinflamator, antioxidant.

Exercita

Exercițiile fizice sunt deosebit de importante într-un program de tratament pentru hipotiroidism. Exercițiile fizice stimulează secreția glandei tiroide și crește sensibilitatea țesuturilor la hormonul tiroidian. Multe dintre beneficiile pentru sănătate ale exercițiilor fizice pot fi rezultatul îmbunătățirii funcției tiroidei. Aceste beneficii sunt deosebit de importante la persoanele hipotiroidiene supraponderale care țin dietă. Un efect consistent al dietei este o scădere a ratei metabolice, deoarece organismul se străduiește să economisească combustibilul. S-a demonstrat că exercițiile fizice previn scăderea ratei metabolice ca răspuns la dietă.34

Înlocuirea hormonilor tiroidieni

Dacă intervențiile nutriționale și ale stilului de viață sunt inadecvate pentru a restabili activitatea tiroidiană normală, este necesară prescrierea hormonilor tiroidieni. Sunt disponibile mai multe preparate cu hormoni tiroidieni, fiecare cu avantaje și dezavantaje. Tratamentul convențional este administrarea orală de tetraiodotironină/levotiroxină sodică (T4). Preparatele cu levotiroxină sunt bioidentice cu tetraiodotironina umană și sunt ușor absorbite pe cale orală. Timpul de înjumătățire al tetraiodotironinei este de aproximativ 7 zile; prin urmare, doza o dată pe zi este adecvată pentru niveluri sanguine constante. Pentru o absorbție maximă și consistentă, cel mai bine este să luați hormonii tiroidieni cu cel puțin o jumătate de oră înainte de mâncare și băuturi, altele decât apă. Administrarea dimineața este de preferat pentru a imita ciclul circadian tiroidian.

Dozele sunt titrate pentru a reduce TSH-ul la intervalul normal și pentru a crește T4 la intervalul normal. Cea mai frecventă doză inițială este de 50 mcg (0,05 mg); cele mai comune doze finale variază de la 88 la 137 mcg pentru femei și 100 la 150 mcg pentru bărbați.

Unii pacienți care rămân clinic hipotiroidieni au demonstrat că levotiroxina (T4) dezodează slab în triiodotironină (T3). În aceste cazuri, se administrează T3 oral. Unul este liotironina (Cytomel). La fel ca T4, T3 este bine absorbit pe cale orală și se leagă ușor de mulți nutrienți. Timpul său de înjumătățire este de aproximativ 2 Yi zile, așa că dozarea o dată pe zi poate funcționa în continuare. Dozele utilizate în mod obișnuit sunt de 5 sau 10 mcg pe zi.

Deși hormonii sintetici au devenit populari, mulți medici (în special medicii naturisti) încă preferă utilizarea tiroidei naturale deshidratate (NDT) complet cu toți hormonii tiroidieni, nu doar tiroxina. Mulți oameni din comunitatea medicală standard cred că numai înlocuirea T4 este necesară deoarece țesuturile periferice ale corpului vor converti în mod fiabil T4 în T3. Cu toate acestea, studiile la șobolani ale căror tiroide au fost îndepărtate au demonstrat că nivelurile normale ale țesuturilor de T4 și T3 au fost atinse numai cu o perfuzie de T4 și T3, și nu numai cu T4.35 Literatura medicală confirmă că medicii recunosc că mulți pacienți tratați cu tiroida deshidratată tind să se simtă mai bine. micronutrienți (inclusiv 0,2% iod pe masă). Principalul dezavantaj citat adesea de cei care preferă tiroxina este că NDT îi lipsește consistența. Cu toate acestea, conform Farmacopeei SUA (USP), aceste preparate trebuie să conțină nu mai puțin de 85% și nu mai mult de 115% din cantitatea marcată de T4 și nu mai puțin de 90% și nu mai mult de 110% din T3. Cantitatea etichetată este de 38 mcg de T4 și 9 mg de T3 per bob (65 mcg). Echivalențele agenților tiroidieni bazate pe răspunsul clinic sunt următoarele:

100 mcg de T4 (de exemplu, Synthroid)

20 până la 25 mcg de T3 (de exemplu, Cytomel)

1 grăunte de tiroidă deshidratată

12,5 mcg de T3 + 50 mcg de T4 (de exemplu, tirolar)

Valorile pentru diferitele forme de hormoni tiroidieni sunt denumite aici 1 „unitate tiroidiană”. Prin urmare, 0,5 unități tiroidiene ar fi egal cu 50% din valorile afișate în listă.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Strategiile de tratament natural pentru normalizarea funcției tiroidiene variază în funcție de faptul că există o afecțiune hipotiroidiană autoimună, sindromul Wilson sau hipotiroidism subclinic sau clinic.

Tratamente pentru hipotiroidismul autoimun (boala lui Hashimoto)

Înlocuirea tiroidei

Utilizarea substituției tiroidei atinge două obiective la pacientul hipotiroidian autoimun: normalizarea nivelului scăzut de hormoni tiroidieni și suprimarea activității tiroidiene, scăzând astfel procesele autoimune. Fie substituția tiroidiană deshidratată, fie sintetică poate fi utilizată în doze suficient de mari pentru a scădea TSH la 0,1 sau 1,5, nivelurile găsite în populațiile eutiroidiene sănătoase. Trebuie remarcat faptul că unele rapoarte spun

că valorile TSH egale sau mai mici de 0,1 mIU/mL pot prezenta un risc de numeroase reacții adverse hipertiroidiene, precum și fibrilație atrială; de asemenea că sunt asociate cu pierderi de densitate osoasă dar nu cu fracturi suplimentare.9

Tiroida deshidratată este considerată a fi benefică prin stimularea anticorpilor blocanți la anticorpii antitiroidieni și prin acționarea ca momeală pentru anticorpii tiroidieni. reacție la substanțele antigenice tiroidiene. Acești pacienți ar trebui plasați imediat pe o tiroidă sintetică. În ambele cazuri, testele frecvente pentru TSH și anticorpi sunt esențiale pentru a verifica suprimarea activității tiroidei și pentru a monitoriza activitatea autoimună. Un avertisment: o apariție comună, adesea la începutul bolii Hashimoto, unde o imagine hipertiroidiană este mai răspândită. În acest caz, înlocuirea tiroidei poate fi contraindicată.

Dieta/Stil de viață

Eliminarea alimentelor, detoxifierea și opțiunile de vindecare intestinală pot fi tratamente utile care vizează ameliorarea unui posibil factor rădăcină al activității autoimune antigenice (vezi capitolul 15).

Alte Recomandări

Dehidroepiandrosteronul (DHEA) este un supliment benefic în tratamentul unui număr de afecțiuni autoimune.36 Deși multe studii clinice au folosit doze mari (100 până la 200 mg/zi), doze mult mai mici în intervalul fiziologic de 5 până la 10 mg/zi la femei și 10 până la 20 mg/zi la bărbați pot fi benefice și sigure. Efecte nefavorabile, cum ar fi hirsutismul și acneea, au fost observate la o minoritate de pacienți care utilizează doze mari.36 Prin urmare, poate fi cel mai bine să începeți cu un nivel scăzut și să creșteți lent în timp ce monitorizați nivelurile sanguine de DHEA și simptomele clinice ale androgenilor în exces. Deoarece efectele pe termen lung ale administrării DHEA sunt necunoscute, DHEA trebuie utilizat cu prudență, în special la pacienții cu risc de a dezvolta cancer hormon-dependent.37

Seleniul la 200 mg/zi este recomandat pentru tiroidita autoimună Hashimoto, în special la acei pacienţi care au titruri mari de anticorpi anti-peroxidază (TPO)30.

Tratamente pentru tulburarea hipotiroidiană neautoimună evidentă sau subclinica

Dieta

Dieta ar trebui să fie săracă în goitrogeni cruzi și bogată în alimente bogate în urme de minerale necesare pentru producerea și activarea hormonilor tiroidieni. Goitrogenii care trebuie limitati includ alimente din genul Brassica (cum ar fi napi, varză, rutabaga, verdeață de muștar, ridichi, hrean), precum și rădăcina de manioc, soia, arahide, nuci de pin și mei. Când sunt consumate, aceste alimente trebuie gătite pentru a-și descompune constituenții goitrogeni. Sursele bune de iod includ peștele de mare, legumele de mare (kelp, dulse, arame, hijiki, nori, wakame, kombu) și sarea iodată. Sursele bune de zinc includ fructele de mare (în special stridiile), carnea de vită, fulgii de ovăz, puiul, ficatul, spanacul, nucile și

semințele. Cuprul se găsește în ficat și alte organe, ouă, drojdie, fasole, nuci și semințe. În cele din urmă, cele mai bune surse de vitamine B sunt drojdia, cerealele integrale și ficatul. Cea mai bună sursă de seleniu sunt nucile braziliene, în special cele care nu sunt decojite. Alimentele cultivate organic ar trebui recomandate din cauza nivelurilor lor mai ridicate de oligominerale.

Suplimente

Zinc: 20 până la 30 mg/zi

Cupru: 1 până la 2,5 mg/zi

Seleniu: 200 până la 400 mcg/zi

Vitamina C: 1 până la 3 g/zi în doze divizate

Vitamina E: 200 până la 400 UI/zi

Hormonii tiroidieni

Tratamentul ar trebui să înceapă la niveluri cuprinse între 0,5 și 2 unități tiroidiene (vezi discuția anterioară) zilnic, în funcție de mărimea pacientului și de nivelurile hormonale serice. Se recomandă reevaluarea temperaturii bazale a corpului, a nivelurilor de TSH, T4, T3 și T4 liber la 4 până la 6 săptămâni de la inițierea terapiei, scopul tratamentului fiind normalizarea temperaturii bazale a corpului, precum și a nivelurilor hormonale serice. După stabilizarea dozei, evaluările periodice se bazează pe nevoile individuale ale pacientului sau se recomandă să fie efectuate cel puțin o dată pe an.

În tratamentul sindromului hipotiroidian, doza nu trebuie să depășească 0,5 unități tiroidiene pe zi pentru cel puțin primele 3 luni de tratament.

Terapia de substituție cu hormoni tiroidieni se recomandă să fie luată pe stomacul gol, pentru a crește absorbția. Pacientul trebuie să evite să ia hormoni tiroidieni în același timp cu alte medicamente și suplimente (în special cele care conțin fier), care pot afecta absorbția. Doza o dată pe zi produce în general creșteri stabile ale nivelurilor de hormoni tiroidieni.

Doza de hormon tiroidian în timpul sarcinii va trebui probabil crescută din cauza efectelor pe care estrogenii le au asupra creșterii hormonului tiroidian seric - globulina de legare, reducând astfel nivelul de tiroxină liberă. Este necesară o monitorizare atentă în timpul sarcinii. De obicei, cerințele de doză cresc cu 30% până la 50% în timpul sarcinii și revin la nivelurile dinainte de sarcină la scurt timp după naștere.

Exerciții/Finetoterapie/Stil de viață

Activitatea revigorantă, cum ar fi sporturile nautice, evitarea mediilor supraîncălzite și hidroterapia la rece pot stimula funcția tiroidiană.20

REFERINȚE

Wang C, Crapo LM. Epidemiologia bolii tiroidiene și implicații pentru screening. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997;26:189-218.

Weetman AP. Hipotiroidismul: screening și boală subclinică. BMJ. 1997;314:1175-1178.

Banovac K, Zakarija M, McKenzie JM. Experiență cu testarea de rutină a funcției tiroidiene: rezultate anormale în populațiile „normale". J Fla Med Conf. univ. 1985;72:835-839.

Arem R, Escalante D. Hipotiroidism subclinic: epidemiologie, diagnostic și semnificație. Adv Intern Med. 1996;41:213-250.

Canaris GJ, Manowitz NR, Primar G, et al. Studiul de prevalență a bolii tiroidiene din Colorado. Arch Intern Med. 2000;160:526-534.

Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al. TSH seric și T4 total în populația Statelor Unite și asocierea lor cu caracteristicile participantului: Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției (NHANES 1999-2002). tiroida. Dec 2007;17(12):1211-1223.

Barnes BO, Galton L. Hipotiroidism: boala nebănuită. New York: Crowell; 1976.

Langer SE, Scheer JF. Rezolvat: enigma bolii. New Canaan, CT: Keats; 1984.

Turnbridge WM, Evered DC, Hall R. Profiluri lipidice și boli cardiovasculare în zona Wickham, cu referire în special la insuficiența tiroidiană. Clin Endocrinol. 1977;7:495-508.

Gold MS, Pottash AL, Extein I. Hipotiroidism și depresie, dovezi din evaluarea completă a funcției tiroidiene. JAMA. 1981;245:1919-1922.

Esposito S, Prange Jr AJ, Golden RN. Axa tiroidiană și tulburările de dispoziție: privire de ansamblu și perspective de viitor. Psihofarmacol Bull. 1997;33:205-217.

Dean JW, Fowler PB. Reactivitate exagerată la hormonul de eliberare a tirotrofinei: un factor de risc la femeile cu boală arterială. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;290:1555-1561.

Krupsky M, Flatan E, Yarom R, et al. Simptome musculo-scheletice ca semn prezentator al hipotiroidismului de lungă durată. Isr J Med Sci. 1987;23:1110-1113.

Hochberg MC, Koppes GM, Edwards CQ, et al. Hipotiroidismul se prezintă ca un sindrom asemănător polimiozitei. Arthr Rheum. 1976;19:1363-1366.

Evans TC. Boala tiroidiană. Prim Care. 2003;30:625-640.

Althaus U, Staub JJ, Ryff-De Leche A, et al. Modificări ale LDL/HDL în hipotiroidismul subclinic: posibili factori de risc pentru boala coronariană. Clin Endocrinol. 1988;28:157-163.

Cappola AR, Ladenson PW. Hipotiroidism și ateroscleroză. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:2438-2444.

Gaspari AA, Huang CM, Davey RJ, et al. Prevalența anomaliilor tiroidiene la pacienții cu dermatită herpetiformă și la subiecții de control cu HLA-B8/-DR3. Am J Med. 1990;88:145-150.

Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, et al. Incidența bolii cardiace ischemice și a mortalității la persoanele cu hipotiroidism subclinic: reanaliza cohortei Whickham Survey. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Apr;95(4):1734- 1740.

Powell DW. Endocrinologie și terapii naturopatice. Bothell, WA: Publicat de autor; 2001:39-47.

Dickey RA, Wartofsky L, Feld S. Nivel optim de tirotropină: intervalele normale și intervalele de referință nu sunt echivalente. tiroida. 2005 septembrie;15(9):1035-1039.

Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, et al. Autoanticorpi legați de tiroida și boala celiacă: un rol pentru o dietă fără gluten? J Clin Gastroenterol. 2002;35:245-248.

Utiger RD. Estrogen, legarea tiroxinei în ser și terapia cu tiroxină. N Engl J Med. 2001;344:1784-1785.

Mamby CC, Love RR, Lee KE. Modificările testelor funcției tiroidiene cu terapia adjuvantă cu tamoxifen la femeile aflate în postmenopauză cu cancer de sân. J Clin Oncol. 1995;13:854-857.

Prasad A. Spectrul clinic, biochimic și nutrițional al deficienței de zinc la subiecții umani: o actualizare. Nutr Rev. 1983;41:197-208.

Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara Y, Matsukura M, et al. Suplimentarea cu zinc modifică metabolismul hormonilor tiroidieni la pacienții cu dizabilități cu deficit de zinc.

J Am Coll Nutr. 1994;13:62-67.

Toro T. Rolul seleniului în tiroida găsit. Un nou om de știință. 1991;129:27.

Meinhold H, Campos-Barros A, Behne D, et al. Efectele deficitului de seleniu și iod asupra iodotironinei deiodinazelor din creier, tiroide și țesuturi periferice. Acta Med Austriaca. 1992;19:8-12.

Berry MJ, Larsen PR. Rolul seleniului în acțiunea hormonilor tiroidieni. Endocr Rev. 1992;13:207-219.

Gartner R, Gasnier BCH, Dietrich JW, et al. Suplimentarea cu seleniu la pacienții cu tiroidită autoimună scade concentrația de anticorpi tiroidieni peroxidază. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:1687-1691.

Werbach domnule. Influențe nutriționale asupra bolii, vol. I și II. Tarzana, CA: Third Line Press; 1987 (vol 1), 1993 (vol 2).

Deshpande UR, Joseph LJ, Patwardhan UN, et al. Efectul antioxidanților (vitamina C, E și extract de turmeric) asupra hipotiroidismului indus de metimazol la șobolani. Indian J Exp Biol. 2002;40:735-738.

Choudhury S, Chainy GB, Mishro MM. Hipo- și hiper-tiroidismul indus experimental asupra sistemului de apărare antioxidantă la testiculele de șobolan adult. Andrologie. 2003;35:131-140.

Lennon D, Nagle F, Stratman F, et al. Dieta și exercițiile fizice au efecte asupra ratei metabolice de repaus. Int J Obes. 1985;9:39-47.

Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Escobar del Rey FE, et al. Terapia de substituție pentru hipotiroidism cu tiroxină singură nu asigură eutiroidismul în toate țesuturile, așa cum sa studiat la șobolanii tiroidectomizați. J Clin Invest. 1995;96:2828-2838.

van Vollenhoven RF. Dehidroepiandrosteron pentru tratamentul lupusului eritematos sistemic. Expert Opin Pharmacother. 2002;3:23-31.

DHEA. Monografie. Altern Med Rev. 2001;6:314-318.

CAPITOLUL 178

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Frecvența crescută a mișcărilor intestinale (de obicei, mai mult de trei mișcări intestinale pe zi)

Creșterea lichidității scaunelor

Durere abdominală

Un sentiment de urgență fecală

Incontinență fecală

Disconfort perianal

Sânge, mucus sau ambele, posibil prezente în scaun

P CONSIDERAȚII GENERALE

Diareea nu este doar o entitate clinică importantă, dar a jucat și un rol central în cursul istoriei umane. Încă din cele mai vechi timpuri ale lui Herodot, „părintele istoriei", diareea a avut un efect deosebit de semnificativ asupra cursului strategiilor militare și, în consecință, asupra evenimentelor mondiale. Diareea infecțioasă a modificat rezultatele din timpul războiului din Imperiul Roman și cruciadele, precum și campaniile militare relativ moderne ale lui Henric al V-lea, Războiul Civil, Primul Război Mondial și Al Doilea Război Mondial.

Deoarece există o variație considerabilă în obiceiurile normale ale intestinului, nu există o definiție precisă a termenului de diaree. Boala diareică poate fi clasificată în trei sindroame clinice majore: diaree acută apoasă, diaree cu sânge și diaree persistentă. Pentru majoritatea pacienților, orice creștere a masei scaunului, a frecvenței scaunului sau a fluidității scaunului este percepută ca diaree. Pentru majoritatea adulților, aceasta constă într-o producție zilnică de scaun de peste 250 g, care conține 70% până la 95% apă. Mai mult de 14 L de lichid se pot pierde zilnic în cazurile severe.2 Diareea cu volum scăzut, dureroasă și sângeroasă este cunoscută sub numele de dizenterie.

Chiar și astăzi, boala diareică este o cauză comună de morbiditate și mortalitate. Agenții infecțioși provoacă anual peste 200 de milioane de cazuri de diaree în Statele Unite.3 Deși este o cauză majoră de mortalitate în țările în curs de dezvoltare, diareea infecțioasă are, de asemenea, costuri semnificative în țările dezvoltate în ceea ce privește spitalizarea și timpul pierdut.4 Infecția intestinală este cea mai frecventă cauză de diaree la nivel mondial și este responsabilă pentru decesele majorității persoanelor3, anual, 4 milioane. copii de vârstă preșcolară.5 Conform Organizației Mondiale a Sănătății, aproape 2 milioane de copii mor în fiecare an din cauza bolilor diareice.1 În ciuda acestor statistici alarmante, aproximativ 90% din cazurile de diaree acută sunt ușoare și autolimitate și răspund în decurs de 5 zile la terapia de rehidratare simplă sau agenții antidiareici.6

P AGENȚI INFECȚIOȘI ȘI SIMPTOME

O varietate din ce în ce mai mare de agenți virali și bacterieni sunt recunoscuți ca cauze ale bolilor diareice grave.3 În general, cauzele diareei infecțioase pot fi clasificate ca virale, bacteriene sau parazitare. În general, acești agenți patogeni creează un efect diareic prin inhibarea absorbției intestinale și creșterea secreției; în cauzarea inflamației, ele favorizează simptomele diareice secretoare și exudative.

Agenți virali

Virusurile sunt cauze importante ale diareei. La adulții sănătoși, manifestarea clinică a diareei virale este în general o gastroenterită acută, autolimitată. Deși cel puțin 25 de

bacterii și protozoare diferite pot provoca un sindrom clinic identic, mai mult de 75% din cazurile de gastroenterită asociate diareei sunt cauzate de viruși. Virușii sunt suspectați atunci când vărsăturile sunt proeminente, perioada de incubație este mai mare de 14 ore și întreaga boală se încheie în mai puțin de 72 de ore. Agenții patogeni virali sunt probabili atunci când nu există semne de avertizare ale infecției bacteriene (cum ar fi febră mare, diaree cu sânge, dureri abdominale severe, mai mult de 6 scaune în 24 de ore) și nu există indicii epidemiologice din istorie (adică, călătorie, contact sexual, consum de antibiotice) care să sugereze un diagnostic alternativ.7

Rotavirus

Rotavirusul este unul dintre cei mai răspândiți agenți ai diareei. Poate contribui la o diaree acută, deshidratantă la copii și se estimează că provoacă peste 800.000 de decese anuale ale copiilor mici din țările în curs de dezvoltare.8 Boala diareică asociată cu rotavirus este sezonieră; în Statele Unite începe toamna în sud-vest și se termină primăvara în nord-est. Rotavirusurile sunt răspândite pe cale fecal-orală care include transmiterea de la persoană la persoană. Deși mecanismele precise ale bolii nu au fost încă pe deplin elucidate, se știe că rotavirusurile infectează enterocitele viloase ale intestinului subțire și provoacă o diaree apoasă. Pe lângă diaree, pacienții au adesea febră și vărsături.9

Parvovirus (Virus Norwalk)

Deseori clasificate în familia virusului Norwalk sunt calicivirusurile, denumite și viruși asemănător Norwalk sau viruși mici, cu structură rotundă. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) estimează că 66% din 13,8 milioane de cazuri de boli legate de alimente sunt cauzate de acești viruși în fiecare an în Statele Unite. Această familie de viruși este adesea suspectată atunci când gastroenterita acută trece printr-o comunitate semiînchisă (de exemplu, familie, școală, casă rezidențială, spital, navă, cămin).7 Acești viruși se transmit prin alimente și apă contaminate sau de la persoană la persoană. Sursele focarelor au inclus apa de fântână, zmeura, carnea de prânz și, în mai multe cazuri, stridiile.9 Persoanele infectate cu calicivirusuri suferă de greață/vărsături, diaree, crampe abdominale și dureri de cap; apar de asemenea febră de grad scăzut, stare de rău și mialgii.9

Citomegalovirus

Citomegalovirusul (CMV) este prezent în stare latentă la majoritatea oamenilor, fiind dobândit fie la naștere, fie prin expunere sexuală sau parenterală. CMV iese din latență atunci când există o puternică stimulare alergenică sau antigenică a sistemului imunitar. Adesea, cei cu imunodeficiență severă au și activarea și replicarea CMV. Când CMV devine activ în peretele intestinal, pot apărea boli gastrointestinale. Boala este observată în primul rând la pacienții cu deficiență imună severă, cum ar fi sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA), transplant și chimioterapia cancerului7 și este o cauză majoră a diareei în aceste condiții.

Virusul Epstein-Barr

Până la vârsta de 20 de ani, aproape toți adulții sunt infectați cu virusul Epstein-Barr (EBV). Acest virus infectează celulele B și apoi persistă toată viața deoarece aceste celule proliferează la infinit. Proliferarea este de obicei controlată de limfocitele T citotoxice specifice virusului. EBV provoacă diaree în principal la pacienții imunocompromiși.

Agenți bacterieni

Escherichia coli

Există cel puțin patru soiuri distincte de Escherichia coli diareogenă: enterotoxigen (ETEC), enterohemoragic (EHEC), enteroinvaziv (EIEC) și enteroadherent. În America de Nord, cea mai proeminentă E. coli diareogenă este serotipul EHEC, E. coli O157:H7.9 Carnea de vită tocată contaminată este cel mai comun vehicul de transmitere, deoarece bacteriile contaminante sunt distribuite în toată carnea în timpul măcinarii și nu sunt ucise dacă hamburgerii sunt insuficient gătiți. După o perioadă de incubație de la 1 la 8 zile, simptomele tipice includ crampe abdominale și diaree care se pot prezenta ca ușoare, moderate sau severe. La începutul evoluției bolii, mișcările intestinale pot fi laxe și apoase; în timp, totuși, ele pot conține sânge grosier. Un subgrup de pacienți, adesea copii, poate dezvolta sindromul hemolitic-uremic sever, care pune viața în pericol, caracterizat prin triada clinică de anemie hemolitică, insuficiență renală și trombocitopenie.9

Campylobacter jejuni

Campylobacter face parte din flora intestinală la multe mamifere. Carnea contaminată și gătită necorespunzător contribuie în mod semnificativ la răspândirea bolilor. Produsele lactate nepasteurizate, apa contaminată și alte alimente pot, de asemenea, încuraja transmiterea. Simptomele încep la 1 până la 7 zile după ingestia bacteriei și constau în febră, dureri de cap și stare de rău. Acestea pot anunța apariția diareei și a crampelor abdominale cu 1 până la 2 zile. Natura diareei variază de la apoasă la sângeroasă. Enterocolita Campylobacter este de obicei acută și autolimitată în 7 până la 10 zile. Rareori pot apărea recăderi, complicații, boli severe și deces.9

Clostridium difficile

Infecția cu C. difficile a devenit cea mai frecventă cauză de diaree infecțioasă la pacienții internați10 și este cel mai probabil să afecteze persoanele în vârstă. Clostridiumul poate fi catalizat prin utilizarea antibioticelor.

Salmonella

Răspândirea tulpinilor rezistente de Salmonella continuă să crească la nivel mondial11 și există peste 2200 de serotipuri cunoscute în prezent. Răspândită în principal prin alimente contaminate, Salmonella enteritidis reprezintă 85% din toate infecțiile cu salmonella din Statele Unite. Alte infecții proeminente cu salmonella includ Salmonella typhi și Salmonella paratyphi, care sunt responsabile de febra tifoidă. Salmoneloza nontifoidă se poate prezenta sub formă de febră, diaree legată de gastroenterită și infecții localizate ale tractului

gastrointestinal, suprafețelor endoteliale, pericardului, meningelor, plămânilor, articulațiilor, oaselor, tractului urinar sau țesuturilor moi. Simptomele tifoidale includ apariția treptată a febrei, dureri de cap, artalgii, faringită, constipație, anorexie și disconfort abdominal.

Shigella

Printre agenții patogeni enterici bacterieni, Shigella este unică prin aceea că ingestia a mai puțin de 200 de organisme și, eventual, a mai puțin de 10 organisme poate provoca o boală aparentă clinic. Shigella, ca și alți agenți patogeni enterici, se poate transmite prin alimente și apă contaminate. Cu toate acestea, pot apărea, de asemenea, răspândirea de la persoană la persoană și transmiterea prin muște, deoarece sunt necesare atât de puține organisme pentru a provoca boala.9 Perioada de incubație este de obicei de 1 până la 4 zile. Adulții prezintă diaree fără sânge, cu sau fără febră și posibile dureri abdominale, urgență și ușurare cu defecare. Pe măsură ce infecția progresează, episoadele pot crește odată cu prezența mucusului și a sângelui în scaun. Infecțiile se rezolvă adesea spontan în 4 până la 8 zile pentru cazurile ușoare sau 3 până la 6 săptămâni în cazurile severe.

Yersinia enterocolitica

Yersinia enterocolitica, ca și Salmonella și Shigella, este un membru al familiei Enterobacteriaceae. Speciile de Yersinia sunt cauze semnificativ mai puțin frecvente de enterocolită bacteriană în America de Nord decât în altă parte. Tulpinile patogene de Y. enterocolitica sunt de obicei transmise prin alimente sau apă contaminate cu fecale, dar rareori sunt transmise prin produse din sânge contaminate. Are loc o perioadă de incubație de 4 până la 7 zile, urmată de diaree apoasă până la sângeroasă. Acest organism este invaziv și demonstrează o predispoziție pentru țesuturile limfoide, provocând limfadenită mezenterică care poate fi confundată clinic cu apendicita acută.9 Boala se rezolvă de obicei în 1 până la 4 săptămâni, dar ocazional se poate dezvolta septicemia care complică, de obicei la pacienții cu boală de bază.

Laribacter hong-kongensis12

Descris și caracterizat în 2001, Laribacter hong-kongensis este un nou gen și o specie inițial izolate din culturile de sânge și empiem puroi ale unui pacient cirotic cu empiem toracic bacteriemic. De atunci, a fost descrisă la șase pacienți cu diaree din Hong Kong și Elveția. Deși sunt necesare studii epidemiologice mai ample, există motive să luăm în considerare rolul său în studiile viitoare ale focarelor de diaree din întreaga lume.

Agenți paraziți

Bolile diareice cauzate de paraziți constituie încă cea mai mare cauză de îmbolnăvire și deces la nivel mondial. Problema este mai gravă în țările subdezvoltate, cu o salubritate slabă, dar chiar și în Statele Unite bolile diareice sunt o cauză majoră de îmbolnăvire și deces. În plus, ușurința și frecvența călătoriilor la nivel mondial și migrația crescută în Statele Unite au ca rezultat un număr tot mai mare de infecții parazitare. Pe lângă locuitorii

normali ai sistemului gastrointestinal care acționează ca paraziți, există și boli diareice semnificative asociate cu protozoare și helminți.

Giardia lamblia este cea mai frecventă cauză a enteritei parazitare în Statele Unite și ar trebui suspectată în cazurile în care istoria sugerează drumeții recente și băuturi în afara râurilor. Infecția prin apă este, de asemenea, importantă în lumea dezvoltată, în special ca urmare a contaminării surselor de apă menajeră cu chisturile de Giardia intestinalis și Cryptosporidiumparvum.5 Alți paraziți asociați cu diaree includ Entamoeba histolytica, Microsporidium, Isospora belli și speciile Strongyloides.

Deși simptomele cele mai frecvent raportate ale infecției parazitare sunt durerea abdominală și crampele cu diaree explozivă concomitentă, aceste simptome nu apar în toate cazurile. De fapt, un număr tot mai mare de indivizi se confruntă cu simptome gastrointestinale mai ușoare decât de obicei din cauza infecțiilor parazitare sau a simptomelor care nu sunt considerate în mod tradițional a fi legate de infecțiile parazitare. De exemplu, în unele cazuri de sindrom de colon iritabil, indigestie și digestie proastă, paraziții pot cauza simptomele. În plus, infecțiile parazitare sunt adesea o cauză nebănuită a bolilor cronice și a oboselii.

P DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Există numeroase proceduri de laborator pentru analiza pacienților cu diaree. Culturile bacteriene folosind medii selective, detectarea genelor specifice patogenului folosind reacția în lanț a polimerazei (PCR), examinarea microscopică electronică și detectarea antigenului pentru viruși, precum și examinarea directă cu sau fără utilizarea colorațiilor speciale pentru protozoare sunt câteva dintre multitudinea de teste de diagnostic disponibile. În ciuda acestei game largi, o cauză microbiologică este identificată la numai 50% dintre pacienți, în cel mai bun caz.12 Un studiu spitalicesc de peste 30.000 de probe de scaun trimise pentru testare a dezvăluit un anumit patogen în doar 5,6% din cazuri. În ordine descrescătoare, cei mai frecvent identificați agenți patogeni au fost Campylobacter jejuni, Salmonella, Shigella și E. coli O157:H7.3

Confundând această problemă, s-a demonstrat că există o variație substanțială în utilizarea testării scaunului, care de obicei nu se corelează cu caracteristicile clinice ale pacienților afectați.3,13 Un studiu a identificat câteva variabile independente importante care pot fi predictive pentru cultura scaunului pozitiv la pacienții adulți cu un tablou clinic de diaree infecțioasă. Aceste variabile sunt luna de prezentare, febra, durata durerii abdominale la prezentare și necesitatea fluidoterapiei intravenoase. În mod surprinzător, acest studiu a demonstrat că nici antecedentele de diaree cu sânge și nici diaree persistentă nu au fost asociate cu cultura pozitivă a scaunului.13

În general, persoanele cu diaree ar trebui luate în considerare pentru testare dacă sunt febrile sau au scaun cu sânge. Când sângele vizibil era prezent în scaun, mai mult de o treime din cazuri au fost cauzate de E. coli producătoare de toxină Shiga O157:H7.3

Testarea pentru ovule și paraziți are un randament scăzut în majoritatea cazurilor și ar trebui efectuată numai atunci când boala diareică persistă mai mult de 7 zile.3

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Medicamente convenționale

Deși adecvate în anumite cazuri, antibioticele și opiaceele utilizate pentru tratarea diareei sunt, de asemenea, bine cunoscute că au limitările lor, deoarece multe dintre aceste medicamente afectează negativ motilitatea gastrointestinală; în plus, un număr tot mai mare de agenți patogeni se dovedesc rezistenți la agenții antimicrobieni. Creșterea numărului de izolate rezistente la agenții antimicrobieni și riscul de agravare a bolii (de exemplu, sindromul hemolitic uremic cu E. coli O157:H7 producătoare de toxină Shiga) complică și mai mult utilizarea medicamentelor antimicrobiene și antimotilitate.

În general, tratamentul cu antibiotice selectiv este recomandat pentru diareea călătorilor, Shigella și infecția cu Campylobacteria. Sărurile de bismut (de exemplu, Pepto-Bismol) pot fi folosite pentru călătorii în străinătate pentru a acoperi mucoasa intestinală și pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor. Rolul antibioticoterapiei în salmoneloză și infecția cu E. coli O157:H7 rămâne neclar. Se subliniază evitarea agenților antimotilitate în diareea cu sânge, mai ales atunci când boala este cauzată de E. coli O157:H7, care ar putea crește riscul de sindrom hemoliticouremic ulterior. În anumite populații expuse riscului, se recomandă utilizarea mai largă a vaccinurilor, inclusiv vaccinul oral tifoid și vaccinul oral împotriva holerei (disponibil numai în afara Statelor Unite ale Americii).3

Unele abordări terapeutice mai noi includ antagonişti ai receptorilor 5-HT2 şi 5-HT3, antagonişti ai calciului-calmodulină şi agonişti ai receptorilor alfa. Acestea pot fi utile pentru a evita efectele adverse asupra motilității gastrice.5

Factori de bază și predispozanți

Deși un agent patogen este adesea responsabil pentru diareea infecţioasă, o serie de factori gazdă pot predispune indivizii să sufere de boală. Funcția digestivă slabă, care este adesea caracterizată prin debit scăzut de acid gastric sau aclorhidrie și debit inadecvat de enzime pancreatice, ar trebui explorată la pacienții care sunt susceptibili la diaree infecţioasă. În aceste cazuri, pot fi recomandabile suplimentarea cu acid clorhidric și enzime pancreatice. Anticorpii imunoglobulinei A (IgA) ajută la descurajarea aderenței epiteliale a organismelor patogene. Nivelurile scăzute de IgA secretoare pot lăsa sistemul imunitar al tractului gastrointestinal slab și incapabil să facă față infecției patogene. Scăderea motilității intestinale, care poate fi cauzată de stresul cronic și aportul ridicat de zahăr, poate, de asemenea, permite microbilor să înflorească într-un mediu intestinal. Diareea infecţioasă recurentă poate fi încurajată și de alergia alimentară și sensibilitățile.

De asemenea, clinicianul ar trebui să fie conştient de faptul că multe medicamente pot creşte de fapt susceptibilitatea la bolile diareice infecţioase. Acestea includ inhibitori ai pompei de protoni, medicamente antifolați și antibiotice. Pacienții spitalizați care primesc

inhibitori ai pompei de protoni prezintă un risc crescut de diaree indusă de C. difficile.14-16 Ca și în cazul aclorhidriei, este probabil ca inhibarea acizilor digestivi din tractul gastro-intestinal superior de către inhibitorii pompei de protoni să permită agenților patogeni și alimentelor nedigerate să ajungă în intestine fără a fi defalcate corespunzător. De asemenea, se știe că diareea asociată antibioticelor apare în cazul antibioticelor cu spectru larg.17 Antibioticele pot perturba flora intestinală locală, permițând organismelor patogene să înflorească și sunt bine-cunoscute că lasă pacienții susceptibili la diaree (vezi „Probiotice”, mai târziu).

Echilibrul de hidratare/electroliți

Este de o importanță capitală menținerea pacientului cu diaree bine hidratată și asigurarea echilibrului electrolitic. Acest lucru este cel mai important la copii. Desigur, rehidratarea nu tratează diareea în sine, care va persista până când infecția se rezolvă. Semnele deshidratării pot include scăderea sau absența urinării, scăderea turgenței pielii și uscarea limbii. Este adecvată rehidratarea folosind soluții de glucoză, sodiu și potasiu. În cazurile de deshidratare severă cu scădere în greutate mai mare de 10% sau inconștiență, este indicată rehidratarea intravenoasă.18

Dieta

Prevenirea diareei infecțioase poate fi realizată prin evitarea cărnii sau fructelor de mare insuficient gătite, a laptelui nepasteurizat sau a brânzei moi.3 Odată ce pacientul prezintă simptome, utilizarea tradițională a „dietei BRAT” poate ajuta de obicei la scăderea motilității gastrice. Componentele acestei diete sunt alimente care pot încetini peristaltismul și tind să fie mai obligatorii. Acestea sunt banane, orez alb, mere, pâine sau pâine albă simplă și ceai.

Dovezile indică faptul că mesele mai mari și mai puțin frecvente sunt mai solicitante pentru capacitățile digestive și de absorbție ale sistemului gastrointestinal. Într-un studiu porcin, purceii în vârstă de 3 săptămâni au fost repartizați la unul dintre cele patru regimuri alimentare și, ulterior, toți au fost infectați cu rotavirus, urmați 24 de ore mai târziu cu E. coli enteropatogen. Regimul alimentar menit să taxeze capacitățile digestive și de absorbție ale purceilor (un aport ridicat de nutrienți cu hrănire de trei ori pe zi) a produs în mod semnificativ cea mai prelungită diaree, precum și cea mai avansată colonizare a intestinului de către E. coli hemolitic enteropatogen și eliminarea persistentă a rotavirusului. Același aport de nutrienți împărțit în 24 de trepte egale și administrat pe oră a produs un răspuns mai puțin sever. Cea mai puțin severă diaree a fost observată la purceii hrăniți cu o treime din aportul de nutrienți fie pe oră, fie de trei ori pe zi.19

Preparatele dietetice tradiționale pentru diaree precum supa de morcovi și produsele pe bază de orez pot fi utile având în esență o putere absorbantă. Se știe că reduc producția de scaune

Un studiu a evaluat efectele bananei verzi și ale pectinei asupra permeabilității intestinale la 57 de băieți cu diaree persistentă. Banana verde și pectina conțin surse alimentare nedigerabile de acizi grași colonici cu lanț scurt. Pacienților li s-a administrat un tratament

de o săptămână cu o dietă pe bază de orez, care conținea fie banane verzi gătite, pectină, fie doar o dietă cu orez. Permeabilitatea intestinală a fost evaluată înainte și după tratament prin administrarea unei băuturi de lactuloză-manitol (LM) și măsurarea recuperării urinare după 5 ore. Tratamentul cu banane a redus semnificativ recuperarea lactulozei, a crescut recuperarea manitolului și a scăzut raportul LM, indicând îmbunătățirea permeabilității. Pectina a produs rezultate similare. Modificările de permeabilitate au fost asociate cu o reducere cu 50% a greutății scaunului, care s-a corelat puternic cu raportul LM.21 Într-un studiu pe 154 de sugari de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 1 și 30 de luni, dietele alergenice pe bază de soia și cazeină nu au fost utile în atenuarea diareei persistente, în timp ce iaurtul și formulele de descompunere au fost de ajutor semnificativ în reducerea producției de enminoacizi și în reducerea stocului de acizi. în durata diareei.22 Alte studii sugerează, de asemenea, ca măsură adjuvantă pentru pacienții care prezintă vărsături, administrarea unei cantități mici de glucoză.18

Suplimente

Vitamina A

Administrarea vitaminei A la copii poate reduce incidenta diareei severe. Un studiu controlat dublu-orb a examinat 900 de copii cu vârste cuprinse între 1 și 5 ani cu diaree acută. Acești subiecți tineri au fost desemnați să primească fie 60 mg de vitamina A, fie un placebo. Aceștia au fost urmăriți acasă, în zile alternative, până și-au revenit din episodul diareic. La toți copiii din studiu, cei tratați cu vitamina A au avut un risc semnificativ mai scăzut de diaree persistentă. Cu toate acestea, nu a existat nicio modificare în ceea ce privește durata sau frecvența medie a scaunului. Interesant este că grupul care nu a fost alăptat a avut o durată medie mai scurtă a diareei. La acești copii, numărul mediu de scaune trecute după intervenție, proporția de episoade cu durata mai mare de 14 zile și procentul de copii care au trecut scaune apoase în orice zi de studiu au fost, de asemenea, semnificativ mai mici la cei tratați cu vitamina A.23

Acid folic și vitamina B12

Încep să apară studii care corelează nivelurile scăzute de acid folic și vitamina B12 cu o susceptibilitate crescută la diaree. Se știe că deficitul de acid folic favorizează malabsorbția datorită structurii modificate a celulelor mucoasei intestinale.24 Treisprezece pacienți diagnosticați cu anemie megaloblastică care suferă de diaree cronică au prezentat modificări histologice semnificative ale mucoasei ileale, inclusiv inflamație, atrofie, eroziune și aplatizare a vilozităților, limfei și fibrozei focale. Atunci când li s-au administrat suplimente de folat și cianocobalamină, acești pacienți au demonstrat rapid scăderea episoadelor diareice, precum și restaurarea intestinală.25

Medicamentele chimioterapeutice antifolatice, cum ar fi metotrexatul, pot contribui la deficiențele de acid folic și vitamina B12 și pot cauza sau contribui la simptomatologia diareei. Pacienții cu cancer tratați cu această clasă de medicamente care au scăzut acidul folic și vitamina B12 s-au dovedit a fi mai susceptibili la dezvoltarea ulterioară a unor

toxicități grave legate de medicamente, cum ar fi mielosupresia, diareea, toxicitatea mucoasei și infecțiile. Acest lucru sugerează că toxicitatea este legată de deficiența relativă de folat la unii pacienți cu cancer.26 În acest studiu, suplimentarea nutrițională a condus la o reducere marcată a toxicității și la eliminarea deceselor legate de tratament, fără a afecta eficacitatea medicamentelor antineoplazice.

Tangențială la conversația despre diareea infecțioasă și acidul folic, există o preocupare pentru defecte ale tubului neural (NTD) cu deficiență de acid folic și vitamina B12. S-a sugerat că tulburările gastrointestinale, cum ar fi cele cauzate de diaree, ar putea afecta negativ disponibilitatea acestor vitamine pentru mama însărcinată și pentru făt, crescând astfel riscul de malformații congenitale. Într-un studiu de evaluare a riscului de defecte ale tubului neural cu diaree periconcepțională, sa observat că unul sau mai multe episoade de diaree periconcepțională au fost asociate cu un risc crescut de sarcini afectate de NTD în comparație cu niciun episod de diaree. Această asociere a fost independentă de febră, obezitate, vârstă maternă, locul nașterii mamei, venit, sarcina neproductivă anterioară și aportul alimentar și multivitaminic de folat.27 Indiferent dacă cauza diareei este infecțioasă sau de orice altă origine, este prudent să se asigure o nutriție adecvată cu acid folic și vitamina B12 la femeile care încearcă să rămână gravide, precum și la femeile pregnante.

Suplimentarea cu acid folic pare să nu aibă efecte secundare, chiar și la doze mari (de exemplu, 15 mg/zi). S-a raportat că 8 din 14 subiecți umani sănătoși care au consumat 15 mg/zi de acid folic timp de 1 lună au dezvoltat distensie abdominală, flatulență, greață, anorexie, tulburări de somn cu vise vii, stare generală de rău și iritabilitate.28 Totuși, acest lucru nu a fost confirmat într-un studiu clinic dublu-orb29 și alte investigații. Vitamina B], teratogenă sau teratogenă31 mutagenă. Este considerat sigur chiar și la 1000 de ori doza zilnică recomandată. Cu toate acestea, în timpul unui astfel de tratament, trebuie avută grijă să nu luați cantități mari de acid folic, deoarece acest lucru poate masca leziunile nervoase asociate cu deficiența de vitamina B]2.

Zinc

În ultimii ani a fost stabilită importanța nutrițională a zincului, deoarece deficiența de zinc și simptomele acestuia au fost bine recunoscute. S-a descoperit că diareea este una dintre manifestările clinice ale deficienței de zinc. Zincul a demonstrat un efect antimicrobian asupra agenților patogeni enterici precum 5. typhi, Salmonella, E. coli, Enterobacter, Shigella, Staphylococcus albus, Streptococcus pyogenes și Vibrio cholerae33'33 și poate contribui la tratamentul diareei. Absorbția zincului are loc în tot intestinul subțire, nu numai în duoden, jejun și ileon. Multe boli care se disting prin diaree cronică implică o absorbție insuficientă a zincului. De fapt, în unele cazuri de enteropatii cronice la sugari, cum ar fi boala celiacă și fibroza chistică, a fost izolat un deficit de zinc.34

Sursele alimentare bune de zinc sunt carnea, peștele și, într-o măsură mai mică, laptele uman. Acrodermatita enteropatică este o boală rară, dar severă, în care leziunile cutanate, diareea cronică și infecțiile recurente sunt principalele simptome. Boala este legată de funcționarea defectuoasă a absorbției intestinale a zincului și poate fi tratată prin

administrarea orală de doze farmacologice de zinc. Cantitatea de zinc absorbită în intestinul subțire este influențată de alți nutrienți: unii compuși precum fibrele alimentare și fitații (care se găsesc în alimente precum soia, tărâțe de grâu, mazăre, roșcove și orez brun) pot inhiba acest proces, în timp ce acidul picolinic și citric îl facilitează. Se crede că acidul citric este ligandul care explică nivelul ridicat de biodisponibilitate a zincului din laptele uman.34

Ca o notă de precauție, este teoretic posibil ca unele dintre tratamentele dietetice utilizate de practicienii medicinii naturiste pentru diareea postenterită persistentă - cum ar fi eliminarea laptelui de vacă și creșterea fibrelor și a pulberii de roșcove, precum și utilizarea formulei de soia la sugari - să poată contribui la o aprovizionare limitată de zinc și, prin urmare, să promoveze persistența abordării terapeutice34. suplimentarea poate fi justificată, mai ales dacă pacientul tinde să aibă simptome diareice.

Glutamina

Glutamina este cel mai abundent aminoacid din sânge. Fiind unul dintre principalii combustibili utilizați de celulele mucoasei intestinale, acesta reprezintă 35% din producția lor de energie. Deși glutamina este ușor disponibilă în dietă și sintetizată în organism, suplimentarea îmbunătățește metabolismul energetic al mucoasei gastro-intestinale, stimulând astfel regenerarea.35 Glutamina previne deteriorarea mucoasei intestinale și s-a dovedit că reduce scurgerea bacteriană în intestine după ce acestea sunt deteriorate, probabil prin stimularea reparării. infecții sau agenți toxici și, prin urmare, are un mare potențial ca nou rehidratare orală și terapeutică nutrițională pentru pacienții cu infecție enterică, malnutriție sau enterită indusă de chimioterapie sau indusă de radiații.36

Modelele animale au demonstrat cu siguranță utilitatea acestui aminoacid în diaree. S-a demonstrat că glutamina îmbunătățește absorbția de sodiu și apă într-un model de iepure de holeră și intestin de purcel infectat cu Cryptosporidium și s-a dovedit eficient și într-un model bovin de Cryptosporidium. Un model de șobolan de diaree indusă de toxina holeră a arătat, de asemenea, că alanil-glutamina (un derivat mai stabil al glutaminei) a îmbunătățit absorbția intestinală a apei și a electroliților chiar mai bine decât soluțiile tradiționale de glucoză.37

Într-un studiu clinic dublu-orb pe 128 de copii sănătoși cu vârste cuprinse între 6 și 24 de luni, cu diaree acută, 63 au primit 0,3 g/kg/zi de glutamina, în timp ce 65 de martori au primit un placebo timp de 7 zile. Durata medie a diareei în grupul tratat cu glutamina a fost semnificativ mai scurtă decât în grupul placebo (3,4 zile față de 4,57 zile, respectiv).38

Glutamina, chiar și la doze mari, nu are efecte secundare și este bine tolerată.37 O doză tipică de glutamină este de 100 mg de trei ori pe zi (a se vedea capitolul 95 pentru o discuție mai cuprinzătoare despre glutamină).

Probioticele

Lactobacillus și Saccharomyces. Probioticele, traduse ca „pe viață", sunt bacterii care se află în intestin și sunt considerate benefice pentru sănătate. Cele mai importante

bacterii sănătoase sunt Lactobacillus acidophilus și Bifidobacterium bifidum. Alte bacterii (inclusiv tulpini benefice precum Lactobacillus casea, Lactobacillus fermentum, Lactobacillus salivores și Lactobacillus brevis) se stabilesc și ele în intestin (vezi Capitolul 116 pentru o discuție extinsă despre acești agenți clinici utili).

Un număr în creștere substanțială de dovezi științifice a demonstrat acum că lactobacilii și alimentele fermentate joacă un rol semnificativ în sănătatea umană. Se crede că probioticele au un efect protector împotriva bolilor diareice acute și s-au dovedit a fi de succes în tratamentul sau prevenirea diferitelor tipuri de diaree infecțioasă, inclusiv cea datorată rotavirusului, C. difficile și diareei de călătorie. probiotice,4,41 posibil prin creșterea semnificativă a numărului de celule care secretă IgA. Lactobacillus sp. au demonstrat, de asemenea, o capacitate remarcabilă de a inhiba E. coli O157:H7, dar nu și Salmonella în depozitele frigorifice.42 Lactobacillus poate fi considerat ca o adiție viitoare la alimentele depozitate utilizate pentru o stare imunitară scăzută și o susceptibilitate ridicată la E coli O157:H7.

Copiii sunt în special sensibili la diareea infecțioasă și la sechelele acesteia. Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, o formulă standard pentru sugari a fost suplimentată cu probioticele Bifidobacteria bifidum și Streptococcus thermophilus. Subiecții din grupul cu probiotice au dezvoltat diaree la o rată statistic mai mică decât cei din grupul de control (7% față de 31%). În plus, eliminarea rotavirusului a fost scăzută statistic în grupul cu probiotice (10% față de 39%).40 Un al doilea studiu randomizat controlat cu placebo a evaluat probioticele într-o populație diferită, dar și cu risc ridicat. În acest caz, 204 copii peruvieni subnutriți au primit Lactobacillus GG (L. GG) sau placebo. Deși s-a observat o diferență în ratele de diaree, acolo unde grupul tratat a avut statistic mai puține episoade de diaree, reducerea a fost minoră (de la 6 episoade pe copil pe an la 5,2 episoade pe copil pe an). În mod interesant, copiii care au fost alăptați nu au părut să beneficieze deloc, ridicând posibilitatea ca probioticele să ofere o acțiune similară cu laptele matern în prevenirea infecției.43 Într-un al treilea studiu dublu-orb, 81 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 36 de luni au fost înscriși într-un studiu și repartizați aleatoriu la internare pentru a primi 6 x 109 CFU pe zi sau la loc de două ori pe zi. de spitalizarea lor. Copiii tratați cu Lactobacillus s-au bucurat de un risc redus dramatic de diaree nosocomială de 6,7%, față de 33,3% la cei cărora nu li s-a administrat probioticul. Încă o dată, utilizarea L. GG a redus semnificativ riscul de gastroenterită cu rotavirus (2,2% față de 16,7%).44

Saccromyces boulardii, cunoscut și sub numele de Saccromyces cerevisiae, este o drojdie probiotică nepatogenă care poate fi de mare ajutor în diareea cauzată de C. difficile, un agent patogen cel mai probabil să afecteze persoanele în vârstă. Deși în lumea medicală convențională, vancomicina este tratamentul preferat al cazurilor severe, S. boulardii în monoterapie sau în combinație cu vancomicina a fost raportată a fi o alternativă terapeutică eficientă pentru infecțiile recurente10. Doza zilnică pentru adulți este de obicei de 1 g/zi în doze divizate (500 mg de două ori pe zi) timp de cel puțin 4 săptămâni.

Coroborând recenziile anterioare46,47, cea mai recentă metaanaliză Cochrane susține utilizarea probioticelor pentru a scurta durata și a reduce frecvența scaunului în diareea

infecțioasă acută.48 S-a demonstrat că L. acidophilus corectează creșterea bacteriilor gramnegative observată în urma administrării de antibiotice cu spectru larg, așa cum se întâmplă cu orice antibiotice cronice sau cronice49. amestec de B. bifidum și L. acidophilus a inhibat scăderea florei fecale indusă de ampicilină și a menținut echilibrul ecosistemului intestinal.52

Deși se crede în mod obișnuit că suplimentele cu acidophilus nu sunt eficiente dacă sunt luate în timpul terapiei cu antibiotice, cercetările susțin de fapt utilizarea L. acidophilus în timpul administrării antibioticelor.52,53 Reducerea bacteriilor prietenoase sau suprainfectia cu flora rezistentă la antibiotice, sau ambele, pot fi prevenite prin administrarea produselor L. acidophilus în timpul terapiei cu antibiotice. Este necesară o doză de cel puțin 15 până la 20 de miliarde de organisme. Suplimentele probiotice ar trebui, totuși, să fie luate cât mai departe posibil de antibiotic.

Dovezile indică faptul că lumea medicală convențională începe să observe beneficiile administrării Lactobacillus cu antibiotice. Într-un studiu dublu-orb, controlat, antibioticul care conține ampicilină (250 mg) și cloxacilină (250 mg) cu sau fără lactobacili protejați a fost evaluat la 740 de pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de cataractă. Incidența diareei la pacienții cărora li s-a administrat singur antibiotic a fost de 13,3%, comparativ cu 0% la pacienții cărora li s-a administrat antibiotic cu lactobacili protejați17.

Medicamente botanice

Plante care conțin berberină

Plantele care conțin berberină includ sigiliu de aur (Hydrastis canadensis), arpaș (Berberis vulgaris), struguri din Oregon (Berberis aquifolium) și fire de aur (Coptis chinensis). Berberina, un alcaloid, a fost studiat pe larg atât în medii experimentale, cât și clinice pentru activitatea sa antibiotică. Berberina prezintă un spectru larg de activitate antibiotică, având activitate antibiotică împotriva bacteriilor, protozoarelor și ciupercilor, inclusiv Candida albicans.56'62

Acțiunea antibiotică a Berberinei împotriva unora dintre acești agenți patogeni este de fapt mai puternică decât cea a antibioticelor utilizate în mod obișnuit pentru boala pe care acești patogeni o provoacă. Plantele care conțin berberină trebuie luate în considerare în procesele infecțioase care implică organismele menționate anterior. Acțiunea Berberinei în inhibarea Candidai, precum și a bacteriilor patogene, previne creșterea excesivă a drojdiei, care este un efect secundar comun al utilizării antibioticelor.

Diareea este un simptom comun la pacienții cu candidoză cronică. Berberina a demonstrat o activitate antidiareică remarcabilă chiar și în cele mai severe cazuri. Rezultate clinice pozitive au fost demonstrate cu berberina în ameliorarea diareei în cazurile de holeră, amebiază, giardioză și alte cauze de infecții gastrointestinale acute (de exemplu, din cauza E. coli, Shigella, Salmonella și Klebsiella) și pot, de asemenea, ameliora diareea observată la pacienții cu candidoză cronică.

Doza oricărei plante care conține berberină ar trebui să se bazeze pe conținutul de berberină. Deoarece există o gamă largă de calitate în preparatele de sigiliu de aur, sunt preferate extractele standardizate. Dozele de trei ori pe zi sunt după cum urmează:

Rădăcină uscată sau sub formă de infuzie (ceai), 2 până la 4 g

Tinctură (1:5), 6 până la 12 ml (1,5 până la 3 lingurițe)

Extract fluid (1:1), 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1 sau 8% până la 12% conținut de alcaloizi), 250 până la 500 mg

Rețineți că recomandările de dozare pentru berberină ar fi de la 25 până la 50 mg de trei ori pe zi sau o doză zilnică de până la 150 mg. Această doză este în concordanță cu intervalul de dozare din studiile clinice pozitive la pacienții cu infecții gastrointestinale. Pentru copii, este adecvată o doză bazată pe greutatea corporală. Doza zilnică ar fi echivalentă cu 5 până la 10 mg de berberină/kg (2,2 lb) greutate corporală.

Deoarece există o gamă largă de calitate în preparatele de sigiliu de aur, sunt preferate extractele standardizate. Berberina și plantele care conțin berberină sunt, în general, netoxice la dozele recomandate; cu toate acestea, plantele care conțin berberină nu sunt recomandate pentru utilizare în timpul sarcinii, iar dozele mai mari pot interfera cu metabolismul vitaminei B.

Potentilla tormentilla (Rădăcina de Tormentil)

Rădăcina de Tormentil conține mai mult de 15% acid tanic, ceea ce face ca această plantă să fie astringentă70; poate fi util în tratarea diareei infecțioase, scurtarea duratei diareei cu rotavirus și scăderea necesarului de soluții de rehidratare.8 Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a fost efectuat la un spital de copii din Sankt Petersburg, Rusia. În acest studiu, 40 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 7 ani cu diaree cu rotavirus au fost împărțiți în două grupe: un grup de tratament format din 20 de copii cărora li sa administrat 3 picături de extract de rădăcină de tormentil pe an de trei ori pe zi până la întreruperea diareei sau maxim 5 zile și un grup de control de 20 de copii cărora li sa administrat un placebo.

Durata diareei în grupul tratat cu extract de rădăcină de tormentil a fost cu 60% mai mică decât în grupul placebo (3 zile, comparativ cu 5 zile în grupul martor). În grupul de tratament, 8 din 20 (40%) copii nu au avut diaree la 48 de ore de la internarea în spital, comparativ cu 1 din 20 (5%) din grupul de control. Copiii din grupul de tratament au primit, de asemenea, volume mai mici de lichide parenterale decât subiecții din grupul de control.8 Pentru adulți, o doză rezonabilă este de 60 de picături de tinctură de două ori pe zi. Unii clinicieni consideră că planta sub formă de pulbere este mai eficientă la adulți la o doză de 1/4 linguriță de două ori pe zi.70

Allium sativum (usturoi)

Usturoiul pare să afecteze sinteza ADN și ARN și este investigat ca antibiotic eficient. Testele de sensibilitate antimicrobiană in vitro pe E. coli, Shigella sp, Salmonella sp și Proteus mirabilis au descoperit efecte semnificative ale usturoiului împreună cu ciprofloxacina și ampicilină. Agenții patogeni diareici gram negativi din probele de scaun au fost foarte sensibili la usturoi, în timp ce ciprofloxacina a fost cel mai eficient împotriva E. coli. S-a dedus că diferențele rezultă din diferențele genetice dintre organisme și diferențele în modurile de acțiune ale antibioticelor. Cel mai interesant este că niciun agent patogen nu a fost rezistent la usturoi, ceea ce i-a determinat pe autori să concluzioneze că este un agent antimicrobian promițător.71

Alte substanțe botanice antiparazitare

O mare varietate de plante botanice au fost folosite singure sau în combinație cu ierburi antiinflamatoare și demulcente pentru a opri în mod specific infecțiile parazitare și a vindeca tractul digestiv. S-a demonstrat că curcumina protejează împotriva diareei induse de ulei de ricin și caragenan la modelele de șobolani.72 Uleiul esențial brazilian de Ocimum selloi a produs o reducere semnificativă a severității și frecvenței diareei produse de uleiul de ricin, reducând în același timp timpul de tranzit la șoareci. Plumbago indica și Zingiber officinale — s-au dovedit promițătoare în lucrările in vitro împotriva unor specii de Vibrio, Salmonella, Shigella, Escherichia coli și Staphylococcus aureus7 Din păcate, studiile clinice umane lipsesc pentru a corobora siguranța și eficacitatea utilizării lor. Studiile viitoare ar trebui să evalueze potențialele beneficii și toxicități ale următoarelor plante antiparazitare: Artemisia absinthium (pelin), Chenopodium abrosioides (semințe de vierme), Curcuma longa (turmeric), Phytolacca decandra (pokeweed, pokeroot), specii de Juglans (nuc alb și negru) și Tanzacey (nuc alb și negru).

Homeopatie

O meta-analiză a trei studii clinice dublu-orb ale diareei a constatat că tratamentul homeopatic individualizat scade durata diareei acute din copilărie. În această analiză, 242 de copii cu vârste cuprinse între 6 luni și 5 ani au fost analizați ca un singur grup. Copiii au fost randomizați pentru a primi fie un medicament homeopat individualizat, fie placebo, care urmează să fie administrat într-o singură doză după fiecare scaun neformat timp de 5 zile. Părinții au înregistrat scaunele zilnice pe carnetele de jurnal, iar lucrătorii din domeniul sănătății făceau vizite zilnice la domiciliu pentru a monitoriza copiii. Durata diareei a fost definită ca timpul până când au existat mai puțin de trei scaune neformate pe zi timp de 2 zile consecutive. De asemenea, a fost efectuată o meta-analiză a diferenței de mărime a efectului dintre cele trei studii. Analiza combinată arată o durată semnificativă statistic a diareei de 3,3 zile în grupul cu homeopatie față de 4,1 zile în grupul placebo.

Homeopatiile incluse în mod obișnuit ca posibile remedii pentru diaree includ podophyllum (care este binecunoscut pentru aplicarea sa aproape universală pentru diareea călătorului75), aloe, china, mercurius, fosfor, nux vomica, sulf, aconit, veratrum album și arsenic. Deși aceste rezultate trebuie încă evaluate în continuare cu studii la scară mai mare, având în vedere siguranța și eficacitatea istorică a homeopatiei, aceasta ar trebui să fie

considerată temeinic ca parte a alegerilor terapeutice ale practicianului de medicină naturistă.

acupunctura

Din perspectiva medicinei tradiționale chineze, diareea se datorează, în general, unui dezechilibru al reglării intestinului gros, precum și deficienței splinei și stomacului. Deși există variații în funcție de prezentarea unui anumit pacient, cele patru diagnostice de bază sunt diareea cauzată de Cold-Damp, DampHeat, Spline-Yang Depletion și Kidney Yang deficit. În mod obișnuit, diareea cauzată de agenți patogeni infecțioși se încadrează în categoria Damp-Heat și se poate prezenta cu durere, mucus și sânge în scaun.

Câteva studii au arătat efectul pe care acupunctura76-78 și preparatele din plante chinezești îl au asupra mișcării intestinale.79,80 Un studiu a demonstrat că peristaltismul intestinal a fost accelerat semnificativ de acupunctura la nivelul abdomenului, dar suprimat de moxibustie, care este încălzirea anumitor puncte de acupunctură cu arderea din apropiere. Artemisia argyi.7 terapie pentru unele cazuri în care se dorește un peristaltism mai lent. Două studii au măsurat influența stimulării electrice a punctelor de acupunctură, inclusiv ST-36 (Zusanli) și SP-6 (Sanyinjiao) asupra activității mioelectrice a intestinului subțire; ca urmare, a fost înregistrată o capacitate clară a acupuncturii de a modifica motilitatea intestinală. Unul dintre aceste studii a folosit 3 Hz de electroacupunctură pe punctul ST-36 (Zusanli) și a demonstrat o regularitate crescută a sistemului mioelectric gastric.78 Cu toate acestea, o altă evaluare nu a găsit că acupunctura plus electrostimularea sunt suficient de eficiente pentru a normaliza aritmia gastrică după pretratamentul cu atropină.81

Cercetările pe animale au susținut utilizarea istorică a acupuncturii pentru diareea infecțioasă. Efectul acupuncturii a fost evaluat în tratamentul a 32 de porci tineri cu diaree indusă de E. coli enteropatogenă. Toate animalele au fost inoculate cu E. coli și apoi împărțite în trei grupuri. Un grup, martorii, a rămas netratat; un al doilea grup a fost tratat cu antibioticul enrofloxacin; iar al treilea grup a fost tratat cu acupunctură tradițională folosind GV-1 (Jiaochao). Utilizând evaluarea histopatologică prin colorare cu hematoxilină și eozină, s-a observat o infiltrație severă a celulelor inflamatorii în lamina propria în colonul ascendent și descendent și în stomacul fundic al grupului martor netratat. Au fost observate, de asemenea, distrugerea arhitecturii glandei fundice și leziuni necrotice. Totuși, în aceleași locații anatomice, animalele tratate cu acupunctură sau antibiotice au menținut o mucoasă a colonului și a stomacului care erau relativ asemănătoare cu cele ale grupului normal.82 Un alt studiu similar de coroborare a 34 de animale a folosit Du-20 (Bai-hui), BL-20 (Pishu), CV-12 (ZongWan) și STS-25 (Tian). Acest studiu nu a găsit niciun beneficiu suplimentar din utilizarea stimulării electrice.83

Mulți practicieni chinezi găsesc beneficii în utilizarea acupuncturii și ierburilor chinezești împreună pentru a reduce efectele secundare asociate cu medicina occidentală.84 Un studiu al Keishi-ka-shakuyaku-to (Gui-Zhi-Jia-Shao-Yao-Tang) asupra diareei induse de pilocarpină, clorură de bariu sau ulei de ricin a fost găsit la o combinație semnificativă de

ierburi. mg/kg. Această plantă poate acționa mecanic pentru a inhiba mișcarea excesiv de accelerată a intestinului subțire. Un alt studiu a inclus 162 de copii care sufereau de diaree cronica prelungita; a implicat împărțirea lor aleatorie în două grupe și observarea lor clinic. În grupul chinezesc de medicină pe bază de plante, Xiang Cheng San a fost aplicat extern pe ombilicul fiecărui pacient; într-un al doilea grup, medicamentele occidentale au fost administrate de rutină. Rezultatele au arătat că efectele terapeutice au fost semnificativ mai bune în grupul de medicamente pe bază de plante.85 Deși nu a fost folosit niciun control în acest experiment, rezultatele sunt încurajatoare. O varietate mai mare de combinații de plante brevetate, granulare și libere sunt utilizate pentru a trata diferite diagnostice chinezești pentru diaree infecțioasă. Cercetările clinice viitoare vor ajuta la elucidarea utilizării lor.

În cele din urmă, afecțiunile complexe ale imunodeficienței cronice lasă pacienții destul de susceptibili la infecții patogene și sunt dificil de tratat. Diareea afectează mai mult de 60% dintre persoanele care trăiesc cu virusul imunodeficienței umane (HIV)/SIDA. Pacienții cu SIDA aflați deja într-un regim polifarmaceutic au arătat răspunsuri bune la acupunctura și moxibusția utilizate pentru a atenua simptomele diareei.86,87 Într-un studiu pilot, 15 bărbați seropozitivi cu diaree cronică au primit același tratament de acupunctură/moxibustie timp de șase ședințe pe o perioadă de 3 săptămâni. La toți subiecții, frecvența scaunului a fost redusă cu aproximativ un episod pe zi. Consistența scaunului s-a îmbunătățit, de asemenea, de la momentul inițial până la săptămâna 3 și săptămâna 4 cu mai mult de 1 punct pe scala de consistență a scaunului lui Hansen. Încă o dată, sunt necesare mai multe studii, dar rezultatele preliminare sunt promițătoare pentru terapia antidiareică care nu necesită medicamente suplimentare.

În general, modalitățile de medicină chineză s-au dovedit a fi destul de sigure. Într-un studiu japonez de 6 ani, au fost evaluate rezultatele a 84 de terapeuți și 65.482 de tratamente. Participanții au fost obligați să raporteze toate evenimentele adverse. În total, au fost înregistrate doar 94 (0,14%) evenimente adverse și niciuna nu a fost gravă (evenimentele grave au fost considerate afecțiuni precum pneumotoraxul, infecția și leziunea măduvei spinării). Autorii au concluzionat că evenimentele adverse grave sau severe sunt rare în practica standard. Deși sunt în mod clar necesare mai multe cercetări pentru a elucida beneficiile acupuncturii, având în vedere riscul mic și istoricul îndelungat de dovezi anecdotice pozitive, merită cu siguranță folosit.88 Mai multe cercetări asupra ierburilor chinezești sunt, de asemenea, necesare pentru a elucida toxicitatea acelor preparate care par benefice din punct de vedere terapeutic.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

În general, tratamentele naturiste pot gestiona în mod adecvat majoritatea cazurilor de diaree care nu pune viața în pericol. Important este că diareea în sine este o funcție de eliminare folosită de organism pentru a curăța toxinele și nu trebuie suprimată complet. Desigur, diareea cronică și diareea care provoacă pierderi extreme sau rapide de electroliți și apă pot necesita intervenții convenționale. Este imperativ să se mențină hidratarea și

echilibrul electrolitic. Nicăieri această nevoie nu este mai imediată decât la copiii mai mici de 5 ani.

Factori de bază

Abordarea factorilor de bază, cum ar fi debitul stomacal și pancreatic scăzut și nivelurile scăzute de IgA ajută la scăderea șanselor de infecție patogene. Atunci când este posibil, eliminarea cauzelor iatrogenice, cum ar fi inhibitorii pompei de protoni și antibioticele, ajută, de asemenea, la prevenirea recidivelor. Sunt încurajate dietele sărace în zahăr rafinat. Alergiile și intoleranța alimentară ar trebui evaluate la cei cu

Tratamentul adecvat fie cu un antibiotic, fie cu o alternativă naturală necesită o monitorizare atentă prin metode standard de laborator (de exemplu, repetarea mai multor probe de scaun la 2 săptămâni după inițierea terapiei).

Dieta

Dieta BRAT poate fi utilă pentru a descuraja pierderile mari de volum în diareea infecțioasă. Bananele verzi și fibrele de pectină pot fi o parte utilă a dietei BRAT. Iaurtul poate fi de ajutor. Mesele mici, dese (la oră, dacă este posibil) pot fi cele mai bune, cu administrare de glucoză în caz de vărsături. Evitarea soiei, cazeiinei și a altor alimente alergene cunoscute poate fi benefică.

Suplimente nutritive

Dozele sunt pentru adulți, dacă nu se indică altfel.

Vitamina A: 60 mg/zi la copii și până la 50.000 UI/zi timp de 1 până la 2 zile pentru adulții cu infecții. Atenție la doze mari (peste 10.000 UI/zi la gravide).

Acid folic: 1 mg/zi

Vitamina B12 (metilcobalamină): 600 până la 1000 mcg/zi

Picolinat de zinc: 30 mg/zi

Glutamina: 100 mg de două ori pe zi

Lactobacillus sp. și Bifidobacteria sp. 6 până la 10 miliarde CFU de L. GG sau alt probiotic de înaltă calitate de două ori pe zi pe cale orală. Pentru prevenirea diareei induse de antibiotice, este necesară o doză de cel puțin 15 până la 20 de miliarde de organisme. Suplimentele probiotice trebuie luate cât mai departe de antibiotic. La copiii mai mici de 6 ani care se confruntă cu diaree indusă de antibiotice, probioticul trebuie administrat în fiecare zi din doza de antibiotic și continuat timp de 1 săptămână după întreruperea antibioticului.

Saccharomyces boulardi: special pentru tratarea Clostridium difficile, o doză zilnică pentru adulți de 1 g/zi în doze divizate (500 mg de două ori pe zi) timp de cel puțin 4 săptămâni. Poate fi utilizat adjuvant cu vancomicina.

Botanice

Berberină: Recomandările de dozare pentru berberină ar fi de la 25 până la 50 mg de trei ori pe zi sau o doză zilnică de până la 150 mg. Pentru copii, este adecvată o doză bazată pe greutatea corporală. Doza zilnică ar fi echivalentă cu 5 până la 10 mg de berberină/kg (2,2 lb) greutate corporală. Consultați discuția anterioară pentru mai multe detalii.

Tormentil: 60 de picături de tinctură de două ori pe zi sau pudră de plantă la 1/4 linguriță de două ori pe zi. La copii, 3 picaturi de extract de radacina de tormentil pe an de viata de trei ori pe zi pana la intreruperea diareei sau maxim 5 zile.

Homeopatie

Remediile tipice pentru diaree includ podophyllum, aloe, china, mercurius, fosfor, nux vomica, sulf, aconit, veratrum album și arsenicum. Alegerea specifică a remediului trebuie să se bazeze pe pacientul individual și pe prezentarea acestuia.

acupunctura

Punctele de acupunctură pot include ST-36 (Zusanli) și SP-6 (Sanyinjiao), Du20 (Bai-hui), BL-20 (Pishu), CV-12 (ZongWan) și ST-25 (TianShu).

Acupunctura este ameliorarea adecvată a stresului, precum și tratamentul direct al problemelor intestinale și este excelentă pentru tratarea diareei legate de HIV/SIDA.

REFERINȚE

Lim ML, Wallace MR. Diareea infecțioasă în istorie. Infect Dis Clin North Am. 2004; 18:261-274.

Cotran RS, Kumar V, Collins T. Baza patologică a bolii Robbin. a 6-a ed. Philadelphia: Saunders; 1999:805-806.

Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Ghid de practică pentru managementul diareei infecțioase. Clin Infect Dis. 2001; 32:331-351.

Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, et al. Bacteriile lactice în tratamentul gastroenteritei acute cu rotavirus. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995;20:333-338.

Farthing MJ. Diareea: o problemă semnificativă la nivel mondial. Int J Agenți antimicrobi. 2000;14:65-69.

McQuaid KR. Tractul alimentar. În: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. Diagnostic și tratament medical actual, 2000. Ed. 39. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2000:562.

Goodgame RW. Cauze virale ale diareei. Gastroenterol Clin North Am. 2001; 30:779-795.

Subbotina MD, Timchenko VN, Vorobyov MM, et al. Efectul administrării orale a extractului de rădăcină de tormentil (Potentilla tormentilla) asupra diareei cu rotavirus la copii: un studiu randomizat, dublu orb, controlat. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:706-711.

Procop GW. Infecții gastrointestinale. Infect Dis Clin North Am. 2001;15: 1073-1108.

Stroehlein JR. Tratamentul infecției cu Clostridium difficile. Curr Treat Options Gastroenterol. 2004;7:235-239.

Chiappini E, Galli L, Pecile P, et al. Rezultatele unui studiu prospectiv de supraveghere de 5 ani a rezistenței la antibiotice în rândul izolatelor de Salmonella enterica și a terapiei cu ceftriaxonă în rândul copiilor spitalizați pentru diaree acută. Clin Ther. 2002;24:1585-1594.

Woo PC, Kuhnert P, Burnens AP și colab. Laribacter hongkongensis: o cauză potențială a diareei infecțioase. Diagn Microbiol Infect Dis. 2003;47: 551-556.

Chan SS, Ng KC, Lam PK și colab. Predictori ai culturii de scaun pozitive la pacienții adulți cu diaree infecțioasă acută. J Emerg Med. 2002;23:125-130.

Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. Riscul de diaree cu Clostridium difficile în rândul pacienților spitalizați cu inhibitori ai pompei de protoni: studii de cohortă și de caz-control. CMAJ. 2004; 171:33-38.

Khatami SS, Mukunda B, Ravakhah K. Coinfecția cu Giardia lamblia și Clostridium difficile după utilizarea ranitidinei. Am J Med Sci. 2004;327:91-93.

Cunningham R, Dale B, Undy B și colab. Inhibitorii pompei de protoni ca factor de risc pentru diareea cu Clostridium difficile. J Hosp Infect. 2003;54:243-245.

Ahuja MC, Khamar B. Diaree asociată cu antibiotice: un studiu controlat care compară antibioticul simplu cu cei care conțin lactobacili protejați. J Indian Med Asoc. 2002;100:334-335.

Girardet JP, Fontaine JL. Tratamentul actual al diareei acute la sugari. Ann Pediatr (Paris). 1988;35:609-612.

Lecce JG, Clare DA, Balsbaugh RK, et al. Efectul regimului alimentar asupra diareei de înțărcare cu rotavirus-Escherichia coli a purceilor. J Clin Microbiol. 1983;17:689-695.

Pietschnig B, Javaid N, Haschke F și colab. Boli diareice acute: tratamentul cu soluție vâscoasă de morcov-orez este mai eficient decât soluția SRO. Monatsschr Kinderheilkd. 1992;140:426-430.

Rabbani GH, Teka T, Saha SK, et al. Banana verde și pectina îmbunătățesc permeabilitatea intestinală subțire și reduc pierderea de lichide la copiii din Bangladesh cu diaree persistentă. Dig Dis Sci. 2004 Mar;49(3):475-484.

de Mattos AP, Ribeiro TC, Mendes PS, et al. Comparație între dietele pe bază de iaurt, soia, cazeină și aminoacizi la copiii cu diaree persistentă. Nutr Res. 2009 iulie;29(7):462-469.

Bhandari N, Bahl R, Sazawal S, et al. Starea de alăptare modifică efectul tratamentului cu vitamina A în timpul diareei acute la copii. J Nutr. 1997;127:59-63.

Carruthers LB. Diaree cronică tratată cu acid folic. Lancet. 1946;1:849-850.

Ayala E, Frisancho O, Chacon Yupanqui P. Modificări histologice ale ileonului distal în diareea cronică asociată cu anemie megaloblastică. Rev Gastroenterol Peru. 2004;24:117-121.

Calvert H. Starea folat și profilul de siguranță al antifolaților. Semin Oncol. 2002;29(2 suppl 5):3-7.

Felkner M, Hendricks K, Suarez L, et al. Diaree: un nou factor de risc pentru defectele tubului neural? Defecte congenitale Res Part A Clin Mol Teratol. 2003;67:504-508.

Hunter R, Barnes J, Oakeley HF și colab. Toxicitatea acidului folic administrat în doze farmacologice la voluntari sănătoși. Lancet. 1970;1:61-63.

Hellstrom L. Lipsa de toxicitate a acidului folic administrat în doze farmacologice la voluntari sănătoși. Lancet. 1971;1:59-61.

Sheehy T. Acid folic: lipsa de toxicitate. Lancet. 1973;1:37.

Boss G, Ragsdale RA, Zettner A, et al. Eșecul acidului folic (acid pteroglutamic) de a afecta hiperuricemia. J Lab Clin Med. 1980;96:783-789.

Surjawidjaja JE, Hidayat A, Lesmana M. Inhibarea creșterii agenților patogeni enterici prin sulfat de zinc: un studiu in vitro. Med Princ Pract. 2004;13:286-289.

Basit N, Mahmood I, Siddiqui F, et al. Studii privind efectele inhibitoare ale heptanoatului de zinc asupra microorganismelor. G Batteriol Virol Immunol. 1979;72:10-20.

Giorgi PL, Catassi C, Guerrieri A. Zinc și enteropatii cronice. Pediatr Med Chir. 1984;6:625-636.

Souba WW. Glutamina. Un substrat cheie pentru patul splanhnic. Annu Rev Nutr. 1991; 11:285-308.

Klimberg VS, Salloum RM, Kasper M,

et al. Glutamina orală accelerează vindecarea intestinului subțire și îmbunătățește rezultatul după radiația abdominală completă. Arch Surg. 1990;125:1040-1045.

Carneiro-Filho BA, Bushen OY, Brito GA, et al. Analogii de glutamină ca terapie adjuvantă pentru diareea infecțioasă. Curr Infect Dis Rep. 2003;5:114-119.

Yalcin SS, Yurdakok K, Tezcan I, et al.

Efectul suplimentelor cu glutamină asupra diareei q, interleukinei-8 și imunoglobulinei A secretoare la copiii cu diaree acută. J Pediatr Gastroenterol Nutr. eu

2004;38:494-501.

Markowitz JE, Bengmark S. Probiotice în sănătate și boală la pacientul pediatric. Pediatr Clin North Am. 2002; 49:127-141.

Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Hrănirea sugarilor în spital cu Biffdobacterium biffdum și Streptococcus thermophilus pentru prevenirea diareei și eliminarea rotavirusului. Lancet. 1994; 344:1046-1049.

Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, et al. O tulpină umană de Lactobacillus (Lactobacillus casei sp tulpina GG) promovează recuperarea după diareea acută la copii. Pediatrie. 1991;88:90-97.

Brashears MM, Durre WA. Acțiunea antagonistă a Lactobacillus lactis față de Salmonella spp. și Escherichia coliO157:H7 în timpul creșterii și depozitării la frigider.

J Food Prot. 1999;62:1336-1340.

Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P,

et al. Un studiu controlat cu placebo al Lactobacillus GG pentru prevenirea diareei la copiii peruvieni subnutriți. J Pediatr. 1999;134:15-20.

Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, et al. Eficacitatea Lactobacillus GG în prevenirea diareei nosocomiale la sugari. J Pediatr. 2001;138:361-365.

Lestin F, Pertschy A, Rimek D. Fungemia după tratament oral cu Saccharomyces boulardii la un pacient cu multiple comorbidități. Dtsch Med Wochenschr. 2003;128:2531-2533.

Goossens D, Jonkers D, Stobberingh E, et al. Probiotice în gastroenterologie: indicații și perspective de viitor. Scand J Gastroenterol Suppl. 2003;239:15-23.

Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M și colab. Efectul tulpinilor probiotice de Lactobacillus la copiii mici internați cu diaree acută. Pediatr Infect Dis J. 2002;21:411-416.

Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotice pentru tratarea diareei infecțioase acute. Baza de date Cochrane Sy9t Rev. 2010 Nov 10;11:CD003048.

Hentges DJ, ed. Microflora intestinală umană în sănătate și boală. New York: Academic Press; 1983.

Shahani KM, Ayebo AD. Rolul lactobacililor dietetici în microecologia gastrointestinală. Am J Clin Nutr. 1980;33:2448-2457.

Prieten BA, Shahani KM. Aspecte nutriționale și terapeutice ale lactobacililor. J Appl Nutr. 1984;36:125-152.

Zoppi G, Deganello A, Benoni G, et al. Bacteroterapia orală în practica clinică. I. Utilizarea diferitelor preparate la sugarii tratați cu antibiotice. Eur J Ped. 1982; 139:18-21.

Gotz VP, Romankiewics JA, Moss J. Profilaxie împotriva diareei asociate cu ampicilină cu un preparat de lactobacil. Am J Hosp Pharm. 1979;36:754-757.

Zoppi G, Balsamo V, Deganello A, et al. Bacteroterapia orală în practica clinică. II. Utilizarea diferitelor preparate în tratamentul diareei acute. Eur J Ped. 1982;139:22-24.

Hughes VL, Hillier SL. Caracteristicile microbiologice ale produselor Lactobacillus utilizate pentru colonizarea vaginului. Obstet Gynecol. 1990;75:244-248.

Hahn FE, Ciak J. Berberine. Antibiotice. 1976;3:577-588.

Amin AH, Subbaiah TV, Abbasi KM. Sulfat de berberină: activitate antimicrobiană, biotestare și mod de acțiune. Can J Microbiol. 1969; 15:1067-1076.

Johnson CC, Johnson G, Poe CF. Toxicitatea alcaloizilor pentru anumite bacterii. II. Berberină, fizostigmină și sanguinarină. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1952;8:71-78.

Kaneda Y, Torii M, Tanaka T, et al. Efectele in vitro ale sulfatului de berberină asupra creșterii și structurii Entamoeba histolytica, Giardia lamblia și Tricomonas vaginalis. Ann Trop Med Parasitol. 1991;85: 417-425.

Subbaiah TV, Amin AH. Efectul sulfatului de berberină asupra Entamoeba histolytica. Natură. 1967;215:527-528.

Ghosh AK, Rakshit MM, Ghosh DK. Efectul clorurii de berberină asupra Leishmania donovani. Indian J Med Res. 1983; 78:407-416.

Majahan VM, Sharma A, Rattan A. Activitatea antimicotică a sulfatului de berberină. Un alcaloid dintr-o plantă medicinală indiană. Sabouraudia. 1982;20:79-81.

Gupte S. Utilizarea berberinei în tratamentul giardiozei. Am J Dis Copil. 1975;129:866.

Bhakat MP. Studiu terapeutic al sulfatului de berberină în gastroenterita nespecifică. Indian Med J. 1974;68:19-23.

Kamat SA. Studiu clinic cu clorhidrat de berberină pentru controlul diareei în gastroenterita acută. J Assoc Physicians India. 1967;15:525-529.

Desai AB, Shah KM, Shah DM. Berberina în tratamentul diareei. Indian Pediatr. 1971;8:462-465.

Sharma R, Joshi CK, Goyal RK. Tanatul de berberină în diareea acută. Indian Pediatr. 1970;7:496-501.

Choudry VP, Sabir M, Bhide VN. Berberină în giardioză. Indian Pediatr. 1972;9: 143-146.

Rabbani GH, Butler T, Knight J, et al. Studiu controlat randomizat al terapiei cu sulfat de berberină pentru diareea cauzată de Escherichia coli enterotoxigenă și Vibrio cholerae. J Infect Dis. 1987;155: 979-984.

Mitchell WA. Medicina plantelor în practică: folosind învățăturile lui John Bastyr. St Louis: Churchill Livingstone; 2003.

Eja ME, Asikong BE, Abriba C, et al. O evaluare comparativă a efectelor antimicrobiene ale usturoiului (Allium sativum) și antibioticelor asupra organismelor diareice. Sănătatea publică din Asia de Sud-Est J Trop Med.

Mar;38(2):343-348.

Gnanasekar N, Perianayagam JB. Influența curcuminatului de sodiu asupra diareei induse de ulei de ricin la șobolani. 2004;36(3): 177-178.

Franca CS, Menezes FS, Costa LC, et al. Proprietățile analgezice și antidiareice ale uleiului esențial de Ocimum selloi la șoareci. Fitote- rapia. 2008 Dec;79(7-8):569-573.Epub

11 iulie.

Kondo S, Sattaponpan C, Phongpaichit S, și colab. Activitatea antibacteriană a plantelor medicinale thailandeze Pikutbenjakul. J Med Asoc Thai. 2010 Dec;93(suppl 7): S131-S135.

Reichenberg J, Ullman R. Podophyllum: un medicament aproape de rutină pentru diareea călătorilor. Townsend Lett Doctors Pacienți. 2004;252:32-33.

Iwa M, Sakita M. Efectele acupuncturii și moxibustiei asupra motilității intestinale la șoareci. Am J Chin Med. 1994;22:119-125.

Tabosa A, Yamamura Y, Forno ER, et al. Efectul punctelor de acupunctură ST-36 (Zusanli) și SP-6 (Sanyinjiao) asupra activității mioelectrice intestinale a șobolanilor Wistar. Braz J Med Biol Res. 2002;35:731-739.

Chang CS, Chou JW, Ko CW și colab. Stimularea electrică cutanată a punctelor de acupunctură poate spori regularitatea mioelectrică gastrică. Digestie. 2002; 66:106-111.

Saitoh K, Kase Y, Ishige A, et al. Efectele Keishi-ka-shakuyaku-to (Gui-Zhi-Jia-Shao-Yao-Tang) asupra diareei și mișcării intestinale subțiri. Biol Pharm Bull. 1999;22:87-89.

Li YL. Studiu clinic și experimental privind tratamentul diareei la copii prin granule de diaree la copii-oprire rapidă. Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1991;11: 79-82,67.

Chang CS, Chou JW, Wu CY și colab. Aritmia gastrică indusă de atropină nu este normalizată prin electroacupunctură. Dig Dis Sci. 2002;47:2466-2472.

Park ES, Jo S, Seong JK și colab. Efectul acupuncturii în tratamentul porcilor tineri cu diaree indusă de Escherichia coli. J Vet Sci. 2003;4:125-128.

Hwang YC, Jenkins EM. Efectul acupuncturii asupra porcilor tineri cu diaree indusă de Escherichia coli enteropatogenă. Am J Vet Res. 1988;49: 1641-1643.

Chavez C. Afaceri înțepătoare: punctele fine ale acupuncturii. Conștient de poziție. 1995; ianuarie-feb: 14-15.

Yang S. Aplicarea xiang cheng san în tratamentul diareei cronice prelungite la copii. J Tradit Chin Med. 1995;15: 214-219.

Huson C. Acupunctura si medicina traditionala orientala in tratamentul HIV si SIDA. PAS Perspect. 1996;8:2-3.

Anastasi JK, McMahon DJ. Strategii de testare pentru reducerea diareei la persoanele cu HIV folosind medicina tradițională chineză: acupunctura și moxibusția.

J Conf. Asistente Ingrijire SIDA. 2003;14:28-40.

Yamashita H, Tsukayama H, Tanno Y,

et al. Evenimente adverse în tratamentul cu acupunctură și moxibustie: un studiu de șase ani la o clinică națională din Japonia. J Complement Altern Med. 1999;5:229-236.

Infertilitate, feminin

Leah Hechtman, M Sci Med (RHHG), BHSc (Naturopatie), ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Incapacitatea de a concepe un copil după 12 luni de relații sexuale regulate neprotejate (cel puțin de două ori pe săptămână) cu același partener de sex masculin și în absența cauzelor masculine.

P CONSIDERAȚII GENERALE

Se crede că femeile contribuie la 50% din cazurile de infertilitate ca factor primar (30%) și combinat (20%). Statisticile privind infertilitatea sugerează că 1 din 7 cupluri din Statele Unite se confruntă cu această afecțiune. Se definește prin lipsa concepției după 12 luni de act sexual regulat neprotejat (cel puțin de două ori pe săptămână) cu același partener masculin și în absența cauzelor masculine. După 12 luni se recomandă intervenția și tratamentul. Este recomandabil să se inițieze intervenția și tratamentul mai devreme pentru femeile cu vârsta peste 35 de ani. După acest timp, recomandările sunt ca femeile să primească o revizuire și o discuție cuprinzătoare despre concepția naturală sau asistată din cauza preocupărilor legate de vârstă.

Fertilitatea unei persoane este o reflectare a sănătății și bunăstării sale generale. Deoarece suntem construiți genetic pentru a transmite cele mai bune informații pentru următoarea generație, se crede că vârstele optime pentru reproducere sunt între 18 și 35 de ani pentru o femeie și 16 și 40 de ani pentru un bărbat.

Întârzierea deciziei de a avea copii contribuie la proporția cuplurilor care sunt involuntar fără copii. Studiile demografice1 și clinice2 au arătat că femeile au o fertilitate optimă înainte de vârsta de 30 până la 31 de ani. După vârsta de 31 de ani, probabilitatea de concepție scade rapid, dar acest lucru poate fi parțial compensat prin inseminarea continuă pentru cicluri suplimentare. În plus, probabilitatea unui rezultat advers al sarcinii începe să crească cam la aceeași vârstă.2

Ulterior, fertilitatea scade treptat, cu o accelerare spre vârsta de 40 de ani. La femei, fertilitatea rămâne relativ stabilă până la vârsta de 30 de ani, producând în general peste 400 de sarcini la 1000 de femei expuse pe an; apoi începe să scadă substanțial.3 Până la vârsta de 45 de ani, rata fertilității este de doar 100 de sarcini la 1000 de femei expuse.4 Deja la vârsta de 40 până la 41 de ani, jumătate dintre femei își vor fi pierdut complet capacitatea de reproducere. Este în general acceptat că îmbătrânirea reproductivă este de fapt îmbătrânirea ovariană și este legată de scăderea cantității și calității fondului de foliculi conservați în ovare.5

Pentru realizarea unei concepții normale sunt necesare următoarele:3

Producția de spermatozoizi viabile în ceea ce privește motilitatea, morfologia, numărul și integritatea ADN-ului

Transportul spermei prin tractul genital masculin și depunerea în tractul genital feminin, de obicei lângă colul uterin în timpul actului sexual

Producția normală de ovocite (ovulația) de către ovare

Transportul spermatozoizilor și ovocitului în tractul genital feminin la locul fecundației într-o trompa uterină

Penetrarea spermatozoizilor în ovocit, fertilizarea, dezvoltarea unui preembrion și transportul și implantarea acestuia în uter

Cititorul este direcționat către capitolul 180, Infertilitate, masculin, pentru informații specifice pentru partenerul de sex masculin. În plus, capitolul 180 acoperă definițiile infertilității – primară, secundară și inexplicabilă.

TABELUL 179-1 Cauzele infertilității feminine

Tulburări de ovulație (40%) Îmbătrânire

Date de la Jose-Miller, A., Boyden, JW, Frey, KA. Infertilitate. Am Fam Physician 2007;75:849-858.

Fecunditatea este definită ca șansa de concepție a cuplului într-un singur ciclu menstrual. Rata de succes lunară normală pentru cuplurile care încearcă să conceapă în mod natural la vârsta de 25 de ani este de 25%. Această cifră scade odată cu vârsta, în special după vârsta de 35 de ani pentru femei. Se credea cândva că vârsta unei femei este singurul factor major care contribuie; cu toate acestea, acum se știe că fertilitatea masculină scade odată cu vârsta, concomitent cu anomalii evidente în parametrii spermei.

Probabilitatea fecundității unui cuplu este calculată pentru a determina șansa lunară pe care o are un cuplu de a concepe un copil. Acesta ia în considerare o serie de variabile și considerații atât pentru partenerii de sex masculin, cât și pentru femei. În diagnosticarea cauzei infertilității, este important să luăm în considerare toate variabilele ca elemente ale sănătății reproductive și fertilității unui cuplu. Prezentarea clinică poate sugera fie impedimente evidente de fertilitate (de exemplu, anomalie genetică), fie fiecare partener poate avea probleme minore de sănătate care, atunci când sunt combinate, constituie impedimente majore pentru un rezultat de fertilitate de succes (Tabelul 179-1).

Tratament integrativ al infertilității

Tehnologii de reproducere asistată și naturopatie

Statisticile sugerează că 4,6% dintre sugarii din SUA născuți în 2005 (interval de incertitudine de 95%: 2,8% până la 7,1%) au rezultat din tratamente de ovulație care nu implică tehnologii de reproducere asistată (ART). Datele Sistemului Național de Supraveghere ART indică faptul că tratamentele ART reprezintă în prezent 1,2% din totalul născuților vii din SUA, 16% din gemenii din SUA și 38% din sugarii născuți vii de ordin superior (cvadrupleți sau mai mulți) din SUA.7 Prin urmare, medicul naturist prudent trebuie să fie conștient de potențialele interacțiuni și să ia în considerare fiecare protocol de tratament în consecință. Este recomandabil ca clinicienii să recomande următoarea abordare pacienților lor pentru un tratament sigur și integrat: • Înainte de un ciclu de fertilizare in vitro (FIV), trebuie încurajat un program preconcepțional de 3 până la 4 luni pentru ambii parteneri, pentru a asigura o stare nutrițională adecvată și detoxifiere pentru a optimiza rezultatul de succes.

Orice factori cauzali sau contributivi care pot împiedica succesul unui ciclu FIV ar trebui investigați și eliminați cu atenție.

Orice afecțiuni de sănătate preexistente în timpul ferestrei de preconcepție de trei până la patru luni trebuie abordate și tratate.

În timpul unui ciclu de FIV, este crucial să se permită o comunicare optimă între medicul naturist și specialistul în fertilitate pentru a preveni orice interacțiune. Ar trebui încurajate recomandările legate de dietă și stilul de viață; cu toate acestea, prescripțiile de medicamente nutriționale și/sau pe bază de plante trebuie să ia în considerare potențialele

interacțiuni negative cu medicamentele FIV. Ca atare, toate prescripțiile trebuie să fie individualizate.

Odată ce FIV s-a încheiat și s-a obținut un rezultat de succes, tratamentul poate fi modificat pentru a sprijini sarcina, concentrându-se pe prevenirea avortului spontan în primul trimestru și apoi ajustându-se pe măsură ce sarcina continuă.

Optimizarea fertilitatii naturale

Concepția naturală este în mod clar scenariul ideal pentru orice cuplu. Prin urmare, este necesar să se evalueze câteva variabile cheie, inclusiv detectarea ovulației și momentul și frecvența actului sexual. Înainte ca infertilitatea să fie diagnosticată, recomandările actuale sunt de a încuraja cuplurile să încerce să concepe timp de cel puțin 12 luni de act sexual neprotejat, programat corespunzător. Perioada de timp este redusă în cuplurile în care femeia este mai în vârstă de 35 de ani. La aceste cupluri, diagnosticul de infertilitate se realizează după 6 luni.

Fertilitatea unui cuplu este în general cea mai mare în primele luni de sex neprotejat și scade treptat ulterior. Dacă nu are loc nicio concepție în primele 3 luni, fecunditatea lunară scade substanțial în rândul celor care își continuă eforturile de a rămâne însărcinate.8 Prin urmare, cuplurile care sunt susceptibile de a concepe în mod natural sunt probabil să o facă în câteva cicluri scurte. În cazurile în care concepția durează mai mult, pot fi prezente și alte impedimente. Aceștia pot fi factori fizici sau genetici, care pot necesita asistență din partea ART. Cu toate acestea, cauza poate fi pur și simplu o variabilă de sănătate combinată, cum ar fi o deficiență nutrițională flagrantă. Investigațiile adecvate, așa cum se discută mai târziu în acest capitol, vor elucida abordarea necesară.

Cuplurile ar trebui încurajate să încerce concepția în timpul ferestrei fertile. Un ou recent ovulat va supraviețui doar câteva ore (maximum 24 de ore); totuși, spermatozoizii pot supraviețui până la 5 până la 6 zile în prezența lichidului cervical de calitate fertilă. Fereastra fertilă este cel mai bine definită ca intervalul de 6 zile care se termină în ziua ovulației.9 Pe măsură ce estrogenul crește la femeie înainte de ovulație, ea produce lichid cervical de calitate fertilă, care protejează spermatozoizii de pH-ul acid al vaginului, oferă un mediu în care poate călători și oferă susținere nutritivă pentru a supraviețui în călătoria sa.

O concepție greșită larg răspândită este că ejaculările frecvente scad fertilitatea masculină. Un studiu retrospectiv a analizat 9489 de bărbați cu o calitate normală a spermei, concentrații și motilitate normale și a constatat că profilurile au rămas normale chiar și cu ejacularea zilnică.

În sprijinirea pacienților cu concepție naturală, detectarea ovulației este o componentă cheie. Caseta 179-1 include principalele metode disponibile și evidențiază cea mai adecvată aplicare a acestora.

p CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

Evaluarea reproductivă feminină

O evaluare amănunțită a pacientului este crucială pentru a determina cu exactitate starea generală de sănătate a ei și a fertilității. Unele dintre aceste evaluări

Graficul fertilității încorporează luarea în considerare a temperaturii bazale a corpului (temperatura de veghe) și modificările atât în lichidul cervical, cât și în poziția cervicală.

Temperatura de trezire este o măsurătoare retrospectivă care confirmă apariția ovulației. Este capabil să ajute la prezicerea ovulației numai odată ce o femeie este conștientă de modificările ei ciclice. Este folosit pentru a confirma trecerea luteală la progesteron și este benefic pentru evaluarea lungimii fazelor foliculare și luteale. De asemenea, este utilizat pentru a evalua stabilitatea progesteronului în faza luteală pentru a sprijini implantarea și sarcina; poate confirma și ciclurile anovulatorii. Progesteronul face ca endometrul să susțină implantarea unui ovul fertilizat. De asemenea, face ca temperatura să crească perceptibil, de obicei 0,4 ° F/0,2 ° C. Temperatura este cel mai bine luată imediat după trezire, după un minim de 6 ore de somn neîntrerupt, prin evaluare orală.

Lichidul cervical de calitate fertilă este produs cu 3 până la 5 zile înainte de ovulație, ca răspuns la creșterea nivelului de estrogen înainte de creșterea LH. Spermatozoizii pot supraviețui, teoretic, timp de 5 până la 6 zile în prezența lichidului cervical de calitate fertilă. Rolul lichidului cervical este multifațetat; tamponează pH-ul vaginului pentru a oferi un mediu primitor pentru supraviețuirea spermei; oferă un mediu în care spermatozoizii să înoate în călătoria lor prin sistemul reproducător al femelei; oferă suplimente nutriționale pentru supraviețuirea spermei; și acționează ca un lubrifiant pentru a crește plăcerea sexuală și a crește frecvența actului sexual, oferind astfel mai multe oportunități de concepție. Evaluarea ar trebui să fie efectuată din vagin (introducând un deget în orificiul vaginal și extragerea lichidului pentru evaluare) mai degrabă decât să se bazeze pe hârtie igienică sau schimbări de lenjerie intimă.

Evaluarea poziției colului uterin este cea mai controversată dintre autoevaluări, specialiștii în reproducere discreditând adesea valoarea acesteia. Acest lucru se datorează faptului că poziția colului uterin este afectată de numeroase variabile, inclusiv de sincronizarea mișcărilor intestinale. Țesutul cervical este sensibil la fluctuațiile estrogenului și produce modificări fizice și tangibile atunci când ovulația se apropie. Semnele de fertilitate includ o înmuiere, deschiderea orificiului cervical, umezeala crescută din lichidul cervical și o prelungire a canalului vaginal pe măsură ce colul uterin se scurtează departe de orificiul vaginal. Semnele de infertilitate includ os închis, întărire, scurtare și uscăciune.

Testarea ovulației pe bază de urină detectează creșterea LH care apare înainte de ovulație, care apare de obicei cu 24 până la 36 de ore înainte de ovulație. Testarea

poate produce rezultate fals pozitive și este nerecomandabilă la femeile cu PCOS sau alte afecțiuni similare din cauza creșterii LH la aceste populații. În plus, deoarece spermatozoizii necesită un timp optim de călătorie de 2 zile, detectarea creșterii LH poate fi adesea prea târziu pentru a optimiza concepția. Prin urmare, este recomandabil să vă asigurați că toate variabilele sunt mai degrabă sincronice decât izolate. În plus, există unele femei a căror creștere a LH este mai scurtă (12 ore sau mai puțin). Acest lucru poate apărea la cei cu hiperprolactinemie și alte afecțiuni care interferează cu secreția de FSH/LH din hipofiza anterioară. La acești indivizi este recomandabil să se încurajeze testarea LH de două ori pe zi (adică, dimineața și seara), deoarece adesea pot „să rate" creșterea.

Testele și instrumentele de evaluare a salivei își bazează justificarea pe premisa că, odată cu creșterea fluctuațiilor estrogenului, modificările lichidului cervical sunt sincronice cu alte medii fluide, inclusiv cu saliva. Potențialul de fertilitate este detectat prin prezența unui model de „ferigă" în salivă (văzut la microscopie) care sugerează o sincronicitate în modificările lichidului cervical care permit călătoria spermatozoizilor. Această metodă este inadecvată pentru pacienții în vârstă din cauza reducerilor naturale ale estrogenului și, de asemenea, nu este optimă pentru pacienții cu hipotiroidie din cauza relației dintre estrogen și funcția tiroidiană. În plus, se recomandă prudență la pacienții care se confruntă cu deplasarea estrogenului, cum ar fi cei cu fibrom și/sau endometrioză.

poate necesita trimitere la un specialist în fertilitate, ginecolog sau endocrinolog; totuși, medicul naturist ar trebui să efectueze întrebări amănunțite pentru a elucida o istorie completă și pentru a evalua factorii cauzali sau contributivi (Tabelul 179-2). Toți pacienții cu fertilitate ar trebui să fie examinați cu întrebările din Tabelul 179-3, iar investigațiile din etapa 1 trebuie efectuate cu toți pacienții cu fertilitate (Tabelul 179-4).

Complicații

Avort

Acoperirea cuprinzătoare a subiectului avortului spontan depășește scopul acestui capitol. Deoarece incidența este la una din patru sarcini,16 medicul naturist prudent ar trebui să fie informat despre contextul, evaluările utile și abordările de tratament ale avortului spontan, ca parte a abordării holistice a fertilității feminine.

Implantarea embrionului în curs de dezvoltare în endometrul receptiv este un eveniment critic și cheie în stabilirea sarcinii timpurii. Procesul unic de aderență celulară a trofoblastului la endometru în momentul implantării și invazia sa ulterioară în țesutul matern este echilibrat dinamic prin exprimarea moleculelor specifice de adeziune celulară și a semnalelor endocrine, paracrine și autocrine. Procesul poate fi privit ca o serie de

evenimente distincte, dintre care multe sunt similare cu cele ale unei reacții inflamatorii și sunt foarte influențate de factorii prezenți în micromediul uterin, inclusiv hormoni, factori de creștere și citokine inflamatorii și proinflamatorii.17 Secreția unui număr de factori realizează modularea răspunsului imunologic al trofoblastului. Citokinele produse la interfața fetal-mamă joacă un rol cheie în reglarea toleranței materne la făt și a sarcinii de succes.

Deși aproximativ 25% din toate sarcinile recunoscute duc la avort spontan, mai puțin de 5% dintre femei vor avea două avorturi consecutive și doar 1% vor avea trei sau mai multe.16 Pierderea recurentă a sarcinii este o boală diferită de infertilitate, definită prin două sau mai multe sarcini eșuate.18 Când cauza este necunoscută, fiecare pierdere a sarcinii poate fi adecvată pentru a determina dacă este adecvată o evaluare atentă. Deși consensul general este de a evalua după trei sau mai multe pierderi, este mai în concordanță cu paradigma naturistă să revizuim toți pacienții chiar și după primul și mai cuprinzător după al doilea sau ulterior avort spontan.

Riscul de avort spontan este cel mai mare imediat după implantare. Se crede că aproximativ 50% din toate ouăle fertilizate nu supraviețuiesc, ies cu o perioadă normală (sau ușor târzie). Acest lucru este adesea denumit „avort spontan neobservat", deoarece de obicei nu este recunoscut oficial de către femeie, care nu este niciodată conștientă de sarcina ei.

Rezumând scenariile clinice posibile, este util să le grupăm în trei categorii distincte:

Pentru ca o sarcină sănătoasă și viabilă să inițieze și să continue cu succes, o serie de evenimente biochimice, anatomice și moleculare trebuie să aibă loc în mod sistematic și în timp util. Orice abatere poate perturba procesul și poate întrerupe sarcina.

Continuumul clinic suprapus de prezentare poate intra în conflict cu sau complica prezentarea de fertilitate. Fiecare prezentare clinică are potențialul de a se prezenta ca infertilitate (eșec de implantare ocultă), avort spontan subclinic sau clinic în primul trimestru, o pierdere fetală la jumătatea trimestrului înainte de viabilitate, o naștere prematură sau ca un defect congenital care se prezintă la sau după termen. Fiecare prezentare este unică și trebuie luată în considerare holistic și individual.

Modificat de la Hechtman, L, 2011, Clinical naturopathic medicine. Sydney, Australia: Elsevier; 2011.

TABEL 179-3 Etapa 1 Investigații

Modificat de la Hechtman, L, 2011, Clinical naturopathic medicine. Sydney, Australia: Elsevier; 2011.

TABEL 179-4 Etapa 2 Investigații

Modificat de la Hechtman, L, 2011, Clinical naturopathic medicine. Sydney, Australia: Elsevier; 2011.

Numărul de similitudini dintre avorturile spontane anterioare (dacă există) poate permite clinicianului să stabilească scenariul cel mai definitiv și să dezvolte și să ajusteze tratamentul în consecință.

După cum se vede în Tabelul 179-5, diferite afecțiuni pot fi asociate cauzal sau coincident cu avortul spontan.

Cauzele clasice ale avortului spontan

Genetice/cromozomiale: 60% sau mai mult din avorturile spontane precoce se datorează anomaliilor cromozomiale.

Vârsta: după 40 de ani, o treime din sarcini se termină cu avort spontan.

Anomalii hormonale: deficiențele fazei luteale (progesteron scăzut) sunt cauza cea mai frecventă. Acest lucru poate fi asociat cu hiperprolactinemie.

Anomalii metabolice: niveluri slab controlate de zahăr din sânge sau diabet zaharat; sindromul ovarelor polichistice crește riscul de avort spontan.

Anomalii uterine: deformarea cavității uterine poate reprezenta 15% până la 20% dintre avorturile spontane.

Sindromul antifosfolipidic: acesta poate reprezenta 3% până la 15% din pierderile de sarcină.

Trombofilii: risc crescut de tromboză și, în consecință, risc crescut de pierdere a sarcinii, în special în a doua jumătate a sarcinii.

Factori masculini: ADN anormal al spermei (vezi capitolul 180 pentru o discuție completă).

Inexplicabil: nu se găsește nicio explicație la 50% până la 75% dintre cupluri.

Cauze inexplicabile ale avortului spontan. Atunci când cauzele avortului spontan sunt inexplicabile, medicul naturist poate oferi cel mai benefic sprijin și îngrijire. Un avort spontan, în special o pierdere în primul trimestru, poate apărea din orice număr de motive biologice naturale. O deficiență marcată a oricărui nutrient (macro sau micro)

poate provoca, teoretic, un avort spontan. O discuție completă despre macro și micronutrienți și relația lor cu pierderea sarcinii este oferită mai târziu în acest capitol. În plus, luarea în considerare de către medicul naturist a sănătății generale a pacientului și revizuirea cuprinzătoare a tuturor celorlalți factori este de neprețuit.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Sprijinirea fertilităţii feminine

Când i se cere să ia în considerare un pacient cu infertilitate, este esențial ca medicului să evalueze mai mulți factori inițial pentru a determina cea mai bună abordare a tratamentului. Ca și în cazul fertilității masculine, tratamentul naturist nu poate aborda toate variabilele, cum ar fi factorii genetici sau impedimentele fizice evidente; cu toate acestea, poate atenua diverse prezentări. În evaluarea inițială a clinicianului, obiectivul principal este să evalueze pacientul în mod corect și holistic. Prin urmare, trebuie luată în considerare sarcina anterioară a pacientului, durata infertilității, vârsta partenerului, severitatea patologiei prezente și alți factori. De exemplu, în cazul unei femei de 41 de ani care nu a avut nicio sarcină anterioară, este infertilă timp de 2 ani și suferă de endometrioză, este crucial să se inițieze îngrijirea integrativă cu un specialist REI/fertilitate, deoarece este probabil să fie necesară ART. Dacă acest pacient ar fi solicitat consultație cu 4 ani mai devreme, constrângerile de timp nu ar fi la fel de severe și paradigma naturistă ar fi, eventual, de ajutor. Din păcate, vârsta este una dintre variabilele care nu pot fi modificate. În mod similar, dacă cuplul încorporează gameți donatori, clinicianul trebuie să recunoască potențialele limitări ale tratamentului.

Un rezumat util pentru a delimita abordările posibile este următorul:

Condiții tratabile: Unii pacienți prezintă deficiențe evidente sau procese de boală care necesită intervenții pentru a-și îmbunătăți fertilitatea naturală. Majoritatea oamenilor răspund pozitiv la un program de preconcepție care se concentrează pe detoxifiere, care permite concepția mai ușor la încheiere.

Subfertilitate iremediabilă: în urma intervenției naturiste, este posibil ca unii factori de infertilitate să nu fie posibil de tratat sau, alternativ, poate fi necesară trimiterea pentru ART/FIV.

Sterilitate feminină netratabilă: aceasta poate apărea în cazuri de pacienți maturi, tulburări genetice sau afecțiuni anterioare care

EVALUARE

JUSTIFICARE

INTERPRETARE

La prezentare: în orice moment al ciclului ovarian (menstrual).

Evaluare generală de sănătate, inclusiv CBC, LFT, UEC, glucoză a jeun, grupa sanguină și aglutinine

Folat de celule roșii, vitamina B12 seric

Control medical general

Diverse; evaluarea factorilor combinatori.

Homocisteină a jeun

Testele funcției tiroidiene (TFT)

Antitiroglobuline Abs (TG Abs), Tiroid Peroxidaza Abs (TPO Abs), Abs receptori TSH

Glicemia a jeun

Testosteron seric, indice de androgeni liberi, SHBG, +/- androstendionă.

Anticorpi seric gliadină (IgG, IgA), niveluri serice de IgA și anticorpi împotriva transglutaminazei tisulare sau anticorpilor endomiziali.

Dacă pacientul urmează deja o dietă cu conținut scăzut de gluten sau fără gluten, se recomandă trimiterea pentru screening-ul genei celiace. Rețineți că este doar 95% precisă și o citire negativă nu este concludentă.

Depistarea infecțiilor în sarcină (rubeolă, hepatite B, hepatite C+, HIV, toxoplasmoză, CMV, EBV)

Cupru seric, zinc seric și ceruloplasmină

Deficiență nebănuită de folat; dacă este scăzut, testați homocisteina serică a jeun.

Creșterile se pot corela cu constatările vitaminelor B9 și B12, prezența (sau absența) polimorfismului MTHFR și coagularea sau anomaliile vasculare.

Deși hipotiroidismul ușor este puternic asociat cu anovulația, chiar și hipertiroidismul ușor este puternic asociat cu avortul spontan.

Prezența anticorpilor tiroidieni poate apărea cu un TFT normal (în special TPO Abs) și este strâns corelată cu un avort spontan în primul trimestru

Evaluați diabetul preclinic, dacă este crescut, evaluați insulina și HbA1c (± GTT) și evaluați factorii PCOS

Ecran pentru PCOS. Dacă rezultatele sunt pozitive, confirmați cu ziua

7 ecografie.

Boala celiacă asimptomatică este o cauză ocazională (deși nu neechivocă) a infertilității inexplicabile sau a avortului spontan repetat.

Subdiagnosticat la femeile adulte tinere (prevalența populației 1:250 și satisface criteriile OMS pentru screeningul populației20)

Fiecare infecție se poate corela cu eventualitățile de avort spontan (în funcție de fiecare infecție și de momentul sarcinii)

Boala Wilson, o tulburare rară de depozitare a cuprului, se poate prezenta la femeile tinere cu avorturi repetate înainte de apariția altor simptome și semne (boală hepatică, inele Kayser-Fleischer, disfuncție cerebrală).21

Screen pentru niveluri ridicate de cupru și ceruloplasmină; se confirmă cu excreție urinară crescută de cupru de 24 de ore (și apoi biopsie hepatică).

La evaluarea stării zincului, trebuie respectat un raport zinc:cupru de 1:1. Suplimentarea cu zinc poate fi apoi calculată în funcție de necesități.

Suplimentarea cu folați în deficiența de vitamina B12 maschează anemia pernicioasă și riscul degenerării subacute a măduvei spinării.

RBC și serul nu sunt instrumente de evaluare definitive pentru acești nutrienți. Evaluări suplimentare pot fi justificate.

Tratați conform indicațiilor cu doze mari de vitamine B6, B9 și B12. Corelați constatările cu vitaminele B9 și B12 și starea MTHFR.

Este important să păstrați toate aspectele unui TFT bine în limitele normale: evitați înlocuirea tiroidiană chiar și ușor excesivă în cazurile de hipotiroidism.

Avortul spontan este crescut în prezența oricăruia dintre Abs tiroidieni care se corelează direct cu cerințele de modulare imună a gestației (adică, implantare și pe tot parcursul primului trimestru la incremente individuale).

Avortul spontan este crescut în diabetul zaharat și PCOS.

Avortul spontan este mai probabil să apară din cauza dezvoltării foliculare dezordonate și a funcției ovocitelor.

Confirmarea se face prin biopsie de intestin subțire necesară pentru diagnostic, cu toate acestea, aceasta va necesita consumul de gluten timp de trei luni. Opinia clinică obiectivă este necesară pentru a justifica această necesitate în contextul fertilității. Rețineți că lipsa bolii celiace la o femeie cu disfuncție reproductivă altfel inexplicabilă s-ar putea dovedi

jenantă atunci când, mai târziu, se manifestă mai clasic. Prezentarea clasică poate include anemie marcată și/sau deficiențe nutriționale generale

După cum este indicat cu fiecare evaluare.

Prevalența populației este de ~1:30.000 (în orice grup etnic); Frecvența purtătorului genei mutante ATP7B este de ~1:90; sunt cunoscute peste 100 de mutații și persoanele afectate sunt de obicei heterozigoți compuși.

Mecanism posibil: niveluri crescute de cupru în secrețiile uterine compromițând funcția mitocondrială în conceptus. În plus, nivelurile crescute de cupru sunt antagoniste față de absorbția zincului și vor justifica suplimentarea. În funcție de citirea cuprului, tratamentul cu agenți de legare a cuprului poate fi necesar și s-a demonstrat că inversează pierderile de sarcină.

Cheie

Referire medicală generală sau naturistă

Subspecialist în endocrinologie reproductivă și infertilitate

Interes de cercetare în avortul spontan recurent

A continuat

comun.

Histerosalpingograma

Anticorp antinuclear, anticorp anticardiolipină (IgM, IgG), inhibitor de lupus/anticoagulant, imunoglobulina A (IgA)

Pentru evaluarea permeabilității tubare și a structurii trompelor uterine Screening pentru sindromul antifosfolipidic, fie secundar LES, fie, mai frecvent, dar adesea mai puțin agresiv, primar

CA-125

Anticorp anti-TjA (hemolizină anti-PP1Pk)

Ecran de trombofilie

Testarea PCR pentru trombofilie

(evaluări ADN)

Prezența nu confirmă automat cancerul; cu toate acestea, se poate corela cu afecțiuni canceroase, endometrioză sau tulburări proliferative

Rar, dar bine descris22

Proteina S, proteina C, rezistenta la proteina C activata (APC), antitrombina III

Test pentru factorul V Leiden, protrombina G20210A, MTHFR C677T și A1298C

Hormonul anti-mullerian (AMH)

Nivelurile reduse pot indica lipsa rezervei ovariene. Nivelurile crescute pot indica PCOS.

Adresă, după caz

Testele de laborator pentru anticorpii anticardiolipină nu sunt bine standardizate și interpretările creșterilor izolate sunt dificile.

LES necesită trimitere la imunolog sau reumatolog.

Tratamentul cazurilor definite este tratat prin mijloace alopate cu heparină cu greutate moleculară mică, progesteron vaginal (imunosupresiv local), corticosteroizi și ocazional plasmafereză.

Mijloacele naturopatice includ modularea imunității, normalizarea coagulării sângelui și modificarea dietei pentru a susține sistemele imunitare și hematologice adecvate.

În cazurile de endometrioză, poate indica o dezvoltare crescută, un management defectuos sau factori care contribuie la avortul spontan

Plasmafereza și înlocuirea cu imunoglobuline în timpul sarcinii pot permite nașterea la termen23

Deficiență de proteină S: creșterea avortului spontan în al doilea trimestru x 7,4.

Deficiență de proteină C: mai puțin convingătoare

Rezistență APC: primul trimestru x 2,1, al doilea trimestru x 3,317.

Meta-analiza24 raportează următoarele riscuri crescute de avort spontan cu homozigozitate:

Factorul V Leiden: primul trimestru x 2,1, al doilea trimestru x 3,3.

Protrombina G20210: primul trimestru x 2,3, al doilea trimestru x 2,3.

Alele MTHFR (crește riscul de avort spontan cu homocisteină crescută): x 4,3 (dacă sunt controlate cu folat adecvat, pot proteja efectiv împotriva avortului spontan și întârzierea creșterii intrauterine). Modelul naturopatic recunoaște, de asemenea, impactul MTHFR asupra metabolismului folat și efectele sale ulterioare asupra asigurării că replicarea ADN-ului în fiecare celulă (inclusiv celulele fătului) este consecventă. În plus, acidul folic este responsabil pentru o serie de alte roluri în organism. Prin urmare, o anomalie MTHFR se poate corela cu o serie de alte probleme de sănătate, indiferent de starea homocisteinei.

Interpretarea este controversată, totuși, în cazurile de scădere a AMH, consultați specialistul în fertilitate și, eventual, ART concomitent.

Ziua 7 a ciclului menstrual (sau estimată cu 1 săptămână înainte de ovulație)

Ecografia transvaginala

Evaluarea uterului Endometrul normal este > 5 mm grosime și echolucent (gros

endometrul ecogen înseamnă hiperplazie sau polip; dacă este subțire, luați în considerare endometrita). Evaluați pentru fibrom sau diagnosticați alte anomalii uterine.

Evaluarea ovariană Foliculii prezenți în ovar indică numărul tipic de

ouă realizabile: mulți foliculi periferici indică PCOS; putini foliculi pot indica premenopauza (sau oopauza).

Tampoane vaginale și cervicale și cultură Vaginoză, fie Gardneralla vaginalis, fie alt organism (tampoanele cervicale sunt adesea indicate pentru creșterea excesivă, cu pierderea de Lactobacillus.

interpretarea cea mai exactă) Infecţii genito-urinale primare: Chlamydia trachomatis.

Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Neisseria gonorrhoeae

Infecţii genito-urinale secundare: Gardnerella vaginalis, streptococ grup B, streptococ beta-hemolitic, stafilococ auriu, stafilococ millerii

7 zile după ovulație (de obicei, zilele 21-28)

Progesteronul seric (P4) Screening pentru confirmarea ovulației Dacă <35 nmol/L, luați în considerare investigații suplimentare cu

ovulatie de fermitate.

Susține cascadele de progesteron după cum este necesar.

12 zile postvulație (faza premenstruală)

Biopsie endometrială premenstruală pentru datare Verificați acțiunea integrată a aproape 2 săptămâni de progesteron asupra decidualizării stromale deseori deficitare în dezordi-decidualizarea endometrului; confirmați scăderea progesteronului a ovulației (ajustați tratamentul în funcție de

ating un nivel scăzut și negativ BhCG cu o zi înainte de test. cated dacă este prezent).

Investigație extrem de critică în timp: utilitatea pierdută dacă per- O deficiență poate indica și atro- formată endometrială în faza luteală mijlocie. phy (care poate fi netratabil) sau, rar, a

defect molecular: în aceste două cazuri, gestația surogat poate fi singura opțiune de tratament.

Cel mai bun screening pentru baze moleculare rare pentru eșecul decidualizării care provoacă eșecul implantării. Biopsia endometrială premenstruală pentru laboratoarele de specialitate poate căuta abundența relativă a NK periferice. Dacă este nefavorabil, luați în considerare subseturile de limfocite vaginale de progesteron (celule T) pe imuno- celule NK (CD57+) comparativ cu uterul normal (CD56+) NK în timpul sarcinii timpurii. Relevanța constatărilor

tochimia [cu subseturi de celule T adjuvante în raport cu numărul de celule T25 este conflictuală. Tratament naturopatic

în sânge] măsurile se adaptează la modulul imunitar

răspuns în cazurile relevante.

Date de la Jansen R., Gee A. Testarea pentru avort spontan. O&G Magazine 2008: 10(2):48-52.

Cheie: CBC (hemograma completă), CMV (Citomegalovirus), GTT (Test de toleranță la glucoză), FIV (fertilizare in vitro), MTHFR (Metilen Tetra Hidro Folat Reductază), PCOS (Sindromul ovarului polichistic), PGD (Diagnostic pre-genetic), RBC (Red Blood Cell Miscarage), (SHB), Miscarage (SHB) Globulină), LES (lupus eritematos sistemic), TPO (anticorpi peroxidază tiroidian), OMS (Organizația Mondială a Sănătății).

compromite fertilitatea. Adopția sau donarea de ovocite sunt singurele posibilități pentru cuplurile din acest grup care doresc să aibă o familie. Ovocitele donatoare pot să nu fie o opțiune pentru toți pacienții.

Tratament Naturopatic Preconcepție

La fel ca și în cazul infertilității masculine, în timpul tratamentului naturist preconcepțional, cea mai optimă abordare pentru femei este încurajarea unui program care să se coreleze cu etapele finale ale dezvoltării gameților (ovocite). Deși femeile se nasc cu toate ovocitele la naștere, există opțiuni limitate de tratament pentru a remedia stadiul primordial de dezvoltare (cu excepția cazului în care putem modifica potențialii factori epigenetici). Deoarece dezvoltarea foliculului primar din foliculul primordial durează până la 120 de zile, îngrijirea preconcepțională este cel mai bine prescrisă în această perioadă de timp. Urmând această abordare de tratament, putem influența cu succes etape suplimentare de dezvoltare a ovocitelor (Graafianul secundar antral). Prin influențarea mediului ovocitelor în timpul

dezvoltării și corelarea sănătății generale a pacientului, practicienii sunt capabili să influenţeze pozitiv dezvoltarea ovocitelor și să abordeze și să atenueze preocupările legate de sănătate.

Principiile abordării preconcepționale sunt de a atenua condițiile preexistente; optimizarea alimentării; detoxifierea organismului din perspectiva dietei, stilului de viață și mediului; și să încurajeze o abordare sănătoasă a educației parentale la toate nivelurile. Este imperativ să recunoaștem că completarea nutrițională este necesară pe toată perioada preconcepției și că prescripțiile pot necesita cantități mai mari decât cele obișnuite pentru a optimiza starea pacientului. Fertilitatea apare atunci când sănătatea individuală a unei persoane este optimă. Noțiunea că un corp sănătos este unul fertil nu poate fi ignorată. După cum sa discutat în capitolul 180, corpul este pregătit să transmită material genetic numai atunci când mediul și condițiile sunt cele mai bune. Dacă supraviețuirea din perspectivă evolutivă este compromisă, fertilitatea va fi împiedicată. Tot ceea ce o persoană mănâncă, bea, experimentează sau la care este expusă poate și va influența fertilitatea sa. Adevărata fertilitate naturistă susține, recunoaște și ia în considerare absolut toate variabilele pentru sănătatea holistică. Cuplurile ar trebui încurajate să participe la tratament timp de 3 până la 4 luni pentru a aborda în mod corespunzător toate variabilele genetice și epigenetice.

Conceptul de îngrijire preconcepțională a fost inițiat de Foresight, Asociația pentru Promovarea Îngrijirii Preconcepționale. A fost înființat în Regatul Unit în 1978 și este un program preconcepțional care încorporează sfaturi alimentare și de stil de viață pentru a crește fertilitatea, crescând astfel șansele unei concepții sănătoase. Cititorii ar putea dori să revizuiască această cercetare în detaliu pentru informații suplimentare. Cu toate acestea, studiile publicate nu sunt suficiente

Dacă practicianul încorporează ART, este benefic să se informeze pacienții că este posibil ca cotratamentul să producă cel mai bun rezultat. Într-un studiu, 65% dintre cuplurile care au suferit anterior mai multe cicluri FIV au reușit să conceapă în decurs de 2 ani de la un program de preconcepție.26

Este important să recunoaștem că majoritatea pacienților cu fertilitate încorporează mai multe opțiuni de tratament concomitent.27 Prin urmare, este prudent să subliniem domeniul de aplicare al tuturor tratamentelor și să discutăm deschis protocoalele de tratament individuale, astfel încât să promovăm o abordare colaborativă și să reducem riscul de interacțiuni negative.

Factori dăunătoare fertilității

Vârstă. Cea mai mare cauză prevenită a infertilității este, fără îndoială, vârsta femeii. Aproximativ 20% dintre femei așteaptă până după vârsta de 35 de ani pentru a-și întemeia o familie. Mai mulți factori au contribuit la această tendință, inclusiv opțiunile de contracepție, căile de carieră, căsătoria la vârste mai înaintate, ratele ridicate de divorț, securitatea financiară sau, cel mai îngrijorător, faptul că multe femei pur și simplu nu realizează că fertilitatea lor începe să scadă la sfârșitul de 20 de ani, cu o

scădere rapidă de la 35 de ani încolo. După vârsta de 35 de ani, fertilitatea femeii scade rapid în combinație cu deteriorarea calității ovocitelor (Figura 179-1). Ea poate intra în oopauză la treizeci de ani, în funcție de structura ei genetică, reducând astfel și mai mult șansele unui rezultat de fertilitate de succes. Indiferent de starea de sănătate a femeii, schimbările legate de vârstă nu pot fi prevenite sau modificate. Vârsta ovocitelor femeii este fixă și, pe măsură ce îmbătrânește, potențialul de fertilitate suferă un declin statistic. Deși peste 95% dintre cuplurile sănătoase vor concepe în termen de 3 ani de la încercare, când femeia are 35 de ani, această cifră scade la 77% când împlinește vârsta de 38 de ani. Până la vârsta de 41 de ani, mai puțin de jumătate dintre cuplurile sănătoase vor concepe după 3 ani de încercare.

Ar trebui luate în considerare o serie de considerații cu privire la efectele vârstei asupra fertilității. Acestea includ următoarele3:

• Funcția ovariană: pe măsură ce femeile îmbătrânesc, fertilitatea scade din cauza modificărilor normale ale ovarelor legate de vârstă. Femeile se nasc cu toate ovocitele pe care le vor avea vreodată, aproximativ 300.000 de foliculi rămânând la menarha. Ei vor pierde apoi între 20 și 30 de foliculi în fiecare ciclu. Dintre ovocitele care rămân la pubertate, se crede că aproximativ 360 până la 400 dintre acești foliculi se vor maturiza peste 30 de ani și vor fi eliberați de organism, restul fiind pierdut în fiecare ciclu. Restul va suferi atrezie, un proces degenerativ care are loc indiferent dacă o femeie este însărcinată, are cicluri menstruale normale, folosește controlul nașterii sau urmează un tratament pentru infertilitate. Fumatul pare să accelereze atrezia și este legat de menopauza mai timpurie.

Rezerva ovariană: Rezerva ovariană scade cu fiecare ciclu. Rezerva ovariană diminuată este de obicei legată de vârstă și apare din cauza pierderii naturale a ovulelor și a scăderii calității medii a ovulelor care rămân. Ouăle rămase devin „răspunzători săraci" la FSH și LH, scurtând astfel ciclurile menstruale. Femeile tinere pot avea, de asemenea, rezerva ovariană redusă din cauza fumatului, a unui istoric familial de menopauză prematură, a unei intervenții chirurgicale ovariane anterioare sau chiar dacă nu au factori de risc cunoscuți.

Anomalii genetice: Îmbătrânirea afectează calitatea ovocitelor și crește riscul de anomalii genetice neonatale. Pe măsură ce o femeie îmbătrânește, riscul ei de a avea un copil cu sindrom Down și anomalii cromozomiale totale crește dramatic. La vârsta de 20 de ani, riscul ei de a avea un copil cu sindrom Down este de 1 din 1667 (1 din 526 de risc total pentru orice anomalii cromozomiale); la 35 de ani, acest risc crește la 1 din 378 (1 din 192). La 45 de ani, riscul crește din nou la 1 din 30 (1 din 21).28

Riscul de avort spontan: ovocitele mai vechi cresc riscul de avort spontan. Riscul de avort spontan rămâne la 10% între 15 și 29 de ani; apoi crește la 12% la 30 până la 34 de ani și la 18% la 35 până la 39 de ani. Ulterior, crește semnificativ la 34% la vârsta de 40 până la 44 de ani și la 53% după vârsta de 45,28 ani. Pentru o concepție optimă, femeile trebuie să se asigure

că procentul lor de grăsime corporală este între 20% și 25% pentru a susține fertilitatea și sănătatea ulterioară a copilului lor. Un procent de grăsime corporală sub 17% poate duce la anovulație, unele cercetări sugerând că poate dura până la 2 ani înainte de concepția obișnuită, chiar și după ce procentul de grăsime corporală a fost corectat. Malnutriția poate fi o soluție relativ simplă pentru dificultățile de concepție (cu condiția ca problemele de sănătate mintală să fie abordate).

Deși anorexia sau subponderea reprezintă o preocupare, obezitatea prezintă un risc similar și semnificativ pentru infertilitate. Impactul obezității este mult mai cuprinzător decât cel al subponderii și tratamentul necesar este mai ușor de prescris. Următoarele paragrafe subliniază impactul obezității asupra funcției de reproducere30:

Potențial de ovulație: Ovulația revine cu un grad relativ modest de pierdere în greutate din dietă și exerciții fizice. Aproximativ 90% dintre femeile obeze vor relua ovulația dacă pierd mai mult de 5% din greutatea lor pretratament, iar 30% vor rămâne însărcinate. La femeile foarte obeze, aceste statistici sunt mai mari pentru ratele de sarcină decât se poate aștepta de la un singur ciclu FIV. Această recomandare este crucială și încurajatoare pentru femeile obeze care doresc să aibă copii.

Rezultatul FIV: Rata de succes a ART este redusă la femeile obeze. Ratele de succes FIV pot fi reduse cu până la 25% la pacienții obezi și cu 50% la pacienții foarte obezi. Centrele de FIV sunt foarte reticente în a efectua tratamentul de fertilitate la femeile cu un IMC mai mare de 35 și, în general, recomandă un IMC țintă de 30 înainte de a începe tratamentul.31

Avort spontan: Riscul de avort spontan în primul trimestru crește de la 12% la 15% la femeile cu greutate normală sub 37 de ani; pentru femeile cu un IMC peste 35 de ani, acesta crește la 31%. Rata avorturilor spontane recurente crește de patru ori la femeile obeze.

Malformații congenitale: obezitatea maternă are un impact negativ asupra dezvoltării fetale (de exemplu, riscul de trei ori mai mare de apariție a defectelor tubului neural și a malformațiilor cardiace structurale). Suplimentarea cu acid folic este mai puțin eficientă în prevenirea defectelor tubului neural, așa că pentru femeile obeze este necesară suplimentarea cu doze mari (este întotdeauna benefic să se calculeze necesarul de nutrienți pe baza greutății prezente a pacientului, folosind regula lui Clark).

Complicațiile sarcinii: Complicațiile sarcinii sunt mai frecvente la femeile obeze (diabetul gestațional este de șase ori mai frecvent); iar bolile hipertensive induse de sarcină sunt mai frecvente (în special, hipertensiunea gestațională și preeclampsia). Complicațiile cresc riscul de naștere prematură și/sau necesitatea operației de cezariană. Bebelușii născuți de femei obeze au greutăți mai mari la naștere (macrosomie fetală), ceea ce crește riscul de naștere vaginală traumatică. În plus, există o rată mai mare de complicații pentru nașterile prin cezariană și vaginale la femeile obeze (de exemplu, pierdere excesivă de sânge, boală tromboembolă și infecție postoperatorie).

Rezultatele sarcinii: Creșterea IMC crește riscul de încă- G

naștere (risc de două ori mai mare decât femeile cu greutate normală). h

Nou-născutul: Obezitatea maternă prezintă riscuri pe termen lung pentru nou-născutul (de exemplu, risc crescut de a fi supraponderal ca adult și probabilitatea ca acești copii să aibă boli legate de greutate la vârsta adultă).

Considerații imunologice. Deși acest subiect depășește domeniul de aplicare al acestui capitol, considerentele imunologice asociate cu o concepție reușită și o naștere sănătoasă sunt demne de revizuire. Deoarece producția optimă de gameți necesită un răspuns imun sănătos, orice abatere de la „normal" poate afecta semnificativ rezultatul. La femei, orice aspect imunologic care poate afecta sănătatea generală, concepția, implantarea și menținerea sarcinii poate cauza probleme. O serie de factori de avort spontan (inclusiv factori de implantare) se referă la bolile autoimune. Prin urmare, stabilizarea și modularea răspunsului imun este un obiectiv cheie al tratamentului. Sistemul imunitar trebuie să se „oprească" la concepție, implantare și un număr de etape cheie în primul trimestru. Prin urmare, luarea în considerare a acestor variabile este crucială.

Factori de mediu. Creșterea industrializării și utilizarea substanțelor chimice agricole a contribuit la o expunere crescută la mii de substanțe chimice asociate acum cu un impact negativ asupra fertilității masculine și feminine. Expunerea la toxine din mediu, cum ar fi radiații, metale grele și substanțe chimice, poate provoca stres oxidativ și deteriorarea ADN-ului, ceea ce duce la un impact negativ asupra fertilității feminine.

O discuție cuprinzătoare despre efectele factorilor de mediu este oferită în Capitolul 180. Cititorul este direcționat în mod specific către discuția privind expunerea la estrogen și poluanții generali ai mediului. Considerațiile specifice pentru femei ar trebui să recunoască impactul substanțelor asociate mai frecvent cu femeile, inclusiv machiajul, parfumurile, vopselele de păr, lacurile de unghii și alte produse de înfrumusețare. Toate acestea pot avea un impact negativ asupra funcției reproductive și asupra cascadelor hormonale. Prin urmare, este prudent să se reducă astfel de expuneri cât mai mult posibil, în special în fereastra preconcepțională și în timpul primului trimestru, când embriogeneza și placentogeneza sunt primordiale.

Mai îngrijorător este faptul că expunerea gestațională la agenți cancerigeni, perturbatori endocrini și alte toxine s-a dovedit că afectează mai mult de o generație în unele cazuri. Cele mai multe studii, din păcate, nu au investigat efectele dincolo de a treia generație (F2). Sunt necesare studii suplimentare în acest domeniu intrigant al geneticii, mai ales pentru că generația F2 ar fi putut experimenta direct expunerea. Substanțele chimice cunoscute pentru a induce efecte fenotipice în generațiile neexpuse includ aloxan,32 ciclofosfamidă,33 ortoaminoasotoluol,34 benzpiren,35 dietilstilbestrol,36 și vinclozolin.37 Mecanismele de bază nu sunt cunoscute și în cele mai multe cazuri moștenite leziuni genetice, în special în cazurile de mutagenă fosfomidă nu pot fi excluse. Pe măsură ce trece timpul, este probabil ca aceste substanțe chimice să inducă daune mai mari generațiilor ulterioare din cauza efectelor lor cumulate și a impactului generațional anterior.

O discuție completă despre potențialele impacturi asupra mediului este oferită în Capitolul 35.

Nereguli de somn. Munca în schimburi este asociată cu efecte negative asupra regularității ciclului menstrual, funcției reproductive și, de asemenea, crește riscul unui rezultat negativ al sarcinii. Într-un studiu, a fost revizuit efectul muncii în schimburi asupra asistentelor (toți cu vârsta mai mică de 40 de ani); anchetatorii au evaluat somnul, functia menstruala, rezultatul sarcinii si functia reproductiva. S-a constatat că 53% dintre femeile studiate au observat modificări menstruale din cauza muncii în schimburi, modificări care în mod clar ar putea afecta fertilitatea.38 Prin urmare, este esențial ca femeile care doresc să obțină o sarcină să își normalizeze ciclurile și să găsească o modalitate de a-și optimiza și regla tiparele de somn.

Stil de viață

Fumat. Se știe că atât fumatul activ, cât și pasiv are un efect semnificativ atât asupra ratei sarcinii, cât și asupra funcției ovariene pe termen lung. În plus, fumătorii au mai multe șanse de a avea o menopauză prematură, făcând astfel fumatul una dintre cauzele cele mai ușor de evitat ale infertilității. Fumatul pare să reducă fertilitatea având un efect direct asupra uterului, ovocitelor și embrionilor prin creșterea grosimii zonei pelucide.39 Devine dificil pentru spermatozoizi să pătrundă în grosimea crescută a zonei pelucide. În general, cercetările indică faptul că fumatul poate îmbătrâni prematur ovocitele cu până la 10 ani. Având în vedere că vârsta medie pentru concepție este de 30 de ani, iar vârsta medie la care fertilitatea începe să scadă abrupt este de 38 de ani, pare prudent să se recomande renunțarea imediată la fumat împreună cu terapia antioxidantă sistematică.

Analizând cercetările, s-a demonstrat că fumatul scade vascularizația ovariană și reduce maturizarea ovocitelor.40 Este legat de îmbătrânirea ovariană prematură (menopauză prematură) și un risc crescut de avort spontan.41 Este important de menționat că fumatul, fie actual, fie istoric, este puternic corelat cu efectele negative asupra sănătății ovocitelor. Un studiu cuprinzând 14.779 de femei cu vârste cuprinse între 18 și 23 de ani a arătat că fumătoarele actuale și foștii fumători au avut un risc crescut de simptome menstruale și avort spontan, comparativ cu femeile care nu au fumat niciodată. În plus, cei care au început să fumeze la o vârstă mai fragedă au avut cel mai rău rezultat.

O revizuire Cochrane recentă a constatat că fumatul activ și pasiv a redus fertilitatea și a scăzut șansa unui naștere viu sănătos atât la populațiile fertile, cât și la cele infertile.43 În plus, o serie de meta-analize au demonstrat că fumătorii au rezultate slabe la procedurile FIV/ART în comparație cu omologii lor nefumători.44,45.

Cofeină. Pacienții trebuie încurajați să evite cofeina în timpul perioadei de preconcepție și în timpul sarcinii. S-a demonstrat că cofeina mărește timpul până la concepție46-48 și a fost, de asemenea, asociată cu endometrioză și un risc crescut de avort spontan.49 S-a demonstrat că cofeina crește producția de dopamină, care la

rândul său stimulează secreția de progesteron, inhibând astfel producția de prolactină (datorită interrelației antagoniste și reglatoare dintre progesteron și prolactină). Orice anomalie a prolactinei, fie exces, fie deficiență, poate afecta negativ fertilitatea femeii. Conform mai multor studii, doar o băutură cu cofeină pe zi poate duce la o reducere temporară a concepției.50,51 Datorită efectelor sale de modulare a prolactinei, cofeina pare să crească nivelurile precoce de estrogen folicular.52 Cofeina este, de asemenea, probabil să interfereze cu funcția suprarenală și cu secreția de cortizol asociată. În plus, efectele diuretice ale cofeinei cresc pierderea de nutrienți care sunt benefice pentru fertilitate. Este important de menționat că cantitatea de cafea are o corelație directă cu rata sarcinii. Femeile care beau mai puțin de o ceașcă de cafea pe zi au de două ori mai multe șanse de a rămâne însărcinate decât cele care consumă cafea moderată.47

Alcool. O revizuire a literaturii privind consumul de alcool și fertilitatea feminină indică faptul că există mulți factori care pot afecta fiecare femeie în mod unic. Există asocieri puternice cu consumul de alcool și avortul spontan53; consumul excesiv de alcool este asociat cu hiperprolactinemie54; efecte adverse asupra extragerii ovocitelor și șanse mai mici de sarcină ulterioară în IVF55; și o reducere de minim 50% a concepției poate fi observată cu un consum mai mic de o băutură pe săptămână în timpul unui ciclu menstrual.56 În plus, cercetările sugerează că alcoolul produce efecte negative asupra dezvoltării și implantării blastocistului; crește nivelul de estrogen, determinând o reducere ulterioară a secreției de FSH și suprimând foliculogeneza, ducând astfel la anovulație și infertilitate.57

Este indicat să se recomande încetarea consumului de alcool în perioada preconcepțională. Există dovezi concludente în ceea ce privește anomaliile fetale și consumul asociat de alcool în timpul sarcinii. Aceste dovezi pot fi adesea suficiente pentru a motiva pacienții. Deoarece detoxifierea este încurajată în perioada preconcepțională, se recomandă evitarea consumului de alcool.

Marijuana. După cum sa discutat în capitolul 180, marijuana conține canabinoizi, care s-a dovedit că afectează căile de semnalizare, modifică reglarea hormonală și interferează cu momentul implantării.58 În plus, se crede că provoacă anomalii ovulatorii și că perturbă funcția ovariană.

P CONSIDERAȚII NUTRIȚIONALE

Dieta de fertilitate

Există nenumărate lucrări care documentează modificările dietetice pentru a susține și îmbunătăți fertilitatea unei femei. Mai exact, cercetările sugerează că modularea dietei îmbunătățește ovulația, concepția și nașterea unui copil sănătos.

Cea mai puternică dovadă în favoarea modificării dietei pentru a susține fertilitatea poate fi văzută în studiul prospectiv elaborat din informațiile constatate din Studiul de sănătate a asistentelor II.61 De importanță, informațiile dobândite au fost de la 2 ani înainte de

raportarea infertilității în acest studiu, permițând astfel o interpretare preconcepțională. Informațiile au inclus caracteristicile dietetice și ale stilului de viață (greutate corporală, activitate fizică) și factori medicali de sănătate. În acest studiu interesant, participanții au fost urmăriți timp de 8 ani. „Dieta cu fertilitate ridicată” astfel caracterizată include următoarele:

Aport mai mic de acizi grași trans și aport mai mare de grăsimi mononesaturate62

Aport mai mic de proteine animale și aport mai mare de proteine vegetale63

Aport mai mare de carbohidrați cu conținut ridicat de fibre și cu glicemie scăzută

Preferința pentru produsele lactate bogate în grăsimi (deoarece s-a descoperit că aceasta reduce riscul de infertilitate anovulatorie cu mai mult de 50%, spre deosebire de lactatele cu conținut scăzut de grăsimi, care au redus riscul unei concepții reușite cu doar 11%).

Surse alimentare mai mari de fier nonhem

Frecvență mai mare de utilizare a multivitaminelor

Mai probabil să consume cafea, ceai și alcool

Mai probabil să fie activ fizic (activitate viguroasă timp de 30 de minute sau mai mult pe zi)

Mai puțin probabil să fumeze

Mai puțin probabil să aibă cicluri menstruale lungi

Mai probabil să fie un utilizator recent al pilulei contraceptive orale

Echilibrul greutății: IMC între 20 și 25

Cercetătorii au ajuns la concluzia că aceste componente ale unei diete de fertilitate sunt propice pentru cel mai de succes rezultat. Atunci când aceste abordări sunt combinate cu controlul greutății corporale și creșterea activității fizice, majoritatea problemelor de infertilitate care implică ovulația pot fi prevenite.

Într-un alt studiu, cercetătorii au remarcat că dieta mediteraneană a crescut șansa unei sarcini de succes la cei supuși FIV/injecție intracitoplasmatică de spermă (ICSI). S-a constatat că conținutul ridicat de vitamine B (în special vitamina B6) combinat cu aportul ridicat de uleiuri vegetale poate fi mecanismul responsabil pentru acest rezultat pozitiv.64

L-Arginina

Arginina este un precursor al sintezei de oxid nitric și este necesară pentru angiogeneză, embriogeneză, fertilitate în general și secreție de hormoni.65 În plus, este necesară pentru replicarea celulelor, făcând-o esențială pentru dezvoltarea ovocitelor și formarea embrionilor.

O lucrare66 a produs rezultate notabile. Populația specifică a fost „răspuns slab" - femei care nu au reușit să atingă un număr adecvat de foliculi maturi și/sau niveluri adecvate de estradiol seric după stimularea gonadotrofinelor. Acest studiu a indicat că suplimentarea cu arginină (oral la 16 g/zi) a îmbunătățit răspunsul ovarian, receptivitatea endometrială și ratele de sarcină. Femeile au fost împărțite în două grupuri: (1) erupție analogă a hormonului de eliberare a gonadotrofinei (GnRHa) plus creșterea nivelului de hormon de stimulare a foliculilor pur (pFSH) (n = 17) sau (2) erupție GnRHa plus pFSH crescut plus L-arginina orală (n = 17). Rezultatele au indicat că grupul 2 (grupul cu arginină) a demonstrat o rată mai mică de anulare, un număr crescut de ovocite la colectare și o calitate și transfer crescut de embrion în comparație cu grupul de control. În plus, 3 din 17 femei din grupul cu arginină au conceput, în timp ce niciuna din grupul de control nu a făcut acest lucru.

Literatura de specialitate privind arginina și rezultatul fertilității este impresionantă, totuși, deși studiul a arătat rezultate foarte promițătoare, a evaluat doar un eșantion mic de femei, prea mic pentru a permite concluzii definitive. Se recomandă cercetări suplimentare asupra potențialului acestui adjuvant promițător în timpul procedurilor ART.

L-carnitină

Similar rolului său în funcția reproductivă masculină, L-carnitina joacă un rol vital în metabolismul acizilor grași. Este derivat din aminoacizii lizină și/sau metionină și funcționează sinergic cu coenzima Q10. Este esențială în transportul acizilor grași în mitocondrii; o deficiență are ca rezultat scăderea concentrației de acizi grași în mitocondrii și reducerea producției de energie. Rețetele trebuie să utilizeze forma l și nu forma dl pentru a asigura eficacitatea și siguranța. Mitocondriile sunt componente cruciale ale dezvoltării ovocitelor, acceptării spermatozoizilor și embriogenezei ulterioare. Este ARNm din ovocit care necesită puterea mitocondriilor pentru a permite conceperea. Prin urmare, prescrierea carnitinei este indicată în mod specific femeilor care se confruntă cu probleme de implantare și/sau care prezintă ovocite îmbătrânite.

În studiile la șoarece, s-a constatat că carnitina exercită un efect protector asupra ovocitelor de șoarece, reducând deteriorarea citoscheletului ovocitelor și, de asemenea, atenuând apoptoza embrionară indusă de incubarea în lichidul peritoneal al pacienților cu endometrioză. Ca atare, studiile pe oameni lipsesc, se recomandă prescrierea carnitinei pentru pacienții care se confruntă cu endometrioză și/sau eșec de implantare din cauza factorilor endometriali.

Antioxidanți

În comparație cu fertilitatea masculină, există puține dovezi care susțin utilizarea antioxidanților specifici. Cu toate acestea, consensul rămâne că utilizarea antioxidanților combinată cu o dietă bună îmbunătățește fertilitatea la femei.27 O analiză Cochrane a evaluat utilizarea suplimentelor cu vitamine în prevenirea avortului spontan. A concluzionat că pacienții cărora li s-a administrat orice tip de terapie cu vitamine, în comparație cu martorii, ar fi mult mai puțin probabil să dezvolte preeclampsie și mai

probabil să aibă sarcini multiple.68 Prin urmare, este foarte probabil ca orice prescripție de vitamine, cu condiția ca |q

este prescris holistic și eficient, va avea un efect pozitiv asupra fertilității feminine.

Efectele epigenetice transgeneraţionale includ atât transferul fiziologic, cât și comportamental (intelectual) de informații între generații. Deși în majoritatea cazurilor mecanismele moleculare de bază nu sunt înțelese, uneori este implicată modificarea cromozomilor care trec la generația următoare prin gameți; aceasta se numește moștenire epigenetică transgeneraţională.

Ovocitul, o structură extrem de sensibilă, este foarte vulnerabil la mediul său extern și influențele externe. Fiecare femelă se naște cu toate ovocitele ei. Ca atare, ei sunt astfel expuși la tot ceea ce trăiește ea de-a lungul întregii ei vieți. În plus, din perspectivă epigenetică, ovocitele unei femei sunt, de asemenea, expuse la tot ceea ce mama ei și chiar bunica maternă au fost expuse.

Stresul oxidativ are un efect dăunător asupra fertilității feminine prin creşterea timpului până la concepție; scăderea ratelor de fertilizare; scăderea funcției de penetrare și a viabilității ovocitelor; scăderea implantării; şi creşterea pierderii de implantare.69

Ovocitul necesită un aport regulat de antioxidanți pentru a continua să reducă daunele oxidative atât din cauza circumstanțelor actuale, cât și din cauza expunerii istorice (sau transgeneraţionale). În timpul concepției, ARNm este responsabil pentru utilizarea rezervelor de antioxidanti pentru a aborda orice fragmentare sau oxidare a ADN-ului atât din spermă, cât și din ovocit. Însuși actul concepției și călătoria ulterioară a embrionului prin trompele uterine înainte de implantare generează leziuni ale radicalilor liberi. Deoarece s-a demonstrat că stresul oxidativ împiedică fertilitatea optimă,70,71 este imperativ să se ofere un suport suficient pentru ovocit, astfel încât să poată avea loc concepția și implantarea.

Acid alfa lipoic

În ambele forme solubile în lipide și în apă, acidul alfa lipoic este un antioxidant puternic găsit în aproape toate celulele corpului uman, eliminând radicalii liberi implicați în stresul oxidativ. Ajută la chelarea metalelor grele, reducând astfel riscul de deteriorare celulară și regenerând alți antioxidanți, inclusiv vitaminele C și E, coenzima Q10 și glutation.72

Vitamina A

Vitamina A este un antioxidant puternic care ajută la creșterea și diferențierea celulară, ambele esențiale pentru embriogeneză și placentogeneză.73 Este necesară pentru exprimarea genelor și diferențierea celulară în organogeneză și dezvoltarea embrionară74, precum și pentru imunitate, funcțiile de reglare, integritatea țesutului epitelial,

și sănătatea cililor din trompele uterine. Are o relație directă cu zincul, iar deficiența de zinc a fost asociată cu infertilitatea, avortul spontan și dezvoltarea palatului despicat. Este un

cofactor al 3 Ș-dehidrogenazei în steroidogeneză (în special pentru producția de estrogen) și deficiențele pot duce la afectarea activității enzimatice.75 În plus, concentrațiile scăzute de vitamina A sunt asociate cu anovulația76 și s-a observat că nivelurile plasmatice sunt scăzute la femeile care suferă de avort spontan77.

Suplimentarea în timpul sarcinii este nerecomandabilă din cauza potențialului de malformații și anomalii congenitale. Cu toate acestea, suplimentarea în perioada preconcepțională este recomandată cu tărie. Datorită liposolubilității și capacității mari de stocare a ficatului, se recomandă păstrarea rețetelor sub 10.000 UI/zi. De asemenea, este important de menționat că transferul placentar încrucișat are loc în principal cu nutrienții liposolubili. Prin urmare, întreruperea suplimentării cu vitamina A este recomandabilă ca măsură de precauție imediat înainte de încercările de concepție.

O alternativă este prescrierea de carotenoizi (beta-caroten), datorită potențialului lor toxic mai scăzut. Un beneficiu suplimentar este acela că au un rol în maturarea și funcția foliculară și a ovocitelor ovariene.78 Cu toate acestea, 15% până la 25% dintre albii nu sunt capabili să transforme beta-carotenul în vitamina A, deci nu este un substitut pentru vitamina A (vezi și capitolele 69 și 135).

Coenzima Q10

Coenzima Q10, cunoscută și ca ubichinonă (ubidecarenonă) sau ubichinol, este o enzimă endogenă implicată în producția intracelulară de adenozin trifosfat (ATP); servește ca cofactor în respirația de stres oxidativ pentru ciclul acidului citric și lanțul de transport de electroni.79 Este un antioxidant liposolubil și captator de radicali liberi care se găsește în fiecare celulă din organism și joacă un rol vital în toate procesele dependente de energie. Este necesar pentru menținerea integrității membranei celulare și a funcționării celulelor și, prin urmare, este important în mod specific pentru toate celulele noi din organism și pentru dezvoltarea celulelor în procesul lor de maturare. Este produsă endogen din tirozină într-un proces în 17 etape care necesită riboflavină (B2), niacinamidă (B3), acid pantotenic (B5), piridoxină (B6), cobalamină (B12), acid folic (B9), vitamina C, tetrahidrobiopterina și oligoelemente ca cofactori. Prin urmare, un aport amplu din acești nutrienți cheie este esențial pentru producerea acestei enzime. În plus, se poate aștepta ca pacienții cu nereguli tiroidiene (atât hiper- cât și hipotiroidieni) să aibă nevoie de coenzimă Q10 suplimentară datorită dependenței sale de tirozină ca element inițial de construcție.

Din păcate, cercetările lipsesc, deoarece nu există studii specifice care să evidențieze aplicarea terapeutică a coenzimei Q10 concomitent cu evaluarea rezultatului reproductiv. Cu toate acestea, există nenumărate lucrări care susțin includerea acesteia în mediile de cultură utilizate într-un cadru FIV și este considerată o componentă crucială pentru a imita diferite fluide reproductive încorporate în concepția naturală. În cadrul clinic, rolul său poate fi extrapolat destul de concludent; prin urmare, utilizarea sa trebuie cu siguranță luată în considerare, deoarece eficacitatea sa clinică și terapeutică sunt de necontestat. Deoarece sursele alimentare sunt alegeri slabe pentru un efect optim, suplimentarea este

esențială. În alegerea suplimentelor, este esențial să selectați forma ubichinolului, deoarece este antioxidantul activ.

Mai exact, în contextul fertilităţii feminine, coenzima Q10 poate fi văzută că sprijină funcţia mitocondrială şi că are aplicaţii pozitive pentru ovocite mature, care prezintă un risc mai mare de deteriorare oxidativă. Leziunile oxidative sunt de obicei observate în zona pellucida a ovocitului, prevenind astfel reacția acrozomală cu spermatozoizii (fertilizarea). Receptivitatea zonei pellucide este strâns corelată cu statutul antioxidant al ovocitului, iar coenzima Q10 este

Vitamina C

Vitamina C este principalul antioxidant solubil în apă al organismului. Este protector împotriva radicalilor liberi, protejează acidul folic și vitamina E de oxidare și s-a dovedit că îmbunătățește rezultatele fertilității la femeile cu defecte de fază luteală.80 Ovarul este considerat locul principal al acumulării acidului ascorbic, deoarece modificarea de la mijlocul ciclului de retenție și excreție a acidului ascorbic este unul dintre principalii markeri ai ovulației. În literatura de specialitate, vitamina C este considerată crucială pentru biosinteza colagenului și efectul său pozitiv asupra creșterii și reparării foliculului ovarian și dezvoltării corpului galben81; poate facilita, de asemenea, steroidogeneza luteală. Este necesar pentru maturarea foliculului preovulator și reduce riscul de preeclampsie atunci când este prescris concomitent cu vitamina E. Deficiența crește riscul de avort spontan, de ruptură spontană a membranelor și de tumori cerebrale la descendenți.

Vitamina C este cel mai bine prescrisă împreună cu bioflavonoidele, care oferă beneficiile suplimentare de întărire a capilarelor, prevenirea avortului spontan și prevenirea sângerării interpuse în timpul sarcinii.

Vitamina E

Vitamina E este un puternic antioxidant liposolubil care este esențial pentru fertilitate și reproducere. Este o vitamină liposolubilă derivată din plante care există în opt izomeri diferiţi. Alfa-tocoferolul este cea mai activă formă biologică pentru concepţie şi se află în centrul cercetării nutriționale. S-a demonstrat că menține sănătatea ovarelor82; ajuta persoanele care suferă de PMS, inclusiv ameliorarea simptomelor afective și fizice83; ameliorează boala benignă a sânilor84; și ameliorează migrenele menstruale,85 indicând efecte în reglarea activității hormonale. Literatura de specialitate sugerează că poate fi benefică la femeile infertile prin reducerea formării cicatricilor (în special a cicatricilor cheloide atunci când este aplicată local).86 Acest lucru îl poate face deosebit de util celor care suferă de endometrioză și/sau afecțiuni reproductive complicate, cum ar fi sindromul Asherman. În plus, un studiu a constatat că femeile care sufereau de infertilitate și endometrioză au avut niveluri mai scăzute de vitamina E și peroxidare lipidică crescută.87 Acest lucru a fost confirmat de un alt studiu care indică faptul că nivelurile de vitamina E erau scăzute la pacienții infertili în comparaţie cu martorii. Această cercetare sugerează că

capacitatea antioxidantă a fost compromisă la femeile infertile și poate provoca riscul ulterior de deteriorare oxidativă.88

Seleniu

Seleniul este un antioxidant puternic cu proprietăți imunomodulatoare marcate. Suplimentarea pare să reducă riscul de avort spontan, în special în asociere cu autoanticorpii tiroidieni.89 Suplimentarea a fost sugerată ca un nutrient puternic de susținere pentru reglarea și controlul autoimunității tiroidiene, în special anticorpii peroxidazei tiroidiene (TPO). sistemul imunitar si sistemul de coagulare.91,92

Într-un studiu clinic randomizat dublu-orb, substituția seleniului a scăzut nivelurile de anticorpi TPO la subiecții eutiroidieni și a crescut calitatea vieții.92 Într-un alt studiu a scăzut, de asemenea, nivelurile de anticorpi TPO la pacienții hipotiroidieni tratați cu substituție T4. scăderea seleniului seric a fost observată și la femeile care au suferit avort spontan în primul trimestru, precum și avort spontan recurent.94

Zinc

Peste 200 de enzime necesită zinc pentru activitatea lor; acestea includ enzimele necesare pentru producerea acizilor nucleici din ADN și ARN.95 Zincul are proprietăți antioxidante specifice necesare sistemului reproducător și protejează ovocitele de radicalii liberi și speciile reactive de oxigen.96 Permite reproducerea, ovulația, fecundarea și dezvoltarea ovocitului.97,98 Deficiența sintezei foliculare poate duce la stimularea folială sau la stimularea hormonilor folici. hormonul luteinizant99, deoarece s-a raportat că are un rol în sinteza, transportul și acțiunea periferică a hormonilor. Statutul scăzut de zinc este asociat cu concentrații circulante scăzute ale mai multor hormoni.100

Deficiența poate produce simptome cum ar fi dezvoltarea ovariană anormală, risc crescut de avort spontan sau risc crescut de teratogenitate.101 Este considerat a fi cel mai important nutrient pentru preconcepție și sarcină și este frecvent perturbat cu utilizarea unei pilule contraceptive orale sau a unui dispozitiv intrauterin de cupru. În studiile pe animale, nivelurile scăzute de zinc au fost asociate cu ovulația afectată și un număr mai mare de ovocite deteriorate97; în astfel de circumstanțe suplimentarea poate fi benefică. Se recomandă prudență, deoarece un aport excesiv de zinc poate fi dăunător102; dozele trebuie calculate pe baza evaluărilor și a constatărilor clinice.

În perioada preconcepțională, suplimentarea cu zinc folosită pentru a crește fertilitatea va susține în continuare o sarcină sănătoasă și o naștere sănătoasă ulterioară. Starea precară a zincului matern este asociată cu o serie de rezultate adverse ale sarcinii, inclusiv greutate mică la naștere, naștere prematură, complicații ale travaliului și nașterii și anomalii congenitale la urmași.103 În plus, cerințele cresc în timpul sarcinii, deoarece s-a dovedit a fi predominantă deficiența marginală de zinc în acest timp.104 Monitorizarea este crucială, deoarece, în studiile suboptimale10, întârzierea creșterii în făt este asociată cu un nivel suboptim de creștere10. de 25 mg de la cel puțin 19 săptămâni de gestație a dus la o greutate semnificativ mai mare la naștere.105 În plus, o meta-analiză a studiilor de

suplimentare indică faptul că suplimentarea cu zinc a produs o reducere cu 14% a nașterilor premature.106

Vitamine din complexul B

Este imperativ să luați vitaminele din grupul B într-o formulă stabilă, combinată, datorită interrelației și interdependenței lor într-o serie de reacții cheie din organism. Sinergia lor de efect poate fi văzută în nenumărate scenarii; cu toate acestea, unii pacienți pot avea nevoie de vitamine B cheie suplimentare, cum ar fi folatul pentru metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR), polimorfisme sau vitamina B6 în cazurile de defecte de fază luteală sau insuficiență de progesteron.

Deficiențele acestui grup de vitamine au fost asociate cu o serie de probleme de fertilitate, inclusiv anomalii fetale, cum ar fi defecte ale tubului neural107, moartea neonatală sau perinatală, greutate mică la naștere și avortul spontan.108,109 Este important să se ia în considerare faptul că alcoolul, dietele bogate în carbohidrați și pilula contraceptivă orală cresc necesarul de vitamine B pentru organism. Prin urmare, orice cuplu care dorește să-și optimizeze fertilitatea poate avea nevoie de vitamine B suplimentare pentru a se pregăti pentru concepție. Recunoscând că stresul crește, de asemenea, cerințele pentru vitaminele B și că stresul a fost identificat ca având un rol major în cuplurile care au dificultăți de a concepe, importanța unui aport adecvat de vitamine B este subliniată în continuare.

Vitamina B1 (tiamina)

La modelele animale, s-a demonstrat că vitamina B1 stabilizează membranele celulelor neuronale nou generate în timpul embriogenezei concomitent cu încetinirea morții celulare. În plus, sa demonstrat că este implicat în transformarea membranei plasmatice a celulelor epiteliale uterine în timpul sarcinii.110 Joacă un rol cheie în funcția de reproducere, cu deficiență asociată cu diferențierea și proliferarea celulară alterată și interferența cu procesele hormonale, crescând astfel riscul de avort spontan. crăpături.112

Vitamina B2 (riboflavina)

Vitamina B2 este crucială pentru producerea de energie, apărarea antioxidantă și numeroase sisteme enzimatice care se bazează pe prezența vitaminelor B. Nivelurile insuficiente pot duce la alterarea estrogenului și a pro -G

nivelurile de gesteronă, provocând adesea menstruație neregulată. suple- h

Mențiunea abordează adesea neregulile, cum ar fi dificultățile menstruale generale, menstruația neregulată, sindromul premenstrual și infertilitatea.113

Vitamina B2 este esentiala pentru dezvoltarea fatului; conform studiilor pe animale, deficiența pare să afecteze creșterea embrionară și dezvoltarea cardiacă. Prin urmare, suplimentarea a fost încurajată pentru a preveni aceste complicații.114 Aportul alimentar scăzut a fost, de asemenea, asociat cu greutatea scăzută la naștere115 și s-a demonstrat într-un studiu că crește riscul de malformații cardiace congenitale la urmașii mamelor care

nu au luat suplimente de vitamine în perioada periconceptuală sau nu au consumat suficienți acizi grași saturati din dietă.116.

Vitamina B6 (piridoxina)

Vitamina B6 este necesară pentru metabolismul aminoacizilor, lipidelor, căilor de gluconeogeneză și sinteza neurotransmițătorilor în perioada periconcepției.73 Este necesară pentru sinteza prostaglandinelor; de asemenea, joacă un rol cheie împreună cu vitaminele B9 și B12 în reglarea lor a homocisteinei, care, atunci când este crescută, a fost legată de infertilitate și avorturi spontane recurente. reproducerea asistată119, susținând astfel în continuare combinația de vitamina B.

În plus, vitamina B6 ajută la reducerea nivelului crescut de prolactină, susține defectele fazei luteale prin creșterea secreției de progesteron, crește afluxul de magneziu în miometru, îmbunătățește absorbția zincului și previne preeclampsia, toxemia și infarctul placentei. Nivelurile serice sunt adesea scăzute în hiperemesis gravidarum, iar o deficiență poate fi asociată cu o incidență mai mare a diabetului gestațional.

Vitamina B9 (acid folic)

Acidul folic este necesar pentru sinteza sănătoasă a ADN-ului și ARN, sinteza optimă a proteinelor și reglarea expresiei genelor.120 Deficiența poate fi corectată cu suplimentarea, care este recomandată timp de cel puțin 3 luni pentru orice femeie care planifică o sarcină.121 Principala justificare a prescripției sale preconceptuale este prevenirea defectelor tubului neural; totuși, ea trebuie suplimentată în primele 28 de zile de gestație pentru a atinge acest obiectiv.122 Prin urmare, o rețetă preconceptuală pentru 3 luni înainte de concepție este cea mai sigură opțiune, deoarece majoritatea femeilor nu cunosc starea lor de sarcină până când nu este confirmată după un minim de 14 zile.

Suplimentarea acidului folic este asociată cu o incidență scăzută a infertilității ovulatorii61,123 și a fost identificată ca fiind importantă pentru calitatea și maturarea ovocitelor.98 Folatul inadecvat are ca rezultat o creștere a homocisteinei și alterează negativ metilarea ADN-ului, influențând calitatea ovocitului și a embrionului timpuriu.124. sarcină, după cum evidențiază o revizuire sistematică, care a constatat că hiperhomocisteinemia indusă de deficiența de folat prezintă un risc pentru boli mediate de placentă, cum ar fi preeclampsia, avortul spontan și abrupția placentară.125

Vitamina B12 (cianocobalamina)

Este obișnuit ca femeile să ia acid folic izolat și să nu-și recunoască partenerul, în toate reacțiile chimice, vitamina B12. Vitaminele B9 și B12 lucrează împreună pentru a se asigura că replicarea ADN-ului și a ARN-ului în toate celulele este uniformă și reglată. Într-un studiu longitudinal, sa observat că, deși nivelurile de folat au scăzut ușor în timpul sarcinii și au rămas scăzute până la 6 săptămâni după naștere, vitamina B]2 a scăzut progresiv în timpul sarcinii și a atins niveluri marginale sau deficitare la unele persoane. mascat cu suplimentarea unei vitamine în mod izolat, așa cum este evident pe baza indicilor de celule

roșii. În plus, nivelurile scăzute ale vitaminei B12 materne au fost asociate cu un risc triplu de defecte ale tubului neural,127 confirmând din nou rolul său combinat cu folatul.

Deficiența de vitamina B12 a fost legată de infertilitate și avort spontan recurent.128 Mai mult, s-a demonstrat că sarcina are loc după corectarea acestei deficiențe.128 În plus, este prudent să recunoaștem rolul de colaborare al vitaminei Bn în cazurile de niveluri crescute de homocisteină.

Vitamina D

Al treilea sondaj național de examinare a sănătății și nutriției (NHANES III) a raportat o prevalență a deficienței de vitamina D între 25% și 57% în rândul adulților.129 Este important de menționat că nivelurile acceptate ale acestei vitamine în această analiză sunt sub ceea ce medicii naturisti ar considera un nivel sigur, terapeutic pentru o sănătate optimă. Prin urmare, se poate presupune că procentul de deficiență este de fapt mult mai mare. În fiecare săptămână apare o nouă lucrare care evidențiază o aplicație suplimentară pentru această vitamină crucială. Principalele sale funcții includ homeostazia calciului; modelarea și remodelarea osului (sprijinirea sănătății scheletice atât a mamei, cât și a copilului); activarea imunității; diferențierea, proliferarea și creșterea celulelor; si multi altii.

În contextul fertilității feminine, s-a demonstrat că forma activă a vitaminei D, 1-25-dihidroxivitamina D3, reglează transcripția și funcția genelor asociate cu invazia placentară, implantarea normală și angiogeneza.130 Vitamina D este un modulator imunitar puternic și, prin urmare, o rețetă eficientă pentru cei care se confruntă cu afecțiuni autoimune care afectează și crește riscul de avort, implantare și fertilizare. Acest lucru se datorează receptorilor de vitamina D găsiți în celulele implicate în răspunsul imun. Mai exact în fertilizare, se crede că are receptori pe zona pellucida a ovocitului, precum și în capul spermatozoizilor. Cercetătorii au teoretizat că reacția acrozomală cu zona pellucida este activată de un statut adecvat de vitamina D. În plus, această vitamină pare să fie implicată în acceptarea spermatozoizilor de către ovocit, prin care receptorii de vitamina D acționează ca gardieni pentru a permite reglarea imună și astfel a preveni respingerea.

Deficiența de vitamina D maternă a fost, de asemenea, sugerată a fi un factor de risc independent pentru preeclampsie și o serie de studii pe animale evidențiază faptul că deficiența de vitamina D este asociată cu infertilitatea.131

Calciu

Calciul este un nutrient important pentru concepție, embriogeneză și gestație. Este necesar pentru maturarea ovocitelor, fertilizare132 și formarea osoasă atât a mamei, cât și a copilului. De asemenea, sa demonstrat că prezintă un efect protector împotriva preeclampsiei. O revizuire Cochrane a subliniat că suplimentarea cu calciu pare să reducă aproape la jumătate riscul de preeclampsie,133 ceea ce sprijină prescrierea de calciu pentru toate femeile preconceptuale al căror aport alimentar este inadecvat.134

Iod

Deficitul de iod a crescut în ultimele două decenii din cauza schimbărilor din industria produselor lactate. Suplimentarea principală pentru majoritatea oamenilor a constat în aportul de lactate datorită soluțiilor de iod utilizate pentru curățarea echipamentelor de lactate.135 Această practică a fost modificată, astfel încât astăzi se folosesc soluţii de clorură şi bromură.

Aportul alimentar adecvat de iod din punct de vedere preconceptual este imperativ, deoarece poate minimiza riscul de tulburări tiroidiene și/sau retard mintal la sugar, defecte care sunt frecvent observate la urmașii mamelor cu deficit. În plus, s-a demonstrat că iodul scăzut afectează negativ dezvoltarea sistemului nervos central la făt și poate împiedica concepţia datorită rolului său de donator de nutrienţi pentru hormonii T3 și T4 care reglează funcția tiroidiană și, prin urmare, ovulația.

Ovocitele în curs de maturizare sunt foarte dependente de nivelurile sănătoase ale hormonilor tiroidieni pentru o funcție reproductivă optimă136; deficiența poate duce la un spectru de tulburări, inclusiv avort spontan, nașterea mortii, întârziere mentală și cretinism (surdomutism și spasticitate).137,138 În plus, autoimunitatea tiroidiană este semnificativ mai mare în rândul femeilor infertile decât în rândul femeilor fertile și crește rata avorturilor spontane.139. proces autoimun.

Hipotiroidismul subclinic poate fi asociat cu disfuncții ovulatorii și rezultate adverse ale sarcinii; Prin urmare, este crucial să se evalueze starea tiroidei (și a iodului) atât pentru bărbați cât și pentru femei infertile, deoarece corectarea acestei afecțiuni poate inversa sau preveni infertilitatea.140 Într-un studiu, 4980 de femei (dintre care 462 erau însărcinate) au fost testate pentru starea de iod. Avorturile repetate și nașterea mortii au fost asociate cu niveluri mai ridicate de deficiență, ceea ce a crescut riscul de eșec reproductiv.141

Încă din 1939, Kemp142 a recunoscut o legătură între deficiența de iod și nașterea mortii de origine necunoscută. La sfârșitul anilor 1970, Potter și colab.143 au discutat despre scăderea ratelor de naștere morta după suplimentarea cu iod, evidențiind relația pozitivă care a urmat între iod (atunci când este luat în doza corectă) și o incidență redusă a nașterii mortii. Cercetările actuale144 indică faptul că 2000 de copii continuă să fie născuți morți în fiecare an. În ciuda progreselor tehnologice, cauza a unei treimi dintre aceste decese este necunoscută.

Este recunoscut faptul că un diagnostic de hipotiroidism bazat pe valorile hormonului de stimulare a tiroidei (TSH) în mod izolat poate să nu fie suficient pentru a diagnostica deficiența de iod ușoară până la moderată la femeia însărcinată.145 Prin urmare, este prudent să se evalueze starea iodului urinar al fiecărei paciente, fie ca test de urină locală dimineață, ca test de urină locală de dimineață, 24 de ore, raportul de excreție urinară recomandată: urină și excreție mondială: Organizaţia Sănătăţii.146.1461

Fier

Fierul este necesar pentru formarea globulelor roșii, transportul ulterior de oxigen către țesuturi prin hemoglobină, metabolismul acidului nucleic, precum și pentru a fi implicat în numeroase sisteme enzimatice din organism.73 Deoarece poate exista un risc de hemocromatoză, este imperativ ca toți pacienții să fie evaluați temeinic înainte de prescripție pentru a se asigura că sănătatea lor este prioritară. Dacă este necesară suplimentarea, pacienții ar trebui să abordeze această deficiență în perioada preconcepțională pentru a ajuta la prevenirea deficienței de fier în timpul sarcinii.134 Rezultatele din Nurses' Health Study II sugerează că femeile care consumă suplimente de fier au un risc semnificativ mai mic de infertilitate ovulativă decât femeile care nu o fac.147.

Într-o lucrare, s-a demonstrat că suplimentele de fier de până la 40 mg sau mai mult reduc riscul de infertilitate ovulatorie cu până la 60% și că îmbunătățesc șansele de concepție în comparație cu femeile care nu au luat suplimente de fier.147 Legătura dintre deficiența de fier și infertilitate a fost confirmată de mai multe alte lucrări. urmărindu-se obținerea unor rezerve de feritină serică de 80 ng/mL înainte de concepție și o saturație mai mare de 30%. Este imperativ să se evalueze un profil de studiu complet al fierului, deoarece feritina poate fi crescută din cauza proceselor inflamatorii din organism și poate da o falsă senzație de sațiere cu fier. Acest lucru este deosebit de important deoarece unele femei nu pot lua suplimente de fier în primul trimestru din cauza tendinței lor de a agrava greața.

Magneziu

Magneziul este implicat în numeroase reacții din organism relevante pentru fertilitate, inclusiv semnalizarea celulelor și producerea de energie. S-a observat că femeile care se confruntă cu un avort spontan au niveluri mai scăzute de magneziu în plasmă decât martorii sănătoși,149 și cele care se confruntă cu stres asociat cu privire la fertilitatea lor vor beneficia atât de suplimente de magneziu, cât și de vitamina B. Stresul este asociat cu fertilitatea afectată, inclusiv cu avortul spontan și cu rezultatele eșuate ale sarcinii.150

Acizi grași esențiali (AGE)

Femeile care se supun îngrijirii preconcepționale sunt încurajate să consume o dietă bogată în acizi grași esențiali,134 deoarece acizii grași omega-3 sunt necesari pentru a menține stratul de lipide din toate membranele celulare și pentru a servi drept precursori pentru sinteza prostaglandinelor. În special în prevenirea avortului spontan, s-a descoperit că acizii grași omega-3 (4 g/zi furnizează 795 mg acid docosahexaenoic și 1190 mg acid eicosapentaenoic) îmbunătățesc viteza fluxului sanguin în arterele uterine la femeile cu avort spontan recurent din cauza perfuziei uterine afectate.

S-a demonstrat că suplimentarea cu acizi grași omega-3 îmbunătățește funcția endometrială. Studiile in vitro asupra celulelor decidualizate au identificat o scădere a producției de prostaglandine cu până la 80%, indicând faptul că prescripția este benefică pentru toate femeile, dar cel mai important pentru cele care suferă de endometrioză sau insuficiență endometrială.152 În plus, se crede că suplimentarea ajută la reducerea nașterilor premature spontane asociate cu inflamația intrauterină.

Probioticele

Modificările microflorei vaginului și infecțiile genitale și intrauterine ulterioare154 au fost legate de insuficiența reproductivă și de rezultate adverse ale sarcinii, cum ar fi travaliul prematur, avortul spontan și nașterea prematură spontană.154'156 Într-un studiu, în prima jumătate a sarcinii, femeile cu o naștere vaginală alterată au avut o floră vaginală alterată probabil de patru ori mai mare decât o naștere prematură a bacteriilor spontane. rata globală a natalității premature.157

Medicamente botanice

Cimicifuga racemosa (Cohosh negru)

Cimicafuga racemosa (cunoscută acum sub numele de Actaea racemosa) a fost descrisă istoric de către eclectici ca un tonic uteroovarian pentru „durerile cu un caracter dureroasă surdă; dureri târâtoare în uter, cu senzație de durere; durerile tensive surde legate de tulburările de reproducere ale femeii, precum și durerile supărătoare care însoțesc sarcina; dureri false; după dureri."158 Aplicația sa clinică modernă se concentrează în mare măsură pe atenuarea plângerilor de menopauză și pe reglarea cascadei de estrogeni în mod specific în această etapă a vieții; cu toate acestea, beneficiile sale potențiale sunt mult mai largi și arată promițător în sprijinirea fertilității. Într-un studiu, femeile care nu au răspuns la citrat de clomifen au fost împărțite aleatoriu în două grupuri, ambele au primit clomifen. Cu toate acestea, unui grup i sa administrat, de asemenea, 120 mg de C. racemosa. Rezultatele au arătat că ratele de sarcină au fost mai mari în grupul C. racemosa plus clomifen comparativ cu grupul care a primit clomifen este izolat.159

Alchemilla vulgaris (Mantaua doamnei)

Din păcate, există puține cercetări despre această plantă valoroasă. Are o utilizare clinică și tradițională puternică ca astringent terapeutic, ceea ce îl face o rețetă eficientă pentru pacienții care se confruntă cu menoragie sau avorturi precoce frecvente. Conținutul său de tanin G

susține proprietatea antihemoragică, iar A. vulgaris are tra- h

a fost prescris în mod obișnuit pentru a opri sângerarea și vindeca rănile (interne sau externe).160 A. vulgaris este utilizat pentru a trata problemele reproducerii feminine, inclusiv tulburările menstruale, pentru a preveni avortul spontan și ca ajutor pentru concepție.161

Angelica sinensis (Dang Guai)

A. sinensis este un medicament din plante tradiționale chinezești cu o acțiune blândă de încălzire. Se crede că hrănește sângele, restabilește echilibrul natural al organismului și servește ca tonic feminin pentru o serie de afecțiuni ginecologice, inclusiv amenoree. Se pare că conține componente care pot crește tonusul uterin și pot relaxa musculatura uterului. Cei doi constituenți activi cei mai asociați cu această funcție includ ligustilida162 (o componentă a

uleiului esențial) și acidul ferulic.163 La fel ca multe alte medicamente pe bază de plante, acesta este susținut de o istorie lungă de utilizare și eficacitate clinică. În absența studiilor umane, experimentele pe animale au demonstrat că compușii din A. sinensis reglează, de asemenea, sinteza prostaglandinelor și pot regla răspunsurile inflamatorii induse experimental datorită eliberării de prostaglandine.164 În plus, tromboxanul A2, care crește vâscozitatea sângelui și promovează coagularea sângelui, pare să fie reglat de această plantă, ca și un mecanism puternic de a explica reputația sângelui la această plantă.16 A. sinensis este prescris în mod special pentru femeile cu fertilitate compromisă care au, de asemenea, tulburări de sânge, menoragie și răspunsuri inflamatorii ale reproducerii, cum ar fi cele prezente în endometrioză. Este important de reținut că însuși procesul de fertilizare și implantare este un eveniment inflamator marcat, care poate explica eficacitatea A. sinensis ca medicament pe bază de plante anti-avort spontan, care servește la promovarea și susținerea concepției.

Se știe că A. sinensis are efecte spasmolitice asupra uterului, în special în tratamentul dismenoreei. Se pare că normalizează activitatea uterină și ușurează fluxul sanguin pelvin, ceea ce ameliorează congestia pelvină și durerea. În mod tradițional, a fost combinat cu Paeonia lactiflora166 și Ligusticum wallichii16 pentru durerile menstruale care sunt agravate de frig. Medicii herboriști moderni extrapolează această utilizare pentru a sugera că A. sinensis este un motor relaxant al sângelui care poate îmbunătăți circulația către uter și, astfel, poate ajuta la normalizarea mucoasei endometriale și la sprijinirea implantării.

Sparanghel racemosa (Shatavari)

A. racemosa este o botanică ayurvedică renumită pentru efectele asupra sistemului reproducător feminin; a fost folosit în acest scop încă din secolul al XVI-lea. Se crede că A. racemosa funcționează ca un afrodisiac, promovând puterea și sporind apetitul sexual, prevenind în același timp avortul spontan și susținând fertilitatea sănătoasă. În mod tradițional, rădăcinile erau fierte în lapte și consumate cu zahăr, datorită capacității lor de a promova libidoul și de a crește ojas (care poate fi asemănată cu versiunea naturistă a „forței vitale"). În medicina pe bază de plante occidentală, Shatavari este prescris în primul rând ca plantă de reproducere feminină; în studiile pe animale, s-a observat că exercită efecte estrogenice.167 Din nefericire, în literatură se găsesc puține studii clinice umane bine orbite; totuși, în Ayurveda, această plantă a fost folosită în siguranță pe perioade lungi de timp, chiar și în timpul sarcinii și alăptării.168

Chamaelirium luteum (Rădăcina de Unicorn fals)

Un medicament pe bază de plante important pentru tulburările de reproducere, C. luteum este o plantă restricționată din cauza statutului său amenințat din cauza meșteșugurilor sălbatice excesive. Prin urmare, practicienii sunt încurajați să prescrie alte medicamente pe bază de plante care conțin saponine steroidiene similare, cum ar fi Dioscorea villosa (igname sălbatic) și să prescrie C. luteum dacă obiectivul clinic nu este atins. În plus, combinația dintre A. racemosa (Shatavari) și D. villosa (igname sălbatic) poate fi o alegere și mai bună datorită acțiunii sinergice a acestor plante.

Chamaelirium luteum are o puternică aplicație tradițională ca medicament din plante anti-avort spontan. Este, fără îndoială, unul dintre cele mai eficiente medicamente pe bază de plante în acest scop. Rizomii par să funcționeze ca un tonic uterin și, încă de pe vremea eclecticilor, au fost prescriși pentru a remedia orice dezechilibru sau simptom în tractul reproducător feminin. Dispensatorul lui King documentează utilizarea C. luteum pentru tratarea avorturilor repetate și succesive, iar Ellingwood169 evidențiază utilizarea acestuia pentru deplasarea uterului, în special acolo unde există amenințarea de avort, spunând că ar trebui combinat cu Viburnum prunifolium pentru a optimiza acest efect. Are o aplicație tradițională puternică în reglarea funcției ovariene și este indicat în special pentru a ajuta la reglarea problemelor menstruale experimentate în prima jumătate a ciclului.170 În plus, este descris ca un amfoter ovarian datorită capacității sale de a regla și normaliza funcția ovariană.170 Din păcate, mecanismul său precis de acțiune este necunoscut; cu toate acestea, cercetătorii au stabilit că conține saponine steroidice, care sunt transformate prin digestie în sapogenină diosgenină. S-a demonstrat că acest constituent produce efecte asupra funcției ovariene prin acțiunea sa asupra axei hipotalamo-hipofizare.

Paeonia lactiflora (Bujor alb)

Paeonia lactiflora a fost folosită de mult timp în medicina tradițională chineză pentru efectele sale asupra sistemului reproducător feminin. În medicina chineză, P. lactiflora este folosită într-o formulare cunoscută sub numele de Dang-Gui-Shao-Yao-San, o combinație de plante medicinale utilizate pentru tratamentul tulburărilor ovulatorii și astfel pentru a promova un rezultat bun de fertilitate. O altă formulare, Unkei-to (un medicament tradițional japonez pe bază de plante constând din Shakuyaku [Paeonia radix, Paeonia lactiflora Pallas] și Keihi [Cinnamomi cortex, Cinnamomum cassia Blume]) demonstrează efecte stimulatoare asupra procesului ovulativ și asupra celulelor granuloasei umane in vitro. secreția de betaestradiol și secreția de progesteron în celulele granuloasei puternic luteinizate obținute de la pacienții cu FIV.

Tribulus terrestris (Tribulus)

Tribulus terrestris este considerat în general un tonic masculin; cu toate acestea, este utilizat pe scară largă în medicina pe bază de plante occidentală pentru tratamentul tulburărilor de reproducere feminină, inclusiv infertilitatea.

O utilizare clinică comună a Tribulus implică proprietățile sale de stimulare a FSH la începutul ciclului menstrual în inițierea ovulației și îmbunătățirea ratelor de concepție. Majoritatea dovezilor care susțin această afirmație, deși sunt relevante din punct de vedere clinic, nu au fundamentarea cercetării.

Într-un context clinic, ne putem aștepta la o creștere marcată a lichidului cervical în câteva zile de la administrarea rețetei. Această creștere precede ovulația și susține în mod semnificativ rezultatul concepției. Este benefic în special pentru pacienții care au ovulație întârziată sau absentă, deoarece reglează raportul dintre hormonul foliculostimulant și hormonul luteinizant. Pacienții sunt în general mai conștienți de creșterea fertilității, a

libidoului și a eliberării de lichid cervical. Acest lucru are un efect pozitiv asupra stării de spirit și a încrederii în fertilitatea lor.

Cele mai multe lucrări și documentație se referă la un studiu prost conceput de Tabakova și colab.172, care a efectuat un studiu nerandomizat pe 51 de femei cu sterilitate endocrină pentru a evalua efectul Tribestan (extract standardizat de Tribulus) asupra infertilității. Deși rezultatele acestui studiu au fost încurajatoare, sunt necesare studii mai mari de design mai bun pentru a evalua eficacitatea Tribestan în tratarea infertilității feminine. Subiecții au luat Tribestan, 1 până la 2 comprimate (250 mg per comprimat) pe cale orală de trei ori pe zi, fie în zilele 5 până la 14 ale ciclului (programul I), fie în zilele 1 până la 12 ale ciclului (programul II) în primele 3 luni. După o perioadă de eliminare, pacienții au fost tratați cu Tribestan, 1 până la 2 comprimate pe cale orală, de trei ori pe zi în zilele 1 până la 12 ale ciclului, plus fie Stimovul, 1 până la 2 comprimate zilnic în zilele 5 până la 14 ale ciclului, sau citrat de clomifen 1 până la 2 comprimate zilnic în zilele 5 până la 9 ale ciclului. Autorii au descoperit că 67% dintre pacientele tratate cu Tribestan au avut ovulație normalizată cu sau fără sarcină. În comparație cu alte medicamente, Tribestan a fost inferior numai Stimovul. Din 36 de pacienți, 20 au continuat să primească tratament combinat.

Vitex agnus castus (Arbore cast)

V agnus castus, unul dintre cei mai cunoscuți adjuvanti la tratamentul de fertilitate, este benefic pentru ciclurile anovulatorii, hiperprolactinemie, disfuncția hipotalamică, modularea axei hipotalmo-hipofizo-ovarian (HPO) și promovarea unui ciclu menstrual regulat și normal. Este bine cunoscut pentru efectele sale benefice în sindromul premenstrual (PMS) și au fost întreprinse numeroase studii în mai multe țări pentru a-i evalua eficacitatea. S-a dovedit că ameliorează simptomele asociate cu hiperprolactinemia latentă, prin care se caracterizează prin secreție de progesteron mai scăzută decât normal și niveluri de prolactină de la normal până la ușor crescute. Se crede că aceste caracteristici cauzează o serie de tulburări menstruale, inclusiv simptome tipice PMS, lungimi modificate ale ciclului menstrual și amenoree. Factorii cauzali par să se refere la o alterare a axei hipofizei hipotalamice. S-a demonstrat că V. agnus castus corectează neregulile menstruale173, inclusiv amenoreea,174 în special atunci când este cauzată de hiperprolactinemie latentă, datorită capacității sale de a inhiba secreția de prolactină.175 Acest lucru se realizează prin legarea competitivă de receptorii dopaminergici D2 și opioizi, sugerând un efect dopaminergic176.

Un studiu necontrolat folosind un amestec de V agnus castus combinat cu extract de ceai verde și substanțe nutritive (l-arginina; vitaminele E, B6 și B12; acid folic; precum și fier, magneziu, zinc și seleniu) a fost administrat la 30 de femei care nu au avut succes în încercarea de a concepe, în ciuda faptului că au încercat timp de 6 luni până la 5 luni de tratament. 5 femei din 15 din grupul de tratament au fost însărcinate (33% vs. 0%, P < 0,01). Patru dintre cele cinci femei au avut nașteri vii sănătoase.

Un studiu controlat randomizat dublu-orb cu V. agnus castus comparativ cu placebo a demonstrat că îmbunătățește nivelurile hormonale, facilitează reapariția menstruației la femeile cu amenoree și ameliorează rezultatul sarcinii la femeile cu probleme de

fertilitate.178 Femeilor li s-a dat un produs înregistrat numit Mastodynon și rezultatele au fost impresionante. La cei cu amenoree sau insuficiență în fază luteală, sarcina a apărut în grupul activ de mai mult de două ori mai des decât în grupul placebo, cu efecte secundare minime.

Un alt studiu a folosit un preparat care conținea V. agnus castus precum și alte substanțe botanice.179 Nouăzeci și șase de femei cu amenoree secundară, insuficiență luteală sau infertilitate idiopatică au primit fie combinația Vitex, fie placebo pe parcursul a trei cicluri menstruale. Dintre aceste femei, 15 au rămas însărcinate (7 cu amenoree, 4 cu infertilitate idiopatică și 4 cu insuficiență luteală).

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Măsuri generale

Evitați expunerea la radicalii liberi.

Identificați și eliminați expunerea la pericolele de mediu, inclusiv pesticide, solvenți, metale grele și alte toxine

Folosiți tehnici eficiente de reducere a stresului și folosiți consiliere psihologică dacă este necesar.

Evitați fumatul, alcoolul și drogurile recreative

Evitați dușurile, spray-urile vaginale, tampoanele parfumate sau alte produse feminine care modifică pH-ul vaginului și perturbă microecologia vaginală.

Asigurați-vă că greutatea se încadrează într-un indice de masă corporală sănătos (20%-25%).

Evitați medicamentele care afectează calitatea lichidului cervical, inclusiv antihistaminice, unele amestecuri de tuse, diciclomină, progesteron (luat înainte sau la ovulație), propantelina, tamoxifen și altele.

Evitați toți lubrifianții personali (cu excepția cazului în care sunt alese tipuri prietenoase cu spermatozoizii), deoarece mai multe studii arată că unii lubrifianți obișnuiți ucid sperma la fel de eficient ca și jeleurile contraceptive.180-192.

Dieta

Încurajează principiile dietei de fertilitate.

Evitați sursele alimentare de radicali liberi, grăsimi saturate, uleiuri hidrogenate, acizi grași trans și ulei de semințe de bumbac.

Creșterea consumului de surse alimentare bune de vitamine antioxidante, caroteni și flavonoide (legume și fructe negre), precum și acizi grași esențiali (nuci și semințe).

Se recomandă consumul zilnic de 8 până la 12 porții de legume și 1 până la 2 porții de fructe proaspete.

Optimizați aportul de proteine atât din surse vegetariene, cât și din surse animale organice.

Asigurați-vă că cerințele de hidratare sunt îndeplinite folosind o formulă de 30 ml/2,2 lb (1 kg) pentru a calcula cerințele individual și pentru a optimiza hidratarea și funcția renală.

Eliminați cofeina, alcoolul, zahărul și substanțele artificiale (conservanți, coloranți, aditivi).

Încurajați aportul suficient de acizi grași esențiali sub formă de jumătate de cană de nuci sau semințe crude, uleiuri presate la rece și pește de crescătorie durabilă (din surse organice).

Suplimente nutritive

Suplimentarea se realizează cel mai bine încorporând modelul de completare (după cum sa discutat anterior). Un rezumat cuprinzător al tuturor nutrienților este listat în Tabelul 179-6, totuși, o prescripție individuală bazată pe o evaluare amănunțită este recomandabilă pentru a determina cu exactitate cele mai esențiale suplimente necesare.

Medicamente botanice

Cimicifuga racemosa (cohosh negru)

Extract fluid (1:2): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță) de trei ori pe zi

Extracte echivalente cu plante medicinale uscate: 42,25 mg/zi

Alchemilla vulgaris (mantaua doamnei)

Extract fluid (1:1): 40 până la 85 ml/zi

TABELUL 179-6 Rezumatul considerațiilor nutriționale pentru a promova fertilitatea

G

H

eu

Acum se folosesc echivalenți de retinol: 1 mcg RE = 1 mcg retinol = 6 mcg beta-caroten = 12 mcg alți carotenoizi. A se evita in timpul sarcinii. Asigurați-vă că prescripția se bazează pe necesitate din cauza solubilității în grăsimi și a potențialului de transfer placentar în al doilea trimestru. Monitorizați cu atenție doza. Alternativ, beta-carotenul poate fi o rețetă mai potrivită. Se prescrie pe baza rezultatelor patologiei.

c Luați în considerare prescrierea în cazurile de tulburări de coagulare. Monitorizați îndeaproape pentru a vă asigura că nu există nicio interacțiune medicamentoasă.

dDoza depinde de controlul nivelului de zahăr din sânge și de cerințele de greutate. Calculați în funcție de greutatea pacientului.

e Evitați în cazurile de boală Wilson (evaluați înainte de prescriere) și asigurați-vă că prescrierea este recomandată numai atunci când este luat în considerare raportul zinc:cupru.

„Evaluarea înainte de prescrierea rețetei este esențială pentru a determina doza. Ar trebui efectuat numai atunci când valorile funcției tiroidiene pot fi revizuite.

^Prescripția trebuie să aibă interpretare patologică înainte de recomandare pentru a determina doza necesară.

Angelica sinensis (dang gui)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță) de trei ori pe zi

Sparanghel racemosa (Shatavari)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță) de trei ori pe zi

Paeonia lactiflora (bujor alb)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță) de trei ori pe zi

Tribulus terrestris (Tribulus)

Extract standardizat, echivalent cu ierburi uscate (părți aeriene ale frunzei), standardizat pentru a conține furostanol saponine sub formă de protodioscină 12,22 mg/1 g, 9 până la 36 g pe zi.

Vitex agnus castus (boabă castă)

Doza obișnuită de extract de boabe caste (deseori standardizată pentru a conține 0,5% agnuzidă) sub formă de tablete sau capsule este de 175 până la 225 mg pe zi. Dacă utilizați extract lichid, doza tipică este de 2 până la 4 ml (1/2 până la 1 linguriță) pe zi.

REFERINȚE

Wood JW. Fecunditatea și fertilitatea naturală la om. Oxf Rev Reprod Biol.

1989(11):61-109.

Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, et al. Întârzierea nașterii: efectul vârstei asupra fecundității și rezultatului sarcinii. Br Med J. 1991(302): 1361-1365.

Hechtman L. Medicină Naturopatică Clinică. Sydney, Australia: Elsevier; 2011:1294.

Heffner LJ. Vârsta maternă avansată: câți ani este prea în vârstă? NEJM.

2004(351):1927-1929.

te Velde ER, Pearson PL. Variabilitatea îmbătrânirii reproducerii feminine. Actualizare Hum Reprod. 2002(8):141-154.

Jose-Miller A, Boyden JW, Frey KA. Infertilitate. Sunt un medic de familie. 2007;75:849-856,857-888.

Wright VC, Chang J, Jeng G și colab. Supravegherea tehnologiei de reproducere asistată: Statele Unite, 2005. MMWR Surveill Summ. 2008;57(5):1-23.

Gnoth C, Godehardt E, Frank-Hermann

P, și colab. Timpul până la sarcină: rezultatele studiului prospectiv german și impactul asupra managementului infertilității. Hum Reprod. 2003;18:1959-1966.

Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Momentul actului sexual în raport cu ovulația: efecte asupra probabilității de concepție, supraviețuirea sarcinii și sexul copilului. NEJM. 1995;333: 1517-1521.

Levitas E, Lunenefeld E, Weiss N, et al. Relația dintre durata abstinenței sexuale și calitatea spermei: analiza a 9.489 de probe de spermă. Fert Steril. 2005;83:1680-1686.

Penney GC. Prevenirea sechelelor infecțioase ale avortului. Hum Reprod. 1997 noiembrie;12(suppl 11):107-112.

Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, și colab. Colonizarea bacteriană anormală a tractului genital și nașterea prematură ulterioară și avortul spontan tardiv. BMJ. 1994 29 ian;308(6924):295-298.

Gaudoin M, Rekha P, Morris A, et al. Vaginoza bacteriană și infecția anterioară cu chlamydia sunt puternic și independent asociate cu infertilitatea tubară, dar nu afectează ratele de succes a fertilizării in vitro. Fertil Steril. 1999 Oct;72(4):730-732.

Kasperczyk A, Kasperczyk S, Horak S,

et al. Evaluarea funcției spermei și a peroxidării lipidelor în rândul bărbaților expuși la plumb. Toxicol Appl Pharmacol. 2008 mai 1;228(3):378-384:Epub 2008 ian 3.

Wu HM, Lin-Tan DT, Wang ML și colab. Nivelul de cadmiu din plasma seminal poate afecta rata sarcinii la pacientele supuse evaluării și tratamentului infertilității. Reprod Toxicol. 2008 Aug;25(4):481-484:Epub 2008 mai 3.

ASRM, Pierderea sarcinii recurente, ASRM Fișa informativă a pacientului, 08/2008.

Das C, Senthil Kumar V, Gupta S, et al. Rețea de citokine, integrine și hormoni în celulele trofoblaste umane. Jurnal de Imunologie Reproductivă. 2002;53:257-268.

ASRM (Societatea Americană de Medicină Reproductivă). Definiții de infertilitate și pierdere recurentă a sarcinii. Fertil Steril. 2008(90):3.

Jansen R, Gee A. Testarea pentru avort spontan. Revista O&G. Iarna 2008;Vol. 10 (nr. 2):p.48-p.52.

Fasano A. Boala celiacă: cum să se ocupe de un cameleon clinic. N Engl Med. 2003;348:2568-2570.

Klee JG. Boala Wilson nediagnosticată ca cauză a avortului spontan inexplicabil. Lancet. 2001;ii:423.

Vos GH, Fudenberg HH, Injo LUAN EMG și colab. Un studiu al diverșilor anticorpi și al grupurilor de ser determinate genetic în rândul avortatorilor care produc hemoliză de tip anti-Tja și care nu au avort în Australia de Vest. Acta Haematol. 1967;38:231-239.

Fernandez-Jimenez MC, Jimenez-Marco MT, Hernandez D, et al. Tratament cu plasmafereză și imunoglobulină intravenoasă în sarcinile complicate cu anti-PP1Pk sau anti-Kimmunization: un raport de două paciente. Vox Sang. 2001;80:117-120.

Rey E, Kahn SR, David M, et al. Tulburări trombofile și pierdere fetală: o meta-analiză. Lancet 2003;361:901-908.

Ntrivalas EI, Bowser CR, Kwak-Kim J, et al. Exprimarea receptorilor asemănători imunoglobulinei ucigașe pe subseturile de celule NK din sângele periferic ale femeilor cu avorturi spontane recurente sau eșecuri de implantare. Am Reprod Immunol. 2005:215-221.

Ward N. Proiect de cercetare chestionar de îngrijire preconceptuală. J Nutr Environ Med. 1995;5:205-208.

Stankiewicz M, Smith C, Alvino H, și colab. Utilizarea medicinei și terapiilor complementare de către pacienții care frecventează o unitate de medicină reproductivă din Australia de Sud: un sondaj prospectiv. Aust NZ J Obstet Gynaecol. 2007;47(2):145-149.

ASRM. Vârsta și fertilitatea: un ghid pentru pacienți. Societatea Americană pentru Medicină Reproductivă; 2003.

Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, et al. Indicele de masă corporală și concepția întârziată: un studiu european multicentric privind infertilitatea și subfecunditatea. Am J Epidemiol. 2000;151(11):1072-1079.

Grupul de atelier ESHRE Capri. Nutriția și reproducerea la femei. Actualizare privind reproducerea umană. 2006;12(3): 193-207.

Ușurează A. O problemă serioasă: gestionarea problemelor de reproducere la obezi. Conceptii, Sydney IVF. iunie 2009:9.

Spergel G, Levy LJ, Goldner MG. Intoleranță la glucoză la descendența șobolanilor tratați cu o singură doză subdiabetogenă de alloxan. Metabolism. 1971;20:401-413.

Hales BF, Crosman K, Robaire B. Creșterea pierderii postimplantare și a malformațiilor printre descendenții F2 ai șobolanilor masculi tratați cronic cu ciclofosfamidă. Teratologie. 1992;45:671-678.

Popova NV. Efectul transgenerațional al ortoaminoasotoluolului la șoareci. Cancer Lett. 1989;46:203-206.

Csaba G, Inczefi-Gonda A. Efectul transgenerațional al unui singur tratament neonatal cu benzpiren asupra receptorului glucocorticoid al timusului de șobolan. Zumzet. Exp. Toxicol. 1998;17:88-92.

Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN. Efectele adverse ale modelului de estrogen de mediu dietilstilbestrol sunt transmise generațiilor ulterioare. Endocrinologie. 2006;147:S11-S17.

Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, et al. Acțiuni epigenetice transgeneraționale ale perturbatorilor endocrini și fertilitatea masculină. Ştiinţă. 2005;308:1466-1469.

Labyak S, Lava S, Turek F, et al. Efectele muncii în schimburi asupra somnului și a funcției menstruale la asistente. Asistență medicală pentru femei internaționale. 2002;23:703-714.

Shiloh H, Lahav Baratz S, Koifman M,

et al. Impactul fumatului asupra grosimii zonei pellucide a ovocitelor și embrionilor înainte de transferul în cavitatea uterină. Hum Reprod. ianuarie 2004;19(1): 157-159.

Motejlek K, Palluch F, Neulen J și colab. afectează angiogeneza în timpul maturării ovocitelor umane. Fertil Steril. iulie 2006;Vol. 86(1):186-191.

Waylen AL, Jones GL, Ledger WL. Efectul fumatului asupra hormonilor reproductivi la femeile de vârstă reproductivă: o analiză retrospectivă. Reprod Biomed Online. 2010 Mar 1;20(6):861-865.

Mishra GD, Dobson AJ, Schofield MJ. Fumatul de țigară, simptomele menstruale și avortul spontan în rândul femeilor tinere. Sănătate Publică Aust NZJ. 2000 august;24(4):413-420.

Anderson K, Norman RJ, Middleton P. Sfaturi de stil de viață preconcepționale pentru persoanele cu subfertilitate. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14;4:CD008189.

Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M, et al. Fumatul și fertilizarea in vitro: o meta-analiză. J Assist Reprod Genet. 1997 noiembrie;14(10):596-599.

Waylen AL, Metwally M, Jones GL și colab. Efectele fumatului asupra rezultatelor clinice ale reproducerii asistate: o meta-analiză. Actualizare Hum Reprod. 2009 ian-feb;15(1):31-44:Epub 2008 oct 15.

Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, et al. Aportul de cofeină și întârzierea concepției:

un studiu european multicentric privind infertilitatea și subfecunditatea. Sunt Epidemiol. 1997; 145:324-334.

Wilcox AJ, Weinberg C, Baird DD. Băuturi cu cofeină și fertilitate scăzută. Lancet. 1988;2(8626-7):1453-1456.

Stanton CK, Grey RH. Efectele consumului de cofeină asupra concepției întârziate. Sunt Epidemio. 1995; 142(12):1322-1329.

Fernandes O, Sabharwal M, Smiley T, et al. Consumul moderat până la mare de cofeină în timpul sarcinii și relația cu avortul spontan și creșterea anormală a fătului: o meta-analiză. Reprod Toxicol. 1998;12:435-444.

Casas M, Ferrer S, Calaf J, et al. Mecanismele dopaminergice pentru scăderea fertilității induse de cafeină? Lett. Lancet. 1989;1:731.

Hofman GF, Davies M, Norman R. Impactul factorilor stilului de viață asupra performanței reproductive în populația generală și a celor care urmează tratament pentru infertilitate: o revizuire. Actualizare Hum Reprod. 2007;13(3):209-223.

Lucero J, Harlow BL, Barbieri RL, et al. Nivelurile hormonale timpurii în fază foliculară în relație cu modelele de consum de alcool, tutun și cafea. Fertil Steril. 2001;76: 723-729.

Windham GC, Fenster L, Swan SH. Consum moderat de alcool matern și patern și riscul de avort spontan. Epidemiologie. 1992;3:364-370.

Mendelson JH. Efectele alcoolului asupra funcției de reproducere la femei. Scrisoare de psihiatrie. 1986;4(7):35-38.

Grupul operativ ESHRE pentru etică și drept, inclusiv Dondorp W, de Wert G, Pennings G și colab. Factori legați de stilul de viață și acces la reproducerea asistată medical. Hum Reprod. 2010 Mar;25(3):578-583:Epub 2010 Jan 18.

Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Consumul de alcool și cofeină și scăderea fertilității. Fertil Steril. 1998 Oct;70(4): 632-637.

Gill J. Efectele consumului moderat de alcool asupra nivelurilor hormonilor feminini și a funcției de reproducere. Alcool. 2000 Sept-Oct;35(5):417-423.

Battista N, Pasquariello N, Di Tommaso M, et al. Interacțiunea dintre endocannabinoizi, steroizi și citokine în controlul reproducerii umane. J Neuroendocrinol. 2008 mai;20(suppl 1):82-89.

Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, et al. Consumul de droguri recreaționale și riscul de infertilitate primară. Epidemiologie. 1990 mai;1(3):195-200.

Addis A, Moretti ME, Ahmed Syed F, et al. Efectele fetale ale cocainei: o meta-analiză actualizată. Reprod Toxicol. 2001;15:341-369.

Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, et al. Dieta și stilul de viață în prevenirea infertilității tulburărilor ovulatorii. Obstet Gynecol. 2007;110:1050-1058.

Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, et al. Aportul alimentar de acizi grași și riscul de infertilitate ovulatorie. Am J Clin Nutr. 2007 ianuarie;85(1):231-237.

Chavarro J, Rich-Edwards JW, Rosner BA, et al. Aportul de proteine și infertilitatea ovulatorie. Am J Obstet Gynec. 2008;198(2):210.e1-210.e7.

Vujkovic M, de Vries JH, Lindemans J, et al. Modelul alimentar mediteranean preconcepțional la cuplurile supuse tratamentului de fertilizare in vitro/injectare intracitoplasmatică a spermei crește șansa de sarcină. Fertil Steril. 2010 noiembrie;94(6):2096-2101.

Wu G. Aminoacizi: metabolism, funcții și nutriție. Aminoacizi. 2009 mai;37(1):1-17:Epub 2009 martie.

Battaglia C, Salvatori M, Maxia N, et al. Tratament adjuvant cu L-arginina pentru fertilizarea in vitro la pacientii cu raspuns slab. Hum Reprod. 1999 iulie;14(7): 1690-1697.

Mansour G, Abdelrazik H, Sharma RK și colab. Suplimentarea cu L-carnitină reduce deteriorarea citoscheletului ovocitelor și apoptoza embrionului indusă de incubarea în lichidul peritoneal de la pacienții cu endometrioză. Fertil Steril. 2009 May;91(suppl 5):2079-2086:Epub 2008 Apr 18.

Rumhold A, Middleton P, Crowther CA. Suplimente de vitamine pentru prevenirea avortului spontan. Baza de date Cochrane de revizuire sistematică. 2005(2):Art. Nr.:cd004073. Doi:10.1002/14651858. CD004073.pub2.

Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J, et al.

Stresul oxidativ și antioxidanți: expunere și impact asupra fertilității feminine. Actualizare Hum Reprod. 2008 iulie-aug;14(4): 345-357:Epub 2008 iunie 4. G

Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Rolul lui H

stresul oxidativ în reproducerea feminină. .

Reprod Biol Endocrinol. 2005 iulie

14;3:28.

Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Rolul speciilor reactive de oxigen în patofiziologia reproducerii umane. Fertil Steril. 2003 Apr;79(4):829-843.

Bilska A, Wtodek L. Acidul lipoic: medicamentul viitorului? Pharmacol Rep. 2005 Sept-Oct;57(5):570-577.

Cetin I, Berti C, Calabrese S. Rolul micronutrienților în perioada periconcepțională. Actualizare Hum Reprod. 2010 ian-feb;16(1):80-95.

Morriss-Kay GM, Sokolova N. „Dezvoltarea embrionară și formarea modelelor". Faseb J. 1996;10(9):961-968.

Lithgow DM, Politzer WM. Vitamina A în tratamentul menoragiei. S Afr Med J. 1977 Feb 12;51(7):191-193.

Al-Azemi MK, Omu AE, Fatinikun T și colab. Factori care contribuie la diferențele de gen în retinolul seric și alfa-tocoferol la cuplurile infertile. Reprod Biomed Online. 2009 Oct;19(4):583-590.

Simșek M, Naziroglu M, Simșek H, et al. Nivelurile plasmatice ale lipoperoxizilor, glutation peroxidazei, beta carotenului, vitaminei A și E la femeile cu avort obișnuit. Funcția de biochimie celulară. 1998 Dec;16(4):227-231.

Palan PR, Cohen BL, Barad DH, et al. Efectele fumatului asupra nivelurilor de antioxidant beta caroten, alfa tocoferol și retinol din lichidul folicular ovarian uman. Gynecol Obstet Invest. 1995;39(1):43-46.

Bhagavan HN, Chopra RK. Absorbția coenzimei Q10, absorbția tisulară, metabolismul și farmacocinetica. Radic liber Res. 2006;40(5):445-453.

Henmi H, Endo T, Kitajima Y, et al. Efectele suplimentării cu acid ascorbic asupra nivelurilor serice de progesteron la pacienții cu defect de fază luteală. Fertil Steril. 2003;80:459-461.

Luck MR, Jeyaseelan I, Scholes RA. Acid ascorbic și fertilitate. Biol Reprod. 1995 Feb;52(2):262-266.

Osiecki H. Biblia nutrienţilor. a 6-a ed. Eagle Farm, Queensland, Australia: Bioconcepts Publishing; 2004.

Londra RS, Murphy L, Litlowski KE,

et al. Eficacitatea alfa-tocoferolului în tratamentul sindromului premenstrual. J Repro Med. 1983;28(8):503-508.

Londra RS, Sundaram GS, Murphy L,

et al. Evaluarea și tratamentul simptomelor mamare la pacienții cu sindrom premenstrual. J Repro Med. 1987;32(6):400-404.

Ziaei S, Kazemnejad A, Sedighi A. Efectul vitaminei E asupra tratamentului migrenei menstruale. Med Sci Monit. 2009;15(1):CR16-CR19.

Palmieri B, Gozzi G, Palmieri G, et al. Foli de gel siliconic adăugat cu vitamina E pentru tratamentul cicatricilor hipertropice și al cheloizilor. Int J Dermatol. 1995;34(7): 506-509.

Campos Petean C, Ferriani RA, dos Reis RM, et al. Peroxidarea lipidelor și vitamina E în ser și lichid folicular la femeile infertile cu endometrioză peritoneală supuse hiperstimularii ovariene controlate: un studiu pilot. 2008;90(6):2080-2085.

Mehendale SS, Kilari Bams AS, Deshmukh CS și colab. Alterările esențiale ale acizilor grași polinesaturați mediate de stresul oxidativ în infertilitatea feminină. Hum Fertil (Camb). 2009 Mar;12(1):28-33.

Prummel MF, Wiersinga WM. Autoimunitate tiroidiană și avort spontan. Eur J Endocrinol. 2004 iunie;150(6):751-755.

Rayman MP. Importanța seleniului pentru sănătatea umană. Lancet. 2000;356: 233-241.

Al Kunani AS, Knight R, Haswell SJ, et al. Statutul seleniu al femeilor cu antecedente de avort spontan recurent. Br J Obstet Gynaecol. 2001;108: 1094-1097.

Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW, et al. Suplimentarea cu seleniu la pacienții cu tiroidită autoimună scade concentrația de anticorpi tiroidieni peroxidază. J Clin Endocrin Metab. 2002;87:1687-1691.

Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Efectele unui tratament de șase luni cu selenometionină la pacienții cu tiroidită autoimună. Euro J Endocrinol. 2003;148:389-393.

Rayman MP, Rayman MP. Argumentul pentru creșterea aportului de seleniu. Proc Nutr Soc. 2002;61:203-215. 71.

Prasad AS. Zinc: o privire de ansamblu. Nutriţie. 1995;11(suppl 1):93-99.

Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ. Nivelurile de zinc din plasma seminal sunt asociate cu calitatea spermei la bărbații fertili și infertili. Nutr Res. Februarie 2009;29(2):82-88.

Favier A. Rolul zincului în reproducere: mecanisme hormonale. Biol Oligoelem Res. 1992;32:363-382.

Ebisch IM, Thomas CM, Peters WH,

et al. Importanta folatului, zincului si antioxidantilor in patogeneza si prevenirea subfertilitatii. Actualizare Hum Reprod. 2007 Mar-Apr;13(2):163- 174:Epub 2006 Nov 11.

Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, cupru și seleniu în reproducere. [numai rezumat] Experientia. 15 iulie 1994;50(7):626-640.

Plamer BF. Disfuncția sexuală în uremie. J Am Soc Nephrol. 1999;10(6):1381-1388.

Breskin MW, Worthington-Roberts BS, Knopp RH, et al. Concentrațiile serice de zinc în primul trimestru de sarcină la om. Am J Clin Nutr. 1983 Dec;38(6):943-953.

Favier A. Aspecte actuale despre rolul zincului în nutriție. Pr. Prat. 1993;43(2):146-151.

Shad D, Sachdev HP. Deficiența de zinc în sarcină și rezultatul fetal. Nutr Rev. 2006;64(1):15-30.

Cole CR, Lifshitz F. Nutriția cu zinc și întârzierea creșterii. Pediatr Endocrinol Rev. 2008;5(4):889-896.

Goldenberg RL, Tamura T, Neggers Y. Efectul suplimentării cu zinc asupra rezultatelor sarcinii. JAMA. 1995;274(6):463-468.

Hess SY, Regele JC. Efectele suplimentării materne cu znc asupra rezultatelor sarcinii și alăptării. Alimente Nutr Bull. 2009;30(suppl 1):560-578.

Kondo A, Kamihira O, Ozawa H. Defecte ale tubului neural: prevalență, etiologie și prevenire. Int J Urol. 2009 ianuarie;16(1):49-57.

George L, Mills JL, Johansson AL și colab. Nivelurile de acid folic plasmatic și riscul de avort spontan. JAMA. 2002 Oct 16;288(15):1867-1873.

Hubner U, Alwan A, Jouma M, et al. Nivelul scăzut de vitamina B12 seric este asociat cu pierderea recurentă a sarcinii la femeile siriene. Clin Chem Lab Med. 2008;46(9):1265-1269.

Bâ A. Rolul metabolic și structural al tiaminei în țesuturile nervoase. Cell Mol Neurobiol. 2008 Nov;28(7):923- 931:Epub 2008 Jul 19.

Bâ A. Nașteri morti legate de deficiența de alcool și vitamina B1. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009 mai;22(5):452-457.

Krapels IP, van Rooij IA, Ocke MC, et al. Aportul alimentar al mamei de vitamina B, altul decât acidul folic, și asocierea cu despicatură orofacială la descendenți. Eur J Nutr. 2004 Feb;43(1):7-14:Epub 2004 Jan 6.

Barron ML. Expunerea la lumină, secreția de melatonină și parametrii ciclului menstrual: o revizuire integrativă. Biol Res Nurs. 2007;9(1):49-69.

Chan J, Deng L, Mikael LG și colab. Dieta scăzută de colină și riboflavină alimentară scăzută în timpul sarcinii influențează rezultatele reproductive și dezvoltarea inimii la șoareci. Am J Clin Nutr. 2010 Apr;91(4): 1035-1043:Epub 2010 Feb 17.

Haggarty P, Campbell DM, Duthie S,

et al. Dieta și privarea în sarcină. Br J Nutr. 2009 Nov;102(10):1487- 1497:Epub 2009 Aug 17.

Smedts HP, Rakhshandehroo M, Verkleij-Hagoort AC și colab. Aportul matern de grăsimi, riboflavină și nicotinamidă și riscul de a avea descendenți cu malformații cardiace congenitale. Eur J Nutr. 2008 Oct;47(7):357365:Epub 2008 Sep 8.

Wouters MGAJ, Boers GHJ, Blom HJ, et al. Hiperhomocisteinemia: un factor de risc la femeile cu pierdere recurentă inexplicabilă a sarcinii timpurii. Fertil Steril. 1993;60:820-882.

Ronnenberg AG, Venners SA, Xu X, et al. Starea preconcepției de vitamina B și homocisteină, concepție și pierderea timpurie a sarcinii. Am J Epidemiol. 2007 Aug 1;166(3):304-312:Epub 2007 mai.

Berker B, Kaya C, Aytac R, et al. Concentrațiile de homocisteină în lichidul folicular sunt asociate cu calități slabe ale ovocitelor și embrionului la pacienții cu sindromul ovarului polichistic care suferă reproducere asistată. Hum Reprod. 2009 Sep;24(9): 2293-2302:Epub 2009 mai 14.

Wong WY, Merkus HM, Thomas CM și colab. Efectele acidului folic și sulfatului de zinc asupra subfertilității factorilor masculini: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Fertil Steril. 2002;77:491-498.

Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM, et al. Impactul metabolismului folaților și homocisteinei asupra sănătății reproductive umane. Actualizare Hum Reprod. 2007;13(3):225-238.

Johnston Jnr RB. Acid folic: nutriție preventivă pentru preconcepție, făt și nou-născut. Neo Rev. 2009;10(1): e10-e19.

Chavarro J, Rich-Edwards JW, Rosner BA, et al. Utilizarea multivitaminelor, aportul de vitamine B și riscul de infertilitate ovulatorie. Fertil Steril. 2008;89(3):668-676.

Laanpere M, Altmae S, Stavreus-Evers A, et al. Metabolismul cu un singur carbon mediat de folati și efectul acestuia asupra fertilității feminine și viabilității sarcinii. Nutr Rev. 2010 Feb;68(2):99-113.

Ray JG, Laskin CA. Acidul folic și defecte metabolice homochist(e)ine și riscul de desprindere a placentei, preeclampsie și pierdere spontană a sarcinii: o revizuire sistematică. Placenta. 1999;20:519-552.

Cikot R, Steegers-Theunissen R, Thomas C, et al. Nivelurile longitudinale de vitamine și homocisteină în sarcina normală. Br J Nutr. 2007;85(01):49-58.

Ray JG, Wyatt PR, Thompson MD și colab. Vitamina B12 și riscul de defecte ale tubului neural la o populație fortificată cu acid folic. Epidemiol. 2007;18(3):362-366.

Reznikoff-Etievant MF, Zittoun J, Vaylet C, et al. Nivel scăzut de vitamina B(12) ca factor de risc pentru avortul recurent foarte precoce. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 10 septembrie 2002;104(2):156-159.

Grupul de lucru IARC. Citare Organizației Mondiale a Sănătății, Vitamina D și Cancer, Grupul de lucru IARC Repots. Lyon, Franța: Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului; 2008:1-221.

Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Vitamina D maternă și riscul de preeclampsie. J Clin Endocrin Metab. 2007;22:3517-3522.

Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, et al. Vitamina D este un factor important în biosinteza estrogenului atât a gonadelor masculine cât și feminine. Endocrinol. 2000;141: 1317-1324.

Martin-Romero FJ, Ortiz-de-Galisteo JR, Lara-Laranjeira J, et al. Intrarea calciului operată de depozit în ovocitele umane și sensibilitatea la stresul oxidativ. Biol Reprod. 2008 Feb;78(2):307-315:Epub

14 noiembrie.

Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Suplimentarea cu calciu în timpul sarcinii pentru prevenirea tulburărilor hipertensive și a problemelor conexe. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD001059.

Gardiner PM, Nelson L, Shellhaas CS și colab. Conținutul clinic al îngrijirii preconcepționale: nutriție și suplimente alimentare. Am J Obstet Gynecol. 2008 Dec;199(6 suppl 2):S345-S356.

Li M, Ma G, Boyages SC, Eastman CJ. Reapariția deficitului de iod în Australia. Asia Pac J Clin Nutr. 2001;10(3):200-203.

Poppe K, Velkeniers B, Glinoer D. Rolul autoimunității tiroidiene în fertilitate și sarcină. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008 Jul;4(7):394-405:Epub

27 mai.

Guvernul australian. Departamentul de Sănătate și Îmbătrânire Valori de referință pentru nutrienți pentru Australia și Noua Zeelandă. http://www. nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/n35.pdf. Accesat la 1 martie 2011.

Picciano MF. Sarcina și alăptarea: ajustări fiziologice, cerințe nutriționale și rolul suplimentelor alimentare. J Nutr. 2003 iunie;133(6):S1997-S2002.

Redmond GP. Disfuncția tiroidiană și sănătatea reproductivă a femeilor. tiroida. 2004;14(suppl 1):S5-S15.

Trokoudes KM, Skordis N. Infertilitate și tulburări tiroidiene. Curr Opin Obstet Ginecol. 2006;18(4):446-451.

Dillon JC, Milliez J. Insuficiență reproductivă la femeile care trăiesc în zone cu deficit de iod din Africa de Vest. BJOG. 2000;107(5): 631-636.

Kemp MD. Deficiența de iod în legătură cu problema nașterii mortii. Can Med Assoc J. 1939 octombrie;41(4):356-361.

Potter JD, McMichael AJ, Hetzel BS. Iodarea și starea tiroidiană în raport cu nașterea mortii și anomaliile congenitale. Int J Epidemiol. 1979 iunie;8(2):137-144.

Robinson J. Perinatal Society of Australia and New Zealand (PSANZ) Perinatal Mortality Group. http://www.stillbirth- foundation.org. Accesat 25.04.10.

Melse-Boonstra A, Jaiswal N. Deficiența de iod în sarcină, copilărie și copilărie și consecințele sale asupra dezvoltării creierului Cele mai bune practici Res. Clin Endocrin Metab. 2010;24:29-38, 36.

Dunn JT. Editorial: Ce se întâmplă cu iodul nostru? Clin Endocrin Metab. 1998;83:3398-3400.

146a OMS, UNICEF, ICCIDD. Indicatori pentru evaluarea tulburărilor de deficit de iod și controlul acestora prin iodarea sării. Geneva: WHO/NUT/94.6, OMS; 1994.

Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, et al. Aportul de fier și riscul de infertilitate ovulatorie. Obstet Gynecol. 2006;108:1145-1152.

Allen LH. Micronutrienți multipli în sarcină și alăptare: o prezentare generală. ACJN. 2005;81(5):S1206-S1212.

Borella P, Szilagyi A, Than G, et al. Concentrațiile plasmatice materne de magneziu, calciu, zinc și cupru în sarcinile normale și patologice. Sci Total Environ. 1990 Dec 1;99(1-2):67-76.

Anderson K, Nisenblat V, Norman R. Factorii stilului de viață la persoanele care caută tratament pentru infertilitate: o revizuire. Aust NZJ Obstet Gynaecol. Februarie 2010;50(1):8-20.

Lazzarin N, Vaquero E, Exacoustos C,

et al. Aspirina în doze mici și acizii grași omega-3 îmbunătățesc viteza fluxului sanguin al arterei uterine la femeile cu avorturi spontane recurente din cauza perfuziei uterine afectate. Fertil Steril. 2009 iulie;92(1):296-300:Epub 2008 august 9.

Roman AS, Schreher J, Mackenzie AP, et al. Acizi grași omega-3 și producția de prostaglandine deciduale ca răspuns la citokinele inflamatorii IL-1beta. Am J Obstet Gynecol. 2006;195(6):1693-1699.

Arntzen KJ, Kjpllesdal AM, Halgunset J și colab. TNF, IL-1, IL-6, IL-8 și receptorii TNF solubili I în relație cu corioamnionita și travaliul prematur. J Perinat Med. 1998;26(1):17-26.

Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Infecție intrauterină și naștere prematură. N Engl J Med. 2000;342:1500-1507.

Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, et al. pH-ul vaginal crescut și neutrofilele sunt puternic asociate cu nașterea prematură spontană precoce. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:1150-1154.

Slattery MM, Morrison JJ. Livrare prematură. Lancet. 2002;360:1489-1497.

Verstraelen H, Verhelst R, Roelens K,

et al. Temmerman Clasificarea modificată a frotiurilor vaginale colorate cu Gram pentru a prezice nașterea prematură spontană: un studiu de cohortă prospectiv. Am J Obstet Gynecol, Volumul 196, Numărul 6, Paginile 528.e1-528.e6

Felter HW. Eclectic Materia Medica, Farmacologie și Terapeutică. Portland, OR: reprint 1983 Eclectic Materia Medica Publications; 1922.

Shahin A, Ismail A, Zahran K, et al. Adăugarea de fitoestrogeni la inducerea clomifenului la pacienții cu infertilitate inexplicabilă. Biomed Online. 2008;16:580-588.

Grieve M. O plantă modernă. http:// botanical.com/botanical/mgmh/l/ ladman05.html. Accesat la 1 decembrie 2011.

Monografia Alchemilla vulgaris. www. naturalstandard.com. Accesat 19.04.10.

Mei QB, Tao JY, Cui B. Avansat în studiile farmacologice ale radix Angelica sinensis. Chin Med J Engl. 1991;104(9):776-781.

Ozaki Y, Ma JP. Efectele inhibitoare ale tetrametilpirazinei și acidului ferulic asupra mișcării spontane a uterului de șobolan. Chem Pharm Bull. 1990;38(6): 1620-1623.

Ozaki Y. Efectul antiinflamator al tetrametilpirazinei și acidului ferulic. Chem Pharm Bull. 1992;40(4): 954-956.

Wang SR, Guo ZQ, Liao JZ. Studiu experimental asupra efectelor a 18 tipuri de plante medicinale chinezești pentru sinteza tromboxanului A2 și PGI2. Chung Kuo Chung al lui I Chieh Ho Tsa Chih. 1993;13(3):167-170.

Harada M, Suzuki M, Ozaki Y. Efectul rădăcinii de angelica japoneză și al rădăcinii de bujor asupra contracției uterine la iepure in situ. J Pharm Dyn. 1984;7:304-311.

Pandey SK, Sahay A, Pandey RS și colab. Efectul rizomului Asparagus racemosus (Shatavari) asupra glandei mamare și organelor genitale ale șobolanului gestant. Phytother Res. 2005 Aug;19(8):721-724.

Goyal RK, Singh J, Lal H. Asparagus racemosus: o actualizare. Indian J Med Sci. 2003;57:408.

Ellingwood F. The American Materia Medica, Therapeutics and Pharmacognosy. Portland, OR: Eclectic Materia Medica Publications; 1919.

Mill S. Dicționarul de plante medicinale moderne. Melbourne: Lothian Publishing Company Pty Ltd; 1985.

Sun WS, Imai A, Tagami K, et al. Stimularea in vitro a celulelor granuloasei printr-o combinație de diferite ingrediente active ale unkei-to. Am J Chin Med. 2004;32(4):569-578.

Tabakova P, Dimitrov M, Ognyanov K, et al. Studiu clinic al Tribestanului la femele cu sterilitate endocrină. Documentatie pentru Inregistrare (nepublicata). 1999.

Peters-Welte C, Albrecht M. Tulburări ale ciclului menstrual și PMS: studiu privind utilizarea Vitex-agnus castus. TW Gynakologie. 1994;7(1):49-52.

Amann W. Amenoree: efect favorabil al Agnus castus (Agnolyt) asupra amenoreei. Z Allg Med. 1982;58(4): 228-231.

Roeder D. Terapia tulburărilor ciclice cu Vitex agnus castus. Zieterschrift blan Phytotherapie. 1994;15(3):157-163.

Meier B, Berger D, Hoberg E, et al. Activitățile farmacologice ale Vitex agnus castus in vitro. Fitomedicina. 2000;7(5):373-381.

Westphal LM, Polan ML, Trant AS și colab. Un supliment nutrițional pentru îmbunătățirea fertilității la femei: un studiu pilot. J Reprod Med. 2004 Apr;49(4):289-293.

Gerhard II, Patek A, Monga B, et al. Mastodynon® bei weiblicher Sterilitat. Forsch completat. 1998;5(6):272-278.

Dennehy C. Utilizarea ierburilor şi a suplimentelor alimentare în ginecologie: o revizuire bazată pe dovezi. J Sănătatea femeilor moaşe. noiembrie-decembrie 2006;Vol. 51(6):402-409.

Anderson L, Lewis SE, McClure N. Efectele lubrifianților coitali asupra motilității spermei in vitro. Reproducerea umană. 1998;13:3351-3356.

Frishman GN, Luciano AA, Maier DB. Evaluarea Astroglide, un nou lubrifiant vaginal: efectele duratei expunerii și ale concentrării asupra motilității spermatozoizilor. Fertil și Steril. 1992;58:630-632.

Kutteh WH, Choe CH, Ritter JO, et al. Lubrifianți vaginali pentru cuplul infertil: efect asupra activității spermatozoizilor. Int J Fertil Meno Stud. 1996;41:400-404.

Miller B, Klein TA, Opsahl MS. Efectul lubrifiantului chirurgical asupra penetrării in vivo a spermei în mucusul cervical. Fertil Steril. 1994;6:1171-1173.

Tagatz GE, Okagake T, Sciarra JJ. Efectul lubrifianților vaginali asupra motilității și viabilității spermatozoizilor in vitro. Am J Obstet Gynecol. 1972;113:88-90.

Tulandi T, Plouffe Jr L, McInnes RA. Efectul salivei asupra motilității și activității spermatozoizilor. Fertil și Steril. 1982;38:721-723.

Tulandi T, McInnes RA. Lubrifianți vaginali: efectul glicerinei și albușului de ou asupra motilității și progresiei spermatozoizilor in vitro. Fertil Steril. 1984;41:151-153.

Ozgur K, Franken DR, Kaskar K, et al. Influența unei suprapuneri de ulei mineral asupra potențialului de legare la zona pellucida a spermatozoizilor umani. Andrologie. 1995;27:155-159.

Wright RW, Ellington JE. Efectele lubrifianților personali asupra fertilizării in vitro și dezvoltării embrionului. Societatea Americană de Andrologie. Martie 2003: Phoenix, AZ.

Ellington JE, Short RA, Schimmels J. Efectul noii creme hidratante intime asupra motilității spermei. Societatea Americană de Andrologie. Martie 2003: Phoenix, AZ.

Ellington JE, Short RA. Prevalența uscăciunii vaginale în încercarea de a concepe cupluri. Rancho Mirage, CA: Reuniunea Societății de Reproducere a Coastei Pacificului; aprilie 2003.

Ellington JE, Schimmels J. Efectele lubrifianților vaginali asupra parametrilor de analiză a spermei asistați de computer asociați cu penetrarea mucusului cervical. Fert & Ster. 2004;82(suppl 2):S145-S146.

Agarwal TM, Said K, Seifarth DP, et al. Scurte modificări ale motilității spermatozoizilor și integrității cromatinei în urma contactului cu lubrifianții vaginali. Fert & Ster. 2005;84(suppl 1):S73.

CAPITOLUL 180

Infertilitate, masculin

p REZUMAT DIAGNOSTIC

Incapacitatea de a concepe un copil după 12 luni de act sexual regulat neprotejat

(cel puțin de două ori pe săptămână) cu aceeași parteneră și în absența cauzelor feminine.

Anomalii ale spermatozoizilor confirmate prin două analize ale spermatozoizilor efectuate corespunzător, ale numărului de spermatozoizi, morfologiei, motilității sau alte aspecte.

p CONSIDERAȚII GENERALE

Infertilitatea afectează aproximativ 7,3 milioane de femei și partenerii lor în Statele Unite, ceea ce echivalează cu aproximativ 12% din populația de vârstă reproductivă.1 Unul din șapte cupluri va avea dificultăți în a concepe. Infertilitatea afectează în mod egal bărbații și femeile, aproximativ o treime din cazuri fiind cauzate de factori masculini, o treime de factori feminini, iar restul de treime de probleme articulare. În Statele Unite, se estimează că aproximativ 6% dintre bărbații cu vârste cuprinse între 15 și 50 de ani sunt infertili.2

În întreaga lume, a existat o scădere recentă și dramatică a fertilității, care pare să nu aibă legătură cu statutul socioeconomic al unei țări date; cu toate acestea, amânarea nașterii și îmbunătățirea contracepției sunt, fără îndoială, factori majori. Creșterea populației este sub rata de înlocuire în mai multe țări, cum ar fi Sri Lanka, Danemarca și Spania, unde nu au existat creșteri evidente ale ratelor de avort sau ale utilizării contraceptivelor. Această pierdere a fertilității a afectat Danemarca până la punctul în care aproximativ 7% din toți nou-născuții sunt acum concepuți prin metode asistate.3 În Statele Unite, unii pacienți vor avea nevoie de tehnologii de reproducere asistată (ART) pentru a concepe. Statisticile indică faptul că fertilizarea in vitro (FIV) și tratamentele similare reprezintă mai puțin de 3% din serviciile de infertilitate și aproximativ 0,07% din costurile de îngrijire a sănătății din SUA.

Ca regulă generală, se consideră că 3 din 5 cupluri concepe în decurs de 6 luni de la încercare; 1 din 4 durează între 6 luni și un an. În rest, concepția durează mai mult de un an, ceea ce indică faptul că poate exista o problemă. Prin urmare, putem defini infertilitatea primară ca fiind existentă atunci când sarcina nu a avut loc niciodată în ciuda actului sexual regulat neprotejat timp de un an sau mai mult. Infertilitatea secundară este definită ca existentă dacă, în ciuda faptului că a obținut o sarcină în trecut (care poate sau nu a dus la nașterea unui copil), un cuplu nu poate concepe din nou după un an sau mai mult de act sexual regulat neprotejat.

Infertilitatea inexplicabilă apare la aproximativ 5% până la 10% dintre cuplurile care încearcă să rămână însărcinate. În general, evaluările dezvăluie informații limitate și nu găsesc nicio cauză aparentă pentru infertilitate. Efortul de a determina dacă infertilitatea inexplicabilă este un diagnostic adevărat este adesea complicat de investigarea proastă sau de lipsa strategiilor actuale de evaluare. Naturistul poate elucida adesea răspunsuri în aceste situații, luând o viziune holistică în evaluarea pacienților și astfel producând rezultate pozitive.

Cele mai multe cauze ale infertilității masculine reflectă un număr anormal de spermatozoizi, morfologie sau motilitate. Deși este nevoie de un singur spermatozoid pentru a fertiliza un ovul, un bărbat ejectează aproape 200 de milioane de spermatozoizi într-un ejaculat mediu. Din cauza barierelor naturale din tractul reproducător feminin, doar aproximativ 40 de spermatozoizi ajung vreodată în vecinătatea unui ovul. Există o corelație puternică între numărul de spermatozoizi dintr-un ejaculat și fertilitate.

Fertilitatea este o reflectare a sănătății și bunăstării generale și poate indica, de asemenea, anomalii genetice latente sau nediagnosticate sau alte considerații etiologice.

TABELUL 180-1 Terminologia materialului seminal5

Aceste considerații sunt multe și variate; astfel, o revizuire cuprinzătoare, holistică este esențială. O prezentare generală a cauzelor infertilității masculine este dată în Tabelul 180-1.

• Un cap neted, oval, care are 5 până la 6 pm lungime și 2,5 până la 3,5 pm în jur (mai mic decât vârful acului)

Un capac bine definit (acrozom) care acoperă 40% până la 70% din capul spermatozoizilor

Nici un defect vizibil al gâtului, piesei intermediare sau cozii

Nu există picături de lichid în capul spermatozoizilor care să fie mai mari de jumătate din dimensiunea capului spermatozoizilor4

Dacă un spermatozoid se abate de la normal, acesta este definit de terminologia dată în Tabelul 180-1.

p SPERMATOGENEZĂ

La bărbații tineri sănătoși, spermatozoizii sunt produși prin diviziuni repetate ale celulelor în tubuli mici, încolăciți în interiorul testiculelor, la o rată medie de aproximativ 100 de milioane pe zi. Fiecare ciclu spermatogen constă din șase etape și sunt necesare aproximativ cinci cicluri pentru a produce un spermatozoid matur. De la începutul diviziunii celulei stem până la apariția spermatozoizilor maturi în spermă durează între 72 și 76 de zile. Prin urmare, orice experimentează bărbatul în timpul spermatogenezei poate afecta

spermatozoizii maturi, indiferent de starea de sănătate a acestuia în momentul examinării. Factorii de luat în considerare ar include boala, toxicitatea, trauma, starea nutriţională şi altele.

Spermatozoizii petrec 2 până la 10 zile trecând prin epididim, timp în care se maturizează şi devin capabili să înoate şi să pătrundă în ovocite. La începutul ejaculării, spermatozoizii sunt transportaţi din coada epididimului prin canalul deferent către uretră. Veziculele seminale, glanda prostatică şi glandele lui Cowper secretă cea mai mare parte a volumului de material seminal; aceste secreţii ajută la livrarea spermatozoizilor în timpul ejaculării. Volumul lichidului provenit din cele două epididimide este mai mic de 5% din volumul total al spermei. Aproximativ 60% din volumul de sperma provine din veziculele seminale şi 30% din prostată. Volumul mediu de material seminal pentru bărbaţii sănătoşi care ejaculează la fiecare 2 zile este de 3 ml; concentraţia medie a spermatozoizilor este de 85 milioane/mL (mai multe detalii sunt date mai târziu). În timpul ejaculării, spermatozoizii şi lichidul prostatic sunt de obicei ejectate mai întâi şi urmează lichidul veziculului seminal. Lichidul veziculelor seminale se coagulează, dând spermei un aspect de noduli, asemănător unui gel. Lichefierea are loc după aproximativ 20 de minute, când gelul dispare.

p CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC

Evaluări andrologice

Analiza materialului seminal

Într-un context de fertilitate, analiza materialului seminal constituie baza principală de evaluare. Oferă clinicianului un instantaneu al fertilităţii masculine şi reflectă starea generală de sănătate a acestuia în ultimele 72 până la 76 de zile.

Calitatea spermei unui individ poate varia considerabil între probe, chiar şi la bărbaţii cu parametri normali ai spermei. În interpretarea evaluării, este imperativ ca clinicianul să recunoască faptul important că un diagnostic nu este atins până când o anomalie este confirmată prin două investigaţii separate. Ca rezultat, sunt necesare cel puţin două şi ocazional trei analize de material seminal, fiecare la câteva săptămâni, pentru a obţine o imagine exactă a calităţii medii a spermei unui individ. Este bine cunoscut faptul că numărul de spermatozoizi poate fi afectat negativ de boală, în special de febră, care poate suprima temporar numărul de spermatozoizi la bărbaţii normali timp de câteva luni. În acest caz, analiza spermei ar trebui desigur amânată. În plus, recomandările generale, cum ar fi colectarea în clinică (faţă de colectarea la domiciliu), luarea în considerare atentă a ghidurilor de laborator (momentul de abstinenţă, utilizarea lubrifianţilor) şi standardul unităţii de laborator de andrologie trebuie să fie luate în considerare la revizuirea rezultatelor. Tabelul 180-2 prezintă liniile directoare ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) pentru evaluarea unei analize a materialului seminal.

În 2010, OMS a publicat ghiduri actualizate pentru analiza materialului seminal. A patra ediţie (apărată în 1999, cu o revizuire în 2003) prezentase o imagine mai pozitivă a fertilităţii masculine. Orientările din 2010 sugerează că, în general, fertilitatea masculină

este în scădere. (Rețineți că toate laboratoarele de andrologie au adoptat noile linii directoare. Cea mai mare diferență poate fi remarcată prin revizuirea morfologiei, datorită criteriilor și scalelor procentuale diferite.)

O analiză a materialului seminal poate fi efectuată printr-un număr de evaluări, inclusiv următoarele:

Analiza generală a spermei (SA): Pentru a evalua motilitatea, morfologia, concentrația, volumul, aspectul și așa mai departe.

Test de integritate a cromatinei spermatozoizilor: pentru a determina nivelul de deteriorare a ADN-ului spermatozoizilor

Testul imunogranule: pentru a evalua anticorpii împotriva spermei

Cultură de material seminal: pentru a evalua infecția

Testarea ejaculatorie retrogradă: pentru a evalua fluxul retrograd de sperma sau obstrucție dacă analiza spermei dă un număr extrem de scăzut

Spălare de probă: pentru a evalua factorii spermatozoizi și a determina dacă FIV sau injecția intracitoplasmatică a spermei (ICSI) este mai adecvată, efectuată înainte de procedurile FIV și/sau ICSI

MESA/TESE/PESE (aspirație microchirurgicală de spermatozoizi epididimal/extracție testiculară de spermă/aspirație percutanată de spermatozoizi epididimal): pentru a extrage spermatozoizii din testicule printr-o procedură specializată atunci când numărul de spermatozoizi este scăzut/absente sau dacă ejacularea nu este posibilă

Evaluarea reproductivă masculină

O evaluare amănunțită a pacientului de sex masculin este crucială pentru a determina cu exactitate starea de sănătate generală și de fertilitate a acestuia. Unele dintre aceste evaluări pot necesita trimitere la un specialist în fertilitate, urolog sau endocrinolog; cu toate acestea, o interogare amănunțită trebuie efectuată de către medicul naturist pentru a elucida o istorie completă și pentru a evalua factorii cauzali sau contributivi. Tabelele 180-3 până la 180-6 evidențiază cele mai relevante evaluări necesare într-un studiu de fertilitate.

G

H

eu

Au fost dezvoltate diferite metode pentru a măsura rupturile catenelor din ADN-ul spermatozoid in situ. În prezent, există patru teste majore de fragmentare a ADN-ului

spermatozoidului, inclusiv Comet, Tunel, SCIT (Sperm Chromatin Integrity Test) și Testul Acridine Orange (AOT).

Fragmentarea ADN-ului poate fi atribuită diferitelor stări patologice, inclusiv criptorhidie, cancer, varicocel, febră, vârstă, infecție, leucocitospermie și altele. Multe condiții de mediu pot afecta, de asemenea, fragmentarea ADN-ului, cum ar fi chimioterapia, radiațiile, medicamentele prescrise, poluarea aerului, fumatul, pesticidele, substanțele chimice, căldura și protocoalele de preparare a ART.

Cercetările indică faptul că spermatozoizii cu niveluri ridicate de fragmentare a ADN-ului au o probabilitate mai mică de a produce o sarcină de succes. Probele cu un nivel de fragmentare a ADN-ului mai mare de 29% este probabil să aibă un potențial de fertilitate semnificativ redus, inclusiv o reducere semnificativă a sarcinilor la termen și o rată crescută a avorturilor spontane. Spermatozoizii care par a fi normale după parametrii tradiționali de analiză a spermei pot avea o fragmentare extinsă a ADN-ului.

Este normal ca până la 1:5 spermatozoizi (20%) să aibă o anumită fragmentare a ADN-ului. Spermatozoizii maturi sunt protejați de deteriorare, deoarece 85% din cromozom sunt legați de protamine într-o structură compactă, condensată. Dacă mai mult de 20% din spermatozoizi prezintă leziuni ale ADN-ului, există un risc crescut de infertilitate, fertilizare deficitară a ovocitelor, dezvoltare embrionară defectuoasă/afectată, probabilitate crescută de eșec al implantării, avort spontan și avort spontan recurent (de până la 3-4 ori mai mare) și boli genetice sau cancer infantil în generația următoare.

PARAMETRI SEMINAL REFERINȚA CEA MAI JUSĂ (GAMA DE REFERINȚĂ)
INTERPRETAREA ȘI OBIECTIVUL TRATAMENTULUI

Date de la Organizația Mondială a Sănătății. Manualul de laborator al OMS pentru examinarea și prelucrarea spermei umane, ed. a 5-a. Geneva, Elveția: 2010, citat în Hechtman L. Clinical Naturopathic Medicine. Chatswood, Australia: Elsevier Australia.

TABELUL 180-3 Cererea de fertilitate

Modificat din Hechtman L. Clinical Naturopathic Medicine. Chatswood, Australia: Elsevier Australia, 2011.

TABELUL 180-4 Examenul fizic

ELABORAREA SI EXPLICAREA EVALUARII

EVALUARE JUSTIFICARE PENTRU EVALUARE

Examinare generală

Examenul genital

Evaluarea gradului de virilizare

Examinarea prostatei

Boală acută/cronică, stare nutrițională

Evaluați varicocelul, dimensiunea testiculelor și alți factori genitali

Testiculele: Testiculele mici sugerează insuficiență spermatogenă

Prezența canalelor deferente: poate fi absentă în mod congenital

Epididimide: îngroșarea sau chisturile pot sugera infecție anterioară și probleme obstructive rezultate

Varicocel: detectat când stați în picioare, tușiți sau efectuează manevra Vaslsalva

Penisul: evaluat pentru anomalii (de exemplu, boala Peyronie) care pot interfera cu actul sexual

Evaluați semnele de virilitate

Semne ale deficienței de androgeni (de exemplu, creșterea grăsimii corporale, scăderea masei musculare, scăderea părului facial și corporal, testicule mici, stadiul Tanner <5)

Evaluați dacă antecedentele sugerează prostatita sau o infecție cu transmitere sexuală

Hormonul foliculostimulant (FSH)

Progesteron (P4)

Prolactină (PRL)

Hormon luteinizant (LH) Testosteron total, testosteron liber

Modificat din Hechtman L. Clinical Naturopathic Medicine. Chatswood, Australia: Elsevier Australia, 2011.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Când medicului naturist i se prezintă un pacient de sex masculin care se plânge de infertilitate, primul pas este să se stabilească dacă i s-a făcut o evaluare amănunțită și cuprinzătoare. Rezultatele evaluării pot ajuta la determinarea dacă problema poate fi tratată eficient, deoarece factorii genetici sau impedimentele fizice evidente vor necesita intervenții suplimentare.

Condiții tratabile: Unul din opt bărbați infertili are o afecțiune tratabilă care poate fi depășită, astfel încât concepția naturală să devină posibilă.

Subfertilitate netratabilă: Trei sferturi dintre bărbații infertili au spermatozoizi prezenți în spermă, dar în număr mai mic decât în mod normal. În aceste cazuri problema nu poate fi rezolvată fără intervenție. Acești bărbați sunt adesea definiți ca subfertili, deoarece sarcinile pot apărea, dar cu rate mai mici decât de obicei. În medie, sunt necesare mai multe luni de încercare pentru a obține concepție, sau concepția poate pur și simplu să nu aibă loc. În urma intervenției naturiste, este posibil să se abordeze factorii de infertilitate sau, alternativ, să se ofere o trimitere pentru ART/FIV.

Sterilitate masculină netratabilă: Aproximativ unul din nouă bărbați infertili nu are spermatozoizi în materialul seminal sau în testicule și nu poate fi tratat. Celulele producătoare de spermatozoizi din testicule fie nu s-au dezvoltat, fie au fost distruse ireversibil. Adopția sau inseminarea cu donator sunt singurele posibilități pentru cuplurile din acest grup care doresc să aibă familii.

În tratarea bărbaților pentru infertilitate, abordarea optimă este adoptarea unui program de preconcepție pentru ambii viitori părinți. Tratamentul preconcepțional aderă la filozofia că etapele finale ale producției de gameți pot fi modificate și influențate. Etapele finale ale spermatogenezei durează între 72 și 76 de zile. De

care leagă hormonii sexuali
(SHBG)

DHEA-S, cortizol

Evaluare pentru a se asigura că starea hormonală este optimă pentru a elimina anomaliile hormonale

Testosteron

Testosteronul este adesea normal (8-27 nmol/L) chiar și la bărbații cu defecte spermatogene semnificative. Unii bărbați cu probleme testiculare severe prezintă o scădere a nivelului de testosteron și o creștere a LH seric. Acești bărbați ar trebui să fie supuși unei evaluări pentru deficiența de androgeni. Constatarea unui nivel scăzut al testosteronului seric și al LH scăzut sugerează o problemă hipotalamo-hipofizară (de exemplu, prolactinom; nivelurile serice de prolactină sunt necesare).

FSH

Niveluri crescute sunt observate atunci când spermatogeneza este slabă (primar în insuficiența testiculară); la bărbații normali, valoarea de referință superioară este de aproximativ 8 UI/L. La bărbații azoospermici, 14 UI/L sugerează puternic insuficiență spermatogenă, 5 UI/L sugerează azoospermie obstructivă; poate fi necesară o biopsie a testiculului pentru a confirma acest diagnostic.

Evaluează dacă concentrația de SHBG afectează cantitatea de testosteron disponibilă pentru țesuturile corpului.

Nivelurile suplimentare de hormoni ar trebui revizuite individual, inclusiv un profil complet al suprarenalelor, dacă impactul stresului este considerat relevant.

Modificat din Hechtman L. Clinical Naturopathic Medicine. Chatswood, Australia: Elsevier Australia, 2011.

influențând mediul la care sunt expuși spermatozoizii și optimizând bunăstarea generală a gazdei, practicienii pot fi capabili să influențeze pozitiv dezvoltarea spermatozoizilor și să abordeze și să se ocupe de problemele legate de sănătate.

De importanță, recunoașterea și abordarea stării nutriționale pe parcursul acestei etape de dezvoltare poate influența semnificativ rezultatul prospectiv. Conceptul de completare cu nutrienți este foarte aplicabil într-un context de fertilitate. Fertilitatea optimă este cel mai bine atinsă atunci când se realizează sănătatea primă. Modelul de completare indică faptul că prescripțiile sunt necesare pentru cel puțin 3 luni pentru a aborda în mod corespunzător orice deficiențe prezente și pentru a se asigura că toți nutrienții sunt utilizați în fiecare cale necesară în organism. De exemplu, zincul este implicat în sute de căi, inclusiv cele care afectează sănătatea și funcția reproductivă. Pentru a remedia toate deficiențele posibile, suplimentarea suficientă cu zinc la o doză de completare (de obicei mai mare decât în prescripțiile generale) pentru o perioadă lungă de timp (cel puțin 3 luni) poate permite o corecție optimă. La doze mai mici sau la doze de durată insuficientă, tratamentul cu zinc poate aborda doar acele probleme de sănătate care au cea mai mare prioritate (adică, funcția imunitară față de producția de spermă).

Modificat din Hechtman L. Clinical Naturopathic Medicine. Chatswood, Australia: Elsevier Australia, 2011.

În cadrul naturistului este crucial să sprijinim și să atenuăm în mod natural toate condițiile de sănătate coexistente. Prin urmare, tratamentul ar trebui să fie structurat pentru a recunoaște toate preocupările legate de sănătate; adică pentru a optimiza starea generală de sănătate a pacientului de sex masculin ca poziție de bază.

În cele din urmă, este întotdeauna important să recunoaștem că fertilitatea cea mai favorabilă apare atunci când sănătatea individului este optimă. Corpul este pregătit să transmită material genetic numai atunci când mediul și alte condiții sunt cele mai bune. Dacă supraviețuirea din perspectivă evolutivă este compromisă, fertilitatea va fi împiedicată. Tot ceea ce o persoană mănâncă, bea, experimentează sau la care este expusă poate și va influența fertilitatea. Adevăratele suporturi naturiste ale fertilității recunosc și iau în considerare absolut toate variabilele sănătății holistice. Cuplurile ar trebui încurajate să participe la tratament timp de 3 până la 4 luni pentru a aborda în mod corespunzător toate variabilele genetice și epigenetice care afectează gametul.

Îmbunătățirea factorilor care controlează și dăunează spermatozoizii

Primul pas în îmbunătățirea numărului de spermatozoizi, morfologiei și funcției este controlul factorilor care pot deteriora sau afecta formarea spermatozoizilor. Acestea includ următoarele:

Temperatura scrotală

Expunerea la estrogeni și xenoestrogeni

Metale grele

Radiația

Țigări, alcool și droguri ilicite

Obezitatea

Infecție

Temperatura scrotală

Sacul scrotal menține în mod normal testiculele la o temperatură cuprinsă între 94 ° F și 96 ° F. La temperaturi peste 96 ° F, producția de spermă este foarte inhibată sau oprită complet. De obicei, temperatura medie scrotală a bărbaților infertili este semnificativ mai

mare decât cea a bărbaților fertili. O reducere a temperaturii scrotale la bărbații infertili este adesea suficientă pentru a-i face fertili. Acest lucru se realizează cel mai bine dacă evită lenjeria intimă strâmtă, blugii strâmți și căzile cu hidromasaj.

În plus, următoarele echipamente de exerciții sau de exerciții pot crește temperatura scrotale, mai ales dacă un bărbat poartă țesături sintetice, pantaloni scurti excepţional de strâmți sau lenjerie de corp strâmtă pentru bikini: aparate de vâsle, aparate simulate de schi fond, benzi de alergare și jogging. După exercițiu, un bărbat ar trebui să-și lase testiculele să atârne liber pentru a le permite să-și revină după acumularea de căldură.

Bărbații infertili ar trebui să poarte lenjerie de tip boxer și să aplice periodic un duș rece sau gheață pe scrot. Ei pot alege, de asemenea, să folosească un dispozitiv numit dispozitiv de hipotermie testiculară sau „răcitor pentru testicule" pentru a reduce temperaturile scrotale. Răcitorul pentru testicule arată ca o curea de suspensie din care au fost prelungite tuburi lungi și subțiri. Tuburile sunt atașate la un mic rezervor de fluid umplut cu apă rece care se atașează la o centură în jurul taliei. Rezervorul de lichid este, de asemenea, o pompă care face ca apa să circule. Când apa ajunge la suprafața scrotului, se evaporă și menține scrotul rece. Din cauza evaporării, rezervorul trebuie umplut la fiecare 6 ore sau cam asa ceva. Se recomandă ca răcitorul pentru testicule să fie purtat zilnic în timpul orelor de veghe. Majoritatea utilizatorilor susțin că este destul de confortabil și ușor de ascuns.15

Creșterea temperaturii scrotale se poate datora prezenței unui varicocel. Un varicocel mare poate duce la temperaturi scrotale suficient de ridicate pentru a inhiba producția și motilitatea spermatozoizilor. Reparația chirurgicală poate fi necesară, dar trebuie încercată mai întâi răcirea scrotului.

Expunerea la estrogen și xenoestrogen

Potrivit experților cu privire la impactul mediului și al dietei asupra dezvoltării fetale, trăim acum într-un mediu care poate fi privit ca „o mare virtuală de estrogeni". 180-1).

Cel mai bine se poate vedea relația dintre estrogeni și dezvoltarea sexuală masculină examinând efectele estrogenului sintetic dietilstilbestrol (DES). Între 1945 și 1971, câteva milioane de femei au fost tratate cu DES. Până în 1970, efectele secundare ale DES au devenit mai cunoscute. În prezent, DES este recunoscut că a condus la creșteri substanțiale ale numărului de bărbați care suferă de probleme de dezvoltare ale tractului reproducător, precum și la scăderea volumului de sperma și a numărului de spermatozoizi.16 Pe lângă faptul că au fost utilizate la oameni, DES și alți estrogeni sintetici au fost folosiți timp de 20 până la 30 de ani în industria zootehnică pentru a îngrășa animalele și a le face să crească mai repede.

Deși majoritatea estrogenilor sintetici precum DES sunt acum interziși, multe animale, atât animalele cât și păsările de curte, sunt încă manipulate hormonal, în special vacile de lapte. Laptele de vacă conține cantități substanțiale de estrogen datorită tehnicilor moderne de agricultură. Creșterea consumului de lactate din anii 1940 este invers paralel cu scăderea numărului de spermatozoizi. Evitarea animalelor hrănite cu hormoni

BOX 180-1 Compuși care exercită activitate estrogenică

Alchilfenoli (substanțe chimice intermediare utilizate la fabricarea altor substanțe chimice)

Atrazină (herbicida)

4-Metilbenziliden camfor (4-MBC) (loțiuni de protecție solară)

Hidroxianisol butilat, BHA (conservant alimentar)

Bisfenol A (monomer pentru plastic policarbonat și rășină epoxidica; antioxidant în plastifianți)

Diclorodifenildicloretilena (unul dintre produsele de descompunere ai DDT)

Dieldrin (insecticid interzis)

DDT (insecticid interzis)

Endosulfan (insecticid interzis pe scară largă)

Eritrozină, FD&C Red No. 3

Etinilestradiol (eliberat în mediu ca xenoestrogen)

Heptaclor (insecticid restrictionat)

Lindan, hexaclorociclohexan (insecticid restricționat)

Metaloestrogeni (o clasă de xenoestrogeni anorganici)

Metoxiclor (insecticid interzis)

Nonilfenol și derivați (agenți tensioactivi industriali; emulgatori pentru polimerizarea în emulsie; detergenți de laborator; pesticide)

Pentaclorofenol (biocid general restricționat și conservant pentru lemn)

Bifenili policlorurați, PCB-uri (interzise; utilizate anterior în uleiuri electrice, lubrifianți, adezivi, vopsele)

Parabeni (lotiuni)

Fenosulfotiazina (un colorant roșu)

Ftalați (plastifianți)

DEHP (plastifiant pentru PVC)

Galat de propil (utilizat pentru a proteja uleiurile și grăsimile din produse de oxidare)

produsele, inclusiv produsele lactate, sunt importante pentru vitalitatea sexuală masculină, în special la bărbații cu un număr scăzut de spermatozoizi sau cu niveluri scăzute de testosteron.

Există rapoarte conform cărora estrogeni au fost detectați în apa de băut.17,19 Probabil că aceștia sunt reciclați din estrogeni sintetici excretați (pilule contraceptive) la stațiile de tratare a apei. Acești estrogeni pot fi dăunători pentru vitalitatea sexuală masculină, deoarece sunt mai puternici - nu se leagă de globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG). Apa purificată sau de izvor poate fi o opțiune potrivită pentru a preveni expunerea. De asemenea, este important să se asigure că apa îmbuteliată este evitată datorită conținutului de bisfenol A al sticlelor de plastic.

Alte surse de estrogen din mediu (hrană, apă și aer) pot slăbi vitalitatea sexuală masculină. De exemplu, multe dintre substanțele chimice cu care ne-am contaminat mediul în ultimii 50 de ani sunt slab estrogenice. Majoritatea acestor substanțe chimice, cum ar fi bifenilii policlorurați (PCB), dioxina și diclorodifeniltricloretanul (DDT), sunt rezistente la biodegradare și sunt reciclate în mediul nostru până când găsesc un refugiu sigur în corpul nostru. De exemplu, chiar dacă DDT-ul a fost interzis de aproape 30 de ani, se găsește încă adesea în sol și în legumele rădăcinoase, cum ar fi morcovii și cartofii. Se știe că aceste substanțe chimice toxice interferează cu spermatogeneza, dar efectele lor în timpul dezvoltării sexuale pot fi și mai importante.

Se crede că toți factorii estrogenici discutați anterior au cel mai mare impact în timpul dezvoltării fetale. Pe baza studiilor pe animale, acești estrogeni inhibă multiplicarea celulelor Sertoli. Numărul de celule Sertoli este direct proporțional cu numărul de spermatozoizi care pot fi produși, deoarece fiecare celulă Sertoli poate susține doar un număr fix de celule germinale care se vor dezvolta în spermatozoizi. Înmulțirea celulelor Sertoli are loc în primul rând în timpul vieții fetale și înainte de pubertate și este controlată de hormonul foliculostimulant (FSH). În studiile pe animale, s-a descoperit că estrogenii administrați la începutul vieții inhibă secreția de FSH, rezultând un număr redus de celule Sertoli și, la viața adultă, scăderea numărului de spermatozoizi.

Un exemplu de afectare a dezvoltării sexuale masculine de către estrogenii de mediu este capacitatea vinclozolinei, un fungicid folosit în industria vinului, de a perturba fertilitatea șobolanilor masculi.20 În mod alarmant, doar o expunere a unei femele gravide la acest fungicid s-a dovedit a perturba spermatogeneza în mai mult de 90% din descendenții masculi, printr-o linie germinativă exclusivă a patru generații de masculi transmise prin efectul la cel puțin patru generații masculi.

Toxinele de mediu sunt, de asemenea, legate de creșterea ratelor de cancer testicular, sindromul disgenezei testiculare (TDS), criptorhidie și hipospadias.3,21 Dacă rezultatul este afectarea spermatogenezei, TDS, cancer testicular sau orice altă tulburare poate depinde de momentul și natura atacului xenobiotic și de fundalul genetic pe care acționează acești factori. Ca atare, o determinare a rezultatului va trebui să țină cont de profilul de polimorfism al pacientului pentru proteinele implicate în detoxifiere, cum ar fi citocromul

P450s și glutation-5-transferaze. Concluzia este că impactul asupra mediului asupra spermatogenezei nu poate fi subestimat. Creșterea industrială de la sfârșitul celui de-al Doilea Război Mondial a introdus multe substanțe chimice complexe în mediu care sunt noi pentru sistemele de detoxifiere biologică. Unele dintre aceste molecule sunt toxice pentru reproducere, capabile să afecteze fertilitatea și să inducă anomalii de dezvoltare în embrion, inclusiv erori în diferențierea sexuală normală.

Puterea substanțelor toxice pentru reproducere care vizează linia germinativă constă în capacitatea lor de a genera daune care pot fi transmise din generație în generație prin mijloace genetice sau epigenetice. Un prim exemplu este efectul fumatului patern. Bărbații care fumează intens generează spermatozoizi care pot avea niveluri ridicate de deteriorare a ADN-ului, în mare parte ca urmare a stresului oxidativ. Una dintre consecințele acestei leziuni ADN-ului este că copiii unor astfel de bărbați prezintă o incidență crescută a cancerului în copilărie.22 Deși în mod tradițional ne-am concentrat pe capacitatea fumului de țigară de a induce cancer pulmonar, un efect mult mai sinistru este capacitatea sa de a induce deteriorarea ADN-ului în linia germinativă și, prin urmare, de a influența sănătatea și bunăstarea generațiilor viitoare.

Prin urmare, este recomandabil să se descurajeze expunerea la fumul de țigară la toți pacienții de sex masculin cu fertilitate și, la cei cu o expunere puternică suspectată, să se inițieze investigații ulterioare și tratamente specializate pentru chelarea și sprijinirea detoxifierii.

Calea de expunere

Toxinele de mediu își pot exercita efectele genetice sau epigenetice asupra liniei germinale prin mai multe căi potențiale de expunere:

Femeile pot fi expuse la xenobiotice în timpul sarcinii, perturbând astfel diferențierea normală a liniei germinale la făt.

Femeile expuse la substanțe toxice pot transmite xenobiotice copiilor lor prin laptele matern.

Din cauza toxicității dobândite, bărbații pot contribui cu efecte adverse asupra integrității ADN-ului în linia germinativă masculină. Studiile toxicologice pe modele animale care raportează infertilitate, avort și malformații congenitale ca rezultat al expunerii bărbaților la xenobiotice demonstrează că astfel de asocieri sunt posibile.9 Studiile epidemiologice sugerează că acestea sunt semnificative clinic.3,21

Pentru o discuție completă despre potențiale efecte asupra mediului, consultați Capitolul 35, „Medicina mediului".

Evaluare

Este recomandabil să se evalueze temeinic toți pacienții care se prezintă pentru expunerea la toxine din mediu și, în funcție de rezultate, să se ofere un tratament adecvat. Domeniile specifice de luat în considerare includ următoarele:

Revizuirea completă a expunerii ocupaționale

Expunerea non-profesională

Zona în care locuiește cuplul

Vârsta casei cuplului

Vechime de covor, pardoseli, pardoseli

Renovări – când, ce și cum

Tip de încălzire/AC

Utilizarea pesticidelor de interior sau exterior

Un garaj alăturat

Jaluzele, perdele

Produse de curatenie

Piscina/spa/sauna G

Animale de companie — tip, medicamente, alimente

Surse alimentare

Sursa de apa

Alţii

Cel mai bine este să recomandați evitarea altor expuneri, cum ar fi cele de la materiale de renovare, produse de curățare, articole de toaletă personale, mobilier nou, covoare sau dulapuri noi, materiale plastice, gaze, gaze chimice și multe altele. Practicile ecologice, ecologice și durabile sunt, în general, cele mai sigure.

Pentru bărbații care lucrează în ocupații care pot afecta fertilitatea, este important să poarte îmbrăcăminte de protecție și să urmeze toate regulile de sănătate și siguranță în muncă.

Metale grele

Spermatozoizii sunt, de asemenea, deosebit de sensibili la efectele dăunătoare ale metalelor grele, cum ar fi plumbul, cadmiul, arsenul și mercurul.18 O analiză minerală a părului pentru metale grele ar trebui efectuată tuturor bărbaților cu un număr redus de spermatozoizi pentru a exclude metalele grele ca o cauză.

Radiația

Telefoanele mobile funcționează la benzi de frecvență de 400 și 2000 MHz și emit unde electromagnetice de radiofrecvență (EMW).23 Telefoanele fără fir trebuie luate în considerare și în acest context; acestea folosesc benzile de 900-MHz, 1.9-GHz, 2.4-GHz și 5.8-GHz. Rapoartele privind potențialele efecte adverse ale EMW cu radiofrecvență asupra creierului, inimii, sistemului endocrin și ADN-ului la oameni și animale sunt frecvent găsite în literatură. În mod specific, din contextul fertilității, ei au fost implicați și în ruperea firelor de ADN.24 Relația dintre utilizarea telefonului mobil și infertilitatea masculină rămâne neclară. EMW dăunătoare emise de telefoanele mobile pot interfera cu spermatogeneza normală și pot duce la o scădere semnificativă a calității spermei. Descoperiri specifice referitoare la motilitatea spermatozoizilor la oameni au fost de asemenea observate.25,26

Într-un studiu observațional27, utilizarea telefoanelor mobile a scăzut calitatea spermei prin scăderea numărului de spermatozoizi, precum și a motilității, viabilității și morfologiei normale a spermatozoizilor. Această scădere a parametrilor spermei a fost dependentă de durata expunerii zilnice la telefoanele mobile și independent de calitatea inițială a spermei. De cea mai mare importanță a fost faptul că numărul spermatozoizilor, viabilitatea și morfologia au scăzut pe măsură ce utilizarea telefonului mobil a crescut. Mai exact, utilizarea telefonului mobil mai mult de 4 ore pe zi a determinat o scădere cu 25% a numărului de spermatozoizi produși, iar doar 20% dintre aceștia păreau normale.

Prin urmare, este prudent să se descurajeze utilizarea telefonului mobil și să se recomande ca pacienții de sex masculin să se abțină pe cât posibil de a păstra telefoanele mobile în buzunare, din cauza expunerii genitale crescute la benzile de frecvență.

Țigări, alcool și droguri ilicite

Expunerea la stilul de viață, inclusiv fumul de țigară, alcoolul și cofeina, au fost toate studiate în legătură cu sănătatea reproductivă masculină. De-a lungul anilor, accentul s-a pus în primul rând pe calitatea și/sau fertilitatea spermei. Mai recent, literatura care evaluează efectele adverse directe ale expunerii stilului de viață asupra spermei, cromozomilor și cromatinei a crescut din cauza îngrijorării că daunele induse ar putea fi transmise descendenților, cauzând efecte asupra sănătății transgeneraționale.

Fumatul de țigară. O sursă comună de oxidanți este fumatul de țigări, care este asociat cu scăderea numărului de spermatozoizi și motilitatea spermatozoizilor, precum și cu o frecvență mai mare a spermatozoizilor anormali.28 Fumatul de țigară, precum și creșterea poluării mediului, este considerat a fi o contribuție majoră la scăderea numărului de spermatozoizi observată în multe țări industrializate în ultimele câteva decenii.

Deși se știe că fumatul pasiv și activ duce la o serie de probleme de sănătate, pacienții de sex masculin sunt adesea mulțumiți de impactul acestuia. Cu toate acestea, s-a demonstrat că fumătorii înrăiți produc cu peste 20% mai puțină spermă. Fumatul de țigară accelerează deteriorarea ADN-ului spermatozoizilor, iar renunțarea la fumat este cea mai rapidă

strategie de tratament pentru a inversa astfel de deteriorare și, astfel, a afecta pozitiv parametrii morfologiei spermatozoizilor. Când sperma intră în ovocit în timpul concepției, ARNm din ovocit încearcă să defragmenteze ADN-ul și să ofere suport antioxidant, astfel încât să îmbunătățească calitatea spermei. Este important de reținut că îmbunătățirile spermatozoizilor apar înainte de orice întreținere a ovocitelor. Doar odată ce spermatozoidul a fost abordat în mod pozitiv, ARNm și orice potențial antioxidant din ovocit pot aborda orice deficiență de ovocit, proces oxidativ sau anomalie ADN (sau cromozomială). Când partenerul de sex masculin este un fumător înrăit, înseamnă adesea că există pur și simplu rezerve insuficiente pentru a repara deteriorarea ambilor gameți; ca urmare, ovocitul eșuează, provocând fie deficite de fertilizare, lipsă de implantare, fie anomalii la nivelul embrionului, inițiind astfel un avort spontan precoce sau efecte negative asupra sănătății și fertilității pe termen lung a copilului următor.29 Supravegherea femelei nu permite de obicei embrionului compromis să crească dincolo de șansa de avort spontan, spre deosebire de atunci, de sănătate. Prin urmare, această discuție clinică extrem de pertinente poate motiva majoritatea pacienților de sex masculin să își asume responsabilitatea pentru procesele lor oxidative și să se angajeze să renunțe la fumat.

O revizuire sistematică recentă Cochrane a constatat că atât în populațiile fertile, cât și în cele infertile, fumatul activ și pasiv este asociat cu o fertilitate redusă și o șansă scăzută de a produce un copil sănătos și viu. La bărbați, s-a observat că fumatul afectează respirația spermatozoizilor, afectând astfel funcția mitocondrială a spermatozoizilor30, precum și o reducere a motilității spermatozoizilor și a calității spermei.31 Prin urmare, este recomandat ca toți bărbații să renunțe la fumatul pasiv și activ cel puțin în perioada preconcepțională și, în mod ideal, după aceasta.

Consumul de alcool. Consumul excesiv de alcool la bărbați este puternic asociat cu funcția diminuată a spermei; cu toate acestea, cercetarea cuprinzătoare în acest domeniu este limitată. Cercetătorii recunosc impactul; cu toate acestea, datele concludente sunt rare. Din punct de vedere naturist, totuși, este important să se încurajeze evitarea din mai multe motive, inclusiv efectele asupra ficatului și detoxifiere, precum și asupra endocrinologiei (în special căilor de estrogen), consumul de calorii, efectele hiperglicemice și altele. Este prudent să se recomande evitarea consumului de alcool în perioada preconcepțională astfel încât să se asigure funcționarea optimă a corpului masculin și efecte pozitive ulterioare asupra parametrilor spermatozoizilor. Este de o importanță primordială să se recomande abținerea de la consumul excesiv de alcool și de la consumul excesiv de alcool.

Marijuana și alte droguri recreative. Efectele marijuanei și ale altor droguri recreative sunt dificil de determinat, deoarece utilizarea lor este ilegală. Cu toate acestea, utilizarea unor astfel de medicamente în general ar trebui descurajată, în special pentru că au efecte nocive bine documentate asupra fătului în curs de dezvoltare.32 Un toxic cunoscut pentru fertilitate, marijuana conține constituenți cunoscuți sub numele de canabinoizi, care s-a dovedit că afectează căile de semnalizare, modifică reglarea hormonală și complică problemele de sincronizare în timpul implantării

embrionilor.33 respirația mitocondrială a spermatozoizilor,34 reduce producția de testosteron,33 scad motilitatea spermatozoizilor, compromit morfologia spermatozoizilor și scad funcția spermatozoizilor, în special capacitatea și reacțiile acrozomale.35

Obezitatea

Se știe că bărbații obezi au un număr mai scăzut de spermatozoizi (până la 50%), motilitate redusă a spermatozoizilor, spermatogeneză redusă, fragmentare crescută a ADN-ului în spermă și niveluri crescute de disfuncție erectilă. În plus, greutatea extra-abdominală poate crește temperatura scrotului. Modificările hormonale sunt în primul rând responsabile pentru astfel de modificări la bărbații obezi. Nivelurile de testosteron total şi liber sunt reduse la bărbații obezi proporțional cu nivelul de obezitate. Estrogenul este crescut din cauza aromatizării periferice a androgenilor din țesutul adipos. Estrogenii produși au un efect de feedback negativ asupra producției de gonadotropină, reducând astfel FSH. Această reducere a FSH reduce și mai mult producția de testosteron și spermatogeneza. În plus, grăsimea corporală crescută și un stil de viață sedentar sunt asociate cu creșterea temperaturii testiculare, care afectează în continuare negativ spermatogeneza.36

Infecții și infertilitate

Se crede că infecțiile din tractul genito-urinar masculin – inclusiv infecțiile epididimului, veziculelor seminale, prostatei, vezicii urinare și uretrei – joacă un rol major în multe cazuri de infertilitate.37 Amploarea exactă a acestui rol este în mare parte necunoscută din cauza lipsei criteriilor de diagnostic adecvate, împreună cu natura asimptomatică a multor infecții. Prezența anticorpilor antispermatici sau niveluri ridicate de reziduuri în proba de sperma sunt considerate a fi indicatori buni ai infecției cronice în absența altor constatări clinice.

Un număr mare de bacterii, viruși și alte organisme pot infecta sistemul genito-urinar masculin. Tabelul 180-6 oferă o listă a agenților cauzali potențiali mai frecventi.

p CONSIDERAȚII NUTRIȚIONALE

Un singur spermatozoid cuprinde ingredientele nutritive cheie (vezi Figura 180-1).

Dieta

Orientările dietetice din capitolul 44 oferă îndrumări solide pentru îmbunătățirea fertilității. În special, este important să mănânci tipurile potrivite de grăsimi. În jurul întregului spermatozoid este un „scut" de acizi grași esențiali care îi protejează structura, permițând continuitatea mișcării și protejând integritatea materialului genetic prețios din interior. Aportul alimentar al bărbatului trebuie evaluat astfel încât să se asigure că toate grăsimile trans, râncede și oxidate și grăsimile saturate excesive sunt evitate. Se recomandă prescrierea suficienților acizi grași esențiali din surse suplimentare și alimentare. Prezența acizilor grași esențiali asigură menținerea spermatozoizilor fluizi și flexibili, ceea ce

reglează reacția acrozomală, fuziunea spermoocitelor și fertilizarea spermatozoid-ovocite.38

■] |— Locul de reacție acrozomului [Ca]

Cap J (cu ADN bine împachetat)

1— [Toți antioxidanții (A, C, E, Zn, Se, CoQio, ALA) D, B9 + B12]

J j- Conexiune cap la gât [Zn]

Gât/piesa mediană

[D, CoQ10, Zn]

Cheie:

A = Vitamina A

C = Vitamina C

E = Vitamina E

Se = Seleniu

CoQ1o = Coenzima Q1o

Zn = Zinc

B9 = Vitamina B9

B12 = Vitamina B12
D = Vitamina D

ALA = acid alfa lipoic EFA = acizi grași esențiali Ca = calciu

FIGURA 180-1 Morfologia și compoziția spermatozoizilor.

Din cauza efectelor grăsimilor și uleiurilor asupra aglutinarii și dinamicii membranei celulare, anumite grăsimi sunt cel mai bine evitate la bărbații infertili, iar consumul altora ar trebui crescut. Uleiurile hidrogenate, acizii grași trans și uleiurile de bumbac trebuie evitate. Semințele de bumbac sunt deosebit de problematice, deoarece pot conține reziduuri toxice din cauza pulverizării puternice a bumbacului și a nivelurilor sale ridicate de gosipol, o substanță cunoscută că inhibă funcția spermatozoizilor. De fapt, gossipolul este investigat

pentru o posibilă utilizare într-o „pilulă contraceptivă masculină”. Potențialul său ca agent antifertilitate a devenit cunoscut după ce studiile au demonstrat că bărbații care au folosit ulei brut de bumbac pentru gătit aveau un număr scăzut de spermatozoizi, urmat de insuficiență testiculară totală.39 Trebuie evitat, de asemenea, consumul excesiv de grăsimi saturate cu lanț lung din carne; acestea, combinate cu aportul inadecvat de acizi grași esențiali, pot modifica compoziția de acizi grași a membranelor spermatozoizilor, reducând astfel fluiditatea și interferând cu motilitatea spermatozoizilor. Pacientul trebuie învățat să citească cu atenție etichetele alimentelor și să evite toate sursele de ulei din semințe de bumbac și alte uleiuri dăunătoare.

Pentru a promova funcția adecvată a membranei spermatozoizilor, este important să se suplimenteze cu acizii grași omega-3 cu lanț lung din uleiul de pește, deoarece studiile au arătat că motilitatea spermatozoizilor se corelează puternic cu nivelurile de acizi grași omega-3, în special acidul docosahexaenoic (DHA), din membrana spermatozoidală. scăderea concentrației spermatozoizilor, a motilității spermatozoizilor și a morfologiei spermatozoizilor în rândul pacienților cu oligoastenoteratozoospermie idiopatică.41 Prin urmare, este recomandabil să se încurajeze sursele de omega-3 ca preferință și să se limiteze utilizarea uleiurilor de gătit omega-6 populare, cum ar fi soia, porumb și șofrănel. Obiectivele suplimentare ar trebui să fie prescrierea unei doze optime de 1000 până la 2000 mg de EPA+DHA zilnic, cu recomandări alimentare suplimentare, cum ar fi nuci și semințe crude; uleiuri mononesaturate presate la rece, cum ar fi uleiurile de măsline, canola și nuci de macadamia; avocado; și pește sălbatic și crescut în mod durabil, cu conținut ridicat de EFA.

Proteinele alimentare adecvate sunt, de asemenea, un aspect important. Întregul spermatozoid depinde de statutul proteic al bărbatului. Insuficiența proteinelor din alimentație subminează calitatea spermatozoizilor, reflectată în primul rând în morfologia lor dar, fără îndoială, și în incapacitatea lor de a se mișca adecvat și în direcția corectă (motilitate). Similar cu restul corpului: dacă nevoile de proteine nu sunt satisfăcute, se poate produce deteriorarea proceselor și structurilor corpului. Este esențial să se evalueze temeinic nivelurile de proteine ale tuturor pacienților de sex masculin, atât în evaluările de laborator (starea proteinei totale), cât și prin calculul dietei. Calculul standard de 0,8 până la 1,2 g de proteine la 2,2 lb (1 kg) greutate corporală este o regulă generală pozitivă; 0,8 g de proteine sunt cele mai potrivite pentru pacienții mai sedentari, iar 1,2 g de proteine sunt mai potrivite pentru tipurile mai active. De exemplu, unui pacient activ care cântărește 176 lbs (80 kg) ar trebui să i se prescrie 96 g proteine pure pe zi, în mod ideal dintr-o varietate de surse.

De asemenea, hidratarea trebuie optimizată. Spermatozoizii sunt fabricați și petrec timp în materialul seminal. La revizuirea componentelor nutritive ale spermei, devine clar că acesta este un produs secundar al organismului, la fel ca urina sau fecalele. Prin urmare, dacă un bărbat este deshidratat, este de înțeles că coagularea rezultată a spermei va crește și va avea loc expunerea la toxine și subproduse din canalele eliminatorii. Astfel, hidratarea optimă poate dilua materialul seminal, poate reduce expunerea spermatozoizilor și poate

îmbunătăți considerabil motilitatea. Calcularea cerințelor de hidratare ale unui bărbat se realizează cel mai bine folosind o regulă de 30 ml/2,2 lb (1 kg); adică, pentru un pacient de 176 lb (80 kg), cerințele minime de hidratare ar fi de 2,4 L pe zi, cu un aport suplimentar necesar pentru deshidratare, exerciții fizice și consumul de alcool sau cofeină.

P SUPLIMENTE NUTRITIONALE

Antioxidanți

O revizuire recentă Cochrane42 a evaluat impactul antioxidanților asupra subfertilității masculine prin revizuirea a 34 de studii și a 2876 de cupluri. De importanță, autorii au concluzionat că există suficiente dovezi care să demonstreze că suplimentarea cu antioxidanți la bărbații subfertili îmbunătățește rezultatele născuților vii și ratele de sarcină pentru cuplurile subfertile care suferă cicluri ART. Mai detaliat, punctele importante din acest raport au inclus următoarele:

Utilizarea de antioxidanți a fost asociată cu o creștere semnificativă statistic a ratei sarcinii în comparație cu controlul (OR cumulat 4,18, 95%; IC 2,65 până la 6,59; P <0,00001).

Niciun studiu nu a raportat dovezi ale efectelor secundare nocive ale terapiei antioxidante utilizate.

Un bărbat din 20 va fi afectat de subfertilitate și se crede că 3% până la 80% din subfertilitatea masculină se datorează stresului oxidativ.43

Se confirmă că bărbații subfertili au niveluri mai scăzute de antioxidanți în sperma decât bărbații fertili.43

Nivelurile speciilor reactive de oxigen (ROS) sunt semnificativ mai mari în probele de spermatozoizi infertile în comparație cu altele din martorii sănătoși.

ROS cauzează probleme de fertilitate prin

Deteriorarea membranei spermatozoizilor, afectând astfel motilitatea spermatozoizilor și capacitatea spermatozoizilor de a distruge membrana ovocitară (zona pellucida).

Modificarea ADN-ului spermatozoizilor: integritatea ADN-ului spermatozoizilor este unul dintre determinanții majori ai fertilizării normale și a creșterii embrionilor în concepția naturală și asistată.

Toți antioxidanții sunt concentrați în capul spermatozoizilor în grade diferite. Recomandarea generală este de a încuraja prescrierea de produse combinate pentru a se asigura că este atins cel mai mare potențial antioxidant. Antioxidanții sunt responsabili pentru protejarea ADN-ului din capul spermatozoizilor și pentru reducerea sarcinii de lucru a ARNm în eventualul ovocit. Prin optimizarea statusului oxidant, supraviețuirea și longevitatea spermei sunt, de asemenea, promovate, iar spermatozoizii sunt capabili să detecteze semnale de la ovocitul recent ovulat. O reducere a antioxidanților este probabil să

se prezinte în mod specific ca leziuni mari ale ADN-ului sau morfologie slabă. Cu toate acestea, antioxidanții individuali, cum ar fi zincul, sunt responsabili pentru reglarea statusului hormonal și, astfel, a numărului de spermatozoizi; prin urmare, toate trebuie luate în considerare într-un protocol holistic de tratament al infertilității.

Daunele radicale libere sau oxidative ale spermei sunt considerate a fi responsabile pentru multe cazuri de infertilitate masculină, niveluri ridicate de radicali liberi fiind găsite în sperma a aproximativ 40% dintre bărbații infertili.44-46 Următorii trei factori se combină pentru a face sperma deosebit de susceptibilă la deteriorarea radicalilor liberi:

O concentrație mare de membrană de acizi grași polinesaturați (PFA)

Generare activă de radicali liberi

Lipsa enzimelor defensive

Toți acești factori se combină pentru a face ca sănătatea spermei să depindă în mod critic de antioxidanți. Deși majoritatea radicalilor liberi sunt produși în timpul proceselor metabolice normale, mediul contribuie foarte mult la încărcarea cu radicali liberi. Bărbații expuși la niveluri mai mari de radicali liberi sunt mult mai probabil să aibă un număr anormal de spermatozoizi și spermatozoizi.44-46 Antioxidanții sunt necesari pentru a proteja spermatozoizii împotriva daunelor oxidative (care pot altera ADN-ul), precum și pentru a instiga repararea celulară a daunelor cauzate de factorii de mediu sau de îmbătrânire. La bărbatul sănătos, plasma seminal este în mod natural bogată în antioxidanți, deoarece spermatozoizii sunt foarte sensibili la efectele ROS.

Spermatozoizii sunt extrem de sensibili la radicalii liberi, deoarece depind foarte mult de integritatea și fluiditatea membranelor celulare pentru funcționarea corectă. Fără o fluiditate adecvată a membranei, enzimele sunt activate, ceea ce poate duce la motilitate afectată, structură anormală, pierderea viabilității și în cele din urmă moartea spermatozoizilor.

Determinantul major al fluidității membranei este concentrația de PFA, în special acizii grași omega-3 precum docosahexaenoic.

Vitamina C

Vitamina C îmbunătățește toți parametrii spermei. O deficiență marginală provoacă leziuni oxidative spermatozoizilor, ducând la reducerea motilității și viabilității spermei. Suplimentarea duce la îmbunătățirea atât a viabilității, cât și a motilității, la reducerea numărului de spermatozoizi anormali și la reducerea aglutinarii spermatozoizilor.47,48.

Generarea ROS și legăturile asociate cu infertilitatea a fost stabilită și studiată pe larg. În special, au fost luate în considerare efectele ROS crescute în ser, material seminal și țesuturi testiculare. Alterările micromediului testicular și ale hemodinamicii pot crește producția de ROS și/sau scădea capacitatea antioxidantă locală, având ca rezultat generarea de specii de oxigen în exces.

Vitamina C (acid ascorbic), un antioxidant major prezent în lichidul extracelular, este prezentă la o concentrație mare în lichidul seminal în comparație cu plasma sanguină (364 vs. 40 mM) și este prezentă în cantități detectabile în spermatozoizi,49 unde previne aglutinarea spermei și deteriorarea oxidativă. La bărbații infertili, vitamina C a fost găsită în cantitate redusă în plasma seminal.50,51 S-a observat, de asemenea, că bărbații cu vitamina C seminală inadecvată suferă de leziuni ale ADN-ului spermatozoizilor,50 sugerând că un defect sau un aport inadecvat de vitamina C poate determina ROS să provoace ruperea și oxidarea ADN-ului spermatozoizilor.

Când vitamina C din dietă a fost redusă de la 250 la 5 mg/zi la subiecții umani sănătoși, conținutul de acid ascorbic din lichidul seminal a scăzut cu 50%, iar numărul de spermatozoizi cu leziuni ale ADN-ului lor a crescut cu 91%.

În prezent, este bine documentat că fumatul reduce foarte mult nivelul de vitamina C în organism și este dovedit că fumătorii au nevoie de cel puțin de două ori mai multă vitamina C decât nefumătorii. Într-un studiu, bărbații care fumau un pachet de țigări pe zi au primit fie 0, 200, fie 1000 mg de vitamina C. După 1 lună, calitatea spermei s-a îmbunătățit proporțional cu nivelul suplimentării cu vitamina C.53 Nefumătorii par să beneficieze de vitamina C la fel de mult ca și fumătorii. Într-un studiu, 30 de bărbați infertili, dar altfel sănătoși, au primit fie 200, fie 1000 mg de vitamina C sau placebo pe zi.54 Săptămânal au fost măsurate numărul spermatozoizilor, viabilitatea, motilitatea, aglutinarea, anomaliile și imaturitatea. După 1 săptămână, grupul de 1000 mg a demonstrat o creștere cu 140% a numărului de spermatozoizi, grupul de 200 mg o creștere cu 112%, iar grupul placebo nu s-a schimbat. După 3 săptămâni, ambele grupe de vitamina C au continuat să se îmbunătățească, grupul de 200 mg ajungând din urmă cu îmbunătățirea grupului de 1000 mg. Una dintre îmbunătățirile cheie a fost observată în numărul de spermatozoizi aglutinați. Spermatozoizii devin aglutinați atunci când anticorpii produși de sistemul imunitar se leagă de ei. Anticorpii la spermatozoizi sunt adesea asociați cu infecția cronică a tractului genito-urinar sau a prostatei. Când mai mult de 25% din spermatozoizi sunt aglutinați, fertilitatea este foarte puțin probabilă. La începutul studiului, toate cele trei grupuri aveau mai mult de 25% spermatozoizi aglutinați. După 3 săptămâni, proporția spermatozoizilor aglutinați din grupele cu vitamina C a scăzut la 11%. Deși acest rezultat este semnificativ, cel mai impresionant rezultat al studiului a fost că, la sfârșitul a 60 de zile, mai mulți bărbați din ambele grupuri de vitamina C și-au fecundat soțiile, în comparație cu niciunul din grupul placebo. Prin urmare, suplimentarea cu vitamina C poate fi foarte eficientă în tratarea infertilității masculine, mai ales dacă se datorează anticorpilor împotriva spermei.

Vitamina E

Suplimentarea cu vitamina E pare a fi deosebit de justificată, deoarece această vitamină este principalul antioxidant din diferite membrane celulare, inclusiv cele din jurul spermei. Radicalii liberi, dacă sunt lăsați singuri, duc la peroxidarea fosfolipidelor din mitocondriile spermatozoizilor, făcându-i imobilul. S-a demonstrat că vitamina E joacă un rol esențial în inhibarea daunelor radicalilor liberi la acizii grași nesaturați ai membranei spermatozoizilor55 și în îmbunătățirea capacității spermatozoizilor de a fertiliza un ovul

într-un cadru FIV. În plus, sa demonstrat că protejează ADN-ul din spermatozoizi de deteriorare.56

Într-un studiu, s-a constatat că suplimentarea cu vitamina E scade concentrația de malondialdehidă în suspensiile de granule de spermă și îmbunătățește motilitatea spermatozoizilor. Și mai important, totuși, 11 din 52 (21%) bărbați infertili tratați și-au impregnat soții, în timp ce niciunul din grupul placebo nu a făcut acest lucru. După finalizarea studiului, 26 dintre pacienții placebo au fost trecuți la vitamina E; la scurt timp după aceea, 4 au reușit să-și impregneze soții cu succes.57 Într-un alt studiu, vitamina E (400 UI) și seleniul (225 mcg) au îmbunătățit semnificativ calitatea spermei.58 Suplimentarea pare să fie indicată numai pe baza efectelor sale fiziologice.

Suplimentarea cu vitamina E poate fi, de asemenea, utilă pentru cuplurile supuse FIV. Sa constatat că vitamina E (200 mg/zi timp de cel puțin 3 luni) îmbunătățește rata de fertilizare in vitro a bărbaților normopermici fertili, cu rate scăzute de fertilizare după 1 lună de tratament, posibil prin reducerea potențialului de peroxidare lipidică.

Vitamina A, beta-caroten și licopen

Vitamina A este un antioxidant necesar pentru creșterea și diferențierea celulară, expresia genelor și diferențierea celulară, imunitate, funcțiile de reglare și integritatea țesutului epitelial. Este necesar pentru sănătatea testiculelor și pentru producția de spermatozoizi. Concentrațiile scăzute de vitamina A sunt asociate cu parametrii anormali ai spermei la bărbați61, iar privarea de vitamina A la animale s-a dovedit a duce la o pierdere a spermatogenezei din cauza degenerării celulelor germinale, care este restabilită odată ce vitamina A este reintrodusă.62

Nivelurile de beta-caroten sunt reduse semnificativ la bărbații imuno-infertili. Aportul este asociat pozitiv cu o concentrație mai mare de spermatozoizi, precum și cu cantități mai mari de spermatozoizi mobili.63 Licopenul poate fi chiar mai util decât beta-carotenul. Licopenul se găsește în concentrații mari în testicule și plasma seminal, iar niveluri reduse au fost demonstrate la bărbații cu infertilitate. Într-un studiu clinic, la 30 de bărbați cu oligo/asteno/teratozoospermie idiopatică neobstructivă li sa administrat 2 mg de licopen de două ori pe zi timp de 3 luni. Douăzeci de pacienți (66%) au prezentat o îmbunătățire a concentrației spermatozoizilor, 16 (53%) au avut motilitate îmbunătățită și 14 (46%) au prezentat o îmbunătățire a morfologiei spermatozoizilor. La pacienții care au prezentat o îmbunătățire, modificările mediane au fost de 22 milioane/ml în concentrație, 25% în motilitate și 10% în morfologie.58

Seleniu

Seleniul este un antioxidant critic care este esențial pentru fertilitatea masculină datorită rolului său în sinteza testosteronului, maturarea normală a spermei și motilitatea64; mai mult, studiile clinice dezvăluie că seleniul are capacitatea de a crește motilitatea spermatozoizilor și de a ajuta la producerea spermatozoizilor sănătoși.65 Seleniul este necesar și structural, deoarece selenoproteina capsulară a spermatozoizilor este implicată

în stabilitatea și motilitatea spermatozoizilor maturi și, de asemenea, face parte din glutation peroxidază, care este vital pentru sistemul antioxidant6 în spermatozoizii și protejează efectul antioxidant al spermatozoizilor6. Studiile pe animale, s-a constatat că epuizarea glutation peroxidazei mitocondriale cauzează deteriorarea calității spermatozoizilor și anomalii structurale severe în piesa mediană a spermatozoizilor, ducând la infertilitate. Fără suficient seleniu, spermatozoizii nu pot înota în direcția corectă sau pot prezenta o imotilitate marcată, prevenind astfel localizarea și fuziunea ovocitelor.

Efectele seleniului asupra motilității spermatozoizilor sunt evidențiate într-un studiu care a implicat un subgrup de indivizi cu spermatozoizi slab mobili și subfertilitate ulterioară.68 Pe o perioadă de 3 luni, administrarea seleniului (fie singur, fie ca o combinație de antioxidanți, inclusiv vitaminele A, C și E) la bărbați a condus la creșterea motilității spermatozoizilor în comparație cu placebo. Cinci bărbați (11%) au obținut paternitatea în grupul de tratament, spre deosebire de niciunul din grupul placebo. Acest mic studiu evidențiază eficacitatea suplimentării cu seleniu la bărbații subfertili și sugerează că o stare îmbunătățită a seleniului poate, la rândul său, să îmbunătățească motilitatea spermatozoizilor și posibilitatea unei concepții de succes. Deși acest număr poate fi văzut ca fiind mic, a fost foarte semnificativ pentru cei care au avut succes în concepere – și cu atât mai semnificativ în ceea ce privește costul și comoditatea suplimentării în comparație cu FIV sau ICSI.

Mai recent, seleniul (200 mcg/zi) în combinație cu antioxidantul n-acetil-cisteină (600 mg/zi) s-a dovedit că îmbunătățește parametrii spermei la bărbații cu plasmă oligo-astenoterato-spermie idiopatică într-un studiu randomizat dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat pe o perioadă de 6,5 luni.69; cu toate acestea, odată ce suplimentarea sa oprit, parametrii au revenit la citirile lor la momentul inițial în două cicluri de spermatogeneză. Acest studiu nu a inclus rata de sarcină.

Zinc

Zincul este poate cel mai important oligomineral pentru funcția sexuală masculină și se găsește în concentrații mari în prostată și testicule; cantități deosebit de mari se găsesc și în spermă (se pierd aproximativ 2,5 mg de zinc per ejaculat). Este implicat practic în fiecare aspect al reproducerii masculine, inclusiv metabolismul hormonal, spermatogeneza și motilitatea spermatozoizilor.70

Zincul joacă un rol important în toate celulele vii umane; este implicat în transcripția ARN-ului, replicarea ADN-ului și sinteza proteinelor, toate acestea fiind cruciale pentru reproducere și fertilitate. În plus, protejează împotriva radicalilor liberi și a ROS, care pot afecta spermatozoizii.71 Deficiența de zinc la bărbați poate duce la disfuncția gonadală70 și s-a observat că este asociată cu infertilitatea masculină idiopatică71 și impotența.

Nivelurile de zinc sunt de obicei mult mai scăzute la bărbații infertili, cu un număr scăzut de spermatozoizi, ceea ce indică faptul că un status scăzut de zinc poate fi factorul care contribuie la infertilitate. este, de asemenea, importantă în stabilizarea membranelor

celulare și a cromatinei spermatozoizilor.76 În cele din urmă, s-a demonstrat că exercită un efect antimicrobian asupra plasmei seminale, care este util dacă sunt prezenți anticorpi spermatozoizi sau infecții genito-urinare subiacente.77

Mai multe studii au evaluat efectul suplimentării cu zinc asupra numărului și motilității spermatozoizilor.78-81 Rezultatele tuturor studiilor susțin utilizarea suplimentării cu zinc în tratamentul oligospermiei, în special în prezența nivelurilor scăzute de testosteron. Eficacitatea zincului este cel mai bine ilustrată de un studiu efectuat pe 37 de bărbați cu infertilitate mai mare de 5 ani, al căror număr de spermatozoizi a fost mai mic de 25 milioane/mL.27 Au fost, de asemenea, măsurate nivelurile de testosteron din sânge. Bărbații au primit un supliment de sulfat de zinc (60 mg zinc elementar zilnic) timp de 45 până la 50 de zile. La cei 22 de pacienți cu niveluri inițial scăzute de testosteron, numărul mediu de spermatozoizi a crescut semnificativ de la 8 la 20 milioane/mL. Nivelurile de testosteron au crescut și ele, iar 9 dintre cele 22 de soții au rămas însărcinate în timpul studiului. Acest rezultat este destul de impresionant, având în vedere natura pe termen lung a infertilității și rapiditatea rezultatelor. În schimb, la cei 15 bărbați care aveau niveluri normale de testosteron înainte de studiu, numărul de spermatozoizi a crescut ușor, dar nu a existat nicio modificare a nivelului de testosteron și nu a avut loc nicio sarcină.

Nivelurile optime de zinc trebuie atinse dacă se dorește o vitalitate sexuală masculină optimă. Deficiența de zinc este în creștere în întreaga lume și depinde de conținutul de sol al țării și de legislația de mediu care previne practicile agricole dăunătoare. În plus, din cauza efectelor negative ale excesului de cupru, este recomandabil să verificați starea zincului seric și a cuprului. Acolo unde este diagnosticată o stare de deficiență, este important să se asigure că se obține un raport de 1:1 (sau mai bun).

Vitamine B (în special acid folic și vitamina B12)

Acidul folic și vitamina B12 sunt concentrate în capul spermei și oferă un potențial nutrițional vital în generarea și supraviețuirea spermatozoizilor. Acidul folic și B12 sunt necesare pentru sinteza ADN și ARN sănătoasă, sinteza normală a proteinelor și reglarea expresiei genelor.80 Acești nutrienți sunt necesari pentru a se asigura că ADN-ul din capul spermatozoizilor este structurat corespunzător și că fiecare spermatozoid (și ADN-ul din acesta) se replic identic.

Atât acidul folic, cât și B12 facilitează spermatogeneza,82 care se bazează pe sinteza ADN80 pentru creșterea celulelor germinale și diviziunea rapidă a celulelor. Mai multe studii au descoperit că nivelurile scăzute de acid folic din plasma seminal sunt asociate cu o deteriorare crescută a ADN-ului spermatozoizilor,83 în timp ce deficiența de B12 este puternic asociată cu motilitatea și numărul redus de spermatozoizi.84 Deoarece corpul uman are o rotație mare de B12 și necesită o aprovizionare continuă în fiecare zi, suplimentarea este recomandabilă pentru toți bărbații care suferă de deficiență, în special pentru bărbații care suferă de deficiență. numără sub 20 milioane/ml sau o rată de motilitate mai mică de 50%. Într-un studiu, 27% dintre bărbații cu un număr de spermatozoizi mai mic de 20 milioane/ml cărora li sa administrat 1000 mcg/zi de B12 au

reușit să obțină un număr total de spermatozoizi de peste 100 milioane/ml.81 Într-un alt studiu, 57% dintre bărbații cu un număr scăzut de spermatozoizi care au luat 6000 mcg/zi au demonstrat îmbunătățiri.

Este important să rețineți că este recomandabil să vă abțineți de la prescrierea unui nutrient fără celălalt din cauza posibilității de a induce o anemie de rebound. Acolo unde se întâmplă acest lucru, tulburările metabolismului homocisteinei, cum ar fi polimorfismele metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR), pot prezenta probleme de numărare sau morfologice.

Carnitina

Carnitina este derivată din aminoacizii lizină și/sau metionină și joacă un rol vital în metabolismul acizilor grași. Funcționează sinergic cu coenzima Q10 (CoQjq), subliniind importanța coprescripției pentru beneficii optime. Este esențial în transportul acizilor grași în mitocondrii, iar deficiența are ca rezultat scăderea concentrației de acizi grași în mitocondrii și reducerea producției de energie. Se crede că are efecte antioxidante protectoare și oferă energie testiculelor și spermatozoizilor în mod specific. Mai multe studii care au comparat bărbații fertili cu cei infertili au descoperit că bărbații fertili au avut o cantitate semnificativă statistic mai mare de carnitină în proba lor seminal decât bărbații infertili și că nivelurile scăzute de L-carnitină în plasma seminal pot fi un marker puternic pentru infertilitate.86

Concentrațiile de carnitină sunt extrem de mari în epididim și spermatozoizi, sugerând un rol în funcția reproductivă masculină. Epididimul își obține majoritatea necesarului de energie din acizii grași, la fel ca și spermatozoizii, în timpul transportului prin epididim. După ejaculare, motilitatea spermatozoizilor se corelează direct cu conținutul de carnitină; cu cât este mai mare conținutul de carnitină, cu atât spermatozoizii sunt mai mobili. În schimb, atunci când nivelurile de carnitină sunt scăzute, dezvoltarea, funcția și motilitatea spermei sunt reduse drastic.44

Mai multe studii clinice au arătat că suplimentarea cu carnitină poate produce îmbunătățiri dramatice ale numărului de spermatozoizi și al motilității spermatozoizilor. În Grupul de studiu italian privind carnitina și infertilitatea masculină, 100 de subiecți au primit zilnic 3000 mg de L-carnitină timp de 4 luni.87 Carnitina a reușit să crească numărul de spermatozoizi și motilitatea spermatozoizilor atât calitativ cât și cantitativ, după cum urmează:

Numărul de spermatozoizi ejaculați pe mililitru a crescut de la 142 miliarde la 163 miliarde.

Procentul de spermatozoizi mobili a crescut de la 26,9% la 37,7%.

Procentul de spermatozoizi cu progresie liniară rapidă a crescut de la 10,8% la 18%.

Viteza medie a spermatozoizilor a crescut de la 28,4% la 32,5%.

Aceste rezultate sunt și mai impresionante dacă sunt examinate rezultatele doar pentru pacienții cu cea mai slabă motilitate a spermatozoizilor. Acest subgrup a înregistrat câștiguri și mai semnificative la toți parametrii. De exemplu, procentul de spermatozoizi mobili a crescut de la 19,3% la 40,9%, iar procentul de spermatozoizi cu progresie liniară rapidă a crescut de la 3,1% la 20,3%. Aceste rezultate au fost confirmate în mai multe studii dublu-orb.88-92

Acid alfa lipoic

Acidul alfa lipoic este un antioxidant puternic indicat pentru solubilitatea sa în lipide și apă și pentru că ajută la chelarea metalelor grele, indiferent de locul lor de stocare în organism. Este util în special datorită capacității sale de a regenera alți antioxidanți, inclusiv vitaminele C și E, CoQjq și glutation.93

Acidul alfa lipoic prezintă o activitate antioxidantă marcată asupra spermatozoizilor în studiile pe animale.94-96 În analiza cercetărilor, pare să acționeze ca un scut pentru spermatozoizi, formând o barieră de protecție în jurul piesei intermediare (stratul apos) și în interiorul structurii în sine (stratul lipidic). Această protecție este crucială, deoarece a fost identificată ca fiind unul dintre primele locuri în care atacă radicalii liberi.96 Prin urmare, este util să se ia în considerare la pacienții cu niveluri ridicate de fragmentare a ADN-ului. În plus, studiile pe animale arată că acidul alfa lipoic îmbunătățește motilitatea și viabilitatea spermatozoizilor, minimizează deteriorarea ADN-ului96 și protejează împotriva lipopolizaharidelor bacteriene, care pot induce inflamație acută97; aceasta și poate ajuta, de asemenea, cu furnizarea de energie a spermatozoizilor.96

Coenzima Q10

CoQ10 este concentrat în cap și piesa mediană (gât) a spermatozoizilor. Este considerat a fi cel mai important și mai puternic antioxidant din structura spermatozoizilor datorită rolului său în eliberarea energiei mitocondriale. Se crede că promovează motilitatea, stimulează supraviețuirea spermatozoizilor și oferă energie optimă pentru a ajuta spermatozoizii în călătoria în călătoria sa către ovocit.

Ca antioxidant solubil în grăsimi și captator de radicali liberi, CoQio este necesar pentru menținerea integrității membranei celulare și a funcționării celulelor. De asemenea, este specific pentru sănătatea tuturor celulelor noi, în special a spermatozoizilor. CoQio în lichidul seminal și spermatozoizi98 ajută la menținerea motilității optime a spermatozoizilor.99.100 S-au găsit niveluri scăzute în plasma seminal și spermatozoizii bărbaților cu astenospermie idiopatică și asociată varicocelului.101

L-Arginina

Aminoacidul arginina este necesar pentru replicarea celulelor, ceea ce îl face esențial în formarea spermatozoizilor. Sintaza de oxid nitric folosește L-arginina pentru a sintetiza oxidul de azot, care poate proteja spermatozoizii de deteriorarea peroxidazei lipidice. Prin

rolul său de precursor al sintezei de oxid nitric, arginina este necesară pentru angiogeneză, spermatogeneză și secreție de hormoni.102

Unele studii au arătat că L-arginina poate îmbunătăți numărul și motilitatea spermatozoizilor.84,103 S-a descoperit că stresul, în special, scade nivelul de arginină în căile de producție a spermatozoizilor. Suplimentarea cu arginină este adesea, dar nu întotdeauna, un tratament eficient pentru infertilitatea masculină. Determinantul critic pare a fi nivelul de oligospermie. Dacă numărul de spermatozoizi este mai mic de 20 milioane/ml, este mai puțin probabil ca suplimentarea cu arginină să fie benefică. Pentru a fi eficace, doza de L-arginina trebuie sa fie de minim 4 g/zi timp de 3 luni. În, probabil, cel mai favorabil studiu, 74% din 178 de bărbați cu un număr scăzut de spermatozoizi au avut îmbunătățiri semnificative ale numărului de spermatozoizi și ale motilității după terapia cu arginină.104

Un studiu clinic dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, a examinat efectele Prelox, o combinație de 80 mg/zi de picnogenol şi 3 g/zi de L-arginină aspartat.105 Rezultatele au arătat o îmbunătățire a parametrilor spermei la 50 de bărbați cu infertilitate idiopatică pe o perioadă de tratament de 4 săptămâni. De asemenea, au fost observate creșteri semnificative ale volumului ejaculatului, concentrației și numărului de spermatozoizi, precum și procentul de spermatozoizi vitali în comparație cu placebo. Procentul de spermatozoizi cu o motilitate bună în progres a crescut, de asemenea, semnificativ, în timp ce procentul de spermatozoizi imobili a scăzut. Aceste rezultate par să se datoreze unei combinații a activității antioxidante a Pycnogenol și/sau a activității L-argininei în stimularea activității NOS endoteliale, conducând la motilitatea sporită a spermatozoizilor. Într-un mic studiu pilot, s-a demonstrat că Pycnogenol (200 mg pe zi, timp de 90 de zile) în monoterapie îmbunătățește morfologia spermatozoizilor cu 38%, iar testul de legare la receptorul manozei are scoruri cu 19%.106

Medicamente botanice

Panax ginseng (ginseng coreean)

Investigațiile științifice actuale sugerează că Panax ginseng (ginseng chinezesc sau coreean) poate fi de sprijin în tratamentul infertilității masculine. Ambele substanțe botanice au o istorie lungă de utilizare ca „tonice" masculine. În studiile efectuate la animale, s-a demonstrat că Panax ginseng îmbunătățește creșterea testiculelor, crește formarea spermatozoizilor și nivelul de testosteron și crește activitatea sexuală și comportamentul de împerechere. Este clasificat ca tonic energetic, indicat atunci când există o vitalitate scăzută și, prin urmare, performanța fizică și funcția sexuală afectate. S-a demonstrat că constituenții activi (ginsenozide) îmbunătățesc producția de oxid nitric, care este util în reglarea procesului de capacitare a spermatozoizilor și a reacției acrozomale, îmbunătățind astfel motilitatea spermatozoizilor de fertilizare. a scăzut testosteronul din sinteza insuficientă a DHEA. În studiile clinice, s-a demonstrat că Panax ginseng crește nivelul de testosteron, precum și numărul de spermatozoizi și motilitatea la pacienții cu oligospermie,

dintre care unii aveau varicocel,109 și că îmbunătățește erecția și libidoul.110 Pentru informații și referințe suplimentare, vezi capitolul 110.

Pygeum africanum (Pygeum)

Pygeum africanum poate fi eficient în îmbunătățirea fertilității în cazurile în care secreția prostatică diminuată joacă un rol semnificativ. S-a demonstrat că Pygeum crește secrețiile prostatice și îmbunătățește compoziția lichidului seminal.111-113 Mai exact, administrarea Pygeum la bărbații cu secreție prostatică scăzută a dus la creșterea nivelurilor de lichid seminal total plus creșterea conținutului de fosfatază alcalină și proteine.

Pygeum pare a fi cel mai eficient la bărbații la care G alcalin

Activitatea fosfatazei este redusă (adică <400 UI/cm3) și există h

nicio dovadă de inflamație sau infecție (adică absența celulelor albe din sânge și a imunoglobulinei A[IgA]). Lipsa IgA din material seminal este un bun indicator al succesului clinic. Într-un studiu, pacienții fără IgA în spermă au demonstrat o creștere a fosfatazei alcaline de la 265 la 485 UI/cm3.113 În schimb, cei cu IgA au prezentat doar o creștere modestă, de la 213 la 281 UI/cm3.

Extractul de Pygeum a demonstrat, de asemenea, o capacitate, într-un studiu clinic dublu-orb, de a îmbunătăți capacitatea pacienților cu hipertrofie benignă de prostată (HBP) sau prostatită de a obține o erecție, determinată de tumescenta peniană nocturnă.114 HBP și prostatita sunt adesea asociate cu disfuncția erectilă și alte tulburări sexuale. Probabil, prin atenuarea stării de bază, Pygeum poate îmbunătăți funcția sexuală.

Tribulus terrestris

Tribulus terrestris a fost folosit în mod tradițional în medicina ayurvedică ca tonic și afrodisiac și în medicina populară europeană pentru a crește potența sexuală. Protodioscina, una dintre saponinele steroidiene, este considerată principalul constituent responsabil pentru efectele plantei asupra libidoului și funcționării sexuale. De primă importanță este aprovizionarea corectă cu Tribulus pentru a-i asigura eficacitatea. Toate datele și rezultatele clinice s-au bazat pe un extract de frunze din Bulgaria, care s-a dovedit a fi cel mai mare în protodioscină. Prin urmare, dacă un produs Tribulus este făcut din rădăcina sau fructul plantei sau este obținut din orice altă parte decât Europa de Est, probabil că va conține niveluri scăzute de protodioscină și, prin urmare, nu va fi eficient.

În studiile pe animale, s-a demonstrat că Tribulus crește nivelul anumitor hormoni sexuali, inclusiv testosteronul și, de asemenea, îmbunătățește sinteza de oxid nitric115; totuși, aceleași rezultate nu au fost observate în unele studii pe oameni.116 O posibilă explicație este că au existat diferențe în extractul și părțile vegetale din Tribulus utilizate, precum și faptul că multe dintre studii au inclus bărbați sănătoși, cu niveluri normale de testosteron, mai degrabă decât bărbați cu deficiență de testosteron.

Tribulus pare să îmbunătățească fertilitatea masculină prin capacitatea sa de a crește numărul de spermatozoizi, viabilitatea și libidoul; cu toate acestea, materialul publicat este neclar, raportând studii care au fost proiectate prost și rezultate care nu sunt suficient de definitive. O serie de lucrări pentru a sprijini produsul extract Tribestan evidențiază eficacitatea semnificativă; cu toate acestea, din cauza designului slab al studiului și a lipsei de fiabilitate, este dificil să ne bazăm pe aceste constatări, care includ creșterea volumului ejaculatului, concentrația spermatozoizilor și spermatozoizii mobili117 și rate îmbunătățite de concepție.118.

Astragalus membranaceous

În studiile experimentale, s-a observat că Astragalus membranaceus mărește motilitatea spermatozoizilor în material seminal.119 Studiile arată că Astragalus crește motilitatea spermatozoizilor în material seminal, dar crește și motilitatea spermatozoizilor spălați, ceea ce are o relevanță specială pentru cei care caută tratament ART.120 În plus, s-a demonstrat că crește motilitatea și progresează spermatozoizii121.

Turnera diffusa (Damiana)

Aplicarea tradițională a Damianei a fost pentru „efectele sale afrodisiace pozitive, acționând energic asupra organelor genito-urinale ale ambelor sexe, unde era foarte indicată pentru slăbiciune și debilitate sexuală”122 și „capacitatea sa de a acționa ca un tonic stimulant al aparatului sexual, mai ales dacă există o slăbire a sistemului nervos central”123. este debilitatea sexuală, dificultatea erectilă și depresia. Studiile umane lipsesc; cu toate acestea, o serie de studii pe animale arată cercetări promițătoare de susținere. S-a demonstrat că Turnera diffusa facilitează comportamentul sexual al șobolanilor masculi cu disfuncție sexuală, reduce latența ejaculării,124 pentru a produce un efect restaurator la șobolanii masculi epuizați sexual și pentru a grăbi recuperarea acestora.125 Sa observat, de asemenea, că suprimă activitatea aromatazei, conducând la ipoteza că poate crește nivelul de testosteron.126.

Mucuna pruriens (fasole de catifea)

Fasolea de catifea a fost folosita in medicina ayurvedica pentru rezistenta impotriva stresului, rezistenta generala impotriva infectiilor, intarzierea procesului de imbatranire si eventuala imbunatatire a functiei sexuale masculine; se știe că ameliorează tulburările, inclusiv impotența psihogenă și infertilitatea inexplicabilă.127 O lucrare a arătat că pulberea de semințe de M. puriens a produs îmbunătățiri dramatice la 70% dintre participanții la studiu și a ajutat la combaterea calității slabe a spermei mediată de stres; a acționat, de asemenea, ca un tonic/afrodisiac restaurator și revigorant la subiecții infertili.128 Aceiași cercetători care au raportat aceste efecte pozitive au determinat că acestea au fost obținute prin reglarea steroidogenezei și o îmbunătățire rezultată a calității spermei.129 Mai exact, acest tratament pe bază de plante a îmbunătățit semnificativ nivelul de testosteron, luteinină, donorpamină, adrenalină și donorpamină (adrenalina). bărbații infertili și niveluri reduse de hormon foliculostimulant (FSH) și prolactină. Numărul

spermatozoizilor și motilitatea au fost, de asemenea, îmbunătățite semnificativ la bărbații infertili.

Withania somnifera (Withania)

Withania a demonstrat efecte antistres și adaptogene considerabile. Pentru a investiga efectele Withania asupra fertilității masculine, 75 de bărbați fertili și sănătoși normali (subiecți de control) și 75 de bărbați supuși testului de infertilitate au participat la un studiu clinic de 3 luni. Bărbații din grupul Withania au primit zilnic 5 g de rădăcină pudră. Înainte și după tratament, s-au determinat analiza spermei, vitaminele antioxidante și nivelul seric al hormonilor sexuali. Rezultatele au arătat că Withania a inhibat peroxidarea lipidelor și a îmbunătățit numărul și motilitatea spermatozoizilor. De asemenea, tratamentul a crescut semnificativ testosteronul seric și hormonul luteinizant (LH) și a redus nivelurile de hormon foliculostimulant (FSH) și prolactină (PRL), toate efectele benefice la bărbații infertili.130

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Infertilitatea masculină este o afecțiune multifactorială, ceea ce face esențial un plan de tratament holistic. Este adesea necesară trimiterea la un urolog sau specialist în fertilitate pentru o evaluare completă. Este recomandabil să se încurajeze un program de detoxifiere la începutul tratamentului astfel încât să se optimizeze spermatogeneza și cohorta ulterioară de spermatozoizi. În plus, starea nutrițională ar trebui să fie optimizată, poluanții de mediu identificați și eliminați, practicile de stil de viață modificate și produsele botanice care îmbunătățesc fertilitatea trebuie consumate. De asemenea, este esențial să se evite toate xenobioticele, poluanții și substanțele toxice din cauza efectelor lor endocrinologice perturbatoare.

Măsuri generale

Mențineți temperatura scrotală între 94 ° F și 96,8 ° F.

Evitați expunerea la radicalii liberi.

Identificați și eliminați poluanții de mediu.

Opriți sau reduceți toate medicamentele, în special antihipertensivele, antineoplazicele precum ciclofosfamida și medicamentele antiinflamatoare precum sulfasalazina.

Folosiți tehnici eficiente de reducere a stresului și folosiți consiliere psihologică dacă este necesar.

Evitați fumatul și consumul de droguri recreative.

Dieta

Evitați sursele alimentare de radicali liberi, grăsimi saturate, uleiuri hidrogenate, acizi grași trans și ulei de semințe de bumbac.

Creșterea consumului de leguminoase, în special de soia (bogată în fitoestrogeni și fitosteroli), surse alimentare bune de vitamine antioxidante, caroteni, flavonoide (legume și fructe negre), precum și EFA și zinc (nuci și semințe).

Consumați zilnic 8 până la 12 porții de legume și 1 până la 2 porții de fructe proaspete.

Optimizați aportul de proteine atât din surse vegetariene, cât și din surse animale organice.

Asigurați-vă că cerințele de hidratare sunt îndeplinite, folosind o regulă de 30 ml/ 2,2 lb (1 kg).

Eliminați cofeina, alcoolul, zahărul și substanțele artificiale (conservanți, coloranți, aditivi).

Asigurați-vă un aport suficient de EFA de mai multe ori pe săptămână sub formă de jumătate de cană de nuci sau semințe crude, uleiuri presate la rece (din surse organice) și pește de crescătorie durabilă.

Suplimente nutritive

Supliment de multivitamine/minerale de mare potenta

Uleiuri de pește: 1000 până la 2000 mg EPA+DHA

Vitamina C: 500 până la 1000 mg de trei ori pe zi

Vitamina E: 200 până la 400 UI/zi

Beta-caroten: 15.000 până la 30.000 UI/zi (de preferință sub formă de amestec de carotenoizi)

Vitamina B12 (metilcobalamina): 1000 mcg/zi

Zinc: 30 până la 60 mg/zi

Seleniu: 200 până la 400 mcg/zi

Licopen: 2 mg/zi

CoQ10: 200 până la 400 mg/zi

L-carnitină: 2000 până la 3000 mg/zi

L-Arginina: 2000 până la 4000 mg/zi

Medicamente botanice

Alegeți una sau mai multe dintre următoarele:

Panax ginseng (ginseng coreean)

Rădăcină brută de ginseng de înaltă calitate: 1,5 până la 2 g/zi

Extract standardizat: Conținând minimum 10,5 mg/mL ginsenozide cu Rg1:Rb1 mai mare sau egal cu 0,5 prin HPLC, 1 până la 6 mL/zi

Pygeum africanum (Pygeum)

Extract standardizat: 100 până la 200 mg/zi standardizat la un conținut de steroli de 14% în doze divizate

Tribulus terrestris (Tribulus)

Extract standardizat, echivalent cu ierburi uscate (părți aeriene ale frunzei), standardizat pentru a conține furostanol saponine sub formă de protodioscină 12,22 mg/L g, 9 până la 36 g/zi

Extract fluid (2:1): 7 până la 21 ml/zi

Astragalus membranaceous (Astragalus)

Dozele care trebuie administrate de una până la trei ori pe zi sunt următoarele:

Rădăcină uscată (sau ca decoct sau sub formă de pulbere în capsule sau tablete): 1 până la 2 g

Tinctură (1:5): 2 până la 4 ml

Extract fluid (1:1): 1 până la 2 ml extract solid (pulbere uscată) (standardizat pentru a conține 0,5% 4-hidroxi-3-metoxi izoflavonă): 100 până la 150 mg

REFERINȚE

Turnera diffusa (Damiana)

Frunze uscate sau sub formă de ceai: 2 până la 4 g/zi

Extract fluid (1:2): 3,0 până la 6,0 ml/zi

Extract pulbere uscat (4:1): 500 până la 1000 mg/zi

Mucunapruriens (fasole de catifea)

Doza echivalentă cu 5 g/zi de sământă uscată pulbere

Withania somnifera (Withania)

Doza echivalentă cu 5 g/zi de rădăcină pulbere

Extract pulbere uscat (rădăcină și frunze) 125 până la 250 mg/zi (standardizat pentru a conține 8% conjugate glicozide withanolide și 32% oligozaharide)

Extract fluid (2:1): care conține minimum 4,0 mg/ml de withanozide, 2,5 până la 5,0 ml/zi

Ancheta Națională a Creșterii Familiei. Washington, DC: CDC; 2002.

Brugh III VM, Lipshultz LI. Infertilitatea factorilor masculini: evaluare și management. Med Clin North Am. 2004;88:367-385.

Skakkebaek NE, J0rgensen N, Main NE, et al. Este în scădere fecunditatea umană? Int J Androl. 2006;29:2-12.

ASRM, Forma spermei (morfologie): afectează fertilitatea? Fișă informativă ASRM

Hechtman L. Medicină Naturopatică Clinică. Australia: Elsevier; 2011.

Jose-Miller A, Boyden JW, Frey KA. Infertilitate. Sunt un medic de familie. 2007;75:849-856, 857-8.

Organizația Mondială a Sănătății. Manual de laborator OMS pentru examinarea și prelucrarea materialului seminal uman, ed. a 5-a. Elveția, 2010.

Aitken RJ, Koopman P, Lewis SE. Semințe de îngrijorare. Natură. 2004;432:48-52.

Lewis SE, Aitken RJ. Deteriorarea ADN-ului spermatozoizilor are impact asupra fertilizării și sarcinii. Țesut celular Res. 2005;322:33-41.

Penney GC. Prevenirea sechelelor infecțioase ale avortului. Hum Reprod. 1997 noiembrie;12(suppl 11):107-112.

Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, și colab. Colonizarea bacteriană anormală a tractului genital și nașterea prematură ulterioară și avortul spontan tardiv. BMJ. 1994 29 ian;308(6924):295-298.

Gaudoin M, Rekha P, Morris A, et al. Vaginoza bacteriană și infecția anterioară cu chlamydia sunt puternic și independent asociate cu infertilitatea tubară, dar nu afectează ratele de succes a fertilizării in vitro. Fertil Steril. 1999 Oct;72(4):730-732.

Kasperczyk A, Kasperczyk S, Horak S,

et al. Evaluarea funcției spermei și a peroxidării lipidelor în rândul bărbaților expuși la plumb. Toxicol Appl Pharmacol. 2008 mai 1;228(3):378-384. Epub 2008 3 ianuarie.

Wu HM, Lin-Tan DT, Wang ML și colab. Nivelul de cadmiu din plasma seminal poate afecta rata sarcinii la pacientele supuse evaluării și tratamentului infertilității. Reprod Toxicol. 2008 Aug;25(4):481-484. Epub 2008 3 mai.

Zorgniotti AW, Cohen MS, Sealfon AI. Hipotermia scrotală cronică: rezultă 90 de cupluri infertile. J Urol. 1986;135:944-947.

Sharpe RM, Skakkebaek NE. Sunt estrogenii implicați în scăderea numărului de spermatozoizi și în tulburările tractului reproducător masculin? Lancet. 1993;341:1392-1395.

Câmpul B, Selub M, Hughes CL. Efectele reproductive ale agenților de mediu. Semin Reprod Endocrinol. 1990;8:44-54.

Joffe M. Infertilitatea și poluanții mediului. Br Med Bull. 2003;68:47-70.

Sharpe RM, Skakkebaek NE. Sunt estrogenii implicați în scăderea numărului de spermatozoizi și în tulburările tractului reproducător masculin? Lancet. 1993;341:1392-1395.

Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, et al. Acțiuni epigenetice transgeneraționale ale perturbatorilor endocrini și fertilitatea masculină. Ştiinţă. 2005;308:1466-1469.

Boisen K, Chellakooty M, Schmidt IM și colab. Hipospadias într-o cohortă de 1072 de băieţi nou-născuți danezi: prevalența și relația cu greutatea placentară, măsurători antropometrice la naștere și niveluri de hormoni reproductivi la vârsta de 3 luni. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:4041-4046.

Ji BT, Shu XO, Linet MS și colab. Fumatul patern și riscul de cancer la copil în rândul descendenților mamelor nefumătoare. J Natl Cancer Inst. 1997;89:238-244.

Consiliul de Știință și Educație al Asociației Medicale Britanice. Telefoane mobile și sănătate: un raport intermediar. Raportul politicii BMA. 2001:1-15.

Lai H, Singh NP. ADN-ul monocatenar și dublu se rupe în celulele creierului de șobolan după expunerea acută la radiații electromagnetice de radiofrecvență. Int J Radiat Biol. 1996;69:513-521.

Fejes I, Zavaczki Z, Szollosi J, et al. Există o relație între utilizarea telefonului mobil și calitatea spermei? Arch Androl. 2005;51:385-393.

Davoudi M, Brossner C, Kuber W. Influența undelor electromagnetice asupra motilității spermatozoizilor. Urol Uroginecol. 2002;19:18-22.

Agarwal A, Deepinder F, Sahrma RK, et al. Efectul utilizării telefonului mobil asupra analizei spermei la bărbații care frecventează clinica de infertilitate: un studiu observațional. Fertil Ster. 2008;1(89):124-128.

Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK și colab. Efectul fumatului asupra nivelurilor de stres oxidativ seminal la bărbații infertili: un studiu prospectiv. Fertil Steril. 2002 septembrie;78:491-499.

Fuentes A, Munoz A, Barnhart K, et al. Rezultatul recent al fumatului de ţigară şi al tehnologiilor de reproducere asistată. Fertil Steril. 2010 ianuarie;93(1):89-95.

Chohan KR, Badawy SZ. Fumatul de ţigară afectează bioenergetica spermei. Int Braz J Urol. 2010 ian-feb;36(1):60-65.

Gaur DS, Talekar MS, Pathak VP. Consumul de alcool şi fumatul de ţigări: impactul a doi factori majori ai stilului de viaţă asupra fertilităţii masculine. Indian J Pathol Microbiol. 2010 ianuarie-mar;53(1):35-40.

Addis A, Moretti ME, Ahmed Syed F, et al. Efectele fetale ale cocainei: o meta-analiză actualizată. Reprod Toxicol. 2001;15:341-369.

Battista N, Pasquariello N, Di Tommaso M, et al. Interacţiunea dintre endocannabinoizi, steroizi şi citokine în controlul reproducerii umane. J Neuroendocrinol. 2008 mai;20(suppl. 1):82-89.

Badawy ZS, Chohan KR, Whyte DA şi colab. Canabinoizii inhibă respiraţia spermei umane. Fertil Steril. iunie 2009; 91(6):2471-2476. Epub 2008 18 iunie.

Rossato M. Endocannabinoizi, funcţiile spermatozoizilor şi metabolismul energetic. Mol Cell Endocrinol. 2008 Apr 16;286(1-2 suppl. 1):S31-S35. Epub 2008 29 februarie.

Uşurează A. O problemă serioasă: gestionarea problemelor de reproducere la obezi. Conceptii, Sydney IVF. iunie 2009:9.

Purvis K, Christiansen E. Review: infectia in tractul reproductiv masculin: impact, diagnostic si tratament in relatie cu infertilitatea masculina. Int J Androl. 1993;16:1-13.

Lenzi A, Gandini L, Maresca V, et al. Compoziţia de acizi graşi a spermatozoizilor şi a celulelor germinale imature. Mol Hum Reprod. 2000;6(3):226-231.

Weller DP, Zaneveld JD, Farnsworth NR. Gosipol. Farmacologie şi statutul actual ca contraceptiv masculin. Eco Med Plant Res. 1985;1:87-112.

Gulaya NM, Margitich VM, Govseeva NM, et al. Compoziţia fosfolipidică a spermei umane şi a plasmei seminale în raport cu fertilitatea spermei. Arch Androl. 2001;46(3):169-175.

Safarinejad MR, Hosseini SY, Dadkhah F, et al. Relaţia acizilor graşi omega-3 şi omega-6 cu caracteristicile spermei şi statutul antioxidant al plasmei seminale: o comparaţie între bărbaţii fertili şi infertili. Clin Nutr. 2010 februarie;29(1):100-105.

Showell MG, Brown J, Tazdani A, et al. Antioxidanţi pentru subfertilitatea masculină (Recenzie). Biblioteca Cochrane. 2011, numărul 2, Wiley Publishers.

Tremellen K, Miari G, Froilan D, et al. Un studiu control randomizat care examinează efectul unui antioxidant (Menevit) asupra rezultatului sarcinii în timpul tratamentului FIV-ICSI. Aust şi Noua Zee J Ob & Gyn. 2007;47:216-221.

Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, et al. Rolul antioxidanților în tratamentul infertilității masculine: o privire de ansamblu asupra literaturii. Reprod Biomed Online. 2004;8:616-627.

Zini A, de Lamirande E, Gagnon C. Specii reactive de oxigen în materialul seminal al pacienților infertili: niveluri de activități asemănătoare superoxid dismutazei și catalazei în plasma seminal și spermatozoizi. Int J Androl. 1993;16:183-188.

Pasqualotto FF, Sharma RK, Nelson DR, et al. Relația dintre stresul oxidativ, caracteristicile spermei și diagnosticul clinic la bărbații supuși investigației de infertilitate. Fertil Steril. 2000;73:459-464.

Akmal M, Qadri JQ, Al-Waili NS, et al. Îmbunătățirea calității spermei umane după suplimentarea orală cu vitamina C. J Med Food. 2006;9(3):440-442:Toamna.

Colagar AH, Marzony ET. Acidul ascorbic în plasma seminal umană: determinarea și relația sa cu calitatea spermei. J Clin Biochem Nutr. 2009 Sep;45(2): 144-149:Epub 2009 Aug 28.

Patel SR, Sigman M. Terapia antioxidantă în infertilitatea masculină. Urol Clin N Am. 2008;35:319-330.

Song GJ, Norkus EP, Lewis V. Relația dintre acidul ascorbic seminal și integritatea ADN-ului spermatozoizilor la bărbații infertili. Int J Androl. 2006 Dec;29(6):569-575.

Kao SH, Chao HT, Chen HW și colab. Creșterea stresului oxidativ în spermatozoizii umani cu motilitate mai scăzută. Fertil Steril. 2008 mai;89(5):1183-1190. Epub 2007 31 iulie.

Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK și colab. Acidul ascorbic protejează împotriva daunelor oxidative endogene ale ADN-ului în spermatozoizii umani. Proc Natl Acad Sci US A. 1991;88:11003-11006.

Dawson E, Harris W, Powell L. Efectul suplimentării cu vitamina C asupra calității spermei fumătorilor înrăiți. FASEB J. 1991;5:A915.

Dawson EB, Harris WA, Rankin WE, et al. Efectul acidului ascorbic asupra fertilităţii masculine. Ann NY Acad Sci. 1987;498:312-323.

Aitken RJ, Clarkson JS, Hargreave TB, et al. Analiza relației dintre funcția defectuoasă a spermatozoizilor și generarea de specii reactive de oxigen în cazurile de oligozoospermie. J Androl. 1989;10:214-220.

Greco E, şi colab. Jurnal de Andrologie. 2005;26(3):349-353.

Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, et al. Peroxidarea lipidelor și mobilitatea spermei umane: rolul protector al vitaminei E. J Androl. 1996;17:530-537.

Gupta NP, Kumar R. Terapia cu licopen în infertilitatea masculină idiopatică: un raport preliminar. Int Urol Nephrol. 2002;34:369-372.

Geva E, Bartoov B, Zabludovsky N, et al. Efectul tratamentului antioxidant asupra spermatozoizilor umani și a ratei de fertilizare într-un program de fertilizare in vitro. Fertil Steril. 1996 septembrie;66(3):430-434.

Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, et al. Reducerea incidenței fragmentării ADN-ului spermatozoidului prin tratament antioxidant oral. J Androl. 2005 mai-iunie;26(3):349-353.

Al-Azemi MK, Omu AE, Fatinikun T și colab. Factori care contribuie la diferențele de gen în retinolul seric și alfa-tocoferol la cuplurile infertile. Reprod Biomed Online. 2009 Oct;19(4):583-590.

Morales A, Cavicchia JC. Spermatogeneza și bariera sânge-testiculă la șobolani după lipsa de vitamina A pe termen lung. Celulă de țesut. 2002 Oct;34(5):349-355.

Eskenazi B, et al. Aportul de antioxidanti este asociat cu calitatea spermei la barbatii sanatosi. Reproducerea umană. 2005;20(4):1006-1012.

Ursini F, Heim S, Kiess M, et al. Funcția dublă a selenoproteinei PHGPx în timpul maturării spermatozoizilor. Știință 1999; 285:1393. seleniul asupra motilității spermatozoizilor la bărbații sănătoși. J Androl. 2001;22:764.

Vezina D, Mauffette F, Roberts KD, et al. Suplimentarea cu seleniu-vitamina E la bărbații infertili: efecte asupra parametrilor spermei și asupra nivelurilor și distribuției micronutrienților. Biol Oligoelem Res. 1996 Summer;53(1-3):65-83.

Rayman MP, Rayman MP. Argumentul pentru creșterea aportului de seleniu. Proc Nutr Soc. 2002;61:203-215:71.

Schneider M, Forster H, Boersma A, et al. Distrugerea glutationului peroxidazei 4 mitocondriale cauzează infertilitate masculină.

FASEB J. 2009 Sep;23(9): 3233-3242.Epub 2009 mai 5.

Scott R, MacPherson A, Yates RW, et al. Efectul suplimentelor orale de seleniu asupra motilității spermei umane. Fr. J Urol. 1998 iulie;82(1):76-80.

Safarinejad MR, Safarinejad S. Eficacitatea seleniului și/sau a N-acetil-cisteinei pentru îmbunătățirea parametrilor spermei la bărbații infertili: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat. J Urol. 2009 februarie;181(2):741-751.

Wong WY, Thomas CM, Merkus JM și colab. Subfertilitatea factorilor masculini: cauze posibile și impactul factorilor nutriționali. Fertil Steril. 2000;73: 435-442.

Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ. Nivelurile de zinc din plasma seminal sunt asociate cu calitatea spermei la bărbații fertili și infertili. Nutr Res. Februarie 2009;29(2):82-88.

Prasad AS. Zincul în creștere și dezvoltare și spectrul deficienței umane de zinc. J Am Coll Nutr. 1988;7:377-384.

El-Tawil AM. Deficiența de zinc la bărbații cu boala Crohn poate contribui la funcționarea slabă a spermei și la infertilitatea masculină. Andrologie. 2003;35:337-341.

Chia SE, Ong C, Chua L, et al. Comparația concentrației de zinc din sânge și plasma seminal și diferiți parametri ai spermatozoizilor între bărbații fertili și infertili. J Androl. 2000;21:53-57.

Bjorndahl L, Kvist U. Importanța zincului pentru conexiunea cap-coada spermei umane. Acta Physiol Scand. 1982;126:51-55 după cum a fost citat Seibel, M. Rolul nutriției și suplimentelor nutriționale în sănătatea femeilor Fertility and Sterility, Volumul 72, Numărul 4, octombrie 1999, pp 579-591.

Caldamone AA, Freytag MK, Cockett AT. Zincul seminal și infertilitatea masculină.

Urologie. 1979;13:280-28.

Carreras A, Mendosa C. Nivelurile de zinc în plasma seminală a bărbaților infertili și fertili. Andrologie. 1990;22:279-283.

Takihara H, Cosentino MJ, Cockett AT. Terapia cu sulfat de zinc pentru bărbați infertili cu sau fără varicocelectomie. Urologie. 1987;29:638-641.

Netter A, Hartoma R, Nakoul K. Efectul administrării de zinc asupra testosteronului plasmatic, dihidrotestosteronului și numărului de spermatozoizi. Arch Androl. 1981;7:69-73.

Wong WY, Merkus HM, Thomas CM și colab. Efectele acidului folic și sulfatului de zinc asupra subfertilității factorilor masculini: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Fertil Steril. 2002;77:491-498.

Sandler B, Faragher B. Tratamentul oligospermiei cu vitamina B12. Infertilitate. 1984;7:133-138.

Boxmeer JC, Smit M, Weber RF, et al. Cobalamina plasmatică seminală se corelează semnificativ cu concentrația spermatozoizilor la bărbații supuși procedurilor FIV sau ICSI. J Androl. 2007 iulie-aug;28(4):521-527. Epub 2007 7 februarie.

Boxmeer JC, Smit M, Utomo E, et al. Nivelul scăzut de acid folic din plasma seminal este asociat cu o deteriorare crescută a ADN-ului spermatozoizilor. Fertil Steril. 2009 august;92(2):548-556.

Sinclair S. Infertilitate masculină: considerații nutriționale și de mediu. Altern Med Rev. 2000 Feb;5(1):28-38.

Kumamoto Y, Maruta H, Ishigami J, et al. Eficacitatea clinică a mecobalaminei în tratamentul oligozoospermiei: rezultatele unui studiu clinic comparativ dublu-orb. Acta Urol Japonia. 1988;34:1109-1132.

Ng CM, Blackman MR, Wang C și colab. Rolul carnitinei în sistemul reproducător masculin. Ann NY Acad Sci. 2004 noiembrie;1033:177-178.

Costa M, Canale D, Filicori M, et al. L-Carnitina în astenozoospermia idiopatică: un studiu multicentric. Grupul de studiu italian privind carnitina și infertilitatea masculină. Andrologie. 1994;26:155-159.

Vitali G, Parente R, Melotti C. Suplimentarea cu carnitină în astenospermia idiopatică umană: rezultate clinice. Drugs Exp Clin Res. 1995;21:157-159.

Vicari E, La Vignera S, Calogero AE. Tratamentul antioxidant cu carnitine este eficient la pacientii infertili cu prostatoveziculoepididimita si concentratii crescute de leucocite seminale dupa tratamentul cu compusi antiinflamatori nesteroidieni. Fertil Steril. 2002;78:1203-1208.

Lenzi A, Sgro P, Salacone P, et al. Un studiu randomizat dublu-orb, controlat cu placebo, privind utilizarea tratamentului combinat cu L-carnitină și L-acetil-carnitină la bărbații cu astenozoospermie. Fertil Steril. 2004;81:1578-1584.

Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, et al. Utilizarea terapiei cu carnitină în cazuri selectate de infertilitate masculină: un studiu încrucișat dublu-orb. Fertil Steril.

2003;79:292-300.

Balercia G, Regoli F, Armeni T, et al. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo privind utilizarea L-carnitinei, L-acetilcarnitinei sau L-carnitinei și L-acetilcarnitinei combinate la bărbați cu astenozoospermie idiopatică Fertil Steril. 2005;84:662-671.

Bilska A, Wtodek L. Acidul lipoic: medicamentul viitorului? Pharmacol Rep. 2005 Sept-Oct;57(5):570-577.

Selvakumar E, Prahalathan C, Sudharsan PT, et al. Efectul chimioprotector al acidului lipoic împotriva modificărilor induse de ciclofosfamidă în spermatozoizii de șobolan. Toxicologie. 2006 Jan 5;217(1):71-78 Epub 2005 Oct 3.

Prahalathan C, Selvakumar E, Varalakshmi P. Rolul modulator al acidului lipoic asupra leziunii testiculare induse de adriamicină. Chem Biol Interact. 2006 Mar 25;160(2):108-114: Epub 2006 Jan 24.

Ibrahim SF, Osman K, Das S, et al. Un studiu al efectului antioxidant al acizilor alfa lipoici asupra calității spermei. Clinici (Sao Paulo). 2008 august;63(4):545-550.

Aly HA, Lightfoot DA, El-Shemy HA. Rolul modulator al acidului lipoic asupra stresului oxidativ indus de lipopolizaharide în celulele Sertoli de șobolan adult in vitro. Chem Biol Interact. 2009 Dec 10;182(2-3):112-118:Epub 2009 Aug 21.

Mancini A, De Marinis L, Oradei A, et al. Concentrația de coenzimă Q10 în lichidul seminal uman normal și patologic. J Androl. 1994;15:591-59.

Balercia G, Mosca F, Mantero F, et al. Suplimentarea cu coenzima Q10 la bărbații infertili cu astenozoospermie idiopatică: un studiu pilot deschis, necontrolat. Fertil Steril. 2004;81:93-98.

Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, et al. Tratamentul cu coenzima Q10 la bărbații infertili cu astenozoospermie idiopatică: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Fertil Steril.

2009 mai;91(5):1785-1792:Epub

8 apr.

Balercia G, Arnaldi G, Fazioli F, et al. Nivelurile de coenzimă Q10 în astenozoospermia idiopatică și asociată varicocelului. Andrologie. 2002;34:107-111.

Wu G. Aminoacizi: metabolism, funcții și nutriție. Aminoacizi.

mai;37(1):1-17.

Scibona M, Meschini P, Capparelli S, et al. L-arginina și infertilitatea masculină. Minerva Urol Nefrol. 1994 Dec;46(4):251-253.

Schacter A, Goldman JA, Zukerman Z. Tratamentul oligospermiei cu aminoacid arginina. J Urol. 1973;110:311-313.

Stanislavov R, Nikolova V, Rohdewald P. Îmbunătățirea parametrilor seminali cu Prelox: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat. Phytother Res. 2009 Mar;23(3):297- 302.

Hong CY, Ku J, Wu P. Astragalus membranaceus stimulează motilitatea spermei umane in vitro. Am J Chin Med. 1992;20(3-4):289-294.

Liu J, Liang P, Yin C și colab. Efectele mai multor extracte apoase din plante chinezești asupra motilității spermei umane in vitro. Andrologie. 2004;36(2):78-83.

Dinchev D, Janda B, Evstatieva L, et al. Distribuția saponinelor steroidice în Tribulus terrestris din diferite regiuni geografice. Fitochimie. 2008;69(1):176-186.

Felter HW, Lloyd JU. Publicațiile Kings American Dispensatory Eclectic Materia Medica. 1905.

Ellingwood F. The American Materia Medica, Therapeutics and Pharmacognosy. Publicaţii Eclectic Materia Medica; 1919.

Arletti R, Benelli A, Cavazzuti E, et al. Proprietatea stimulatoare a extractelor de Turnera diffusa și Pffafia paniculata asupra comportamentului sexual al șobolanilor masculi. Psihofarmacologie. 1999;144:15-19.

Estrada-Reyes R, Ortiz-Lopez P, Gutierrez-Ortiz J, et al. Turnera diffusa Wild (Turneraceae) își recuperează comportamentul sexual la masculii epuizați sexual. J Etnofarmacol. 25 iunie 2009;123(3):423-429, Epub 31 martie 2009.

Zhao J, Dasmahapatra A, Khan S, et al. Activitatea antiaromatazică a constituenților din damiana

(Turnera diffusa) J Ethnopharmacol. (2008);120(3):387-393.

Tripathi YB, Upadhyay AK. Proprietatea antioxidantă a Mucuna pruriens. Curr Sci. 2001;80:1377-1378.

Ahmad MK, Mahdi AA, Shukla KK și colab. Efectul Mucuna pruriens asupra profilului seminal și a parametrilor biochimici în plasma seminală a bărbaților infertili. Fertil Steril. 2008;90:627-635.

Ahmad MK, Mahdi AA, Shukla KK și colab. Mucuna pruriens îmbunătățește fertilitatea masculină prin acțiunea sa asupra axei hipotalamus-hipofizo-gonadale. Fertil Steril. 2009;92:1934-1940.

Ahmad MK, Mahdi AA, Shukla KK și colab. Withania somnifera îmbunătățește calitatea spermei prin reglarea nivelurilor hormonilor reproductivi și a stresului oxidativ în plasma seminală a bărbaților infertili. Fertil Steril. 2010 august;94(3):989-996.

CAPITOLUL 181

P REZUMAT DIAGNOSTIC

boala Crohn:

Durerea abdominală cel mai frecvent simptom - poate fi localizată oriunde în abdomen

Complicată de obstrucție intestinală, abcese, fistule, stricturi, boli perianale

Crize intermitente de diaree sau constipație, febră scăzută și scădere în greutate

Frecvent diagnosticat greșit ca sindrom de colon iritabil; timpul până la diagnostic de la debut este estimat la aproximativ 8 ani

Serologiile, ileocolonoscopia și endoscopia capsulă sunt modalități cheie de diagnostic

Dovezile radiografice de anomalie a ileonului terminal sunt caracteristice

Scaunele sunt bogate în lactoferină și calprotectină - markeri inflamatori neinvazivi

Predispoziție genetică, declanșare a mediului (infecție, medicamente etc.), inflamație intestinală cronică pe toată grosimea

Risc de cancer de tract digestiv mai mare decât în populația generală

Colita ulcerativa:

Diaree sângeroasă cu crampe în abdomenul inferior

Sensibilitate abdominală ușoară, scădere în greutate, febră

Implica doar colonul; punct de distincție față de boala Crohn, care poate implica orice porțiune a tractului digestiv

Inflamația este superficială și continuă

Diagnosticul este confirmat prin radiografie și sigmoidoscopie

Riscul de cancer de colon a crescut după 10 ani de boală și distribuție universală în colon

Predispoziție genetică, declanșatoare similare cu cele ale bolii Crohn

P CONSIDERAȚII GENERALE

Definiţie

Boala inflamatorie intestinală (IBD) este un termen general pentru un grup de tulburări inflamatorii cronice ale intestinului. IBD este împărțită în două mari categorii: boala Crohn și colita ulceroasă. Din punct de vedere clinic, IBD se caracterizează prin implicarea inflamatorie recurentă a unor segmente intestinale specifice, rezultând diverse manifestări clinice.

Boala Crohn

Boala Crohn se caracterizează printr-o reacție inflamatorie granulomatoasă care cuprinde întreaga grosime a peretelui intestinal. În aproximativ 50% din cazuri însă, granuloamele sunt fie slab dezvoltate, fie total absente. Descrierea originală din 1932 de către Crohn și colegii a localizat boala în segmente ale ileonului. Cu toate acestea, același proces granulomatos poate implica mucoasa bucală, esofagul, stomacul, duodenul, jejunul și colonul. Biopsiile rectale sunt recomandate în mod obișnuit în timpul sigmoidoscopiei flexibile sau colonoscopiei, deoarece granuloamele se găsesc cel mai frecvent la acest loc. Boala Crohn a intestinului subțire este cunoscută și sub numele de enterită regională. Afectarea colonului este cunoscută sub numele de boala Crohn a colonului sau colită granulomatoasă; această din urmă denumire este mai puțin exactă deoarece leziunile granulomatoase se dezvoltă doar la unii dintre acești pacienți.

Colita ulcerativă

În colita ulceroasă, un răspuns inflamator nespecific este limitat în mare parte la mucoasa și submucoasa colonului. Granuloamele bine dezvoltate nu apar. Cu toate acestea, boala Crohn și colita ulceroasă au multe caracteristici comune, iar bolile sunt discutate împreună atunci când este cazul. În caz contrar, acestea sunt considerate entități separate.

Caracteristici comune ale bolii Crohn și colitei ulcerative

Colonul este implicat frecvent în boala Crohn și este implicat invariabil în colita ulceroasă.

Deși rar, pacienții cu colită ulceroasă care au afectare totală a colonului pot prezenta o așa-numită ileită de lapă inversă. Astfel, ambele afecțiuni pot provoca modificări ale intestinului subțire distal.

Pacienții cu boala Crohn au adesea rude apropiate cu colită ulceroasă și invers.

Când nu există o reacție granulomatoasă în boala Crohn a colonului, cele două leziuni se pot asemăna atât clinic cât și patologic.

Există multe asemănări epidemiologice între cele două boli, inclusiv vârsta, rasa, sexul și distribuția geografică.

Cele două afecțiuni sunt asociate cu manifestări extraintestinale similare.

Se pare că există paralele etiologice între cele două afecțiuni.

Ambele afecțiuni sunt asociate cu o frecvență mai mare a carcinomului colonic.

Etiologie

Datele epidemiologice și etiologice privind colita ulceroasă (CU) și boala Crohn (BC) sunt destul de asemănătoare.1,2 Incidența și prevalența celor două boli diferă ușor, majoritatea studiilor arătând că CU este mai frecventă. Estimarea actuală a incidenței CU în vestul Europei și în Statele Unite este de aproximativ 6 până la 8 cazuri la 100.000; prevalența estimată este de aproximativ 70 până la 150 de cazuri la 100.000. Estimarea incidenței CD este de 2 cazuri la 100.000, iar cea a prevalenței este de 20 până la 40 de cazuri la 100.000. Incidența BC este în creștere în culturile occidentale.3,4

IBD poate apărea la orice vârstă, dar cel mai adesea apare între 15 și 35 de ani. Femelele sunt afectate puțin mai frecvent decât bărbații. Oamenii albi au boala de două până la cinci ori mai des decât afro-americanii sau asiatici, iar evreii au o incidență de trei ori până la șase ori mai mare decât ne-evreii.1-4

Teoriile despre etiologia IBD pot fi împărțite în mai multe grupuri, după cum urmează1,2:

Predispoziție genetică

Agent sau agenți infecțioși

Anomalii imunologice

Factori dietetici

Un sortiment de concepte diverse care implică mecanisme psihosomatice, vasculare, traumatice și alte mecanisme

Predispoziție genetică

Deși căutarea unui marker genetic specific pentru IBD a fost inutilă, mai mulți factori sugerează o predispoziție genetică. După cum sa menționat deja, IBD este de două până la cinci ori mai frecventă în rândul persoanelor albe decât în rândul persoanelor nealbe și de patru ori mai frecventă în rândul evreilor decât la neevrei. În plus, mai mulți membri ai aceleiași familii au CD sau CU în 15% până la 40% din cazuri.1,2

Etiologie infecțioasă

Multe microorganisme au fost salutate ca fiind cauze presupuse ale IBD; cu toate acestea, în ciuda numeroaselor încercări de a confirma o etiologie bacteriană, micobacteriană, fungică sau virală, ideea că un agent transmisibil este responsabil pentru IBD este încă un subiect aprins dezbătut. Virusurile — rotavirus, virusul Epstein-Barr, citomegalovirus, virusul rujeolic și un virus citopatic intestinal ARN necaracterizat — și micobacteriile continuă să fie candidați favorizați. Infecțiile gastrointestinale cu bacterii Aeromonas (Aeromonas sobria și Aeromonas hydrophila) și drojdia Candida albicans pot declanșa o apariție a bolii, iar toți pacienții cu IBD ar trebui testați pentru aceste infecții la începutul și pe parcursul bolii.5-10 Alți candidați etiologici sunt următorii1,2,11"13:

Organisme asemănătoare Pseudomonas

Anaerobi enterici

Chlamydia spp.

Yersinia enterocolitica

Expunerea la antibiotice

Expunerea la antibiotice este legată de CD.1 Înainte de anii 1950, CD a fost găsit în grupuri selectate cu o componentă genetică puternică. De atunci, a existat o creștere rapidă în țările dezvoltate, în special în Statele Unite, și în țările care anterior nu au avut practic niciun caz raportat. De fapt, MC s-a răspândit ca o epidemie din 1950. Sunt antibioticele de vină? Penicilina și tetraciclina sunt disponibile sub formă orală din 1953. Creșterea anuală a prescripțiilor de antibiotice este paralelă cu creșterea incidenței anuale a BC. Statisticile comparative au arătat că oriunde au fost utilizate antibiotice devreme și în cantități mari, incidența BC este acum destul de mare.

De-a lungul anilor, cercetătorii au căutat să identifice CD ca un proces infecțios. Problema poate fi că agentul infecțios este o componentă a florei intestinale normale care produce

brusc toxine imunostimulatoare sau devine invaziv ca rezultat direct al dozelor subletale de antibiotice. S-a demonstrat că administrarea de cantități subletale de antibiotice induce o capacitate de producere de toxine în organismele intestinale. Atunci când microbilor nu li se administrează o doză letală completă, răspunsul lor obișnuit este să se adapteze și să devină și mai puternici ca virulență și număr. Alte medicamente care au fost implicate ca etiopatogene includ agenți antiinflamatori nesteroidieni și, cel mai recent, izotretinoina (Accutane).

Mecanisme imunitare

O cantitate copleșitoare de dovezi indică tulburări imunologice în IBD, dar dacă acestea sunt fenomene cauzale sau secundare rămâne neclar. Au fost propuse teorii referitoare la mecanismele umorale, defectele de reglare imunologică și reacțiile mediate celular la etiologia IBD, dar dovezile actuale par să indice că aceste tulburări sunt probabil secundare procesului bolii.1,2.

Factori dietetici

În ciuda faptului că etiologia dietetică a CD este abia luată în considerare (dacă este menționată deloc) în majoritatea textelor medicale și de gastroenterologie standard, mai multe linii de dovezi susțin puternic factorii dietetici ca fiind cei mai importanți din punct de vedere etiologic.14-26.

Incidența BC este în creștere în culturile care consumă dieta occidentală, dar este practic inexistentă în culturile care consumă o dietă mai primitivă.14-19 Alimentația este factorul major în determinarea mediului intestinal, astfel încât schimbarea considerabilă a obiceiurilor alimentare din ultimul secol ar putea explica creșterea incidenței IBD. Mai multe studii care au analizat dietele înainte de boală ale pacienților cu CD au descoperit că aceștia consumă în mod obișnuit mai mult zahăr rafinat, grăsimi modificate chimic și fast-food și mai puține fructe crude, legume, alimente bogate în omega-3 și fibre alimentare decât persoanele sănătoase. vs 65 g/zi).18 Un cercetător a descoperit că, înainte de debutul bolii, pacienții cu BC au consumat fulgi de porumb mai frecvent decât martorii.21 Deși alți cercetători nu au putut verifica această constatare specifică, fulgii de porumb sunt bogati în carbohidrați rafinați și sunt derivati dintr-un alergen foarte comun (porumb). O mare parte din controversele cu privire la rolul dietei pre-boală în etiologia CD se datorează în mare măsură faptului că singura modalitate de a evalua această dietă este din interviurile postdiagnostic. Studiile în care interviul a avut loc în primele 6 luni de la diagnostic tind să fie mai susținătoare decât studiile în care interviul a fost efectuat la mai mult de 7 luni după diagnostic. Aportul crescut de zahăr rafinat și aportul general ridicat de carbohidrați preced dezvoltarea CD.27 În acest sens, pacienții cu CU prezintă un consum mai mare de carbohidrați rafinați decât subiecții de control28. un antecedent atât al UC cât și al CD.30

Un alt factor alimentar important care este cu totul trecut cu vederea în textele standard este rolul alergiei alimentare. Sprijin pentru această ipoteză este oferit în studiile clinice care au folosit o dietă elementară, nutriția parenterală totală sau o dietă de excludere cu

mare succes în tratamentul IBD.20"25 Rolul alergiei alimentare este discutat mai în detaliu mai târziu în capitol, ca și efectul fibrelor alimentare în etiologia și tratamentul IBD (vezi „Considerații terapeutice”).

Un aport redus de uleiuri omega-3 și un aport crescut de uleiuri omega-6 sunt, de asemenea, asociate cu creșterea tot mai mare a CD în Japonia. Deoarece fondul genetic al japonezilor este relativ omogen, această incidență mai mare se datorează cel mai probabil încorporării alimentelor occidentale în alimentație. Pentru a examina contribuția dietei la incidența crescută a MC în Japonia, incidența și aportul zilnic al unui număr de componente dietetice au fost comparate anual între 1966 și 1985. Analiza a arătat că incidența mai mare a MC a fost strâns corelată cu aportul alimentar crescut de grăsimi totale, grăsimi animale, proteine grase omega-6, acizi grași omega-6, proteine din lapte, proteine ome-6 și acizi tome-6 din lapte. acizi grași omega-3. A fost mai puțin corelat cu aportul de proteine totale, nu a fost corelat cu proteinele din pește și a fost invers corelat cu proteinele vegetale. Analiza multivariată a arătat că aportul mai mare de proteine animale a fost cel mai puternic factor independent, urmat de un raport crescut de acizi grași omega-6 la omega-3.26 Corectarea acestui raport crescut prin reducerea aportului de ulei omega-6 și creșterea aportului de ulei omega-3 poate duce la beneficii clinice semnificative printr-un efect asupra metabolismului eicosanoid later (discosanoid later).

Factori diverși

Factorii psihosomatici, boala vasculară primară în arterele murale sau arteriole și traumatismele cronice au fost luate în considerare în etiologia IBD, dar în prezent nu sunt considerate mecanisme patogenice semnificative.1,2 Stresul mental și emoțional poate promova exacerbarea IBD, astfel încât tehnicile de management al stresului se pot dovedi utile pentru unii pacienți.31

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

IBD este rezultatul final al unei interacțiuni complexe a mai multor factori. Această secțiune discută problemele cheie nutriționale, microbiene și toxice care trebuie abordate pentru gestionarea cu succes a acestei boli dificile.

Controlul factorilor cauzali

Istoria naturală a bolii Crohn

Se stie putine despre evolutia naturala a bolii, deoarece practic toti pacientii cu boala sunt supusi ingrijirilor medicale standard (medicamente si/sau interventii chirurgicale) sau terapii alternative. Singurele excepții sunt pacienții din studiile clinice care sunt repartizați în grupul placebo.32'34 Cu toate acestea, nici acești pacienți nu reprezintă cursul natural al bolii, deoarece sunt văzuți frecvent de medici și alți membri ai unei echipe de îngrijire a sănătății și iau medicamente, chiar dacă sunt doar sub formă de placebo. Dacă urmează să aibă loc o evaluare adecvată a terapiilor pentru IBD, trebuie să existe o mai bună înțelegere a istoriei sale naturale. Acest lucru este deosebit de important pentru practicienii

alternativi, deoarece se crede în mod obișnuit că îngrijirea medicală standard interferează adesea cu eforturile normale ale organismului de a restabili sănătatea. Unele aspecte ale cursului „natural” al CD susțin această idee, mai ales atunci când sunt cuplate cu eficacitatea limitată a cur- G.

închirierea medicamentelor și intervențiilor chirurgicale și toxicitatea cunoscută a acestora. Cu toate acestea, h

măsurile eroice își au locul în multe cazuri și ar trebui folosite atunci când este cazul. eu

Cercetătorii din National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS) au analizat 77 de pacienți care au primit terapie placebo în partea 1 a studiului de 17 săptămâni.32,33 Toți au avut boală activă, așa cum este definită de un indice de activitate CD (CDAI) (vezi Anexa 3) mai mare de 150. Dintre pacienții care au finalizat studiul:

Niciunul nu a murit.

Doar 7 (9%) au suferit o agravare majoră a bolii lor (adică, fie a apărut o fistulă majoră, fie pacientul a necesitat o intervenție chirurgicală abdominală).

25 (32%) au suferit o agravare mai mică (creștere a CDAI la >450 sau prezența febrei de 100°F timp de 2 săptămâni).

S-a considerat că tratamentul a eșuat la 25 (32%), deoarece CDAI-urile lor au rămas mai mari de 150.

20 (26%) au obținut remisiune clinică.

Cu cel puțin o ocazie în timpul celor 17 săptămâni de terapie, 49% dintre pacienți s-au dovedit a avea un CDAI mai mic de 150.

Pacienții care au prezentat un răspuns favorabil la placebo au continuat să fie observați cu terapia placebo timp de până la 2 ani (partea 1, faza 2). Interesant, deși niciuna dintre radiografiile intestinale ale acestor pacienți nu au arătat o agravare în timpul fazei 1 sau fazei 2, 18% au arătat o îmbunătățire. Dintre pacienții a căror boală a răspuns la placebo (20; 26% din 77), majoritatea (70%) au rămas în remisie la 1 an, iar un număr destul de mare (45%) au rămas în remisie la 2 ani. Aceste rezultate indică faptul că mulți pacienți suferă remisie spontană, aproximativ 20% la 1 an și 12% la 2 ani. Cu toate acestea, atunci când se ia în considerare un alt factor, „succesul” terapiei placebo crește dramatic. Dintre pacienții din grupul placebo care nu au avut antecedente de terapie cu steroizi, 41% au obținut remisiune după 17 săptămâni. În plus, 23% din acest grup a continuat în remisie după 2 ani, comparativ cu doar 4% din grupul cu antecedente de utilizare a steroizilor.

Studiul cooperativ european al bolii Crohn (ECCDS), deși diferit în unele detalii metodologice, este destul de similar cu NCCDS.32,34 În ECCDS, 110 pacienți au constituit grupul placebo, 68 pacienți cu tratament anterior și 42 pacienți fără tratament anterior.

Rezultatele studiului au arătat că 55% din totalul grupului placebo a obținut remisie la 100 de zile, 34% au rămas în remisie la 300 de zile și 21% au rămas în remisie la 700 de zile. La fel ca NCCDS, ECCDS a demonstrat că pacienții fără terapie anterioară au o probabilitate mai mare de remisie.

Deși un grup de cercetători nu a susținut terapia placebo, ei au subliniat cu atenție că odată ce a fost obținută remisiunea, 75% dintre pacienți au continuat în remisie la sfârșitul unui an și până la 63% la 2 ani, indiferent de terapia de întreținere utilizată. Aceste rezultate ar sugera că cheia este obținerea remisiunii, care, odată atinsă, poate fi menținută prin terapie conservatoare nonmedicamentală, mai degrabă decât „medicamentele pe care le folosim în prezent cu eficacitatea lor limitată și toxicitatea cunoscută."32

Metabolismul eicosanoid în bolile inflamatorii intestinale

Pacienții cu IBD prezintă niveluri mult crescute de substanțe chimice inflamatorii în mucoasa colonică, ser și probe de scaun. Mai exact, acești pacienți prezintă o creștere a sintezei produșilor lipoxigenazei, leucotrienelor și acizilor mono-hidroxieicosatetraenoici (mono-HETE).35-39 Acești compuși sunt produși de neutrofile și se știe că amplifică procesul inflamator și provoacă contracția mușchilor netezi. Eliberarea produselor lipoxigenazei este promovată prin activarea căii alternative a complementului. Eficacitatea terapeutică a sulfasalazinei și a corticosteroizilor se datorează efectului lor asupra metabolismului eicosanoid (Figura 181-1). Sulfasalazina este un inhibitor atât al ciclooxigenazei, cât și al neutrofil-lipoxigenazei, în timp ce corticosteroizii inhibă fosfolipaza A2 și astfel blochează eliberarea acidului arahidonic din rezervorul de fosfolipide membranare. Sulfasalazina inhibă, de asemenea, degranularea mastocitelor. Mai mulți compuși naturali, cum ar fi polifenolii (quercetină, curcumină, resveratrol etc.), interacționează favorabil cu aceste enzime (Figura 181-2).

Formarea acestor compuși inflamatori poate fi diminuată prin reducerea sau eliminarea consumului de alimente bogate în omega-6 (porumb, vită, ficat, porc, miel și lapte/produse lactate) și creșterea consumului de acizi grași omega-3 printr-un aport mai mare de pește de apă rece (somon, macrou, și hering). Acești pești sunt surse bune de acizi grași omega-3 cu lanț mai lung, acid eicosapentaenoic (EPA) și acid docosahexaenoic (DHA).

Meta-analizele studiilor dublu-orb cu suplimente cu ulei de pește (2,7 până la 5,1 g uleiuri omega-3 totale) au demonstrat capacitatea de a preveni sau amâna recidivele atât în BC, cât și în UC.40,41 Cochrane Collaboration a publicat recent o revizuire sistematică care evaluează 214 publicații și a identificat doar 15 studii controlate randomizate. Doar 4 studii au fost de o calitate suficientă pentru a fi incluse în analiză. Suplimentarea de AGE cu omega-3 acoperită enteric a redus rata de recădere pe 1 an la jumătate, cu o reducere a riscului absolut de 31% și un număr necesar de tratat (NNT) de numai 3. Un RCT mult mai mare a întrebat dacă acizii grași omega-3 ar putea menține remisiunea odată ce aceasta a fost obținută. Două studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo (Programul Epanova în Studiul 1 al lui Crohn [EPIC-1] și EPIC-2) au fost efectuate între ianuarie 2003 și februarie 2007 la 98 de centre din Canada, Europa, Israel și Statele Unite. Datele de la 363 și

375 de pacienți cu CD repaus au fost evaluate în EPIC-1 și, respectiv, EPIC-2. Pacienții cu un scor CDAI mai mic de 150 au fost repartizați aleatoriu să primească fie 4 g/zi de acizi grași liberi omega-3, fie placebo până la

Membrana celulara

2-seria A2 SRS-A

FIGURA 181-1 Modularea Omega-3 a cascadei acidului arahidonic.

Membrana celulara

Acidul arahidonic

FIGURA 181-2 Modularea botanica a cascadei acidului arahidonic.

până la 58 de săptămâni. Nu au fost permise alte tratamente pentru CD. Recidiva clinică este definită printr-un scor CDAI de 150 de puncte sau mai mare și o creștere cu mai mult de 70 de puncte față de valoarea inițială sau inițierea tratamentului pentru CD activă. Atât în EPIC-1, cât și în EPIC-2, nu au existat diferențe semnificative în rata de recidivă CD pentru placebo față de uleiurile de pește.42 Uleiul de semințe de in este, de asemenea, valoros. Uleiul din semințe de in conține acid alfa-linolenic, un acid gras esențial omega-3 care are efecte antiinflamatorii și poate fi transformat în acid eicosapentaenoic (EPA) în cantități limitate.43

Defecte de mucină în colita ulceroasă

Mucinele sunt o clasă prost definită de glicoproteine bogate în carbohidrați cu greutate moleculară mare (85% în greutate ^-acetilgalactozamină, galactoză, acizi sialici, W-acetilglucozamină și fructoză) care se crede că sunt în mare parte responsabile pentru caracteristicile vâscoase și elastice ale mucusului secretat. La pacienții cu CU au fost raportate modificări ale compoziției și conținutului mucinei în mucoasa colonică.43-46 Factorii responsabili pentru aceste modificări par a fi o scădere dramatică a conținutului de muc al celulelor caliciforme (proporțională cu severitatea bolii) și o diminuare a subfracției majore de sulfomucină (denumită „specia IV", conform diferențierii dietilaminozetanol). În schimb, aceste anomalii nu se găsesc la pacienții cu CD. Este semnificativ faptul că, deși conținutul de mucină al celulelor caliciforme revine la normal în timpul remisiunii, deficitul de sulfomucină nu. Componentele specifice ale sulfomucinei și cauza concentrației sale mai scăzute nu au fost încă determinate. Aceste anomalii ale mucinei sunt, de asemenea, considerate a fi un factor major în riscul mai mare al acestor pacienți de cancer de colon.

Multe dintre plantele folosite istoric în tratamentul UC sunt calmante; adică agenți care calmează mucoasele iritate și favorizează secreția de mucus. Acest efect pare a fi foarte benefic și sprijină utilizarea demulcenților în UC.

Microflora intestinală

Microflora intestinală este extraordinar de complexă și conține mai mult de 400 de specii microbiene distincte.11,12 Cuantificarea simultană precisă a tuturor speciilor posibile nu este posibilă cu tehnicile convenționale de cultură actuale. În plus, tehnicile de măsurare, cum ar fi culturile de scaune, nu indică activitatea metabolică bacteriană, locațiile de creștere în tractul gastrointestinal sau ratele de turnover. Acești ultimi doi factori se pot dovedi a fi cei mai importanți determinanți ai rolului florei bacteriene intestinale în IBD decât numărul real de specii bacteriene specifice. Într-un efort de a descrie o modificare nespecifică (calitativă sau cantitativă) a florei intestinale, termenul de disbioză este adesea folosit (a se vedea capitolele 10 și 27 pentru o discuție completă a acestui subiect important).11

Flora fecală a pacienților cu IBD conține un număr mai mare de baghete cocoide anaerobe gram-pozitive și Bacteroides vulgatus, o baghetă gram-negativă.11 Studiile au indicat că aceste modificări ale florei fecale nu sunt secundare bolii, iar modificările activității metabolice a diferitelor bacterii sunt considerate a fi mai importante decât modificările numărului de bacterii per se. În plus, componentele specifice celulelor bacteriene (care variază chiar și în cadrul aceleiași specii) sunt considerate a fi responsabile pentru promovarea activității citotoxice a limfocitelor împotriva celulelor epiteliale colonice.11,12.

Caragenan

Interesant este că cercetătorii care investighează flora intestinală a UC folosesc adesea modelul caragenanului (un polimer sulfatat de galactoză și D-anhidrogalactoză extras din alge marine roșii, în principal Eucheuma spinosum și Chondrus crispus) pentru a induce boala la animale experimental. În experimentele inițiale raportate de Marcus și Watt47 în 1969, soluțiile de caragenan 1% și 5% au fost furnizate ca sursă exclusivă de fluide orale pentru cobai. Pe o perioadă de câteva zile, animalele au slăbit, au prezentat anemie și au avut diaree cu sânge. Studiile anatomice brute după sacrificiu la 20 și 45 de zile au evidențiat o pierdere a pliurilor haustrale, a granularității mucoasei, a pseudopolipilor și a stricturilor; Examenul microscopic a evidențiat abcese de criptă, infiltrație limfocitară, congestia capilară a laminei propria și ulcerații macroscopice. Aceste rezultate au fost de atunci confirmate de numeroși investigatori și în studii care au implicat alte specii de animale, inclusiv primate.5,48-50.

În starea sa nativă, polimerul caragenan are o greutate moleculară de 100.000 până la 800.000 Da, dar în studii este degradat prin hidroliză acidă ușoară pentru a produce produse cu greutăți în apropiere de 30.000 Da. Compușii caragenului sunt utilizați de industria alimentară ca agenți de stabilizare și suspendare, cu polimeri de G

diferite greutăți moleculare fiind utilizate pentru o varietate de scopuri. |q

De obicei, caragenanii utilizați în industria alimentară au o greutate moleculară mai mare de 100.000 Da. Caragenanul este utilizat pe scară largă în lapte și produse lactate cu ciocolată (de exemplu, înghețată, brânză de vaci, ciocolată cu lapte) datorită capacității sale de a stabiliza proteinele din lapte.

Pe cât de sugestive sunt studiile pe animale în legarea UC cu caragenanul și în ciuda consumului mai mare de caragenan în dietele occidentale, în acest moment pare să nu existe nicio corelație între consumul uman de caragenan și dezvoltarea UC. Într-un studiu, nu au fost observate leziuni ale IBD la subiecții umani sănătoși hrăniți cu cantități enorme de caragenan degradat.51 Cu toate acestea, diferențele în flora bacteriană intestinală sunt probabil responsabile pentru această discrepanță, deoarece animalele fără germeni nu prezintă daune induse de caragenan.

La o examinare ulterioară, s-a descoperit că bacteria legată de deteriorarea indusă de caragenan la animale este o tulpină de B. vulgatus.11 După cum sa menționat mai devreme, acest organism se găsește în concentrații mult mai mari (de șase ori mai mari) în culturile

fecale ale pacienților cu IBD. Când toate datele sunt evaluate, ele par să implice că, deși caragenanul poate fi metabolizat în componente nedaunătoare la majoritatea subiecților umani, acei indivizi cu o creștere excesivă a B. vulgatus pot fi expuși riscului. Evitarea strictă a caragenanului pare justificată în acest moment pentru pacienții cu IBD până când cercetările ulterioare clarifică siguranța acestuia pentru ei.

Aspirina și permeabilitatea intestinală

Un studiu foarte interesant a evaluat 30 de pacienți cu CD și 37 de rude de gradul I ale pacienților cu CD pentru permeabilitatea intestinală prin intermediul raportului lactuloză/manitol. Rudele de gradul I au avut o permeabilitate intestinală cu 110% mai mare după ingerarea acidului acetilsalicilic, comparativ cu o creștere de 57% la subiecții de control. Treizeci și cinci la sută au fost „hiperrespondenți".52 Un defect de permeabilitate familială care determină o permeabilitate crescută ar fi un factor predispozant semnificativ pentru BC, deoarece un intestin permeabil este asociat cu o incidență mai mare a alergiei alimentare și cu o absorbție mai mare a toxinelor intestinale (vezi capitolul 20).

Endotoxemia și calea alternativă a complementului

Endotoxemia este asociată atât cu CD, cât și cu CU.52,53 Activarea indusă de endotoxemia a căii alternative a complementului ar putea explica unele dintre manifestările extraintestinale (adică, în afara tractului gastrointestinal) ale IBD (discutate mai târziu). Irigarea întregului intestin reduce semnificativ rezervorul de endotoxine din intestin și s-a dovedit că are un efect antiendotoxemie foarte benefic.54 Irigarea colonului poate oferi beneficii similare. Cu toate acestea, irigarea colonului în timpul unei crize inflamatorii acute poate fi contraindicată.

CASETA 181-1 Cauzele malnutriției în bolile inflamatorii intestinale

Scăderea aportului oral

Boală indusă (durere, diaree, greață, anorexie)

Iatrogen (diete restrictive fără suplimente) Malabsorbție

Scăderea suprafeței de absorbție din cauza bolii sau rezecției

Deficit de sare biliară după rezecție

Creșterea excesivă bacteriană

Medicamente (de exemplu, corticosteroizi, sulfasalazină, colestiramină) Secreție crescută și pierdere de nutrienți

Enteropatie cu pierdere de proteine

Pierderi de electroliți, minerale și urme de minerale în diaree

Utilizare crescută și cerințe crescute

Inflamație, febră, infecție

Creșterea turnover-ului celulelor intestinale

Manifestări extraintestinale

Peste 100 de tulburări, cunoscute sub numele de leziuni extraintestinale (LEE), constituie un grup divers de complicații sistemice ale IBD.2,55,56 Cel mai frecvent EIL la adulți este artrita, care se găsește la aproximativ 25% dintre pacienți. Sunt descrise de obicei două tipuri, cea mai frecventă fiind artrita periferică care afectează genunchii, gleznele și încheieturile mâinii. Artrita este mai frecventă la pacienții cu afectare a colonului. Severitatea simptomelor este de obicei proporțională cu activitatea bolii.2,55,56

Mai rar, artrita afectează în primul rând coloana vertebrală. Simptomele sunt durerea lombară și rigiditatea, cu eventuala limitare a mișcării. Acest EIL apare predominant la bărbații cu HLA-B27 și este destul de imposibil de distins de spondilita anchilozantă tipică. De fapt, poate antedata simptomele intestinale cu câțiva ani. Există probabil un factor de bază consistent atât în progresia spondilitei anchilozante, cât și în IBD.2,55,56.

Manifestările cutanate sunt de asemenea frecvente, fiind observate la aproximativ 15% dintre pacienți. Leziunile tipice sunt eritemul nodos, pioderma gangrenoasă și ulcerațiile aftoase. Stomatita aftoasă recurentă apare la aproximativ 10% dintre pacienți.2,55,56.

Boala hepatică gravă (adică colangită sclerozantă, hepatită cronică activă, ciroză) este, de asemenea, o EIL frecventă, care afectează 3% până la 7% dintre pacienții cu IBD. Probabil se referă la încărcătura crescută de endotoxine asociată cu IBD. Dacă pacienții prezintă anomalii ale enzimelor hepatice, hepatoprotecția pare indicată, cu medicamente botanice precum Silybum marianum (adică silimarina) și curcumină.57-59.

Alte EIL comune sunt următoarele2,55,56:

Tromboflebita

Bluțuri cu degetele

Manifestări oculare (episclerită, iriță și uveită)

Nefrolitiază

colelitiaza

La copii: incapacitatea de a crește, de a prospera și de a se maturiza în mod normal

Malnutriție

Multe complicații nutriționale apar în cursul IBD.60-62 Deoarece aceste complicații pot avea o influență semnificativă asupra morbidității și poate și mortalității acestor pacienți,

trebuie depus toate eforturile pentru a asigura o stare nutrițională optimă. Mecanismele majore care contribuie la epuizarea nutrițională la pacienții cu IBD sunt enumerate în Caseta 181-1.

Scăderea aportului alimentar este cel mai important mecanism al deficienței nutriționale la pacienții cu IBD, iar un aport caloric deficitar este cel mai frecvent deficit nutrițional la pacienții care necesită spitalizare. Adesea pacientul simte durere semnificativă, diaree, greață și/sau alte simptome după masă, ceea ce duce la o diminuare subtilă a aportului alimentar. Malnutriția proteino-calorică și pierderea în greutate asociată sunt predominante la 65% până la 75% dintre pacienții cu IBD.60

Malabsorbția poate fi anticipată la pacienții cu afectare extinsă a mucoasei intestinului subțire și la cei care au suferit rezecție de segmente ale intestinului subțire. Deosebit de comună este malabsorbția grăsimilor, care are ca rezultat pierderea semnificativă de calorii, precum și pierderea vitaminelor și mineralelor solubile în grăsimi. Implicarea ileonului sau rezecția chirurgicală a zonei respective duce de obicei la malabsorbția vitaminelor (în special vitamina B12) și a acidului biliar. Din cauza efectului cathartic al acizilor biliari asupra colonului, malabsorbția poate duce la o diaree apoasă cronică. Deficiențele de electroliți și oligominerale trebuie suspectate la pacienții cu antecedente de diaree cronică, în timp ce deficiențele de calciu și magneziu pot fi rezultatul steatoreei cronice.

Secreția crescută de proteine în lumenul intestinal și pierderea de nutrienți din cauza naturii exudative și inflamatorii a IBD sunt frecvente. În special, există o pierdere semnificativă de proteine plasmatice în mucoasa deteriorată și inflamată. Pierderea de proteine poate depăși capacitatea ficatului de a înlocui proteinele plasmatice în ciuda unui aport ridicat de proteine. Pierderea cronică de sânge duce adesea la epuizarea fierului și anemie.

Medicamentele cel mai frecvent utilizate în tratamentul alopat al IBD sunt corticosteroizii și sulfasalazina, ambele crescând nevoile nutriționale. Se știe că corticosteroizii au următoarele efecte:

Stimulează catabolismul proteinelor

Scade sinteza proteinelor

Reduce absorbția de calciu și fosfor

Creșteți excreția urinară de acid ascorbic, calciu, potasiu și zinc

Crește glicemia, trigliceridele serice și colesterolul seric

Creșteți necesarul de vitamina B6, acid ascorbic, acid folic și vitamina D

Reduce formarea osoasă

Afectează vindecarea rănilor

S-a demonstrat că sulfasalazina are următoarele efecte63:

Inhibă absorbția și transportul folatului

Scăderea acidului folic și a fierului seric

Creșteți excreția urinară de acid ascorbic

Ultima considerație în cauzele deficienței de nutrienți la pacienții cu IBD implică consecințele nutriționale ale unei boli cronice inflamatorii și/sau infecțioase. Acest subiect nu a fost investigat pe deplin; singura concluzie care poate fi trasă în prezent este că necesarul de proteine poate fi crescut la pacienții cu exacerbări acute ale IBD. O rată crescută de sedimentare a eritrocitelor semnifică o creștere atât a descompunerii proteinelor, cât și a sintezei proteinelor. De obicei, pacienții cu IBD necesită poate cu până la 25% mai multe proteine decât doza obișnuită recomandată.60-62

Prevalența deficiențelor nutriționale

După cum se arată în Tabelul 181-1, prevalența deficiențelor nutriționale este destul de mare la pacienții spitalizați cu IBD. Deși este în general de acord că prevalența deficiențelor nutriționale este mai mare la pacienții spitalizați (care sunt de obicei mai grav bolnavi) decât la pacienții ambulatori, un număr mare de pacienți ambulatori cu CD prezintă, de asemenea, una sau mai multe deficiențe de nutrienți.64 În

TABELUL 181-1 Prevalența deficiențelor nutriționale la pacienții spitalizați cu boală inflamatorie intestinală

Date de la Aoki K: Un studiu al endotoxemiei în colita ulceroasă și boala Crohn. I. Studiu clinic. Acta Med Okayama 1978;32:147-158.

în plus față de deficiențele enumerate în Tabelul 181-1, au fost raportate niveluri scăzute de vitamina K, cupru, niacină și vitamina E.60

Dieta

Importanța corectării deficiențelor nutriționale la pacienții cu IBD nu poate fi exagerată. Deficiențele atât ale macronutrienților, cât și ale micronutrienților provoacă modificări ale funcției și structurii gastrointestinale, ceea ce poate duce la un cerc vicios - efectele secundare ale malnutriției asupra funcției și structurii tractului gastrointestinal pot exacerba și mai mult malabsorbția, reducând și mai mult starea nutrienților. Cel mai important în terapia nutrițională este asigurarea unui aport caloric adecvat. Trebuie să presupunem că majoritatea pacienților suferă de deficit de micronutrienți, deși deficitul este adesea subclinic și poate fi detectat doar printr-o investigație de laborator adecvată.

În general, pacienții cu IBD ar trebui să înceapă să primească suplimente de vitamine terapeutice de cel puțin cinci ori dozele dietetice recomandate (DZR). Mai multe minerale ar

putea trebui, de asemenea, să fie suplimentate la niveluri la fel de ridicate. Tratamentul alimentar presupune utilizarea fie a unei diete elementare, fie a unei diete de eliminare (descrisă mai târziu).

Dieta elementară

Dieta elementară s-a dovedit a fi o alternativă netoxică eficientă la corticosteroizi ca tratament primar al IBD acute.20-23 O astfel de dietă este una care se presupune că conține toți nutrienții esențiali, proteinele fiind furnizate doar ca aminoacizi predigerați sau sub formă liberă. Îmbunătățirile observate la o dietă elementară, cu toate acestea, probabil că nu sunt legate în primul rând de îmbunătățirea nutrițională, ci ar putea fi rezultatul modificărilor florei intestinale (care s-a observat că apar la pacienții care consumă o dietă elementară). Un argument mai puternic ar putea fi argumentat pentru un mecanism imunitar secundar care este ocolit în timpul hrănirii elementare: dieta elementară servește ca o dietă de eliminare a alergiilor.

Principalele dezavantaje ale utilizării pe scară largă a dietelor elementare sunt palatabilitatea lor slabă și hiperosmolalitatea lor, care adesea duc la diaree. În plus, spitalizarea este adesea necesară pentru o administrare satisfăcătoare, iar recidiva este destul de frecventă atunci când pacienții reiau alimentația normală. O dietă de eliminare, mai degrabă decât o dietă elementară, poate fi o alternativă mai acceptabilă în tratamentul IBD acute și în special cronice.

Dieta de eliminare (oligoantigenică).

Deși alergia alimentară a fost considerată de mult timp un factor etiologic important în patogeneza IBD, studiile care utilizează o dietă de eliminare în tratamentul IBD au fost efectuate doar recent (dietele de eliminare sunt descrise în capitolul 15).24'26 Aceste studii demonstrează că o dietă de eliminare este terapia primară de elecție în tratamentul IBD cronice. Cele mai frecvente alimente ofensatoare s-au dovedit a fi grâul și produsele lactate.

O abordare alternativă este determinarea alergenilor reali cu metode de laborator, de preferință o metodă care măsoară reacțiile mediate atât de imunoglobulinele G (IgG) cât și de E (IgE). Alergenii sunt apoi evitați sau se utilizează o dietă diversificată rotativă după caz (vezi capitolul 46).

Minerale

Zinc g

Deficiența de zinc, o complicație binecunoscută a BC, apare la aproximativ 45% dintre pacienții cu tulburare.65 Concentrații serice scăzute de zinc, niveluri scăzute de zinc în păr, malabsorbție de zinc, excreția urinară alterată a zincului și acuitatea gustului afectată sunt frecvent întâlnite la pacienții cu CD61,65. pierderi.61'63,65 Deficitul de zinc poate fi cauza directă a următoarelor complicații ale CD65'67:

Vindecare slabă a fisurilor și fistulelor

Leziuni cutanate (acrodermatită)

Hipogonadism

Întârzierea creșterii

Disfuncţia retinei

Imunitatea mediată celulară deprimată

anorexie

Diaree cronică

Mulţi pacienţi cu CD nu prezintă niciun răspuns la suplimentarea orală sau intravenoasă cu zinc, deoarece astfel de pacienţi par să aibă un defect în transportul tisular al zincului. Suplimentarea intravenoasă are ca rezultat o creștere extraordinară a excreției urinare de zinc, dar rezultate clinice nesemnificative. Mai multe studii clinice folosind sulfat de zinc oral au arătat aceeași lipsă de efect pozitiv.68

Administrarea zincului sub formă orală de picolinat poate fi mai avantajoasă decât alte forme de zinc, posibil îmbunătățind atât absorbţia intestinală, cât și transportul tisular, deși un studiu nu a arătat nicio diferență semnificativă în absorbţia de zinc între sulfatul de zinc și picolinat de zinc la pacienții cu insuficiență pancreatică.69 Citratul de zinc poate fi, de asemenea, o alternativă adecvată. În orice caz, ar trebui făcută orice încercare pentru a se asigura că sunt menținute depozite adecvate de zinc în țesuturi, deoarece activitatea bolii este corelată cu deficiența de zinc. Administrarea parenterală de zinc poate fi necesară în unele cazuri. Deși nu este ideală, administrarea intravenoasă de zinc este adesea singura modalitate de a atinge niveluri chiar marginale de zinc la pacienții cu CD68.

Magneziu

Deficitul de magneziu este adesea observat la pacienții cu IBD.61,70,71 Cu toate acestea, există o corelaţie slabă între nivelurile serice de magneziu – care pot fi scăzute doar la câţiva pacienţi – și nivelurile intracelulare de magneziu, care sunt de obicei scăzute la pacienții cu IBD.61 Pacienții cu niveluri scăzute de magneziu intracelular pot prezenta următoarele probleme61:

Slăbiciune

anorexie

Hipotensiune

Confuzie

Hiperiritabilitate

tetanie

Convulsii

Anomalii electrocardiografice sau electroencefalografice

Aceste simptome sunt în general receptive la suplimentarea parenterală cu magneziu.

O doză zilnică intravenoasă de 200 până la 400 mg de magneziu elementar poate fi necesară pentru pacienții care nu răspund la suplimentele orale. Pacienții cu IBD pot necesita această cale de suplimentare din cauza acțiunii oarecum cathartice a magneziului și a absorbției slabe la cei cu intestin scurt. Suplimentarea orală ar trebui să fie cu chelați de magneziu (adică, citrat, aspartat) și nu cu săruri anorganice de magneziu (adică, carbonat).

Fier

Anemia feriprivă este foarte frecventă în IBD, în mare parte din cauza pierderii cronice de sânge prin intestin.61 Nivelurile serice de feritină sunt cei mai utili indici ai stării de fier. O concentrație a feritinei serice mai mare de 55 ng/ml indică rezerve adecvate de fier în măduva osoasă, în timp ce o concentrație mai mică de 18 ng/ml este foarte predictivă pentru deficitul de fier (a se vedea capitolul 24 pentru discuții suplimentare). Clinicianul ar trebui să încerce să crească rezervele de fier ale pacientului prin îmbunătățirea absorbției, ca și în cazul suplimentelor de vitamina C, mai degrabă decât prin suplimentarea directă cu fier, care promovează infecția intestinală.72

Calciu

Pacienții cu IBD sunt, de asemenea, expuși riscului de a dezvolta deficiență de calciu, probabil din cauza următorilor factori61:

Pierderea suprafețelor absorbante

Steatoree

Utilizarea corticosteroizilor

Deficit de vitamina D

Potasiu

Bolile diareice sunt adesea asociate cu deficiențe de potasiu și alte electroliți. Deși simptomele deficienței de potasiu sunt destul de rare la pacienții cu IBD, nivelurile acestui mineral sunt probabil sub optim. Într-un studiu, sprijinul nutrițional pentru corectarea deficienței de potasiu a dus la o reducere semnificativă a ratelor de complicații chirurgicale.73

Vitamine

Vitamina A

Niveluri scăzute de retinol seric se găsesc la aproximativ 20% dintre pacienții cu BC și sunt corelate cu activitatea bolii.61,67 Vitamina A poate afecta profund metabolismul și diferențierea mucoasei epiteliale intestinale deoarece poate crește numărul de celule caliciforme, producția de mucine și secreția de mucus; în plus, poate restabili funcția normală de barieră. Rapoartele preliminare ale cazurilor au indicat că vitamina A poate fi de uz terapeutic în CD74,75. Cu toate acestea, studiile controlate pe termen lung au arătat că vitamina A (50.000 UI de două ori pe zi) nu are efect terapeutic la majoritatea pacienților cu CD76,77. zincul este o componentă necesară a proteinei de legare a retinolului.67

Vitamina D

Deficitul de vitamina D este destul de comun în IBD, cu dovezi de laborator în acest sens la 75% dintre pacienții cu BC și 35% dintre pacienții cu CU.61,78 Se datorează probabil scăderii absorbției de 25-hidroxivitamina D. Pacienții cu IBD prezintă un risc crescut de a dezvolta boli metabolice osoase precum osteoporoza și osteomalacia. Acest lucru se referă la factorii menționați anterior în deficiența de calciu. Vitamina D joacă un rol important în susținerea reglării imune adecvate, la fel ca probioticele; ambele influențează funcția de reglare a celulelor T și atenuează citokinele proinflamatorii produse în modelele animale de IBD. Sunt în curs de desfășurare studii clinice care utilizează vitamina D în doze suprafiziologice.

Vitamina E

Deficitul de vitamina E poate apărea în IBD, după cum sa observat într-un raport de caz.79 Pacientul avea un istoric de 25 de ani de BC și a suferit mai multe rezecții de intestin subțire. Simptomele prezentate legate de deficitul de vitamina E au fost următoarele:

Scotoame de câmp vizual bilateral

Slăbiciune motorie generalizată

Un mers larg cu ataxie marcată

Reflexe rapide

Un răspuns bilateral Babinski

Concentrația serica de vitamina E a acestui pacient a fost de 0,03 mg/dL (normal este de 0,8 până la 1,2 mg/dL), iar hemoliza cu peroxid in vitro a fost de 100% (normal este <10%). Suplimentarea cu 270 UI/zi de vitamina E a adus în cele din urmă recuperarea completă pe o perioadă de 2 ani.

Suplimentarea cu vitamina E este, de asemenea, indicată datorită capacității sale de a inhiba formarea leucotrienelor și de a reduce daunele radicalilor liberi.80

Vitamina K

Deficitul de vitamina K, care are ca rezultat formarea de protrombină anormală (deficit de acid gamma-carboxiglutamic), este destul de frecvent la pacienții cu IBD.81,82 De asemenea, contribuie la osteoporoză și osteopenie care sunt atât de des întâlnite la pacienții cu CD.83 Cel mai bun test de laborator pentru a diagnostica deficitul precoce de vitamina K este măsurarea precoce a deficitului de vitamina K a nivelului incomplet de carboxi seric gamma, înainte de măsurarea precoce a nivelului incomplet de carboxi seric al serului gamma. proteine precum osteocalcina și protrombina. Starea scăzută a vitaminei K a fost legată de boala osoasă prin carboxilarea incompletă a osteocalcinei și boala coronariană prin mecanisme necunoscute. Testul se numește PIVKA II (proteină în absența carboxilării vitaminei K) de către laboratoare precum Quest și Labcorp, precum și multe laboratoare de specialitate de proiectare.

Acid folic

Concentrațiile serice scăzute de acid folic sunt frecvente în IBD, cu raportări de apariție variind între 25% și 64% din cazuri.61,83-85 Medicamentul sulfasalazina exacerbează starea prin interferarea cu enzimele dependente de folat și cu sistemul de transport intestinal de folat.86 O deficiență de folat promovează alte modificări ale structurii mucoase a celulelor intestinale8. o schimbare foarte rapidă (1-4 zile) în comparație cu celulele roșii (RBC) (3-4 luni); prin urmare, deficiența afectează celulele mucoasei mult mai devreme decât RBC. Testarea pacienților cu CD pentru creșteri ale homocisteinei serice sau polimorfismelor cu un singur nucleotide (SNP) pentru enzimele implicate în metilarea folatului, cum ar fi metil tetrahidrofolat reductaza, poate oferi instrumente de diagnosticare valoroase pentru detectarea precoce a metabolismului aberant al folatului la pacienții cu CD. Pacienții cu CU, pe de altă parte, au nevoie de folat suplimentar pentru a-și reduce riscul mai mare de cancer de colon.

Vitamina B12

Există o corelație semnificativă între absorbția vitaminei B12 și amploarea bolii ileale terminale și/sau rezecție.61,88 În general, rezultate anormale ale testului Schilling sunt găsite la 48% dintre pacienții cu CD. Când rezecția ileală depășește 90 cm, rezultatul testului Schilling este anormal la toți pacienții și nu se ameliorează în timp. Dacă lungimea rezecției sau extinderea leziunii inflamatorii este mai mică de 60 cm, poate apărea o absorbție adecvată.

Acid ascorbic

Un aport scăzut de vitamina C este obișnuit la pacienții cu IBD, în special la cei care urmează o dietă săracă în fibre.61,89 Nivelurile de acid ascorbic din ser și leucocite sunt semnificativ mai scăzute la pacienții cu CD decât la martorii potriviți.61,89 Vitamina C este considerată a fi deosebit de importantă în prevenirea formării fistulelor. S-a demonstrat că pacienții cu fistule au un nivel mai scăzut de acid ascorbic decât pacienții fără ele.90

Apărări antioxidante

Creșterea stresului oxidativ și scăderea apărării antioxidante a mucoasei sunt trăsături distinctive ale IBD.91 Pacienții cu IBD au stres oxidativ crescut și leziuni oxidative asociate proteinelor și ADN-ului).91 De asemenea, pacienții cu IBD au deficiențe serice și ale mucoasei în apărarea antioxidantă, cum ar fi glutation peroxidaza dependentă de seleniu și cupru-zinc superoxidazei, sistemele de cupru-zinc pentru superoxid, dizimefactaza, zinc, dizimofactaza și sistemele de apărare antioxidantă. cupru) și altele (adică, ascorbat, vitamina E, vitamina A), așa cum a fost descris anterior în acest capitol.91

Alți nutrienți

Evident, pacienții cu IBD sunt expuși riscului de a dezvolta orice deficiență de nutrienți, inclusiv nutrienți care nu sunt discutați aici. Cu toate acestea, probabil că nu este nevoie reală de investigații de laborator pentru a determina deficiențele de micronutrienți, în afară de nutrienții discutați aici.61

Recomandare pentru o formulă multivitamine/multiminerale de înaltă potență

Este absolut esențial ca pacienții cu IBD să ia un supliment multivitaminic/multimineral de mare potență, care să cuprindă toate vitaminele și mineralele cunoscute. Tabelul 181-2 enumeră recomandări pentru un interval optim de aport.

În plus, pacienții cu IBD ar trebui să consume antioxidanți suplimentari (motivarea prezentată mai sus). Cei doi antioxidanți primari din corpul uman sunt vitaminele C și E. Vitamina C este un antioxidant în „fază apoasă", în timp ce vitamina E este un antioxidant în „fază lipidă". Dozele recomandate la pacienții cu IBD sunt următoarele:

Vitamina E (amestec de tocoferoli cu aproximativ 40% gamma-tocoferol): 400 până la 800 UI

Vitamina C (acid ascorbic): 1000 până la 3000 mg

Medicamente botanice

Curcumină

Turmericul, condimentul major din curry, este un condiment natural obținut din planta Curcuma longa, un membru al familiei ghimbirului. Pe lângă faptul că este o bază culinară, a fost folosită în medicina ayurvedică încă din cele mai vechi timpuri. Principalii constituenți chimici ai turmericului sunt curcuminoizii, dintre care cel mai proeminent este curcumina. Recent, concentrarea investigației s-a mutat către rolul curcuminei ca agent de semnalizare intracelular, iar studiile au demonstrat că, la fel ca polifenolii din ceaiul verde, curcumina este un inhibitor al NF-kB și duce la reglarea și inhibarea în aval a genelor proinflamatorii și a citokinelor (Figura 181-2).93. căi, inclusiv iNOS,

TABELUL 181-2 Gama optimă de nutrienți

NUTRIENTI PENTRU ADULTI

pentru afectarea inflamației și rezultatele de mai sus, curcumina este pe cale să aibă un rol proeminent în managementul viitor al IBD.

Boswellia

Planta ayurvedică Boswellia serrata (tămâia indiană) conține acizi boswellici, care inhibă biosinteza leucotrienelor în granulocitele neutrofile prin inhibarea necompetitivă a 5-lipoxigenazei.103 În timpul unui mic studiu de 6 săptămâni, 350 mg de trei ori pe zi de Boswellia de trei ori pe zi a fost mai eficient ca guma de boswellia de trei ori pe zi. în reducerea simptomelor sau a anomaliilor de laborator ale pacienților cu CU activă.104 Rata remisiunii a fost de 82% cu Boswellia și 75% cu sulfasalazină.105 Într-un studiu randomizat, dublu-orb din Germania, un extract de Boswellia brevetat, H15, a fost găsit la fel de eficient ca mesalazina în ameliorarea simptomelor CD-ului activ.

Quercetină

Planta flavonoidă quercetina pare a fi indicată în mod special în tratamentul IBD. Flavonoidele în general sunt considerate modificatori naturali ai răspunsului biologic.107,108 Quercetina, ca poate cel mai activ flavonoid din punct de vedere farmacologic, are efecte remarcabile asupra unei varietăți de sisteme enzimatice,107,108 și multe dintre enzimele astfel afectate sunt importante în răspunsul secretor, contractil și motilității asociate cu eliberarea proceselor inflamatorii și a altor mediatori inflamatori. din mastocite, bazofile, neutrofile și macrofage; migrarea și infiltrarea leucocitelor; și contracția mușchilor netezi.

Efectul quercetinei asupra acestor enzime și procese se datorează probabil unei acțiuni comune – antagonizarea calmodulinei.109 Când se leagă de calmodulină, calciul activează o mare varietate de enzime, inclusiv cele implicate în metabolismul ciclic al nucleotidelor, fosforilarea proteinelor, funcția secretorie, contracția musculară, asamblarea microtubulilor, metabolismul fluxului de calciu și glicogen. Se crede că quercetina interacționează direct cu calmodulina și canalele de calciu. Acest lucru a fost demonstrat în multe studii experimentale și ar explica efectul quercetinei asupra unui număr atât de mare de enzime.

Quercetina și multe alte flavonoide s-au dovedit a fi inhibitori puternici ai degranulării mastocitelor și bazofilelor.110'113 O ipoteză general acceptată pentru această acțiune este că quercetina inhibă influxul de calciu mediat de receptori, inhibând astfel semnalul primar pentru degranulare. Cu toate acestea, quercetina este, de asemenea, activă în condițiile în care mecanismul canalului de calciu nu este operațional, indicând faptul că și alte mecanisme sunt responsabile.

S-a demonstrat că quercetina inhibă multe dintre procesele inflamatorii atribuite neutrofilelor activate.114 Acest lucru se datorează probabil acțiunii sale de stabilizare a membranei, efectului antioxidant puternic (care previne producerea de radicali liberi și leucotriene inflamatorii) și inhibării enzimei hialuronidază (prevenind astfel descompunerea țesutului conjunctiv și a substanței de bază a colagenului). Efectul de

stabilizare a membranei al quercetinei ar putea explica, de asemenea, acțiunea sa în prevenirea degranulării mastocitelor și bazofilelor. De asemenea, efectul inhibă inflamația prin scăderea secreției de enzime lizozomale neutrofile.114 (Neutrofilele și monocitele conțin lizozomi care, la secreția conținutului lor, contribuie foarte mult la procesul inflamator.)

S-a demonstrat că quercetina inhibă mulți pași în metabolismul eicosanoid. Probabil cea mai importantă în IBD este inhibarea fosfolipazei A2 și a enzimelor lipoxigenazei.107,108,115 Rezultatul net este o reducere semnificativă a formării leucotrienelor. Formarea excesivă de leucotriene a fost legată de astm, psoriazis, dermatită atopică, gută și, posibil, cancer, precum și IBD.

CASETA 181-2 Compoziția formulei Bastyr

Opt părți Althea officinalis

Patru părți Baptisia tinctora

Opt părți Echinacea angustifolia

Opt părți Geranium maculatum

Opt părți Hydrastis canadensis

Opt părți Phytolacca americana

Opt părți Ulmus fulva

Opt părți praf de varză

Două părți pancreatină

O parte niacinamidă

Două părți substanță duodenală

derivate din acidul arahidonic și sunt de 1000 de ori mai puternice decât histamina în promovarea inflamației. Leucotrienele promovează inflamația determinând vasoconstricție (prin creșterea permeabilității vasculare) și alte contracții ale mușchilor netezi și prin promovarea chemotaxia și agregarea globulelor albe (WBC). Reducerea formării de leucotriene are efecte antiinflamatorii semnificative, în special în IBD. (Pentru mai multe informații despre quercetină, vezi capitolul 92). În ciuda dovezilor copleșitoare care susțin rolul quercetinei în prevenirea și îmbunătățirea inflamației în IBD, doar 3 din 6 studii bazate pe modele animale au arătat un efect pozitiv. Autorii au speculat că metilarea quercetinei în intestin este variabilă în IBD, ceea ce ar putea explica rezultatele inconsistente observate până acum. Testele clinice pe oameni lipsesc până acum, astfel încât nu se pot trage concluzii.

Aloe Vera

Gelul de aloe vera are un efect inhibitor dependent de doză asupra producerii metaboliților reactivi de oxigen prostaglandina E2 și (la doze mari) IL-8 de către celulele epiteliale colonice umane crescute în cultura de țesut.118 Atunci când este administrat pe cale orală, gelul de aloe vera la 100 ml de două ori pe zi produce un răspuns clinic semnificativ mai des decât 4 săptămâni. 5.6) la pacienții cu CU.119 Remisiunea a apărut la 30% dintre pacienții care au luat gel de aloe vera și 7% dintre cei care au primit placebo. În acest studiu clinic, aloe a redus, de asemenea, activitatea histologică a bolii, în timp ce placebo nu a făcut-o. Nu au fost descrise efecte secundare semnificative în studiile menționate anterior privind aloe vera pentru UC, deși trebuie remarcat faptul că gelul de aloe vera este adesea folosit ca laxativ. Acemannan, un extract de aloe vera, concentrat la o concentrație de mucopolizaharidă (MPS) de 30% din greutatea solidă, s-a demonstrat că reduce simptomele și indicii de inflamație în studiile controlate ale pacienților cu CU120.

Formula Bastyr (Formula Robert modificată)

Deși nu a fost făcută nicio cercetare pentru a documenta eficacitatea acestuia, un remediu naturist vechi, formula Robert sau modificarea acestuia (formula Bastyr), are o istorie lungă de utilizare în IBD (Casa 181-2). Este compus din următoarele medicamente botanice:

Althea officinalis (cunoscută și sub numele de rădăcină de marshmallow) - un demulcent cu efecte liniștitoare asupra membranelor mucoase

Baptisia tinctora (cunoscută și sub numele de indigo sălbatic) - folosită pentru infecții gastrointestinale

Echinacea angustifolia (cunoscută și sub denumirea de coniflor violet) – antibacterian și folosit pentru a promova normalizarea sistemului imunitar (vezi capitolul 86)

Geranium maculatum - un hemostatic gastrointestinal

Hydrastis canadensis (cunoscut și ca sigiliu de aur) – inhibă creșterea multor bacterii enteropatice (vezi capitolul 97)

Phytolacca americana (cunoscută și sub numele de rădăcină poke) - folosită pentru vindecarea ulcerațiilor mucoasei intestinale

Symphytum offinale (cunoscut și sub numele de comfrey) - antiinflamator și un promotor al creșterii țesuturilor și al vindecării rănilor

Ulmus fulva (cunoscut și sub denumirea de ulm alunecos) — un demulcent

Pulberea de varză este utilizată datorită capacității sale documentate de a vindeca ulcerele gastrointestinale (vezi capitolul 198); pancreatina este utilizată pentru a ajuta procesul digestiv (vezi capitolul 111); niacinamida este folosită pentru efectele sale antiinflamatorii; iar substanta duodenala este folosita deoarece vindeca si ulcerele gastrointestinale.

Alte intervenții

Clismele cu butirat în colita ulceroasă

Acizi grași cu lanț scurt și funcția colonului. Acizii grași cu lanț scurt (SCFA) - în principal acetat, propionat și butirat - apar în colon ca produse finale ale fermentației bacteriene a carbohidraților. Aceste SCFA funcționează ca surse primare de energie pentru celulele colonului luminal, în special în segmentele distale. Scăderea nivelurilor sau scăderea utilizării SCFA care duce la afectarea energiei celulare s-a emis ipoteza că joacă un rol major în UC. Pe baza acestei ipoteze, au fost efectuate mai multe studii clinice cu clisme care furnizează SCFA (de obicei compuse fie din butirat ca agent unic în concentrații cuprinse între 80 și 100 mmol/L, fie combinații de SCFA compuse din acetat 60 mmol/L, propionat 25 mmol/L și butirat 40 mmol/L). Rezultatele preliminare excelente din studiile pilot au condus la un studiu dublu-orb bine conceput.74,121.

În acest studiu, 47 de pacienți cu CU distală au primit aleatoriu fie o combinație de SCFA, butirat, fie un placebo într-o formă de clismă reținută timp de 30 de minute de două ori pe zi.74 Obiectivul principal al studiului a fost indicele de activitate a bolii compus din frecvența scaunului, sângerarea rectală, aspectul mucoasei și evaluarea medicului ca și evaluarea activității endoscopice. După 8 săptămâni de terapie, a existat o scădere a activității în toate cele trei grupuri, grupul cu butirat prezentând cea mai scăzută activitate a bolii. Examenul endoscopic a demonstrat mai puțină boală în grupurile de combinație cu butirat și SCFA. Remisiunea completă a avut loc la 47% care au primit SCFA, 38% care au primit butirat și 25% care au primit placebo. Acest studiu și altele indică faptul că clismele cu butirat și SCFA se pot dovedi a fi adjuvanti utili în tratamentul CU. Există un total de patru studii care demonstrează o vindecare îmbunătățită a pacienților cu CU pe partea stângă, care este refractară la terapia medicală standard.

Prebiotice

Prebioticele sunt ingrediente alimentare nedigerabile care stimulează creșterea sau modifică activitatea metabolică a speciilor bacteriene intestinale care au potențialul de a îmbunătăți sănătatea gazdei lor umane. Criteriile asociate cu ideea că un ingredient alimentar ar trebui să fie clasificat ca prebiotic sunt că rămâne nedigerat și neabsorbit pe măsură ce trece prin partea superioară a tractului gastrointestinal și că este un substrat selectiv pentru creșterea unor tulpini specifice de bacterii benefice (de obicei lactobacili sau bifidobacterii), mai degrabă decât pentru toate bacteriile colonice. Ingredientele alimentare prebiotice includ tărâțe, coajă de psyllium, amidon rezistent (cu amiloză ridicată), inulină (un polimer al fructofuranozei), lactuloză și diverse oligozaharide naturale sau sintetice, care constau din complexe cu lanț scurt de zaharoză, galactoză, fructoză, glucoză, maltoză sau xiloză. Cel mai cunoscut efect al prebioticelor este creșterea conținutului de apă fecală, ameliorând constipația. Fermentarea bacteriană a prebioticelor produce acizi grași cu lanț scurt, cum ar fi

TABELUL 181-3 Prebiotice în colita ulceroasă

butirat. Mai multe studii au sugerat beneficiile diferitelor prebiotice pentru tratamentul pacienţilor cu CU (Tabelul 181-3). Atunci când tărâţele de ovăz la 60 g/zi (furnizează 20 g de fibre alimentare) pacienţilor cu CU, butiratul fecal a fost crescut cu 36% și durerile abdominale s-au ameliorat.122 Un supliment alimentar care conține ulei de pește și două tipuri de carbohidraţi indigestibili, FOS și gumă xantan, a permis o reducere a glucocorticoizilor în comparaţie cu pacienții dependenţi de doza de glucocorticoizi cu asteroizi UC213. Alte studii prebiotice pentru UC au inclus un produs alimentar din orz germinat japonez (GBF) care conține fibre bogate în hemiceluloză; administrat în doză de 20 până la 30 g/zi, s-a constatat că crește concentrația de butirat în scaun124, scade indicele de activitate clinică la pacienții cu boală activă125 și prelungește remisiunea la pacienții cu boală inactivă.126 Un amestec de Bifidobacterium longum și FOS derivat de inulină administrat timp de 1 lună ca monoterapie, ameliorarea aspectului la pacienții cu boală inactivă, ameliorarea aspectului și UCSM la pacienții cu sigmoterapie. mai mulţi indici biochimici ai inflamaţiei tisulare faţă de un control placebo.127

Probiotice în bolile inflamatorii intestinale

Termenul de probiotice se referă la bacterii și drojdii benefice care pot fi administrate pe cale orală pentru a obține un beneficiu terapeutic. Rezultatele studiilor privind utilizarea probioticelor în CU au fost analizate într-o meta-analiză în funcție de utilizarea în crize active și pentru menținerea remisiunii bolii (Tabelul 181-4). În general, pacienții cu CU nu beneficiază de utilizarea probioticelor în timpul unei erupții active a bolii lor; cu toate acestea, există un beneficiu remarcabil al probioticelor pentru menținerea remisiilor. Studiile până în prezent au arătat rezultate inconsecvente cu toate tulpinile de probiotice pentru CD în general (Tabelul 181-5). Cu toate acestea, suplimentarea cu drojdia benefică Saccharomyces boulardii este un tratament sigur și eficient pentru pacienții cu BC, contribuind la reducerea diareei, inflamației intestinale și a riscului de recidivă.128,129 Dozele comune de S. boulardii sunt de 250 mg de trei până la patru ori pe zi. De asemenea, suplimentarea cu Lactobacillus-GG s-a dovedit a fi benefică la pacienții cu CD; doza obișnuită este de 1010 unități formatoare de colonii (CFU) în comprimate acoperite enteric de două ori pe zi.130,131

P MONITORIZARE ȘI EVALUARE TERAPEUTICĂ

Calprotectina fecală

Calprotectina este o proteină secretată în lumenul intestinal în proporție directă cu inflamația. Măsurarea calprotectinei în probele de scaun s-a dovedit a fi o evaluare sensibilă și specifică noninvazivă pentru inflamația la pacienții cu IBD, iar testul este util pentru a distinge IBD de alte afecțiuni gastrointestinale neinflamatorii, cum ar fi sindromul de colon iritabil.133

CDAI a fost dezvoltat ca instrument de monitorizare în cadrul National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS).134 A îndeplinit cerinţele de bază necesare pentru studiu – oferind

parametri clinici uniformi care puteau fi evaluaţi şi producerea unui indice numeric consistent pentru înregistrarea rezultatelor studiului mai multor centre pe o perioadă de câţiva ani.

CDAI se calculează prin adunarea a opt variabile (Tabelul 181-6). Acesta încorporează atât informaţii subiective, cât și obiective în determinarea activității relative a bolii. În Anexa 3 este furnizat un formular care poate fi fotocopiat și dat pacienților pentru completare. Când pacientul revine cu formularul completat, se poate finaliza calculul activității bolii. În general, scorurile CDAI sub 150 indică un prognostic mai bun decât scorurile mai mari. CDAI este o modalitate foarte utilă de a monitoriza progresul terapiei. Pacienții pediatrici cu IBD prezintă o problemă deosebit de dificilă, deoarece este adesea foarte dificil pentru ei să obțină o creștere și o dezvoltare normale. Eșecul de creştere apare la 75% dintre copiii cu CD și la 25% dintre copiii cu CU.63 Pacientul pediatru cu IBD trebuie evaluat de cel puțin două ori pe an. Evaluarea ar trebui să includă un istoric pertinent, antropometrie clinică, stadializare Tanner și teste de laborator adecvate. Caseta 181-3 subliniază componentele necesare unei evaluări nutriționale cuprinzătoare de două ori pe an la pacienții pediatrici cu IBD. Ar trebui instituit un program nutrițional agresiv, care să includă suplimente (poate fi necesară utilizarea metodelor enterale sau parenterale la unii pacienți), care este similar cu abordarea prezentată pentru pacientul adult, cu dozele ajustate după caz.

TABELUL 181-6 Variabile independente și formula utilizate pentru a calcula indicele de activitate a bolii Crohn (CDAI)*

X1 Numărul de scaune lichide sau foarte moi într-o săptămână

X2 Suma a șapte evaluări zilnice de durere abdominală:

0 = niciunul

= blând

= moderat

= sever

X3 Suma a șapte evaluări zilnice ale bunăstării generale:

0 = bine

= putin sub alin

= sărac

= foarte sărac

= groaznic

X4 Simptome sau constatări presupuse legate de boala Crohn. Adăugați 1

punct pentru fiecare categorie corespunzătoare simptomelor pacientului:

Artrita sau artralgie

Irită sau uveită

Eritem nodos, pioderma gangrenoasă, stomatită aftoasă

Fisura anală, fistulă sau abces perirectal

Alte fistule legate de intestin

Episod de febră >100°F în timpul săptămânii trecute

X5 Luând tablete de difenoxilat HCl/sulfat de atropină (Lomotil) sau

opiacee pentru diaree:

0 = nu

1 = da

X6 Masa abdominala:

0 = niciunul

0,4 = discutabil

1 = prezent

X7 47 - valoarea hematocritului, bărbați

42 - valoarea hematocritului, femele

X8 100 x (greutate standard - greutate corporală) -r greutate standard

*CDAI = 2 ~ X1 + 5 ~ X2 + 7 ~ X3 + 20 ~ X4 + 30 ~ X5 + 10 ~ X6 + 6 ~ X7 + X8 Date de la Ford-Hutchinson AW: Implicarea leucotrienelor în procesele patologice. J Allergy Clin Immunol 1984;74:437-440.

CDAI nu este la fel de precis în monitorizarea bolii la copii precum este la adulți. Pentru a depăși acest neajuns, Lloyd-Still și Green135 au conceput un sistem de notare clinică pentru IBD la copii. Este împărțit în cinci diviziuni majore (scorul maxim este în paranteze): activitate generală (10), examen fizic și complicații clinice (30), nutriție (20), radiografie (15) și laborator (25). Un scor ridicat (adică, scoruri în anii 80) reprezintă o stare bună, în timp ce scorurile în anii 30 și 40 reprezintă o boală severă. Tabelul 181-7 prezintă determinarea scorului clinic.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Este important să recunoaştem că la unii pacienţi, CD şi CU sunt boli care pun viaţa în pericol, care uneori necesită tratament de urgenţă. Un mic procent de pacienţi care au colită severă CASETA 181-3 Monitorizarea pacientului pediatric cu boală inflamatorie intestinală

Istorie

Pofta de mancare, activitati extracurriculare

Tipul și durata bolii inflamatorii intestinale, frecvența recăderilor

Severitatea și amploarea simptomelor în curs

Istoricul medicamentelor

Jurnal de dietă de 3 zile

Examenul fizic

Măsurători înălțimea, greutatea, circumferința brațului, triceps

Pierderea grăsimii subcutanate, pierderea musculară, edem, paloare, erupții cutanate, hepatomegalie

Teste de laborator

Hemoleucograma completă și diferențial, numărătoarea reticulocitelor și trombocitelor, viteza de sedimentare, analiza urinei

Proteine totale serice, albumină, globulină și proteină care leagă retinolul

Electroliți serici, calciu, fosfat, feritină, folat, caroteni, tocoferol și vitamina B12

Ascorbat de leucocite, magneziu și zinc

Indicele de înălțime al creatininei, raportul azot ureic din sânge/creatinină

poate prezenta exacerbări severe care necesită spitalizare. Acest lucru este mai frecvent la pacienţii cu CU, care prezintă de obicei o febră de 101°F sau mai mare; scaune abundente, constante, moale, cu sânge; anorexie; apatie şi prostraţie; şi, deşi semnele abdominale pot fi normale, examenul fizic va scoate la iveală un abdomen întins, timpan, absenţa zgomotelor intestinale şi chiar sensibilitate de rebound.

Pentru pacientul tipic, IBD este o boală cronică care necesită terapie pe termen lung şi urmărire. Primul pas este identificarea şi eliminarea tuturor factorilor care pot iniţia sau agrava reacţia inflamatorie, cum ar fi alergenii alimentari şi caragenanul. Pacientul este început să urmeze o dietă care maximizează macronutrienţii şi micronutrienţii minimizând în acelaşi timp alimentele şi nealimentele agravante.

Pentru toți pacienții cu IBD este necesar un plan amplu de suplimente nutriționale individualizate. Deosebit de importanți sunt nutrienții zinc, magneziu, acid folic și vitamina A. Suplimentele nutritive sunt utilizate după caz pentru a corecta deficiențele, a normaliza procesul inflamator și a promova vindecarea mucoasei deteriorate. Medicamentele botanice sunt folosite pentru a promova vindecarea și normalizarea florei intestinale.

Dieta

Toți alergenii – precum și grâul, porumbul, produsele lactate și alimentele care conțin caragenan – ar trebui eliminați. Dieta ar trebui să fie bogată în carbohidrați complecși și săracă în zahăr și carbohidrați rafinați. Fibrele sunt slab tolerate în boala Crohn cu îngustare luminală, în timp ce carbohidrații complecși sunt prebiotici pentru stimularea florei enterice sănătoase și s-au dovedit a fi de ajutor pentru colita ulceroasă.136

Suplimente

Multivitamine si suplimente minerale cu urme de cofactori minerali pentru sisteme antioxidante

Magneziu: 200 mg/zi

Picolinat de zinc sau carnozină: 50 mg/zi

Vitamina E: 400 până la 800 UI/zi amestec de tocoferoli

Ulei de pește: 3000 mg EPA+DHA pe zi

Alegeți una dintre următoarele:

Quercetină: 400 mg cu 20 de minute înainte de masă

Extract din semințe de struguri (>95% oligomeri procianidolici): 150 până la 300 mg/zi

Extract de scoarță de pin (>90% oligomeri procianidolici): 150 până la 300 mg/zi

Extract de ceai verde (conținut >90 de polifenoli): 300 până la 450 mg/zi

Probiotic (Lactobacillus și Bifidobacter sp.): minim 5 până la 10 miliarde de unități formatoare de colonii

Prebiotice (inulina, fructoza oligozaharide etc.): 5 g/zi

Clisme cu acizi grași cu lanț scurt (60 ml de 80-100 mmol/L) pe noapte pentru colita stângă

Medicamente botanice

Curcumină din turmeric (Curcuma longa): 1000 de două până la trei ori pe zi înainte de mese

Extract de Boswellia: echivalent cu 400 mg acizi boswellici de trei ori pe zi

Aloe vera: alegeți una dintre următoarele:

Gel de aloe vera: preparatele orale pot fi consumate in doza de 100 ml pe zi

Suc de aloe vera: o varietate de tipuri și concentrații diferite de preparate fac dificilă recomandarea exactă a dozelor. Pot fi consumate pe cale orală ca băutură sau tonic.

Acemannan: 400 până la 800 mg/zi

Formula Bastyr: 2 până la 3 capsule „00" la fiecare masă

REFERINȚE

Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Baza patologică a bolii. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1984:836-841, 859-862.

Principiile medicinei interne ale lui Petersdorf R. Harrison. New York: McGraw-Hill; 1983:1738-1752.

Calkins BM, Lilieneld AM, Garland CF și colab. Tendințe în ratele de incidență a colitei ulcerative și a bolii Crohn. Dig Dis Sci. 1984;29:913-920.

Mayberry JF. Câteva aspecte privind epidemiologia colitei ulcerative. Intestin. 1985;26:968-974.

Deutsch SF, Wedzina W. Aeromonas sobria asociată colită segmentară stângă. Am J Gastroenterol. 1997;92:2104-2106.

Farraye FA, Peppercorn MA, Ciano PS, et al. Colita segmentară asociată cu Aeromonas hydrophila. Am J Gastroenterol. 1989;84:436-438.

Willoughby JM, Rahman AF, Gregory MM. Colita cronică după infecția cu Aeromonas. Intestin. 1989;30:686-690.

Merino S, Rubires X, Knochel S, et al. Agenti patogeni emergenti: Aeromonas spp. Int J Food Microbiol. 1995;28:157-168.

Marsik F, Werlin SL. Colita cu Aeromonas hydrophila la copil. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1984;3:808-811.

Doby T. Esofagită și colită monilială. J Maine Med Asoc. 1971;62:109-114.

Hentges DJ, ed. Microflora intestinală umană în sănătate și boală. New York: Academic Press; 1983:3-31.

Van de Merwe JP. Flora fecală umană și boala Crohn. Ant van Leeuwenhoek. 1984;50:691-700.

Demling L. Este boala Crohn cauzată de antibiotice? Hepatogastroenterologie. 1994;41:549-551.

Levi AJ. Dieta în managementul bolii Crohn. Intestin. 1985;26:985-988.

Jarnerot J, Jarnmark I, Nilsson K. Consumul de zahăr rafinat de către pacienții cu boala Crohn, colită ulceroasă sau sindromul colonului iritabil. Scand J Gastroenterol. 1983;18:999-1002.

Mayberry JF, Rhodes J, Newcombe RG. Creşterea consumului de zahăr în boala Crohn. Digestie. 1980;20:323-326.

Grimes DS. Carbohidrați rafinați, spasme ale mușchilor netezi și boli ale colonului. Lancet. 1976;1:395-397.

Thornton JR, Emmett PM, Heaton KW. Dieta și boala Crohn: caracteristici ale dietei pre-boală. Br Med J. 1979;279:762-764.

Heaton KW, Thornton JR, Emmett PM. Tratamentul bolii Crohn cu o dietă bogată în fibre, carbohidrați nerafinați. Br Med J. 1979;279:764-766.

O'Morain C, Segal AW, Levi AJ. Dieta elementară ca tratament primar al bolii Crohn acute: un studiu controlat. Br Med J. 1984;288:1859-1862.

Harries AD, Danis V, Heatley RV, et al. Studiu controlat de nutriție orală suplimentată în boala Crohn. Lancet. 1983;1:887-890.

Axelsson C, Jarnum S. Evaluarea valorii terapeutice a unei diete elementare în boala inflamatorie cronică intestinală. Scand J Gastroenterol. 1977;12:89-95.

Voitk AJ, Echave V, Feller JH, et al. Experiență cu dieta elementară în tratamentul bolii inflamatorii intestinale: este aceasta terapie primară? Arch Surg. 1973;107:329-333.

Borok G, Segal I. Boala inflamatorie intestinală: terapie dietetică individualizată. S Afr Fam Pract. 1995;16:393-399.

Jones VA, Workman E, Freeman AH, et al. Boala Crohn: menținerea remisiunii prin dietă. Lancet. 1985;2: 177-180.

Shoda R, Matsueda K, Yamato S, et al. Analiza epidemiologică a bolii Crohn în Japonia: aportul alimentar crescut de acizi grași polinesaturați w-6 și proteine animale se referă la incidența crescută a bolii Crohn în Japonia. Am J Clin Nutr. 1996;63: 741-745.

Reif S, Klein I, Lubin F, et al. Factori dietetici pre-boală în boala inflamatorie intestinală. Intestin. 1997;40:754-760.

James AH. Micul dejun și boala Crohn. Br Med J. 1978;2:1715-1716.

Alimentație și alți factori de risc ai colitei ulcerative: un studiu caz-control în Japonia. Grupul de epidemiologie al comitetului de cercetare a bolii inflamatorii intestinale din Japonia. J Clin Gastroenterol. 1994;19:166-171.

Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Dieta și boala inflamatorie intestinală: un studiu caz-control. Epidemiologie. 1992;3:47-52.

Collins SM. Stresul și tractul gastrointestinal IV. Modularea inflamației intestinale prin stres: mecanisme de bază și relevanță clinică. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2001;280:G315-G318.

Thornton JR, Emmett PM, Heaton KW. Dieta si colita ulcerativa. Br Med J. 1980;280:293-294.

Meyers S, Janowitz HD. „Istoria naturală” a bolii Crohn: o revizuire analitică a lecției placebo. Gastroenterologie. 1984;87:1189-1192.

Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS,

et al. Caracteristicile clinice și istoria naturală a bolii Crohn. Gastroenterologie. 1979;77:898-906.

Malchow H, Ewe K, Brandes JW și colab. Studiul cooperativ european al bolii Crohn (ECCDS): rezultatele tratamentului medicamentos. Gastroenterol. 1984;86:249-266.

Donowitz M. Metaboliții acidului arahidonic și rolul lor în boala inflamatorie intestinală. Gastroenterol. 1985;88:580-587.

Ford-Hutchinson AW. Leucotrienele: formarea și rolul lor ca mediatori inflamatori. Fed Proc. 1985;44:25-29.

Sharon P, Stenson WF. Sinteza îmbunătățită a leucotrienei B4 de către mucoasa colonului în boala inflamatorie intestinală. Gastroenterologie. 1984;86:453-460.

Musch MW, Miller RJ, Field M și colab. Stimularea secreției colonice de către metaboliții lipoxigenazei acidului arahidonic. Ştiinţă. 1982;217:1255-1256.

Belluzzi A, Brignola C, Compieri M, et al.

Efectul unui preparat de ulei de pește acoperit enteric asupra recăderilor în boala Crohn. N Engl J Med. 1996;334: 1557-1560. g

Loeschke K, Ueberschaer B, Pietsch A,

et al. acizii grași n-3 întârzie doar H

recidiva colitei ulcerative în remisie. | Dig Dis Sci. 1996;41:2087-2094.

Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, et al. Acizi grași liberi Omega-3 pentru menținerea remisiunii în boala Crohn: studiile controlate randomizate EPIC. JAMA. 2008 Apr 9;299(14): 1690-1697.

Mantzioris E, James MJ, Gibson RA, et al. Substituția alimentară cu ulei vegetal bogat în acid alfalinolenic crește concentrațiile de acid eicosapentaenoic în țesuturi. Am J Clin Nutr. 1994;59: 1304-1309.

Podolsky DK, Isselbacher KJ. Compoziția glicoproteică a mucoasei colonului: modificări specifice în colita ulceroasă. Gastroenterol. 1984;87:991-998.

Kim YS, Byrd JC. Colita ulcerativă: un defect specific al mucinei? Gastroenterol. 1984;87:1193-1195.

Boland CR, Lance P, Levin B, et al.

Glicoconjugate anormale de celule caliciforme în biopsiile rectale asociate cu un risc crescut de neoplazie la pacienții cu colită ulceroasă: rezultatele timpurii ale unui studiu prospectiv. Intestin. 1984;25: 1364-1371.

Marcus R, Watt J. Alge marine și colita ulceroasă la animalele de laborator. Lancet. 1969;2:489-490.

Grasso P, Sharratt M, Carpanini FMB, et al. Studii asupra caragenanului și ulcerației intestinului gros la mamifere. Food Cosmet Toxicol. 1973;11:555-564.

Mottet NK. Pe modele animale pentru boala inflamatorie intestinală [editorial]. Gastroenterologie. 1972;62:1269-1271.

Bentiz KR, Goldberg L, Coulston F. Efectul intestinal al caragenanilor la maimuța rhesus (Macaca mulatta). Food Cosmet Toxicol. 1973;11:565-575.

Bonfils S. Carrageenan și intestinul uman. Lancet. 1970;2:414.

Hilsden RJ, Meddings JB, Sutherland

LR. Modificările permeabilității intestinale ca răspuns la acidul acetilsalicilic la rudele pacienților cu boala Crohn. Gastroenterologie. 1996;110: 1395-1403.

Aoki K. Un studiu al endotoxemiei în colita ulceroasă și boala Crohn. I. Studiu clinic. Acta Med Okayama. 1978;32:147-158.

Aoki K. Un studiu al endotoxemiei în colita ulceroasă și boala Crohn. II. Studiu experimental. Acta Med Okayama. 1978;32:297-316.

Wellman W, Fink PC, Schmidt FW. Irigarea întregului intestin ca terapie antiendotoxinaemică în boala inflamatorie intestinală. Hepatogastroenterologie. 1984;31:91-93.

Allan RN. Manifestări extraintestinale ale bolii inflamatorii intestinale. Clin Gastroenterol. 1983;12:617-632.

Pettei MJ, Davidson M. Manifestări extra gastrointestinale ale bolii inflamatorii intestinale. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1985;4:689-691.

Saller R, Meier R, Brignoli R. Utilizarea silimarinei în tratamentul bolilor hepatice. Droguri. 2001;61:2035-2063.

Hikino H, Kiso Y, Wagner H, et al. Acțiuni antihepatotoxice ale flavanoligninelor din fructele Silybum marianum. Planta Medica. 1984;50:248-250.

Kiso Y, Suzuki Y, Watanabe N, et al. Principiile antihepatotoxice ale rizomilor de Curcuma longa. Planta Medica. 1983;49:185-187.

Rosenberg IH, Bengoa JM, Sitrin MD. Aspecte nutriționale ale bolii inflamatorii intestinale. Annu Rev Nutr. 1985;5:463-484.

Heatley HV. Implicațiile nutriționale ale bolii inflamatorii intestinale. Scand J Gastroenterol. 1984;19:995-998.

Motil KJ, Grand RJ. Managementul nutrițional al bolii inflamatorii intestinale. Pediatr Clin North Am. 1985;32:447-469.

Gee MI, Grace MG, Wensel RH, et al. Starea nutrițională a ambulatoriilor de gastroenterologie: compararea bolii inflamatorii intestinale cu tulburările funcționale. J Am Dieta Asoc. 1985;85:1591-1599.

Fleming CR, Huizenga KA, McCall JT și colab. Nutriția cu zinc în boala Crohn.

Dig Dis Sci. 1981;26:865-870.

Kruis W, Rindfleisch GE, Weinzierl M. Deficiența de zinc ca problemă la pacienții cu boala Crohn și formarea de fistulă. Hepatogastroenterologie. 1985;32:133-134.

Schoelmerich J, Becher MS, Hoppe-Seyler P, et al. Deficitul de zinc și vitamina A la pacienții cu boala Crohn este corelat cu activitatea, dar nu cu localizarea sau extinderea bolii. Hepatogastroenterologie. 1985;32:34-38.

Main AN, Hall MJ, Russell RI, et al. Experiența clinică a suplimentării cu zinc în timpul nutriției intravenoase în boala Crohn: valoarea măsurătorilor de zinc în ser și urină. Intestin. 1982;23:984-991.

Boosalis MG, Evans GW, McClain CJ. Manipularea afectată a zincului oral în insuficiența pancreatică. Am J Clin Nutr. 1983;37:268-271.

LaSala MA, Lifshitz F, Silverberg, et al. Studii asupra metabolismului magneziului la copiii cu boală inflamatorie cronică a intestinului. J Ped Gastroenterol Nutr. 1985;4:75-81.

Nyhlin H, Dyckner T, Ek B, Wester PO. Magneziul în boala Crohn. Acta Med Scand Suppl. 1982;661:21-25.

Ward CG. Influența fierului asupra infecției. Am J Surg. 1986;151:291-295.

Lehr L, Schober O, Hundeshagen H,

et al. Depleția totală a potasiului din organism și nevoia de suport nutrițional preoperator în boala Crohn. Ann Surg. 1982;196:709-714.

Skogh M, Sunquist T, Taggeson C. Vitamina A în boala Crohn. Lancet. 1980;1:766.

Dvorak AM. Vitamina A în boala Crohn. Lancet. 1980;1:1303-1304.

Wright JP, Mee AS, Parfitt A, et al. Terapia cu vitamina A la pacienții cu boala Crohn. Gastroenterologie. 1985;88:512-514.

Norrby S, Sjodahl R, Taggeson C. Ineficacitatea terapiei cu vitamina A în boala Crohn severă. Acta Chir Scand. 1985;151:465-468.

Harries AD, Brown R, Heatley RV și colab. Starea vitaminei D în boala Crohn: asociere cu nutriția și activitatea bolii. Intestin. 1985;26:1197-1203.

Howard L, Ovesen L, Satya-Murti S,

et al. Simptome neurologice reversibile cauzate de deficitul de vitamina E la un pacient cu sindrom de intestin scurt. Am J Clin Nutr. 1982;36:1243-1249.

Scheppach W. Tratamentul colitei ulcerative distale cu clisme cu acizi grași cu lanț scurt: un studiu controlat cu placebo. Grupul de studiu germano-austriac SCFA Dig Dis Sci. 1996;41:2254-2259.

Krasinski SD, Russell RM, Furie BC, et al. Prevalența deficitului de vitamina K în tulburările gastrointestinale cronice. Am J Clin Nutr. 1985;41:639-643.

Deficitul de vitamina K în tulburările gastrointestinale cronice. Nutr Review. 1986;44:10-12.

Schoon EJ, Muller MC, Vermeer C și colab. Stare scăzută a vitaminei K serice și osoase la pacienții cu boala Crohn de lungă durată: un alt factor patogenetic al osteoporozei în boala Crohn? Intestin. 2001;48:473-477.

Elsborg L, Larsen L. Deficiența de folat în bolile inflamatorii cronice intestinale. Scand J Gastroenterol. 1979;14: 1019-1024.

Hellberg R, Hulten L, Bjorn-Rasmussen E. Starea nutrițională și hematologică înainte și după procedurile de rezecție primare și ulterioare pentru boala Crohn clasică și colita Crohn. Acta Chir Scand. 1982;148:453-460.

Franklin JL, Rosenberg IH. Absorbția afectată a acidului folic în boala inflamatorie intestinală: efectele salicilazosulfapiridinei (Azulfidine). Gastroenterologie. 1973;64:517-525.

Carruthers LB. Diaree cronică tratată cu acid folic. Lancet. 1946;1:849-850.

Filipsson S, Hulten L, Lindstedt G. Malabsorbția grăsimilor și vitaminei B12 înainte și după rezecția intestinală pentru boala Crohn. Scand J Gastroenterol. 1978;13:529-536.

Hughes RG, Williams N. Leucocite acid ascorbic în boala Crohn.

Digestie. 1978;17:272-274.

Gerson CD, Fabry EM. Deficiența acidului ascorbic și formarea de fistule în enterita regională. Gastroenterologie. 1974;67:428-433.

Lih-Brody L, Powell SR, Collier KP, et al. Creșterea stresului oxidativ și scăderea apărării antioxidante în mucoasa bolii inflamatorii intestinale. Dig Dis Sci. 1996;41:2078-2086.

Lih-Brody L, Powell SR, Collier KP, et al. Creșterea stresului oxidativ și scăderea apărării antioxidante în mucoasa bolii inflamatorii intestinale. Dig Dis Sci. 1996 Oct;41(10):2078-2086.

Jobin C, Bradham CA, Russo MP, et al. Curcumina blochează activarea NF-kappa B mediată de citokine și expresia genei proinflamatorii prin inhibarea activității kinazei factorului I-kappa B inhibitor. J Immunol. 1999;163(6):3474-3483.

Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, et al. Efectele chimiopreventive și terapeutice ale curcuminei. Cancer Lett. 2005;223(2): 181-190.

Sugimoto K, Hanai H, Tozawa K și colab. Curcumina previne și ameliorează colita indusă de acid trinitrobenzen sulfonic la șoareci. Gastroenterologie. 2002;123(6):1912-1922.

Kim H, Kong H, Choi B și colab. Proprietățile metabolice și farmacologice ale rutinei, un glicozid alimentar de quercetină, pentru tratamentul bolii inflamatorii intestinale. Farm Res. 2005;22(9):1499-1509.

Deguchi Y, Andoh A, Inatomi O, et al. Curcumina previne dezvoltarea colitei experimentale induse de sulfat de dextran de sodiu (dss). Dig Dis Sci. 2007;52:2993-2998.

Jian YT, Mai GF, Wang JD și colab. Efectele preventive și terapeutice ale curcuminei inhibitorului NF-kappaB la colita de șobolan indusă de acidul trinitrobenzen sulfonic. World J Gastroenterol. 2005;11(12):1747-1752.

Zhang M, Deng C, Zheng J și colab. Curcumina inhibă colita indusă de acid trinitrobenzen sulfonic la șobolani prin activarea receptorului gamma activat de proliferatorul peroxizomal. Int Imunofarmacol. 2006;6(8):1233-1242.

Sugimoto K, Hanai H, Tozawa K și colab. Curcumina previne și ameliorează colita indusă de acid trinitrobenzen sulfonic la șoareci. Gastroenterologie. 2002;123(6):1912-1922.

Holt PR, Katz S, Kirshoff R. Terapia cu curcumină în boala inflamatorie intestinală: un studiu pilot. Dig Dis Sci. 2005;50(11): 2191-2193.

Hanai H, lida T, Takeuchi K, et al. Terapia de întreținere cu curcumină pentru colita ulceroasă: studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(12):1502-1506.

Amon HPH. Acizi boswellici (componente ale tămâiei) ca principiu activ în tratamentul bolilor inflamatorii cronice. Wien Med Wochenschr. 2002;152(15-16): 373-378.

Gupta I, Parihar A, Malhotra P, et al. Efectele rășinii de gumă de Boswellia serrata la pacienții cu colită cronică. Planta Med. 2001 iulie;67(5):391-395.

Gupta I, Parihar A, Malhotra P, et al. Efectele rășinii de gumă Boswellia serrata la pacienții cu colită ulceroasă. Eur J Med Res. 1997 ianuarie;2(1):37-43.

Gerhardt H, Seifert F, Buvari P, et al. Terapia bolii Crohn active cu extract de Boswellia serrata H 15. Z Gastroenterol. 2001 ianuarie;39(1):11-17.

Middleton E. Flavonoidele. Trends Pharmaceut Sci. 1984;5:335-338.

Havsteen B. Flavonoide, o clasă de produse naturale cu potență farmacologică ridicată. Biochem Pharmacol. 1983;32:1141-1148.

Nishino H, Naitoh E, Iwashima A, et al. Quercetina interacționează cu calmodulina, o proteină reglatoare a calciului. Experienta. 1984;40:184-185.

Middleton E, Drzewieki G. Inhibarea flavonoide a eliberării histaminei bazofile umane stimulată de diverși agenți. Biochem Pharmacol. 1984;33: 3333-3338.

Middleton E, Drzewieki G. Flavonoidele care apar în mod natural și eliberarea histaminei la basofile umane. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1985;77:155-157.

Amella M, Bronner C, Briancon F și colab. Inhibarea eliberării histaminei mastocitelor de către flavonoide și bioflavonoide. Planta Med. 1985;1:16-20.

Pearce FL, Befus AD, Bienenstock J. Mastocitele mucoase. III. Efectul quercetinei și al altor flavonoide asupra secreției de histamină indusă de antigen din mastocitele intestinale de șobolan. J Allergy Clin Immunol. 1984;73:819-823.

Busse WW, Kopp DE, Middleton E. Flavonoid modulation of human neutrophil function. J Allergy Clin Immunol. 1984;73:801-809.

Yoshimoto T, Furukawa M, Yamamoto S, și colab. Flavonoide: inhibitori puternici ai arahidonatului 5-lipoxigenazei. Biochem Biophys Res comun. 1983;116: 612-618.

Ford-Hutchinson AW. Leucotrienele: formarea și rolul lor ca mediatori inflamatori. Fed Proc. 1985;44:25-29.

Ford-Hutchinson AW. J Allergy Clin Immunol. 1984;74:437-440.

Langmead L, Makins RJ, Rampton DS. Efectele antiinflamatorii ale gelului de aloe vera în mucoasa colorectală umană in vitro. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Mar 1;19(5):521-527.

Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S, et al. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al gelului oral de aloe vera pentru colita ulceroasă activă. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Apr 1;19(7): 739-747.

Robinson M. Terapia medicală a bolii inflamatorii intestinale pentru secolul 21. Eur J Surg Suppl. 1998;582: 90-98.

Steinhart AH, Brzezinski A, Baker JP. Tratamentul proctosigmoiditei ulcerative refractare cu clisme cu butirat. Am J Gastroenterol. 1994;89:179-183.

Hallert C, Bjorck I, Nyman M, et al. Creșterea butiratului fecal la pacienții cu colită ulceroasă prin dietă: studiu pilot controlat. Inflamm Bowel Dis. 2003 Mar;9(2):116-121.

Seidner DLH, Lashner BAH, Brzezinski AH, et al. Un supliment oral îmbogățit cu ulei de pește, fibre solubile și antioxidanți pentru economisirea corticosteroizilor în colita ulceroasă: un studiu randomizat, controlat. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 Apr;3(4):358-369.

Bamba T, Kanauchi O, Andoh A, et al. Un nou prebiotic din orz germinat pentru tratamentul nutraceutic al colitei ulcerative. J Gastroenterol Hepatol. 2002 august;17(8):818-824.

Kanauchi O, Mitsuyama K, Homma T, et al. Tratamentul pacienților cu colită ulceroasă prin administrarea pe termen lung a alimentelor din orz germinat: studiu deschis multicentric. Int J Mol Med. 2003 noiembrie;12(5):701-704.

Hanai H, Kanauchi O, Mitsuyama K, et al. Produsele alimentare din orz germinat prelungesc remisiunea la pacientii cu colita ulcerativa. Int J Mol Med. 2004 mai;13(5):643-647.

Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, et al. Terapia sibiotică (Bifidobacterium longum/Synergy 1) inițiază rezolvarea inflamației la pacienții cu colită ulceroasă activă: un studiu pilot randomizat controlat. Intestin. 2005 februarie;54(2):242-249.

Plein K, Hotz J. Efectele terapeutice ale Saccharomyces boulardii asupra simptomelor reziduale ușoare într-o fază stabilă a bolii Crohn, cu privire specială la diareea cronică: un studiu pilot. Z Gastroenterol. 1993;31:129-134.

Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. Saccharomyces boulardii în tratamentul de întreținere al bolii Crohn. Dig Dis Sci. 2000;45:1462-1464.

Guandalini S. Utilizarea Lactobacillus-GG în

boala Crohn pediatrică. Dig Liver Dis. 2002;34(supliment 2):S63-S65. H

Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, et al. . Lactobacillus GG este util la copii

cu boala Crohn? Rezultatele unui studiu preliminar, deschis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;31:453-457.

Malin M, Suomalainen H, Saxelin M,

et al. Promovarea răspunsului imun IgA la pacienții cu boala Crohn prin bacterioterapia orală cu Lactobacillus GG. Ann Nutr Metab. 1996;40:137-145.

Tibble JA, Bjarnason I. Investigarea non-invazivă a bolii inflamatorii intestinale. World J Gastroenterol. 2001;7:460-465.

Cel mai bun WR, Becktel JM, Singleton JW,

et al. Dezvoltarea unui indice de activitate a bolii Crohn. Gastroenterologie. 1976;70:439-444.

Lloyd-Still J, Green OC. Un sistem de notare clinică pentru boala inflamatorie cronică intestinală la copii. Dig Dis Sci. 1979;24:620-624.

Kanauchi O, Mitsuyama K, Andoh A.

Impactul terapeutic al manipulării microbiotei în bolile inflamatorii intestinale. Curr Pharm Des. 2009;15(18): 2074-2086.

CAPITOLUL 182

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Dificultate de a adormi (insomnie la debutul somnului)

Trezire frecventă sau precoce (insomnie de întreţinere a somnului)

Afectează unul din patru oameni din Statele Unite

P CONSIDERAȚII GENERALE

Insomnia reprezintă una dintre cele mai frecvente plângeri văzute de medici. În decurs de un an, până la 30% din populație suferă de insomnie, iar aproximativ 10% din populația adultă are insomnie cronică.1 Mulți folosesc medicamente fără prescripție medicală (OTC) pentru a combate problema, iar alții caută sedative mai puternice. Aproximativ 12,5% din populația adultă utilizează un anxiolitic sau hipnotic sedativ prescris în decursul unui an; aproximativ 2% din populație ia unul într-o zi dată. Mai mult de jumătate dintre aceste medicamente, în special benzodiazepinele, sunt prescrise de medicii primari. Aproape 100 de milioane de rețete sunt scrise în fiecare an pentru aceste medicamente.2

O anamneză amănunțită și un examen fizic sunt indicate la pacientul care se prezintă cu insomnie, deoarece este un simptom care poate avea multe cauze (Tabelul 1821). Factorii psihologici reprezintă 50% din toate insomniile evaluate în laboratoarele de somn.1 Insomnia este strâns asociată cu tulburările afective (vezi capitolul 142). Terapia cognitiv-comportamentală este deseori indicată și poate produce îmbunătățiri eficiente în calitatea somnului.3 Un istoric detaliat al consumului de droguri eliberate pe bază de rețetă și fără prescripție medicală, împreună cu un istoric al dietei și al băuturilor, sunt de asemenea necesare pentru a determina dacă pacientul consumă stimulente sau alți agenți cunoscuți că interferează cu somnul. Următorii agenți pot fi responsabili:

Preparate tiroidiene

Contraceptive orale

Beta-blocante

Marijuana

Alcool

Cafea

Ceai

Ciocolată

Printre bolile grave care trebuie luate în considerare în diagnosticul diferenţial se numără narcolepsia şi sindroamele de apnee în somn. Apneea în somn este cel mai frecvent exemplu

de tulburări de respirație în somn. Descrisă pentru prima dată în 1965, apneea în somn este o tulburare de respirație caracterizată prin întreruperi scurte ale respirației în timpul somnului. Aceste pauze de respirație sunt aproape întotdeauna însoțite de sforăit între episoadele de apnee, deși nu toți cei care sforăiesc au această afecțiune. Apneea în somn poate fi caracterizată și prin senzații de sufocare. Întreruperile frecvente ale somnului profund și reparator duc adesea la somnolență excesivă în timpul zilei și pot fi asociate cu o durere de cap dimineața devreme. Se crede că aproximativ 18 milioane de americani suferă de apnee în somn.

Recunoașterea și tratamentul precoce al apneei în somn sunt importante deoarece este asociată cu oboseală marcată în timpul zilei, bătăi neregulate ale inimii, hipertensiune arterială, atac de cord și accident vascular cerebral, precum și cu o pierdere a funcției de memorie și a altor capacități intelectuale. De obicei, pacientul nu știe că are o problemă și poate să nu creadă atunci când i se spune. Dacă o persoană sforăie puternic sau partenerul său de somn a observat perioade de întrerupere a respirației în timpul somnului, este important ca o astfel de persoană să consulte un medic. Apneea în somn ar trebui, de asemenea, luată în considerare la oricine cu o zi semnificativă

* Limita dintre categorii nu este complet distinctă.

somnolență sau modificări ale funcției intelectuale. Apneea în somn poate fi diagnosticată corect doar prin serviciile unui specialist în tulburări de somn, de obicei într-un laborator de somn.

Apneea în somn este cauzată cel mai adesea de îngustarea căilor respiratorii prin acumularea în exces de țesut gras, provocând apnee obstructivă în somn. Cu căile respiratorii îngustate, persoana continuă eforturile de a respira, dar aerul nu poate curge cu ușurință în sau din nas sau gură. Această îngustare are ca rezultat sforăit puternic, perioade de lipsă de respirație și treziri frecvente (care provoacă schimbări bruște de la somn profund la somn ușor). Ingestia de alcool și somnifere crește frecvența și durata pauzelor de respirație la persoanele cu apnee în somn. În unele cazuri, apneea în somn apare chiar dacă nu există nicio obstrucție a căilor respiratorii sau sforăit. Această formă de apnee în somn, apnee centrală în somn, este cauzată de o pierdere a controlului perfect asupra respirației de către creier.

Atât în apneea obstructivă, cât și în cea centrală de somn, obezitatea este factorul de risc major, iar pierderea în greutate este cel mai important aspect al managementului pe termen lung. Persoanele cu apnee în somn experimentează perioade de anoxie (privarea de oxigen a creierului) cu fiecare episod de apnee, care se termină cu excitare și o reinițiere a respirației. Rareori cel care suferă se trezește suficient pentru a fi conștient de problemă. Cu toate acestea, combinația dintre perioade frecvente de privare de oxigen (de 20 până la câteva sute de ori pe noapte) și somnul foarte perturbat poate diminua foarte mult calitatea vieții pacientului și poate duce la probleme grave.4

Cel mai frecvent tratament al apneei de somn este utilizarea presiunii nazale continue pozitive pe căile respiratorii (CPAP). În această procedură, pacientul poartă o mască peste nas în timpul somnului, iar presiunea de la o suflantă de aer forțează aerul să treacă prin căile nazale. Presiunea aerului este reglată astfel încât să fie suficientă pentru a preveni prăbușirea gâtului în timpul somnului. Presiunea este constantă și continuă. CPAP nazală previne închiderea căilor respiratorii în timpul utilizării, dar episoadele de apnee revin atunci când CPAP este oprită sau utilizată necorespunzător. Intervenția chirurgicală pentru reducerea țesuturilor moi din gât sau palatul moale ar trebui folosită doar ca ultimă soluție, deoarece adesea nu funcționează sau poate agrava problema. Uvulopalatoplastia asistată cu laser este o opțiune chirurgicală foarte promovată. În această procedură, laserele sunt folosite pentru a îndepărta chirurgical țesutul moale în exces din partea din spate a gâtului și a gurii. Funcționează bine inițial la aproximativ 90% dintre cei care suferă de apnee în somn, dar în decurs de un an mulți oameni sunt la fel sau chiar mai rău decât înainte din cauza țesutului cicatricial care se formează invariabil.4

Tipare normale de somn

Somnul uman este poate unul dintre procesele fiziologice cel mai puțin înțelese. Valoarea sa pentru sănătatea umană și pentru buna funcționare este fără îndoială. Somnul este absolut esențial atât pentru corp, cât și pentru minte. Somnul afectat, modelele de somn alterate și privarea de somn afectează funcția mentală și fizică.

Tiparele normale de somn-veghe ale adulților se repetă pe un ciclu de aproximativ 24 de ore, din care somnul reprezintă o treime. Cât de mult somn este necesar variază de la o persoană la alta. Somnul tinde să scadă odată cu vârsta, dar nu se știe dacă această tendință este o progresie normală sau anormală. Un copil de 1 an are nevoie de aproximativ 14 ore de somn pe zi, un copil de 5 ani aproximativ 12 ore, iar adulții aproximativ 7 până la 9 ore. Femeile au tendința de a avea nevoie de mai mult somn decât bărbații. Bătrânii tind să doarmă mai puțin noaptea, dar moțenesc mai mult în timpul zilei decât adulții mai tineri.

Din observațiile privind mișcarea ochilor și înregistrările electroencefalografice (EEG), somnul este împărțit în două tipuri distincte: somn cu mișcare rapidă a ochilor (REM) și somn non-REM. În timpul somnului REM, ochii se mișcă rapid și are loc visarea. Când oamenii sunt treziți în timpul somnului non-REM, ei raportează că se gândeau la chestiuni de zi cu zi, dar rareori raportează vise.

Somnul non-REM este împărțit în etapele 1 până la 4, în funcție de nivelul de activitate EEG și ușurința de excitare. Pe măsură ce somnul progresează, are loc o adâncire a somnului și o activitate mai lentă a undelor cerebrale până când apare somnul REM, când brusc creierul devine mult mai activ. La adulți, primul ciclu de somn REM se declanșează de obicei la 90 de minute după ce ai dormit și durează aproximativ 5 până la 10 minute. După explozia de activitate, tiparele undelor cerebrale revin la cele ale somnului non-REM pentru încă un ciclu de somn de 90 de minute.

În fiecare noapte, majoritatea adulților experimentează cinci sau mai multe cicluri de somn. Perioadele de somn REM cresc progresiv pe măsură ce somnul continuă; ultimul ciclu de somn poate produce o perioadă de somn REM care poate dura aproximativ o oră. Somnul non-REM durează aproximativ 50% din acest ciclu de somn de 90 de minute la sugari și aproximativ 80% la adulți. Pe măsură ce oamenii îmbătrânesc, pe lângă somnul mai puțin REM, ei tind să se trezească la trecerea de la somnul non-REM la somnul REM.

Importanța somnului adecvat

Somnul adecvat este absolut necesar pentru sănătatea și regenerarea pe termen lung. Multe procese fiziologice au loc în timpul somnului, dar poate cele mai importante sunt secreția crescută de hormon de creștere (GH) și eliminarea radicalilor liberi din creier.

Multe dintre beneficiile somnului sunt probabil mediate de GH. Ca hormon anabolic, GH a fost numit de unii hormon „anti-îmbătrânire”. Mai multe proiecte de cercetare studiază acum efectele sale de întinerire atunci când este injectat. Motivul emoției este că GH stimulează regenerarea țesuturilor, regenerarea ficatului, construirea mușchilor, distrugerea depozitelor de grăsime, normalizarea zahărului din sânge și o serie de alte procese benefice în organism. De asemenea, ajută la transformarea grăsimilor în mușchi. Cantități mici de GH sunt secretate în diferite momente ale zilei, dar în esență toată secreția de GH are loc în timpul somnului.

Somnul funcționează ca un antioxidant pentru creier, deoarece radicalii liberi sunt eliminați în timpul acestuia. Somnul este necesar pentru a asigura leziuni neuronale minime de la radicalii liberi acumulați în timpul trezirii. Majoritatea oamenilor pot tolera câteva zile fără somn și își pot reveni complet. Cu toate acestea, privarea cronică de somn pare să accelereze îmbătrânirea creierului, să provoace leziuni neuronale și să producă creșteri nocturne ale cortizolului.5

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Deoarece insomnia se datorează în mare parte factorilor psihologici și fiziologici, clinicianul ar trebui să ia în considerare și să se ocupe de acești factori înainte de a induce pur și simplu somnul farmacologic. Tehnicile de consiliere și/sau de reducere a stresului (inclusiv biofeedback și hipnoza) pot fi indicate în multe cazuri. Următoarele subiecte sunt discutate mai jos, deoarece se referă la promovarea somnului:

Exercita

Relaxare progresivă

Nivelurile nocturne de glucoză

Terapia cu precursori și cofactori ai serotoninei

5-hidroxitriptofan (5-HTP)

Cofactori pentru sinteza serotoninei

Melatonina

Sindromul picioarelor nelinistite si mioclonia nocturna

Botanice cu proprietăţi sedative

Stil de viață

Exercita

Se știe că exercițiile fizice regulate îmbunătățesc bunăstarea generală, precum și promovează îmbunătățirea calității somnului.3 Exercițiile fizice trebuie efectuate dimineața sau seara devreme, nu înainte de culcare și ar trebui să fie de intensitate moderată. De obicei, 20 de minute de exercițiu aerobic la o frecvență cardiacă între 60% și 75% din maxim (aproximativ 220 minus vârsta pacientului în ani) sunt suficiente.

Relaxare progresivă

Numeroase tehnici pot promova relaxarea și pot pregăti corpul și mintea pentru somn. Una dintre cele mai populare și mai ușor de utilizat tehnici este relaxarea progresivă. Se bazează pe o procedură foarte simplă de comparare a tensiunii cu relaxarea. Mulți oameni nu sunt conștienți de senzația de relaxare. În relaxarea progresivă, un individ este învățat cum se simte când se relaxează, comparând relaxarea cu tensiunea musculară. Fiecare mușchi este mai întâi făcut să se contracte cu forță pentru o perioadă de 1 până la 2 secunde și apoi să lase loc unei senzații de relaxare. Deoarece procedura trece progresiv prin toți mușchii corpului, rezultă în cele din urmă o stare profundă de relaxare. Procedura începe cu contracția mușchilor feței și gâtului, cu contracția menținută cel puțin 1 sau 2 secunde, iar apoi relaxarea mușchilor. Apoi brațele și pieptul sunt contractate și apoi relaxate, urmate de brațele și mâinile inferioare. Procesul se repetă progresiv pe corp – abdomen, fese, coapse, gambe și picioare. Toată această practică se repetă de două sau de trei ori sau până când se produce somnul.

Nivelurile de glucoză nocturnă

Volatilitatea crescută a glicemiei nocturne poate fi o cauză importantă a insomniei de întreținere a somnului, mai ales atunci când există scăderi rapide ale nivelului de glucoză din sânge. Creierul este foarte dependent de glucoză ca substrat energetic, iar o scădere rapidă a nivelului de glucoză din sânge promovează trezirea prin eliberarea de hormoni de reglare a glucozei (adică, epinefrină, glucagon, cortizol și GH). Volatilitatea crescută a glicemiei nocturne și/sau hipoglicemia trebuie excluse în insomnia de tip întreținere (vezi capitolul 176).

Terapia cu precursori și cofactori ai serotoninei

Serotonina este un inițiator important al somnului. Sinteza serotoninei din sistemul nervos central (SNC) depinde de disponibilitatea triptofanului (discutat mai detaliat în capitolul 98). L-triptofanul a demonstrat efecte modeste în tratamentul insomniei6-8; cu siguranță nu este un panaceu. Cu toate acestea, au fost raportate rezultate excelente chiar și în cazuri severe. Deși nu toți pacientii au răspuns la L-triptofan în studiile clinice, cei care au experimentat o ușurare dramatică. În general, este mai eficient în insomnia de la debutul somnului și mai puțin eficient în insomnia de întreținere a somnului. Avantajul cheie al L-triptofanului față de pastilele OTC și pe bază de rețetă este că, spre deosebire de acești agenți, nu produce distorsiuni semnificative ale proceselor normale de somn, indiferent dacă este luat o singură dată sau pentru o perioadă prelungită, și nici nu provoacă simptome la retragere. Dozele mai mici de 2000 mg sunt în general ineficiente.

Cunoștințele actuale despre efectele de inducere a somnului ale L-triptofanului sunt în concordanță cu constatarea că eficacitatea acestuia este oarecum limitată la insomnia de la debutul somnului.6 Se crede adesea că efectul de stimulare a somnului se datorează sintezei îmbunătățite de serotonine, dar există dovezi care sugerează că și alte mecanisme pot fi responsabile sau contributive, inclusiv melatonina îmbunătățită cu sinteza L-triptofanului. Administrarea de L-triptofan determină o creștere masivă a concentrației plasmatice de melatonina.9 Deși L-triptofanul reduce latența somnului, el exercită efecte la subiecții normali care sunt în contradicție cu sistemul serotoninic, cum ar fi reducerea somnului REM și creșterea somnului non-REM.10,11 Medicamente care împiedică conversia triptofanului în serotonină. Din aceste informații, se ajunge la concluzia că unele dintre efectele L-triptofanului asupra somnului nu implică sistemul serotonină sau melatonină. După cum sa discutat în capitolul 98, efectele L-triptofanului pot fi anulate prin conversie prin calea chinureninei. Această conversie poate fi parțial inhibată de niacină (30 mg este o doză adecvată), sporind astfel efectele L-triptofanului.

Se pare că acțiunile de ameliorare a insomniei și de stimulare a somnului ale L-triptofanului sunt cumulative, deoarece adesea este nevoie de câteva nopți pentru ca L-triptofanul să înceapă să funcționeze, așa cum arată rezultatele unuia dintre studiile dublu-orb. În acel studiu, efectele a 3 g de L-triptofan asupra performanței somnului, pragul de excitare și activitatea electrică a creierului în timpul somnului au fost evaluate la 20 de bărbați cu insomnie cronică la debutul somnului.12 După o noapte de screening de laborator de somn, toți subiecții au primit placebo timp de trei nopți consecutive; apoi 10 subiecți au primit L-triptofan și 10 placebo timp de șase nopți. Toți subiecții au primit placebo în două nopți de sevraj. L-triptofanul nu a avut niciun efect asupra latenței somnului în primele trei nopți de administrare. Cu toate acestea, în nopțile patru până la șase de administrare, latența somnului a fost redusă semnificativ. În concordanță cu alte studii, acest studiu a constatat că, spre deosebire de somnifere (în special benzodiazepinele), L-triptofanul nu a modificat etapele de somn, nu a afectat performanța sau activitatea electrică a creierului în timpul somnului. Acest studiu indică faptul că L-triptofanul ar trebui utilizat timp de cel puțin 1 săptămână pentru a-și măsura eficacitatea în insomnia cronică. L-triptofanul are efecte bune de stimulare a somnului cu o singură administrare, așa cum arată faptul că este adesea

eficient atunci când este administrat subiecților care dorm într-un „loc ciudat" care altfel suferă în mod regulat de insomnie în astfel de circumstanțe.

Administrarea în doze mari de L-triptofan (4 g) în timpul zilei poate favoriza somnul. Aceste informații de cercetare indică faptul că consumul de alimente bogate în triptofan în timpul zilei poate contribui la somnolență în timpul zilei. În schimb, o masă de seară bogată în triptofan în raport cu aminoacizii concurenți poate promova somnul.

Cofactorii importanți vitamina B6, niacină și magneziu ar trebui administrați împreună cu triptofanul pentru a asigura conversia acestuia în serotonină. De asemenea, deoarece alți aminoacizi concurează cu triptofanul pentru transportul în SNC prin bariera hematoencefalică și insulina crește absorbția triptofanului de către SNC, consumul de proteine ar trebui evitat în apropierea administrării și o sursă de carbohidrați, cum ar fi fructele sau sucul de fructe, ar trebui să însoțească triptofanul.

S-a raportat că niacina are un efect sedativ, probabil datorită acțiunii sale de dilatare periferică și a șuntării metabolismului triptofanului către sinteza serotoninei.

5-hidroxitriptofan

5-HTP este cu un pas mai aproape de serotonină decât L-triptofanul și nu depinde de un sistem de transport pentru intrarea în creier. Mai multe studii clinice au arătat că 5-HTP produce rezultate dramatic mai bune decât L-triptofanul în promovarea și menținerea somnului.13-16

Unul dintre beneficiile cheie ale 5-HTP este capacitatea sa de a crește somnul REM (de obicei cu aproximativ 25%), în timp ce crește etapele 3 și 4 de somn profund, fără a prelungi timpul total de somn.

Recomandarea de dozare pentru a profita de efectele de stimulare a somnului ale 5-HTP este de 100 până la 300 mg, cu 30 până la 45 de minute înainte de a te retrage. Pacientul trebuie să înceapă cu doza mai mică timp de cel puțin 3 zile înainte de a o crește. Pentru mai multe informații, consultați capitolul 98.

Melatonina

Cel mai popular ajutor natural pentru somn este melatonina. Suplimentarea cu melatonină s-a dovedit în mai multe studii a fi foarte eficientă în a ajuta la inducerea și menținerea somnului atât la copii, cât și la adulți și atât la persoanele cu modele normale de somn, cât și la cele cu insomnie. Cu toate acestea, efectele de stimulare a somnului ale melatoninei sunt cele mai evidente numai dacă nivelurile de melatonina sunt scăzute.17 Cu alte cuvinte, utilizarea melatoninei nu este ca și cum ai lua un somnifer sau chiar 5-HTP. Are efect sedativ numai atunci când nivelurile sale sunt scăzute. Când melatonina este luată de subiecții normali chiar înainte de a merge la culcare sau de pacienții cu insomnie care au niveluri normale de melatonina, nu produce efect sedativ. Acest lucru se datorează faptului că, chiar înainte de a merge la culcare, oamenii au în mod normal o creștere a secreției de

melatonină. Suplimentarea cu melatonină este eficientă ca sedativ numai atunci când producția proprie de melatonină a glandei pineale este foarte scăzută. Melatonina pare a fi cea mai eficientă în tratarea insomniei la vârstnici, la care nivelurile scăzute de melatonina sunt frecvente.18

Într-unul dintre cele mai interesante studii, 26 de vârstnici insomniaci cu niveluri de melatonină mai mici decât cele normale au primit 1 până la 2 mg de melatonină cu 2 ore înainte de ora dorită de culcare timp de 1 săptămână. S-au folosit preparate de melatonină cu eliberare rapidă și lentă. Au fost evaluate atât latența somnului, cât și calitatea somnului. Deși nu a existat o diferență vizibilă în ceea ce privește debutul somnului sau eficiența somnului (timpul de somn ca procent din timpul total petrecut în pat) între cele două forme, forma cu eliberare lentă a produs efecte mai bune asupra menținerii somnului.19

O doză de 3 mg la culcare este mai mult decât suficientă, deoarece s-a demonstrat că dozele de până la 0,1 și 0,3 mg produc un efect sedativ atunci când nivelurile de melatonina sunt scăzute.20 Deși melatonina pare să nu aibă efecte secundare grave la dozele recomandate, suplimentarea cu melatonină ar putea perturba ritmul circadian normal. Într-un studiu, o doză de 8 mg/zi timp de numai 4 zile a dus la modificări semnificative ale secrețiilor hormonale.21 Pentru mai multe informații vezi capitolul 103.

Sindromul picioarelor nelinistite si mioclonia nocturna

Sindromul picioarelor neliniştite şi mioclonia nocturnă sunt cauze semnificative ale insomniei. Sindromul picioarelor nelinistite se caracterizeaza in timpul trezirii printr-un impuls irezistibil de a misca picioarele. Aproape toţi pacienţii cu sindromul picioarelor neliniştite au mioclonie nocturnă1, o tulburare neuromusculară caracterizată prin contracţii repetate ale uneia sau mai multor grupe musculare, de obicei a piciorului, în timpul somnului. Fiecare smucitură durează de obicei mai puţin de 10 secunde. Pacientul nu este în mod normal conștient de mioclon și se plânge doar fie de treziri nocturne frecvente, fie de somnolență excesivă în timpul zilei, dar interogarea partenerului de somn descoperă adesea mioclonia.

Dacă există antecedente familiale de sindrom al picioarelor neliniştite (prezent în aproximativ o treime din toate cazurile de sindrom), acid folic în doze mari, 35 până la 60 mg pe zi, poate fi de ajutor.22 Dozele din acest interval necesită reţetă, deoarece Administraţia pentru Alimente şi Medicamente din SUA limitează cantitatea disponibilă per capsulă la 800 mg. Pacienții cu sindrom familial al picioarelor neliniştite par să aibă o nevoie mai mare de acid folic. Sindromul picioarelor nelinistite este de asemenea o constatare frecventa la pacientii cu sindroame de malabsorbtie.22

Dacă nu există antecedente familiale, nivelurile de feritine serice trebuie măsurate pentru a determina rezervele de fier. Asocierea dintre nivelurile scăzute de fier și sindromul picioarelor neliniştite a fost documentată în studii clinice cu mai bine de 30 de ani în urmă. Un studiu ulterior a reprodus aceste observații, constatând că nivelurile serice de feritină

sunt mai scăzute la cei 18 pacienți cu sindromul picioarelor neliniştite decât la 18 subiecţi de control G.23 Nivelurile serice de fier, vitamina B12, acid folic și hemoglobină |q

nu diferă în cele două grupe. O scală de evaluare cu un scor maxim de 10 a fost utilizată pentru a evalua severitatea simptomelor sindromului picioarelor neliniştite. Nivelurile feritinei serice au fost invers corelate cu severitatea simptomelor. Cincisprezece dintre pacienții cu sindrom au fost tratați cu fier (sulfat feros) la o doză de 200 mg de trei ori pe zi timp de 2 luni. Severitatea sindromului picioarelor neliniştite sa îmbunătăţit în medie cu 4 puncte la 16 pacienţi cu un nivel iniţial de feritină mai mic de 18 mg/L, cu 3 puncte la 4 pacienţi cu niveluri de feritină între 18 şi 45 mg/L şi cu 1 punct la 5 pacienţi cu niveluri de feritină între 45 şi 100 mg/L. Concluzia studiului este o contribuție importantă la înțelegerea dezvoltării sindromului picioarelor nelinistite la pacienții vârstnici, iar suplimentele de fier produc o reducere semnificativă a simptomelor.

Pe lângă sindromul picioarelor neliniştite, s-au găsit niveluri scăzute de feritină seric la pacienţii psihiatrici care se confruntă cu o afecţiune numită acatizie, care provine dintr-un cuvânt grecesc care înseamnă „nu se poate aşeza". Acatizia este o stare de agitație indusă de medicamente. Medicamentele care produc cel mai frecvent acatizie sunt antidepresivele, precum fluoxetina (Paxil, Prozac) și sertralina (Zoloft). Nivelul epuizării fierului se corelează cu severitatea acatiziei. Oricine suferă de acatizie indusă de medicamente ar trebui să-și ceară medicului să efectueze o evaluare a feritinei serice. Dacă valorile serice ale feritinei sunt sub 35 mg/L, medicul trebuie să recomande pacientului să ia 30 mg de fier legat fie de succinat, fie de fumarat, de două ori pe zi, între mese. Dacă această recomandare provoacă disconfort abdominal, pacientul trebuie să încerce 30 mg la mese de trei ori pe zi.

Botanice cu proprietăți sedative

Numeroase plante au acțiune sedativă. Plantele prescrise în mod obișnuit ca ajutoare în promovarea somnului includ următoarele:

Valeriana officinalis

Passiflora incarnata

Humulus lupulus

Scutellaria lateriflora

Matricaria chamomilla

Dintre plantele enumerate, cea cu cele mai multe cercetări clinice este Valeriana officinalis (vezi capitolul 133). Peste 20 de studii clinice dublu-orb au dovedit acum capacitatea valerianei de a îmbunătăți calitatea somnului și de a ameliora insomnia.24,25 Sunt necesare cercetări suplimentare, dar aceste studii arată că extractele de rădăcină de valeriană îmbunătățesc calitatea și latența somnului (timpul necesar pentru a merge la culcare). Studiile, care au fost de obicei efectuate în condiții stricte de laborator, au demonstrat în mod clar că valeriana a fost la fel de eficientă în reducerea latenței somnului ca și dozele

mici de barbiturice sau benzodiazepine. Cu toate acestea, deși acești din urmă compuși cresc, de asemenea, somnolența dimineață, valeriana reduce de obicei somnolența dimineață.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul ar trebui să fie cât mai conservator posibil și ar trebui să includă unele mijloace de a trata factorii psihologici care contribuie la insomnie. Din punct de vedere metabolic, cea mai importantă componentă a tratamentului este eliminarea oricăror factori despre care se știe că perturbă tiparele normale de somn, cum ar fi următorii:

Stimulante (de exemplu, cafea, ceai, ciocolată, înghețată cu aromă de cafea)

Alcool

Hipoglicemie

Ierburi care conțin stimulente (de exemplu, efedra, guarana)

Marijuana și alte droguri recreative

Numeroase medicamente OTC

Medicamente pe bază de rețetă

Dacă această abordare nu produce niciun răspuns, pot fi luate măsuri mai agresive. Odată ce s-a stabilit un model normal de somn, suplimentele recomandate și substanțele botanice ar trebui scăzute încet. Dacă pacientul suferă de sindromul picioarelor neliniștite, la terapie trebuie adăugate 5 până la 10 mg/zi de acid folic. Mioclonia nocturnă poate fi ajutată cu 400 UI/zi de vitamina E naturală.

Stil de viață

Pacientul trebuie să instituie un program regulat de exerciții fizice care să mărească ritmul cardiac la 60% până la 75% din maxim timp de cel puțin 20 de minute pe zi.

Suplimente

Următoarele suplimente trebuie luate cu 45 de minute înainte de culcare:

Niacină: 100 mg (scădeți doza dacă înroșirea feței incomode interferează cu inducerea somnului)

Vitamina B6: 50 mg

Magneziu: 250 mg

Triptofan: 3 până la 5 g sau 5-HTP, 100 până la 300 mg

Melatonină: 3 mg

Medicamente botanice

Următoarele medicamente botanice trebuie, de asemenea, luate cu 45 de minute înainte de culcare:

Valeriana officinalis

Rădăcină uscată (sau sub formă de ceai): 2 până la 3 g

Tinctură (1:5): 4 până la 6 ml (1 la linguriță)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml la 1 linguriță)

Extract uscat sub formă de pulbere (0,8% acid valerenic): 150 până la 300 mg

REFERINȚE

Roth T, Roehrs T. Insomnia: epidemiologie, caracteristici și consecințe. Clin Cornerstone. 2003;5:5-15.

Vermeeren A. Efectele reziduale ale hipnoticelor: epidemiologie și implicații clinice. Medicamente pentru SNC. 2004;18:297-328.

Montgomery P, Dennis J. O revizuire sistematică a terapiilor non-farmacologice pentru problemele de somn în viața ulterioară. Sleep Med Rev. 2004;8:47-62.

Victor LD. Tratamentul apneei obstructive de somn în îngrijirea primară. Sunt un medic de familie. 2004;69:561-568.

Leproult R, Copinschi G, Buxton O, et al. Pierderea somnului duce la o creștere a nivelului de cortizol în seara următoare. Dormi. 1997;20:865-870.

Hartmann E. L-Tryptophan: un hipnotic rațional cu potențial clinic. Am J Psihiatrie. 1977;134:366-370.

George CF, Millar TW, Hanly PJ. Efectul L-triptofanului asupra latenței somnului în timpul zilei la normali: corelație cu nivelurile din sânge. Dormi. 1989;12:345-353.

Thorleifsdottir B, Bjornsson JK, Kjeld M. Efectele L-triptofanului asupra excitării în timpul zilei. Neuropsihobiologie. 1989;21:170-176.

Hajak G, Huether G, Blanke J. Influența L-triptofanului intravenos asupra melatoninei plasmatice și a somnului la bărbați. Farmacopsihiatrie. 1991;24:17-20.

Zarcone Jr VP, Hoddes E. Efectele 5-hidroxitriptofanului asupra fragmentării somnului REM la alcoolici. Am J Psihiatrie. 1975;132:74-76.

Soulairac A, Lambinet H. Efectul 5-hidroxitriptofanului, un precursor al serotoninei, asupra tulburărilor de somn. Ann Med Psychol (Paris). 1977;1:792-798.

Hartmann E, Elion R. Insomnia „dormirii într-un loc ciudat": efectele L-triptofanului. Psihofarmacologie. 1977;53:131-133.

Wyatt RJ. Bicicleta de vis cu serotonina-catecolamină: un studiu clinic. Biol Psihiatrie. 1972;5:33-64.

Guilleminault C, Cathala HP, Castaigne P. Efectele 5-HTP asupra somnului unui pacient cu leziune a trunchiului cerebral. Electroencefalogr Clin Neurophysiol. 1973;34:177-184.

Wyatt RJ, Zarcone V, Engelman K. Efectele 5-hidroxitriptofanului asupra somnului subiecților umani normali. Electroencefalogr Clin Neurophysiol. 1971;30:505-509.

Autret A, Minz M, Bussel B, et al. Somnul uman și 5-HTP: efecte ale dozelor mari repetate și ale asocierii cu benserazidă. Electroencefalogr Clin Neurophysiol. 1976;41:408-413.

Nave R, Peled R, Lavie P. Melatonina îmbunătățește somnul de seară. Eur J Pharmacol. 1995;275:213-216.

Olde Rikkert MG, Rigaud AS. Melatonina la pacienții vârstnici cu insomnie: o revizuire sistematică. Z Gerontol Geriatr. 2001;34:491-497.

Haimov I, Lavie P, Laudon M, et al. Terapia de substituție cu melatonină a persoanelor vârstnice insomniace. Dormi. 1995;18:598-603.

Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, et al. Efectul inducerii concentrațiilor serice nocturne de melatonina în timpul zilei asupra somnului, dispoziției, temperaturii corpului și performanței. Proc Natl Acad Sci US A. 1994;91:1824-1828.

Mallo C, Zaidan R, Faure A, et al. Efectele unui tratament nocturn cu melatonină de patru zile asupra profilurilor plasmatice de 24 de ore ale melatoninei, cortizolului și prolactinei la oameni. Acta Endocrinol (Copenh). 1988;119: 474-480.

Botez MI, Cadotte M, Beaulieu R, et al. Tulburări neurologice care răspund la terapia cu acid folic. Can Med Assoc J. 1976;115:217-223.

O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Statutul fierului și sindromul picioarelor neliniştite la vârstnici. Vârsta Îmbătrânirea. 1994;23:200-203.

Hadley S, Petry JJ. Valeriană. Sunt un medic de familie. 2003;67:1755-1758.

Stevinson C, Ernst E. Valerian pentru insomnie: o revizuire sistematică a studiilor clinice randomizate. Sleep Med. 2000;1:91-99.

Sindromul intestinului iritabil

Gerard Mullin, MD

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Sindromul intestinului iritabil (IBS) este o tulburare funcțională a intestinului gros, fără nicio dovadă de defect structural însoțitor; se caracterizează printr-o combinație de:

Durere abdominală

Alterarea funcției intestinale, constipație sau diaree

Hipersecreție de mucus colonic

Simptome dispeptice (flatulență, greață, anorexie)

Diverse grade de anxietate sau depresie

În unele cazuri, manifestări extraintestinale, cum ar fi sindromul picioarelor neliniştite (RLS), durerile de cap migrenoase, oboseala cronică, sindromul vezicii urinare iritabile şi dispareunia Sinonime mai puţin acceptabile sunt indigestia nervoasă, colita spastică, colita mucoasă şi

nevroza intestinală. Sindromul de flexie splenica este o varianta a sindromului de colon iritabil in care gazele din intestin duc la dureri in partea inferioara a toracelui sau a umarului stang. Mulți pacienți cu IBS prezintă, de asemenea, simptome extraintestinale, inclusiv disfuncție sexuală, fibromialgie, dispareunie, frecvență și urgență urinare, somn slab, dificultăți menstruale, dureri de spate, dureri de cap, oboseală cronică, sindromul picioarelor nelinistite (RLS) și insomnie. Aceste afecțiuni tind să crească în număr odată cu severitatea IBS. Cu cât un pacient prezintă mai multe simptome extraintestinale, cu atât este mai probabil ca el sau ea să aibă un caz sever de IBS.1

P CONSIDERAȚII GENERALE

IBS este cea mai frecventă tulburare gastrointestinală observată în practica generală, reprezentând 30% până la 50% din toate trimiterile către gastroenterologi.2,3

Determinarea cifrelor de incidență sau prevalență este practic imposibilă, deoarece mulți bolnavi nu solicită niciodată asistență medicală. S-a estimat, însă, că aproximativ 15% din populație are plângeri de IBS, femeile predominând într-un raport de 2:1 (este probabil ca un număr egal de bărbați să aibă IBS, dar să nu raporteze simptome la fel de des). Etiologia motilității mai mari a colonului observată în IBS a fost atribuită unor factori fiziologici, psihologici și dietetici.

Deși IBS este adesea un diagnostic de excludere, judecata clinică trebuie utilizată pentru a determina amploarea procesului de diagnostic necesar. S-a demonstrat că o anamneză detaliată și o examinare fizică elimină o mare parte din vagul implicat în diagnosticarea IBS.4 Distensia, ameliorarea durerii cu mișcările intestinale și debutul mișcărilor intestinale laxe sau mai frecvente cu durere par să se coreleze cel mai bine cu diagnosticul de IBS (oricare trei, P = 0,84; doar unul, P = 0,25).2

În cele mai multe cazuri, o analiză cuprinzătoare a scaunului și digestiv (vezi capitolul 27) cu o atenție specială la disbioză, hemoleucograma completă și măsurători ale vitezei de sedimentare a eritrocitelor, nivelul hormonului tiroidian liber T3 și testarea celiacă (testul anticorpilor antiendomiziali; vezi capitolul 155) trebuie efectuată pentru a stabili diagnosticul și a exclude alte boli. Dacă simptomele IBS predominante de diaree sunt mai pervazive, ar trebui efectuată panendoscopie cu biopsii duodenale, colonice și ileale terminale pentru a exclude afecțiunile autoimune precum boala celiacă, boala inflamatorie intestinală, colita limfocitară și colita colagenoasă. Dacă o alergie alimentară este suspectată ca o contribuție, ar trebui luată în considerare testarea scaunului pentru proteina cationică eozinofilă. Dacă nu poate fi identificată nicio cauză perceptibilă, screening-ul pentru sânge fecal ocult și sigmoidoscopia flexibilă sunt indicate la pacienții mai tineri de 50 de ani și colonoscopia la pacienții mai în vârstă. Condițiile care pot imita IBS sunt enumerate în Caseta 183-1.

CASETA 183-1 Afecțiuni care pot imita sindromul intestinului iritabil

Factori dietetici gastrogeni, cum ar fi consumul excesiv de ceai, cafea, băuturi carbogazoase și zaharuri simple

Enterită infecțioasă, cum ar fi amebiaza și giardioza

Boala inflamatorie intestinală

Intoleranță la lactoză

Abuz de laxative (un test ușor pentru a elimina această posibilitate este adăugarea câtorva picături de soluție de hidroxid de sodiu la o probă de scaun; deoarece majoritatea laxativelor conțin fenolftaleină, scaunul se va înroși)

Candidoza intestinală

Microflora bacteriană perturbată ca urmare a utilizării antibioticelor sau antiacidelor

Boli de malabsorbție, cum ar fi insuficiența pancreatică și boala celiacă

Tulburări metabolice, cum ar fi insuficiența suprarenală, diabetul zaharat și hipertiroidismul

Cauze mecanice, cum ar fi impactul fecal

Boala diverticulară

Neoplasm

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Odată ce alte afecțiuni au fost excluse, se pare că există trei tratamente majore de luat în considerare în formularea unui regim terapeutic pentru IBS:

Creșterea fibrelor alimentare.

Eliminarea alimentelor alergice/intolerante.

Controlul componentelor psihologice.

Ulei de mentă pentru colon spastic.

Considerațiile suplimentare includ:

Acupunctură pentru modularea durerii și reglarea motilității.

Melatonina ca adaptogen de stres, stabilizator de dispoziție și pentru a promova un somn odihnitor.

Creșterea excesivă a bacteriilor intestinale subțiri, disbioza intestinală și alergiile alimentare pot fi declanșatoare tăcute ale bolii.

FODMAPS dietetice (oligo-, di-, și monozaharide și polioli fermentabili) par să joace un rol în promovarea activității bolii și ar trebui limitate în IBS.

Dieta

Fibre alimentare

Tratamentul IBS printr-o creștere a fibrelor alimentare are o istorie lungă, deși neregulată.2 Pacienții cu constipație sunt mult mai probabil să arate un răspuns la fibrele alimentare decât cei cu diaree. O problemă care nu a fost abordată în studiile privind utilizarea terapeutică a fibrelor alimentare este rolul alergiei alimentare. Tipul de fibre des folosit atât în cercetare, cât și în practica clinică este tărâțele de grâu.5 Grâul și alte boabe sunt printre alimentele cel mai frecvent implicate în afecțiunile de malabsorbție și alergie, iar alergia alimentară este un factor etiologic semnificativ în SCI, astfel încât utilizarea tărâțelor de grâu este de obicei contraindicată.

Creșterea fibrelor alimentare din surse de fructe și legume, mai degrabă decât din surse de cereale, poate oferi mai multe beneficii unor persoane, deși într-un studiu clinic necontrolat nu a existat nicio diferență semnificativă în îmbunătățire atunci când o dietă compusă din 30 g de fibre de fructe și legume și 10 g de fibre de cereale a fost comparată cu o dietă constând din raportul opus.6 Deși cele două diete au dus la îmbunătățiri semnificative abdominale similare.

Un tip de fibră care poate fi utilă și care nu are componenta alergenă a unei fibre pe bază de grâu este guma de guar parțial hidrolizată (PHGG). Planta guar, Cyamopsis tetragonolobus, a fost cultivată în India și Pakistan din cele mai vechi timpuri. PHGG este o fibră alimentară naturală, solubilă în apă, derivată din planta guar.7 Un studiu pe 134 de pacienți a constatat că consumul de 5 g/zi de PHGG a scăzut frecvența simptomelor IBS, cum ar fi spasme abdominale, flatulență și tensiune abdominală.8 Cercetătorii au concluzionat că PHGG funcționează bine în cazurile de motilitate intestinală alterată și este ușor de utilizat, deoarece este foarte diferit de proprietățile sale nehidrogenante, care nu sunt hidrodinamice. mai mare ca vascozitate si mai greu de incorporat in alimentatie. Un studiu recent a arătat că gumele de guar atunci când sunt combinate cu antibioticul rifaximină (Rifaxam) oferă un beneficiu suplimentar pentru eradicarea disbiozei în excesul bacterian intestinal subțire (SIBO) asociată cu IBS. Pentru unele cazuri de IBS, în special cele cu o componentă diareică puternică, legumele gătite în cantități mici la început pot fi de mare ajutor. Deoarece fiecare caz este unic, este nevoie de judecata clinică și monitorizarea atentă a pacientului. În unele cazuri, fibrele pot agrava diareea și, prin urmare, sunt contraindicate. Pentru o explicație mai detaliată a fibrelor alimentare, consultați capitolul 52.

Alergie alimentară

Importanța alergiilor alimentare în etiologia IBS a fost recunoscută încă de la începutul anilor 1900.10,11 Studiile ulterioare au documentat în continuare asocierea dintre alergia alimentară și intestinul iritabil.12-15 Tipul de alergie alimentară cel mai semnificativ în IBS este considerat a fi nonimunologic, astfel încât intoleranța alimentară mai degrabă decât alergia alimentară poate fi un diagnostic mai adecvat. Conform metodologiilor de provocare dublu-orb, majoritatea pacienților cu IBS (aproximativ două treimi) au cel puțin o intoleranță alimentară, iar unii au intoleranțe multiple.12 Alimentele bogate în carbohidrați, precum și alimentele grase, cafeaua, alcoolul și condimentele iute sunt cel mai frecvent raportate că provoacă simptome. 60%).14 Deoarece în majoritatea cazurilor reacția pare să fie legată de sinteza prostaglandinelor sau de reacțiile mediate de imunoglobuline G (IgG) mai degrabă decât de IgE, testele cutanate și testul IgE-radioalergosorbent sunt indicatori slabi ai intoleranței alimentare la acești pacienți. Testul de provocare cu alergen al testului ELISA sau ELISA IgE/IgG4 poate fi un indicator mai bun (vezi capitolul 15), deși multe sensibilități pot fi încă nedetectabile prin procedurile de laborator disponibile în prezent.16 Mulți pacienți au observat o îmbunătățire clinică marcată prin utilizarea dietelor de eliminare.12'15,17.

Interesant este că mulți pacienți cu IBS au simptome asociate care sugerează instabilitatea vasomotorie (cum ar fi palpitații, hiperventilație, oboseală, transpirație excesivă și dureri de cap), ceea ce este în concordanță cu reacțiile de alergie/intoleranță alimentară.

Zahăr

Mesele bogate în zahăr rafinat pot contribui la IBS, precum și la creșterea excesivă a bacteriilor intestinale subțiri prin scăderea motilității intestinale.18 Când nivelul glucozei din sânge crește prea rapid, peristaltismul tractului gastrointestinal încetinește. Deoarece glucoza este absorbită în principal în duoden și jejun, mesajul afectează cel mai puternic această porțiune a tractului gastrointestinal. Rezultatul este că duodenul și jejunul devin atone. O dietă bogată în zahăr rafinat poate fi cel mai important motiv pentru care IBS este o afecțiune atât de comună în Statele Unite.

FODMAP dietetice

FODMAP-urile sunt carbohidrați cu lanț scurt, activi osmotic și fermentabili (degradabili de bacteriile intestinale care produc cantități mari de gaze, cum ar fi hidrogenul sau dioxidul de carbon, provocând astfel balonare abdominală). FODMAP-urile includ oligozaharide precum fructanii, care sunt lanțuri de fructoză cu o moleculă de glucoză la capăt. Doar cantități minime de fructani pot fi absorbite în intestinul uman. Acestea pot interfera cu absorbția fructozei, agravând astfel simptomele malabsorbției fructozei. Alimentele bogate în fructani sunt grâul (pâine albă, paste, produse de patiserie, prăjituri), ceapa și anghinare; alte alimente care nu sunt frecvent problematice care conțin fructan sunt sparanghelul, prazul, usturoiul, rădăcinile de cicoare și înlocuitorii de cafea pe bază de cicoare. Fructanii cu peste 10 molecule de fructoză într-un lanț sunt cunoscuți sub denumirea de inuline, iar cei cu mai puțin de 10 fructoze sunt denumiți ca fructo-oligozaharide sau oligofructoze. Fructanii provoacă probleme în principal în malabsorbția fructozei. Galactanii (cum ar fi stachioza și rafinoza) sunt lanțuri de fructoză cu o moleculă de galactoză la capăt. Acţionează la fel ca fructanii. Principalele alimente bogate în galactani sunt leguminoasele (soia, fasole, năut, linte), varza și varza de Bruxelles.

dizaharide. Lactoză (zahăr din lapte). Lactoza se găsește în produsele lactate, dar poate fi găsită și în ciocolată și alte dulciuri, bere, supe și sosuri pre-preparate și așa mai departe. Lactoza este slab absorbită de persoanele cu intoleranță la lactoză, SIBO și inflamație intestinală subțire (boala Crohn, boala celiacă).

Monozaharide. Fructoză (zahăr din fructe). Alimentele bogate în fructoză includ miere, fructe uscate (prune uscate, smochine, curmale sau stafide), mere, pere, cireșe dulci, piersici, sirop de agave, pepene verde și papaya. Fructoza este adesea adăugată în alimente și băuturi comerciale sub formă de sirop de porumb bogat în fructoză. Fructoza provoacă simptome chiar și la persoanele sănătoase dacă este ingerată în exces și mai ales la cei cu malabsorbție a fructozei sau SIBO.

Polioli. Aceștia sunt cunoscuți și sub denumirea de alcooli de zahăr (care apar ca îndulcitori artificiali în alimente și băuturi comerciale). Sorbitolul poate apărea în

„gumă de mestecat fără zahăr” și în „alimente cu conținut scăzut de calorii”; apare în mod natural în fructele cu sâmburi (piersici, caise și prune). Xilitolul apare în mod natural în unele fructe de pădure. Un pachet de gumă de mestecat care conține sorbitol sau xilitol poate provoca balonare sau diaree la un copil sănătos și în special la persoanele cu malabsorbție a fructozei sau SIBO. Alți polioli - cum ar fi manitol, izomalt, eritritol, arabitol, eritritol, glicol, glicerol, lactitol și ribitol - pot fi problematici în malabsorbția fructozei și SIBO.

Lucrările recente indică faptul că carbohidrații cu lanț scurt FODMAP care sunt slab absorbiți în intestinul subțire sunt declanșatori importanți ai simptomelor intestinale funcționale. Studiile deschise au sugerat că trei din patru pacienți cu IBS vor răspunde bine simptomatic la restricția aportului de FODMAP,19 așa cum a fost confirmat de un studiu randomizat controlat cu placebo.20 Testarea hidrogenului în respirație ajută la identificarea anumitor zaharuri care se comportă ca FODMAP la individ.

Suplimente nutritive

Probioticele

Probioticele sunt suplimente alimentare care conțin microorganisme vii care, atunci când sunt ingerate, exercită un efect benefic asupra gazdei. Printre speciile cele mai frecvent utilizate și studiate se numără Lactobacillus, Bifidobacterium și Saccharomyces boulardii. Asocierea dintre IBS și SIBO este bine stabilită.21 Pimentel și colab. au demonstrat că tratamentul cu succes al SIBO cu antibiotice a îmbunătățit simptomele IBS.

Rezultatele studiilor clinice controlate randomizate care utilizează probiotice pentru a trata simptomele IBS sunt prezentate în Tabelul 183-1. Într-un studiu realizat de

TABELUL 183-1 Studii clinice controlate randomizate ale

Probioticele în tratamentul IBS

Date de la McFarland LV, Dublin S. Meta-analiză a probioticelor pentru tratamentul sindromului de colon iritabil, World J Gastroenterol 2008 7 mai; 14(17): 2650-2661.

O'Mahony și colab., Bifidobacterium infantis 35624 (B. sugari) au arătat o îmbunătățire a tuturor simptomelor IBS, cu excepția frecvenței și consistenței scaunului.22 Acest lucru a coincis cu normalizarea profilului de citokine proinflamatorii (raport IL-10/IL-12 crescut) la acești pacienți. Un studiu de confirmare efectuat de același grup a evaluat dozele terapeutice optime și a constatat că doza zilnică de 108-CFU de B. infantis administrată timp de 4 săptămâni este superioară dozelor alternative de B. infantis și placebo în ameliorarea durerii abdominale și a scorurilor globale de evaluare a simptomelor. primind o doză zilnică de 108 CFU (P <0,02). Acest studiu a fost bine conceput, cu un obiectiv primar practic de durere sau disconfort abdominal. În mod similar, un studiu la copii și adolescenți cu IBS a arătat că cei tratați cu Lactobacillus GG au avut mai multe șanse de a experimenta succesul

tratamentului și o frecvență redusă a durerii în comparație cu placebo.24 Deși toate aceste rezultate sunt provocatoare, răspunsul placebo rămâne destul de ridicat în fiecare dintre studii.

Kajander și colab. au studiat un amestec de probiotice care conține Lactobacillus rhamnosus GG, L. rhamnosus LC705, Bifidobacterium breve Bb99, speciile Propionibacterium freudenreichii și Propionibacterium shermanii JS la pacienții cu IBS peste 6 luni. A existat o îmbunătățire a scorurilor totale ale simptomelor (cuprinzând dureri abdominale, distensie, flatulență și borborigmi) în grupul de tratament comparativ cu placebo (7,7 puncte mai mic; 95% CI: 13,9 până la -1,6).25 Acest studiu diferă de studiile discutate anterior prin faptul că perioada de tratament a fost mult mai lungă și a fost utilizat un amestec de probiotice. Un alt controlat cu placebo

Un studiu care a comparat VSL#3 cu placebo la pacienții cu IBS cu balonare semnificativă a constatat că pacienții au avut flatulență redusă în timpul perioadei de tratament.26 În acest studiu, tranzitul colonic a fost întârziat în grupul VSL#3 în comparație cu placebo. Mai recent, laptele fermentat care conține Bifidobacterium animalis, Streptococcus thermophilus și Lactobacillus bulgaricus a fost comparat cu placebo la pacienții cu IBS predominant constipație. Scorul de disconfort al calității vieții legate de sănătate și balonarea au fost îmbunătățite în ambele grupuri, deși modificarea a fost mai mare în grupul de tratament.27 O formulare probiotică multispecie utilizată într-un studiu mai mic a arătat din nou o îmbunătățire a scorurilor IBS compozite, în special distensia abdominală și durerea, comparativ cu placebo.28

Pe scurt, probioticele se pot dovedi a fi componente cheie în abordarea cuprinzătoare a tratarii IBS. Suplimentarea cu probiotice pare să fie indicată în IBS (vezi capitolul 116).

L-triptofan

Aminoacidul L-triptofan sau derivatul său metabolic, 5-hidroxitriptofan (5-HTP), a fost luat în considerare pentru IBS datorită relației sale cu serotonina, un neurotransmițător care este produs atât în tractul digestiv, cât și în creier. L-triptofanul sau 5-HTP pare logic și ar trebui evaluat în continuare. Deși se caracterizează printr-o lipsă de markeri biologici de încredere, starea bolii IBS este din ce în ce mai privită ca o tulburare a axei creier-intestin. În special, acumularea de dovezi indică implicarea atât a sistemului serotoninergic central, cât și a celui periferic în simptomatologia bolii. Mai mult, metabolismul alterat al triptofanului și activitatea indoleamin-2,3-dioxigenazei (IDO) sunt semne distinctive ale multor tulburări legate de stres. Calea chinureninei de degradare a triptofanului poate servi pentru a lega aceste constatări de activarea imună de nivel scăzut descrisă recent în IBS. IDO, enzima imunoresponsivă responsabilă pentru degradarea triptofanului de-a lungul acestei căi, este îmbunătățită la pacienții cu IBS în comparație cu martorii. Clarke și colab. au raportat că bărbații cu IBS degradează triptofanul datorită activității IDO mai mari, identificând calea chinureninei ca o sursă potențială de biomarkeri în această afecțiune debilitantă și subliniind nevoia de suplimentare cu triptofan sau 5-HTP.30

Medicamente botanice

Uleiuri volatile acoperite enteric

Uleiul de mentă și uleiurile volatile similare, probabil, inhibă acțiunea mușchilor netezi gastrointestinali atât în preparatele de laborator pentru animale, cât și pentru oameni. Clinic, uleiul de mentă a fost

TABELUL 183-3 Efectele uleiului de mentă asupra simptomelor majore ale sindromului de colon iritabil

folosit pentru a reduce spasmele colonului în timpul endoscopiei,31 și o capsulă cu ulei de mentă cu acoperire enterică (ECPO) a fost utilizată în tratamentul IBS.32 Se crede că acoperirea enterică este necesară deoarece mentolul (componentul principal al uleiului de mentă) și alte monoterpene vegetale din uleiul de mentă sunt absorbite rapid33. relaxarea sfincterului cardioesofagian și efecte secundare frecvente, cum ar fi refluxul esofagian și arsuri la stomac, după administrare. O senzație tranzitorie de arsură caldă în rect în timpul defecării, din cauza mentolului neabsorbit, a fost observată de unii pacienți care iau ECPO.

Cele mai multe dintre studii au folosit ECPO la o doză de 0,2 ml de două ori pe zi între mese.33 O meta-analiză a cinci studii a susținut eficacitatea uleiului de mentă în IBS.34 Un studiu bine conceput al ECPO a implicat 110 pacienți cu simptome de IBS. 30 de minute înainte de masă timp de 1 lună. Efectele uleiului de mentă asupra IBS sunt rezumate în Tabelul 183-2. Efectele asupra simptomelor majore ale IBS sunt enumerate în Tabelul 183-3. Aceste rezultate sunt impresionante, mai ales având în vedere siguranța ECPO. Au fost raportate doar două cazuri de reacții adverse: un pacient a prezentat arsuri la stomac (de la mestecatul comprimatului) și unul a avut o erupție tranzitorie.

Se crede că ECPO funcționează prin îmbunătățirea contracțiilor ritmice ale tractului intestinal și ameliorarea spasmului intestinal. Un beneficiu suplimentar al acestor uleiuri volatile este eficacitatea lor împotriva Candida albicans.36 Acest beneficiu este folositor în IBS, în care o creștere excesivă a C. albicans poate fi un factor de bază, în special la pacienții care nu răspund la sfaturile dietetice și la cei care consumă cantități mari de zahăr. Administrarea nistatinei (600.000 UI/zi timp de 10 zile) la pacienții al căror SII nu a răspuns la o dietă de eliminare a produs o îmbunătățire clinică dramatică.13 În plus, într-un studiu controlat randomizat, dublu-orb, pe 42 de copii cu niveluri moderate de durere din cauza IBS, uleiul de mentă a fost considerat un tratament sigur și eficient.

TABELUL 183-4 Terapii pe bază de plante studiate în IBS

*Date de la Madisch A, Holtmann G, Plein K, et al. Tratamentul sindromului de colon iritabil cu preparate din plante: rezultatele unui studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, multicentric. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2004. 19(3):271-279.

+ Date de la Bensoussan A, Talley NJ, Hing M, et al. Tratamentul sindromului de colon iritabil cu medicamente pe bază de plante chinezești: un studiu controlat randomizat. JAMA 1998.

280(18):1585-1589.

*Date de la Leung WK et al. Tratamentul sindromului de intestin iritabil cu predominanță de diaree cu medicamente pe bază de plante tradiționale chinezești: un studiu randomizat controlat cu placebo. Am J Gastroenterol 2006. 101(7):1574-1580.

Formule pe bază de plante

De secole, substanțele botanice au fost folosite în scopuri medicinale; sunt acum un remediu folosit în mod obișnuit pentru IBS. Atractia produselor botanice provine probabil din accesibilitatea lor și din siguranța percepută ca produse „naturale". În IBS au fost studiate diverse preparate botanice, cu rezultate variate. Din cele 75 de studii randomizate pentru terapia combinată pe bază de plante identificate într-o revizuire sistematică, doar trei studii dublu-orb controlate cu placebo au fost considerate a fi de înaltă calitate. O comparație a formulărilor pe bază de plante utilizate în aceste trei studii este prezentată în Tabelul 183-4. Într-un studiu efectuat pe 116 pacienți, medicamentul chinezesc din plante combinate standard și individualizat a îmbunătățit semnificativ simptomele intestinale. Beneficiul tratamentului individualizat pe bază de plante a fost menținut la 14 săptămâni după terminarea tratamentului. Un alt studiu pe 208 pacienți a demonstrat eficacitatea preparatelor din plante STW 5 și STW 5-II.37a Cel mai recent dintre cele trei studii a randomizat 119 pacienți la un preparat standard de extracte din medicina tradițională chineză care conține 11 ierburi sau placebo. Cu toate acestea, utilizarea acestei formulări pe bază de plante pentru IBS predominant diaree nu a îmbunătățit simptomele.

Deși nu s-au făcut cercetări pentru a documenta eficacitatea acestuia, un remediu naturist vechi numit formula lui Robert are o istorie lungă de utilizare în această afecțiune (a se vedea capitolul 181 pentru o descriere completă). Formula tibetană pe bază de plante cunoscută sub numele de Padma Lax a arătat, de asemenea, eficacitate pentru pacienții cu IBS predominant constipație.

FIGURA 183-1 Înțelegerea actuală a fiziopatologiei IBS. Stresul, abuzul și sentimentele emoționale influențează simptomele intestinale prin activarea circuitelor centrale ale creierului numite sistemul motor emoțional (EMS) pentru a produce răspunsuri autonome și neuroendocrine. Simptomele intestinale cauzează apoi mai multă suferință, declanșând eliberarea de mediatori (citokine, cortizol și adrenalină) care acționează asupra EMS, producând un ciclu de feed-forward de simptome intestinale și suferință emoțională. De la Mayer EA, Naliboff BD, Chang L,

Coutinho SV. Stresul și sindromul intestinului iritabil. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2001 Apr;280(4):G519-24.

într-un studiu pilot randomizat, dublu-orb, de 3 luni. Un număr mic de pacienți au avut scaune moale cu această formulă, dar acest efect a fost ușor remediat prin scăderea dozei.38

Considerații diverse

Factori psihologici

Problemele mentale/emoționale — anxietate, oboseală, sentimente ostile, depresie și tulburări de somn — sunt raportate de aproape toți pacienții cu IBS.39 Severitatea și frecvența unor astfel de simptome tind să se coreleze cu acești factori psihologici. Anxietatea prezice un grad ridicat de simptome legate de hrană în IBS.1 Deosebit de semnificativă este calitatea somnului; calitatea slabă a somnului are ca rezultat o creștere a severității simptomelor.40

Mai multe teorii leagă factorii psihologici cu simptomele IBS. „Modelul de învățare" susține că atunci când sunt expuși la situații stresante, unii copii învață să dezvolte simptome gastrointestinale pentru a face față stresului. O altă teorie susține că IBS este o manifestare a depresiei, a anxietății cronice sau a ambelor. Evaluările de personalitate ale bolnavilor de IBS au arătat că aceștia au niveluri mai ridicate de anxietate și un sentiment mai mare de depresie.41 Cu toate acestea, aceste studii s-au bazat pe evaluări postmorbide ale personalității și de atunci s-a determinat, cu evaluarea premorbidă a personalității, că persoanele care suferă de IBS au profiluri de personalitate normale. Prin urmare, multe dintre simptomele psihologice pot fi fie secundare tulburărilor intestinale (în special malabsorbția), fie datorate unui factor etiologic comun (de exemplu, stres, alergie alimentară sau candidoză) (Figura 183-1).

S-a demonstrat că o motilitate mai mare a colonului în timpul expunerii la situații stresante are loc atât la subiecții normali, cât și la cei care suferă de IBS.42 Această constatare aparent explică durerea abdominală mai mare și funcția intestinală neregulată observată la pacienții cu IBS și la subiecții normali în perioadele de stres emoțional. Se știe, de asemenea, că pacienții aflați în dificultate cu IBS au o funcție imunitară scăzută, așa cum este demonstrat de procentele mai mici de celule T activate și celule ucigașe naturale.43 Această descoperire sugerează că pacienții cu IBS pe termen lung au funcția imunitară scăzută, ceea ce poate

lăsați-i susceptibili la o serie de alte boli. Unii cercetători cred că bolnavii de IBS au dificultăți în adaptarea la evenimentele din viață, deși această credință nu a fost bine demonstrată în studiile clinice. Psihoterapia, sub formă de terapie de relaxare44, biofeedback,45 hipnoză,45 consiliere,46 sau antrenament pentru gestionarea stresului47, s-a dovedit că reduce frecvența și severitatea simptomelor și că îmbunătățește rezultatele tratamentului medical standard al IBS. Hipnoza, pe care pacientul o poate practica la domiciliu folosind un echipament simplu de înregistrare pe disc compact,48 s-a dovedit că

reduce atât motilitatea colonului în stare de jeun49, cât și sensibilitatea rectală.50 Spre deosebire de modalitățile psihoterapeutice, utilizarea medicamentelor anxiolitice, o combinație de tranchilizante și antispastice sau antidepresive nu a dat rezultate eficiente.

Medicina Fizica

O creștere a exercițiilor fizice pare utilă și pentru pacienții cu IBS. Mulți consideră că plimbările zilnice îndelete reduc semnificativ simptomele, probabil datorită efectelor cunoscute ale exercițiilor fizice de reducere a stresului. O terapie de masaj specifică cunoscută sub denumirea de reflexoterapie a piciorului a fost evaluată într-un mic studiu pe 34 de indivizi; nu s-a constatat niciun beneficiu pentru pacienţii cu IBS.51

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Deoarece IBS este o boală multifactorială, abordarea pacientului necesită luarea în considerare și integrarea următorilor factori:

Fibre alimentare

Determinarea si eliminarea alergiilor/intolerantelor alimentare

Reducerea stresului

Exercita

Dieta

Alimentele bogate în fibre (vezi capitolul 52) trebuie să fie crescute și alimentele care sunt alergene, care conțin zahăr rafinat sau sunt foarte procesate trebuie eliminate, împreună cu FODMAP.

Supliment

• Supliment probiotic care include specii de Lactobacili și Bifidobacterii: 2 până la 12 miliarde de organisme vii/zi

Medicina Botanica

Preparate de ulei volatil cu acoperire enterică (de exemplu, ulei de mentă): 0,2 până la 0,4 ml de două ori pe zi, între mese

Kinetoterapie

Pacientului i se poate sfătui să facă 20 de minute de plimbare pe zi.

Consiliere

Clinicianul ar trebui să ajute pacientul să dezvolte un program eficient de reducere a stresului. Biofeedback-ul poate fi deosebit de util pentru pacienții cu IBS.

REFERINȚE

Simren M, Mansson A, Langkilde AM și colab. Simptome gastrointestinale legate de alimente în sindromul colonului iritabil. Digestie. 2001;63:108-115.

Spiro H. Gastroenterologie clinică. a 3-a ed. New York: Macmillan; 1983;713-735.

Longstreth GF. Sindromul intestinului iritabil: o problemă de miliarde de dolari. Gastroenterol. 1995;109:2029-2031.

Fielding JF. Istoricul și examinarea detaliată ajută la diagnosticarea clinică pozitivă a sindromului de colon iritabil. J Clin Gastroenterol. 1983;5:495-497.

Cann PA, Read NW, Holdsworth CD. Care este beneficiul tărâțelor de grâu la pacienții cu sindrom de colon iritabil? Intestin. 1984;25:168-173.

Fielding JF, Kehoe M. Diferite formulări de fibre dietetice și sindromul colonului iritabil. Ir J Med Sci. 1984;153: 178-180.

Slavin JL, Greenberg NA. Guma de guar parțial hidrolizată: utilizări nutriționale clinice. Nutriţie. 2003;19:549-552.

Giaccari S, Grasso G, Tronci S, et al. [Guma de guar parţial hidrolizată: o fibră ca coadjuvant în sindromul de colon iritabil.]. Clin Ter. 2001;152:21-25.

Furnari M, Furnari A, Parodi L, et al. Combinația de rifaximină cu guma de guar parțial hidrolizată este mai eficientă decât rifaximina în monoterapie în eradicarea excesului bacterian intestinal subțire. Alimentary Pharm Therapeutics epub. 22 august 2010.

Hollander E. Colita mucoasa datorata alergiei alimentare. Am J Med Sci. 1927;174: 495-500.

Gay L. Colită mucoasă, complicată de polipoză colonică, ameliorată prin management alergic. Am J Dig Dis. 1937;3: 326-329.

Jones VA, McLaughlan P, Shorthouse M și colab. Intoleranță alimentară. Un factor major în patogeneza sindromului de colon iritabil. Lancet. 1982;2:1115-1117.

Petitpierre M, Gumowski P, Girard JP. Sindromul intestinului iritabil și hipersensibilitate la alimente. Ann Alergie. 1985;54:538-540.

Nanda R, James R, Smith H, și colab. Intoleranța alimentară și sindromul intestinului iritabil. Intestin. 1989;30:1099-1104.

Gertner D, Powell-Tuck J. Sindromul intestinului iritabil și intoleranța alimentară. Practicant. 1994;238:499-504.

Zwetchkenbaum J, Burakoff R. Sindromul colonului iritabil și hipersensibilitatea alimentară. Ann Alergie. 1988;61: 47-49.

Drisko JA, Bischoff B, Hall MA, et al. Tratarea sindromului de colon iritabil cu o dietă de eliminare a alimentelor urmată de provocare alimentară și probiotice. Am J Gastroenterol. 2003;98:S276:Din un rezumat prezentat pentru cea de-a 68-a reuniune științifică anuală a Colegiului American de Gastroenterologie.

Russo A, Fraser R, Horowitz M. Efectul hiperglicemiei acute asupra motilității intestinale subțiri la subiecții normali. Diabetologia. 1996;39:984-989.

Shepherd SJ, Gibson PR. Malabsorbția fructozei și simptomele sindromului de colon iritabil: linii directoare pentru un management alimentar eficient. J Am Dieta. conf. univ. 2006;106:1631-1639.

Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG și colab. Declanșatorii dietetici ai simptomelor abdominale la pacienții cu sindrom de colon iritabil: dovezi randomizate, controlate cu placebo. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6: 765-771.

Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradicarea excesului bacterian intestinal subțire reduce simptomele sindromului de colon iritabil. American J de Gastroenterol. 2000;95(12):3503-3506.

O'Mahony L, McCarthy, Kelly P, et al. Lactobacillus și bifidobacterium în sindromul colonului iritabil: răspunsuri la simptome și relație cu profilurile de citokine. Gastroenterol. 2005;128(3): 541-551.

Whorwell PJ, Altringer I, Morel J, et al. Eficacitatea unui probiotic încapsulat Bifidobacterium infantis 35624 la femeile cu sindrom de colon iritabil. Am J Gastroenterol. 2006;101(7):1581-1590.

Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, et al. Un studiu randomizat dublu-orb controlat cu placebo al Lactobacillus GG pentru tulburările de durere abdominală la copii. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(2):177-184.

Kajander K, Hatakka T, Poussa M, et al. Un amestec de probiotice ameliorează simptomele la pacienții cu sindromul colonului iritabil: o intervenție controlată de 6 luni. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(5):387-394.

Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, et al. Un studiu controlat randomizat al unei combinații de probiotice VSL# 3 și placebo în sindromul colonului iritabil cu balonare. Neurogastroenterol Motil. 2005;17(5):687-696.

Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P,

et al. Efectul unui lapte fermentat care conține Bifidobacterium animalis DN-173 010 asupra calității vieții și simptomelor legate de sănătate în sindromul colonului iritabil la adulți aflați în îngrijirea primară: un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26(3):475-486.

Kajander K, Krogius-Kurikka L, Rinttila T, et al. Efectele suplimentării cu probiotice multispecie asupra microbiotei intestinale în sindromul colonului iritabil. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26(3):463-473.

Agazzi A, De Ponti F, De Giorgio R, et al. Revizuirea implicațiilor aportului alimentar de triptofan la pacienții cu sindrom de colon iritabil și tulburări psihiatrice. Dig Liver Dis. 2003;35:590-595.

Clarke G, Fitzgerald P, Cryan JF și colab. Degradarea triptofanului în sindromul intestinului iritabil: dovezi ale activării indoleaminei 2,3-dioxigenazei într-o cohortă de bărbați. BMC Gastroenterol. 20 ianuarie 2009;9:6.

Leicester RJ, Hunt RH. Ulei de mentă pentru a reduce spasmul colonului în timpul endoscopiei. Lancet. 1982;2:989.

Somerville KW, Richmond CR, Bell GD. Capsule cu ulei de mentă cu eliberare întârziată (Colpermin) pentru sindromul de colon spastic. Un studiu farmacocinetic. Br J Clin Pharmacol. 1984;18:638-640.

Rees WD, Evans BK, Rhodes J. Tratarea sindromului de colon iritabil cu ulei de mentă. Br Med J. 1979;2:835-836.

Pittler MH, Ernst E. Ulei de mentă pentru sindromul intestinului iritabil: o revizuire critică și metaanaliză. Am J Gastroenterol. 1998;93:1131-1135.

Liu JH, Chen GH, Yeh HZ și colab. Capsule de ulei de mentă acoperite enteric în tratamentul sindromului de colon iritabil: un studiu prospectiv, randomizat. J Gastroenterol. 1997;32:765-768.

Stiles JC, Sparks W, Ronzio RA. Inhibarea Candida albicans de către oregano. J Appl Nutr. 1995;47:96-102.

Kline RM, Kline JJ, Di Palma J, et al. Capsule de ulei de mentă cu acoperire enterică, dependente de pH, pentru tratamentul sindromului de colon iritabil la copii. J Pediatr. 2001;138:125-128.

37a.Madisch A, Holtmann G, Plein K, et al. Tratamentul sindromului de colon iritabil cu preparate din plante: rezultatele unui studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, multicentric. Farmacologie și terapie alimentară. 2004;19(3):271-279.

Sallon S, Ben-Arye E, Davidson R, et al. Un tratament nou pentru sindromul colonului iritabil predominant constipație folosind Padma Lax, o formulă tibetană din plante. Digestie. 2002;65:161-171.

Svedlund J, Sjodin I, Dotevall G, et al. Simptome gastrointestinale și mentale superioare în sindromul colonului iritabil. Scand J Gastroenterol. 1985;20:595-601.

Goldsmith G, Levin JS. Efectul calității somnului asupra simptomelor sindromului de colon iritabil. Dig Dis Sci. 1993;38: 1809-1814.

Ryan WA, Kelly MG, Fielding JF. Profilul normal de personalitate al pacienților cu sindrom de colon iritabil. Ir J Med Sci. 1984;153:127-129.

Narducci F, Snape Jr WJ, Battle WM și colab. Creșterea motilității colonului în timpul expunerii la o situație stresantă. Dig Dis Sci. 1985;30:40-44.

Motzer SA, Jarrett M, Heitkemper MM, et al. Funcția celulelor ucigașe naturale și suferința psihologică la femeile cu și fără sindrom de colon iritabil. Biol Res Nurs. 2002;4:31-42.

Blanchard EB, Greene B, Scharff L, et al.

r

Antrenamentul de relaxare ca tratament pentru tine

sindromul colonului iritabil. Biofeedback Self H

Regul. 1993;18:125-132. .

Goldsmith G, Patterson M. Sindromul intestinului iritabil. Actualizare tratament. Sunt un medic de familie. 1985;31:191-195.

Schwarz SP, Taylor AE, Scharff L, et al. Pacienți cu sindrom de colon iritabil tratați comportamental: o urmărire de patru ani. Behav Res Ther. 1990;28:331-335.

Shaw G, Srivastava ED, Sadlier M, et al. Managementul stresului pentru sindromul colonului iritabil. Un proces controlat. Digestie. 1991;50:36-42.

Palsson OS, Whitehead WE, Turner MJ. Tratament la domiciliu prin hipnoză pentru sindromul colonului iritabil (IBS): studiu exploratoriu. Am J Gastroenterol. 2003;98:S274.

Whorwell PJ, Houghton LA, Taylor EE și colab. Efectele fiziologice ale emoției: evaluarea prin hipnoză. Lancet. 1992;340:69-72.

Prior A, Colgan SM, Whorwell PJ. Modificări ale sensibilității rectale după hipnoterapie la pacienții cu sindrom de colon iritabil. Intestin. 1990;31:896-898.

Tovey P. Un studiu single-orb de reflexoterapie pentru sindromul colonului iritabil. Br J Gen Pract. 2002;52:19-23.

CAPITOLUL 184

p REZUMAT DIAGNOSTIC

De obicei asimptomatic

Diagnosticat accidental sau din simptome acute în cazul obstrucției tractului urinar

Durere chinuitoare, intermitentă, radiantă în zona inghinală, cu originea în flanc sau rinichi

Greață, vărsături, distensie abdominală

Frisoane, febră și frecvență urinară dacă există infecție

p CONSIDERAȚII GENERALE

Formarea pietrelor în tractul urinar este recunoscută de mii de ani; în ultimele decenii însă, atât tiparul, cât și incidența bolii s-au schimbat semnificativ. În trecut, formarea pietrelor avea loc aproape exclusiv în vezică, dar astăzi majoritatea pietrelor se formează în tractul

urinar superior. Bărbații au un raport de 3:1 în formarea pietrelor la rinichi în comparație cu femeile, cu excepția celui de-al șaselea deceniu, unde incidența scade la bărbați, dar crește la femei - o tendință către echivalența de gen.1

Odată ce se formează o piatră la rinichi, există o șansă de 50% de recidivă în 5 până la 7 ani dacă nu există tratament. Pietrele la rinichi nu se limitează la niciun grup cultural, geografic sau rasial. În Statele Unite, 1 din 1000 de internări în spital este pentru pietre la rinichi. Incidența a crescut constant, în paralel cu creșterea altor boli asociate cu așa-numita dietă occidentală - boala cardiacă ischemică, colelitiază, hipertensiune arterială și diabet.

În emisfera vestică, peste 80% din pietrele la rinichi sunt de obicei compuse din săruri de calciu acid uric (5% până la 8%) sau struvit (10% până la 15%). Cercetarea moleculară începe să lege anumite mutații ale genelor responsabile de manipularea clorurii renale, ceea ce poate duce la hipercalciurie. Alte modificări genetice identificate sunt legate de excrețiile urinare în exces de oxalat, cistină și acid uric.2 Incidența calculilor renali variază geografic, reflectând diferențele de factori de mediu, dietă și componente ale apei de băut. Urina umană este suprasaturată în ceea ce privește oxalat de calciu, acid uric și fosfați. Aceste substanțe rămân în mod normal în soluție datorită controlului pH-ului și secreției de inhibitori ai creșterii cristalelor.

Următoarele boli metabolice primare și secundare provoacă pietre la rinichi și trebuie excluse la începutul procesului clinic:

Hiperparatiroidism

cistinurie

Exces de vitamina D

Sindromul lapte-alcali

Boala osoasă distructivă

Oxalurie primară

Sindromul Cushing

Sarcoidoza

p CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

Formarea Pietrei

Condițiile care favorizează formarea calculilor pot fi împărțite în două grupe: factori care cresc concentrația de cristaloizi de calcul și factori care favorizează formarea calculilor la concentrații urinare normale. Primul grup include reducerea urinei

TABELUL 184-1 Cauzele excreției excesive a constituenților urinari relativ insolubili

JKL

volum (deshidratare) și o rată crescută de excreție a constituenților pietrei. Al doilea grup este legat de staza urinară, modificările pH-ului, corpurile străine și reducerea substanțelor normale care solubilizează constituenții pietrei. Consultați Tabelele 184-1 și 184-2 pentru o schiță a posibilităților de diagnosticare.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Compoziția de piatră

Diagnosticarea tipului de pietre la rinichi este esențială pentru identificarea terapiei adecvate. Evaluarea atentă a următoarelor criterii determină de obicei compoziția pietrei dacă nu este disponibilă pentru analiză chimică:

Dieta

Factori metabolici sau de boală subiacente

Nivelurile de calciu seric și urinar, acid uric, creatinine și electroliți

Analiza urinei

Cultură de urină

Tabelul 184-3 rezumă constatările în principalele tipuri de pietre la rinichi.

Factori dietetici

Pietrele care conțin calciu sunt compuse din oxalat de calciu, oxalat de calciu amestecat cu fosfat de calciu sau foarte rar fosfat de calciu singur. Incidența mare a celor care conțin calciu

TABELUL 184-2 Modificări fizice ale urinei și rinichilor

pietrele în societățile bogate este direct asociată cu următoarele modele alimentare:

Cantități scăzute de fibre3

Aportul de carbohidrați foarte rafinați4,5

Consum mare de alcool 6

Cantități mari de proteine animale6,7

Aport mare de grăsimi8

TABELUL 184-3 Caracteristicile chimice și fizice ale calculilor urinari

Consum mare de băuturi răcoritoare9

Aport mare de fructoză

Clasificarea majorității calculilor ca fiind „idiopatice", hipercalcurie" sau doar „idiopatice" reflectă o ignorare a factorilor dietetici care induc hiperuricemie, hipercalciurie și formare de calculi. Efectul cumulat al acestor factori dietetici este, fără îndoială, motivul creșterii incidenței pietrelor la rinichi.

Ca grup, vegetarienii au un risc mai mic de a dezvolta pietre. Studiile au arătat că chiar și în rândul consumatorilor de carne, cei care au consumat cantități mai mari de fructe și legume proaspete au avut o incidență mai scăzută a pietrelor.10 Suplimentarea cu tărâțe, precum și simpla schimbare de la pâine albă la pâine integrală a dus la scăderea nivelului de calciu urinar.3

Factorii dietetici pot juca, de asemenea, un rol în acidificarea sau alcalinizarea urinei. În funcție de tipul de calcul, această capacitate de a modifica pH-ul urinar poate ajuta la tratarea și prevenirea pietrelor.11 Într-un studiu, 12 bărbați sănătoși au primit o dietă standardizată plus suc de merișor, coacăze negre sau prune. Acești subiecți au furnizat apoi colecții de urină de 24 de ore pentru evaluare. Cercetătorii au descoperit că sucul de afine a scăzut pH-ul urinar și a crescut semnificativ excreția de acid oxalic și suprasaturația relativă a acidului uric. Sucul de coacăze negre a crescut pH-ul urinar, excreția de acid citric și pierderea acidului oxalic. Sucul de prune nu a produs nicio schimbare.12 Cercetătorii au ajuns la concluzia că sucul de coacăze negre ar putea sprijini tratamentul și prevenirea calculilor de acid uric prin efectul său alcalinizant. Dimpotrivă, deoarece sucul de merișor acidifică urina, ar putea fi util în tratamentul pietrelor de brushite și struvit, precum și pentru infecțiile tractului urinar.

Aportul crescut de lichide a fost recunoscut ca una dintre principalele abordări pentru a reduce suprasaturarea urinei. O creștere a volumului de urină are ca rezultat o scădere a prevalenței calculilor. Numeroase studii randomizate controlate (RCT) au constatat că consumul a mai mult de 2 L/zi de apă13 sau aportul crescut de lichide pentru a obține o

debit de urină de peste 2,5 L/zi14 a scăzut riscul pe termen lung de reapariție a pietrelor la rinichi cu aproximativ 60% față de niciun tratament.

Un studiu, efectuat pe bărbați care formează pietre cu un consum inițial de băuturi răcoritoare de peste 160 ml/zi, a raportat o reducere a episoadelor de colică renală auto-raportate și confirmate de medic la cei randomizați și sfătuiți să se abțină de la consumul de băuturi răcoritoare față de nicio intervenție timp de 3 ani. Aportul total de lichide a fost similar în ambele grupuri.9

P DIETA

Într-un studiu, nivelurile ridicate de calciu din dietă la bărbații cu vârsta sub 60 de ani au fost asociate cu scăderea formării de calculi, dar nu a existat niciun efect la bărbații cu vârsta peste 60 de ani și nici un aport alimentar suplimentar de peste 500 mg de calciu nu a fost asociat cu un risc crescut de calculi.15

Tipul specific de calcul nu a fost elucidat în acest studiu și s-a presupus că majoritatea pietrelor la rinichi raportate de populația cohortei constau în principal din oxalat de calciu, ca și în populația generală. Cauza acestei diferențe specifice vârstei este neclară. Calciul alimentar se poate lega de oxalatul alimentar în intestin, reducând astfel absorbția de oxalat și concentrația ulterioară de oxalat urinar. Atât deficitul de vitamina D, cât și capacitatea redusă de a absorbi calciul alimentar sunt mai răspândite la persoanele în vârstă.15

Sodiu și sare

În ceea ce privește conținutul de sare din alimentație, studiile observaționale au sugerat o relație strânsă între consumul de sodiu și hipercalciurie, dar dovezile mai recente au contestat această idee. Se știe că aportul ridicat de sodiu reduce reabsorbția tubulară renală a calciului, crescând astfel cantitatea de calciu excretată în urină.16 De asemenea, o dietă bogată în sodiu este cunoscută pentru a crește pH-ul urinei și s-a propus să reducă citratul urinar.17 Alte studii arată o asociere pozitivă între sodiul urinar și excreția de calciu și sugerează că poate fi efectul calcic mai sensibil la formatorii de sodiu8.

Nouvenne și colab.19 au descoperit că atunci când pacienții cu calculi de calciu idiopatici au fost tratați cu restricție de sodiu (60 mmol/zi) și aport mare de lichide, o reducere de 100 mmol de sodiu urinar a fost însoțită de o reducere de 64 mg/zi a calciului urinar, cu 30% dintre pacienți obținând calciu normal în urină.

În schimb, alte date, în special la pacienții cu hipocitrurie (nu hipercalciurie), au demonstrat că suplimentarea alimentară cu sodiu a dus la creșterea volumului golit și scăderea suprasaturației de oxalat de calciu.20 Acest lucru trebuie examinat cu atenție, deoarece acești pacienți au fost urmăriți doar pentru o perioadă scurtă de timp și deja utilizau intervenții farmacologice pentru boala litiaza. Deși rezultatele continuă să fie contradictorii, reducerea sodiului alimentar este o recomandare generală dată majorității pacienților cu antecedente de pietre la rinichi.

Fructoză

Băuturile pentru sport au devenit din ce în ce mai populare în ultimul deceniu. Conținutul de citrat din astfel de băuturi ar fi de așteptat să crească excreția de citrat din urină și pH-ul urinei, oferind protecție atât împotriva calculilor de calciu, cât și de acid uric. Cu toate acestea, conținutul ridicat de sodiu al băuturilor pentru sport, promovat ca fiind util pentru „rehidratare" la sportivi, ar putea fi asociat cu creșterea excreției de calciu în urină. În plus, ingestia de cantități semnificative de zaharoză și fructoză din aceste băuturi ar putea fi asociată și cu creșteri ale excreției de calciu.21 Fructoza, o componentă a siropului de porumb adăugată frecvent în băuturile sportive și suc ca îndulcitor, ar fi, de asemenea, o modalitate nedorită pentru majoritatea formatorilor de pietre de a crește volumul urinei, având în vedere legăturile sale recente, hiperuricemia, sindromul metabolic, hiperuricemia222222222222 și232.

Citratul este un inhibitor acceptat al agregării și creșterii cristalelor de oxalat de calciu și fosfat de calciu. În trecut, intervențiile dietetice pentru creșterea citratului au inclus limonada și sucul de portocale.24,25 Rezultatele cu limonada sunt contradictorii, un studiu arătând o creștere a volumului de urină, dar nu și a citratului de urină.26 Consumul regulat de suc de grepfrut ar trebui totuși evitat. Într-un studiu la scară largă, femeile care beau 8 oz de suc de grepfrut zilnic și-au crescut riscul de pietre cu 44%.

Hiperoxaluria este un factor de risc metabolic pentru boala litiaza. Oxalatul alimentar poate contribui cu până la 80% din oxalatul urinar.27,28 Prin urmare, o dietă cu conținut scăzut de oxalat poate oferi beneficii pacienților cu hiperoxalurie. În plus, s-a dovedit a fi benefic un calciu alimentar adecvat pentru a minimiza absorbția intestinală de oxalat. Borghi și colab.29, într-un studiu randomizat la bărbați cu calculi recurenți de oxalat de calciu, au obținut o reducere semnificativă a excreției de oxalat și a incidenței pietrelor recurente la pacienții cu o dietă normală de calciu (1200 mg/zi), săracă în proteine animale și săracă în sare, comparativ cu o dietă săracă în calciu (400 mg/zi).

Recomandări dietetice pentru pacienții cu oxalat urinar ridicat

Dieta cu conținut scăzut de oxalat

O dietă cu conținut scăzut de oxalat este o rețetă comună pentru pietrele la rinichi recurente de oxalat de calciu. Scopul final este reducerea nivelului de acid oxalic excretat prin urină. Se pare că persoanele cu pietre la rinichi recurente au tendința de a absorbi niveluri mai mari de oxalați din dietă în comparație cu subiecții normali, care nu sunt predispuși la litiază la rinichi, care absorb doar 3% până la 8% din oxalatul alimentar. O dietă cu conținut scăzut de oxalat este de obicei definită ca mai puțin de 50 mg de oxalat pe zi, astfel încât alimentele din categoriile cu conținut ridicat și moderat de oxalat trebuie reduse. Caseta 184-1 este concepută pentru a oferi o estimare a conținutului de oxalat al alimentelor, care este foarte variabil. Nivelul de oxalat dintr-un anumit aliment în rapoartele publicate poate varia de două ori până la cincisprezece ori. Diferențele de climă, calitatea solului, starea de coacere sau chiar ce parte a plantei este analizată vor afecta, de asemenea, valoarea.

CASETA 184-1 Conținutul de oxalat din anumite alimente

*Mai mult de 200 mg per porție. ^Mai mult de 100 mg per porție. ♦Mai mult de 50 mg per porție.

Greutatea și metabolismul carbohidraților

Controlul greutății și corectarea metabolismului carbohidraților sunt importante deoarece excesul de greutate și insensibilitatea la insulină duc la hipercalciurie și sunt factori de risc ridicat pentru formarea calculilor.30,31 După ingestia de glucoză, are loc o creștere a calciului urinar, iar reabsorbția fosfatului scade. Aceasta duce la o concentrație plasmatică scăzută de fosfat, care stimulează producția de 1,25 dihidroxicolecalciferol și are ca rezultat creșterea absorbției intestinale a calciului; concomitent, provoacă și hipercalciurie. Ingestia de zaharoză și alte zaharuri simple determină o creștere exagerată a conținutului urinar de oxalat de calciu la aproximativ 70% dintre persoanele cu pietre la rinichi recurente.32

Flora intestinală

Studiile încep să găsească o corelație între echilibrul adecvat al florei intestinale și un risc mai mic de apariție a pietrelor la rinichi de oxalat. Homeostazia oxalatului depinde parțial de bacteria anaerobă intestinală Oxalobacter formigenes. Acum se pare că O. formigenes contribuie la homeostazia acidului oxalic și că absența acestuia poate predispune indivizii la boala idiopatică a pietrelor la rinichi de oxalat de calciu. că, atunci când este administrat terapeutic, O. formigenes poate repopula intestinul și poate reduce concentrația urinară de oxalat după o încărcare de oxalat, reducând astfel incidența formării calculilor renali cu oxalat de calciu.33 Deși sunt necesare mai multe cercetări, pare posibil ca suplimentarea indivizilor deficienți cu O. formigenes să confere o oarecare protecție împotriva bolilor renale viitoare.

Nutrienți

Magneziu și vitamina B6

O dietă cu deficit de magneziu accelerează depunerea calciului în tubii renali la șobolani.35 S-a demonstrat că magneziul crește solubilitatea oxalatului de calciu și inhibă precipitarea atât a fosfatului de calciu, cât și a oxalatului de calciu.36-38 Un raport urinar scăzut

magneziu/calciu este un factor de risc independent pentru formarea calculilor39; Numai magneziul suplimentar s-a dovedit a fi eficient în prevenirea recidivelor pietrelor la rinichi.

Când magneziul este utilizat în combinație cu vitamina B6, se observă un efect și mai mare.40,41 Se știe că piridoxina reduce producția endogenă și excreția urinară de oxalați,42,43 și pacienții cu calculi recurenți de oxalat au niveluri anormale de activare a eritrocitare glutamat piruvat transaminoacemic transaminaza glutaminază, (EGOT), transaminaza acidului glutamic-piruvic urinar și transaminaza glutamico-oxaloacetică urinară, indicând insuficiența clinică a vitaminei B6 și sinteza afectată a acidului glutamic. Aceste niveluri revin la normal după 3 luni de tratament.43 S-a demonstrat că deficitul de piridoxină indus la șobolani produce oxalurie și litiaza cu oxalat de calciu (care este prevenită prin suplimentarea cu magneziu).42

Acid glutamic

Nivelurile scăzute de acid glutamic (din deficiența de vitamina B6 sau din alte motive) sunt semnificative în formarea pietrelor la rinichi deoarece o concentrație mai mare de acid glutamic în urină induce precipitarea oxalatului de calciu. Suplimentarea cu acid glutamic la șobolani reduce semnificativ incidența calculilor și poate face acest lucru și la oameni.44 Suplimentarea cu acid glutamic poate fi, totuși, superfluă dacă sunt atinse niveluri adecvate de vitamina B6.

Calciu

Deși majoritatea medicilor le spun încă pacienților cu pietre la rinichi să evite suplimentele de calciu, acest sfat este în mare parte depășit. A apărut un corp puternic de dovezi care resping tendința generală de a restricționa suplimentarea cu calciu la pacienții cu pietre la rinichi.

Un studiu a arătat chiar că suplimentarea cu calciu reduce excreția de oxalat.45 Acest studiu a măsurat excreția urinară de oxalat după suplimentarea cu calciu și administrarea de acid oxalic. Calciul a fost administrat sub formă de carbonat de calciu sau malat de citrat de calciu în doză de 300 mg calciu elementar zilnic. În comparație cu evaluarea inițială, suplimentarea cu calciu a redus semnificativ absorbția și excreția oxalaților.

Un alt studiu a evaluat aportul de calciu și profilurile alimentare la 37 de pacienți ambulatori cu pietre la rinichi și 45 de subiecți de control. Calciul alimentar, evaluat din înregistrările dietetice de 4 zile, a fost semnificativ mai scăzut pentru pacienții cu calculi urinari.46 Un al treilea studiu care susține în continuare beneficiile consumului de calciu este un studiu randomizat de 5 ani care compară efectul a două diete la 120 de bărbați cu calculi recurenți de oxalat de calciu și hipercalciurie47. în riscul de recidivă a pietrelor. În timpul urmăririi, nivelurile de calciu urinare au scăzut semnificativ în ambele grupuri, dar oxalatul urinar a fost redus în grupul cu aport normal de calciu și a crescut în grupul cu aport scăzut de calciu. În cele din urmă, o investigație epidemiologică prospectivă amplă a raportat, de asemenea, că pietrele la rinichi erau mai probabil să se manifeste la persoanele

cu cel mai mic aport zilnic de calciu (516 mg) decât la cei cu cel mai mare aport zilnic de calciu (1326 mg).48

Aceste studii demonstrează clar că suplimentarea cu calciu (300 până la 1000 mg pe zi) se poate dovedi a fi o măsură preventivă eficientă împotriva pietrelor la rinichi de oxalat de calciu.

Un studiu amplu, cu toate acestea, pe peste 36.000 de femei postmenopauză, fără antecedente de pietre la rinichi, a arătat, în comparație cu placebo, o creștere cu 17% a riscului de calculi urinari auto-raportați la femeile care au consumat 1000 mg de carbonat de calciu plus 400 UI de vitamina D zilnic. Pentru femeile aflate în postmenopauză, implicațiile ingestiei de carbonat de calciu pot diferi de cele pentru femei și bărbați mai tineri, din motive necunoscute. Absorbabilitatea calciului este pusă sub semnul întrebării la această populație de femei, în special atunci când forma elementară utilizată a fost carbonatul.49 Acest studiu contrazice alte date care indică faptul că suplimentele cu vitamina D pot fi furnizate femeilor aflate în postmenopauză care nu sunt formatoare de pietre și care sunt insuficiente în vitamina D, fără a se teme de un risc crescut de litiază la rinichi.50

Citrat

Se știe că excreția urinară scăzută de citrat prezintă un risc pentru nefrolitiază.51 Deși calciul urinar crește la pacienții care consumă citrat de calciu, unele dintre efectele citratului inhibă formarea pietrelor la rinichi. Mai exact, citratul are capacitatea de a reduce saturația urinară de oxalat de calciu și fosfat de calciu și de a întârzia nuclearea și creșterea cristalelor sărurilor de calciu. Utilizarea citratului de potasiu sau de sodiu în tratamentul saturației urinare recurente de oxalat de calciu s-a dovedit a fi eficientă în studiile clinice, punând capăt formării de calculi la aproape 90% dintre subiecți. anul.53

Un alt studiu de 3 ani, dublu-orb, pe 57 de persoane cu antecedente de pietre de calciu și niveluri urinare scăzute de citrat a arătat că cei cărora li sa administrat citrat de potasiu au dezvoltat mai puține pietre la rinichi decât au avut anterior. În comparație, grupul cărora li sa administrat placebo nu a avut nicio schimbare în rata lor de formare a calculilor.54

Cu toate acestea, mai degrabă decât citratul de potasiu sau de sodiu, citratul de magneziu pare să ofere cel mai mare beneficiu.

Citratul de magneziu încetinește rata de creștere a cristalelor de brushite, rata de nucleare și suprasaturarea urinei. În plus, deoarece magneziul concurează cu calciul în legarea oxalaților atât în intestin, cât și în urină, raportul dintre magneziu și calciu din urină este utilizat pentru estimarea riscului de calcul.55

Vitamina K

Glicoproteina urinară, un inhibitor puternic al creșterii monohidratului de oxalat de calciu, necesită carboxilarea posttranscripțională a acidului glutamic pentru a forma acid gamma-

carboxiglutamic. Vitamina K este un factor esențial pentru ca această carboxilare să aibă loc.56 Deteriorarea formării acidului glutamic sau o deficiență de vitamina K reduce formarea acestei glicoproteine. Prezența vitaminei K în legumele cu frunze verzi poate contribui la scăderea incidenței pietrelor la rinichi în rândul vegetarienilor.57

Metabolismul acidului uric

Nivelul consumului alimentar de purine este liniar legat de rata de excreție urinară a acidului uric.58 Această relație este importantă deoarece hiperuricozuria este un factor cauzator al calculilor recurenți de oxalat de calciu. Nivelurile ridicate de supliment de acid folic promovează eliminarea purinei și inhibarea xantinoxidazei, ducând la scăderea excreției de acid uric (vezi capitolul 169). pH-ul mai ridicat al urinei ajută și la solubilitatea acidului uric59; totuși, manipularea pH-ului urinei este o sarcină complexă, deoarece va fi afectată nu numai de dietă și starea de hidratare, ci și de greutate și indicele de masă corporală (IMC). IMC mai mare au fost asociate cu pH-ul urinar mai scăzut.60,61 Includerea unui obiectiv de reducere a greutății atunci când este cazul poate fi benefică pacienților cu calculi de acid uric sau cu pH scăzut al urinei, deși beneficiile pe termen lung sunt necunoscute.

Medicamente botanice

Există studii clinice limitate cu utilizarea plantelor medicinale pentru pietrele la rinichi, iar cele care există sunt prost concepute. Ne concentrăm pe scurt pe utilizarea tradițională in vitro și in vivo a unui număr de substanțe botanice.

Antrachinonele izolate din speciile Rubia, Cassia și Aloe leagă calciul și reduc semnificativ rata de creștere a cristalelor urinare atunci când sunt utilizate în doze orale mai mici decât doza de laxativ62,63. formarea pietrei; în timpul atacurilor acute, acestea pot ajuta la reducerea dimensiunii pietrei.

Planta care conține furanocumarină Ammi visnaga s-a dovedit a fi neobișnuit de eficientă în relaxarea ureterului și pentru a permite

piatra să treacă.65 Această acțiune se datorează capacităților sale de blocare a canalelor de calciu, care acționează în primul rând asupra ureterelor. Atropina și papaverina au efecte de relaxare a mușchilor netezi similare, dar mai puțin active. Peucedanum, Leptotania, Ruta graveolens și Hydrangea conțin furanocumarine similare care promovează, de asemenea, relaxarea mușchilor netezi, iar toate aceste plante medicinale au utilizări istorice în tratamentul pietrelor la rinichi.

Eupatorium purpureum (rădăcină de pietriș), după cum sugerează și numele, a fost folosit în mod tradițional pentru tratarea pietrelor urinare („pietriș”). Eclecticii, medici care au folosit terapii naturale la sfârșitul secolului al XIX-lea și începutul secolului al XX-lea, îl considerau ușor astringent, stimulant și tonic cu acțiune specifică asupra tractului urinar.66 Se spunea că avea puterea de a dizolva concrețiile.

Unul dintre motivele pentru care pietrele la rinichi sunt dureroase atunci când sunt eliminate este că produc spasm în ureter. Plantele spasmolitice au fost eficiente din punct de vedere clinic pentru controlul spasmului ureteral în astfel de cazuri, în timp ce ierburile diuretice sunt, de asemenea, folosite pentru a împinge pietre suficient de mici prin uretere, mai încet și mai tolerabil. În prezent, utilizarea acestor ierburi depinde mai mult de tradiție decât de date științifice.

Unele dintre cele mai populare ierburi spasmolitice care au fost eficiente în mod sigur în acest domeniu includ fructul Ammi visnaga (khella), care este, de asemenea, suficient de puternic pentru a fi utilizat pentru angina pectorală și astmul acut; Scoarță de lobelia, Piscidia piscipula (lemn de câine jamaican), gelsemium și floarea de pasque occidentală. Hyoscyamus niger (henbane) este de asemenea utilă; este un antispastic anticolinergic și mai puternic, ca belladona dar cu afinitate pentru tractul genito-urinar.67

În două studii clinice, participanții cu antecedente de nefrolitiază și cu calculi radiografici prezenți la momentul inițial au fost randomizați să primească extract de Orthosiphon grandiflorus 2,5 g în ceai de două ori pe zi sau citrat de sodiu și potasiu de 5 până la 10 g de trei ori pe zi timp de 18 luni. Cele două tratamente au fost la fel de eficiente în reducerea dimensiunii pietrelor pe parcursul unui an, cu mult mai puține efecte adverse în grupul cu ceai.68

Sa demonstrat că Phyllanthus niruri inhibă cristalizarea oxalatului de calciu în eprubetă. Deși se pare că este diuretic în studiile la rozătoare și la oameni69,70, studiile cu doze mici au descoperit că nu este semnificativ diuretic la șobolani, deși încă dizolvă semnificativ calculii.70

Într-un studiu clinic, 69 de subiecți au fost randomizați pentru a extrage capsule de 450 mg de Phyllanthus de trei ori pe zi sau la placebo timp de 3 luni.71 Printre cei randomizați pentru a primi P niruri, a existat o reducere a hipercalciuriei la acei pacienți care au avut această problemă inițial, dar nu a fost observat niciun efect semnificativ asupra eliminării calculului sau mărimii calculului.

Stil de viață

Poziția de somn

Chiar dacă etiologia litiazelor renale unilaterale recurente este neclară, pacienții cu calculi renali recurenți prezintă cel mai adesea calculi de aceeași parte. Datele din literatură susțin ideea că postura de somn poate contribui la modificări ale hemodinamicii renale. Cercetătorii au studiat 110 pacienți care sufereau de pietre la rinichi limitate la o parte a corpului. Dintre acești pacienți, 93 au favorizat în mod constant dormitul cu o parte într-o poziție dependentă. Studii ulterioare au arătat că partea pietrei a fost identică cu partea dependentă a somnului în 76%, cu valori predictive pozitive ale posturilor de somn cu partea dreaptă în jos și cu partea stângă în jos pentru formarea de pietre ipsilaterale la 82% și, respectiv, 70%.72

Stres

Un studiu caz-control pe 200 de pacienți cu pietre la rinichi simptomatice și 200 de martori potriviți a demonstrat o rată statistic semnificativ mai mare de formare a pietrelor la rinichi la persoanele care au avut evenimente de viață mai stresante. Astfel de evenimente au fost definite ca fiind acelea pe care subiecții le-au perceput ca fiind extrem de stresanți, provocând asupra lor un impact emoțional intens, cu aprehensiune și suferință, timp de cel puțin 1 săptămână.73 Se presupune că evenimentele stresante pot încuraja pierderea constituenților urinari litolitici, cum ar fi magneziul și citratul. urină hipertonă.75

Diverse

Metale grele

Analiza mineralelor părului poate fi de valoare, deoarece multe metale grele (mercur, aur, uraniu și cadmiu) sunt nefrotoxice. S-a demonstrat că cadmiul, în special, crește foarte mult incidența pietrelor la rinichi. Un studiu prospectiv al calamarilor a arătat o incidență de 40% a pietrelor la rinichi, care s-a corelat cu creșteri ale concentrației serice de cadmiu.76

Vitamina C și riscul apariției pietrelor de oxalat

Vitamina C este adesea citată în literatura medicală ca un factor potențial în dezvoltarea pietrelor la rinichi de oxalat de calciu. Numeroase studii au demonstrat acum că la persoanele care nu fac hemodializă sau care suferă de pietre la rinichi recurente, boli renale severe sau gută, terapia cu doze mari de vitamina C nu provoacă pietre la rinichi. Ingestia de vitamina C de până la 10 g/zi nu a avut niciun efect asupra nivelului de oxalat din urină.77,78

Dimpotrivă, mai multe studii pe oameni indică în mod constant că un procent mare de indivizi - indiferent de istoricul pietrelor la rinichi, vârstă, sex și rasă - care ingerează 1000 până la 2000 mg de acid ascorbic doar pentru perioade scurte suferă într-o oarecare măsură de hiperoxalurie.

Un studiu clinic mai recent concordă cu studiile anterioare în demonstrarea creșterilor medii ale excreției totale de oxalat cu suplimentarea cu acid ascorbic.79

Un alt studiu recent RCT dublu-orb încrucișat pe 50 de adulți sănătoși a comparat vitamina C cu metaboliți (Ester-C) cu acidul ascorbic. Doar 41% dintre subiecții care au luat vitamina C cu metaboliți au prezentat o creștere a oxalatului de 24 de ore, care este cu 25% mai puțin în comparație cu acidul ascorbic. Acest lucru implică faptul că, dacă cineva trebuie să consume vitamina C, Ester-C poate cel mai benefic pentru formatorii de pietre; cu toate acestea, efectele benefice ale Ester-C sunt încă controversate.80

Inozitol hexafosfat

Inozitol hexafosfat (cunoscut și ca acid fitic sau IP6), un compus natural care se găsește în cereale integrale, cereale, leguminoase, semințe și nuci, este cunoscut pentru activitatea sa antineoplazică. Un studiu a arătat că utilizarea a 120 mg pe zi de IP-6 a redus semnificativ,

în decurs de 15 zile, formarea de cristale de oxalat de calciu în urina persoanelor cu antecedente de pietre la rinichi.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul eficient al pietrelor la rinichi necesită diferențierea precisă între diferitele tipuri de pietre și recunoașterea și controlul oricăror boli metabolice subiacente sau anomalii structurale ale tractului urinar. Tabelele 184-1 și 184-2 prezintă cauzele diagnosticabile ale pietrelor la rinichi.

Prevenirea recidivelor este scopul terapeutic în tratamentul pietrelor la rinichi. Deoarece managementul alimentar este eficient, ieftin și lipsit de efecte secundare, acesta este tratamentul de alegere. Tratamentul specific este determinat de tipul de piatră și poate include următoarele:

Reducerea calciului urinar

Reducerea aportului de purine

Evitați alimentele bogate în oxalat

Creșterea aportului de alimente cu un raport ridicat magneziu/calciu

Creșterea aportului de vitamina K - alimente bogate

Pentru toate tipurile de pietre, creșterea fluxului de urină pentru a dilua urina este vitală. Trebuie consumate suficiente lichide pentru a produce o urină cu o greutate specifică mai mică de 1,015 și un volum urinar de cel puțin 2000 ml pe zi.

În ceea ce privește schimbările stilului de viață, dacă pietrele apar doar pe o parte, poate fi util să evitați să dormiți pe acea parte. Tehnicile de reducere a stresului și consilierea ar trebui luate în considerare pentru oricine are pietre și un istoric de stres semnificativ.

Obstrucție acută

Îndepărtarea chirurgicală sau litotritia poate fi necesară; pot fi utilizați și următorii agenți:

Extract de Ammi visnaga (conținut de 12% khellin): 250 mg de trei ori pe zi

Rubia tinctura, Rumex crispus sau Aloe vera în doze mai mici decât cele utilizate pentru efect laxativ

Pietre de calciu

Dieta

Creșteți aportul de fibre, carbohidrați complecși și legume cu frunze verzi.

Scade aportul de carbohidrati simpli si purine (carne, peste, pasare, drojdie).

Creșteți consumul de alimente cu raporturi mari magneziu/calciu (orz, tărâțe, porumb, hrișcă, secară, soia, ovăz, orez brun, avocado, banane, caju, nucă de cocos, alune, susan, fasole lima, cartofi).

Dacă pietrele sunt oxalat, reduceți consumul de alimente care conțin oxalat (ceai negru, cacao, spanac, frunze de sfeclă, rubarbă, pătrunjel, merișoare, nuci).

Limitați consumul de produse lactate.

Suplimente

Vitamina B6: 25 mg/zi

Vitamina K: 2 mg/zi

Magneziu: 600 mg/zi

Calciu: 300 până la 1000 mg/zi

IP6: 120 mg/zi

Botanice

Utilizați oricare dintre următorii agenți într-o doză mai mică decât cea utilizată pentru efectul laxativ:

R. tinctura

R. crispus

A. vera

Diverse

Evitați compușii de aluminiu și alcalii.

Pietre de acid uric

Dieta

Reduceți consumul de purine (vezi lista dată pentru calculii de calciu).

Asigurați-vă un aport adecvat de lichide și o încărcare mare de alcali cu multe fructe și legume.

Suplimente

Acid folic: 5 mg/zi

Diverse

Alcaliniza urina: citrat, bicarbonat, suc de coacaze negre.

Pietre de magneziu-amoniu-fosfat

Diverse

Eradicaţi infecţia (vezi capitolul 159).

Acidificaţi urina cu clorură de amoniu (100 până la 200 mg de trei ori pe zi).

Pietre de cistină

Dieta

Evitaţi alimentele bogate în metionină (soia, grâu, produse lactate, cu excepţia laptelui integral, peştelui, cărnii, fasolei lima, fasolei garbanzo, ciupercilor și a tuturor nucilor, cu excepţia nucii de cocos, alunelor și semințelor de floarea soarelui).

Diverse

Alcalinizarea urinei: pH-ul optim este de 7,5 până la 8.

Bushit și pietre de struvită

Acidificaţi urina cu suc de afine.

REFERINȚE

Heller H, Sakhaee K, Moe OW, et al. Rolul etiologic al statusului estrogen asupra formării calculilor renali. J Urol. 2002;168:1923-1927.

Langman CB. Baza moleculară a pietrelor la rinichi. Curr Opin Pediatr. 2004;16:188-193.

Shah P, Williams G, Green N. Hipercalciuria idiopatică: controlul acesteia cu tărâțe neprocesate. Fr. J Urol. 1980;52:426-429.

Thom J, Morris J, Bishop A, și colab. Influența carbohidraților rafinați asupra excreției urinare de calciu. Fr. J Urol. 1978;50:459-464.

Lemann J, Piering W, Lennon E. Rolul posibil al calciuriei induse de carbohidraţi în formarea pietrelor la rinichi de oxalat de calciu. N Engl J Med. 1969;280:232-237.

Zechner O, Latal D, Pfluger H, et al. Factori de risc nutriționali în boala litiaza urinară. J Urol. 1981;125:51-54.

Robertson W, Peacock M, Marshall D. Prevalența bolii de calcul urinar la vegetarieni. Eur Urol. 1982;8:334-339.

Griffith H, O'Shea B, Kevany J, și colab. Un studiu de control al factorilor dietetici în formarea calculilor renali. Fr. J Urol. 1981;53:416-420.

Shuster J, Jenkins A, Logan C și colab. Consumul de băuturi răcoritoare și recurența pietrelor urinare: un studiu randomizat de prevenire. J Clin Epidemiol. 1992;45:911-916.

Siener R, Hesse A. Efectul unui vegetarian și al diferitelor diete omnivore asupra factorilor de risc urinari pentru formarea pietrelor de acid uric. Eur J Nutr. 2003;42:332-337.

Rose G, Westbury E. Influența conținutului de calciu al apei, a aportului de legume și fructe și a altor factori alimentari asupra incidenței calculilor renali. Urol Res. 1975;3:61-66.

Kessler T, Jansen B, Hesse A. Efectul consumului de suc de coacăze negre, merișoare și prune asupra factorilor de risc asociați cu formarea pietrelor la rinichi. Eur J Clin Nutr. 2002;56:1020-1023.

Borghi L, Meschi T, Amato F, et al. Volumul urinar, apă și recidive în nefrolitiaza calcică idiopatică: un studiu prospectiv randomizat de 5 ani.

J Urol. 1996;155:839-843.

Sarica K, Inal Y, Erturhan S, et al. Efectul blocanților canalelor de calciu asupra recreșterii pietrelor și a recurenței după litotripsie cu unde de șoc. Urol Res. 2006;34:184-189.

Zittermann A. Vitamina D în medicina preventivă: ignorăm dovezile? Br J Nutr. 2003;89:552-572.

Goldfarb S. Factori dietetici în patogeneza și profilaxia nefrolitiazelor calcice. Rinichi Int. 1988;34:544-555.

Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK și colab. Rolul potențial al abuzului de sare asupra riscului de formare a pietrelor la rinichi. J Urol. 1993;150(2 Pt 1):310-312.

Wasserstein AG, Stolley PD, Soper KA,

et al. Studiu caz-control al factorilor de risc pentru nefrolitiaza calcică idiopatică. Miner Electrolyte Metab. 1987;13:85-95.

Nouvenne A, Meschi T, Prati B, et al. Efectele dietei sărace în sare asupra hipercalciuriei idiopatice la formatorii de calculi de oxalat de calciu: un studiu controlat randomizat de 3 luni. Am J Clin Nutr. 2010;91:565-570.

Stoller ML, Chi T, Eisner BH și colab. Modificări ale factorilor de risc ale calculilor urinari la formatorii de calculi hipocitraturic de oxalat de calciu tratați cu suplimente alimentare de sodiu. J Urol. 2009;181:1140-1144.

Lemann Jr J, Piering WF, Lennon EJ. Rolul posibil al calciuriei induse de carbohidrați în formarea pietrelor la rinichi de oxalat de calciu. N Engl J Med. 1969;280:232-237.

Taylor EN, Curhan GC. Consumul de fructoză și riscul apariției pietrelor la rinichi. Rinichi Int. 2008;73:207-212.

Nakagawa T, Hu H, Zharikov S și colab. Un rol cauzal al acidului uric în sindromul metabolic indus de fructoză. Am J Physiol Renal Physiol. 2006;290:F625-F631.

Seltzer MA, Low RK, McDonald M, et al. Manipulare dietetică cu limonadă pentru tratarea nefrolitiază hipocitrarice de calciu. J Urol. 1996;156:907-909.

Wabner CL, Pak CY. Efectul consumului de suc de portocale asupra factorilor de risc ale calculilor urinari. J Urol. 1993;149:1405-1408.

Koff SG, Paquette EL, Cullen J, et al. Comparație între limonadă și citrat de potasiu și impactul asupra pH-ului urinei și a parametrilor urinei de 24 de ore la pacienții cu pietre la rinichi. Urologie. 2007;69:1013-1016.

Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG, et al. Contribuția oxalatului alimentar la excreția urinară de oxalat. Rinichi Int. 2001;59:270.

Assimos DG, Holmes RP. Rolul dietei în terapia urolitiazelor. Urol Clin North Am. 2000;27:255-268.

Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparația a două diete pentru prevenirea litiaza recurentă în hipercalciuria idiopatică. N Engl J Med. 2002;346:77-84.

Ulmann A, Aubert J, Bourdeau A, et al. Efectele ingerării greutății și a glucozei asupra excreției urinare de calciu și fosfat: implicații pentru urolitiaza de calciu.

J Clin Endocrinol Metab. 1982;54:1063-1068.

Rao N, Gordon C, Davies D, et al. Sunt formatorii de pietre neadaptați la carbohidrații rafinați? Fr. J Urol. 1982;54:575-577.

Blacklock NJ. Zaharoză și calcul renal idiopatic. Nutr Health. 1987;5:9-17.

Stewart CS, Duncan SH, Cave DR. Oxalobacter formigenes și rolul său în metabolismul oxalaților în intestinul uman. FEMS Microbiol Lett. 2004;230:1-7.

Sidhu H, Hoppe B, Hesse A și colab. Absența Oxalobacter formigenes la pacienții cu fibroză chistică: un factor de risc pentru hiperoxalurie. Lancet. 1998;352:1026-1029.

Rushton H, Spector M. Efectele deficienței de magneziu asupra formării intratubulare de oxalat de calciu și a cristaluriei la șobolani hiperoxaluric. J Urol. 1982;127:598-604.

Wunderlich W. Aspecte ale influenței ionilor de magneziu asupra formării oxalatului de calciu. Urol Res. 1981;9:157-161.

Hallson P, Rose G, Sulaiman SM. Magneziul reduce formarea de cristale de oxalat de calciu în urina umană. Clin Sci. 1982;62:17-19.

Johansson G, Backman U, Danielson B și colab. Metabolismul magneziului în formatorii de calculi renali: efectele terapiei cu hidroxid de magneziu. Scand J Urol Nephrol Suppl. 1980;53:125-134.

Prien E, Gershoff S. Terapia cu oxidpiridoxină de magneziu pentru calculii recurenți de oxalat de calciu. J Urol. 1974;112:509-512.

Gershoff S, Prien E. Efectul administrării zilnice de MgO și vitamina B6 la pacienții cu pietre la rinichi recurente de oxalat de calciu. Am J Clin Nutr. 1967;20:393-399.

Will E, Bijvoet O. Oxaloză primară: răspuns clinic și biochimic la terapia cu doze mari de piridoxină. Metabolism. 1979;28:542-548.

Lyon E, Borden T, Ellis J, et al. Litiaza de oxalat de calciu produsă de deficitul de piridoxină și inhibarea cu diete bogate în magneziu. Invest Urol. 1966;4:133-142.

Murthy M, Farooqui S, Talwar H, et al. Efectul suplimentării cu piridoxină asupra formatorilor recurenți de calcul. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1982;20:434-437.

Azoury L, Garti N, Perlberg S, et al. Activitatea enzimelor din urină poate juca un rol în formarea pietrelor la rinichi? Urol Res. 1982;10:185-189.

Liebman M, Chai W. Efectul calciului dietetic asupra excreției urinare de oxalat după încărcături de oxalat. Am J Clin Nutr. 1997;65:1453-1459.

Pizzato AC, Barros EJG. Aportul alimentar de calciu în rândul pacienților cu calculi urinari. Nutr Res. 2003;23:1651-1660.

Curhan GC, Willett WC, Rimm EB și colab. Un studiu prospectiv al calciului alimentar și al altor nutrienți și riscul apariției pietrelor la rinichi simptomatice. N Engl J Med. 1993;328:833-838.

Lemann J, Pleuss JA, Worcester EM, et al. Excreția urinară de oxalat crește odată cu dimensiunea corpului și scade odată cu creșterea aportului alimentar de calciu în rândul adulților sănătoși. Rinichi Int. 1996;49:200-208.

Wallace RB, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, et al. Apariția pietrelor la tractul urinar în studiul clinic randomizat al inițiativei pentru sănătatea femeilor (WHI) cu suplimente de calciu și vitamina D. Am J Clin Nutr. 2011;94:270-277.

Penniston KL, Jones AN, Nakada SY, et al. Supleția cu vitamina D nu modifică excreția urinară de calciu la femeile sănătoase aflate în postmenopauză. BJU International. 2009;104:1512-1516.

Usui Y, Matsuzaki S, Matsushita K, et al. Citratul urinar în boala de pietre la rinichi. Tokai J Exp Clin Med. 2003;28:65-70.

Pak CY, Fuller C. Nefrolitiaza oxalat de calciu hipocitratică idiopatică tratată cu succes cu citrat de potasiu. Ann Intern Med. 1986;104:33-37.

Whalley NA, Meyers AM, Martins M, et al. Efectele pe termen lung ale terapiei cu citrat de potasiu asupra formării de noi pietre în grupuri de formatori recurenți de calculi cu hipocitraturie. Fr. J Urol. 1996;78:10-14.

Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, et al. Studiu randomizat dublu-orb al citratului de potasiu în nefrolitiaza de calciu hipocitraturică idiopatică. J Urol. 1993;150:1761-1764.

Massey L. Terapia cu magneziu pentru nefrolitiază. Magnes Res. 2005;18(2):123-126.

Nakagawa Y, Margolis H, Yokoyama S,

et al. Purificarea și caracterizarea unui inhibitor de creștere a cristalelor monohidrat de oxalat de calciu din mediu de cultură de țesut renal uman. J Biol Chem. 1981;256:3936-3944.

Dharmsathaphorn K, Freeman D, Binder H, și colab. Risc crescut de nefrolitiază la pacienții cu steatoree. Dig Dis Sci. 1982;27:401-405.

Coe F, Moran E, Kavalich A. Contribuția supraconsumului de purine alimentare la hiperuricozurie la formatorii de pietre de oxalat de calciu. J Dis. cronică. 1976;29:793-800.

Coe FL, Strauss AL, Tembe V, et al. Saturația acidului uric în nefrolitiaza de calciu. Rinichi Int. 1980;17:662-668.

Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, et al. Asocierea pH-ului urinar cu greutatea corporală în nefrolitiază. Rinichi Int. 2004;65:1422-1425.

Li WM, Chou YH, Li CC și colab. Asocierea indicelui de masă corporală și a pH-ului urinei la pacienții cu urolitiază. Urol Res. 2009;37:193-196.

Anton R, Haag-Berrurier M. Utilizarea terapeutică a antrachinonei naturale pentru alte acțiuni decât laxative. Farmacologie. 1980;20:104-112.

Berg W, Hesse A, Hensel K și colab. Influența antrachinonelor asupra formării calculilor urinari la animalele de experiment. Urologe A. 1976;15:188-191.

Riley K. Eficacitatea biologică a aloesului.

J John Bastyr Coll Nat Med. 1981;2:18-27.

Samaan K. Baza farmacologică a tratamentului medicamentos al spasmului ureterului sau vezicii urinare și al calculului ureteral. Fr. J Urol. 1933;5:213-224.

Felter HW, Lloyd JU. Dispensatorul american al regelui. Portland, OR: Eclectic Medical Publications, retipărire a ediției a 18-a; 1898 original: 740-743.

Heron S, Yarnell E. Rinichi recurent 76.

pietre: o abordare naturistă. Complement alternativ Ther. 1998;4:60-67.

Premgamone A, Sriboonlue P, Disatapornjaroen W, et al. Un studiu pe termen lung asupra eficacității unei plante din plante, Orthosiphon 77. grandiflorus și a citratului de sodiu și potasiu

în tratamentul calculilor renali, sud-est

Asian J Trop Med Public Health. 78.

2001;32:654-660.

Laranja SMR, Bergamaschi CMT, Schor N. Evaluarea administrării acute a produselor naturale cu potențiale efecte diuretice 79. la om. Mem Inst Oswaldo Cruz.

1991;38:13-16.

Freitas AM, Schor N, Boim MA. Efectul

a Phyllanthus niruri asupra inhibitorilor urinari 80. a cristalizării oxalatului de calciu și a altor factori asociați cu calculul renal

formare. BJU Int. 2002;89(9):829-834.

Nishiura L, Campos AH, Boim MA, et al.

Phyllanthus niruri normalizează nivelurile crescute de calciu urinar la pacienții care formează calculi de calciu (LCR). Urol Res. 81.

2004;32:362-366.

Shekarriz B, Lu HF, Stoller ML. Corelarea urolitiazei unilaterale cu postura de somn. J Urol. 2001;165:1085-1087.

Najem GR, Seebode JJ, Samady AJ, et al. 82. Evenimente de viață stresante și risc de pietre la rinichi simptomatice. Int J Epidemiol. 1997;26:1017-1023.

Brundig P, Berg W, Schneider H. Stresul și riscul de formare a uroliților. II. Influența stresului asupra substanțelor litolitice urinare. Urol Int. 1981;36:265-273.

Walters DC. Stresul ca cauză principală a urolitiază cu oxalat de calciu. Int Urol

Nefrol. 1986;18:271-275.

Scott R, Cunningham C, McLelland A, și colab. Importanța cadmiului ca factor în boala calcificată a pietrelor tractului urinar superior: un studiu prospectiv de 7 ani. Fr. J Urol. 1982;54:584-589.

Râuri JM. Siguranța consumului de vitamina C la nivel înalt. Int J Vitam Nutr Res Suppl. 1989;30:95-102.

Wandzilak TR, D'Andre SD, Davis PA, et al. Efectul unei doze mari de vitamina C asupra nivelului urinar de oxalat. J Urol.

1994;151:834-837.

Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbatul crește riscul de oxalurie și pietre la rinichi la om. J Nutr. 2005 iulie;135(7):1673-1677.

Moyad MA, Combs MA, Crowley DC, et al.

Vitamina C cu metaboliți reduc nivelurile de oxalat în comparație cu acidul ascorbic: o descoperire urologică clinică preliminară și nouă. Sursa: Urologic Nursing [1053-816X] Moyad an. 2009;29(2):95- 102.

Grases F, Costa-Bauza A. Phytate (IP6) este un agent puternic pentru prevenirea calcificărilor în fluidele biologice: utilitate în tratamentul litiazelor renale. Anticancer Res. 1999;19:3717-3722.

Kumar V, Sinh AK, Makkar HPS și colab. J

Rolurile dietetice ale fitatului și fitazei în nutriția umană: o revizuire chimia alimentară 2010;120(4):945-959. L

Leucoplazie

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO și Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Placă sau plasture albe aderente care apar oriunde pe mucoasa bucală

Asimptomatic până când apare ulcerația, fisurarea sau transformarea malignă

Diagnosticul confirmat prin biopsie

P CONSIDERAȚII GENERALE

Leucoplazia este un termen clinic care semnifică o leziune albă, asemănătoare plăcii, care apare oriunde pe mucoasa bucală. În general, este o reacție la iritație, cum ar fi fumatul de

țigară sau mestecatul tutunului sau nuci de betel, precum și un semn precoce al infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Apare cel mai frecvent la bărbații cu vârsta cuprinsă între 50 și 70 de ani. În 90% din cazuri, leucoplazia reprezintă hipercheratoză și hiperplazie epitelială.1 În restul de 10%, există și displazie epitelială; aceste leziuni sunt considerate precanceroase.

Cancerul oral este printre cele mai frecvente neoplasme maligne, cu aproape 50.000 de cazuri noi și 12.000 de decese raportate numai în Statele Unite în fiecare an. Ratele de supraviețuire pentru pacienții supuși chimioterapiei, iradierii și procedurilor chirurgicale nu s-au schimbat semnificativ în ultimele decenii. Succesul în prevenirea decesului din cauza cancerului bucal se obține prin prevenirea cancerului oral. Abstinența de la tutun și un aport mai mare de nutrienți antioxidanti sunt măsurile preventive primare.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Tratamentul leucoplaziei implică eliminarea tuturor iritantelor. Electrodessicarea, criochirurgia și enzimele proteolitice nu au dat rezultate favorabile previzibile.2 Terapia fotodinamică, vitamina A, beta-carotenul și licopenul au arătat rate de rezoluție clinică mai mari de 50%.3

Vitamina A și Beta-Caroten

Din punct de vedere istoric, suplimentarea cu vitamina A și, mai recent, suplimentarea cu beta-caroten au fost eficiente clinic în tratamentul leucoplaziei.4-9 Stich și colab.8,9 folosind testul micronucleului pentru a monitoriza eficacitatea, au fost printre primii care au evaluat vitamina A și beta-carotenul pentru leucoplazie. Testul micronucleului este un indicator util al tendinței neoplazice a celulelor epiteliale deoarece oferă informații imediate despre afectarea genotoxică. Micronucleii se formează în timpul ruperii cromatidelor sau cromozomiale, rata de formare fiind strâns legată de carcinogeneza din cavitatea bucală. Această rată este un bun predictor al cancerului, care de obicei durează ani sau decenii pentru a genera semne recunoscute clinic. Pe baza rezultatelor testului de micronucleu, Stich et al. au descoperit că acești doi factori dietetici, în special beta-carotenul, au fost eficienți în scăderea proporției medii de celule cu micronuclei pe mucoasa bucală la mestecatorii asiatici de nuci de betel și tutun.8,9 Subiecții au continuat să mestece nucă de betel și tutun în timpul studiului.

Datele epidemiologice și experimentale care documentează efectul protector al carotenoizilor și retinoizilor împotriva cancerelor epiteliale sunt copleșitoare. Relația inversă dintre nivelurile serice de retinol și caroten și incidența cancerului este valabilă și pentru carcinoamele orale.10,11.

TABEL 185-1 Studii cu beta-caroten

Dozele utilizate în studiile clinice care au testat vitamina A în tratamentul leucoplaziei au fost în general destul de mari (adică, 150.000 până la 900.000 UI/zi), dar extrem de eficiente.4-7 Deoarece beta-carotenul pare a fi la fel de eficient ca și retinolul în scăderea nivelurilor de micronuclei și are un indice mult mai mare pentru tratamentul terapeutic, probabil că această afecțiune ar trebui să fie de alegere. (Notă: leucoplazia vulvară răspunde, de asemenea, la retinol și, prin urmare, ar putea răspunde și la beta-caroten.)12,13 Cu toate acestea, singurul studiu comparativ comparativ al celor două suplimente a găsit un avantaj pentru retinol (vezi Tabelul 185-1). În acest studiu, 160 de bărbați și femei cu leucoplazie au fost repartizați aleatoriu pentru a primi vitamina A orală (acetat de retinil 300.000 UI/săptămână timp de 12 luni; n = 50), beta-caroten oral (360 mg/săptămână timp de 12 luni; n = 55) sau placebo (n = 50% rata de regresie placebo). 52% cu vitamina A și 33% cu beta-caroten. Leucoplaziile omogene și leziunile mai mici au răspuns mai bine decât leziunile neomogene și mai mari. Nu au fost observate toxicități majore chiar și în grupul care a primit suplimente prelungite de vitamina A.

Licopen

Un studiu controlat randomizat al licopenului carotenoid efectuat pe o perioadă de 5 luni nu a găsit nicio diferență semnificativă în răspunsul clinic al subiecților care au luat 8 mg licopen de două ori pe zi, comparativ cu cei care au luat 4 mg de două ori pe zi. Ambele grupuri au avut răspunsuri semnificativ mai mari decât cele din grupul de control. Evaluarea histologică a fost semnificativ mai bună în grupul care a luat 8 mg de licopen.15

Alți antioxidanti

Antioxidanții în plus față de beta-caroten pot fi de ajutor. De exemplu, studiile au arătat că alfa tocoferol (400 UI de două ori pe zi timp de 24 de săptămâni) produce o rată de răspuns de 65%.16 Cu toate acestea, este cel mai logic să folosiți o combinație de nutrienți antioxidanți (inclusiv utilizarea mixtei de tocoferoli, mai degrabă decât doar unul dintre cei 8 izomeri), având în vedere interacțiunile și limitările lor ca monoterapie. Rezultatele preliminare folosind o combinație de vitamina C (1000 mg/zi), beta-caroten (30 mg/zi) și vitamina E (400 UI/zi) sunt încurajatoare.17

Curcumină

Curcumina sa dovedit recent promițătoare in vitro ca agent chimiopreventiv pentru leucoplazie.18

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Deoarece leucoplazia se datorează unei combinații de carcinoză excesivă - J

iritație genică în contextul nivelurilor marginale sau scăzute de vitamina k

A, abordarea este simplă: eliminați toate sursele de iritație și stabiliți nivelurile optime de vitamina A, beta-caroten și antioxidanți. L Iritația deosebit de semnificativă rezultă din

fumatul sau mestecatul tutunului, mestecatul nucilor de betel și expunerea la lumina ultravioletă.

Suplimente

Vitamina A: 5000 UI/zi

Beta-caroten: 30 până la 90 mg/zi

Licopen 8 mg de două ori pe zi

Vitamina C: 1000 până la 3000 mg/zi

Vitamina E: 400 UI/zi

REFERINȚE

van der Waal I, Axell T. Leucoplazia orală: o propunere de raportare uniformă. Oncol oral. 2002;38:521-526.

Krupp M, Chatton M. Diagnostic și tratament medical curent. Los Altos, CA: Lange Medical Publications; 1982:346.

Ribeiro AS, Salles PR, da Silva TA, et al. O revizuire a tratamentului nechirurgical al leucoplaziei orale. Int J Dent. 2010;2010:186018. Epub 2010 23 februarie.

Johnson JE, Ringsdorf Jr WM, Cheraskin E. Relația dintre vitamina A și leucoplazia orală. Arch Dermatol. 1963;88:607-612.

Mulay DN, Urbach F. Terapia locală a leucoplaziei orale cu vitamina A. AMA Arch Derm. 1958;78:637-638.

Smith JF. Evaluarea clinică a dozei bucale masive de vitamina A în hiperkeratoza orală. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1962;15:282-292.

Zegarelli E, Kutscher A, Stevens H. Leziuni cheratotice ale membranelor mucoasei orale tratate cu vitamina A topică și sistemică în doze mari. NY State Dent J. 1959;25:244-252.

Stich HF, Rosin MP, Vallejera MO. Reducerea cu administrarea de vitamina A și beta-caroten a proporției de celule mucoase bucale micronucleate la mestecatorii asiatici de nuci de betel și tutun. Lancet. 1984;1:1204-1206.

Stich HF, Stich W, Rosin MP și colab. Utilizarea testului de micronucleu pentru a monitoriza efectul vitaminei A, beta-carotenului și cantha-xantinei asupra mucoasei bucale a mestecatorilor de nuci de betel/tutun. Int J Cancer. 1984;34:745-750.

Garewal HS, Schantz S. Rolul emergent al beta-carotenului și al nutrienților antioxidanti în prevenirea cancerului oral. Arch Otolaringol Cap Gât Chirurgie. 1995;121:141-144.

Ibrahim K, Jafarey NA, Zuberi SJ. Nivelurile plasmatice de vitamina „A" și de caroten în carcinomul cu celule scuamoase al cavității bucale și oro-faringelui. Clin Oncol. 1977;3:203-207.

Hyams M, Gallagher P. Terapia cu vitamina A în tratamentul leucoplaziei vulvare. Am J Obstet Gynecol. 1950;59:1346-1354.

Hunt E. Vitamina A în leucoplazie. Lancet. 1947;2:141.

Sankaranarayanan R, Mathew B, Varghese C, et al. Chimioprevenirea leucoplaziei orale cu vitamina A și beta caroten: o evaluare. Oncol oral. 1997;33:231-236.

Singh M, Krishanappa R, Bagewadi A, et al. Eficacitatea licopenului oral în tratamentul leucoplaziei orale. Oncol oral. 2004 iulie;40(6):591-596.

Benner SE, Winn RJ, Lippman SM și colab. Regresia leucoplaziei orale cu alfa-tocoferol. J Natl Cancer Inst. 1993;85:44-47.

Kaugars GE, Silverman Jr S, Lovas LG, et al. Utilizarea suplimentelor antioxidante în tratamentul leucoplaziei orale umane. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1996;81:5-14.

Chakravarti N, Kadar H, Yoon DJ și colab. Inhibarea diferențială a mașinilor de traducere a proteinelor de către curcumină în celulele epiteliale orale normale, imortalizate și maligne. Cancer Prev Res (Phila Pa). 2010 Mar;3(3):331-338.

Garewal HS, Meyskens Jr FL, Killen D și colab. Răspunsul leucoplaziei orale la beta-caroten. J Clin Oncol. 1990;8:1715-1720.

Brandt R, și colab. Răspunsul leziunilor orale cu utilizarea de vitamine antioxidante și suplimente de beta-caroten. În: Laidlaw S, Swendseid M, eds. Vitamine și prevenirea cancerului. Baton Rouge: Louisiana State Press; 1991.

Toma S, Benso S, Albanese E, et al. Tratamentul leucoplaziei orale cu beta-caroten. Oncologie. 1992;49:77-81.

Malaker K, Anderson BJ, Beecroft WA, et al. Managementul displaziei mucoasei orale cu beta-caroten și acid retinoic: un studiu pilot încrucișat. Cancer Detect Prev. 1991;15:335-340.

Garewal HS. Beta-carotenul în leucoplazia orală. Proc Am Soc Clin Oncol. 1992;11:141.

CAPITOLUL 186

p REZUMAT DIAGNOSTIC

Lichenul plan este o boală inflamatorie, pruriginoasă a pielii și a membranelor mucoase descrisă de cei „șase P”: pruriginos, poligonal, planar (cu vârful plat), papule violet și plăci. Pruritul intens este de obicei principala plângere, deși leziunile pot apărea fără prurit.

Leziunile cutanate sunt cu vârf plat, violacee până la violet, poligonale sau ovale, papule cu lățime de 1 până la 10 mm, cu margini bine definite și strălucitoare. Leziunile pot fi grupate, liniare (fenomenul Koebner), inelare sau diseminate atunci când sunt generalizate. Pot fi prezente linii albe (Wickham striae). O lentilă de mână și aplicarea unui ulei transparent peste o leziune intensifică vizibilitatea striilor. La pacientii cu pielea inchisa, apare frecvent hiperpigmentarea postinflamatorie. Leziunile cutanate pot apărea oriunde, cu o predilecție pentru trunchi și suprafețele flexoare, în special încheieturile, precum și regiunea lombară, pleoape, tibie, scalp, gland penis și gură.

Leziunile bucale apar inflamate, cu leucohiperkeratoză, manifestându-se sub formă de puncta sau papule albe reticulate și linii în formă de dantelă. Se pot forma plăci și pot deveni hiperkeratozice. Pot apărea eroziuni cu vezicule. De obicei, ambele mucoase bucale sunt afectate, deși limba, buzele și gingiile pot fi la fel de bine. Leziunile cutanate apar în 10% până la 60% din cazurile de lichen plan oral. Biopsia trebuie efectuată dacă există îndoieli cu privire la diagnostic sau dacă apar vezicule, plăci sau eroziuni în lichenul plan oral.

Alte locații includ: (1) organele genitale, ca leziuni papulare, inelare sau erozive pe penis, scrot, labii mari, labii mici și vagin; (2) scalpul, cu piele atrofie si alopecie cicatrizanta; și (3) unghiile, cu distrugerea pliului și patului unghiei și cu așchiere longitudinală.

Variante

Hipertrofic: plăci mari groase pe picioare și tibie; mai frecvent la bărbații afro-americani. Leziunile hipertrofice pot deveni hiperkeratotice.

Foliculare: papule și plăci individuale keratotic-foliculare care duc la alopecie cicatricială. Sindromul Graham Little este un complex de leziuni foliculare spinoase, orice lichen plan și alopecie cicatricială.

Vezicular: Dezvoltarea de leziuni veziculoase sau buloase în interiorul sau independent de leziuni. În cel din urmă, imunofluorescența directă este în concordanță cu pemfigoidul bulos, iar pacienții au autoanticorpi imunoglobulină (Ig) G pemfigoid buloasă.

Actinicus: Leziuni papulare în zonele expuse la soare, în special pe dorsul mâinilor și brațelor.

Ulcerativ: ulcere rezistente la terapie, în special pe tălpi, care necesită grefare de piele.

p CONSIDERAȚII GENERALE

Etiologia este adesea necunoscută. Medicamentele, metalele sau infecțiile (virusul hepatitei C) care au ca rezultat alterarea imunității mediate celular pot juca un rol. Susceptibilitatea genetică asociată antigenului leucocitar uman explică o predispoziție la unii pacienți. Sistemul imunitar joacă un rol, așa cum demonstrează două constatări: în primul rând, imunoglobulinele (în primul rând IgM; posibil și IgA și IgG) și complementul (C3) se găsesc la nivelul

joncțiunea dermo-epidermică în 95% din leziunile de lichen plan. În al doilea rând, leziunile pot apărea cu anumite medicamente, reacții ale bolii grefă versus gazdă, dermatomiozită și ca manifestări cutanate ale limfomului malign. Factorul imunitar primar implicat pare a fi procese mediate de celule. În leziunile precoce, celulele T helper (TH) activate vizează celulele bazale, care pot avea modificări antigenice. Celulele T supresoare (Ts) predomină în leziunile mai vechi.

Studiile epidemiologice au demonstrat o prevalență mai mare a infecției cu virusul hepatitei C la pacienții cu lichen plan decât în populația normală. Cu toate acestea, o relație patogenă nu a fost încă stabilită.

Incidență, debut și curs

Deși nu este obișnuit, lichenul plan apare la 6 la 1000 de pacienți consultați de dermatologi, cu o prevalență anuală de 4,4 la 1000 de oameni în Statele Unite. Cu toate acestea, lichenul plan oral poate fi cea mai frecventă cauză a leziunilor albe la nivelul gurii, care apar la 0,5% până la 1% dintre pacienții dentari. Femeile tind să fie afectate mai mult decât bărbații, iar vârsta de debut este de 30 până la 60 de ani.

Debutul poate fi acut sau insidios, cu leziuni care rămân de la luni la ani. Cursul lichenului plan oral poate fi cronic, durând de la luni la ani. Aproximativ două treimi dintre pacienți au o rezoluție spontană în decurs de 1 an. Recidiva este mai puțin frecventă în ambele forme, fiind observată la mai puțin de 20% dintre pacienți. Pacienții cu afectare a membranei mucoase au de obicei un curs mai prelungit, care poate dura luni până la zeci de ani, deși 50% experimentează remisie în decurs de 2 ani. Incidența carcinomului bucal cu celule scuamoase la persoanele cu lichen plan oral este cu 5% mai mare decât la cei cu leziuni în alte locații.

Lista posibilelor medicamente cauzale este lungă. Cele mai frecvente sunt aurul, agenții antimalarice, penicilamina, diureticele tiazidice, beta-blocantele, antiinflamatoarele nesteroidiene, chinidina și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei.1 Intervalul dintre administrarea agentului infractor și dezvoltarea erupțiilor medicamentului lichenoid este de obicei de câteva luni, variind de la 10 zile la câțiva ani11.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Amalgame dentare

Amalgamurile dentare par să joace un rol în etiologia lichenului plan oral. Într-un studiu, 161 de pacienți cu reacții lichenoide cronice (142) sau lichen plan oral (19) au suferit înlocuirea obturațiilor cu amalgam de mercur cu substanțe alternative. Cinci pacienți au servit drept martori, fără restaurare. Evaluarea la 6 până la 12 luni după restaurare a arătat că 95% dintre pacienții cu reacții lichenoide cronice au avut o îmbunătățire marcată sau restabilire completă a mucoasei normale. Efectul a fost mai evident pentru cei cu coroane de aur decât cei cu coroane CM (pe bază de paladiu). În grupul de lichen plan oral, acele zone de leziuni aflate în contact cu amalgamul au prezentat o îmbunătățire la 63% dintre pacienți, dar leziunile din alte locuri nu au fost afectate.2 Un al doilea studiu a constatat că, dacă coroanele de aur sunt deja prezente, pacienții ar trebui să fie supuși unui test de plasture pentru alergia la aur; îndepărtarea coroanelor ar trebui luată în considerare la cei cu rezultate pozitive.3 Primul studiu minimizează semnificația testării cu plasture pentru mercur, deoarece mulți pacienți cu plasture negative au răspuns în continuare la îndepărtarea amalgamului. Cu toate acestea, în cazurile de reacții pozitive la patch-test la compușii de mercur, parțiale sau complete

Terapia fotodinamică

O analiză retrospectivă a 50 de pacienți cu lichen plan cutanat generalizat tratați cu radiații ultraviolete B în bandă largă (n = 7) sau în bandă îngustă (n = 43) a arătat un răspuns complet în 70%; 85% dintre acești respondenți erau încă în remisie după o medie de 34,7 luni.6 Un alt raport este cel al unui bărbat de 64 de ani cu lichen plan al penisului care nu a răspuns la steroizi; în acest caz terapia fotodinamică a fost precedată (cu 4 ore înainte de tratament) de aplicarea unguentului cu acid 5-aminolevulinic (20%). Zona a fost iradiată cu o lampă Paterson-Whitehurst (Institutul Paterson, Christie Hospital, Manchester, Regatul Unit) la o lungime de undă centrală de 630 nm și o bandă de trecere dreptunghiulară de 27 nm. Doza a fost crescută treptat la 50 J/cm2 la o rată de fluență de 55 mW/cm2 pentru a preveni edemul și fimoza. Tratamentul a fost repetat după 6 săptămâni. Leziunile s-au rezolvat complet după încă 4 săptămâni, fără recidivă la 6 luni.7 Terapia fotodinamică cu ultraviolet A-1 în doză medie a tratat cu succes lichenul plan ulcerativ al picioarelor într-un alt caz.8

Suplimente și medicamente botanice

Corectarea nivelurilor scăzute de vitamine B1 și B6 a dus la îmbunătățirea atât clinică, cât și subiectivă la majoritatea trataților, dar nu a produs remisiunea completă a leziunilor.9

Vitamina A și Beta-Caroten

Șase pacienți cu lichen plan hipertrofic al palmelor sau tălpilor au utilizat acid retinoic topic (0,1% în bază de vaselină) de trei ori pe zi timp de 3 săptămâni. Această frecvență a provocat iritații, așa că aplicarea a fost schimbată la două până la trei ori la două zile. Regresia a avut loc după 2 până la 3 săptămâni. Durata tratamentului a fost nespecificată în raportul de studiu. Două cazuri au prezentat ușoare recidive după 3 până la 4 luni.10

Un al doilea studiu a comparat acidul retinoic topic 0,05% (RA) și acetonida de fluocinolonă 0,1% (FA) aplicate de patru ori pe zi. Treizeci și trei de pacienți cu stadii variate de lichen

plan oral au primit alternativ RA (15) sau FA (18); 56% dintre pacienții cărora li sa administrat FA s-au îmbunătățit, dar doar 13% dintre pacienții cărora li sa administrat RA s-au îmbunătățit. Amploarea modificării a fost mai mare și în grupul FA.11 Doze mici de acid vitamina A aplicate local au produs ameliorarea sau regresia lichenului plan hipertrofic al palmelor sau tălpilor la un număr mic de pacienți.12 Gelul cu retinaldehidă 0,1% a prezentat o eficacitate clinică bună la 17 pacienți cu lichen plan oral, rezultând o îmbunătățire cu 6% și o ameliorare a leziunilor cu 6% și 82% confirmate. scăderea filagrinei și a CK-10 ca markeri ai diferențierii terminale.13 Într-un studiu pe 7 pacienți cu lichen plan fie al penisului, fie al regiunii anale, aplicarea acidului retinoic 0,1% în Orabase peste noapte și 10 mg (33.330 UI) de acid retinoic oral de trei până la patru ori pe zi, timp de 3 zile până la 3 săptămâni, s-a îmbunătățit în toate cazurile14 sau rezoluția s-a îmbunătățit.

Într-un alt studiu, 18 pacienți cu displazie a mucoasei (10 leucoplazie, 4 lichen plan, 3 eritroplazie, 1 leucokeratoză) au fost evaluați pentru vitamina A seric, beta-caroten și nivelurile de acid cis-retinoic, care au fost normale scăzute. Toți pacienții au primit beta-caroten 30 mg de patru ori pe zi. Boala la 1 pacient s-a agravat, a rămas stabilă la 9 și s-a îmbunătățit la 8, cu o eventuală rezolvare completă la 6 dintre cei cu ameliorare. Pacienții cu boală stabilă au fost apoi tratați cu izotretinoină (Accutane 10 mg de trei ori pe zi) în asociere cu beta-caroten; 3 au prezentat îmbunătățiri. Răspunsul la tratament a fost mult mai mare la fumători (30 de pachete pe an sau mai mult) decât la nefumători.15

Retinoizi sintetici

În urma terapiei topice cu acid 13-cis-retinoic 0,1% timp de 8 săptămâni, s-a observat o restabilire a morfologiei celulelor fiziologice la un grup mic de pacienți cu lichen plan oral.16 Atât izotretinoina 0,05%, cât și 0,18% par a fi, de asemenea, eficiente în îmbunătățirea semnificativă a lichenului planuziv oral atrofic.17

Glicirizină

Șaptesprezece pacienți cu lichen plan oral și hepatită C au fost împărțiți în două grupuri; 9 au primit glicirizină intravenoasă și 8 au primit informații despre igiena dentară. Grupul de tratament a primit 40 ml dintr-o soluție 0,2% de glicirizină zilnic timp de patru săptămâni consecutive. Șase dintre cei nouă pacienți tratați au demonstrat o îmbunătățire clinică. Pacienții care au răspuns au avut tendința de a avea doar o creștere ușoară a alanin transaminazei (ALT) și aspartat transaminazei (AST) serice.18

Aloe Vera

Treizeci și patru de femei cu lichen plan vulval, cu leziuni erozive și ulcerative în 83% și, respectiv, 17%, au fost randomizate în două grupuri pentru a primi fie gel de aloe topic, fie placebo. Din 17 pacienți tratați cu Aloe vera, 14 (82%) s-au îmbunătățit clinic cu cel puțin 50% după 8 săptămâni de tratament, în timp ce 1 (5%) din 17 pacienți tratați cu placebo au avut un răspuns similar (P <0,001). Niciun grup nu a prezentat efecte secundare.19

Acid hialuronic

Un total de 124 de pacienți cu lichen plan oral eroziv au participat la un studiu dublu-orb randomizat controlat cu placebo pentru a evalua eficacitatea unui preparat topic de acid hialuronic (HA) 0,2% timp de 28 de zile. Aplicarea HA locală a produs o reducere semnificativă (P <0,05) a scorurilor de durere în comparație cu placebo până la 4 ore după aplicare; a existat, de asemenea, o reducere semnificativă (P <0,05) a dimensiunii zonei erozive/ulcerate după 28 de zile de tratament comparativ cu valoarea inițială. Trebuie avute în vedere aplicații foarte frecvente pentru a obține un beneficiu clinic mai semnificativ.20

Purslane

Douăzeci de pacienți cu lichen plan oral au primit 235 mg purslane pe zi și 17 au primit placebo timp de 3 luni. Aproximativ 83% dintre pacienții cu purslane au răspuns cu o îmbunătățire clinică parțială sau completă, comparativ cu o îmbunătățire parțială la 17% din grupul placebo. Conform scorurilor Visual Analog Scale (VAS), un răspuns parțial sau complet a fost observat la toți pacienții tratați cu purslane, în timp ce 71% dintre martori au demonstrat răspunsuri parțiale (P <0,001).21

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Dacă leziunile sunt orale și pacientul are obturații semnificative pe bază de metal, trebuie luată în considerare detoxifierea cu metale grele și înlocuirea obturațiilor metalice.

Tratamente topice

Aplicați de patru ori pe zi

Vitamina A (soluție 0,1%): Poate provoca inflamații și poate crește ușor durerea temporar.

Gel cu acid hialuronic

Gel de aloe vera

Glicirizină: aplicare locală

Tratamente orale

Vitamina A: 33.330 UI de trei până la patru ori pe zi timp de 3 zile până la 3 săptămâni în timp ce se monitorizează enzimele hepatice sau beta-carotenul 30 mg de patru ori pe zi

Purslane: 235 mg plantă uscată pe zi

Tratament intravenos

Glicirizină: 40 ml de soluție 0,2% pe zi timp de 4 săptămâni consecutive.

REFERINȚE

Ellgehausen P, Elsner P, Burg G. Lichen plan indus de medicamente. Clin Dermatol. 1998;16:325-332.

Bratel J, Hakeberg M, Jontell M. Efectul înlocuirii amalgamului dentar asupra reacțiilor lichenoide orale. J Dent. 1996;24: 41-45.

Izumi AK. Gingivostomatită alergică de contact datorată aurului. Arch Dermatol Res. 1982;272:387-391.

Laeijendecker MD Ronald, Dekker MD, PhD Sybren K, Burger MD Piet M, et al. Lichenul plan oral și alergie la restaurările cu amalgam dentar. Arch Dermatol. 2004;140:1434-1438.

Wong L, Freeman S. Leziuni orale lichenoide (OLL) și mercur în obturații cu amalgam. Dermatita de contact. 2003 februarie;48(2):74-79.

Pavlotsky F, Nathansohn N, Kriger G,

et al. Tratamentul cu ultraviolete-B pentru lichenul plan cutanat: experiența noastră cu 50 de pacienți. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2008 Apr;24(2):83-86.

Sehgal VN, Abraham GJ, Malik GB. Terapia cu griseofulvină în lichenul plan. Un studiu controlat dublu-orb. Br J Dermatol. 1972;87:383-385.

Mansura A, Alkalay R, Slodownik D, et al. Ultraviolete A-1 ca tratament pentru lichenul plan ulcerativ al picioarelor. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2006 iunie;22(3):164-165.

Jolly M, Nobile S. Statutul vitaminic al pacienților cu lichen plan oral. Aust Dent J. 1977 Dec;22(6):446-450.

Gunther S. Administrarea topică a acidului vitaminei A (acid retinoic) în keratozele palmare: calozităţi, eczeme hiperkeratotice, lichen plan hipertrofic, pitiriazis rubra pilaris. Dermatologica. 1972;145:344-347.

Buajeeb W, Kraivaphan P, Pobrurksa C. Eficacitatea acidului retinoic topic în comparație cu acetonida de fluocinolonă topică în tratamentul lichenului plan oral. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997;83:21-25.

Gunther S. Terapia acidă locală cu vitamina A în hiperkeratozele palmare/plantare (autori transl). Z Orthop Ihre Grenzgeb. German. 1975 Oct;113(5):916-919.

Boisnic S, Licu D, Ben Slama L, et al. Tratament topic cu retinaldehidă în lichenul plan oral și leucoplazie. Int J Tissue React. 2002;24(4):123-130.

Gunther S. Efectul acidului retinoic în lichenul plan al organelor genitale și al regiunii perianale. Fr. J Vener Dis. 1973 Decembrie;49(6):553-554.

Malaker K, Anderson BJ, Beecroft WA, et al. Managementul displaziei mucoasei orale cu acid beta-caroten retinoic: un studiu pilot încrucișat. Cancer Detect Prev. 1991;15:335-340.

Mastrangelo F, Dolci M, Stuppla L, et al. Analiza SEM a lichenului plan oral înainte și după tratamentul cu acid 13 cis-retinoic. Int J Immunopathol Pharmacol. 2007 ianuarie-martie;

20(1 Suppl 1):75-79.

Scardina GA, Messina P, Carini F, et al. Un studiu randomizat care evaluează eficacitatea diferitelor concentrații de izotretinoină în gestionarea lichenului plan. Int J Oral Maxilofac Surg. 2006 ianuarie;35(1):67-71.

Da Nagao Y, Sata M, Suzuki H, et al. Eficacitatea glicirizinei pentru lichenul plan oral la pacienții cu infecție cronică cu VHC. J Gastroenterol. 1996;31: 691-695.

Rajar UD, Majeed R, Parveen N, et al. Eficacitatea gelului de aloe vera în tratamentul lichenului plan vulval. J Coll Physicians Surg Pak. 2008 Oct;18(10):612-614.

Nolan A, Badminton J, Maguire J, et al. Eficacitatea acidului hialuronic topic în gestionarea lichenului plan oral.

J Oral Pathol Med. 2009 Mar;38(3): 299-303.

Agha-Hosseini F, Borhan-Mojabi K, Monsef-Esfahani HR, et al. Eficacitatea purslane în tratamentul lichenului plan oral. Phytother Res. Februarie 2010;24(2):240-244.

CAPITOLUL 187

Degenerescenta maculara

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Pierderea progresivă a vederii din cauza degenerării maculei.

Examenul oftalmologic poate evidenția pete de pigment în apropierea maculei și neclaritatea marginilor maculare.

P CONSIDERAȚII GENERALE

Macula, zona retinei unde se concentrează majoritatea imaginilor, este porțiunea ochiului responsabilă pentru vederea fină. Degenerarea maculei este cauza principală a pierderii vizuale severe în Statele Unite și Europa la persoanele de 55 de ani și peste și este a doua după cataractă ca cauză a scăderii vederii la persoanele cu vârsta peste 65 de ani. Se estimează că peste 150.000 de americani sunt orbi din punct de vedere legal din cauza degenerescenței maculare asociate vârstei (ARMD), cu 20.000 de cazuri noi în fiecare an.1,2

Tipuri de degenerescență maculară

Cele mai frecvente două tipuri de ARMD sunt forma atrofică (uscată), de departe cea mai comună, și forma neovasculară (umedă). În oricare dintre forme, pacienții pot prezenta vedere încețoșată. Pacientul poate observa că obiectele drepte apar distorsionate sau îndoite; prezența unei pete întunecate în apropierea sau în jurul centrului câmpului vizual; și, în timp ce citești, că părți din cuvinte lipsesc.

Degenerescența maculară uscată legată de vârstă

Între 80% și 95% dintre persoanele cu ARMD au forma uscată a bolii.

Leziunile primare sunt modificări atrofice ale epiteliului pigmentat retinian (RPE), care constituie stratul cel mai interior al retinei. Aparent, începând de la începutul vieții și continuând de-a lungul vieții, celulele RPE acumulează treptat saci de resturi celulare (lipofuscină). Corpii de lipofuscină sunt fie rămășițe de molecule anormale incomplet degradate din celulele RPE deteriorate, fie derivați ai membranelor de baghete și conuri fagocitate. Engorgerea progresivă a celulelor RPE cu lipofuscină este asociată cu extrudarea componentelor tisulare precum hialina, sialomucina și cerebrozida. Excrescențe distinctive de sub RPE care apar la examinarea oftalmoscopică sunt denumite drusen. Formarea

drusenelor este rezultatul unei leziuni ale radicalilor liberi similare tipului de leziuni care induce cataracta (vezi capitolul 208). Cu toate acestea, scăderea aportului de nutrienți, sânge și oxigen a retinei sunt un precursor al dezvoltării druselor și al degenerescenței maculare ulterioare.

Boala progresează lent și se pierde doar vederea centrală; vederea periferică rămâne intactă. Este rar ca cineva să devină total orb de la ARMD uscat. În prezent, nu există un tratament medical standard pentru această formă comună de ARMD, deși utilizarea suplimentelor nutritive concepute pentru a aborda daunele oxidative subiacente devine standardul „neoficial" de îngrijire.

Degenerescența maculară umedă legată de vârstă

ARMD umedă este cunoscută și sub numele de formă neovasculară sau ARMD avansată. Afectează 5% până la 20% dintre persoanele cu ARMD. ARMD umedă se caracterizează prin creșterea vaselor de sânge anormale. Deoarece boala poate progresa rapid până la un punct în care intervenția chirurgicală nu poate fi utilizată, tratamentul trebuie efectuat cât mai curând posibil. Un simptom precoce comun al ARMD umed este că liniile drepte par ondulate.

ARMD umedă poate fi tratată destul de eficient în stadiile incipiente cu terapia de fotocoagulare cu laser. Terapia fotodinamică folosind medicamente fotosensibile (verteporfină) și un laser cu putere redusă3 sau radioterapia cu doze mici sunt, de asemenea, alternative.4 Sunt, de asemenea, folosiți agenți antiangiogenici sau anti-factorul de creștere a endoteliului vascular (anti-VEGF). Aceste medicamente pot provoca regresia vaselor de sânge anormale și îmbunătățirea vederii atunci când sunt injectate direct în umoarea vitroasă a ochiului. Injecțiile trebuie repetate lunar sau bilunar. Exemple de acești agenți includ ranibizumab (Lucentis), bevacizumab (Avastin) și pegaptanib (Macugen).1,2

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Scopul principal de tratament al formei uscate și prevenirea formei umede a ARMD implică utilizarea de antioxidanți și substanțe naturale care corectează patofiziologia subiacentă - deteriorarea radicalilor liberi și oxigenarea slabă a maculei. Acest lucru poate fi realizat prin reducerea factorilor de risc pentru ARMD prin nefumatul, concentrarea pe factorii preventivi împotriva aterosclerozei, creșterea aportului alimentar de fructe și legume proaspete și suplimentarea cu antioxidanți nutriționali și botanici.

În special, fumatul de tutun crește foarte mult riscul de ARMD.5 Cineva care fumează un pachet de țigări pe zi pentru o perioadă semnificativă de timp își crește riscul de ARMD de două până la trei ori față de cel al unei persoane care nu a fumat niciodată.5,6 Acest risc nu revine la rata de control decât după ce o persoană a renunțat la fumat timp de 15 ani.6

Există, de asemenea, o componentă genetică puternică de luat în considerare. Deși au fost identificați o serie de markeri genetici, istoricul familial poate fi cea mai convenabilă metodă de screening. Riscul pe parcursul vieții de a dezvolta degenerescență maculară în

stadiu avansat este de 50% pentru persoanele care au o rudă cu degenerescență maculară, comparativ cu 12% pentru persoanele care nu au - un risc de patru ori mai mare. Deși scanările genomice ale familiei a 364 de familii au dezvăluit că o regiune a cromozomului 10 conține posibil o asociere cu ARMD7, diversitatea fenotipului și debutul tardiv al bolii complică fezabilitatea studiilor de legătură. În mod interesant, greutatea mai mare la naștere și raportul circumferință capului/greutatea la naștere mai mică sunt asociate cu un risc semnificativ mai mare.8

Reducerea și prevenirea aterosclerozei

Deși ateroscleroza este acum un factor de risc bine acceptat pentru degenerescenta maculară, această asociere a fost neconfirmată până în 1995.9 În studiul de confirmare, 104 subiecți cu și 1324 subiecți fără degenerescență maculară au fost evaluați pentru ateroscleroză prin determinarea ultrasonografică a grosimii intimal-mediale, măsurarea prezenței plăcilor în arterele carotide și a carotidei plăcite. pentru raportul tensiunii arteriale sistolice gleznă/braț (un indicator al aterosclerozei periferice). Rezultatele au indicat că la subiecții cu vârsta mai mică de 85 de ani, plăcile din bifurcația carotidiană au fost asociate cu o prevalență de 4,7 ori mai mare a degenerescenței maculare. Ateroscleroza extremităților inferioare a fost asociată cu un risc de 2,5 ori mai mare. Aceste rezultate au indicat că măsurile menite să reducă riscul de ateroscleroză sunt de mare importanță în prevenirea și tratamentul degenerescenței maculare (a se vedea capitolul 148 pentru un program cuprinzător de prevenire și inversare).

Dieta

O serie de factori dietetici sunt importanți. Nu este surprinzător, aceștia reflectă acei factori dietetici care previn alte boli degenerative cronice, inclusiv ateroscleroza. O dietă bogată în fructe și legume este asociată cu un risc mai scăzut de DMLA. Probabil că această protecție este rezultatul unui aport mai mare de vitamine și minerale antioxidante.10-12 Cu toate acestea, diverse componente alimentare „neesențiale" – cum ar fi flavonoidele și carotenii non-provitaminici A luteina, zeaxantina și licopenul – se dovedesc a fi chiar mai importante în protejarea împotriva DMLA decât zincul, vitamina C și antioxidanții tradiționali (de exemplu, vitamina C și E și antioxidanții tradiționali). Macula, în special porțiunea sa centrală, fovea, își datorează culoarea galbenă concentrației mari de luteină și zeaxantină. Acești carotenoizi galbeni funcționează în prevenirea leziunilor oxidative ale zonei retinei responsabile de vederea fină și, evident, au un rol central în protejarea împotriva dezvoltării degenerescenței maculare.13,14.

Carotenul licopen, o componentă a roșiilor și a altor fructe și legume roșii, este de asemenea protector. Într-un studiu, persoanele cu conținut de licopen în chintila cea mai inferioară au avut de două ori mai multe șanse de a avea ARMD.12

Consumul moderat de vin este asociat și cu un risc scăzut de DMLA.15 Vinul roșu conține antociani, antioxidanți puternici care sunt probabil responsabili de efectul protector. Este

important de menționat că consumul de bere a crescut acumularea de druse și riscul de boală maculară exudativă16 și, prin urmare, trebuie evitat.

La fel ca în ateroscleroză, tipul de grăsime alimentară pare să joace un rol în ARMD. Un studiu de cohortă pe 261 de indivizi cu stadii incipiente sau intermediare de ARMD a dezvăluit un risc crescut de progresie de două ori cu un aport ridicat de grăsimi animale și produse de panificație procesate. În schimb, aportul mai mare de pește și nuci a fost asociat cu un risc mai scăzut de progresie a DMRA.17 Aportul de acizi grași omega-3 cu lanț lung reduce incidența DMRA și s-a dovedit a fi invers asociat cu progresia de 12 ani la DMRA.18-20.

Suplimente nutritive

Pe lângă recomandarea unei diete bogate în antioxidanți, suplimentarea cu antioxidanți nutriționali (de exemplu, vitamina C, seleniu, beta-caroten și vitamina E) este cu siguranță importantă în tratamentul și prevenirea degenerescenței maculare. Studiile efectuate de grupul de cercetare Age-Related Eye Disease Study (AREDS) confirmă că o combinație a acestor nutrienți va produce probabil rezultate mai bune decât orice nutrient singur; mai mult decât atât, alte studii au arătat că deficiența niciunui dintre acești antioxidanți singur nu explică starea antioxidantă afectată în DMLA.21 În schimb, statusul antioxidant mai scăzut reflectă scăderea unei combinații de nutrienți.10 Cantitățile zilnice specifice de antioxidanți și zinc utilizate de cercetătorii studiului au fost de 500 mg de vitamina C, 400 UI de vitamina E (echivalent cu 15caroten, etichetat cu 15 mg). 25.000 UI de vitamina A), 80 mg de zinc sub formă de oxid de zinc și 2 mg de cupru sub formă de oxid cupric.

În plus față de cercetarea AREDS, mai multe studii care utilizează diverse formule antioxidante pe bază largă disponibile comercial au arătat rezultate promițătoare. De exemplu, un studiu de 2 ani a demonstrat că progresia DMRA uscată ar putea fi oprită (dar nu inversată) cu o capsulă antioxidantă cu spectru larg de 14 componente (Ocuguard).22 Un studiu retrospectiv al unui supliment nutrițional numit ICAPS Plus (care conține beta-caroten, vitaminele C și E, zinc, cupru, cupru, mangan și seleniu, au comparat pacienții cu preparatul obișnuit cu riboflavină) 37 de pacienți care au folosit doar un flacon și care au servit drept martori. Dintre pacienții tratați, 15 au arătat o îmbunătățire a vederii cu o linie sau mai multe pe o diagramă de acuitate vizuală, comparativ cu doar 6 din grupul de control. În plus, 3 din cei 38 din grupul de tratament au pierdut o linie sau mai multe ale vederii, comparativ cu 13 din grupul de control.23 Într-un al doilea studiu clinic prospectiv, raportat în aceeași revizuire, au fost evaluate sensibilitatea vederii și la contrast. După 6 luni, acuitatea vizuală a fost aceeași sau mai bună la 36 din 61 de control, comparativ cu 168 din 192 de pacienți tratați.

Vitaminele B sunt de asemenea importante. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 5442 profesioniști din domeniul sănătății cu vârsta de 40 de ani și peste, cu boală cardiovasculară preexistentă sau trei sau mai mulți factori de risc cardiovascular, au primit aleatoriu o combinație de acid folic (2,5 mg/zi), clorhidrat de piridoxină (50 mg/zi) și cianocobalamină (1 mg/zi) sau placebo (1 mg/zi). După o medie de

7,3 ani de tratament și urmărire, au existat 55 de cazuri de ARMD în grupul de tratament combinat și 82 în grupul placebo. Pentru ARMD semnificativ vizual, au existat 26 de cazuri în grupul de tratament combinat și 44 în grupul placebo. Aceste rezultate indică un risc relativ redus cu 34% și, respectiv, cu 41%.24

luteină

Pe lângă o dietă bogată în luteină, suplimentarea cu luteină suplimentară este benefică. Un studiu dublu-orb de 12 luni, Lutein Antioxidant Supplementation Trial,25 a încercat să determine dacă suplimentarea nutrițională cu luteină sau luteină împreună cu antioxidanți, vitamine și minerale a îmbunătățit funcția vizuală și simptomele în DMRA atrofică. densitatea optică a pigmentului macular al ochiului, acuitatea vizuală echivalentă cu Snellen și sensibilitatea la contrast. Pacienții care au primit placebo, totuși, nu au prezentat modificări semnificative în niciuna dintre rezultatele măsurate.

Într-un studiu care a utilizat o formulare foarte cuprinzătoare, 27 de pacienți cu DMLA neavansat și acuitate vizuală la sau egală cu 0,2 logaritm al unghiului minim de rezoluție au fost înrolați și împărțiți aleatoriu în două grupuri similare de vârstă: 15 pacienți au primit suplimente orale de vitamina C (180 mg), vitamina E (30 mg), zinc (22,5 mg), cupru (10 mg), lutein (10 mg), cupru (10 mg) mg) și astaxantina (4 mg) zilnic timp de 12 luni, în timp ce 12 pacienți nu au primit suplimente alimentare în aceeași perioadă. Rezultatele au indicat clar, pe baza densităților de amplitudine a răspunsului la electroretinogramă multifocală și a evaluărilor acuității vizuale, că ARMD în stadiu incipient poate răspunde pozitiv cu suplimentarea cu carotenoizi și antioxidanți.26

Consultați capitolul 69 pentru mai multe informații despre luteină, zeaxantina și astaxantina.

Zinc

Zincul joaca un rol esential in metabolismul retinei, iar persoanele in varsta prezinta un risc crescut de deficit de zinc. În plus față de studiile cu o combinație de nutrienți, un studiu prospectiv de 2 ani, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a implicat 151 de subiecți cu ARMD uscat, a demonstrat că grupul care a luat 200 mg/zi de sulfat de zinc (aproximativ 80 mg de zinc elementar) a avut o pierdere vizuală semnificativ mai mică decât grupul placebo. sau suplimentele de zinc intarzie degenerescenta maculara legata de varsta.

Într-un alt studiu care a utilizat un supliment de zinc-monocisteină (ZMC), 40 de subiecți cu ARMD au fost randomizați fie la ZMC 25 mg, fie la placebo de două ori pe zi timp de 6 luni. Până la sfârșitul acelui timp, grupul ZMC a arătat o acuitate vizuală îmbunătățită și sensibilitate la contrast. Timpul de recuperare a fulgerului macular s-a scurtat în grupul ZMC la 3 luni cu 2,1 până la 3,6 s și la 6 luni cu 7,2 s până la 7,4 s. Nu a avut loc nicio îmbunătățire în grupul placebo. ZMC a fost bine tolerat, cu o rată a iritației gastrointestinale sub 2%.28

Trebuie remarcat faptul că un studiu dublu-orb la 112 pacienți cu ARMD umedă nu a demonstrat niciun beneficiu cu suplimentarea cu zinc.29

Extracte bogate în flavonoide

Extractele bogate în flavonoide de afin (Vaccinium myrtillus), Ginkgo biloba sau sâmburi de struguri (Vitis vinifera) oferă beneficii semnificative în prevenirea și tratamentul ARMD. Pe lângă faptul că posedă o activitate antioxidantă excelentă, s-a demonstrat că toate cele trei extracte exercită efecte pozitive asupra fluxului sanguin și a funcției retinei. Studiile clinice la oameni au demonstrat că toate trei sunt, de asemenea, capabile să oprească pierderea progresivă a DMRA uscată și, posibil, chiar să îmbunătățească funcția vizuală.30-33 Dintre cele trei extracte, extractele de afine standardizate pentru a conține 25% antocianidine par a fi cele mai utile. Antocianozidele V. myrtillus au o afinitate foarte puternică pentru epiteliul pigmentat retinian care constituie porțiunea optică sau funcțională a retinei, întărind structurile de colagen ale retinei și prevenind deteriorarea radicalilor liberi. Deoarece epiteliul pigmentat retinian este porțiunea ochiului afectată în ARMD, antocianozidele V myrtillus par a fi agenți terapeutici ideali pentru tulburare. Cu toate acestea, extractul de G. biloba cu un conținut de 24% flavoglicozide de ginkgo este poate o alegere mai bună dacă pacientul prezintă și semne de insuficiență cerebrovasculară. Extractul din semințe de struguri poate fi cel mai util la pacientul cu fotofobie semnificativă sau vedere slabă pe timp de noapte.

Exercita

Deși exercițiul ar putea să nu joace un rol în inversarea sau prevenirea directă a ARMD, pacienții cu deficiență de vedere ar trebui să ia în considerare antrenamentul de forță și echilibru pentru a minimiza riscul de cădere.18

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Ca și în cazul majorității bolilor, prevenirea sau tratamentul ARMD într-un stadiu incipient este cel mai eficient. Tratamentul formei umede este în mod clar fotocoagularea cu laser aplicată cât mai curând posibil. Deoarece deteriorarea radicalilor liberi și lipsa alimentării cu sânge și oxigen a maculei par a fi principalele cauze ale degenerescentei maculare, consumul de suplimente antioxidante și promovarea fluxului sanguin retinian sunt cheile unui tratament eficient.

Utilizarea suplimentelor nutriționale în ARMD a fost supusă unei analize extinse cost/beneficiu. În comparație cu nicio terapie, terapia antioxidantă a dat un raport cost-eficacitate de 21.387 USD pe an de viață ajustat în funcție de calitate (adică, a redus costurile medicale cu 21.387 USD pe an de viață ajustat în funcție de calitate câștigat) și a scăzut procentul de pacienți cu DMLA care au dezvoltat vreodată deficiență vizuală la ochiul care văd mai bine de la 4560%.

Dieta

Alimentele de evitat în ARMD sunt următoarele:

Alimente prăjite și la grătar și alte surse de radicali liberi

Grăsime animală

Produse de patiserie procesate

Bere

Alimentele care trebuie adăugate în dieta unui pacient cu ARMD sunt următoarele:

Legume galbene, legume verzi, produse din tomate (caroteni)

Boabele bogate în flavonoide (afine, mure, cireșe etc.)

, . , Medicamente botanice

în cei fără

Trebuie ales unul dintre următoarele extrase:

Extract de G. biloba (24% heterozide de ginkgo): 120 până la 240 mg/zi

Extract de V. myrtillus (afine) (25% conținut de antocianidine): 120 până la 240 mg/zi

Extract din semințe de struguri (95% conținut procianidolic): 150 până la 300 mg/zi

Exercita

Antrenamentul de echilibru și exerciții de forță, în special pentru pacienții cu deficiențe de vedere.

de Jong PT. Degenerescenta maculara legata de varsta. N Engl J Med. 2006;355(14):1474-1485.

Kaufman SR. Evoluții în degenerescența maculară legată de vârstă: diagnostic și tratament. Geriatrie. 2009 Mar;64(3):16-19.

Meads C, Salas C, Roberts T, et al. Eficacitatea clinică și cost-utilitatea terapiei fotodinamice pentru degenerescența maculară umedă legată de vârstă: o revizuire sistematică și o evaluare economică. Evaluarea tehnologiei în sănătate. 2003;7:1-98.

Tratamentul degenerescenței maculare asociate vârstei cu grupul de studiu pentru terapie cu radiații în doză mică: Rezultatele unui studiu controlat randomizat de radiații cu doze mici pentru degenerescența maculară legată de vârstă de tip umedă pe o perioadă de 1 an. Jpn J Oftalmol. 2003;47:626-627.

Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Factori de risc clinici pentru degenerescenta maculara legata de varsta: o revizuire sistematica si meta-analiză. BMC Oftalmol. 13 decembrie 2010;10:31. doi:10.1186/1471-2415-10-31.

Seddon JM, Willett WC, Speizer FE. Un studiu prospectiv al fumatului de țigară și al degenerescenței maculare asociate vârstei la femei. JAMA. 1996;276:1141-1146.

Chung M, Loteria AJ. Actualizarea genetică a bolilor maculare. Oftalmol Clin North Am. 2002;15:459-465.

Hall NF, Gale CR, Syddall H, et al. Relația dintre dimensiunea la naștere și riscul de degenerescență maculară legată de vârstă. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:3641-3645.

Vinderling JR, Dielemans I, Bots ML. Degenerescenta maculara legata de varsta este asociata cu ateroscleroza. Studiul de la Rotterdam. Am J Epidemiol. 1995;142:404-409.

Statutul antioxidant și degenerescența maculară neovasculară legată de vârstă. Grupul de studiu de caz-control al bolilor oculare. Arch Oftalmol. 1993;111:104-109.

Snodderly DM. Dovezi pentru protecția împotriva degenerescenței maculare asociate cu vârsta de către carotenoizi și vitamine antioxidante. Am J Clin Nutr. 1995;62:1448S-1461S.

Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, et al. Antioxidanții serici și degenerescența maculară legată de vârstă într-un studiu de caz-control bazat pe populație. Arch Oftalmol. 1995;113:1518-1523.

Landrum JT, Bone RA, Kilburn MD. Pigmentul macular: un posibil rol în protecția împotriva degenerescenței maculare cauzate de vârstă. Adv Pharmacol. 1997;38:537-556.

Carpentier S, Knaus M, Suh M. Asociații între luteină, zeaxantina și degenerescenta maculară legată de vârstă: o privire de ansamblu. Crit Rev Food Sci Nutr. 2009 Apr;49(4):313-326.

Obisesan TO, Hirsch R, Kosoko O, et al. Consumul moderat de vin este asociat cu șansele scăzute de a dezvolta degenerescență maculară legată de vârstă în NHANES-1. J Am Geriatr Soc. 1998;46:1-7.

Ritter LL, Klein R, Klein BE, et al. Consumul de alcool și maculopatia legată de vârstă în studiul Beaver Dam Eye. Am J Oftalmol. 1995;120:190-196.

Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progresia degenerescenta maculara legata de varsta: asociere cu grasimi alimentare, grasimi transnesaturate, nuci si aportul de peste. Arch Oftalmol. 2003;121:1728-1737.

Singh MA. Exerciții pentru prevenirea și tratarea dizabilității funcționale. Clin Geriatr Med. 2002;18:431-462.

SanGiovanni JP, Chew EY, Agron E, et al. Relația dintre aportul alimentar de acizi grași polinesaturați cu lanț lung omega-3 cu degenerescenta maculară incidentă legată de vârstă: raportul AREDS nr. 23. Arch Oftalmol. 2008 septembrie;126(9):1274-1279.

SanGiovanni JP, Agron E, Clemons TE,

et al. Aportul de acizi grași polinesaturați cu lanț lung Omega-3 este invers asociat cu progresia de 12 ani către degenerescenta maculară avansată legată de vârstă. Arch Oftalmol. 2009 ianuarie;127(1):110-112.

Un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, de suplimente în doze mari cu vitamine C și E, beta caroten și zinc pentru degenerescenta maculară legată de vârstă și pierderea vederii. Grupul de Cercetare AREDS. Arch Oftalmol. 2001;119:1417-1436.

Richer S. Studiu oftalmic și nutrițional al degenerescenței maculare legate de vârstă. Partea 1: proiectare, subiecte și proceduri și Partea 2: intervenție antioxidantă și concluzii. J Am Optom Asoc. 1996;67:12-49.

Bartlett H, Eperjesi F. Degenerescenta maculara legata de varsta si suplimentarea nutritionala: o revizuire a studiilor controlate randomizate. Physiol oftalmic Opt. 2003;23:383-399.

Christen WG, Glynn RJ, Chew EY și colab. Tratamentul combinat cu acid folic, piridoxină și cianocobalamină și degenerescenta maculară legată de vârstă la femei: Studiul asupra sistemului cardiovascular asupra femeilor cu antioxidanti și acid folic. Arch Intern Med. 23 februarie 2009;169(4):335-341.

Richer S, Stiles W, Statkute L, et al. Studiu randomizat, dublu-mascat, controlat cu placebo, al suplimentelor cu luteină și antioxidanți în intervenția degenerescenței maculare atrofice legate de vârstă: studiul Veterans LAST (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). Optometrie. 2004;75:216-230.

Parisi V, Tedeschi M, Gallinaro G, et al. Carotenoizi și antioxidanți în maculopatia legată de vârstă Studiu italian: modificări electroretinogramei multifocale după 1 an. Oftalmologie. 2008 Feb;115(2):324- 333:e2. Epub 2007 22 august.

Newsome DA, Swartz M, Leone NC, et al. Zincul oral în degenerescenta maculară. Arch Oftalmol. 1988;106:192-198.

Newsome DA. Un studiu clinic randomizat, prospectiv, controlat cu placebo al unui nou compus de zinc-monocisteină în degenerescenta maculară legată de vârstă. Curr Eye Res. 2008 iulie;33(7):591-598.

Stur M, Tittle M, Reitner A, et al. Zincul oral și al doilea ochi în degenerescenta maculară legată de vârstă. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996;37:1225-1235.

Scharrer A, Ober M. Anthocyanosides in the treatment of retinopathies. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1981;178:386-389.

Caselli L. Studiu clinic și electroretinografic asupra activității antocianozidelor. Arch Med Int. 1985;37:29-35.

Lebuisson DA, Leroy L, Rigal G. Tratamentul degenerescentei maculare senile cu extract de Ginkgo biloba: un studiu preliminar dublu-orb, de droguri vs placebo. Presse Med. 1986;15:1556-1558.

Corbe C, Boisin JP, Siou A. Vedere ușoară și circulație corioretinală: studiu al efectului oligomerilor procianidolici (Endotelon). J Fr Oftalmol. 1988;11:453-460.

Rein DB, Saaddine JB, Wittenborn JS, et al. Eficacitatea costurilor a terapiei cu vitamine pentru degenerescența maculară legată de vârstă. Oftalmologie. 2007 iulie;114(7): 1319-1326.

CAPITOLUL 188

Menopauza

Tori Hudson, ND

IB

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Ultima menstruație spontană cu 12 luni înainte.

Vârsta medie la debut este de 51 de ani.

Simptomele pot include, dar nu includ neapărat bufeuri, transpirații nocturne, palpitații, dureri de cap, insomnie, schimbări de dispoziție, anxietate, uscăciune vaginală, incontinență urinară, reumatism, oboseală, subțierea părului, uscăciune a pielii, acnee, păr facial, libido scăzut, infecții ale vezicii urinare, modificări ale vaginului și infecții ale vezicii urinare, modificări cognitive neregulate. sângerări cu perimenopauză.

Evaluarea inițială a femeii aflate la menopauză ar trebui să includă următoarele evaluări:

Istoricul medical personal detaliat, inclusiv o înțelegere a plângerii principale, trecerea în revistă a altor sisteme, istoricul medical, medicamentele trecute și prezente, antecedentele familiale, obiceiurile și istoricul alimentar, obiceiurile și istoricul exercițiilor fizice, istoricul social, ocupația

Examenul fizic general.

Examinarea sânilor.

Examen pelvin.

Teste de laborator de luat în considerare: hemoleucograma completă, panoul de chimie a sângelui, panoul lipidic cu subfracții, panoul funcției tiroidiene, FSH, homocisteină, proteina C-reactivă, metaboliți de estrogen.

Mamografie de screening.

Testarea densității osoase.

Citologie cervicală (test Papanicolau sau tehnologii pe bază de lichide).

Electrocardiogramă.

Colonoscopia.

Unele dintre aceste teste sunt efectuate în mod obișnuit fie inițial, fie anual. Indicațiile și frecvența altor teste sunt determinate de istoricul individual de sănătate, riscurile de boală, problemele actuale de sănătate și istoricul familial.

P INTRODUCERE

Menopauza denotă încetarea menstruației la o femeie, care apare de obicei când aceasta împlinește vârsta de 51 de ani. Douăsprezece luni fără o perioadă spontană este regula general acceptată pentru diagnosticarea menopauzei. Perioada de dinainte de menopauză este denumită perimenopauză, în timp ce perioada de după menopauză este denumită postmenopauză. În perioada de perimenopauză, femeile ovulează neregulat, rar sau deloc; prin urmare, încep să experimenteze modificări ale ciclului menstrual cu sau fără alte simptome.

Odată cu prelungirea speranței de viață, perioadele de menopauză și postmenopauză devin din ce în ce mai importante în viața unei femei. De fapt, femeia medie de astăzi se poate aștepta să trăiască cel puțin o treime din viață în stadiul de postmenopauză.

Până în 2015, aproape 50% dintre femeile din Statele Unite vor fi la menopauză. Între 1990 și 2020, populația aflată la menopauză din țară se va dubla. Această creștere dramatică a numărului de femei aflate la menopauză schimbă modul în care furnizorii de servicii medicale lucrează cu femeile și schimbă însăși medicina. Niciodată în istorie atât de mulți indivizi nu s-au confruntat cu același set de probleme de sănătate. Acum, mai mult ca niciodată, clinicienii au opțiuni pentru gestionarea menopauzei.

Tratamentul medical convențional actual al menopauzei implică în primul rând terapia hormonală (HT) pe termen scurt (1 până la 4 ani) pentru indicația primară a simptomelor vasomotorii moderate până la severe, folosind estrogen cu sau fără progestativ. Întrebarea evidentă este „Este necesară terapia de substituție hormonală?” Scopul acestui capitol este de a răspunde la această întrebare și de a oferi o abordare a perimenopauzei și menopauzei care oferă multe opțiuni diferite.

p CONSIDERAȚII GENERALE

Obiectivele unei abordări de medicină integrativă a menopauzei sunt de a oferi ameliorarea simptomelor comune ale menopauzei și de a preveni și/sau trata osteoporoza, bolile cardiovasculare și alte boli ale îmbătrânirii, minimizând în același timp riscurile de cancer de sân, boli coronariene (CHD), tromboembolism venos, accident vascular cerebral și boli ale vezicii biliare. Procesul de evaluare dezvăluie simptomele de perimenopauză/menopauză ale unei femei, alte probleme de sănătate acute și cronice, obiceiuri de sănătate, factori de stres mental/emoțional și riscuri pentru boli viitoare.

Una dintre cele mai complicate și dificile decizii de îngrijire a sănătății cu care se confruntă femeile aflate la menopauză astăzi este dacă să utilizeze HT. Femeile apelează la furnizorii lor de asistență medicală pentru răspunsuri definitive la aceste întrebări. Practicienii se confruntă cu o provocare și mai mare: evaluarea beneficiilor și riscurilor terapiei hormonale convenționale (cHT) și terapiei hormonale naturale (nHT) pentru un pacient individual.

În anul 2000, aproximativ 46 de milioane de rețete pentru estrogen conjugat (Premarin) au fost scrise în Statele Unite. Alte 22,3 milioane de rețete au fost scrise pentru același preparat cu medroxiprogesteron (PremPro). Aproape una din trei femei care au primit o rețetă pentru hHT nu a fost niciodată completată. Dintre cei care încep cHT, majoritatea întrerup utilizarea acestuia la scurt timp după începerea terapiei. Motivele date pentru întreruperea medicamentului includ sângerare uterină; efecte secundare, inclusiv schimbări de dispoziție, sensibilitate la sâni, balonare și creștere în greutate; o frică de cancer de sân; și nu înțelegerea sau crezarea în necesitatea utilizării sale pe termen lung. Lipsa conformității poate fi, de asemenea, atribuită educației inadecvate a multor practicieni din domeniul sănătății cu privire la nevoile femeilor aflate la menopauză, atât ginecologice, cât și non-ginecologice. Mulți practicieni au, de asemenea, o înțelegere limitată a numeroaselor opțiuni terapeutice pentru simptomele menopauzei și a problemelor mai globale ale menopauzei. În plus, practicienii menopauzei holistice care folosesc atât cHT, cât și nHT susțin că conformitatea se îmbunătățește odată cu utilizarea nHT și că multe efecte secundare dispar sau se ameliorează atunci când pacienții trec de la cHT la nHT.

Din păcate, multe femei aflate la menopauză au o înțelegere limitată a riscurilor de sănătate pe termen lung asociate cu această schimbare a statusului hormonal și foarte puține femei cred că sunt bine informate despre beneficiile și riscurile cHT sau nHT. Fiecare femeie vrea să știe dacă HT este potrivită pentru ea - cum poate beneficia, cât timp va trebui să ia medicamentul pentru a primi aceste beneficii și care sunt efectele secundare pe termen scurt, precum și potențialele efecte negative pe termen lung.

Dovezile științifice cu privire la utilizarea HT în postmenopauză se prezintă sub mai multe forme: studii observaționale, studii randomizate pe scară largă, studii clinice mici, plauzibilitate biologică, studii in vitro și studii pe animale. Alți factori implicați în dilema hormonală sunt întrebările teoretice, domeniile de incertitudine științifică, opiniile și temerile consumatorilor populari și istoria. Dovezile definitive pentru beneficiile și riscurile HT au fost clarificate de cele două studii de înlocuire a inimii și a estrogenului/progestinului (HERS I și HERS II) și a Inițiativei pentru sănătatea femeilor (WHI). Un alt studiu pe scară largă, efectuat în 14 țări, Studiul Internațional al Femeilor asupra Estrogenului de Lungă Durată după Menopauză (WISDOM), a fost întrerupt în noiembrie 2004 din motive științifice și practice. Deoarece WISDOM urma să fie finalizată după publicarea rezultatelor WHI, „nu au existat probleme de siguranță pentru cele 5700 de femei înscrise în studiu. Cu toate acestea, nu era de așteptat ca studiul să ofere dovezi substanțiale care ar avea un impact asupra deciziilor de practică clinică în următorii 10 ani."1

Societatea Nord-Americană de Menopauză are o declarație de poziție foarte cuprinzătoare, actualizată ultima dată în 2010.2 În rezumat, acest document spune că, deși există multe beneficii (în ceea ce privește simptomele vasomotorii, atrofia urogenitală, sănătatea urinară, osteoporoza și reducerea debutului diabetului zaharat de tip 2), există, de asemenea, riscuri ușoare de cancer de sân, tromboe, tromboe, sân și tromboe. cancer ovarian). O imagine încă în curs de desfășurare se concentrează pe bolile cardiovasculare, declinul cognitiv și demența.

Concluzia este că femeile și practicienii lor din domeniul sănătății se confruntă cu încercarea de a lua cele mai bune decizii posibile pe baza a ceea ce știm, a ceea ce nu știm și a ceea ce suntem încă nesiguri.

Beneficii

Simptome

Scăderea estrogenului endogen duce la modificări și probleme multiple ale țesuturilor și organelor. Pe lângă tractul reproducător și urinar, țesuturile sensibile la estrogeni sunt pielea, oasele, mucoasa vasculară, dinții și gingiile, ochii, creierul și sistemul nervos central.

Aproximativ 50% până la 80% dintre femeile din Statele Unite raportează bufeuri legate de menopauză, transpirații nocturne, uscăciune vaginală, insomnie, schimbări de dispoziție și depresie. În primii 5 până la 10 ani de menopauză, încep să apară simptomele vulvovaginale. Mai târziu, pe măsură ce celelalte mucoase ale tractului urogenital sunt afectate, ratele incontinenței și infecțiilor cresc.

Există dovezi puternice și date din studiile clinice randomizate că terapia cu estrogeni este foarte eficientă în controlul simptomelor vasomotorii și genito-urinale. Estrogenul vaginal este la fel de eficient ca estrogenul oral sau transdermic pentru simptomele genito-urinale și poate fi o metodă avantajoasă datorită eliberării și efectului local.

Steroizii sexuali afectează, de asemenea, somnul, libidoul, funcția cognitivă, coordonarea motorie și sensibilitatea la durere. Datele sunt amestecate cu privire la rolul menopauzei în depresie și schimbări de dispoziție; cu toate acestea, depresia și tulburările de dispoziție par a fi mai frecvente sau cel puțin exacerbate în perimenopauză sau menopauză precoce, comparativ cu perioada de reproducere, iar HT aduce beneficii multor femei.

Societatea Nord-Americană de Menopauză și grupul său consultativ au publicat un raport post-WHI și recomandări privind HT postmenopauză. Una dintre recomandările sale de bază este că tratamentul simptomelor menopauzei (în special vasomotorii și urogenitale) rămâne indicația principală pentru HT sau terapia de substituție cu estrogeni (ERT).

Osteoporoza

Se știe că estrogenul inhibă pierderea osoasă legată de vârstă, care apare la majoritatea femeilor aflate la menopauză. Studiile observaționale au indicat că utilizarea estrogenului reduce riscul de fractură vertebrală cu aproximativ 50% și riscul de fractură de șold cu 25% până la 30%.3 Estrogenul a fost considerat agentul terapeutic de elecție atât pentru prevenirea, cât și pentru tratamentul osteoporozei postmenopauzale la femei timp de mulți ani - până la rezultatele WHI. A fost cel mai studiat agent pentru prevenire și s-a demonstrat că scade resorbția osoasă, previne osteoporoza și reduce fracturile. Cu toate acestea, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a eliminat estrogenul de pe lista agenților aprobați ca eficienți în tratarea femeilor care suferă deja de osteoporoză. Această decizie nu are nimic de-a face cu vreo nouă descoperire a unei scăderi a eficacității pentru

această indicație; mai degrabă, a apărut ca o problemă de corectitudine în noile standarde care au fost aplicate pentru aprobarea altor medicamente pentru tratamentul osteoporozei, cum ar fi bifosfonații (risedronat și alendronat). Acești agenți au implicat studii prospective de reducere a fracturilor pe femei cu masă osoasă scăzută și/sau fractură. Datele privind tratamentul cu estrogeni pentru osteoporoza existentă sunt în mare măsură observaționale și retrospective. Aceste studii demonstrează eficacitatea estrogenului în tratarea pacienților cu osteoporoză, dar vor fi necesare studii clinice randomizate înainte ca FDA să-și reia indicația.4

Acestea fiind spuse, WHI a fost un studiu clinic amplu în care 16.608 femei în postmenopauză cu vârsta cuprinsă între 50 și 79 de ani au fost studiate în 40 de centre clinice din SUA.5 Regimul utilizat a fost terapia combinată continuă cu estrogen-progestativ (CCEPT) (de exemplu, Prem-Pro). Femeile din grupul CCEPT au prezentat rate mai scăzute de fracturi de șold (10 la 10.000 de persoane-ani față de 15 la 10.000 de persoane-ani în grupul placebo, un risc relativ mai mic cu 34%) și fracturi vertebrale (9 evenimente la 10.000 de femei anual față de 15 evenimente la 10.000 de persoane-ani, un risc relativ mai mic pentru femei, de asemenea, 34% anual). Reduceri semnificative statistic ale fracturilor au fost observate și în alte fracturi osteoporotice (23%) și fracturi totale (24%).

Diferiții agenți estrogeni aprobați pentru prevenirea osteoporozei și efectele lor antiresorbtive sunt după cum urmează:

Estradiol micronizat oral, 1,0 mg/zi

Estrogeni ecvine conjugați (CEE), 0,625 mg/zi

Etinilestradiol, 5 mcg/zi

Estradiol transdermic, 50 mcg/zi

Estrogen esterificat, 0,3 mg/zi

Este important de reținut că unele femei obțin beneficii din aceste doze, unele vor avea nevoie de doze mai mari, iar altele vor avea o protecție adecvată a oaselor cu doze mai mici. Scanările cu absorbție cu raze X cu energie duală (DEXA) oferă cele mai fiabile informații obiective despre starea densității minerale osoase.

Cancer colorectal

Studiile observaționale acumulate sugerează acum că utilizarea ERT reduce riscul de cancer colorectal, precum și riscul de deces din cauza cancerului de colon.6 Deși nu toate constatările studiului sunt consecvente, unele studii au arătat că riscul de a dezvolta cancer de colon fatal a fost redus cu 33%7; altele arată o reducere a riscului cu doar 8%.8

Riscuri

Cancer endometrial

Administrarea fără opoziție de estrogen este asociată cu o creștere a riscului de cancer endometrial cu un factor de 8 până la 10. Aceasta are ca rezultat un exces de 46 de cazuri la 10.000 de femei pentru femeile care utilizează estrogen fără opoziție timp de cel puțin 10 ani.9 Riscul scade după întreruperea ERT, dar este încă crescut după mai mult de 10 ani. Adăugarea unei doze dovedite și a unei metode de administrare a unui progestativ (progestative sau progesteron), care se opune efectelor estrogenului asupra endometrului, reduce riscul la minimum și este esențială pentru prevenirea hiperplaziei endometriale și a cancerului endometrial.

Un avantaj pentru utilizarea hormonilor naturali, în special progesteronul micronizat oral (OMP), a venit sub forma studiului Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) și studiul său asupra efectelor HT asupra histologiei endometriale la femeile aflate în postmenopauză10. sau acetatul de medroxiprogesteron continuu (MPA) a protejat endometrul de modificări hiperplazice. Ceea ce a fost nou a fost că studiul a concluzionat, de asemenea, că OMP ciclic (200 mg pe zi timp de 12 zile pe lună) a protejat și endometrul de modificările hiperplazice asociate cu terapia numai cu estrogeni. Astfel, PEPI a fost primul studiu clinic care a dovedit că OMP a fost la fel de adecvat ca MPA pentru utilizarea în protecția endometrului. OMP compus era deja disponibil, dar produsul Prometrium a ieșit pe piață ca urmare a acelui studiu.

Tromboembolism venos

Tromboembolismul venos (TEV) este o complicație aproape așteptată a utilizării hormonilor exogeni în postmenopauză. Studiile observaționale au demonstrat că la femeile aflate în postmenopauză care utilizează ERT, riscul de TEV este crescut cu un factor de 2 până la 3,5. Aceste observații sunt în concordanță cu datele găsite în HERS I (discutate mai târziu). Anchetatorii au raportat că riscul de evenimente tromboembolice a fost crescut cu un factor de 2,7 la femeile care au primit terapie cu estrogen-progestativ.7 HERS II a arătat că riscul relativ (RR) de TEV a crescut cu 108% (RR 2,08), iar riscul absolut a fost de 0,59% în grupul cu HT, comparativ cu grupul cu evenimente 0,28% vs. la 10.000 de femei, respectiv).11

WHI a raportat rezultate similare. Riscul relativ a fost de 2,11 în grupul HT, un risc crescut cu 111%. Riscul absolut a fost de 34 de evenimente în grupul HT comparativ cu 16 evenimente în grupul placebo la 10.000 de femei.7 Datorită prezenței mai puțin frecvente a tromboembolismului venos idiopatic la femeile cu vârsta peste 50 de ani, riscul absolut asociat cu HT postmenopauză este destul de mic. Pentru femeile care sunt deja expuse riscului de tromboembolism sau care sunt mai în vârstă, riscurile absolute de HT vor fi mai mari.

Boala coronariană

În ultimii 30 de ani, practicienii le sfătuiesc femeile aflate la menopauză că HT reduce riscul de coronare coronară. Peste 40 de studii observaționale din ultimele trei decenii au sugerat că acest risc este cu 35% până la 50% mai mic în rândul femeilor care iau estrogen decât la

femeile care nu iau estrogen. Studiile randomizate au arătat că terapia cu estrogeni reduce nivelurile plasmatice ale colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C) cu 10% până la 14% și crește nivelurile plasmatice ale colesterolului cu lipoproteine cu densitate mare (HDL-C) cu 7% până la 8%. funcția vasculară endotelială, reduce fibrinogenul și reduce îngroșarea pereților arteriali.

Cu toate acestea, estrogenul poate avea efecte dăunătoare asupra markerilor de risc cardiovascular, cum ar fi creșterea nivelului de trigliceride, creșterea coagulării și creșterea nivelului de proteină C reactivă. Aceste efecte dăunătoare ale estrogenului pot depăși efectele benefice ale estrogenului asupra funcției cardiovasculare și pot explica rezultatele surprinzătoare ale studiilor randomizate, controlate cu placebo, care indică faptul că HT nu a redus rata globală de CHD. În HERS II și WHI, aceasta a crescut de fapt rata coronaviilor coronariene. Aceste noi date din studiile randomizate, în comparație cu cei 30 de ani de date observaționale și mecanismele plauzibile din punct de vedere biologic, au făcut recomandări femeilor aflate în postmenopauză despre HT mai complexe și provocatoare. Atât pacienții, cât și practicienii au întrebări fără răspunsuri clare, iar preocupările cu privire la beneficiile și riscurile HT sunt mai dificil de rezolvat.

Boala de inimă este cauza principală a morbidității și mortalității la femei, iar înțelegerea stării actuale a dovezilor și potențialul efectelor cardioprotectoare ale HT, precum și a efectelor cardiovasculare negative ale HT, este de o importanță vitală pentru sănătatea femeilor. În această discuție, totuși, nu trebuie să uităm de potențialele efecte cardioprotectoare ale nutriției, exercițiilor fizice, gestionării stresului și ale unor nutrienți selectați, cum ar fi niacina, magneziu și uleiurile de pește.

Problema de bază cu HT și CHD este că studiile ulterioare randomizate de estrogen în rândul femeilor cu CHD preexistentă nu au confirmat cele 40 de studii observaționale din ultimii 30 de ani. Primul studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de HT (o combinație de CEE [Premarin] și CEE cu acetat de medroxiprogesteron [Provera]) pentru prevenirea secundară a CHD a fost Studiul de înlocuire a inimii și a estrogenului/progestinului (HERS I). ratele din cauze coronariene și infarctele miocardice nefatale în grupul cu hormoni și grupul placebo au fost similare. Poate mai îngrijorătoare a fost creșterea cu 50% a riscului de evenimente coronariene (tromboembolism) în primul an la femeile care au primit HT. Datele HERS I au generat un val de întrebări, după cum urmează:

Sunt datele HERS pur și simplu greșite?

Un singur studiu clinic depășește gama largă de studii observaționale?

Este modelul riscului timpuriu real și, dacă da, ce l-a cauzat?

Este riscul timpuriu legat de un alt factor prezent într-un subgrup de femei, dar nu și în alții?

Au fost rezultatele legate de regimul hormonal folosit?

Rezultatele ar fi diferite cu un estradiol natural și/sau un progesteron natural?

A contracarat MPA potențialele efecte benefice ale estrogenului?

Aceste rezultate HERS I pentru prevenirea secundară au implicații pentru a pune sub semnul întrebării rolul HT în prevenția primară?

O scurtă încercare de răspunsuri a fost făcută după HERS I: Riscul precoce de apariție a evenimentelor coronariene crescute în grupul tratat cu hormoni a fost un model observat în studiile ulterioare — Puget Sound Group Health Cooperative of Seattle,15 Nurses' Health Study,16 și datele timpurii de la WHI.17. femeile aflate în postmenopauză care încep HTA. Două ipoteze pentru a explica această descoperire sunt că estrogenul are un efect protrombotic și un efect proinflamator asupra endoteliului vascular.

Într-adevăr, poate exista un subgrup de femei cu predispoziție pentru efectele protrombotice și/sau proinflamatorii ale estrogenului - de exemplu, femei cu hiperinsulinemie, hipertensiune arterială, niveluri crescute de homocisteină, niveluri crescute de proteină C reactivă și lipoproteine Lp(a), obezitate și/sau LDL-C crescut. Interesant este că în studiul HERS I, s-au observat diferențe între femeile tratate cu hormoni care au urmat și terapie hipolipemiantă (statine) și femeile tratate cu hormoni care nu au făcut-o. Rata evenimentelor CHD după 1 an a fost mult mai mică în grupul HT-plus-statine decât la cei care nu au utilizat statine. Același lucru a fost valabil și pentru riscul de evenimente tromboembolice venoase.

Un alt studiu controlat a încercat să abordeze întrebarea dacă estrogenul inhibă ateroscleroza. În studiul controlat cu placebo de înlocuire a estrogenului și ateroscleroză (ERA), nici estrogenul singur, nici estrogenul plus progesteron18 nu au afectat progresia aterosclerozei coronariene. Nivelurile plasmatice de LDL-C au fost reduse cu 9,4% în grupul cu estrogen fără opoziție și cu 16,5% în grupul cu estrogen plus MPA. Ambele grupuri au avut creșteri semnificative ale HDL-C (18,8% și, respectiv, 14,2%) în comparație cu grupul placebo. Cele două grupuri de estrogeni au avut creșteri ale nivelurilor de trigliceride (6,1% și, respectiv, 10,1%), dar aceste modificări nu au fost semnificativ diferite de nivelurile din grupul placebo. Studiul ERA a furnizat primul obiectiv anatomic (efecte determinate angiografic asupra arterelor coronare) la femeile care cunoșteau CAD. Studiul ERA a susținut efectul nul general constatat de studiul HERS I și, de asemenea, a arătat că MPA nu a anulat efectele benefice ale estrogenului, așa cum se bănuia în studiul HERS I. Aceste date și alte rezultate ale studiului indică faptul că HT nu are un impact semnificativ asupra progresiei aterosclerozei la femeile cu boală cardiacă stabilită.

Datele preliminare din Papworth Hormone-Replacement Therapy Atherosclerosis Study (PHASE), un studiu clinic mic pe 225 de femei în postmenopauză cu CAD dovedită angiografică, nu au arătat beneficii cardiovasculare ale HT și, de asemenea, posibil o ușoară creștere a ratelor evenimentelor cardiovasculare în primii 2 ani de HT.19 un progestativ diferit.

O analiză intermediară a datelor WHI a sugerat, de asemenea, că a existat o ușoară creștere a numărului de atacuri de cord, accidente vasculare cerebrale și evenimente tromboembolice în primii 1 sau 2 ani la femeile aflate în postmenopauză supuse HTA.20

Un studiu clinic a analizat utilizarea estrogenului la femeile aflate în postmenopauză fără boală coronariană clinică. Studiul Estrogen în Prevenirea Aterosclerozei (EPAT) a fost conceput pentru a determina dacă estradiolul natural fără opoziție reduce progresia aterosclerozei subclinice. mg/dL. Femeile au fost monitorizate timp de 2 ani. Anchetatorii au evaluat rata de modificare a grosimii intimal-mediale a arterei carotide. Femeile din grupul placebo au avut o progresie așteptată în îngroșarea arterelor carotide pe parcursul a 2 ani. Femeile care au luat estradiol au avut o mică regresie a grosimii arterelor carotide. La femeile care nu au primit terapie de scădere a lipidelor, grupul placebo a avut o progresie mai mare, iar grupul cu estradiol nu a avut nicio progresie a grosimii intimal-mediale - o diferență dramatică. În mod curios, la femeile care au primit medicamente hipolipemiante, nu a existat nicio diferență în rata de progresie între femeile care au primit estrogen și cele care au primit placebo.

Pe baza datelor din aceste studii clinice randomizate efectuate înainte de HERS II și WHI, HT nu pare să reducă riscul de evenimente cardiovasculare la femeile aflate în postmenopauză care aveau deja CHD. Apoi au venit știrile care au schimbat lumea în iulie 2002, când rezultatele HERS II și WHI au fost publicate la mai puțin de o săptămână.

HERS II a investigat efectele 0,625 mg CEE plus 2,5 mg MPA asupra prevenirii CHD la femeile în vârstă din SUA (vârsta medie 71 de ani) cu CHD preexistentă. Încă o dată, însă, rezultatele nu au fost pozitive pentru femeile cu boli de inimă. În HERS II nu au existat scăderi semnificative ale ratelor evenimentelor primare de CHD (sau accidente vasculare cerebrale sau cheaguri) în rândul femeilor repartizate în grupul de tratament cu HT care au avut deja CHD înainte de a începe regimul HT (RR, risc scăzut cu 1% și risc absolut de 3,66% pentru HT vs. 3,68% pentru placebo). Anchetatorii au concluzionat că „terapia de substituție hormonală în postmenopauză nu ar trebui utilizată pentru a reduce riscul de evenimente coronariene la femeile care au deja CHD."11

Câteva zile mai târziu, au fost publicate rezultatele studiului de referință WHI.5 WHI a investigat efectul celui mai comun regim HT din Statele Unite (0,625 mg Premarin plus 2,5 mg Provera, sau PremPro) asupra incidenței bolilor de inimă, cancerului de sân și colorectal și fracturilor la femeile aflate în postmenopauză. Cercetarea cardiovasculară a fost menită să investigheze efectul acestui regim de HT asupra prevenirii CHD la femeile sănătoase din SUA în postmenopauză (cu vârste cuprinse între 50 și 79 de ani) care nu au CHD. După o medie de 5,2 ani de urmărire, studiul a fost oprit mai devreme decât era planificat pentru femeile care au utilizat HT combinată (în mare parte din cauza prejudiciului cauzat de incidența cancerului de sân). În WHI, a existat un risc semnificativ mai mare de CHD anual la 10.000 de femei: o creștere cu 29% a riscului relativ și cu 37 de evenimente mai multe în grupul HT, comparativ cu 30 de evenimente în grupul placebo. Aceste constatări, care arată că estrogenul plus progestativ nu conferă beneficii în prevenirea CHD în rândul femeilor cu uter, concordă cu constatările HERS în rândul femeilor cu CHD clinice, precum și cu cele ale

studiului ERA și altele. Rezultatele WHI extind rezultatele studiilor anterioare pentru a include o gamă mai largă de femei.

Accident vascular cerebral

În WHI, nu a existat un exces de risc de accident vascular cerebral în grupul estrogen plus progestativ în primul an, dar un astfel de risc a apărut în al doilea an și a persistat.22 Mecanismul nu pare să fie legat de creșterea tensiunii arteriale. Rezultatele WHI au fost consistente, dar mai dramatice decât cele ale HERS, care a raportat o creștere nesemnificativă de 23% în grupul de tratament.11 Rezultatele WHI au fost, de asemenea, mai extreme decât cele ale Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST) de estradiol (fără progestin) la femeile cu antecedente de accident vascular cerebral. În general, studiul WEST nu a constatat niciun efect al estrogenului asupra accidentelor vasculare cerebrale recurente, dar unele au crescut ratele în primele 6 luni.23 Unii ar putea critica statisticile WHI, deoarece includ femei în vârstă. Cu toate acestea, nu a existat nicio indicație că accidentele vasculare cerebrale în exces au fost mai probabil să apară la femeile în vârstă, la femeile cu accident vascular cerebral anterior, prin diferențe de rasă/etnie sau la femeile cu hipertensiune arterială. Este evident că estrogenul plus un progestativ crește riscul de accident vascular cerebral la femeile care au fost considerate a fi sănătoase. Brațul WHI cu numai estrogeni a arătat o ușoară creștere a accidentului vascular cerebral la femeile din grupa de vârstă cea mai tânără la intrarea în studiu.24 Brațul ERT a fost destul de diferit de brațul HT.

Unul dintre cele mai recente studii asupra estrogenului ne duce la cea mai provocatoare întrebare: Au diferite tipuri de estrogeni efecte diferite? În acest studiu, riscul de TEV a fost comparat între cei care au folosit estrogen esterificat, estrogen ecvin conjugat și deloc estrogen.25 Constatările au concluzionat că CEE, dar estrogenul nu esterificat, a fost asociat cu riscul trombotic venos.

Calculii biliari

Riscul de calculi biliari sau colecistectomie pare a fi crescut cu un factor de 2 până la 3 la femeile aflate în postmenopauză care iau ERT. Această constatare a fost raportată de mai multe studii observaționale mari. În HERS I, femeile care au luat estrogen plus progestativ au avut un risc cu 38% mai mare de apariție a bolii vezicii biliare decât femeile care au primit placebo.

Zone de incertitudine

Cancer mamar. Temerile legate de cancerul de sân și riscul mai mare de cancer de sân din cauza HT domină procesul decizional al multor femei cu privire la gestionarea menopauzei. Clinicienii trebuie să fie educați cu privire la acest subiect și trebuie să fie pregătiți să sintetizeze rezultatele cercetărilor relevante pentru a consilia fiecare femeie cu privire la beneficiile și riscurile în situația ei particulară.

Este adevărat că există întrebări fără răspuns cu privire la siguranța pe termen lung a HT, în special în ceea ce privește riscul de cancer de sân. Ceea ce se uită adesea este că datele din studiile clinice privind ERT se întind pe ultimii 100 de ani. Niciun alt agent farmacologic nu a fost studiat la fel de amănunțit ca estrogenul. O jumătate de secol de cercetare a precedat începutul anilor 1940, când HT a devenit disponibil comercial. Chiar dacă temerile pacienților sunt mari și practicienii alternativi sunt deosebit de suspicioși și sceptici cu privire la siguranța acestuia, nicio dată nu demonstrează în mod clar și constant un risc mai mare de cancer de sân asociat cu HT. Cu toate acestea, mulți pacienți și practicieni continuă să fie siguri că administrarea de HT va provoca cancer de sân.

Aproape 60 de studii observaționale ale asocierii dintre HT și cancerul de sân au fost publicate în ultimii 25 de ani și nu există niciun răspuns definitiv din cauza inconsecvenței rezultatelor acestor studii. O analiză (înainte de WHI) a dovezilor din aceste studii a constatat că mai mult de jumătate dintre ele au raportat fie nicio diferență în ceea ce privește riscul, fie o scădere a riscului de cancer de sân cu utilizarea ERT/HT.27 Restul studiilor au raportat doar creșteri ușoare ale riscului de cancer de sân. Un alt grup de cercetători a încercat să reanalizeze mai mult de 90% din datele publicate despre cancerul de sân și utilizarea HT.28 Ei au raportat că femeile aflate în postmenopauză care au folosit vreodată HT au avut o creștere mică, dar semnificativă statistic, a riscului de cancer de sân în comparație cu femeile care nu au folosit niciodată HT. La femeile care utilizau în prezent HT sau care l-au folosit recent, riscul relativ a crescut cu un factor de 1,02 până la 1,04 pentru fiecare an de utilizare. După ce HT a fost întreruptă timp de 5 ani, nu a rămas niciun exces de risc semnificativ. De asemenea, cancerele de sân diagnosticate la femeile care au folosit HT au avut tendința de a fi mai puțin avansate și au fost mai localizate.

Rapoartele ulterioare din studiile observaționale sunt, de asemenea, inconsecvente. Raportul de la National Cancer Institutes Breast Cancer Detection Demonstration Project a fost publicat în ianuarie 20 00.29 Aceste constatări au arătat că riscul asociat cu utilizarea recentă a HT (atât utilizarea curentă, cât și utilizarea în ultimii 4 ani) a fost de două ori mai mare decât cel asociat cu ERT. Cu toate acestea, riscul relativ pentru utilizarea recentă a ERT nu a fost semnificativ statistic, iar diferența dintre riscurile cu ERT și HT nu a fost testată pentru semnificația statistică. Imediat după publicarea acestui raport, un alt grup de investigatori a publicat și raportat estimări de risc mai mari pentru regimurile de HT secvențiale pentru 5 ani sau mai mult de utilizare decât pentru HT combinată continuă, deși diferența nu a fost semnificativă statistic.30 Spre deosebire de rapoartele anterioare, acest studiu nu a găsit nicio diferență de risc între utilizatorii actuali și anteriori.

La sfârșitul anului 2000, Nurses' Health Study a publicat estimările sale ale riscului de cancer de sân asociat cu HT la femeile aflate în postmenopauză.31 Rezultatele au fost exprimate ca creșteri procentuale ale riscului cumulat de cancer de sân și au fost înfricoșătoare pentru mulți: s-a constatat că utilizarea estrogenului singur timp de 10 ani duce la o creștere cu 23% la vârsta de 70 de ani, iar utilizarea estrogenului la 70 de ani. Creștere cu 67% până la vârsta de 70 de ani. Este important pentru clinicieni să realizeze (1) că rezultatul nu este o concluzie matematică reală, ci concluzia modelului - consecințele

unei mici diferențe de risc la început care apoi este amplificată pe măsură ce matematica este efectuată în viitor - și (2) că estimările de risc reprezintă o proiecție, nu o măsurare reală.

Una dintre cele mai deranjante recenzii a fost publicată în 1998. Colditz32 a rezumat dovezile conform cărora estrogenul endogen și ERT nu numai că măresc riscul, ci sunt legate cauzal de cancerul de sân. În revizuirea sa despre hormoni și cancerul de sân, el a inclus rapoarte despre proliferarea celulară și nivelurile de hormoni endogeni, precum și studii epidemiologice privind relația dintre utilizarea hormonilor în postmenopauză și riscul de cancer de sân. El a găsit dovezi ale unei relații cauzale între hormonii feminini și cancerul de sân bazate pe consistență, modelul doză-răspuns, plauzibilitatea biologică, temporalitatea, puterea asocierii și coerența. El a declarat că amploarea creșterii riscului de cancer de sân pe an de utilizare a hormonilor este comparabilă cu cea asociată cu întârzierea menopauzei cu un an. Faptul că femeile care au menstruație mai lungă au un risc mai mare de cancer de sân oferă și sprijin pentru un mecanism biologic pentru relația dintre utilizarea hormonilor exogeni și risc crescut. Colditz a concluzionat că dovezile existente susțin o relație cauzală între utilizarea de estrogeni și progestative, nivelurile de estrogeni endogeni și incidența cancerului de sân la femeile aflate în postmenopauză.

WHI a fost primul studiu randomizat controlat care a confirmat că estrogenii ecvini conjugați combinați cu progestative cresc incidența cancerului de sân și primul care a cuantificat creșterea. Riscul cu 26% mai mare de cancer de sân a apărut după aproximativ

ani și tradus la încă 8 cazuri anual la 10.000 de femei.5 Acest lucru este în concordanță cu alte date epidemiologice. Studiul a fost întrerupt în primul rând din cauza incidenței cancerului de sân, care a depășit limita de monitorizare pentru siguranță.

La celălalt capăt al pendulului, investigațiile care nu au constatat un risc crescut de cancer de sân cu utilizarea HT sau ERT primesc mult mai puțină atenție. Studiul privind sănătatea femeilor din Iowa urmărește prospectiv o cohortă de femei care au fost selectate în 1985.33 După 6 ani de monitorizare, o creștere semnificativă statistic a riscului de cancer de sân nu a putut fi detectată la femeile care fie au folosit vreodată, fie utilizau în prezent HT. Un alt raport de-a lungul a 8 ani de urmărire a examinat dacă HT postmenopauză a crescut riscurile pentru cancer de sân și deces prin cancer la femeile cu antecedente familiale de cancer de sân.34 Nu a existat o creștere semnificativă a ratei cancerului de sân chiar și la femeile care aveau antecedente familiale de cancer de sân și au folosit HT mai mult de 5 ani. Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele ale altor rapoarte conform cărora nu există niciun risc suplimentar în utilizarea HT/ERT pentru femeile care au o rudă de gradul I cu cancer de sân. Principala mea critică la adresa acestor tipuri de rapoarte este că utilizarea cuvintelor fără creștere semnificativă este deranjantă, deoarece chiar și un singur caz suplimentar de cancer de sân este semnificativ. Cu o incidență actuală de una din nouă, încă o femeie cu cancer de sân este una de prea multe.

Cea mai recentă analiză din Iowa Women's Health Study, o urmărire de 11 ani, a arătat o asociere între femeile care au folosit vreodată HT în postmenopauză și riscul de cancer de

sân care au fost mai localizate și au un prognostic mai bun.35 Cercetătorii nu au găsit un risc crescut de carcinom ductal sau lobular invaziv la femeile care au folosit HT mai puțin de 5 ani sau mai mult. O ușoară creștere a riscului a fost observată la utilizatorii actuali și utilizatorii de mai puțin de 5 ani; utilizatorii actuali cu mai mult de

ani de utilizare nu au avut o creștere a riscului. Aceste rezultate sunt opusul celor observate în Nurses' Health Study, că femeile care folosesc HT mai mult de 5 ani au un risc mai mare.36 Alte două studii, Carolina Breast Cancer Study37 și analizele din National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES),38 nu au găsit nicio creștere a riscului cu hormonii postmenopauză. Aceste studii ulterioare perpetuează inconsecvența cercetărilor pe această problemă care a fost văzută în ultimii 25 de ani. Acest model oferă o anumită logică punctului de vedere conform căruia, dacă există un risc crescut de cancer de sân asociat cu ERT/HT, riscul trebuie să fie mic, pentru că până acum, după atâția ani, am fi observat mai multă consistență în date, iar dimensiunea estimărilor de risc ar fi mai degrabă mare decât mică.

Este de sperat că, în consultările cu pacienții, clinicienii pot oferi o viziune echilibrată, asigurându-i că niciun studiu nu găsește un risc crescut de cancer de sân la utilizarea pe termen scurt a HT și că rezultatele contradictorii, inconsistente ale a peste 60 de studii arată că, dacă există un risc crescut la utilizarea pe termen lung, acesta este unul mic. Putem evalua beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient și putem face recomandările noastre pe termen scurt, care pot ajuta fiecare individ să ia decizii care nu sunt neapărat permanente. Cercetarea în acest domeniu al medicinei este prolifică și, dacă ne ținem la curent cu cele mai recente descoperiri, ne putem informa pacienții, astfel încât aceștia să poată face alegeri informate și în timp util cu privire la îngrijirea sănătății lor.

Funcția cognitivă. Studiile observaționale au sugerat că există o relație între expunerea la estrogen endogen și cogniție.39 O serie de alte rapoarte observaționale au demonstrat că utilizarea HT poate preveni sau întârzia debutul sau progresia bolii Alzheimer, dar rezultatele observaționale suplimentare au fost contradictorii. menopauza, utilizarea postmenopauză a estrogenului a îmbunătățit memoria verbală, vigilența, raționamentul și viteza motorului. Nu au existat efecte consistente asupra amintirii vizuale, memoriei de lucru, atenției complexe, urmăririi mentale, stării mentale sau funcțiilor verbale. Estrogenul nu pare să îmbunătățească performanța femeilor asimptomatice în mod constant la testele cognitive formale. Meta-analiza a sugerat că HT a fost asociată cu un risc mai scăzut de demență, dar recenzenții au recunoscut că studiile analizate au avut probleme importante de metodologie și informațiile erau inadecvate pentru a permite evaluarea adecvată a efectelor diferitelor preparate sau doze de estrogen, utilizarea progestativului și durata utilizării.

Studiile la animale și de laborator sugerează mecanisme plauzibile pentru potențialul estrogenului și prevenirea și/sau tratamentul bolii Alzheimer. Estrogenul crește creșterea coloanei dendritice, elongarea axonală, formarea sinapselor și supraviețuirea neuronală. De asemenea, influențează câțiva neurotransmițători, inclusiv acetilcolina, modulează factorul

de creștere a nervilor, crește apolipoproteina E, îmbunătățește fluxul sanguin, servește ca antioxidant și îmbunătățește absorbția și metabolismul glucozei. Toate aceste efecte ar putea să inhibe neurotoxicitatea beta-amiloidului și efectele dăunătoare ale radicalilor liberi, să modereze evenimentele inflamatorii implicate în formarea plăcii în creier, să îmbunătățească fluxul sanguin cerebral și să faciliteze repararea neuronală după leziuni cerebrale.

Rezultatele studiilor randomizate ale ERT și bolii Alzheimer și potențialul estrogenului pentru tratamentul acestei tulburări nu au fost impresionante în ceea ce privește beneficiile. Într-un studiu, înlocuirea estrogenului timp de 1 an nu a încetinit progresia bolii și nici nu a îmbunătățit rezultatele globale, cognitive sau funcționale la femeile cu boală Alzheimer ușoară până la moderată.42 Într-un altul, participanții la 10 din cele 20 de centre HERS au fost înscriși în substudiul funcției cognitive. Vârsta medie a participanților la momentul testării funcției cognitive a fost de 71 ± 6 ani. Printre aceste femei în vârstă cu CAD, 4 ani de tratament cu estrogeni ecvine conjugați plus progestative nu au dus la o funcție cognitivă mai bună, măsurată în șase teste standardizate diferite.43

În cel mai recent studiu prospectiv al demenței, utilizarea anterioară a HT a fost asociată cu un risc redus de apariție a bolii Alzheimer, dar durata utilizării a afectat foarte specific beneficiul; nu a existat niciun beneficiu aparent din utilizarea curentă a HT decât dacă utilizarea a depășit 10 ani.44

Cancerul ovarian. Dovezile referitoare la o posibilă asociere pozitivă între utilizarea HT și riscul de cancer ovarian sunt mai puțin consistente și mai puțin semnificative decât cele pentru cancerele endometriale și de sân. Majoritatea datelor arată o asociere pozitivă slabă. Un studiu prospectiv de cohortă (observațional) mare din SUA pe 211.581 de femei în postmenopauză tratate mai mult de 10 ani cu HT convențională a fost asociat cu un risc crescut de cancer ovarian45. Participanții nu au avut antecedente de cancer, histerectomie sau intervenții chirurgicale la ovar. Studiul, care monitorizează femeile din 1982 până în 1996, a arătat că femeile care utilizau HT la intrarea în studiu au avut rate mai mari de deces din cauza cancerului ovarian decât femeile care nu au folosit niciodată HT. Riscul a fost ușor, dar nu semnificativ mai mare în rândul foștilor utilizatori de estrogen. Femeile care au utilizat HT la momentul inițial și timp de 10 ani sau mai mult au avut un risc relativ de 2,20, iar foștii utilizatori cu cel puțin 10 ani de utilizare au avut un risc relativ de 1,59. Ratele anuale de deces cauzate de cancer ovarian ajustate în funcție de vârstă la 100.000 de femei au fost de 64,4 pentru utilizatorii inițial de HT cu 10 sau mai mulți ani de utilizare, 38,3 pentru fostele utilizatori cu 10 sau mai mulți ani de utilizare și 26,4 pentru femeile care nu au utilizat niciodată HT.

În acest studiu observațional, ca și în Studiul de sănătate a asistentelor medicale, lipsa de informații este aproape mai deranjantă decât informațiile reale. Nu avem date cu privire la tipul, doza sau combinația de estrogen și progestativ utilizat de participanți. Ca urmare, au fost făcute multe ipoteze care au influențat analiza datelor și efectul asupra riscului relativ. Știm că modul în care au fost prescriși hormonii sa schimbat din 1982 până în 1996 și de

atunci. La începutul anilor 1980, majorității femeilor li s-a prescris zilnic estrogen fără opoziție. În anii 1980, a fost introdusă terapia secvenţială cu estrogen plus progestativ pentru a elimina riscul crescut de cancer endometrial. Majoritatea femeilor au început să ia 7 până la 10 zile de progestativ pe lună împreună cu estrogenul lor. În anii 1990, obiceiurile comune de prescriere implicau regimuri continue și combinate de estrogen/progestativ și doze mai mici ale ambilor hormoni. Indiferent dacă este secvenţial sau ciclic, progestagenul este în general prescris pentru cel puţin 12 zile pe lună. Numărul de diferiți estrogeni și progestageni s-a extins și s-a schimbat semnificativ de la începutul anilor 1980 și chiar în ultimii ani.

Anchetatorii au raportat şi despre riscul relativ. Având în vedere incidența scăzută a cancerului ovarian, chiar dacă există o creștere semnificativă a riscului relativ, este posibil să nu aibă un impact mare asupra riscului absolut. Deși acest studiu arată o dublare a riscului relativ, incidența mortalității prin cancer ovarian la femeile aflate în postmenopauză este extrem de scăzută, la 1,6%. De asemenea, este interesant de reținut că 7 ani sau mai mult de utilizare a contraceptivelor orale la femeile în vârstă de reproducere scade de fapt incidența cancerului ovarian.

Un studiu amplu, prospectiv, a raportat un risc semnificativ de două ori mai mare de cancer ovarian în rândul utilizatorilor pe termen lung de HT și ERT.46 Un total de 44.241 de femei în postmenopauză au fost selectate din Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP); Au fost identificate 329 de femei care au suferit de cancer ovarian. Femeile care au folosit terapia de substituție numai cu estrogen, în special pentru mai mult de 10 ani, au avut un risc semnificativ mai mare de cancer ovarian, cu un risc relativ de 1,8; femeile care au folosit estrogen doar timp de 20 de ani sau mai mult au avut un risc relativ de 3,2. Vestea bună a fost că femeile care au folosit terapia de substituție combinată pe termen scurt nu au fost expuse riscului crescut.

Concentrați-vă numai pe estrogen

Inițial, WHI avea trei componente: HT, o modificare dietetică cu conținut scăzut de grăsimi și suplimente cu calciu și vitamina D. În plus, multe dintre femeile care nu s-au calificat pentru tratamentele active ale WHI au devenit parte dintr-un grup de observație care a fost studiat. Ambele brațe ale componentei HT controlate cu placebo (estrogen plus progestin [HT] și numai estrogen [ERT]) au fost întrerupte înainte de data de încheiere planificată. Brațul ERT al WHI a fost oprit la 1 martie 2004, după 6,8 ani de urmărire și cu mai puțin de un an înainte de data de închidere planificată.24 Brațul ERT a fost destul de diferit de brațul HT prin faptul că riscurile din brațul ERT nu depășeau beneficiile. Studiul a arătat un risc ușor crescut de accident vascular cerebral, un risc scăzut de fractură de șold, o lipsă de creștere a riscului de cancer de sân și o posibilă reducere a riscului de cancer de sân și nici un efect asupra incidenței CHD.

Problemele cheie relevante din punct de vedere clinic din studiul WHI ERT sunt următoarele:

CHD a fost redusă cu aproape jumătate în grupa de vârstă cea mai tânără (cel mai frecvent grup de vârstă a femeilor care inițiază ERT).

Riscul de accident vascular cerebral a crescut doar ușor pentru femeile din cea mai tânără grupă de vârstă de admitere la studiu.

Riscul de TEV a crescut în toate cele trei grupe de vârstă, dar gradul de risc a crescut odată cu vârsta la intrarea în studiu.

Riscul de cancer mamar invaziv a fost redus la toate cele trei grupe de vârstă.

Riscul de cancer colorectal a fost scăzut la cele două grupuri mai tinere, în special la femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 de ani; a crescut la femeile cu vârsta de 70 de ani și peste.

Reducerea generală a riscului de fractură a fost cea mai evidentă la femeile mai tinere.

ERT a fost asociat cu o rată mai scăzută a mortalității în grupul care era cel mai tânăr la intrarea în studiu.

Grupul de vârstă mijlocie a avut aproximativ aceeași rată a mortalității atât în grupul ERT, cât și în grupul placebo și a existat o rată a decesului puțin mai mare în grupul de vârstă cel mai în vârstă.

Ceea ce studiul WHI ERT a arătat în esență este că ERT, folosind CEE, este sigur pentru majoritatea femeilor aflate la menopauză care nu au uter. ERT a redus riscul de CHD la femeile care au început ERT în apropierea vârstei de menopauză, a scăzut riscul de fracturi, nu a crescut riscul de cancer de sân, riscul de cancer colorectal a fost crescut la femeile care au început terapia la vârsta de 70 de ani sau peste, iar ERT a fost asociată cu o ușoară creștere a riscului de accident vascular cerebral și TEV, dar nu a existat o creștere a ratei de deces.

Se pare că utilizarea ERT numai de către femeile fără uter este mai sigură decât utilizarea estrogenului plus un progesteron.

Hormoni naturali

Este important de înțeles că majoritatea cercetărilor privind regimurile hormonale se referă la CEE și MPA. Cu toate acestea, acesta nu este exclusiv cazul și, cu siguranță, unele dintre cercetările cardiovasculare au implicat în mod egal 17-beta-estradiol (estradiol bioidentic). Cu toate acestea, în cele mai dăunătoare date de până acum, de la HERS I și II și WHI, hormonii utilizați au fost estrogenii ecvini și progestativ. Deci, ceea ce știm cu siguranță că sunt efecte negative sunt asociate cu acele regimuri și, de fapt, nu știm dacă datele pot fi aplicate altor regimuri. Ar fi naiv să respingem datele și să nu admitem posibilitatea ca rezultatele să fie aceleași. Atunci când hormonii sunt determinați a fi adecvați sau chiar necesari, totuși, ar părea cel puțin logic să folosim hormonii despre care știm că nu sunt cei cu efecte adverse.

Estrogenii naturali compuși și progesteronul natural compus, precum și testosteronul natural și dehidroepiandrosteronul (DHEA), cum ar fi cele utilizate în farmaciile naturale și cremele naturale cu progesteron vândute fără prescripție medicală, sunt distincte și diferite în mai multe moduri critice de CEE, estrogeni vegetali conjugați, estrogeni sintetici și progestine sintetice. Hormonii naturali sunt obținuți fie din betasitosterol extras din boabe de soia, fie din diosgenină extrasă din rădăcina de igname sălbatic mexican. Acești compuși sunt apoi transformați în hormonul dorit și sunt identici din punct de vedere biochimic cu hormonul pe care îl produce organismul. Prin definiție, un hormon natural este derivat din plante și este bioidentic. Estrogenii naturali compuși sunt fie estriolul, estrona, fie estradiolul. Estriolul este deosebit de unic, deoarece are aproximativ un sfert din potența estradiolului și estronei. Estrogenii naturali compuși sunt utilizați în general în doze mai mici, datorită efectului combinat al estriolului mai slab împreună cu estradiol și/sau estronă. Se crede că acești estrogeni naturali sunt metabolizați în mod semnificativ diferit de către organism, au timpi de înjumătățire mai scurt, pot fi utilizați în regimuri de dozare și potențe personalizate pentru a se potrivi fiecărei femei în parte și situației clinice și pot fi ajustați pentru a fi mai puternici sau mai slabi în unități mici pentru a reduce pe cineva sau pentru a reduce hormonii.

CEE, cele care au fost utilizate în studiul WHI, sunt destul de diferite. În anii 1970 se credea că Premarin constă doar din 10 estrogeni: 17-Ş-estradiol, 17-Ş-dihidroechilină, 17-Ş-dihidroechilenină, 17-a-dihidroechilină, 17-a-estradiol, estronă, echilină, 17-a-echilin-dihidroequilină, dehidroequilen-dihidroechilină și dehidroequilină echilenină. De atunci, progresele tehnologice au arătat că cei 10 estrogeni originali reprezintă mai puțin de 40% din conținutul hormonal al Premarin. Prin utilizarea tehnicilor analitice moderne, au fost identificate peste 200 de componente individuale, inclusiv androgeni și progestative.47 Compoziția Premarin este complexă, iar diferiți estrogeni au efecte diferite în diferite țesuturi. Aici poate fi o explicație pentru problemele cu estrogenii equini conjugați față de estradiolul, estrona și estriolul bioidentici naturali.

Hormonii steroizi, inclusiv steroizii sexuali produși de ovare, reprezintă o subclasă de lipide care au o structură de steroizi cu patru inele. Compusul nativ din care sunt derivați toți steroizii sexuali este colestanul, părintele colesterolului. Când stările nutriționale ale individului și ale celulei sunt normale, principalul precursor al producției de steroizi este colesterolul din plasmă. Colesterolul intră în celule printr-un sistem receptor de lipoproteine. Activitatea enzimelor din celulele acelui țesut determină clasele particulare de steroizi produși. Steroizii, fie endogeni, fie exogeni, intră în celule prin difuzie pasivă. Țesuturile care răspund la steroizi au receptori intracelulari foarte specifici, fiecare cu o afinitate mare pentru steroidul său particular. Acțiunea principală a steroizilor este legarea unui hormon steroid de un receptor și interacțiunile acestui complex receptor-hormon cu componentele celulei. Când steroidul se leagă, complexul steroizi-receptor devine activat și se leagă cu regiuni foarte specifice din regiunile care răspund la steroizi ale genelor. Cele mai multe dintre efectele steroizilor asupra celulelor receptive sunt mediate prin activarea unor gene foarte specifice. Ipoteza este că un hormon nebioidentic poate acționa ca o toxină

constantă și indiscriminată de mediu asupra materialului genetic din interiorul celulei deoarece, deși se poate lega de complexul receptor-hormon, este o substanță străină.

Luați în considerare CEE, care constau din peste 200 de substanțe, în mare parte străine unui om. Aceste substanțe, odată ingerate, fac parte din acel complex și, prin urmare, activează acele gene în interiorul celulei. Astfel, există o distincție profundă între un hormon care este bioidentic cu hormonii umani și unul care nu este. Pe lângă efectul asupra genelor în sine, hormonii bioidentici și hormonii nebioidentici pot lăsa foarte bine amprente metabolice diferite pe restul corpului, cu consecințe metabolice diferite. Ele pot fi direct citotoxice pentru țesuturile sensibile la estrogeni, pot modifica legarea altor hormoni de acei receptori sau pot modifica metabolismul hepatic al agenților cancerigeni. Din cauza acestei distincții și diferenței potențiale în consecințele metabolice - precum și a timpului de înjumătățire mai scurt al hormonilor naturali - medicii naturisti preferă hormonii naturali bioidentici aproape exclusiv pentru tratamentul menopauzei simptomatice atunci când hormonii sunt necesari.

Distincțiile dintre progestative sintetice și progesteron sunt și mai clare. Progesteronul natural a fost studiat și s-a dovedit că are mai puține efecte adverse asupra sistemului cardiovascular decât progestativele sintetice, cum ar fi MPA. În mod specific, progesteronul natural scade HDL-C semnificativ mai puțin decât MPA, este mai puțin aterogen și nu provoacă spasm arterelor coronare, în timp ce MPA face.

Este posibil ca estradiolul natural să nu fie lipsit de îngrijorări cu privire la efectele sale asupra sistemului cardiovascular și a sânilor. Cu toate acestea, este utilizat în mod obișnuit într-o doză de jumătate de doză (0,5 mg total zilnic), deoarece este combinat cu estriolul semnificativ mai slab. S-a demonstrat că estriolul are o anumită capacitate de a acționa ca antiestrogen în sân și nu are un efect semnificativ asupra sistemului cardiovascular.

O analiză suplimentară a unei abordări cu hormoni naturali și a unei abordări mai holistice a menopauzei ar conduce la utilizarea hormonilor în combinație cu alte strategii cunoscute pentru a reduce riscul de cancer de sân și boli de inimă. De exemplu, soia, semințele de in, alimentele familiei de varză și suplimentele pot promova metabolismul estrogenilor în produsele lor de degradare anticancerigene. Pot fi, de asemenea, subliniate dietele concepute pentru a ajuta la prevenirea cancerului de sân și a bolilor de inimă, împreună cu suplimentele nutriționale și botanice care trebuie luate în considerare, cum ar fi vitaminele E și C, carotenii, soia, coenzima Q10, ceaiul verde și usturoiul.

Femeile care utilizează CEE și MPA ar trebui să ia în considerare alte regimuri naturale de estrogen și progesteron natural sau managementul non-hormonal al menopauzei. Femeile care folosesc estrogeni naturali și progesteron natural, ar trebui să ia în considerare o reevaluare a regimului hormonal pentru a stabili cea mai mică doză pentru a obține beneficii și a minimiza riscurile. Ar trebui să se acorde o atenție regulată, cel puțin anuală, duratei de utilizare în mod individual. Femeile care nu au uter și sunt tratate cu orice regim hormonal ar trebui să ia numai estrogen. Nu este nevoie nici de MPA sintetic, nici de progesteron natural.

Pot fi luate în considerare și suplimente suplimentare pe bază de plante și nutritive. Studiile pe cohosh negru, trifoi roșu, soia, maca, bioflavonoide și kava au demonstrat eficacitatea științifică dovedită în tratamentul simptomelor menopauzei. Majoritatea femeilor au nevoie doar de aceste suplimente nonhormonale pentru ameliorarea simptomelor și nu au nevoie niciodată de niciun fel de HT. Alte femei ar putea să-și reducă doza de cHT sau hormoni naturali utilizându-i în combinație cu suplimentele pe bază de plante și nutritive.

Ghidurile privind utilizarea diferitelor forme de HT sunt date în urma discuției despre abordările nonhormonale.

Simptomele majore ale menopauzei

Plângerile frecvente ale perimenopauzei și menopauzei sunt următoarele:

Sângerare neregulată (în perimenopauză)

Bufeuri (sau transpirații nocturne)

Subțierea vulvovaginală, uscăciune, dispareunie, arsuri (cunoscute sub numele de modificări atrofice)

Frecvența vezicii urinare/urgență/scurgeri

Schimbări de dispoziție

Modificări cognitive

Dureri de corp

Tulburări de somn

Alte simptome pot include oboseală, disfuncție sexuală, subțierea părului, apariția părului facial, dureri de cap, tulburări de voce, piele uscată și dureri articulare.

P PREZENTARE GENERALĂ A TRATAMENTULUI

Scopul unei abordări holistice și integratoare a menopauzei este de a recunoaște că există multe opțiuni pentru gestionarea simptomelor, prevenirea bolilor și tratamentul bolii. S-ar putea clasifica acestea în felul următor:

Dieta, exercițiile fizice și gestionarea stresului

Suplimentarea nutritivă

Medicamente botanice

HT bioidentic compus (cbHT)

HT bioidentic (bHT) (articole pe bază de rețetă aprobate de FDA)

HT nebioidentic (HT) (articole pe bază de rețetă aprobate de FDA)

Produse farmaceutice non-estrogenice specifice stării (fie pentru ameliorarea simptomelor, fie pentru prevenirea/tratamentul bolii)

Există trei obiective fundamentale în tratament: ameliorarea simptomelor, prevenirea bolii și tratamentul bolii. Fiecare femeie este evaluată individual pentru a determina amploarea și severitatea simptomelor sale și este evaluată subiectiv și obiectiv cu privire la riscurile sale de osteoporoză, boli de inimă, cancer de sân, boala Alzheimer, diabet de tip 2 și cancer colorectal, precum și alte probleme cronice de sănătate.

Dieta, exercițiile fizice, stilul de viață și/sau suplimentele nutriționale și terapiile botanice vor fi eficiente pentru gestionarea simptomelor menopauzei la majoritatea femeilor. Când acestea nu sunt adecvate, pot fi recomandate HT sau alte medicamente.

Dieta, exercițiile fizice și managementul stresului

Nutriţie

Nutriția joacă un rol fundamental în medicina integrativă. Deși sfaturile dietetice ar trebui individualizate, temele comune includ o dietă bogată în alimente integrale „naturale” și neprocesate, cu accent pe legume, cereale integrale, fasole, semințe, nuci, fructe, proteine slabe cu conținut scăzut de grăsimi și grăsimi sănătoase; trebuie reduse la minimum grăsimile saturate și alimentele prăjite, carbohidrații simpli, alcoolul, zahărul și sarea. Unele alimente, cum ar fi soia și inul, au fost studiate pentru efectele lor benefice asupra simptomelor legate de menopauză.

Soia. Alimentele din soia pot fi utile în menopauză, în primul rând pentru beneficiile lor potențiale în moderarea bufeurilor, încetinirea pierderii osoase, îmbunătățirea profilului lipidic și a tensiunii arteriale și scăderea riscului de CAD. Există studii contradictorii despre soia pentru bufeuri, unele arătând efect, iar altele nu, ceea ce face dificilă tragerea unei concluzii definitive. Două recenzii sistematice ale izoflavonelor (din soia și trifoi roșu [Trifolium pratense]) și simptomele menopauzei și opinia consensuală a Societății de Menopauză din America de Nord oferă un rezumat bun al cercetării.48-50 Prima revizuire sistematică a evaluat literatura de studii clinice randomizate controlate asupra soiei și perimenopauzei. În a doua revizuire sistematică, 25 de studii cu izoflavone din soia și trifoi roșu care au implicat aproximativ 2300 de femei au îndeplinit criteriile studiului, rezultatele au fost în principal pozitive, dar nu consecvente.49

O opinie consensuală a Societății Nord-Americane de Menopauză48'50 raportează multe domenii diverse ale impactului soiei. Dovezile pentru izoflavone și bufeuri au arătat rezultate mixte, dar par a fi modest eficiente în ameliorarea simptomelor menopauzei; suplimentele care furnizează cantități mai mari de genisteină sau o creștere a S-equol pot fi mai benefice. În plus, ei au ajuns la concluzia că consumul de alimente din soia este asociat cu un risc mai scăzut de cancer de sân și de endometru în studiile observaționale. Ei își

raportează, de asemenea, opinia că eficacitatea soiei asupra sănătății oaselor nu a fost încă dovedită în mod adecvat. Beneficiile cardiovasculare sunt încă în evoluție, dar efectul soiei pare să scadă rigiditatea arterială, totuși dovezile sunt amestecate cu privire la valorile lipidelor la femeile aflate în postmenopauză. Dovezile preliminare ale beneficiului cognitiv al izoflavonelor din soia par să indice direcția că femeile mai tinere aflate în postmenopauză obțin mai multe beneficii în primii câțiva ani de menopauză, decât femeile mai în vârstă aflate în postmenopauză. Un alt studiu a scos în lumină de ce cercetările privind izoflavonele din soia și simptomele vasomotorii sunt atât de contradictorii. Acest studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cuprinzând 96 de femei aflate la menopauză, a fost efectuat pe o perioadă de 6 luni.51

Un total de 66 de femei au primit 135 mg de izoflavone de soia, în timp ce 30 de femei au primit placebo. După 1 săptămână, femeile din grupul de tratament au fost testate și împărțite în continuare în 2 subgrupe, producătoare de equol (EP) și non producătoare de equol (nonEP), în funcție de nivelurile maxime de equol din urină. Femeile din ambele subgrupe au primit apoi 3 g de pulbere de extract de germeni de soia de două ori pe zi, în total 135 mg de izoflavone zilnic, timp de 6 luni. Simptomele menopauzei au fost evaluate folosind un indice Kupperman modificat care măsoară 17 itemi (bufeuri, transpirație excesivă, răceală a extremităților, dificultăți de respirație, amorțeală a extremităților, parestezii ale extremităților, insomnie, trezire ușoară, excitabilitate, nervozitate, melancolie, vertij, slăbiciune, palgii, palgii, formidații de cap și dureri de cap sau dureri de cap sau artralgie. Simptomele au fost evaluate ca niciuna, ușoare, moderate sau severe în comparație cu grupul placebo, simptomele bufeurilor și transpirația excesivă au fost semnificativ reduse după 3 luni, iar slăbiciunea, palpitațiile, paresteziile membrelor și simptomele totale au scăzut semnificativ după 6 luni, ($P < 0,05$), dar numai în grupul EP, scorul total a scăzut cu 6%. 54% în grupul non-EP și 59% în grupul placebo La 6 luni, scorurile simptomelor au scăzut cu 84% în grupul EP, 58% în grupul non-EP și 66% în grupul placebo. primul care demonstrează mai clar că capacitatea unei femei de a produce equol determină răspunsul ei la suplimentarea cu izoflavone de soia. Daidzeina și genisteina sunt cei mai importanți doi fitoestrogeni din soia. Daidzeina este transformată în equol, un metabolit al daidzeinei, de către flora bacteriană din intestin. Pentru clinicieni, o parte a sarcinii în tratarea femeilor aflate la menopauză cu soia poate fi testarea producției de equol înainte de tratament și/sau îmbunătățirea florei intestinale, astfel încât să poată transforma mai ușor izoflavonele din soia în equol.

În revizuirea dietelor tradiționale asiatice, aportul mediu zilnic de izoflavone de soia pentru adulți este undeva între 50 și 150 mg pe zi. Conținutul de izoflavone al alimentelor din soia variază în funcție de formă (Tabelul 188-1).

Seminte de in. O altă sursă alimentară semnificativă de fitoestrogeni este semințele de in (Linum usitatissimum). Semințele de in conțin lignanii matairesinol și secoisolariciresinol, despre care se știe că au activitate estrogenică, precum și alți lignani care sunt modificați de bacteriile intestinale pentru a forma compuși

estrogenici. Lignanii sunt absorbiţi în circulaţie şi au activitate atât estrogenică cât şi antiestrogenică.52

Doar o cantitate mică de cercetări a fost făcută în domeniul semințelor de in și bufeurilor. Un studiu mic, dar încurajator, în 2007, a arătat că femeile care au consumat 2 linguri de semințe de in de două ori

TABELUL 188-1 Conținutul de izoflavone al alimentelor din soia

zilnic și-au înjumătățit numărul de bufeuri în decurs de 6 săptămâni și au redus intensitatea bufeurilor cu 57%.53

Exercita

Beneficiile exercițiilor fizice pentru femeile aflate în peri- și postmenopauză sunt numeroase (Casa 188-1). Femeile pot obține reduceri substanțiale ale bolilor cardiovasculare54 și ale riscului de cancer de sân,55 creșteri ale densității osoase56 și reduceri ale grăsimii corporale și ale indicelui de masă corporală, experimentând, de asemenea, un sentiment îmbunătățit de bunăstare.57

Cu toate acestea, nu este clar dacă exercițiile fizice pot reduce bufeurile în timpul menopauzei. Exercițiile fizice moderate pot fi benefice pentru bufeurile; exercițiile mai viguroase le pot exacerba de fapt.

Managementul stresului

Perimenopauza/menopauza poate fi o perioadă stresantă în viața unei femei. În mod surprinzător, studiile asupra femeilor aflate la mijlocul vârstei sugerează că depresia, așa cum este definită de Manualul de Diagnostic și Statistic al Tulburărilor Mintale (DSM-IV), nu este mai frecventă în timpul menopauzei decât în orice alt moment al vieții.58,59 Cele mai multe studii indică faptul că tranziția perimenopauză este asociată cu simptome depresive și că femeile experimentează modificări ale dispoziției, dar nu îndeplinesc criteriile de depresie DSM-IV-6.

Capacitatea unei femei de a gestiona stresul poate fi îmbunătățită cu instrumente de îngrijire personală, care pot include meditație, yoga, exerciții de respirație, a fi în natură și a face exerciții regulate.

Suplimente alimentare

Există o serie de suplimente nutritive care pot fi benefice pentru bufeurile și transpirațiile nocturne. Majoritatea femeilor ar trebui probabil să ia o multivitamine bună - una care oferă 70% până la 100% din doza zilnică recomandată de vitamine și minerale. În plus, există numeroase suplimente pentru alte simptome individuale întâlnite în mod obișnuit în timpul menopauzei, cum ar fi insomnia, depresia și anxietatea. Aceste suplimente includ

melatonină, L-triptofan și 5-HTP pentru insomnie; vitaminele B6 și B12, acid folic și L-tirozină pentru depresie; GABA și L-teanina pentru anxietate.

CASETA 188-1 Beneficiile pentru sănătate ale exercițiilor fizice regulate în menopauză

Ameliorarea bufeurilor

Scăderea pierderii osoase

Funcția cardiacă îmbunătățită

Circulație îmbunătățită

Reducerea tensiunii arteriale

Scăderea nivelului de colesterol din sânge

Capacitate îmbunătățită de a face față stresului

Utilizarea îmbunătățită a oxigenului și a nutrienților în toate țesuturile

Creșterea stimei de sine, starea de spirit și starea de spirit

Creșterea rezistenței și a nivelului de energie

Hesperidină, vitamina C și oligomeri procianidolici

Combinată cu vitamina C, hesperidina și alte flavonoide citrice pot fi eficiente în ameliorarea bufeurilor. Într-un studiu clinic, 94 de femei care sufereau de bufeuri au primit o formulă care conținea 900 mg de hesperidină, 300 mg de hesperidin metil chalcon (un alt flavonoid citric) și 1200 mg de vitamina C zilnic.64 La sfârșitul unei luni, simptomele bufeurilor au fost ameliorate la 3%. Au fost observate, de asemenea, îmbunătățiri ale crampelor nocturne ale picioarelor, sângerărilor nazale și vânătăilor ușoare. Singurul efect secundar a fost un miros corporal ușor ofensator, cu tendința ca transpirația să decoloreze hainele.

Poate mai utile decât hesperidina sunt preparatele care conțin oligomeri procianidolici (PCO); vezi Capitolul 117. Într-un studiu dublu-orb, unui grup de femei din Taiwan în perimenopauză, cu vârsta cuprinsă între 45 și 55 de ani, li sa administrat fie placebo, fie 100 mg PCO (sub formă de Pycnogenol) de două ori pe zi timp de 6 luni.65 Din total, 155 de femei au primit Pycnogenol și 75 de femei placebo. Chestionarul cu 36 de articole pentru sănătatea femeilor a fost utilizat pentru a evalua simptomele climaterice la momentul inițial și la 1, 3 și 6 luni. Tensiunea arterială a scăzut în mod similar în ambele grupuri. HDL-C a crescut și LDL-C a scăzut semnificativ față de valoarea inițială cu Pycnogenol, dar nu au fost observate diferențe semnificative în HDL-C între cele două grupuri. Cu toate acestea, LDL-C a fost redus mai semnificativ în grupul Pycnogenol. Simptomele de depresie perimenopauză, simptomele vasomotorii, memoria, anxietatea, funcția sexuală și somnul s-au îmbunătățit semnificativ ($P < 0{,}001$), atât în severitate, cât și în frecvență, cu Pycnogenol

imediat după o lună de la începerea tratamentului. Majoritatea simptomelor s-au îmbunătățit și cu placebo, dar nu semnificativ.

Gamma-Oryzanol

Gamma-oryzanol (acid ferulic) este o substanță care stimulează creșterea găsită în boabe și izolată din uleiul de tărâțe de orez. În tratamentul bufeurilor, acțiunea sa principală este de a îmbunătăți funcția pituitară și de a promova eliberarea de endorfine de către hipotalamus. Gammaorizanolul sa dovedit pentru prima dată a fi eficient în tratamentul simptomelor menopauzei, inclusiv bufeurile, la începutul anilor 1960.66 Studiile ulterioare au documentat în continuare eficacitatea acestuia.67

Într-unul dintre studiile anterioare, 8 femei aflate la menopauză și 13 femei ale căror ovare au fost îndepărtate chirurgical au primit 300 mg/zi de gamma-orizanol. La sfârșitul studiului de 38 de zile, mai mult de 67% dintre femei au avut o reducere cu 50% sau mai mare a simptomelor menopauzei.66 Într-un studiu ulterior, beneficiul unei doze de 300 mg/zi de gamma-orizanol a fost chiar mai eficient în măsura în care 85% dintre subiecți au raportat o îmbunătățire a simptomelor menopauzei.67

Gamma-orizanolul este o substanță naturală extrem de sigură. Nu au fost produse efecte secundare semnificative în studiile experimentale și clinice. Pe lângă faptul că este util în ameliorarea simptomelor menopauzei, gama-orizanolul s-a dovedit a fi destul de eficient în scăderea nivelului de colesterol și trigliceride din sânge.68

Uleiuri de pește

Un studiu despre suplimentarea cu ulei de pește și bufeurile le-a oferit clinicienilor o altă opțiune în tratarea bufeurilor și a transpirațiilor nocturne. Femeile din acest studiu aveau între 40 și 55 de ani și aveau suferință psihologică moderată până la severă, definită ca un scor de 72 sau mai mare în Programul de bunăstare generală psihologică. Numai femeile cu bufeuri au fost incluse în analiza curentă.69 Un total de 120 de femei au fost repartizate aleatoriu la o suplimentare cu acid etil-eicosapentaenoic (E-EPA) plus o suplimentare cu acid gras omega-3 sau placebo timp de 8 săptămâni. Suplimentarea cu E-EPA a fost o capsulă de 500 mg luată de trei ori pe zi, fiecare capsulă conținând 350 mg EPA și 50 mg DHA. Nivelul de referință al bufeurilor a fost în medie de 2,8 pe zi. După 8 săptămâni, frecvența bufeurilor a scăzut cu o medie de 1,58 pe zi în grupul E-EPA și cu doar 0,50 pe zi în grupul placebo. A existat o reducere semnificativă de 55% a frecvenței bufeurilor în grupul E-EPA, comparativ cu doar o scădere de 25% în grupul placebo. A existat, de asemenea, o rată de răspuns mai mare în grupul E-EPA de 58,5%, comparativ cu 34,4% în grupul placebo. Cu toate acestea, nu au existat diferențe în severitatea bufeurilor sau în scorurile de calitate a vieții între cele două grupuri.

Într-un alt studiu cu bufeuri cu ulei de pește, 20 de femei în perimenopauză sau în postmenopauză au primit 8 săptămâni de ulei de pește (840 mg EPA și 375 mg DHA). Bufeurile au fost monitorizate folosind jurnalele și scala de interferență zilnică aferentă bufeurilor. Rata de răspuns a fost de 70% (o scădere a scorului MADRS de 50% sau mai

mult; rata de remisiune a fost de 45%). Respondenții au avut niveluri semnificativ mai scăzute de DHA înainte de tratament decât cei care nu au răspuns, cu un scor pre-tratament de 4,3 și un scor post-tratament de 1,8 pentru bufeurile de zi și un scor pretratament de 4,6 și un scor post-tratament de 0,7 pentru bufeurile de noapte.70

Vitamina E

La sfârșitul anilor 1940, mai multe studii clinice au constatat că vitamina E este eficientă în comparație cu un placebo în ameliorarea bufeurilor și a tulburărilor vaginale la menopauză.71,72 Din păcate, nu au existat alte investigații clinice. Într-un studiu, s-a demonstrat că suplimentarea cu vitamina E îmbunătățește nu numai simptomele, ci și alimentarea cu sânge a peretelui vaginal atunci când este administrată timp de cel puțin 4 săptămâni.71 Un studiu de urmărire publicat în 1949 a demonstrat că vitamina E (400 UI/zi) a fost eficientă la aproximativ 50% dintre femeile aflate în postmenopauză cu vaginită atrofică.72

Uleiul, cremele, unguentele sau supozitoarele cu vitamina E pot fi utilizate local pentru a oferi ameliorarea simptomatică a vaginitei atrofice. Vitamina E poate fi eficientă în ameliorarea uscăciunii și iritației vaginitei atrofice, precum și a altor forme de vaginită.64

Medicamente botanice

S-a demonstrat că multe plante exercită un efect tonic asupra sistemului glandular feminin. Ca clasă, aceste substanțe botanice sunt adesea denumite „tonice uterine”. Se crede că mare parte din efectul lor rezultă din fitoestrogenii din plante, precum și din capacitatea plantelor de a îmbunătăți fluxul de sânge către organele feminine. Unele dintre substanțele botanice folosite la femeile aflate la menopauză lucrează pentru a hrăni și a tonifica sistemul glandular și de organe feminin, mai degrabă decât să exercite un efect asemănător unui medicament. Acest

Modul nespecific de acțiune face ca multe botanice să fie utile într-o gamă largă de condiții feminine. Alte plante sunt folosite pentru simptome specifice, cum ar fi valeriana pentru insomnie sau arborele cast pentru sângerarea uterină disfuncțională. Mecanismele lor de acțiune au efecte farmaceutice, fie că este un efect sedativ în cazul valerianei sau creșterea hormonului luteinizant și un efect indirect asemănător progesteronului în cazul arborelui cast. Mecanismele de acțiune ale altor botanice ne-au ocolit până acum.

Fitoestrogenii se găsesc în multe plante medicinale cu o utilizare istorică în afecțiuni care sunt acum tratate cu estrogeni. Plantele care conțin fitoestrogeni oferă avantaje semnificative față de utilizarea estrogenilor în tratamentul simptomelor menopauzei. Deși atât estrogenii sintetici, cât și cei naturali pot prezenta riscuri semnificative pentru sănătate, fitoestrogenii nu au fost asociați cu aceste efecte secundare. De fapt, datele epidemiologice și studiile experimentale la animale au demonstrat că fitoestrogenii sunt extrem de eficienți

în inhibarea tumorilor mamare, nu numai pentru că ocupă receptorii de estrogeni, ci și prin alte mecanisme anticancer neînrudite.73,74.

Plantele produc mii de compuși chimici care sunt vitali pentru sănătatea și funcționarea plantei. Acei compuși chimici, cunoscuți în general sub numele de micronutrienți, sunt consumați în dietă de oameni ori de câte ori plantele sunt consumate. Una dintre aceste clase de compuși chimici fabricați de plante cuprinde fitoestrogenii. Peste 300 de plante conțin compuși fitoestrogeni. Ele compun o mare parte din dieta noastră și se găsesc și în plantele medicinale. Există mai multe subclasificări ale fitoestrogenilor; lista parțială din Tabelul 188-2 poate fi de ajutor.

Fitoestrogenii din plantele medicinale sunt capabili să exercite efecte estrogenice, deși activitatea lor este de cel mult 2% mai puternică decât cea a estrogenului.75 Izoflavonele au o structură similară cu cea a hormonilor sexuali steroidieni endogeni. Au capacitatea de a se lega de receptorii de estrogeni de pe celulele umane; la femei, acestea au o preferință pentru legarea de forma beta a receptorului de estrogen. Ca rezultat, ele exprimă de preferință efecte estrogenice în sistemul nervos central, vasele de sânge, oase și piele, fără a provoca stimularea sânului sau uterului.76

În lumina cercetărilor adesea confuze și contradictorii asupra HT la menopauză, cu riscuri ușoare, precum și beneficii, și mai multe femei caută alternative botanice sigure și eficiente pentru ameliorarea simptomelor. Alternativele botanice pentru simptomele menopauzei sunt din ce în ce mai populare, în ciuda cercetărilor limitate pentru a demonstra eficacitatea. Multe femei sunt hotărâte să folosească terapii nonhormonale, hormoni bioidentici sau hormoni cu doze mai mici în combinație cu substanțe botanice pentru a crea un raport risc/beneficiu cu care se simt confortabil.

Cohosh negru (Cimicifuga racemosa)

În ultimii 30 de ani, cohosh negru a devenit cea mai studiată dintre alternativele pe bază de plante la terapia de substituție hormonală pentru simptomele menopauzei (a se vedea capitolul 77 pentru o descriere completă). În ciuda unor studii care demonstrează niciun beneficiu al cohosh-ului negru, constatările colective din studiile cu cohosh-ul negru și dovezile clinice anecdotice pe termen lung despre cohosh-ul negru indică faptul că este cel mai eficient pentru simptomele menopauzei de bufeuri în timpul zilei sau nocturne, schimbări de dispoziție, tulburări de somn și dureri corporale.77

Într-unul dintre cele mai mari studii, 629 de femei cu plângeri de menopauză au fost văzute de 131 de medici generaliști.78 În acest studiu, încă de la 4 săptămâni după începerea terapiei, a fost observată o îmbunătățire clară a afecțiunilor menopauzei la aproximativ 80% dintre femei. După 6 săptămâni, dispariția completă a simptomelor a apărut în aproximativ 50%.

Unele studii recente au folosit cohosh negru în combinație cu alte extracte botanice. De exemplu, într-un studiu cu cohosh negru combinat cu sunătoare, femeilor sănătoase în perimenopauză, cu simptome climaterice tipice și care nu au fost tratate cu HT cel puțin în

ultimele 3 luni, li s-a administrat un comprimat de 264 mg care conținea 0,364 ml de extract din cohosh negru, echivalent cu 1 mg de glicozide terpenice și extract de 2 mg de sunătoare cu glicozide Sf. John 804. hipericina.79 Patruzeci și două de femei din grupul de tratament și 35 de femei din grupul placebo au finalizat studiul. Scorurile medii ale indicelui Kupperman la 4 și 12 săptămâni au fost semnificativ mai mici în grupul de tratament (P <0,002). La sfârșitul studiului, scăderea medie a indicelui Kupperman a fost de 20 de puncte în grupul de tratament și de numai 8,2 puncte în grupul placebo (P <0,001). Uscaciunea vaginala si libidoul scazut au fost doua simptome care nu s-au imbunatatit, dar scorul mediu de bufeuri a fost semnificativ mai mic la cohosh negru/St. grupul de sunătoare.

În 2007, un studiu clinic al unei combinații de cohosh negru, trifoi roșu, soia, arbore cast, valeriană și vitamina E a dus la o scădere semnificativă a valorii scorului mediu al indicelui Kupperman după 4 și 6 luni, dar a fost găsit egal cu placebo după 2 luni. 65 de ani. Suplimentul testat conținea 72 mg de izoflavone totale cu 60 mg de izoflavone de soia și 12 mg de izoflavone de acoperire roșie în combinație cu următoarele: 40 mg de extract de cohosh negru, 30 mg de extract de arbore castan, 250 mg de extract de valeriană și 121 mg de vitamina E. grupuri de tratament. În lunile 4 și 6, indicele Kupperman a fost semnificativ mai scăzut în grupul de tratament (4 luni: scor 13,6 pentru placebo și 11,1 pentru tratament; 6 luni: 12,2 pentru placebo și 9,6 pentru tratament) În al doilea rând, au fost evaluate lipidele. Nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește colesterolul total sau HDL-C, dar a existat o scădere nesemnificativă (P = 0,0608) a LDL-C și o reducere semnificativă statistic a trigliceridelor (P = 0,0151) în grupul de tratament pe bază de plante. Anchetatorii studiului și impresia clinică globală a pacientului asupra grupului de tratament au fost superioare în comparație cu placebo. Atât grupurile pe bază de plante, cât și cele placebo au tolerat bine tratamentul, în timp ce câteva persoane au avut efecte secundare ușoare și temporare.

Tot în 2007, cohosh negru a fost studiat pentru efectele sale asupra lipidelor, fibrinogenului, glucozei și insulinei. Un total de 351 de femei în perimenopauză sau postmenopauză cu vârsta cuprinsă între 45 și 55 de ani au fost randomizate pentru un studiu dublu-orb de 3 luni cu fie (1) extract de cohosh negru la 160 mg/zi; (2) o formulă multibotanică care conține cohosh negru, lucernă, boabe de arbore cast, dong quai, unicorn fals, rădăcină de lemn dulce, ovăz, rodie, ginseng siberian și bor; (3) o formulă multibotanică administrată cu bor și o dietă cu soia cu consiliere alimentară; (4) 0,625 mg de estrogen ecvin conjugat cu sau fără 2,5 mg de acetat de medroxiprogesteron (femeile cu uter au primit ambele medicamente, în timp ce femeile fără uter au primit numai estrogen); sau (5) un placebo.81 În timp ce obiectivul principal al studiului a fost de a determina efectele asupra bufeurilor, măsurile secundare au inclus efectele asupra lipidelor, fibrinogenului, glucozei și insulinei. Participanții la studiu au fost femei care se confruntau cu bufeuri, mai ales albe și cu diplome de facultate. Nivelurile medii totale și LDL-C au fost la limită ridicate (219 și 146 mg/dL); HDL-C a fost mediu la 53 mg/dL, trigliceridele au fost normale la 107 mg/dL. La 3 luni, nu au existat efecte ale tratamentului semnificative statistic asupra colesterolului total, LDL-C, HDL-C, trigliceridelor, fibrinogenului, glucozei sau insulinei în rândul femeilor care au avut oricare dintre cele trei regimuri pe bază de plante (toate trei au conținut cohosh

negru). Dovezile din acest studiu randomizat controlat de femei în perimenopauză și postmenopauză nu susțin niciun beneficiu pe termen scurt sau efecte adverse ale cohoshului negru asupra lipidelor, fibrinogenului, glucozei sau insulinei atunci când sunt utilizate singure, în combinație cu alte substanțe botanice sau în asociere cu consumul de soia. Acest lucru este liniștitor prin faptul că cohoshul negru nu pare să afecteze niciun biomarker trombotic, la fel ca terapia orală cu estrogeni (OET) și nici nu crește trigliceridele, așa cum se observă cu OET.

Hamei (Humulus lupulus)

Hameiul a arătat efecte pozitive pentru problemele de dispoziție, cum ar fi anxietatea și neliniștea, și pentru tulburările de somn la femeile aflate la menopauză. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, 67 de femei aflate la menopauză au primit fie un placebo, fie un extract de hamei standardizat de 120 mg sau 300 mg (care furnizează 100 mcg și, respectiv, 250 mcg de 8-prenilnaringenină) timp de 12 săptămâni82. dar nu la 12 saptamani. Chiar și așa, a existat o scădere mai rapidă a simptomelor de menopauză înregistrate pentru ambele doze de extract de hamei, în special scorul bufeurilor. Doza mai mare nu a fost mai bună decât cea mai mică.

Un al doilea studiu dublu-orb pe 36 de femei aflate la menopauză a indicat reduceri semnificative ale indicelui Kupperman și ale scalei vizuale analogice (VAS) pentru grupul cu hamei și o reducere marginală a simptomelor pentru scala de evaluare a menopauzei (MRS) după 16 săptămâni.83

Maca (Maca peruvianum)

Cercetările efectuate asupra femeilor aflate în perimenopauză și menopauză care utilizează un produs brevetat de maca (Maca-GO) au descoperit că, spre deosebire de terapia de substituție hormonală (HT) și plantele fitoestrogenice, maca poate crește producția de estrogen a organismului - față de simpla adăugare de înlocuire a estrogenului în organism - și scădea nivelurile de cortizol și adrenocorticotrope. diverse preparate sub formă de pudră de rădăcină de maca, se pare că planta nu conține estrogen sau hormoni din plante.85-88 S-a sugerat că acțiunile terapeutice ale macai se bazează pe sterolii din plante care stimulează hipotalamusul, hipofizarul, suprarenalul și glandele ovariene și, prin urmare, afectează și glandele tiroide și pineale. Astfel, are efecte în îmbunătățirea somnului, a dispoziției, fertilității, energiei și bufeurilor. Ca atare, maca tinde să trateze simptomele menopauzei ca un întreg, mai degrabă decât un singur simptom specific al menopauzei (cum ar fi bufeurile).

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, de 4 luni, pe 20 de femei aflate în postmenopauză timpurie, pacienților li s-a administrat fie placebo, fie două capsule de 500 mg de Maca-GO de două ori pe zi pentru un total de 2 g/zi.84 Simptomele menopauzei au fost evaluate în funcție de Scorul Greene și Indexul Kupperman. După 2 luni, acest produs de maca a stimulat producția de estradiol și a suprimat hormonul foliculostimulant, T3, hormonul aderenocorticotrop și cortizolul. De asemenea, a avut un efect mic asupra creșterii densității

osoase și a atenuat numeroase simptome de menopauză, inclusiv bufeuri, insomnie, depresie, nervozitate și scăderea concentrației.6

Un mic studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cuprinzând 14 femei aflate în postmenopauză, a fost finalizat folosind 3,5 g de maca pudră (Lepidium meyenii) timp de 6 săptămâni și placebo potrivire timp de 6 săptămâni. la momentul inițial și apoi în săptămânile 6 și 12. Scala climateric Greene a fost utilizată pentru a evalua severitatea simptomelor de menopauză. Concentrațiile serice de estradiol, FSH, LH și SHBG au fost similare în ambele grupuri. Scala Climacteric Greene a evidențiat o reducere semnificativă a simptomelor psihologice, inclusiv anxietate, depresie și disfuncție sexuală după consumul de maca, comparativ cu valoarea inițială și placebo. Aceste constatări au fost independente de activitatea androgenă sau alfa-estrogenică prezentă în maca folosind teste pentru a măsura activitatea dependentă de hormoni.

Trifoi roșu (Trifolium praetense)

Trifoiul roșu, un membru al familiei leguminoase, a fost folosit în întreaga lume ca sursă de fân pentru bovine, cai și oi și folosit de oameni în trecut ca sursă de proteine în frunze și muguri tineri. Din punct de vedere istoric, a fost recunoscută și ca plantă medicinală pentru oameni și, mai recent, ca plantă de menopauză. Principalele substanțe ale trifoiului roșu sunt glicozidele flavonoide, cumestanii, uleiurile volatile, L-dopa, conjugații de acid cafeic, polizaharidele și unele rășini diverse, acizi grași, hidrocarburi, alcooli, clorofile, minerale și vitamine.

Au fost efectuate cel puțin șase studii clinice privind efectul izoflavonelor de trifoi roșu asupra simptomelor vasomotorii; trei au arătat beneficii și trei nu. Primele două studii publicate asupra simptomelor de trifoi roșu și vasomotorii nu au arătat nicio diferență semnificativă statistic între extractul standardizat de trifoi roșu și placebo pe o perioadă de 3 luni, deși ambele grupuri s-au îmbunătățit. Alte două studii care au utilizat 40 mg de extract standardizat de trifoi roșu au produs o reducere cu 75% a bufeurilor după 16 săptămâni la 30 de femei. Diferența dintre placebo și izoflavonele de trifoi roșu a fost semnificativă statistic (P <0,001).92 Un studiu similar care evaluează 40 mg de izoflavone standardizate de trifoi roșu timp de 2 luni la 23 de femei în postmenopauză a constatat că utilizatorii de trifoi roșu au avut o reducere cu 54% a bufeurilor față de 30% în grupul placebo.93 Mai multe studii recente continuă. În 2002, utilizarea a 80 mg de izoflavone zilnic a dus la o reducere semnificativă a bufeurilor în comparație cu valoarea inițială.94 Un alt studiu, numit studiu ICE, a comparat două doze diferite de izoflavone de trifoi roșu - 82 mg și 57 mg pe zi - cu placebo timp de 12 săptămâni. Reducerile numărului mediu zilnic de bufeuri la 12 săptămâni au fost similare pentru ambele grupuri tratate, precum și pentru grupul placebo.95

Alte efecte interesante ale trifoiului roșu raportate de aceste studii sunt următoarele: lipsa îngroșării endometrului și o creștere a HDL-C, precum și fără anomalii ale parametrilor funcției hepatice, hemoleucogramă completă sau determinarea estradiolului. În sfârșit, un

studiu publicat a arătat că izoflavonele de trifoi roșu pot reduce riscul de boală vasculară coronariană prin creșterea elasticității arteriale cu 23%.96,97

Rubarba siberiana (Rheum rhaponticum)

Un extract special, ERr 731, din rădăcinile de rubarbă rapontică a fost utilizat pe scară largă în Germania din 1993, în special pentru tratamentul simptomelor menopauzei. Această specie medicinală de rubarbă nu este aceeași specie cu rubarba de grădină folosită pentru hrană. Alte specii de rubarbă au inclus R. officinale, Rpalmatum, R polygonatum; acestea au fost utilizate în mod tradițional ca laxative datorită conținutului lor de glicozide antrachinonice, cum ar fi emodin și aloe-emodin. R. rhaponticum utilizat în studiile clinice și sub formă de extract de Err 731 nu conține emodină sau aloemodină și, prin urmare, nu are efecte laxative.

Un extract standardizat, ERr 731, din rădăcinile Rheum rhaponticum, cunoscut și sub numele de rubarbă siberiană, a fost studiat într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 12 săptămâni, la 109 femei în perimenopauză cu plângeri climatice. O tabletă (250 mg) care conține 4 mg de extract uscat a fost utilizată în grupul de tratament (n = 54), în timp ce grupul de control (n = 55) a primit placebo. Rezultatul principal a fost modificarea Scalei de evaluare a menopauzei II (MRS II). După 12 săptămâni, scorul total MRS II și fiecare simptom MRS II au scăzut semnificativ în grupul cu extract de rubarbă comparativ cu grupul placebo (P <0,0001). Scorul general al calității vieții la menopauză a fost, de asemenea, semnificativ mai bun în grupul de tratament, comparativ cu placebo. Nu au fost observate evenimente adverse.98

Un alt studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, al extractului standardizat de Rheum rhaponticum a fost efectuat pe 109 femei aflate în perimenopauză cu simptome de menopauză, inclusiv anxietate. Un comprimat care conține fie 250 mg de ERr 731, (conținând 4 mg de extract uscat de Rheum rhaponticum) sau placebo, a fost administrat timp de 12 săptămâni. După numai 4 săptămâni de tratament, scorul total al Scalei de anxietate Hamilton și scorul de anxietate pentru grupul ERr 731 au scăzut semnificativ. Aceasta a fost menținută după cele 4 săptămâni și a fost și mai semnificativă după 12 săptămâni de tratament. Anxietatea a scăzut de la moderată sau severă la uşoară la 33 din 39 de femei ERr 731. Problemele legate de calitatea vieții au crescut și în grupul ERr 731 mult mai semnificativ decât în grupul placebo, cu 22,4 puncte față de 7,6 puncte.99

Într-un studiu observațional, 363 de femei aflate la menopauză cu simptome de menopauză au primit un comprimat de 4 mg de ERr 731 timp de 6 luni. MRS a fost utilizat pentru a evalua simptomele, iar o modificare a MRS a fost rezultatul principal. După 6 luni de tratament, 252 de femei au finalizat studiul. În acel moment, a existat o scădere semnificativă a scorului total MRS de la o medie de 14,7 puncte la momentul inițial la 6,9 puncte (P <0,0001) - o scădere de 7,8 puncte. Cea mai pronunțată îmbunătățire a avut loc în primele 3 luni de tratament la acele femei care au fost cele mai simptomatice la momentul inițial, cu un scor egal sau mai mare de 18 puncte. Cea mai semnificativă îmbunătățire a fost

pentru simptomele bufeurilor, iritabilitate, probleme de somn, dispoziție depresivă și epuizare fizică/mentală.100

Sunătoare (Hypericum perforatum)

Cercetările privind extractul de sunătoare s-au concentrat în principal pe depresia ușoară până la moderată (vezi capitolul 99) și mai multe studii au luat în considerare și simptomele menopauzei. În cel mai recent studiu, un total de 100 de femei cu vârsta medie de 50 de ani au participat la un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care compară sunătoare cu placebo la femei cu bufeuri în perimenopauză/menopauză101. 50 de femei au primit un placebo de apă distilată. Durata studiului a fost de 2 luni. Examenele clinice și interviurile au fost efectuate la momentul inițial, la 4 săptămâni și la 8 săptămâni.

Eficacitatea tratamentului a fost măsurată prin indicele Blagg-Kupperman. Evaluarea frecvenței, duratei și severității bufeurilor a fost obiectivul principal al studiului. Patruzeci și cinci de femei din grupul de tratament și 43 din grupul de control au finalizat studiul.

La femeile care au luat sunătoare, frecvența bufeurilor a început să scadă în prima și a doua lună, dar s-a observat o îmbunătățire mai mare în a doua lună. Nu a existat nicio modificare statistică a frecvenței bufeurilor în timpul primei luni de tratament cu placebo, dar o oarecare îmbunătățire în timpul celei de-a doua luni. Femeile care au folosit sunătoare au prezentat o mai mare îmbunătățire a frecvenței decât cele care au primit placebo. Scăderea duratei bufeurilor a fost semnificativă din punct de vedere statistic în săptămâna 8, iar scăderea a fost mult mai evidentă la brațul sunătoare. Severitatea bufeurilor a fost atenuată de sunătoare pe parcursul celor 2 luni de tratament și a fost mai semnificativă în luna a doua. Femeile din grupul placebo nu au prezentat nicio scădere semnificativă a severității bufeurilor în timpul primei luni. Au avut unele îmbunătățiri în timpul celei de-a doua luni, dar nu la fel de mult ca cei din grupul de sunătoare.

Un alt studiu clinic randomizat dublu-orb a studiat efectul extractului de sunătoare în comparație cu placebo asupra simptomelor și calității vieții a 47 de femei simptomatice în perimenopauză cu vârsta cuprinsă între 40 și 65 de ani, cu trei sau mai multe bufeuri pe zi.102 Femeile au fost repartizate aleatoriu să primească un extract de sunătoare (900 mg) sau placebo de trei ori pe zi. După 12 săptămâni de tratament, a fost observată o diferență nesemnificativă în favoarea grupului de sunătoare în ceea ce privește frecvența zilnică a bufeurilor și scorurile de severitate a bufeurilor. După 3 luni de tratament, femeile din grupul de sunătoare au raportat scoruri semnificativ mai bune la calitatea vieții și semnificativ mai puține probleme de somn în comparație cu cele tratate cu placebo.

Un studiu de monitorizare a medicamentelor efectuat la femei cu simptome de menopauză folosind 900 mg de sunătoare timp de 12 săptămâni a constatat că aproximativ trei sferturi dintre femei au înregistrat îmbunătățiri atât în scara de autoevaluare, cât și în evaluarea medicului; de asemenea, s-au îmbunătățit semnificativ în simptomele psihologice și psihosomatice, precum și sentimentul de bunăstare sexuală.103

Mai multe studii dublu-orb au folosit o combinație de sunătoare și extract de cohosh negru. Aceste studii au fost descrise anterior.

Deși pare a fi obișnuit ca practicienii să folosească arborele cast (Vitex agnus castus) la femeile aflate în perimenopauză și menopauză pentru ameliorarea simptomelor, nu au existat studii cu un singur ingredient asupra acestei plante pentru aceste simptome. Vitex s-a dovedit a fi util atunci când este combinat cu cohosh negru. Cel mai recent studiu legat de menopauză care a folosit Vitex a fost în combinație cu sunătoare. În acest studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, de 16 săptămâni, cu femei în perimenopauză tardivă sau în postmenopauză, care au raportat bufeuri și alte simptome de menopauză, combinația de plante nu a arătat nicio diferență semnificativă față de cea a placebo.135

Kava (Piper methysticum)

Kava a fost cel mai adesea asociat cu efecte analgezice, sedative, anxiolitice, relaxante musculare și anticonvulsivante. Nu este considerată de obicei o plantă pentru menopauză; cu toate acestea, anxietatea, iritabilitatea, tensiunea, nervozitatea și întreruperile somnului sunt simptome comune de perimenopauză și menopauză pentru care kava poate oferi ceva ajutor. Mai multe studii controlate au investigat valoarea kava pentru simptomele menopauzei.104-106 Principalele rezultate observate au fost o reducere semnificativă a anxietății și a depresiei. Pentru mai multe informații despre farmacologia kava, vezi capitolul 114.

Ginseng (Panax ginseng)

Panax ginseng, cunoscut și sub numele de ginseng coreean sau chinezesc, conține cel puțin 13 saponine triterpenoide diferite, cunoscute în mod colectiv sub numele de ginsenozide. Fie că implică reducerea oboselii mentale sau fizice,107-110 îmbunătățirea capacității de a face față diferiților factori de stres fizic și mental prin susținerea glandelor suprarenale111 sau tratarea modificărilor vaginale atrofice din cauza lipsei de estrogen112, ginsengul este un instrument valoros pentru multe femei aflate la menopauză. Într-un studiu, un extract standardizat de ginseng P a fost studiat la 384 de femei aflate în postmenopauză.113

Depresia și starea de bine au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic cu ginseng. Într-un alt studiu controlat randomizat, 1 lună de ginseng P a crescut energia și a scăzut insomnia și depresia.114 Aceste rezultate indică faptul că ginsengul P poate îmbunătăți semnificativ sentimentul general de bunăstare al femeilor care trec prin menopauză.

Kudzu (Pueraria mirifica)

Pueraria mirifica a fost examinată pentru efectul său asupra simptomelor vaginale, indicelui de sănătate vaginală, pH-ului vaginal și citologiei vaginale la femeile aflate în postmenopauză.115 În acest studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, 51 de femei au primit fie 20, 30 sau 50 mg de Pueraria mirifica sau placebo zilnic timp de 224 săptămâni. După 12 săptămâni de tratament, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale simptomelor vaginale și acestea s-au menținut pe parcursul perioadei de studiu.

Simptomele medii de uscăciune vaginală au scăzut la toate dozele de plante, dar rezultatele nu au fost semnificativ diferite de cele observate în grupul placebo. Frecvența dispareuniei a scăzut de la 56,9% la 39,2% în grupul de studiu, în timp ce nu sa schimbat în grupul placebo. Modificările indicelui de sănătate vaginală (punctarea aspectului vaginal în ceea ce privește umiditatea, volumul lichidului, elasticitatea, integritatea epiteliului și pH-ul pe o scară de la 1, cel mai slab, la 5, cel mai bun) s-au îmbunătățit semnificativ în grupul pe bază de plante, așa cum sa observat în săptămânile 12 și 24. Înainte de tratament, pH-ul vaginal mediu a fost de 8,41; după 12 și 24 de săptămâni, pH-ul mediu a fost de 5,52 și, respectiv, 5,83. După 12 săptămâni de tratament, majoritatea măsurilor de sănătate vaginală în grupul tratat au fost semnificativ mai mari decât în grupul placebo.

După 12 și 24 de săptămâni de tratament, valoarea de maturare și indicele de maturare au fost, de asemenea, semnificativ mai mari în grupul de studiu decât în grupul placebo. În esență, Pueraria mirifica a îmbunătățit celulele parabazale:intermediare:superficiale, ceea ce se întâmplă atunci când se utilizează estrogen vaginal. Nu au existat modificări semnificative statistic în grosimea endometrului și nicio diferență semnificativă în ceea ce privește efectele adverse între grupurile de tratament și placebo.

Dong Quai (Angelica sinensis)

De departe, cea mai populară utilizare a speciilor de Angelica a fost utilizarea A. sinensis în tratamentul tulburărilor de menopauză. Deși un studiu dublu-orb controlat cu placebo nu a arătat niciun beneficiu semnificativ, preparatul utilizat (un extract apos uscat) lipsea în mod clar de unii dintre compușii volatili importanți, deși era standardizat pentru conținutul de acid ferulic.116 În plus, utilizarea tradițională a Angelicii a fost în combinație cu alte plante. Un studiu realizat în China a arătat că o combinație de A. sinensis, Paeonia lactiflora, Ligusticum monnieri, Atractylodes chinensis, Sclerotium poriae și Alisma orientalis a fost eficientă la aproximativ 70% dintre femeile care se confruntă cu simptome de menopauză117. De asemenea, într-un studiu dublu-orb, combinația de 100 mg Angelica, 60 mg izoflavone de soia și 50 mg extract de cohosh negru a redus semnificativ migrenele menstruale.118

Interesant este că într-un studiu in vitro cu os uman, extractul apos de A. sinensis stimulează direct proliferarea, activitatea fosfatazei alcaline, secreția de proteine și sinteza colagenului de tip I într-o manieră dependentă de doză.119 Aceste rezultate indică A. sinensis poate avea un efect asupra prevenirii pierderii osoase legate de vârstă.

Valeriană

Un studiu dublu-orb asupra impactului valerianei asupra calității somnului la femeile aflate în postmenopauză care sufereau de insomnie a concluzionat că valeriana poate fi utilă. Femeile aflate în postmenopauză studiate au fost, în general, femei sănătoase, cu vârsta cuprinsă între 50 și 60 de ani, care au fost la menopauză timp de cel puțin 1 an, care nu utilizau o terapie hormonală și care sufereau de insomnie, așa cum a fost evaluat de Indexul calității somnului din Pittsburgh (PSQI). Unui grup de femei i s-au administrat capsule

conținând 530 mg de extract concentrat de valeriană de două ori pe zi, iar celuilalt grup a primit un placebo de două ori pe zi, timp de 4 săptămâni. O schimbare semnificativă statistic a fost raportată în calitatea somnului în grupul cu valeriană în comparație cu grupul placebo. Scorul mediu pe scala de somn înainte de valeriană a fost de 9,8 și după valeriană a fost de 6,02. Grupul placebo a avut un scor mediu inițial la scara somnului de 11,1 și după placebo 9,4. În general, 30% dintre femeile care au luat valeriană și 4% dintre femeile care au luat placebo au raportat o îmbunătățire a calității somnului. 136

Terapia hormonală

Recomandarea estrogenului/progestativului HT, indiferent de sursa sau de forma lor, necesită cântărirea beneficiilor și riscurilor tratamentului pe termen scurt și lung. Aceste beneficii și riscuri se schimbă continuu pentru orice femeie în parte, pe măsură ce îmbătrânește, pe măsură ce tabloul simptomelor ei legate de menopauză și starea generală de sănătate se schimbă. Factorii de risc sunt legați de bolile inițiale și riscurile pe care le implică, vârsta, vârsta la menopauză, cauza menopauzei (chirurgicală, fiziologică, indusă de medicamente), precum și utilizarea anterioară a HT, inclusiv calea de administrare și răspuns sau problemele medicale apărute în timpul tratamentului HT.

Este ușor pentru practicieni să fie confuzi de ultimii 60 de ani de cercetare asupra HT, dar înțelegerea acestor beneficii și riscuri ale HT este esențială pentru luarea unei decizii clinice solide și educația pacienților. Orice HT, indiferent dacă este bioidentic sau nebioidentic, trebuie utilizat în cea mai mică doză pentru cea mai scurtă durată și în cel mai sigur mod posibil. Fiecare tip de estrogen și progestativ, calea de administrare, momentul inițierii și durata utilizării vor avea beneficii și efecte adverse distincte.

Societatea Nord-Americană de Menopauză (NAMS) a recomandat cu tărie adoptarea unei noi terminologii uniforme și consecvente în descrierea HT în managementul menopauzei. Terminologia NAMS pentru menopauză este următoarea2:

EPT: terapie combinată estrogen-progestativ (forma de estrogen și progestativ nu este specifică)

ET: terapia cu estrogen (forma de estrogen nu este specifică)

HT: terapie hormonală (cuprinzând ET și EPT; forma de estrogen și progestativ nu este specifică)

Terapie locală: administrare vaginală de ET care nu are ca rezultat o absorbție sistemică semnificativă clinic (forma de estrogen nu este specifică)

Progestativ: cuprinzând atât progesteron, cât și progesteron

Terapie sistemică: administrare de HT care are ca rezultat o absorbție în sânge suficient de mare pentru a oferi efecte semnificative clinic

Momentul inițierii HT: perioada de timp după menopauză apare atunci când HT este inițiată

cHT: HT convențională (articole pe bază de rețetă aprobate de FDA)

cET: terapie convențională cu estrogeni (articole pe bază de rețetă aprobate de FDA)

bHT: HT bioidentic (articole pe bază de rețetă aprobate de FDA)

bET: terapie cu estrogeni bioidentici (articole pe bază de rețetă aprobate de FDA)

cbHT: HT bioidentic compus (de la o farmacie de amestecare)

cbET: terapie combinată cu estrogeni bioidentici (de la o farmacie de combinare)

Hormoni bioidentici sau naturali

Una dintre cele mai mari zone de confuzie în managementul menopauzei astăzi este subiectul hormonilor bioidentici sau naturali. Estrogenii bioidentici necesită o rețetă și sunt disponibili în farmaciile obișnuite sau sub formă de forme nebrevetate preparate de farmaciile de combinare. Avantajele HT farmaceutice convenționale includ ani de studiu științific și asigurarea standardizării. Acoperirea de asigurare plătește, în general, pentru rețetele de hormoni farmaceutici, dar nu întotdeauna plătește pentru hormoni combinați. Preparatele farmaceutice sunt limitate în forme de doză și combinații; conțin, de asemenea, aditivi, lianți, adezivi și/sau conservanți. Ocazional, aceste substanțe pot provoca reacții adverse, inclusiv reacții ale pielii, dureri de cap și probleme digestive.

Utilizarea formelor combinate de hormoni are trei avantaje distincte incontestabile prin faptul că există o gamă mai mare de doze, combinații de hormoni și opțiuni de livrare. Sunt disponibile doze personalizate ale unui anumit hormon pe care companiile farmaceutice nu le produc. Hormonii compuși sunt, de asemenea, disponibili în capsule, pastile sau pelete sublinguale, creme, geluri, creme/geluri sau tablete vaginale, spray-uri nazale, injecții și pelete implantate subcutanat. În plus, orice combinație de estradiol, estriol, estronă, progesteron, testosteron și DHEA poate fi formulată într-o rețetă de hormoni combinați pentru a satisface cel mai bine nevoile individuale ale pacientului.

Estrogeni bioidentici

Unii ar susține că avantajul companiei farmaceutice convenționale HT este că a fost supusă unor ani de studii științifice. Deși acest lucru este adevărat, au fost puține eforturi pentru a face distincții între diferitele tipuri de estrogeni în special. Într-o măsură mai mică, dar totuși adevărat, nu s-a făcut prea mult efort pentru a distinge între diferitele progestative (sintetice) și progesteronul bioidentic. În timp ce mulți practicieni alternativi subliniază profilul de siguranță superior al estrogenilor bioidentici față de estrogenii nebioidentici, nu se poate afirma cu date bazate pe știință că o doză echivalentă de estradiol bioidentic este în mod natural mai sigură sau mai bună decât forma sintetică sau CEE. În timp ce logica și bunul simț ne-ar putea determina să afirmăm că un estrogen bioidentic se aseamănă mai mult cu căile enzimatice ale corpului, flora intestinală și fiziologia generală, ceea ce duce la o siguranță sporită, încă trebuie să dovedim acest lucru în mod adecvat. Deocamdată rămâne în domeniul ipoteticelor și al problemelor filozofice. Există totuși niște profiluri de siguranță

mai bune cu progesteron bioidentic față de progestative, care urmează să fie discutate în continuare.

Abilitatea de a individualiza prescripțiile cu hormoni bioidentici compuși poate oferi nenumărate opțiuni personalizate cu capacitatea de a fi flexibil în dozare și livrare în funcție de nevoile fiecărei femei. Dacă nu există niciun alt motiv, acest lucru este convingător

motiv suficient pentru a prescrie hormoni bioidentici compuși. Combinația de estriol cu estradiol și utilizarea de progesteron și testosteron bioidentic cu estrogeni oferă un beneficiu maxim potențial și o abordare mai individualizată pentru fiecare pacient. Speranța este că există mai puțin risc ca hormonii nebioidentici în cazul combinării estriolului mai slab cu estradiol/estronă. În cazul progestogenelor, există mai mult decât speranță, există unele dovezi reale de reducere a riscului.

Estriolul pare să fie util în tratarea multor simptome ale menopauzei, cum ar fi bufeurile. Estriolul vaginal pentru uscăciunea vaginală este considerat o formă potențial preferată de estrogen vaginal datorită dominanței receptorilor de estriol în vagin și vulve.

Medicii alternativi folosesc adesea estriolul pentru a trata simptomele menopauzei, deoarece se crede că are un profil de siguranță mai bun decât estradiolul și estrona. Estriolul este cu aproximativ o pătrime mai puternic decât estradiolul.120

Estriolul poate fi administrat oral în capsule sau tablete și intravaginal sub formă de cremă. S-a demonstrat că cremele și supozitoarele vaginale cu estriol restabilesc citologia vaginală normală121 și scad incidența infecțiilor vezicii urinare.122

Aceste creme funcționează cel mai probabil prin restabilirea florei vaginale, îmbunătățirea sănătății vaginale și a vezicii urinare și creșterea lubrifierii, elasticității și grosimii epiteliului vaginal. O rețetă obișnuită este 1 mg de estriol per gram de cremă introdus vaginal zilnic timp de 2 săptămâni și apoi de două ori pe săptămână pentru întreținere.

O practică populară pentru prescrierea de estrogeni bioidentici combinați este combinarea dozei mai mici și, probabil, a efectelor potențial mai sigure ale estriolului cu doze mici de estradiol și estronă. În prezent, cei care prescriu un compus cu triplu estrogen folosesc de obicei o formulă compusă din 80% estriol, 10% estradiol și 10% estronă. Progesteronul este adăugat în formulă cu minimum 100 mg/zi pentru a proteja uterul de efectele potențiale ale estrogenului în îngroșarea mucoasei endometrului. Utilizarea numai a estrogenului, fără doza adecvată de progesteron, la femeile cu uter le poate expune riscului de hiperplazie endometrială sau chiar de cancer endometrial (uter).

O formulare de biestrogen, cu estriol și estradiol, este din ce în ce mai populară din cauza preocupărilor că estrona poate fi asociată cu mai mulți metaboliți de estrogen cancerigeni, care sunt asociați cu o creștere a riscului de cancer de sân. (Raporturile de doză recomandate atât pentru formulările de triestrogen, cât și de biestrogen sunt discutate mai târziu.)

Progesteron

Progesteronul este disponibil pe bază de rețetă sub formă de capsule orale, picături sublinguale, pelete sublinguale, pastile, supozitoare transvaginale sau rectale și prin injecție. Progesteronul este disponibil și sub formă de cremă. Progesteronul se adaugă la o formulă combinată de biestrogen sau triestrogen la minimum 100 mg/zi pentru a proteja uterul.

Pentru femeile cu uter, un progestativ trebuie adăugat la orice preparat cu estrogen pentru a preveni hiperplazia endometrială și cancerul uterin. Progesteronul este un hormon natural produs de ovare și principala sa funcție este de a sprijini sarcina. Progestinul este termenul aplicat derivaților sintetici, care diferă ca structură biochimică de progesteron. Progestinele utilizate în HT convenționale și pilulele anticoncepționale reprezintă adesea efectele secundare pe care le experimentează pacienții, cum ar fi iritabilitatea, depresia, balonarea și schimbările de dispoziție. Progestinele tind să provoace retenție de apă, pot afecta chimia creierului și pot modifica alte căi de steroizi. Progestogen este termenul aplicat oricărei substanțe care posedă calități de progesteron. Se poate referi la progesteron sau progesteron.

Avantajele progesteronului bioidentic față de progesteron sunt mai bine validate decât sunt avantajele estrogenilor.

Progesteronul bioidentic minimizează efectele secundare asociate cu progestative și are un efect mai favorabil asupra profilurilor lipidice și a funcției cardiovasculare.123

La unele femei, insomnia, oboseala, anxietatea și schimbările de dispoziție pot răspunde mai mult la progesteron decât la estrogen.

Cremă cu progesteron

Progesteronul bioidentic în sine poate fi folosit foarte eficient în perimenopauză. Problemele care pot fi abordate includ reglarea ciclului menstrual, bufeurile, transpirațiile nocturne, schimbările de dispoziție, tulburările de somn și simptomele premenstruale.

O cremă transdermică cu progesteron a fost studiată pentru capacitatea sa de a controla simptomele vasomotorii (bufeurile) și pentru a evalua capacitatea sa de a preveni pierderea osoasă. În acest studiu, 102 femei sănătoase în decurs de 5 ani de la menopauză au fost repartizate aleatoriu pentru a primi fie cremă transdermică cu progesteron, fie un placebo. Fiecare a primit, de asemenea, o multivitamină și 1200 mg de calciu. Măsurătorile au inclus istoricul medical, examenul fizic, scanarea DEXA a șoldului și a coloanei vertebrale, măsurători ale TSH și FSH, un profil de lipide (colesterol, etc.) și un profil obișnuit de chimie a sângelui. Femeile țineau săptămânale jurnale de simptome și au fost văzute la fiecare 4 luni timp de 1 an. Scanarea densității osoase și profilele chimice ale sângelui au fost obținute din nou la sfârșitul unui an.

Înainte de începerea studiului, 30 din cei 43 (69%) din grupul de tratament și 26 din cei 47 (55%) din grupul placebo au avut bufeuri. Douăzeci și cinci din 30 (83%) femei din grupul

de tratament au prezentat îmbunătățiri sau rezoluție a bufeurilor, iar 5 din 26 (19%) subiecți placebo au prezentat îmbunătățiri sau rezoluție. Numărul de femei care au prezentat o creștere a densității minerale osoase nu a fost diferit în cele două grupuri.

Cel mai recent studiu clinic randomizat a comparat efectul unei creme transdermice cu progesteron natural (32 mg/zi) cu o cremă placebo. Optzeci de femei aflate în postmenopauză din Australia au fost repartizate aleatoriu fiecărui grup. Aceștia au fost evaluați folosind Scala Climacteric Greene și Chestionarul pentru calitatea vieții la menopauză; nivelurile serice de lipide și markerii osoși au fost, de asemenea, monitorizate pe parcursul a 12 săptămâni. Nu s-a observat nicio modificare detectabilă în simptomele vasomotorii, dispozițiile, libidoul, nivelurile lipidelor serice sau markerii metabolici ai turnover-ului osos. A existat o ușoară creștere a nivelurilor sanguine de progesteron. Cercetătorii au concluzionat că 32 mg de progesteron transdermic nu a fost suficient absorbit în fluxul sanguin pentru a obține efecte biologice.125

Testosteron

Majoritatea femeilor tratate cu înlocuire cu estrogeni au remediat simptomele menopauzei. Pentru cei care nu, și mai ales pentru cei care se plâng de o pierdere a libidoului, estrogenul cu testosteron poate fi benefic.

Un studiu asupra femeilor aflate în postmenopauză timpurie (atât naturale, cât și chirurgicale) care au trecut de la terapia cu estrogen în monoterapie la terapia cu estrogen/testosteron, a constatat că ameliorarea generală a simptomelor a fost superioară terapiei numai cu estrogen. Dorința sexuală și satisfacția au crescut ambele.126 Un studiu dublu-orb al femeilor nemulțumite de regimurile lor de HT a arătat că dorința sexuală, satisfacția și frecvența activității sexuale au crescut atunci când au folosit combinația de estrogen/testosteron.127

Alte studii au arătat că combinația de 1,25 mg de estrogen esterificat și 2,5 mg de metiltestosteron administrate zilnic timp de 2 ani după menopauza chirurgicală a redus semnificativ intensitatea bufeurilor și uscăciunea vaginală la 81%, respectiv 73% dintre femei.128

Un studiu cuprinzând 814 femei aflate în postmenopauză cu dorință sexuală hipoactivă a arătat că un plasture de testosteron de 300 g a îmbunătățit frecvența episoadelor sexuale satisfăcătoare și le-a scăzut suferința.129

În acest studiu, femeile nu au fost tratate cu estrogen sau progesteron. Au fost detectate trei cazuri în exces de cancer de sân, dar nu au fost semnificative statistic. Formulările de CEE și metiltestosteron au combinat fie 0,625, fie 1,25 mg de CEE cu 5 mg de metiltestosteron. Alte preparate vin sub formă de 1,25 sau 0,625 de estrogeni esterificați combinați cu 2,5 sau, respectiv, 1,25 mg de metiltestosteron. În prezent, testosteronul bioidentic poate fi obținut numai de la o farmacie de combinare, unde 4 până la 6 mg de testosteron bioidentic sunt în general formulate singur sau împreună cu formularea de biestrogen sau triestrogen. Crema cu testosteron aplicată în regiunea genitală poate fi utilizată ca metodă alternativă de

livrare. Rețetele obișnuite sunt de la 1 la 10 mg/g de cremă. Crema se aplică pe organele genitale externe chiar înainte de activitatea sexuală pentru a crește sensibilitatea la atingere și orgasm. O astfel de utilizare nu ar trebui să apară mai mult de două ori pe săptămână pentru a preveni efectele secundare locale ale testosteronului, cum ar fi mărirea clitorisului. NAMS a concluzionat că „Femeile aflate în postmenopauză, cu dorință sexuală scăzută, care nu au altă cauză decât postmenopauză, pot fi candidate pentru tratamentul cu testosteron”. Alte cauze ale libidoului scăzut trebuie excluse și trebuie utilizate teste de laborator ale nivelurilor de testosteron pentru a monitoriza nivelurile suprafiziologice înainte și în timpul terapiei. Terapia cu testosteron este contraindicată la femeile cu cancer mamar sau uterin și la cele cu boli cardiovasculare sau hepatice. Testosteronul trebuie administrat în cea mai mică doză pentru cel mai scurt timp care îndeplinește obiectivele tratamentului.

Dehidroepiandrosteron

Dehidroepiandrosteronul (DHEA) este un hormon bioidentic și un altul dintre androgeni. Este cel mai abundent steroid circulant la om. DHEA este numit un hormon precursor deoarece este produs în cantități mari în organism și pentru că alți hormoni steroizi sunt fabricați din DHEA, inclusiv estrogen și testosteron.

S-au făcut multe afirmații despre efectul DHEA asupra sistemului imunitar și se spune că proprietățile sale anti-îmbătrânire includ o memorie mai bună, mai puțină oboseală, mai multă energie, relaxare și o capacitate crescută de a face față stresului. De asemenea, este promovat ca având efecte pozitive asupra densității osoase și ajută la prevenirea cancerului și a bolilor cardiovasculare. Cu toate acestea, efectul exact pe care îl are DHEA asupra celulelor corpului este neclar. În mod observațional, DHEA poate crește energia, îmbunătăți răspunsul la stres, îmbunătățește masa musculară și, ocazional, crește libidoul. Cu toate acestea, în studiul DAWN, suplimentarea cu DHEA de 50 mg/zi nu a îmbunătățit starea de bine sau performanța cognitivă la adulții în vârstă sănătoși.130 Într-un studiu de 1 an cu 10 mg/zi de DHEA singur sau în combinație cu HT la femeile aflate în postmenopauză, DHEA a reușit să restabilească mediul androgenic asupra femeilor în postmenopauză1 și a avut un efect pozitiv3 în postmenopauză1. (De asemenea, pare să existe un efect de sensibilizare la insulină al DHEA, reducând grăsimea viscerală abdominală, scăzând nivelul de insulină și producând o creștere semnificativă a sensibilității la insulină.)132

Poate cea mai interesantă utilizare a DHEA la femeile aflate la menopauză este pentru atrofia vaginală și/sau disfuncția sexuală. Un studiu a folosit trei doze de ovule DHEA (0,25% sau 3,25 mg DHEA; 0,5% sau 6,5 mg DHEA; și 1,0% sau 13 mg DHEA) la 54 de femei; aceasta a fost aplicată zilnic intravaginal timp de 12 săptămâni.133 Toate cele trei doze au indus o schimbare semnificativă benefică a celulelor epiteliale vaginale, pH-ului și simptome deranjante la 2 săptămâni. Aceste beneficii au fost realizate fără niciun efect asupra histologiei endometriale și fără efecte sau cu efecte minime asupra estrogenilor și androgenilor serici și a metaboliților acestora. Un alt studiu DHEA intravaginal a fost un studiu prospectiv randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat efectul ovulelor intravaginale intravaginale zilnice de DHEA timp de 12 săptămâni la femeile aflate în postmenopauză. În acest studiu, 218 femei în postmenopauză au fost randomizate pentru

a primi un ovul zilnic fie fără DHEA, 3,25 mg DHEA, 6,5 mg DHEA sau 13 mg DHEA. La 12 săptămâni, în comparație cu placebo, ovulul de 13 mg a prezentat o îmbunătățire cu 68% în domeniul abreviat de excitare/senzație a funcției sexuale, în domeniul excitare/lubrifiere cu 39%, în orgasm cu 75% și a uscăciunii în timpul actului sexual cu 57%. De asemenea, DHEA s-a descurcat mai bine decât placebo în domeniul dorinței calității vieții specifice menopauzei cu 49% până la 23%.

Hormoni nebioidentici

HT convențională nebioidentică include estrogeni fabricați de o companie farmaceutică care nu sunt identici ca structură chimică cu un hormon endogen. Ca exemple, estrogenii ecvini conjugați sunt derivati din urina iepelor gestante. Estrogenii esterificați sunt în parte sulfat de estronă și în parte echilin sulfati. Progestinele sunt substanțe sintetice.

Capsulele orale care conțin 1 mg de hormoni bioidentici sunt echivalente cu 0,625 mg de estrogeni ecvine conjugați (CEE). Plasturii cu estrogen care conțin 0,05 mg de estradiol bioidentic sunt considerați a fi echivalent cu 0,625 mg CEE (Premarin) sau 0,625 mg de estrogeni esterificați și echivalent cu 1 mg de estradiol bioidentic oral. Produsele disponibile curent sunt disponibile prin NAMS.

Doze recomandate pentru formulările de triestrogen și biestrogen cu progesteron:

O formulare de triestrogen este considerată comparabilă cu 0,625 mg Premarin/2,5 mg Provera = estriol 1 mg/estradiol 0,125 mg/ estronă 0,125 mg/Prog 50 mg 1 capac de două ori pe zi

Sau estriol 2 mg/estradiol 0,25 mg/estronă 0,25 mg/Prog 100 mg 1 cap pe zi

O formulare de biestrogen este considerată comparabilă cu:

0,625 mg Premarin/2,5 mg Provera = estriol 1 mg/ estradiol 0,250 mg/Prog 50 mg. 1 capac de două ori pe zi sau estriol 2 mg/ estradiol 0,50 mg/Prog 100 mg. 1 capac pe zi

Estriol vaginal: cremă de estriol 1 mg/gm introduceți 1 g pe noapte timp de 2 săptămâni, apoi o întreținere de două ori pe săptămână

Medicamente suplimentare

Opțiunile nonhormonale pentru bufeurile includ clonidina, de obicei 0,1 până la 0,2 mg pe zi, la culcare. Neurontina neuroleptică se administrează la 300 mg de trei ori pe zi. Venlafaxina și paroxetina au arătat o reducere a bufeurilor în studiile care au utilizat 37,5 până la 75 mg și, respectiv, 10 până la 20 mg pe zi. Cu toate acestea, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei și inhibitorii selectivi ai recaptării norepinifrinei s-au dovedit ocazional a provoca simptome vasomotorii atât la bărbați, cât și la femei. Bellergal, o combinație de ergot și belladonă, a fost folosită de mulți ani pentru simptomele vasomotorii, dar acum este disponibilă numai din farmaciile de amestec. Nu există studii, iar rapoartele empirice arată rezultate mixte.

Evaluare perimenopauză-menopauză

Debutul perimenopauzei — menopauza este un moment important pentru o evaluare cuprinzătoare a sănătății și a stilului de viață. Un istoric medical cuprinzător și un examen fizic complet sunt esențiale înainte de inițierea oricărui tip de HT la menopauză. Evaluarea factorilor de risc pentru accident vascular cerebral, CHD, embolism trombolic venos, osteoporoză, diabet și cancer de sân/ovarian/uter este foarte recomandată. Testarea DEXA, profilurile lipidice, glicemia a jeun și mamografia trebuie efectuate în conformitate cu ghidurile naționale, vârsta și raționamentul medical. Alte teste selectate depind de vârstă, simptome și alte probleme medicale.

Nu există un singur test pentru menopauză. Testele pentru a determina funcția ovariană nu se fac în mod obișnuit, deoarece diagnosticul de perimenopauză sau menopauză se poate face în mare parte pe baza istoricului medical. Practicienii pot folosi testarea hormonală individual, mai ales pentru a diferenția menopauza de problemele tiroidiene, cauzele anormale ale lipsei menstruației, cum ar fi nivelurile crescute de prolactină sau insuficiența ovariană prematură (menopauză prematură). Testul hormonului foliculostimulant (FSH) nu este atât de precis pe cât s-ar dori la o femeie în perimenopauză. Dificultatea cu testele FSH este că acestea pot fluctua enorm în timpul perimenopauzei. Ceea ce este FSH-ul unei femei într-o zi dată nu are sens în diagnosticarea simptomelor ei ca fiind datorate modificărilor menopauzei sau nu. La o femeie care are încă menstruație, în special cicluri neregulate/aleatoare, așa cum este adesea cazul în perimenopauză, FSH fluctuează imprevizibil; poate fi cu ușurință în limitele normale într-o zi și crescută în alta. De fapt, testele FSH sunt frecvent normale la femeile aflate în perimenopauză, iar un medic cu lipsă de experiență la pacienții aflati la menopauză/vârsta mijlocie poate atribui în mod eronat simptomele depresiei, anxietății sau necunoscutelor mai degrabă decât perimenopauzei. Există două scenarii obișnuite de luat în considerare pentru a comanda un FSH: (1) Dacă o femeie este suspectată a fi în perimenopauză sau menopauză și utilizează contracepție, FSH-ul poate fi util pentru a determina dacă mai are nevoie de contracepție. Un FSH peste 30 mUI/mL care, atunci când este repetat 1 lună mai târziu, este, de asemenea, peste 30 mUI/mL, ar justifica un diagnostic de menopauză. Este important să continuați contracepția în acea perioadă de 1 lună până când acest lucru este determinat. (2) Dacă o femeie raportează menstruație neregulată, iritabilitate, oboseală, insomnie și așa mai departe, un test pentru FSH și hormonul de stimulare a tiroidei (TSH) va fi de ajutor pentru a-și rezolva problemele.

Există o noțiune populară, în special în rândul furnizorilor de asistență medicală alternativă, că testarea salivei sau a serului sau testarea hormonală urinară poate fi făcută pentru a determina managementul hormonal. O problemă majoră cu această gândire este că aceste teste la o femeie în perimenopauză au valoare mică sau deloc în scopul diagnosticării nivelurilor hormonale. Care sunt nivelurile ei în ora/zile/zilele testului este singura informație care este cules, dar aceasta nu este un diagnostic de perimenopauză și, după cum am menționat, este foarte variabilă. Nu există dovezi științifice care să susțină afirmațiile privind creșterea eficacității, siguranța sporită sau necesitatea testării pentru a determina

dozarea prescripțiilor hormonale. În special, există numeroase probleme cu testarea salivei a estrogenului și progesteronului: (1) există doar o cantitate foarte mică a acestor hormoni în salivă, (2) există creșteri mari fals pozitive la cei care iau deja un hormon sublingual, (3) poate exista o contaminare a tubului de colectare a salivei dacă un pacient folosește deja creme/geluri topice cu hormoni, există puține tehnologii de testare (4) produc diferențe mari de rezultate, (6) provocările tehnice nu sunt abordate în mod adecvat de către toate laboratoarele care efectuează aceste teste, (7) există o lipsă de acuratețe dovedită științific și (8) există componente care interferează, cum ar fi alimentele, băuturile, medicamentele și gumele de mestecat.

Testarea salivară a nivelurilor de cortizol și DHEA este mai promițătoare, deoarece acestea nu fluctuează atât de mult de la o zi la alta, avem un ritm zilnic cunoscut de producție de cortizol și există în mod natural cantități mai mari din acestea în salivă decât ale hormonilor estrogen și progesteron.

Testarea serică a estrogenului, progesteronului și testosteronului s-a dovedit a fi mai precisă cu metode standardizate de măsurare. Cu toate acestea, nu se întâmplă adesea ca chiar și acestea să fie teste necesare la femeile aflate în perimenopauză și menopauză. În primul rând, intervalele de referință sunt adesea largi și, în special, cu testosteronul, nici măcar nu suntem siguri care este intervalul de referință normal al testosteronului pentru femei. Din nou, la o femeie în perimenopauză, nivelurile de estrogen în special fluctuează de la o zi la alta și, prin urmare, nu sunt valoroase în diagnostic sau management. La o femeie aflată în postmenopauză, nivelurile de estrogen și progesteron sunt previzibil scăzute, așa cum ar trebui să fie.

Deși testarea estrogenului/progesteronului în saliva nu-și dovedește încă acuratețea sau eficacitatea, chiar dacă ar fi exactă, nici testarea salivară, nici cea a hormonilor seric nu este necesară și nici măcar de ajutor pentru femeia aflată în perimenopauză, deoarece este dificil să se tragă concluzii din rezultatele testelor atunci când hormonii sunt într-o stare atât de fluctuantă. Există atât de multe vârfuri și văi și activitate hormonală neregulată încât testarea oferă puțină valoare în majoritatea situațiilor. Pentru femeile care iau HT, este tentant să creadă că sângele sau saliva ar putea fi testate pentru a determina doza. Aceasta este o recomandare populară în unele cărți despre menopauză pentru consumatori. Cu toate acestea, nu există o grilă sau o ecuație matematică care să compare valorile nivelurilor de estrogen sau progesteron sau testosteron din sânge sau salivă și cum ar echivala asta cu o anumită doză de hormon comparabil. Există intervale de referință pentru acești hormoni, dar nu știm exact ce doză să administrăm pentru a menține un pacient în intervalul de referință. Femeile absorb și metabolizează hormonii în mod diferit. Forma hormonilor și metoda de livrare — orală, transdermică, sublinguală, injectabilă — sunt, de asemenea, diferite de la femeie la femeie. În cazuri foarte ocazionale și selective, testarea serului poate fi un ghid util, dar acestea sunt, în general, cazuri în care o femeie este pe HT și nu se descurcă bine și, în ciuda eforturilor noastre, cu un istoric medical bun și cu ajustarea dozei, tot nu se simte bine. De cele mai multe ori, necesită experiența medicului și expertiza în menopauză și timp pentru a asculta pacienta, pentru a ști ce doză să prescrie și ce ajustări

de dozare și forme și livrări de hormoni pot funcționa cel mai bine. Chiar dacă testarea este făcută, practic se reduce la o bună judecată clinică și la dorința femeii și a medicului ei de a încerca altceva.

Testarea urinară a metaboliților de estrogen poate fi luată în considerare în evaluarea riscului unei femei de a avea probleme de sănătate care pot fi asociate cu niveluri mai mari sau mai scăzute ale anumitor metaboliți de estrogen. Deși astfel de date sunt limitate, utilizarea testării metabolismului estrogenului pentru a încerca să obțineți o oarecare perspectivă cu privire la riscul pacientului de cancer de col uterin și de sân în special sau cum să scadă recurența acestor boli este o practică de medicină preventivă cu care este greu de discutat. O discuție completă despre metaboliții diferitelor forme de estrogen, progesteroni, DHEA și testosteron depășește scopul acestui capitol. De exemplu, metaboliții unui estrogen, estrona, sunt cunoscuți că joacă atât roluri oncogene, cât și anticogenice. Metaboliții oncogeni ai estronei, 4-hidroxiestrona (4-OH estrona), considerat cel mai cancerigen metabolit al estrogenului) și 16a-OH estrona (necesar în cantități mici datorită acțiunilor sale de formare osoasă), sunt produși de metabolismul de fază I. Metaboliții de protecție ai estronei (2-hidroxiestronă [2-OH estronă], 2-metoxiestronă [2-CH3O-estronă] și estriol [E3]) sunt produși în faza II a metabolismului. Valoarea principală a acestor teste este că ele ajută clinicianul să folosească nutrienții, substanțele botanice și modificarea stilului de viață pentru a facilita metabolismul optim al acestor hormoni prin căile care conduc la potențialul de reducere a cancerului de sân și de col uterin.

Practicienii ar trebui încurajați să regândească utilizarea testelor salivare și serice de estrogen/progesteron în diagnosticarea și gestionarea simptomelor de perimenopauză/menopauză. La femeia aflată în perimenopauză, acești hormoni fluctuează într-o zi și de la o zi la alta. La femeia aflată în postmenopauză, nu pe hormoni, aș afirma, de asemenea, că aceasta este o utilizare proastă a fondurilor unei femei. Nivelurile ei de estrogen și progesteron sunt scăzute. Este o femeie în postmenopauză, iar mama natură a avut acest lucru în minte. Rareori este necesar să se testeze nivelurile de estrogen ale unei femei aflate în postmenopauză pe HTA pentru gestionarea prescripției; cu toate acestea, există momente în care testarea poate ajuta la determinarea problemelor de absorbție/livrare și dozare când există o lipsă de răspuns sau un răspuns advers la prescripțiile obișnuite. Pentru cazurile selectate și foarte dificile, este probabil mai util să folosiți testarea neurotransmițătorilor, aminoacizilor și nutrienților, asigurându-vă în același timp că s-a făcut diligența necesară cu privire la elementele de bază ale anamnezei, examenului fizic și testelor convenționale.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Menopauza este o parte normală și naturală a îmbătrânirii și fiecare femeie o trăiește în felul ei. Cu toate acestea, menopauza prematură, chirurgicală sau indusă de medicamente nu este normală și ar trebui abordată ținând cont de beneficiile și riscurile fiecărei terapii. Utilizarea terapiilor naturale, HT, alte produse farmaceutice sau o combinație a fiecăreia este o decizie personală pentru fiecare femeie. Opiniile noastre despre menopauză și îmbătrânire și preocupările noastre cu privire la problemele de sănătate pe termen lung

evoluează în timp. Echilibrul este necesar și supramedicalizarea menopauzei este inadecvată. Furnizorul de integrare le poate reaminte femeilor că menopauza poate fi o perioadă de perspective pozitive, care schimbă viața, împuternicire și creștere personală.

Multe măsuri naturale pot ajuta la atenuarea celor mai frecvente simptome ale menopauzei. În cele mai multe cazuri, HT fie nu este necesară, fie este necesară doar pentru 1 până la 4 ani. Cu toate acestea, la femeile cu risc crescut de osteoporoză și la cele care au suferit deja pierderi osoase semnificative și, de asemenea, au simptome de menopauză sau nu tolerează medicamentele pentru osteoporoză, HT poate fi indicată. Pentru femeile care au simptome de menopauză pe care nu le tolerează bine, pot fi utilizate bHT, cbHT sau cHT, cu încercări periodice de a reduce sau întrerupe administrarea hormonilor.

Dieta

Consumul de alimente care pot oferi o ameliorare modestă a simptomelor, cum ar fi alimentele din soia, leguminoasele în general și semințele de in ar trebui crescut. O dietă cu alimente integrale care abordează prevenirea sau gestionarea bolilor cardiovasculare, diabetului și osteoporozei ar trebui, de asemenea, luată în considerare.

Suplimente

Vitamina E: 800 UI/zi până la ameliorarea simptomelor, apoi 400 UI/zi

Hesperidin: 900 mg/zi; sau PCO din sămânța de struguri sau coaja de pin: 200 mg/zi

Vitamina C: 1200 mg/zi

Luați în considerare gama-orizanol: 300 mg/zi

Medicamente botanice

Alegeți una sau mai multe dintre următoarele pentru ameliorarea simptomelor generale:

Extract standardizat de cohosh negru: 40 mg până la 80 mg/zi

Extract gelatinizat de maca: 1000 mg de două ori pe zi sau o doză echivalentă cu 3500 de rădăcină de maca pulbere uscată pe zi

Extract de trifoi roșu: 40 până la 80 mg/zi

Alegeți una dintre următoarele dacă simptomele de anxietate sau depresie sunt semnificative (poate fi folosit cu lista anterioară):

Extract de hamei standardizat pentru 8-prenilnaringenină: 120 până la 300 mg/zi

Extract de kava: 45 până la 80 mg de kavalactone de trei ori pe zi

Extract de sunătoare standardizat la 0,3% hipericină: 900 până la 1800 mg/zi

Alegeți următoarele dacă simptomele de atrofie vaginală nu răspund după 2 luni de tratament cu alte substanțe botanice:

Kudzu: rădăcină uscată pudră 20 până la 50 mg pe zi

Alegeți următoarele dacă simptomele migrenei de menopauză sunt semnificative:

100 mg extract de Angelica sinensis, 60 mg izoflavone de soia și 50 mg extract de cohosh negru pe zi.

Dacă simptomele nu se ameliorează suficient, luați în considerare HT.

Stil de viață

Facilitați un program regulat de exerciții fizice, de cel puțin 30 de minute de patru ori pe săptămână. Pentru pierderea în greutate la femeile de mijloc, este probabil ca 60 de minute de exerciții fizice în fiecare zi să fie necesare pentru a combate rezistența la insulină și pentru a obține o scădere în greutate cu succes.

REFERINȚE

Consiliul de Cercetare Medicală din Regatul Unit. S-a anunțat întreruperea WISDOM. Disponibil online la http// www.obgyn.net/ displayarticle.asp?page=/ news/NAMS_110702. Accesat 18 iunie 2005.

Declarație de poziție. Utilizarea estrogenului și progestagenului la femeile aflate în postmenopauză: declarația de poziție din 2010 a Societății Nord-Americane de Menopauză. Menopauza. 2010;17(2):242-255.

Barrett-Connor E. Terapia de substituție hormonală. BMJ. 1998;317:457-461.

Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Terapia de substituție hormonală și prevenirea fracturilor nonvertebrale: o meta-analiză a studiilor randomizate. JAMA. 2001;285:2891-2897.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Riscuri și beneficii ale estrogenului plus progestativ la femeile sănătoase aflate în postmenopauză: principalele rezultate ale studiului controlat randomizat al Women's Health Initiative. JAMA. 2002;288:321-333.

Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V,

et al. Terapia de substituție hormonală și riscul de cancer colorectal: o metaanaliză. Obstet Gynecol. 1999;93:880-888.

Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Studiu randomizat de estrogen plus progestativ pentru prevenirea secundară a bolii coronariene la femeile aflate în postmenopauză. Grupul de cercetare al studiului de înlocuire a inimii și a estrogenului/progestinului (HERS). JAMA. 1998;280:605-613.

MacLennan SC, MacLennan AH, Ryan P. Cancerul colorectal și terapia de substituție cu estrogen: o meta-analiză a studiilor epidemiologice. Med J Aust. 1995;162:491-493.

Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Terapia de substituție hormonală și riscul de cancer endometrial: o meta-analiză. Obstet Gynecol. 1995;85:304-313.

Efectele terapiei de substituție hormonală asupra histologiei endometriale la femeile aflate în postmenopauză. Grupul de scriere pentru procesul PEPI. JAMA. 1996;275:370-375.

Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Rezultatele bolilor cardiovasculare pe parcursul a 6,8 ani de terapie hormonală: urmărirea studiului de înlocuire a inimii și a estrogenului/progestinului (HERS II). JAMA. 2002;288:49-57.

Barrett-Connor E, Grady D. Terapia de substituție hormonală, boli de inimă și alte considerații. Annu Rev Sănătate Publică. 1998;19:55-72.

Grodstein F, Manson JE, Colditz GA,

et al. Un studiu prospectiv, observațional, al terapiei hormonale postmenopauză și al prevenirii primare a bolilor cardiovasculare. Ann Intern Med.

2000;133:933-941.

Efectele regimurilor de estrogen sau estrogen/progestin asupra factorilor de risc pentru boli de inimă la femeile aflate în postmenopauză: Studiul Intervenții cu Estrogen/Progestin în Postmenopauză (PEPI): (erratum, JAMA 1995;274:1676). Grupul de scriere pentru procesul PEPI JAMA. 1995;273:199-208.

Heckbert SR, Weiss NS, Koepsell TD și colab. Durata terapiei de substituție cu estrogeni în raport cu riscul incidentului de infarct miocardic la femeile aflate în postmenopauză. Arch Intern Med. 1997;157: 1330-1336.

Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Utilizarea hormonilor în postmenopauză și prevenirea secundară a evenimentelor coronariene în Studiul de sănătate a asistentelor: un studiu prospectiv, observațional. Ann Intern Med. 2001;135:1-8.

Grupul de studiu pentru inițiativa pentru sănătatea femeilor. Proiectarea inițiativei pentru sănătatea femeilor, studiul clinic și studiul observațional. Control Clin Trials. 1998;19:61-109.

Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Efectele înlocuirii estrogenului asupra progresiei aterosclerozei arterelor coronare. N Engl J Med. 2000;343:522-529.

Clarke S, Kelleher J, Lloyd-Jones H,

et al. Terapia de substituție hormonală transdermică pentru prevenirea secundară a bolii coronariene la femeile aflate în postmenopauză [rezumat]. Eur Heart J. 2000;21(suppl):212.

Lenfant C. Tendințe preliminare în Inițiativa pentru sănătatea femeilor. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute Communications Office; 3 aprilie 2000.

Hodis H, Mack W, Lobo R, et al. Estrogenul în prevenirea aterosclerozei: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Ann Intern Med. 2001;135:939-953.

Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, et al. Efectul estrogenului plus progestativ asupra accidentului vascular cerebral la femeile aflate în postmenopauză. JAMA. 2003;289:2673-2684.

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. Un studiu clinic de terapie de substituție cu estrogeni după un accident vascular cerebral ischemic. N Engl J Med. 2001;345:1243-1249.

Anderson G, Limacher M, Assaf A, et al. Efectele estrogenului ecvin conjugat la femeile aflate în postmenopauză cu histerectomie: studiu controlat randomizat inițiativa pentru sănătatea femeilor. JAMA. 2004;291:1701-1712.

Smith N, Heckbert S, Lemaitre R, et al. Estrogeni esterificați și estrogeni ecvine conjugați și riscul de tromboză venoasă. JAMA. 2004;292:1581-1587.

Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Grupul de cercetare HERS. Rezultatele bolilor noncardiovasculare pe parcursul a 6,8 ani de terapie hormonală: urmărirea studiului de înlocuire a inimii și a estrogenului/progestinului (HERS II). JAMA. 2002;288: 58-66.

Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Terapia de substituție hormonală și cancerul de sân: o revizuire calitativă. Obstet Gynecol. 2001;98:498-508.

Cancerul de sân și terapia de substituție hormonală. reanaliza în colaborare a datelor din 51 de studii epidemiologice pe 52.705 femei cu cancer de sân și 108.411 femei fără cancer de sân. Grupul de colaborare privind factorii hormonali în cancerul de sân. Lancet. 1997;350:1047-1059.

Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Terapia de substituție cu estrogeni și estrogenprogestin în menopauză și riscul de cancer de sân. JAMA. 2000;283:485-491.

Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC și colab. Efectul terapiei de substituție hormonală asupra riscului de cancer de sân: estrogen versus estrogen plus progestativ. J Natl Cancer Inst. 2000;92:328-332.

Colditz GA, Rosner B. Riscul cumulativ de cancer de sân până la vârsta de 70 de ani în funcție de starea factorului de risc: date din Studiul de sănătate a asistentelor. Am J Epidemiol. 2000;152:950-964.

Colditz GA. Relația dintre nivelurile de estrogen, utilizarea terapiei de substituție hormonală și cancerul de sân. J Natl Cancer Inst. 1998;90:814-823.

Folsom AR, Mink PJ, Sellers TA și colab. Terapia de substituție hormonală și morbiditatea și mortalitatea într-un studiu prospectiv al femeilor aflate în postmenopauză. Am J Sănătate Publică. 1995;85:1128-1132.

Sellers T, Mink P, Cerhan J și colab. Rolul terapiei de substituție hormonală în riscul de cancer de sân și mortalitatea totală la femeile cu antecedente familiale de cancer mamar. Ann Intern Med. 1997;127:973-980.

Gapstur SM, Morrow M, Vanzatori TA. Terapia de substituție hormonală și riscul de cancer de sân cu o histologie favorabilă: rezultatele Studiului de sănătate a femeilor din Iowa. JAMA. 1999;281:2091-2097.

Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ și colab. Utilizarea de estrogeni și progestative și riscul de cancer de sân la femeile aflate în postmenopauză. N Engl J Med. 1995;332:1589-1593.

Moorman PG, Kuwabara H, Millikan RC, et al. Hormonii menopauzei și cancerul de sân într-o populație biracială. Am J Sănătate Publică. 2000;90:966-971.

Lando JF, Heck KE, Brett KM. Terapia de substituție hormonală și riscul de cancer de sân într-o cohortă reprezentativă la nivel național. Am J Prev Med. 1999;17:176-180.

Smith CA, McCleary CA, Murdock GA, et al. Expunerea pe tot parcursul vieții la estrogen și performanța cognitivă la femeile în vârstă. Creierul Cogn. 1999;39:203-218.

Grodstein F, Chen J, Pollen DA, et al. Terapia hormonală postmenopauză și funcția cognitivă la femeile în vârstă sănătoase. J Am Geriatr Soc. 2000;48:746-752.

LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, et al. Terapia de substituție hormonală și cogniție: revizuire sistematică și meta-analiză. JAMA. 2001;285:1489-1499.

Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Terapia de substituție cu estrogeni pentru tratamentul bolii Alzheimer ușoare până la moderate: un studiu controlat randomizat. Studiu cooperativ asupra bolii Alzheimer. JAMA. 2000;283:1007-1015.

Grady D, Yaffe K, Kristof M, et al. Efectul terapiei hormonale postmenopauză asupra funcției cognitive: studiul de înlocuire a inimii și a estrogenului/progestinului. Am J Med. 2002;113:543-548.

Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL,

et al. Terapia de substituție hormonală și incidența bolii Alzheimer la femeile în vârstă: Studiul Cache County. JAMA. 2002;288:2123-2129.

Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, et al. Terapia de substituție cu estrogeni și mortalitatea prin cancer ovarian într-un studiu prospectiv amplu asupra femeilor din SUA. JAMA. 2001;285:1460-1465.

Lacey Jr JV, Mink PJ, Lubin JH și colab. Terapia de substituție hormonală la menopauză și riscul de cancer ovarian. JAMA. 2002;288:334-341.

Klein R. Compoziția lui Premarin. Int J Fertil Womens Med. 1998;43:223.

Huntley A, Ernst E. Soia pentru tratamentul simptomelor de perimenopauză: o revizuire sistematică. Maturitas. 2004;47:1-9.

Krebs E, Ensrud K, MacDonald R, et al. Fitoestrogeni pentru tratamentul simptomelor menopauzei: o revizuire sistematică. Obstet Gynecol. 2004;104:824-836.

Societatea Nord-Americană de Menopauză. Raportul 2011 privind izoflavonele. Rolul izoflavonelor de soia în sănătatea menopauzei: raport al Societății Nord-Americane de Menopauză/Wulf H. Utian Translational Science Symptosium din Chicago, IL (octombrie 2010). Menopauza. 2011; 18(7):732-753.

Jou HJ, Wu SS, Change FW și colab. Efectul producției intestinale de equol asupra simptomelor menopauzei la femeile tratate cu izoflavone de soia. Intl J Ginecologie și Obstetrică. 2008 iulie;102(1):44-49.

Thompson L, Robb P, Serraino M, et al. Producția de lignan de mamifere din diverse alimente. Nutr și Canc. 1991;16(1):43-52.

Pruthi SL, Thompson PJ, Novotny DL, et al. Evaluarea pilot a semințelor de in pentru gestionarea bufeurilor. J Soc Integ Oncol. 2007;5(3):106-112.

Manson J, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Mersul pe jos în comparație cu exercițiile viguroase pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare la femei. N Engl J Med. 2002;347:716-725.

McTiernan A, Kooperberg C, White E și colab. Activitatea fizică recreativă și riscul de cancer de sân la femeile aflate în postmenopauză: Studiul de cohortă a inițiativei pentru sănătatea femeilor. JAMA. 2003;290:1331-1336.

Kemmler W, Engelke K, Weineck J, și colab. Studiul Erlangen de prevenire a osteoporozei de fitness: un studiu controlat de exerciții fizice la femeile aflate în postmenopauză timpurie cu densitate osoasă scăzută - rezultatele primului an. Arch Phys Med Rehabil. 2003;84:673-682.

Fitzpatrick L, Santen R. Bufeuri: vechi și nou, ce este cu adevărat adevărat? Clinica Mayo Proc. 2002;77:1155-1158.

Freeman E, Sammel M, Liu L, et al. Hormonii și starea menopauzei ca predictori ai depresiei la femeile în tranziție la menopauză. Arch Gen Psych. 2004;61:62-70.

Schmidt P, Haw N, Rubinow D. O evaluare longitudinală a relației dintre starea reproductivă și starea de spirit la femeile în perimenopauză. Am J Psihiatrie. 2004;161:2238-2244.

Avis N, Brambilla D, McKinlay S, et al. O analiză longitudinală a asocierii dintre menopauză și depresie: rezultate din Studiul de sănătate a femeilor din Massachusetts. Ann Epidemiol. 1994;4:214-220.

Hunter M. Experiența psihologică și somatică a menopauzei: un studiu prospectiv. Psychosom Med. 1990;52:357-367.

Kaufert P, Gilbert P, Tate R. Proiectul Manitoba: o reexaminare a legăturii dintre menopauză și depresie. Maturitas. 1992;14:143-155.

Matthews K, Wing R, Kuller L și colab. Influența menopauzei naturale asupra caracteristicilor și simptomelor psihologice ale femeilor sănătoase de vârstă mijlocie. J Consult Clin Psychol. 1990;5:345-351.

Wilson RA. Feminin pentru totdeauna. New York: Evans; 1966.

Yang HM, Liao MF, Zhu SY și colab. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo privind efectul Pycnogenol asupra sindromului climateric la femeile aflate în perimenopauză. Acta Obstetricia et Gynecologica. 2007;86:978-985.

Murase Y, Iishima H. Studii clinice de administrare orală a gamma-orizanolului asupra afecțiunilor climaterice și a sindromului acestuia. Obstet Gynecol Prac. 1963;12:147-149.

Ishihara M. Efectul gamma-orizanolului asupra nivelurilor de peroxid lipidic seric și a tulburărilor climatice. Asia Oceania J Obstet Gynecol. 1984;10:317-323.

Yoshino G, Kazumi T, Amano M, et al. Efectele gamma-orizanolului asupra subiecților hiperlipidemici. Curr Ther Res Clin Exp. 1989;45:543-552.

Lucas M, Asselin G, Merette C și colab. Efectele suplimentării cu acid etil-eicosapentaenoic acid gras omega-3 asupra bufeurilor și calității vieții în rândul femeilor de vârstă mijlocie: un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat. Menopauza. 2009;16(2):357-366.

Freeman M, Hibbeln J, Silver M și colab. Acizi grași Omega-3 pentru tulburarea depresivă majoră asociată cu tranziția la menopauză: un studiu preliminar deschis. Menopauza. 2011;18(3):279-71.

Christy CJ. Vitamina E în menopauză. Am J Obstet Gynecol. 1945;50:84-87.

McLaren HC. Vitamina E în menopauză. Br Med J. 1949;2:1378-1381.

Aldercreutz H, Mazur W. Fito-estrogeni și boli occidentale. Ann Med.

1997;29:95-120.

Trandafir DP. Fibre alimentare, fitoestrogeni și cancer de sân. Nutriţie. 1992;8:47-51.

Elghamry MI, Shihata IM. Activitatea biologică a fitoestrogenilor. 3. Studii experimentale asupra unor proprietăți biologice ale beta-sitosterolului. Planta Med. 1966; 14:352-357.

Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K și colab. Comparația specificității de legare a ligandului și distribuția tisulară de transcriere a receptorilor de estrogen alfa și beta. Endocrinologie. 1997;138:863-870.

Borrelli F, Ernst E. Cimicifuga racemosa: o revizuire sistematică a eficacității sale clinice. Eur J Clin Pharmacol. 2002;58:235-241.

Stolze H. O alternativă pentru tratarea plângerilor de menopauză. Gyne. 1982;3:14-16.

Chung D, Kim H, Park K și colab. Cohosh negru și sunătoare (GYNO-Plus) pentru simptomele climaterice. Yonsei Med J. 2007;48(2):289-294.

Cancellieri F, De Leo V, Genazzani A, et al. Eficacitatea asupra simptomelor neuro-vegetative ale menopauzei și asupra nivelurilor sanguine ale unor lipide plasmatice ale unui produs pe bază de plante care conține izoflavone și alte extracte de plante. Maturitas. 2007;56:249-256.

Reed S, Newton K, LaCroix A, et al. Constatări ale hormonilor vaginali, endometriali și de reproducere: studiu randomizat, controlat cu placebo, cu cohosh negru, ierburi multibotanice și soia dietetică pentru simptomele vasomotorii: Studiul Herbal Alternatives for Menopause (HALT). Menopauza. 2008;15(1):51-58.

Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, et al. Un prim studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, privind utilizarea unui extract de hamei standardizat pentru a atenua disconforturile de la menopauză. Maturitas. 2006;54:164-175.

Erkkola R, Vervarcke S, Vansteelandt S, et al. Un studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat, privind utilizarea unui extract de hamei standardizat pentru a atenua disconforturile de la menopauză. Fitomedicina. 2010;17:389-396.

Meissner H, Mscisz A, Reich-Bilinska R, și colab. Efectul de echilibrare hormonală al Maca organică pregelatinizată (Lepidium peruvianum Chacon): (III) Răspunsul clinic al femeilor aflate în postmenopauză timpurie la Maca într-un studiu dublu orb, randomizat, controlat cu placebo, încrucișat, studiu ambulatoriu. Int J Știința Biomedicală. 2006;2(4):375-394.

Dini A, Migliuolo G, Rastrelli L, et al. Compoziția chimică a Lepidium meyenii. Chimia Alimentelor. 1994;49:347.

Fahey J, Zalcmann A, Talalay P. Diversitatea chimică și distribuția glucozinolaților și izotiocianaților între plante. Fitochimie. 2001;56:5-51.

Ganzera M, Zhao J, Muhammad I, et al. Profilul chimic și standardizarea Lepidium meyenii (Maca) prin cromatografie lichidă de înaltă performanță în fază inversă. Chem Pharm Bull. 2002;50: 988-991.

Li Genyi, Ammermann U, Quiros C. Conținutul de glucozinolat din semințele, mugurii, plantele mature și mai multe produse comerciale derivate de Maca (Lepidium peruvianum Chacon). Botanica economică. 2001;55(20):255-262.

Brooks N, Wilcox G, Walker K și colab. Efectele benefice ale Lepidium meyenii (Maca) asupra simptomelor psihologice și măsurilor de disfuncție sexuală la femeile aflate în postmenopauză nu sunt legate de conținutul de estrogeni sau androgeni. Menopauza. 2008;15(6):1157-1162.

Baber RJ, Templeman C, Morton T, et al. Studiu randomizat controlat cu placebo a unui supliment de izoflavone și simptome de menopauză la femei. Climateric. 1999;2:85-92.

Knight D, Howes J, Eden J. Efectul Promensil, un extract de izoflavone, asupra simptomelor menopauzei. Climateric. 1999;2:79-84.

Jeri A, deRomana C. Efectul izoflavonilor fitoestrogeni în ameliorarea bufeurilor la femeile peruviane aflate în postmenopauză. În: Proceedings of the 9th International Menopause Society World Congress on Menopause. Yokohama, Japonia: 1999.

Nachtigall L, La Grega L, Lee W, et al. Efectele izoflavonelor derivate din trifoiul roșu asupra simptomelor vasomotorii și grosimii endometrului. În: Proceedings of the 9th International Menopause Society World Congress on the Menopause. Yokohama, Japonia: 1999.

van de Weijer P, Barentsen R. Izoflavonele din trifoiul roșu Promensil reduc semnificativ simptomele bufeurilor la menopauză în comparație cu placebo. Maturitas. 2002;42:187-193.

Tice J, Ettinger B, Ensrud K, et al. Suplimente de fitoestrogeni pentru tratamentul bufeurilor: studiul extractului de trifoi cu izoflavone (ICE). JAMA. 2003;290:207-214.

Nestel PJ, Pomeroy S, Kay S, et al. Izoflavonele din trifoiul roșu îmbunătățesc complianța arterială sistemică, dar nu și lipidele plasmatice la femeile aflate la menopauză.

J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:895-898.

Thompson Coon J, Pittler M, Ernst E. Trifolium pretense izoflavone în tratamentul bufeurilor la menopauză: o revizuire sistematică și meta-analiză. Fitomedicina. 2007;14:153-159.

Hewger M, Ventskiovskiy B, Borzenko I, et al. Eficacitatea și siguranța unui extract special de Rheum rhaponticum (Err 731) la femeile în perimenopauză cu plângeri climaterice: un

studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 12 săptămâni. Menopauza. J NAMS. 2006;13(5):744-759.

Kaszkin-Bettag, Ventskovskiy B, Kravchenko A, et al. Extractul special ERr 731 din rădăcinile Rheum rhaponticum scade anxietatea și îmbunătățește starea de sănătate și bunăstarea generală la femeile aflate în perimenopauză. Menopauza. 2007;14(2):270-283.

Kaszkin-Bettag M, Beck S, Richardson A, et al. Eficacitatea extractului special ERr731 din rubarba raponticǎ pentru plângerile menopauzei: un studiu observațional deschis de 6 luni. Terapii alternative. 2008;14(6):32-38.

Abdali K, Khajehei M, Tabatabaee R. Efectul sunătoarei asupra severității, frecvenței și duratei bufeurilor la femeile în premenopauză, perimenopauză și postmenopauză: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Menopauza. 2010;17(2):326-331.

Al-Akoum M, Maunsell E, Verreault R, et al. Efectele Hypericum perforatum (sânătoarea) asupra bufeurilor și a calității vieții la femeile aflate în perimenopauză: un studiu pilot randomizat. Menopauza. 2009 Mar-Apr;16(2):307-314.

Grube B, Walper A, Whatley D. Extract de sunătoare: eficacitate pentru simptomele menopauzei de origine psihologică. Adv Ther. 1999;16:177-186.

Warnecke G. Disfuncția psihomatică în climactericul feminin: eficacitatea clinică și toleranța extractului de kava WS 1490 (în germană). Fortschr Med. 1991;109:119-122.

De Leo V, L Marca A, Lanzetta D, et al. Evaluarea dell-associazione di estratto do Kava-Kava e terpie ormoale sostitutiva nel tratta mento d'ansia in postmen- pausa. Minerva Ginecol. 2000;52:263-267.

Cagnacci A, Arangino S, Rensi A, et al. Administrarea Kava-Kava reduce anxietatea la femeile aflate in perimenopauza. Maturitas. 2003;44:103-109.

Hikino H. Remedii tradiționale și evaluare modernă: cazul ginsengului. În: Wijesekera R, ed. Industria plantelor medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991:149-166.

Shibata S, Tanaka O, Shoji J, et al. Chimia și farmacologia Panax. În: Cercetare economică și de plante medicinale. vol 1. Londra: Academic Press; 1985:217-284.

Hallstrom C, Fulder S, Carruthers M. Efectul ginseng-ului asupra performanței asistentelor la serviciul de noapte. Comp Med East West. 1982;6:277-282.

D'Angelo L, Grimaldi R, Caravaggi M,

et al. Un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, privind efectul unui extract de ginseng standardizat asupra performanței psihomotorii la voluntari sănătoși. J Etnofarmacol. 1986;16:15-22.

Bombardelli E, Cirstoni A, Lietti A. Efectul tratamentului cu saponine Panax ginseng acute și cronice asupra funcției suprarenale; biochimice și farmacologice. În: Proceedings of the 3rd International Ginseng Symposium. Institutul de Cercetare a Ginsengului Coreean: 1980: 9-16.

Punnonen R, Lukola A. Efectul asemănător estrogenului al ginsengului. Br Med J. 1980;281:1110.

Wiklund I, Mattsson L, Lindgren R și colab. Efectele unui ginseng standardizat asupra calității vieții și a parametrilor fiziologici la femeile simptomatice postmenopauze: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Int J Clin Pharm Res. 1999;XIX:89-99.

Tode T, Kikuchi Y, Hirata J, et al. Efectul ginsengului roșu coreean asupra funcțiilor psihologice la pacienții cu sindroame climaterice severe. Int J Gynaecol Obstet. 1999;67:169-174.

Manonai J, Chittacharoen A, Theppisai U, et al. Efectul Pueraria mirifica asupra sănătății vaginale. Menopauza: Jurnalul Societății Nord-Americane de Menopauză. 2007;14(5):919-924.

Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, et al. Are dong quai efecte estrogenice la femeile aflate în postmenopauză? Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Fertil Steril. 1997;68:981-986.

Chang HM, Dar PPH, eds. Farmacologie și aplicații ale materiei medicale chinezești. vol 1. Singapore: World Scientific; 1987:489-505.

Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Studiu randomizat, controlat al fitoestrogenului în tratamentul profilactic al migrenei menstruale. Biomed Pharmaco- ther. 2002;56:283-288.

Yang Q, Populo SM, Zhang J, et al. Efectul Angelica sinensis asupra proliferării celulelor osoase umane. Clin Chim Acta. 2002;324:89-97.

Head K. Estriol: siguranță și eficacitate. Alt Med Rev. 1998;3(2):101-113.

Hustin J, Van den Eynde J. Evaluarea citologică a efectului diverșilor estrogeni administrați în postmenopauză. Acta Cytol. 1977;21:225-228.

Raz R, Stamm WE. Un studiu controlat al estriolului intravaginal la femeile aflate în postmenopauză cu infecții ale tractului urinar.

N Engl J Med. 1993;329:753-756.

Hermsmeyer K, Thompson T, Pohost G și colab. Efectele cardiovasculare ale acetatului de medroxiprogesteron și progesteronului: un caz de identitate greșită? Nat Clin Pract Cardiovas Med. 2008;5(7):387-395.

Leonetti HB, Longo S, Anasti JN. Cremă transdermică cu progesteron pentru simptome vasomotorii și pierderea osoasă postmenopauză. Obstet Gynecol. 1999;94:225-228.

Wren BG, Campion SM, Willetts K,

et al. Progesteronul transdermic și efectul său asupra simptomelor vasomotorii, a nivelului lipidelor din sânge, a markerilor metabolici osoși, a stării de spirit și a calității vieții pentru femeile aflate în postmenopauză. Menopauza. 2003;10: 13-18.

Dobay B, Balos R, Willard N. Ameliorarea simptomelor de menopauză îmbunătățită cu terapia estrogen-androgenică. Chicago, IL: Prezentat la Conferința anuală a Societății Nord-Americane de Menopauză; septembrie 1996.

Sarrel P, Dobay B, Wiita B. Comportament sexual și răspunsuri neuroendocrine la estrogen și estrogen-androgen la femeile în postmenopauză nemulțumite de terapia numai cu estrogeni. J Reprod Med. 1998;43(10):847-856.

Watts N, Notelovitz M, Timmons M, et al. Comparația dintre estrogeni orali și estrogeni plus androgeni privind densitatea minerală osoasă, simptomele menopauzei și profilurile lipidice-lipoproteice în menopauza chirurgicală. Obstet Gynecol. 1995;85:529-537.

Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. Echipa de studiu APHRODITE Testosteron pentru libidoul scăzut la femeile aflate în postmenopauză care nu iau estrogen. NEJM. 2008;359(19):2005-2017.

Kritz-Silverstein D, von Muhlen D, Laughlin G, et al. Efectele suplimentării cu dehidroepiandrosteron asupra funcției cognitive și a calității vieții: studiul DHEA și Well-Ness (DAWN). J Am Geriatr Soc. 2008;56:1292-1298.

Pluchino N, Ninni F, Stomati M, et al. Terapie de un an cu 10 mg/zi DHEA singur sau în combinație cu HT la femeile aflate în postmenopauză: efecte asupra mediului hormonal. Maturita. 2008;59:293-303.

Villareal D, Holloszy J. Efectul DHEA asupra acțiunii grăsimii abdominale și a insulinei la femei și bărbați în vârstă. JAMA. 2004;292:2243-2248.

Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Dehidrepiandrosteron intravgaginal (Prasteron), un tratament fiziologic și extrem de eficient al atrofiei vaginale. Menopauza. 2009;16(5):907-922.

Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Efectul dehidroepiandrosteronului intravaginal (Prasteron) asupra libidoului și disfuncției sexuale la femeile aflate în postmenopauză. Menopauza. 2009;16:923-931.

van Die D, Burger H, Bone K și colab. Hypericum perforatum cu Vitex agnus-castus în simptomele menopauzei: un studiu randomizat, controlat. Menopauza: Jurnalul Societății Nord-Americane de Menopauză. 2009;16(1):156-163.

Taavoni S, Ekbatani N, Kashaniyan M, et al. Efectul valerianei asupra calității somnului la femeile aflate în postmenopauză: un studiu clinic randomizat controlat cu placebo.

Menopauza. 2011;18(9):951-955.

CAPITOLUL 189

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Sângerări menstruale excesive – pierderi de sânge mai mari de 80 ml – care apar la intervale regulate ciclice (ciclurile sunt de obicei, dar nu neapărat, de lungime normală).

Poate fi din cauza sângerării uterine disfuncționale (fără cauză organică); adesea din cauza leziunilor locale (de exemplu, mioame uterine [fibroame], polipi endometriali, hiperplazie endometrială, cancer endometrial, adenomioză și endometrită); alte cauze sunt tulburările de sângerare și hipotiroida.

Diagnosticul începe cu anamneza și examenul fizic. Următoarele teste și proceduri sunt efectuate pentru diagnostic și management în funcție de necesități: examen pelvin, ecografie pelvină și/sau sonohistogramă pelvină, citologie cervicală, testarea infecțiilor cu transmitere sexuală, studii ale funcției tiroidiene, test de sarcină, hemograma completă (CBC), măsurarea feritinei, funcția hepatică sau măsurarea studiilor de stimulare și stimulare a hormonilor folici (F-SH, F-SH), hormonul luteinizant (LD), histeroscopie, dilatare și chiuretaj (D&C).

P CONSIDERAȚII GENERALE

Există multe tipuri de sângerare uterină anormală. Acest capitol se concentrează pe menoragie (intervale regulate/normale cu debit și durată excesive). Alte modele de sângerare anormală sunt oligomenoreea (interval mai mare de 35 de zile), polimenoreea (interval mai mic de 21 de zile), metroragia (intervale neregulate/frecvente cu debit și durată excesive), menometroragia (sângerare prelungită abundentă la intervale neregulate) și sângerări intermenstruale care apar între bărbați regulat.

Ciclul menstrual normal este definit ca lungime de 28 de zile (±7 zile) și de 4 zile (±4 zile), cu o pierdere de sânge de 40 ml (±20 ml).

Plângerea de menoragie este în mare măsură subiectivă, deoarece o măsurare obiectivă a pierderii de sânge se face rar. În plus, există o corelație slabă între pierderea de sânge măsurată și evaluarea sângerării de către pacient (discută mai detaliat mai târziu). Studiile care au măsurat pierderile de sânge au demonstrat că pacienții cu menoragie au o creștere considerabilă a fluxului sanguin menstrual în primele 3 zile (până la 92% din totalul menstruației fiind pierdute în acest moment). Această descoperire sugerează că mecanismele responsabile pentru încetarea menstruației sunt la fel de eficiente la femeile care au menoragie ca și la femeile normale, în ciuda pierderii foarte mari de sânge.

Etiologie

Ca în cazul oricărei boli, determinarea corectă a cauzei este esențială pentru un tratament eficient. Metodologia adecvată pentru excluderea cauzelor patologice depășește domeniul

de aplicare al acestui capitol și poate fi găsită în orice text bun despre ginecologie (Tabelul 189-1).1 Este important să fim conștienți de sfera cauzelor, astfel încât să nu presupunem doar că problema este „sângerare uterină disfuncțională” (DUB) – definită fără nicio cauză organică anormală demonstrabilă. Sângerările anormale pot include menoragie, oligomenenoree, polimenoree, metroragie, menometroragie și sângerări intermenstruale. Sângerarea anormală este cel mai bine înțeleasă prin gândirea în categorii de anomalii: hormonale, mecanice și de coagulare. Cauzele hormonale includ anovulația și defecte ale fazei luteale și stresul,

TABEL 189-1 Cauze patologice ale menoragiei

Date de la Federman DD. Ovar. În Dale DC, Federman DD. Medicina științifică americană. New York: Scientific American, 1997, 3:III:9-3:III:10.

hormoni exogeni, hipotiroidism și chisturi ovariene. Cauzele mecanice includ polipi uterini, fibroame uterine, hiperplazie endometrială, cancer uterin, dispozitive intrauterine (DIU), sarcină atopică, sarcină, endometrioză și endometrită. Anomaliile de coagulare includ deficit de vitamina K, hemoragie indusă de medicamente (heparină, warfarină, aspirină), disproteinemii, coagulare intravasculară diseminată, boală hepatică severă, fibrinoliză primară și inhibitori circulanți ai coagulării; nu toate acestea vor provoca menoragie; mai degrabă, ele dau naștere la alte modele de sângerare anormale.

Anomalii în metabolismul prostaglandinelor

Etiologia menoragiei funcționale se crede în prezent că implică anomalii în procesele biochimice ale endometrului care controlează furnizarea de acid arahidonic pentru sinteza prostaglandinelor.2,3 Endometrul menoragic încorporează acidul arahidonic în lipidele neutre într-o măsură mult mai mare decât în mod normal, în timp ce încorporarea sa în fosfolipide este mai mică. Eliberarea mai mare de acid arahidonic în timpul menstruației are ca rezultat o producție mai mare de prostaglandine din seria 2, despre care se crede că sunt factorul major atât în sângerarea excesivă observată la menstruație, cât și în simptomele dismenoreei. Sângerarea excesivă din primele 3 zile pare să se datoreze proprietăților vasodilatatoare ale prostaglandinelor (PG) E2 și PGI2 și activității antiagregante a PGI2, în timp ce durerea dismenoreei se datorează supraproducției de PGF2a.

Anomalii tiroidiene

Asocierea hipotiroidismului sau hipertiroidismului evident cu tulburările menstruale este binecunoscută. Cu toate acestea, chiar și disfuncția tiroidiană minimă, în special insuficiența subclinică minimă determinată prin testarea hormonului de stimulare a tiroidei (TSH), poate fi responsabilă de menoragie și alte tulburări menstruale.4 Pacienții cu insuficiență

tiroidiană minimă și menoragie au prezentat răspunsuri dramatice la tiroxină.4 boala uterină) ar trebui luate în considerare pentru testarea TSH. Această abordare este de preferat utilizării empirice a hormonului tiroidian.

Estimarea pierderii de sânge menstrual

Medicii cred adesea că pot evalua pierderea de sânge menstrual cerând pacientului să estimeze numărul de tampoane sau tampoane folosite în fiecare perioadă și durata perioadei. Cu toate acestea, studiile au demonstrat că nu există o corelație între pierderea de sânge măsurată și aceste evaluări.1,5,6 Evaluarea unei femei cu privire la pierderea ei de sânge este extrem de subiectivă, așa cum demonstrează un studiu care a constatat că 40% dintre femeile cu o pierdere de sânge menstruală care depășește 80 ml și-au considerat menstruația doar moderat abundentă sau redusă, în timp ce 14% dintre cele cu o pierdere de sânge măsurată mai mică decât 20 ml. grele.6

Nivelurile de feritine serice pot fi cel mai bun indicator al pierderii excesive de sânge menstrual, dar determinarea lor poate să nu fie practică în ceea ce privește necesitatea imediată de a cunoaște. În ciuda inexactităților raportării pacientului, este important ca clinicianul să încerce să înțeleagă pierderea de sânge. Pierderea excesivă de sânge ar trebui să fie o îngrijorare dacă o femeie sângerează mai mult de 7 zile consecutive sau mai frecvent decât la fiecare 21 de zile și își schimbă un tampon sau un tampon la fiecare oră timp de mai mult de jumătate de zi. Femeile care își schimbă un tampon și/sau un tampon la fiecare jumătate de oră sau chiar mai des necesită o atenție urgentă, poate de urgență. Simptomele de amețeală, amețeli, leșin sau altele asemenea sunt un motiv de îngrijorare imediată. Orice cantitate de sângerare la o femeie în postmenopauză este considerată anormală.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Multe femei au fost supuse histerectomiilor inutile din cauza managementului medical inadecvat al ciclurilor lor de sângerare abundentă. Această practică era mai comună în urmă cu peste 20 de ani, dar este încă urmată într-un mod diferit și deranjant în diferite părți ale țării. În mod clar, standardul de îngrijire în medicina convențională nu este același peste tot. Timpul pentru o histerectomie ar trebui să fie determinat de incapacitatea de a gestiona adecvat menoragia cu intervenții nechirurgicale, siguranța și sănătatea pacientului, lipsa unui diagnostic clar și stresul și oboseala purtate asupra pacientului, astfel încât aceasta să-și exprime o preferință pentru procedură. Deși recunoaștem necesitatea histerectomiei în anumite circumstanțe, majoritatea cazurilor de menoragie pot fi tratate cu terapii nechirurgicale, inclusiv medicamente botanice, intervenții nutriționale și terapii hormonale și farmaceutice. Procedurile chirurgicale mai puțin permanente decât histerectomia economisesc acum uterul – D&C, rezecțiile și ablațiile histeroscopice și embolizarea arterei uterine.

Considerații psihologice

Stresul afectează tiparele de sângerare direct prin influențarea axei hipotalamic/hipofizar/ovarian. Această influență provoacă anovulația și lipsa ulterioară a

producției de progesteron. Ca urmare, endometrul este într-o stare dominantă în estrogen și devine îngroșat și plin, fără efectul opus și stabilizator al progesteronului. Această stare poate duce apoi la sângerări abundente la următorul ciclu menstrual. Adolescenții reprezintă multe dintre aceste cazuri, iar restul sunt adesea femei în perimenopauză.

Nutriţie

Deficit de fier

O pierdere de sânge menstruală care depășește 60 ml pe perioadă este asociată cu un bilanț negativ al fierului în majoritatea cazurilor.7 Deși pierderea de sânge menstruală este bine recunoscută ca o cauză majoră a anemiei feriprive la femeile fertile, nu este la fel de bine cunoscut faptul că deficitul cronic de fier poate fi o cauză a menoragiei. Taymor et al8 au făcut o astfel de sugestie pe baza mai multor observații:

Răspunsul la suplimentarea cu fier numai la 74 din 83 de pacienți (la care boala organică a fost exclusă)

Rata ridicată a bolilor organice (fibroame, polipi, adenomioză etc.) la pacienții fără răspuns la suplimentarea cu fier

Creșterea asociată a nivelului de fier seric la 44 din 57 de pacienți

Scăderea răspunsului la terapia cu fier atunci când nivelurile inițiale de fier seric au fost ridicate

Corelația menoragiei cu rezervele de fier epuizate din țesut (măduvă osoasă), indiferent de nivelul de fier seric

Un studiu semnificativ, dublu-orb, controlat cu placebo, care a arătat o îmbunătățire la 75% dintre cei cărora li s-a administrat suplimente cu fier, comparativ cu 32,5% dintre cei cărora li s-a administrat placebo. Screening hematologic și determinarea feritinei serice.

primul parametru care indică scăderea nivelului de fier) trebuie efectuat la pacienții care se plâng de menoragie. Într-un studiu, femeile care au fost menoragice (conform informațiilor subiective) au prezentat niveluri semnificativ mai scăzute ale feritinei serice decât martorii, dar concentrația de hemoglobină, volumul corpuscular mediu și hemoglobina corpusculară medie nu au fost semnificativ diferite între cele două grupuri. magazine.)

Suplimentarea cu fier, la o doză zilnică de 100 mg fier elementar, a fost recomandată ca terapie profilactică de mai mulți cercetători, deoarece deficitul cronic de fier pare să favorizeze menoragia, iar enzimele care conțin fier sunt epuizate înainte de a se observa modificări hematologice. Un nivel scăzut al feritinei serice este un bun indiciu al necesității de suplimentare cu fier.

Vitamina A

Într-un studiu, s-a constatat că nivelurile serice de retinol sunt semnificativ mai mici la femeile cu menoragie decât la martorii sănătoși. În acest studiu, vitamina A a fost utilizată ca tratament la 40 de femei diagnosticate ca având menoragie din cauza unui număr de cauze diferite. În grupul care a primit 60.000 UI de vitamina A timp de 35 de zile, menstruația a revenit la normal la 23 de paciente (57,5%) și a fost redusă la 14 (35%). În general, vitamina A a fost ineficientă doar la 3 din cele 40 de femei (7,5%), iar 92,5% din cele 37 de femei au avut fie o ușurare completă, fie o îmbunătățire semnificativă.10 Deși potențial eficientă, această terapie nu trebuie utilizată la femeile cu risc de sarcină.

Vitamina C și bioflavonoide

Se crede că fragilitatea capilară joacă un rol în multe cazuri de menoragie. Suplimentarea cu vitamina C (200 mg de trei ori pe zi) și bioflavonoide (doza nespecificată) a demonstrat că reduce menoragia la 14 din 16 pacienți.11 Unul dintre pacienții fără răspuns a prezentat endometrioză, iar celălalt a avut metroragie. Bioflavonoidele, precum vitamina C, pot ajuta la întărirea pereților capilarelor. Bioflavonoidele pot reduce, de asemenea, sângerarea abundentă prin efectul lor antiinflamator. Un antiinflamator natural, cum ar fi un bioflavonoid, poate fi utilizat pentru a reduce sângerarea abundentă, la fel cum medicina convențională utilizează agenți antiinflamatori nesteroidieni.

Deoarece se știe că vitamina C crește semnificativ absorbția fierului, efectul său terapeutic s-ar putea datora și absorbției îmbunătățite a fierului.

TABELUL 189-2 Tulburări hemoragice generalizate dobândite

Date de la Gubner R, Ungerleider HE. Terapia cu vitamina K în menoragie. South Med J 1944;37:556-558.

Vitamina E

Un grup de cercetători a sugerat că radicalii liberi au un rol cauzator în sângerarea endometrială, în special în prezența unui dispozitiv intrauterin.12 Suplimentarea cu vitamina E (100 UI la fiecare 2 zile) a dus la o îmbunătățire la toți pacienții până la sfârșitul a 10 săptămâni.13 Deși vitamina E poate să-și fi produs efectele prin activitatea sa antioxidantă, este în egală măsură afectată metabolismul vitaminei care a influențat probabil și probabil că metabolismul uman a redus. sângerare.

Vitamina K si clorofila

Deși timpul de sângerare și nivelurile de protrombină la femeile cu menoragie sunt de obicei normale, utilizarea vitaminei K (în mod istoric sub formă de preparate brute de clorofilă) are un sprijin clinic și limitat în cercetare.14,15 De asemenea, unele femei au o tulburare de sângerare moștenită sau dobândită. Tabelul 189-2 enumeră unele cauze ale tulburărilor hemoragice dobândite.

Acizi grași esențiali

Menoragia este asociată cu disponibilitatea crescută a acidului arahidonic în uter.16 Acum se pare că majoritatea acidului arahidonic tisular este derivat din dietă. Prin urmare, este posibil ca prin reducerea aportului de produse de origine animală și/sau creșterea aportului de acid linoleic, linolenic și dihomo-gammalinolenic, pierderea de sânge ar putea fi redusă prin scăderea disponibilității acidului arahidonic. Consumul de proporții mai mari de pește, nuci și semințe poate avea un efect în timp în modificarea producției de acid arahidonic. Utilizarea uleiurilor de pește, a uleiului de in și a altor uleiuri de semințe ca suplimente poate produce acest efect favorabil mai repede.

Complex de vitamina B

Poate exista o corelație între o deficiență nutrițională a vitaminelor B și menoragie. S-a demonstrat că în deficiența complexului de vitamine B, ficatul își pierde capacitatea de a inactiva estrogenul. Unele cazuri de menoragie se datorează unui efect de exces de estrogen asupra endometrului. Prin urmare, suplimentarea cu un complex de vitamine B poate normaliza metabolismul estrogenului. Un studiu realizat în anii 1940 într-o serie de cazuri consecutive a arătat că un preparat cu complex B a dus la ameliorarea „promptă" atât a menoragiei, cât și a metroragiei.17 Preparatele folosite au fost tiamină 3 până la 9 mg, riboflavină 4,5 până la 9 mg și niacină până la 60 mg.

Medicamente botanice

Zingiber officinale (ghimbir)

S-a demonstrat că ghimbirul inhibă prostaglandin sintetaza, enzima despre care se crede că este legată de raportul alterat de prostaglandine-2 asociat cu pierderea excesivă a menstruației.18 Inhibarea formării de prostaglandine și leucotriene ar putea explica utilizarea tradițională a ghimbirului ca agent antiinflamator.

Vitex agnus castus (Arbore cast)

Arborele cast este probabil cea mai cunoscută plantă din toată Europa pentru tratarea dezechilibrelor hormonale și a sângerărilor anormale la femei. Cel puțin încă de pe vremea grecilor antici, arborele cast a fost folosit pentru întreaga sferă a tulburărilor menstruale, inclusiv a menstruației grele. În principal, semințele sunt folosite pentru medicină în Europa și Statele Unite. Arborele cast acționează asupra hipotalamusului și glandelor pituitare. Crește producția de LH și inhibă ușor eliberarea de FSH. Rezultatul este o schimbare a raportului dintre estrogen și progesteron care devine efectiv o acțiune asemănătoare progesteronului. Arborele cast a fost studiat și s-a dovedit că efectuează îmbunătățiri în amenoree, polimenoree, oligomenoree și menoragie.19-21 Într-un studiu care a observat 126 de femei cu tulburări menstruale, cu utilizarea a 15 picături de extract lichid din arbore cast, durata dintre perioade s-a prelungit de la o medie de 6,3 zile la 20,3 zile la femei la 20,3 zile la 20,3 zile. polimenoree, iar numărul de zile cu sângerări abundente a fost scurtat la cei 58 de pacienți cu menoragie.

Arborele cast este cea mai importantă plantă pentru normalizarea fluxului menstrual, dar nu este o plantă cu acțiune rapidă. Este posibil ca efectele sale să nu fie cunoscute timp de 3 sau 4 luni.

Ierburi tradiționale astringente

Ierburile astringente sunt folosite pentru a reduce pierderile de sânge din tractul reproducător, precum și din tractul gastrointestinal, tractul respirator și piele. Astringenții cei mai eficienți în pierderea sângelui uterin sunt adesea cei care au un conținut ridicat de taninuri, deși taninurile nu sunt cel mai probabil singurul constituent responsabil. Următoarele opt plante medicinale sunt agenți astringenți și hemostatici majori utilizați în menoragia cronică și acută. Aceste ierburi sunt de obicei folosite în formulări combinate timp de săptămâni sau luni înainte de a produce rezultate.

Soricel (Achillea millefolium)

Mantaua doamnelor (Alchemilla vulgaris)

Cranesbill (Geranium maculatum)

Rădăcina Beth (Trillium erectum)

Perivinca mare (Vinca major)

Coada-calului (Equisetum arvense)

Sigiliu de Aur (Hydrastis canadensis)

Geanta ciobanului (Capsella bursapastoris)

Poșeta ciobanului are o istorie lungă de utilizare în gestionarea hemoragiei obstetricale și ginecologice. Injecțiile intravenoase și intramusculare ale acestei plante s-au dovedit a fi eficiente (în studii necontrolate) în menoragie din cauza anomaliilor funcționale și a fibroamelor.

Tonice uterine tradiționale

Tonicele uterine s-au bucurat de o lungă istorie de utilizare în medicina tradițională pe bază de plante pentru ușurarea fluxului menstrual. Concepțiile tradiționale și empirice despre tonicele uterine susțin că, dacă uterul este hipoton, poate exista sângerare abundentă și că îmbunătățirea tonusului uterin tinde să normalizeze și să regleze sângerarea menstruală. tonice uterine sau

Cohosh albastru (Caulophyllum thalictroides)

Helonia (Chamaelirium luteum)

Viță de vie Squaw (Mitchella repens)

frunze de zmeură (Rubus idaeus)

Rădăcina vieții (Senecio aureus)

Ierburile astringente și tonice uterine pot fi utilizate în formulări combinate sau timp de săptămâni până la luni sub formă de ceaiuri, extracte lichide sau pulberi în capsule. Aceste plante trebuie de obicei luate în formule combinate timp de săptămâni sau luni pentru a produce rezultate.

Ierburi tradiționale pentru pierderea semiacută și acută de sânge

Când pacientul este stabil

Ierburile tradiționale enumerate aici au toxicități specifice dozei și ar trebui utilizate numai după trimiterea la un text de referință botanic pentru a asigura o dozare adecvată. Uleiul esențial de scorțișoară trebuie utilizat la 1 până la 5 picături la fiecare 3 până la 4 ore. Celelalte plante nu trebuie să depășească 20 de picături la fiecare 2 ore sau 1 capsulă la fiecare 4 ore.

Ulei esențial de scorțișoară (Cinnamomum verum)

Rădăcina vieții (Senecio aureus)

Purici canadian (Erigeron canadensis)

Perivinca mare (Vinca major)

Geanta ciobanului (Capsella bursa pastorus)

Soricel (Achillea millefolium)

Savin (Sabina officinalis)

Rădăcina Beth (Trillium erectum)

Aceste substanţe botanice trebuie utilizate ca unic tratament numai la femeile care sunt stabile. La pacientii instabili, acestea trebuie utilizate numai ca adjuvanti la estrogeni intravenosi sau alte interventii farmaceutice sau chirurgicale. Ele pot fi utilizate la pacienții cu menoragie cronică care sunt stabili și pentru pierderea semiacută de sânge sau pierderea acută de sânge dacă un pacient nu prezintă semne de instabilitate și se ameliorează în decurs de 12 până la 24 de ore.

Hormoni bioidentici

Estrogenii și progestagenii, inclusiv estradiolul și progesteronul bioidentici, pot fi extrem de eficienți în gestionarea menoragiei, în același mod în care estrogenii equini conjugați (CEE) sau estrogenii și progestativele sintetice sunt în medicina convențională. Pentru controlul unui episod acut de sângerare, utilizarea estradiolului bioidentic ar trebui să fie la fel de eficientă ca unul dintre regimurile de dozare ale CEE. Acești hormoni sunt produse pe bază

de rețetă și ar trebui să fie administrați de un medic calificat să îi folosească. Progesteronul bioidentic ciclic poate fi utilizat pentru a corecta menoragia recurentă, iar un curs scurt de progesteron bioidentic oral poate fi utilizat în multe cazuri de menoragie acută. Cremele bioidentice cu progesteron nu vor avea un efect la fel de semnificativ precum pastilele cu doze mai mari sau progesteronul natural micronizat oral.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Pacienții care sunt instabili – după cum se evidențiază prin hipotensiune arterială, amețeli, pierderea conștienței, frisoane sau febră sau trecerea unor cantități mari de țesut – necesită transferul la un spital pentru estrogeni intravenos, D&C și/sau histerectomie sau ablație uterină.

Primul pas în tratarea unei femei cu menoragie este controlul cauzei. Atunci când sângerarea excesivă a fost determinată a fi legată de timpul de protrombină, starea hematologică sau funcția tiroidiană, astfel de anomalii pot fi corectate. Cauzele mecanice ale menoragiei pot fi gestionate fără îndepărtarea cauzei, cum ar fi un polip endometrial sau un fibrom uterin. Dar dacă nu apare nicio îmbunătățire, poate fi necesar un tratament convențional, inclusiv o intervenție chirurgicală. Hiperplazia endometrială necesită tratament cu progesteron sau progesteron definitiv și dovedit, cu ameliorare dovedită prin biopsie. Cancerul endometrial necesită o histerectomie. Infecțiile uterului trebuie tratate corespunzător. Sarcina ectopică cu sau fără sângerare necesită intervenție convențională imediată. În cazurile de menoragie cronică sau pierdere episodică acută de sânge care este gestionată eficient, o măsurare a CBC și a feritinei serice poate fi utilizată pentru a ajuta la monitorizarea stării de anemie a pacientului.

Dieta

Dieta ar trebui să fie relativ săracă în surse de acid arahidonic (grăsimi animale), bogată în uleiuri de pește (acizi docosahexaenoic și eicosapentaenoic) și bogată în acizi linolenic și linoleic (surse de ulei vegetal). Legumele cu frunze verzi și alte surse de vitamina K ar trebui consumate în mod liber. Fructele, legumele și condimentele cu efecte antiinflamatoare includ usturoiul, ceapa, chimenul, ananasul și citricele.

Suplimente

Formula multipla de vitamine si minerale de mare potenta

Vitamina C: 1 g de trei ori pe zi la mese

Bioflavonoide (amestecate din citrice): 1000 mg/zi

Clorofilă: 25 mg/zi (utilizați o formă brută) sau 1 mg vitamina K1 Dacă se confirmă un nivel scăzut al feritinei serice:

Fier: 30 mg, legat fie de pirofosfat, succinat, glicinat sau fumarat, de două ori pe zi între mese (dacă această recomandare duce la disconfort abdominal, luați 30 mg la mese de trei ori pe zi)

Medicamente botanice

Pentru menoragia cronică recurentă:

Vitex agnus castus (boabă castă): doza obișnuită de extract de boabe caste (deseori standardizată pentru a conține 0,5 % agnuzidă) sub formă de tablete sau capsule este de 175 până la 225 mg/zi. Dacă se utilizează extract lichid, doza tipică este de 2 până la 4 ml (1/2 până la 1 linguriță)/zi.

Pentru cazurile semiacute, trebuie administrate următoarele substanțe botanice:

Tinctură botanică din părți egale din fiecare plantă (20 până la 30 de picături la fiecare 2 până la 3 ore): șoricelă, pervinca mare, traista ciobanului, rădăcină de viață

Ulei de scorțișoară: 1 până la 5 picături la fiecare 3 până la 4 ore

Hormoni bioidentici

Progesteron micronizat oral: 100 mg de două ori pe zi administrat în faza luteală timp de 12 zile pe lună pentru menoragia recurentă; Pentru pierderea semiacută de sânge pot fi utilizate 200 până la 400 mg pe zi timp de 7 până la 12 zile, urmate de un produs hormonal ciclic timp de 21 de zile și 7 zile libere.

Cremă cu progesteron (un produs care conține cel puțin 400 mg de progesteron pe uncie): 1/4 până la 1/2 linguriță de două ori pe zi timp de 12 zile pe lună în timpul fazei luteale pentru cazurile de menoragie recurentă ușoară

Estradiol bioidentic: Regimul cu doze mari pentru sângerare acută este următorul: 4 mg estradiol la fiecare 4 ore timp de 24 de ore, apoi o singură doză zilnică de 1 mg timp de 7 până la 10 zile, urmată de progesteron micronizat oral 200 mg înainte de culcare timp de 7 până la 12 zile.

REFERINȚE

Taymor ML, Sturgis SH, Yahia C. Rolul etiologic al deficitului cronic de fier în producerea menoragiei. JAMA. 1964;187:323-327.

Lewis GJ. Femeile cu menoragie au nevoie de fier? Br Med J (Clin Res Ed). 1982;284:1158.

Lithgow DM, Politzer WM. Vitamina A în tratamentul menoragiei. S Afr Med J. 1977;51:191-193.

Cohen JD, Rubin HW. Menoragie funcțională: tratament cu bioflavonoide și vitamina C. Curr Ther Res.

1960;2:539-542.

Dasgupta PR, Dutta S, Banerjee P, et al. (alfa tocoferol) în managementul menoragiei asociate cu utilizarea dispozitivelor contraceptive intrauterine (IUCD). Int J Fertil. 1983;28:55-56.

Stone KJ, Willis AL, Hart WM și colab. Metabolismul acidului di-homo-gamma-linolenic la om. Lipidele. 1979;14:174-180.

Schumann E. Concepte mai noi de coagulare a sângelui și controlul hemoragiei. Am J Obstet Gynecol. 1939;38:1002-1007.

Gubner R, Ungerleider HE. Terapia cu vitamina K în menoragie. South Med J. 1944;37:556-558.

Kelly RW, Lumsden MA, Abel MH și colab. Relația dintre pierderea de sânge menstrual și producția de prostaglandine la om: dovezi pentru disponibilitatea crescută a acidului arahidonic la femeile care suferă de menoragie. Prostaglandine Leukot Med. 1984;16:69-78.

Biskind M. Deficiența nutrițională în etiologia menoragiei, metroragiilor, mastita chistică și a tensiunii premenstruale: tratament cu complex de vitamina B. J Clin Endocrinol Metab. 1943;3:227-234.

Macalo N, Jain R, Jain S, și colab. Investigații etno-farmacologice ale ghimbirului. J Ethnopharm. 1989;27:129-140.

Probst V, Roth O. Pe un extract de plantă cu efect asemănător hormonilor. Dtsch Me Wschr. 1954;79:1271-1274.

Bleier W. Fitoterapie în ciclurile menstruale neregulate sau perioadele de sângerare și alte tulburări ginecologice de origine endocrină. Zentralblatt Gynakol. 1959;81: 701-709.

Milewica A, Gejdel E, Sworen H, et al. Extract de Vitex agnus castus în tratamentul defectelor fazei luteale datorate hiperprolactinemiei: rezultatele unui studiu dublu-orb randomizat controlat cu placebo. Arzneim-Forsch Drug Res. 1993;43:752-756.

Steinberg A, Segal HI, Parris HM. Rolul acidului oxalic și al anumitor acizi dicarboxilici înrudiți în controlul hemoragiei. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1940;49:1008-1021.

CAPITOLUL 190

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Crize paroxistice recurente de cefalee.

Cefaleea este de obicei puternică și unilaterală, dar poate deveni generalizată.

Atacurile precedate adesea de tulburări psihologice sau vizuale (aure); însoțită de anorexie, greață și tulburări gastro-intestinale; și urmată de somnolență.

Examenul fizic nu evidențiază de obicei niciun deficit neurologic focal.

p CONSIDERAȚII GENERALE

Prevalența migrenei este de cel puțin 18%.1 Femeile sunt mai frecvent afectate decât bărbații și mai mult de jumătate dintre pacienții afectați au antecedente familiale de migrenă. Prevalența este cea mai mare în America de Nord și cea mai scăzută în Africa și Asia.2 Deși multe migrene apar spontan, 10% până la 20% dintre migrenați pot avea simptome de avertizare (aure) înainte de apariția durerii.3 Aurele tipice durează câteva minute și pot include următoarele:

Pete încețoșate sau luminoase ale vederii

Anxietate

Oboseală

Gândire tulburată

Amorțeală sau furnicături periferice unilaterale

Durerea din cefaleea migrenoasă rezultă din răspunsuri senzoriale distincte de țesutul cerebral, deoarece creierul în sine este insensibil. Durerea cefalică apare din meninge, vasele craniene mari, vasele intracraniene proximale și vascularizația și mușchii scalpului atunci când sunt întinse sau încordate.

Fiziopatologia

Secvența evenimentelor care produc migrenă este neclară, dar cefaleea migrenoasă nu mai este considerată a fi un eveniment vascular primar. În ciuda conștientizării căilor multiple implicate în migrenă, o înțelegere clară a patogenezei acesteia nu este în prezent la îndemână. Cu toate acestea, multe dintre elementele cheie implicate merită discutate, deoarece se referă la prevenire și tratament.

Activitatea vasomotorie

Migrenele experimentează o activitate crescută a sistemului nervos central (SNC), care pare să fie mediată de sistemul trigeminovascular. Stimularea ganglionului trigemen are ca rezultat eliberarea de neuropeptide vasoactive, inclusiv substanța P, peptida înrudită cu gena calcitoninei și neurokinina A. Eliberarea acestor neuropeptide are ca rezultat procesul de inflamație neurogenă. Cele două componente principale ale acestui răspuns inflamator steril sunt vasodilatația și extravazarea proteinelor plasmatice.

S-a observat clinic că vasele temporale superficiale sunt vizibil dilatate în timpul migrenei, iar compresia locală a acestor vase sau a arterei carotide ameliorează temporar durerea migrenoasă.6 Cu toate acestea, alte tipuri de vasodilatație extracraniană (de exemplu, indusă de căldură sau de efort) nu sunt asociate cu migrenă. În ciuda vasodilatației extracraniene, pacientul apare palid în timpul durerii de cap, sugerând

constricția vaselor mici. Această observație este susținută de prezența unei temperaturi mai scăzute a pielii pe partea afectată. Manifestările clinice ale disfuncției cerebrale sau ale trunchiului cerebral focal sau difuz au fost atribuite vasoconstricției intracraniene. Unele studii care măsoară fluxul sanguin cerebral au demonstrat o reducere a fluxului, uneori la niveluri foarte scăzute și critice, în timpul etapei prodromale. Aura migrenei este aparent cauzată de depresia de răspândire corticală (CSD),7-10, un proces care produce deprimarea tranzitorie a activității neuronale spontane și evocate. În acest timp, creierul nu reușește să mențină homeostazia ionică normală și efluxul de aminoacizi excitatori din neuroni.7 CSD poate reprezenta o legătură semnificativă cu scăderea fluxului sanguin cerebral observat în timpul aurei migrenoase.11,12 Această etapă poate fi urmată de o fază de creștere a fluxului sanguin, care poate persista mai mult de 48 de ore.

Observăm tot mai multe dovezi că CSD poate juca un rol în patofiziologia migrenei și hiperexcitabilitatea cerebrală generală. În plus, declanșarea CSD poate necesita activarea receptorului A-metil-D-aspartat (NMDA), care crește depolarizarea.13 Într-un studiu, CSD a fost prevenită în prezența ifenprodilului, un antagonist selectiv al receptorului NMDA.14 Terapia cu antagonist al receptorului NMDA este sugerată a fi o abordare potențial nouă pentru tratamentul anticopiralin. migrenă; eficacitatea sa ca agonist GABA și antagonist al glutamatului susține conceptul de excitabilitate cerebrală excesivă legată de activarea receptorului NMDA.16 Peptida legată de gena calcitoninei (CGRP), printre cele mai puternice vasodilatatoare cunoscute, se găsește a fi crescută după migrenă. S-a demonstrat că antagoniștii CGRP sunt eficienți în ameliorarea durerii migrenoase fără a provoca vasoconstricție și sunt investigați pentru eficacitatea și siguranța lor terapeutică.17

Dovezile indică faptul că pacienții cu migrenă au o anomalie funcțională a controlului vasomotor. Migrenatorii suferă de sincopă și intoleranță ortostatică mai des decât pacienții care nu au migrenă (care nu prezintă semne interictale clare de disfuncție a sistemului nervos autonom)18; de asemenea par a fi anormal de sensibili la efectele vasodilatatoare ale agentilor fizici si chimici.

Migrena are, de asemenea, relații complexe cu tulburări ale sistemului cardiovascular, ale sistemului cardiovascular și ale inimii. Șuntul de la dreapta la stânga, foramenul oval permeabil și prolapsul valvei mitrale sunt toate asociate cu o prevalență mai mare a migrenei. S-a dovedit, de asemenea, că migrenă este asociată cu o creștere a factorilor de risc cardiovascular (raportul dintre colesterolul total și colesterolul lipop-rotein de înaltă densitate >5), hipertensiunea arterială și antecedentele de boală coronariană sau accident vascular cerebral cu debut precoce). Deși riscul de accident vascular cerebral este cel mai mare în rândul femeilor tinere care au migrenă cu aură, în special dacă fumează sau folosesc contraceptive orale, studiile sugerează că bărbații și femeile cu migrenă prezintă un risc crescut de accident vascular cerebral ischemic, indiferent de vârstă.

Trombocitele și serotonina

Serotonina este în mod normal stocată în trombocite și eliberată prin agregarea trombocitară și ca răspuns la diverși stimuli, cum ar fi catecolaminele. Nu există nicio diferență în conținutul total de serotonină între trombocitele normale și trombocitele pacienților cu migrenă. Cu toate acestea, cantitatea de serotonină eliberată de trombocitele pacientului cu migrenă ca răspuns la stimularea serotoninei, deși normală sau chiar subnormală imediat după un atac, devine progresiv mai mare pe măsură ce se apropie următorul atac.21 Creșterea serotoninei plasmatice poate să nu fie cauzatoare de migrenă, dar ar putea reprezenta un mecanism de autoapărare. inflamație.8 Este de remarcat, pe de altă parte, că agenții de dezactivare a trombocitelor - cum ar fi aspirina, acizii grași esențiali - par a fi eficienți în prevenirea migrenei. Studiile biochimice au arătat că serotonina este un sistem de răspuns la stres care implică o schimbare de afaceri crescută atât în timpul stresului acut, cât și pe termen lung.22

Legătura dintre serotonină și durerile de cap a început în anii 1960, când cercetătorii au descoperit că a existat o creștere a metabolitului serotoninei, acid 5-hidroxiindoleacetic (5-HIAA) în urină în timpul unei migrene.23 Inițial, a fost implicat excesul de serotonină; cu toate acestea, informațiile mai noi indică faptul că factorul responsabil pentru creșterea 5-HIAA este mai probabil defalcarea crescută a serotoninei ca urmare a activității crescute a monoaminoxidazei (MAO).24,25 Deoarece migrenele par să aibă niveluri scăzute de serotonină în țesuturile lor, cercetătorii au început să se refere la migrenă ca la „sindromul cu serotonină scăzută, care duce la o scădere a nivelului de serotonină. prag la pacienții cu cefalee cronică. Această afirmație este puternic susținută de peste 35 de ani de cercetare, inclusiv rezultate clinice pozitive în studii dublu-orb cu precursorul serotoninei 5-hidroxitriptofan (5-HTP). Înțelegerea actuală indică faptul că o stare de serotonină scăzută facilitează activarea căii nociceptive trigeminovasculare, așa cum este indusă de CSD.26 Pentru mai multe informații despre studiile clinice cu 5-HTP în durerile de cap migrenoase, vezi capitolul 98.

Familia de medicamente triptani sunt agoniștii receptorilor 5HT|| și 5HT1(j. Aceşti agenți contractează vasele de sânge, blochează inflamația neurogenă și eliberarea de peptide neuronale și pot, de asemenea, inhiba activitatea neuronală în sistemul trigeminovascular.27-29 Siguranța acestor agenți a fost pusă la îndoială, deoarece triptanii activează receptorii serotoninei și arterele coronare ale vaselor cerebrale. durerea toracică care este raportată de 3% până la 5% dintre pacienții care iau triptani orali nu a fost, în general, asociată cu modificări electrocardiografice și nu pare să fie cauzată de ischemie cardiacă.30 Cu toate acestea, triptanii trebuie evitati la pacienții cu boală cardiacă ischemică, hipertensiune arterială necontrolată sau boală vasculară. (ISRS) simultan, deși riscul de sindrom serotoninergic pare să fie scăzut.30 Se recomandă prudență extremă în luarea în considerare a utilizării unui ISRS împreună cu 5-HTP Deși ISRS sunt uneori utilizați pentru profilaxia migrenei, efectul științific este necunoscut, calitatea dovezilor este slabă și impresia de impact clinic scăzută,322,31.

Tulburare neuronală

S-a sugerat că neuronii trigeminovasculari, care inervează arterele piale, eliberează peptida legată de gena calcitoninei și substanța peptidică P, fie direct din diferite semnale celulare, fie secundar activării SNC.33 Substanța P este un mediator cheie al durerii, iar eliberarea sa în artere este asociată cu vasodilatație, permeabilitatea mastocitelor și degranularea vasculară crescută. Se crede că celulele endoteliale ale arterelor răspund la substanța P și CGRP prin eliberarea de substanțe vasoactive, cum ar fi metaboliți ai acidului arahidonic, compuși purinici sau molecule care conțin grupări carbonil. Această teorie sugerează că modificările funcționale în cadrul sistemului noradrenergic constituie pragul de activare a migrenei și tocmai prin modularea activității simpatice potențiatorii își exercită efectele.33 Stresul cronic este un potențator principal în acest model.

Ipoteza unificată

Mecanismul migrenei poate fi descris ca un proces în trei etape: inițiere, prodrom și cefalee. Deși un anumit factor de stres poate fi asociat cu debutul unui atac specific, se pare că inițierea este dependentă de acumularea în timp a mai multor factori de stres. Acești factori de stres afectează în cele din urmă metabolismul serotoninei (Casa 190-1). Odată ce este atins un prag critic de susceptibilitate, este inițiată o cascadă de evenimente. Această susceptibilitate se bazează probabil pe o combinație de scăderea nivelului serotoninei din țesut, modularea trombocitelor, modificarea răspunsului organelor cheie cerebrale terminale, sensibilitatea crescută a sistemului noradrenergic intrinsec al creierului și acumularea de histamină, metaboliți ai acidului arahidonic sau alți mediatori ai inflamației. Modificările trombocitelor includ creșterea adezivității, tendința sporită de a elibera serotonina și nivelurile crescute de acid arahidonic în membrane. Odată ce trombocitele sunt stimulate să secrete serotonină, sechelele inclusiv agregarea trombocitară, vasospasmul și procesele inflamatorii duc la ischemie cerebrală locală. Aceasta este urmată de vasodilatație de rebound și

CASETA 190-1 Factori care pot declanșa dureri de cap migrenoase

Niveluri scăzute de serotonină

Genetica

Trecerea triptofanului în alte căi

Alimente

Alergii alimentare

Alimente care eliberează histamina

Alimente care conțin histamina

Alcool, în special vin roșu

Produse chimice

Nitrați

Glutamat monosodic (MSG)

Nitroglicerina

Retragerea de la cofeină sau alte medicamente care îngustează vasele de sânge

Stres

Schimbări emoționale, în special dezamăgire după stres și emoții intense, cum ar fi furia

Modificări hormonale - de exemplu, menstruație, ovulație, pilule contraceptive

Prea puțin sau prea mult somn

Epuizare

Poziție proastă

Tensiune musculară

Schimbări de vreme — de exemplu, modificări ale presiunii barometrice, expunerea la soare

Strălucire sau oboseală a ochilor

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Tratamentul farmacologic al migrenei tinde să fie inadecvat, deoarece nu reușește să abordeze cauza de bază. Produsele farmaceutice moderne de primă linie pentru profilaxia la adulți includ propranololul, acidul valproic și topiramatul, dar o serie de alte medicamente sunt utile pentru prevenirea migrenei. În ciuda eficacității lor, unele medicamente preventive pot exacerba alte afecțiuni. Flunarizina (indisponibilă în Statele Unite), valproatul și amitriptilina, de exemplu, trebuie utilizate cu prudență sau evitate la pacienții obezi, deoarece tind să provoace creștere în greutate. Amitriptilina și pizotifenul pot agrava glaucomul și retenția urinară. Beta-blocantele pot exacerba astmul și diabetul a, iar topiramatul poate crește riscul de calculi renali.34 Majoritatea ghidurilor din țările europene includ o secțiune de tratament nonmedicament, care include și tehnici comportamentale și psihologice.35 Medicamentele sunt considerate eficiente dacă reduc frecvența migrenelor cu cel puțin 50%.36 Acesta este un aspect important în cazul opțiunilor de tratament nonfarmacologic. Primul pas în tratarea migrenei este identificarea factorului sau factorilor precipitanți. Deși intoleranța/alergia alimentară este importantă, mulți alți factori trebuie luați în considerare fie ca fiind cauze primare, fie ca factori care contribuie la procesul de migrenă. În special, este foarte important să se evalueze rolul pe care îl pot juca medicamentele pentru cefalee, în special în durerile de cap cronice.

Reacția la medicamente

Cefaleea cauzată de utilizarea excesivă a medicamentelor (MOH), cunoscută și sub denumirea de cefalee cu rebound analgezic, cefalee indusă de medicamente și cefalee prin abuz de medicamente, merită menționată deoarece împiedică frecvent tratamentul cu succes al tulburării de cap primare subiacente, cel mai adesea migrenă sau cefalee tensională. În unele cazuri, MOH poate fi asociată cu dezvoltarea sau menținerea unui sindrom de cefalee cronică zilnică.37 După un tratament de succes cu MOH, medicamentele preventive pentru tulburarea de cefalee primară de bază au o șansă mai mare de succes. Pacienții care au reușit să întrerupă utilizarea zilnică a medicamentelor care modifică simptomele au prezentat o îmbunătățire a durerilor de cap cronice, în plus față de o mai mare eficacitate a medicamentelor lor profilactice.38 Toate medicamentele utilizate pentru tratamentul simptomatic.

TABELUL 190-1 Alergie/intoleranță alimentară și migrenă

*Test de radioalergosorbent (test de sânge pentru alergie mediată de IgE)

ameliorarea în mod regulat poate produce MOH, deși mecanismul precis de acțiune este necunoscut.39 Sensibilizarea centrală, schimbările în procesarea durerii trigemenului, reglarea în jos a receptorilor și factorii biocomportamentali au fost cu toții propuși ca conducând posibil la MOH. Medicamentele care au cel mai mare potențial de a provoca MOH includ opioidele, analgezicele care conțin butalbital și combinațiile de aspirină/acetaminofen/cofeină. Triptanii au un potențial intermediar până la înalt de a provoca MOH atunci când sunt utilizați frecvent, iar medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) prezintă cel mai mic risc.40 Ergotamina poate provoca MOH în plus față de alte simptome atunci când sunt luate în mod regulat. Utilizarea regulată a ergotaminei în migrenă poate duce la un ciclu de dependență în care durerile de cap cresc în severitate la încetarea tratamentului. Sevrajul ergotaminei cauzează în mod previzibil dureri de cap debilitante, adesea însoțite de greață și vărsături, ducând în general la o stare îmbunătățită cu 72 de ore. Preparatele cu ghimbir pot fi de ajutor în timpul retragerii ergotaminei.

MOH trebuie suspectat la orice pacient cu dureri de cap cronice care ia cantități mari sau regulate de analgezice și care se confruntă cu dureri de cap previzibile zilnice. Orice medicament utilizat în mod regulat pentru durerea de cap ar putea fi un agent cauzal și, prin urmare, ar trebui eliminat (opiaceele, barbituricele și benzodiazepinele trebuie retrase încet, dar AINS, triptanii, alcaloizii din ergot și acetaminofenul pot fi oprite brusc). Deși logica poate părea contraintuitivă pentru pacienți, aceștia pot fi plăcut surprinși de o îmbunătățire considerabilă a rezultatului. Pentru cei care au dificultăți în tolerarea tranziției, poate fi oferită acupunctura. Agenții care sunt uneori utilizați în timpul tranziției atunci când medicamentele sunt inevitabile includ metoclopramida, mesilat de dihidroergotamină, naproxen de sodiu și prednison.

Dieta

Alergie/intoleranță alimentară

Alergia/intoleranța alimentară poate juca un rol important în multe cazuri de migrenă. Studiile dublu-orb controlate cu placebo au demonstrat că detectarea și îndepărtarea alimentelor antigenice/intolerabile va elimina sau va reduce semnificativ simptomele migrenei la majoritatea pacienților. Ceea ce este neclar este procentul de pacienți cu migrenă pentru care controlul alimentației este cel mai important factor. Tabelul 190-1 rezumă rezultatele mai multor studii clinice. Succesul variază de la 30% la 93%, majoritatea studiilor arătând un grad remarcabil de mare de succes.41'48

O explicație plauzibilă pentru diferența mare dintre rezultatele lui Mansfield și colab.41 și celelalte42’48 este că designul Mansfield a fost selectat cu atenție numai pentru alergii alimentare, în timp ce celelalte au inclus intoleranța alimentară. Aceste studii au constatat incidența

TABELUL 190-2 Alimente care provoacă cel mai frecvent migrenă

deficit de fenolsulfotransferaza trombocitară; alergie alimentară mediată imunologic

Anomalii trombocitelor

Egger și colab.44 au sugerat că cefaleea migrenoasă poate apărea prin activarea cronică a răspunsului nespecific a organelor terminale cerebrovasculare ca rezultat al stimulării antigenice pe termen lung. Acest mecanism ar fi analog cu răspunsul bronșiolar în astm bronșic la efort sau frig după contactul cu antigenul. Se știe că reacțiile alergice la alimente provoacă degranularea trombocitelor, cu eliberare de serotonină rezultată.47

La copii, declanșatorii obișnuiți ai migrenei includ brânza, ciocolata, citricele, hot-dog-urile, glutamatul monosodic, aspartamul, alimentele grase, înghețata, retragerea cofeinei și băuturile alcoolice, în special vinul roșu și berea. Tiramina, feniletilamina, histamina, nitriții și sulfiții sunt implicate în mecanismul durerii de cap cu intoleranță alimentară, în timp ce alergia alimentară mediată de imunoglobulina E este o cauză rare.49

Se pot folosi mai multe metode pentru a detecta alergiile alimentare; cele mai multe dintre acestea sunt descrise în Capitolul 15. Testarea de laborator poate fi convenabilă, dar un dezavantaj major al testării intoleranței alimentare cu anticorpi IgG poate fi lipsa unor constatări reproductibile cu mostre de sânge împărțite între diferite laboratoare. Cu toate acestea, un studiu publicat în Mexic în 2007 a constatat că, atunci când migrenii au îndepărtat alimentele la care au avut răspunsuri IgG montate, ei au experimentat o îmbunătățire puternică a migrenelor, 43 din 65 de pacienți prezentând o remisiune completă după o lună de eliminare specifică a alimentelor. răspuns întârziat, astfel încât poate necesita câteva zile de provocare repetată pentru a provoca simptome recunoscute. Declanșatorii alimentelor pot fi, de asemenea, inconsecvenți. Ingerarea unor cantități mari de mai multe alimente poate fi necesară pentru a le detecta pe cele care sunt puțin reactive. Procedura recomandată pentru diagnosticarea și gestionarea alergiei/intoleranței alimentare este descrisă în secțiunea „Abordare terapeutică".

Amine alimentare

Alimente precum ciocolata, brânza învechită, heringul murat, cârnații, smântâna, alimentele fermentate, berea și vinul pot precipita atacuri de migrenă deoarece conțin histamină și/sau alți compuși vasoactivi precum feniletilamina care au efect vasodilatator (caseta 190-2).48,51,52.48,51,52. declanșează, dar studiile controlate au dat rezultate contradictorii.53 Este mai probabil ca vinul roșu să declanșeze dureri de cap decât vinul alb deoarece conține de 20 până la 200 de ori mai multă cantitate de histamina și, de asemenea, stimulează eliberarea de compuși vasoactivi de către trombocite.21,51,54.

În plus, vinul roșu este mult mai bogat în flavonoide, componentele antioxidante care s-au dovedit a ajuta la prevenirea bolilor de inimă. Acești compuși pot inhiba, de asemenea,

enzima fenol sulfotransferaza, care în mod normal descompune serotonina și alte amine vasoactive din trombocite. S-a descoperit că mulți pacienți cu migrenă au niveluri semnificativ mai scăzute ale acestei enzime,53 deși implicațiile sunt confuze. Deoarece vinul roșu conține substanțe care sunt inhibitori puternici ai acestei enzime, declanșează adesea migrene la acești indivizi, mai ales dacă este consumat împreună cu alimente bogate în conținut ridicat de amine vasoactive, cum ar fi brânza sau ciocolata. Un tratament standard pentru durerile de cap induse de histamină este să folosești o dietă fără histamină împreună cu suplimentarea cu vitamina B6.54,55.

Activitatea enzimei diaminoxidază, care descompune histamina din mucoasa intestinului subțire înainte de a fi absorbită în circulație, pare să joace un rol cheie în determinarea

CASETA 190-2 Factori implicați în durerile de cap induse de histamină

Nivelul histaminei a crescut cu:

Histamina în băuturile alcoolice (în special vinul roșu)

Histamina în alimente

Alimente care eliberează histamina

Alergie alimentară

Deficit de vitamina B6

Defalcarea histaminei este inhibată de:

Antagoniști ai vitaminei B6

Alcool

Droguri

Aditivi alimentari (de exemplu, colorant galben #5, glutamat monosodic)

Deficit de vitamina C

Eliberarea de histamina este prevenită prin:

Cromoglicat disodic

Quercetină

Antioxidanți (de exemplu, vitamina C, vitamina E, seleniu etc.)

Defalcarea histaminei promovată de:

Vitamina B6

Vitamina C

reactivitate la histamina alimentară. Persoanele sensibile la histamina alimentară au niveluri mai scăzute (aproximativ 50%) ale acestei enzime în țesuturi în comparație cu subiecții de control.51 Diaminoxidaza este o enzimă dependentă de vitamina B6. Nu este surprinzător că compușii care antagonizează vitamina B6 inhibă și diaminoxidaza.51 Acești factori inhibitori includ agenți de colorare a alimentelor (în special coloranții hidrazini, cum ar fi FD&C galben #5), unele medicamente (izoniazidă, hidralazina, dopamină și penicilamină), contraceptivele orale, alcoolul și aportul excesiv de proteine.

Suplimentarea cu vitamina B6 (de obicei 1 mg/kg) s-a dovedit că îmbunătățește toleranța la histamină, probabil prin creșterea activității diaminooxidazei.51,55 Femeile au niveluri mai scăzute de diaminoxidază, ceea ce poate explica incidența mai mare a durerilor de cap induse de histamină în rândul lor. Femeile sunt, de asemenea, mult mai frecvent incapabile să tolereze vinul roșu. În mod interesant, nivelul de diaminoxidază la o femeie crește de peste 500 de ori în timpul sarcinii.56,57 Este foarte frecvent ca femeile cu dureri de cap induse de histamină să experimenteze remiterea completă a durerilor de cap în timpul sarcinii.

Diverse declanșatoare legate de dietă

Hipoglicemia poate fi un declanșator al migrenei58,59 și este modificabilă prin manipularea dietei. Dereglarea glicemică este frecventă în cadrul dietei americane standard, având în vedere tendința de a consuma cantități nereglementate de carbohidrați cu indice glicemic ridicat. Hipoglicemia poate fi rezultatul aportului inadecvat de carbohidrați, mai ales atunci când nivelurile de insulină devin crescute. Aportul excesiv de sodiu poate reprezenta, de asemenea, un declanșator de migrenă60, poate ca o consecință a creșterii nivelului de angiotensină ca răspuns la ingestia de sodiu. Pentru persoanele care au intoleranță la lactoză, evitarea produselor lactate poate permite îmbunătățirea experienței migrenei.61 Aspartamul, un îndulcitor comun, poate fi asociat cu o probabilitate crescută de incidență a migrenei62,63 și este ușor de evitat. Sucraloza a devenit un alt îndulcitor artificial folosit în mod obișnuit și poate fi un declanșator al migrenei.64 Glutamatul monosodic este un declanșator de migrenă bine-cunoscut care poate activa direct receptorul NMDA.

Helicobacter pylori

Gasbarrini et al65 au demonstrat că migrenele s-au îmbunătățit dramatic la 100% dintre pacienții pentru care H. pylori a fost identificat și tratat prin măsuri standard. Cercetările ulterioare au arătat că prevalența infecției cu H. pylori este semnificativ mai mare la migrenii fără aură în comparație cu martorii, indicând faptul că infecția cu H. pylori este un probabil factor de risc independent de mediu pentru migrena fără aură, în special la pacienții care nu sunt susceptibili genetic sau hormonal. eradicat.67

Suplimente nutritive

5-hidroxitriptofan (5-HTP)

5-HTP, intermediarul molecular dintre triptofan și serotonină, este ușor absorbit atunci când este administrat pe cale orală și traversează cu ușurință bariera hemato-encefalică. Pe lângă creșterea nivelului de serotonină, poate crește și nivelul de endorfine. Utilizarea 5-HTP în prevenirea migrenei oferă avantaje considerabile față de terapia medicamentoasă. Deși un număr de medicamente s-a dovedit a fi utile în prevenirea migrenei, toate medicamentele utilizate în prezent prezintă un risc de efecte adverse semnificative. 5-HTP este cel puțin la fel de eficient ca alți agenți farmacologici utilizați în prevenirea durerilor de cap migrenoase și este mai sigur și mai bine tolerat. Deși unele studii au folosit o doză de 600 mg/zi sau mai mult68, 5-HTP poate fi eficient la o doză de până la 200 mg/zi.69 Studiile clinice cu 5-HTP în durerile de cap migrenoase sunt discutate în capitolul 98.

Acizi grași esențiali

Rolul acizilor grași esențiali (EFA) în patogeneza migrenei poate fi destul de important, dar nu pare să fi primit prea multă atenție în cercetare. Având în vedere importanța agregării trombocitelor și a metaboliților acidului arahidonic în medierea evenimentelor care duc la ischemia cerebrală a migrenei, manipularea EFA din dietă poate fi foarte utilă. S-a demonstrat că reducerea consumului de grăsimi animale și creșterea consumului de pește vor modifica semnificativ raporturile EFA ale trombocitelor și membranare și vor scădea agregarea trombocitelor.70-72 De asemenea, este de remarcat faptul că 60% din creier este compus din lipide; prin urmare, consumul adecvat al grăsimilor esențiale este obligatoriu pentru o funcție neurologică adecvată. În două studii mici controlate cu placebo,73,74 acizii grași omega-3 au avut rezultate semnificativ mai bune decât placebo în reducerea frecvenței și intensității durerilor de cap. Un mic studiu randomizat dublu-orb încrucișat pe 27 de adolescenți cu migrenă75 a evidențiat o îmbunătățire marcată a frecvenței, duratei și severității migrenei cu ulei de pește, dar s-a observat că pacienții răspund la fel de bine la suplimentele cu ulei de măsline, placebo ales pentru acest studiu. Mecanismele de acțiune propuse ale acizilor grași omega-3 includ eliberarea redusă a serotoninei plachetare, modularea sintezei prostaglandinelor și diminuarea vasospasmului cerebral.

Bic și colab.76 au propus că acizii grași liberi sunt un factor de bază important în dezvoltarea migrenei, deoarece lipidele sanguine crescute și acizii grași liberi sunt asociate cu agregabilitate plachetară crescută, scăderea 5-HT și creșterea nivelului de prostaglandine, toate acestea putând juca un rol în migrenă. Ei enumeră stări biologice care produc acizi grași liberi și lipide crescute, inclusiv aportul ridicat de grăsimi, obezitatea, rezistența la insulină, exercițiile fizice intense, foamea, consumul de alcool și cofeină, utilizarea contraceptivelor orale, abuzul de tutun și stresul. Aceste variabile pot fi manipulate cu succes prin practici de stil de viață, dietă și măsuri farmacologice.

Riboflavină (vitamina B2)

Un deficit al metabolismului energetic mitocondrial poate juca un rol în patogenia migrenei.77 Riboflavina (vitamina B2) este un precursor al mononucleotidului de flavină și al dinucleotidului flavin adenin, care sunt necesare pentru activitatea flavoenzimelor implicate în lanțul de transport de electroni. Un studiu dublu-orb randomizat controlat cu

placebo a demonstrat că o doză orală zilnică de 400 mg de riboflavină a fost superioară placebo pentru profilaxia migrenei. Efectul a început la 1 lună, cu efect maxim după 3 luni de terapie.78 Ipoteza că vitamina B2 aduce beneficii migrenei prin creșterea activității complexului I și II în metabolismul energetic mitocondrial poate fi testată prin spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară. 78,79 Vitamina B2 pare să îmbunătățească funcția mitocondrială fără a modifica excitabilitatea neuronală, ceea ce ar putea explica toleranța excelentă și lipsa efectelor adverse asupra SNC. Diareea și poliuria pot fi asociate cu administrarea de doze mari de vitamina B2.65 Este de remarcat faptul că riboflavina este bine tolerată, mai puțin costisitoare decât medicamentele tipice împotriva migrenei și poate oferi protecție împotriva toxicității oxidative a creierului, făcându-l o opțiune terapeutică excelentă. un alt studiu a sugerat lipsa de eficacitate a riboflavinei la copii, dar criteriile de includere și excludere au fost recunoscute a fi foarte stricte.82 Alte vitamine B, inclusiv acidul folic, pot fi, de asemenea, esențiale în avortarea sau prevenirea migrenei.83

Coenzima Q10

Coenzima Q10 (CoQ10) este o componentă critică a lanțului de transport de electroni și funcționează ca un antioxidant important. Dovezile susțin administrarea de CoQ10 în reducerea frecvenței migrenelor cu 61%.84 După 3 luni de primire a 150 mg de CoQ10 la micul dejun, numărul mediu de zile cu dureri de cap a scăzut de la 7 la 3 pe lună la 31 de adulți care au finalizat un studiu deschis. Un studiu randomizat dublu-orb pe 42 de pacienți adulți, utilizând 100 mg de CoQ10 solubil în apă de trei ori pe zi, a evidențiat rezultate similare85. Deficiența de CoQ10 pare a fi comună la populația pediatrică și adolescentă și poate fi o considerație terapeutică importantă la aceste grupe de vârstă86. Este ideal pentru femeile aflate la vârsta fertilă și pentru copii datorită tolerabilității sale excelente. Formulările de gel lichid ar trebui să fie favorizate pentru biodisponibilitatea lor ridicată. CoQ10 trebuie utilizat cu prudență la pacienții care iau și warfarină, deoarece poate antagoniza efectele anticoagulante ale warfarinei. De asemenea, este de remarcat faptul că multe medicamente pot interfera cu activitatea CoQ10, inclusiv statine, beta-blocante și anumite antidepresive și antipsihotice.87

Magneziu

Frecvența ridicată a deficienței de magneziu este bine stabilită. Magneziul este cel mai puțin abundent electrolit seric și al doilea trebuie să abunde cation intracelular; este parte integrantă a metabolismului calciului, potasiului, fosforului, zincului, cuprului, fierului, sodiului, plumbului, calciului, acidului clorhidric, acetilcolinei, oxidului de azot și multor enzime. Absorbția magneziului depinde de adecvarea dietei, seleniul, hormonul paratiroidian și vitaminele B6 și D. Absorbția este împiedicată de excesul de grăsime. Nivelurile de magneziu sunt epuizate de o multitudine de factori comuni, inclusiv stresul, consumul excesiv de alcool, nivelurile ridicate de estrogen, progesteronul scăzut, excesele alimentare, anumite medicamente, hipertiroidismul și hiperparatiroidismul. Aportul alimentar inadecvat de magneziu este probabil la 75% din populația SUA,88 este considerat a fi cea mai frecventă deficiență de micronutrienți, manifestată printr-o gamă variată de

patologii asociate.89 Stresul fiziologic și psihologic are ca rezultat epuizarea magneziului, iar stresul atât acut, cât și cronic este asociat cu episoade crescute de migrenă.

Documentație substanțială care leagă nivelurile scăzute de magneziu atât de migrenă, cât și de durerile de cap tensionale există în literatura medicală.90-92 Concentrații scăzute de magneziu în creier și țesut au fost găsite la pacienții cu migrenă, indicând necesitatea de suplimentare. Printre funcțiile centrale ale magneziului se numără menținerea tonusului vascular și prevenirea hiperexcitației neuronale.90'93 Nivelurile de magneziu din lichidul cefalorahidian s-au dovedit a fi scăzute în migrenă, iar nivelurile scăzute de magneziu pot predispune la multe dintre disfuncțiile fiziologice cunoscute a fi proeminente în migrenă, cum ar fi inducerea vasospasmului cerebral; potențarea răspunsului contractil al vaselor de sânge la substanțe vasoactive precum serotonina; creșterea sensibilității receptorilor NMDA la glutamat; și o creștere a agregării trombocitelor, ducând la eliberarea serotoninei.94 Deficiența de magneziu poate juca un rol important în patogeneza migrenei prin promovarea CSD.64

Două studii notabile dublu-orb au furnizat rezultate contradictorii privind prevenirea migrenelor la persoanele predispuse la dureri de cap migrenoase recurente. În primul studiu, 95 250 mg de magneziu sau placebo au fost administrate de două ori pe zi la 69 de pacienți (35 au primit magneziu și 34 placebo) timp de 12 săptămâni. Numărul de respondenți a fost de 10 în fiecare grup (28,6% cu magneziu și 29,4% cu placebo). Nu a existat niciun beneficiu cu magneziul în comparație cu placebo în ceea ce privește frecvența sau intensitatea migrenei. În celălalt studiu dublu-orb, 94,96 de pacienți care sufereau de migrene recurente au primit fie 600 mg de magneziu pe cale orală zilnic timp de 12 săptămâni, fie placebo. Până în a noua săptămână, frecvența atacurilor a fost redusă cu 41,6% în grupul cu magneziu, comparativ cu doar 15,8% în grupul placebo. Consumul de medicamente pentru tratamentul simptomatic per pacient a scăzut, de asemenea, semnificativ în grupul cu magneziu. Într-un studiu mai nou care a încercat să determine eficacitatea magneziului în mod specific la persoanele cu migrenă fără aură, 600 mg de citrat de magneziu zilnic au produs o îmbunătățire semnificativă statistic a rezultatului în comparație cu placebo și, de asemenea, a produs o îmbunătățire a fluxului sanguin cortical.97

Se pare că suplimentarea cu magneziu poate fi eficientă în mod specific la acele persoane cu țesut scăzut sau niveluri scăzute de magneziu ionizat. Nivelurile scăzute de magneziu în țesut sunt frecvente la pacienții cu migrenă, dar majoritatea cazurilor trec neobservate, deoarece medicii se bazează în general pe nivelurile serice de magneziu pentru a evalua starea de magneziu. Deoarece cea mai mare parte a magneziului din organism este intracelular, nivelurile serice sunt indicatori nesiguri. Un nivel scăzut de magneziu în ser reflectă deficiența în stadiu avansat. Testele mai sensibile ale stării de magneziu includ nivelurile de magneziu din eritrocite sau magneziul ionizat, cea mai activă formă fiziologic.

Ipotetic, pacienții cu un episod acut de migrenă și niveluri serice scăzute (<0,54 mmol/L) de magneziu ionizat au mai multe șanse de a răspunde la o perfuzie intravenoasă de sulfat de magneziu ($MgSO_4$) decât pacienții cu niveluri mai mari de magneziu ionizat în ser; această

ipoteză a fost testată.98,99 Probele de ser pentru determinarea nivelurilor de magneziu ionizat au fost extrase imediat înainte de perfuzia cu 1 g de MgSO4 la 40 de pacienți cu migrenă acută. Reducerea durerii de 50% sau mai mult, măsurată pe o scală de intensitate a durerii verbale de la 1 la 10, a avut loc în decurs de 15 minute de la perfuzie la 35 de pacienți. La 21 de pacienți, cel puțin acest grad de îmbunătățire sau ușurare completă a persistat timp de 24 de ore sau mai mult. Calmarea durerii a durat cel puțin 24 de ore la 18 din 21 de pacienți (86%) cu niveluri serice de magneziu ionizat sub 0,54 mmol/L și la 3 din 21 de pacienți.

S-a demonstrat că magneziul intravenos este un tratament extrem de eficient în unele cazuri de migrenă acută, tensiune și dureri de cap în grup. O doză de 1 până la 3 g de magneziu intravenos (pe o perioadă de 10 minute) are ca rezultat, în general, o rată de succes de aproape 90% la pacienții cu niveluri scăzute de magneziu ionizat98'101 Pacienții tratați cu MgSO4 observă de obicei eliminarea completă a simptomelor asociate migrenei, cum ar fi greața, fotosensibilitatea și fonosensibilitatea. Efectele adverse sunt rare, cu excepția unei scurte senzații de înroșire.

Un alt beneficiu posibil al magneziului în cazul migrenei poate fi capacitatea sa de a îmbunătăți prolapsul valvei mitrale, care este legat de migrene, deoarece provoacă leziuni mecanice trombocitelor, promovând eliberarea acestora de substanțe vasoactive precum histamina, factorul de activare a trombocitelor și serotonina. Deoarece cercetările indică faptul că 85% dintre pacienții cu prolaps de valvă mitrală au deficiență cronică de magneziu, suplimentarea cu magneziu este recomandabilă.102 Această recomandare este susținută în continuare de mai multe studii care demonstrează că suplimentarea orală cu magneziu îmbunătățește prolapsul valvei mitrale.

Suplimentarea se realizează cu ușurință prin utilizarea magneziului legat de glicină, citrat, malat, aspartat sau alt intermediar al ciclului Krebs (se recomandă prudență în ceea ce privește posibilele efecte neuroexcitatoare ale aspartatului). Intervalele de dozare tipice sunt de la 200 la 800 mg/zi, în funcție de toleranța intestinală. Sulfații, oxizii și hidroxizii de magneziu sunt absorbiți mai puțin previzibil și pot produce efecte gastrointestinale adverse, dar pot fi și eficienți. Administrarea concomitentă a vitaminei B6 este, de asemenea, ideală, deoarece facilitează transportul magneziului în celule. Se recomandă prudență în administrarea magneziului la pacienții cu insuficiență renală.

Medicamente botanice

Medicamentele botanice au o istorie lungă de utilizare ca remedii tradiționale pentru migrenă. Deși au fost folosite multe plante botanice, ghimbirul (Zingiber officinalis) și petasides hybridus tind să fie utilizate pe scară largă pentru profilaxia și tratamentul migrenei.

Tanacetum Parthenium

Poate că cel mai popular tratament preventiv al migrenei este plantele medicinale. Interesul științific pentru sătică a început când un sondaj din 1983 a constatat că 70% dintre cei 270

de bolnavi de migrenă care mâncaseră zilnic sătică pentru perioade prelungite au descoperit că planta scade frecvența și/sau intensitatea atacurilor lor.103 Mulți dintre acești pacienți nu au răspuns la medicamentele de rutină. Acest sondaj a determinat mai multe investigații clinice care susțin efectele terapeutice și preventive ale feverfew în tratamentul frecvenței și intensității migrenei.103'106 Cu toate acestea, cel puțin trei studii randomizate controlate încrucișate nu au găsit niciun beneficiu cu feverfew, deși fiecare studiu a avut limitări. eficacitatea extractului MIG-99 pe bază de dioxid de carbon în profilaxia migrenei, utilizând doar 6,25 mg de trei ori pe zi timp de până la 4 luni.108

S-a sugerat că Feverfew inhibă eliberarea serotoninei, inhibă sinteza prostaglandinelor și agregarea trombocitelor, inhibă degranularea leucocitelor polimorfonucleare și fagocitoza neutrofilelor, inhibă eliberarea histaminei mastocitelor, promovează activitatea citotoxică împotriva celulelor tumorale umane și posedă atât activitate antimicrobiană, cât și activitate antitrombotică potențială109. extractul inhibă eliberarea serotoninei din trombocite.104,110 Componenta activă rămâne incomplet apreciată; planta este bogată în lactone sesquiterpenice, principala fiind partenolidă. Având în vedere diversitatea activității farmacologice a lui Feverfew, partenolida poate să nu fie singurul principiu activ. Feverfew trebuie evitată sau utilizată cu prudență la pacienții tratați cu anticoagulante din cauza efectelor sale inhibitoare plachetare.85,86 Feverfew este în general bine tolerat, dar ulcerația orală (în special pentru cei care mestecă frunze de fiverfew) și simptomele gastrointestinale sunt cele mai frecvente evenimente adverse; aceste efecte sunt ușoare și reversibile la întreruperea tratamentului. Deoarece feverfew face parte din aceeași familie (Asteraceae) cu ambrozia și musetelul, persoanele cu astfel de alergii ar trebui să evite și feverfew. Nu se știe că Feverfew este sigură în timpul sarcinii și alăptării și ar trebui redusă treptat atunci când este întreruptă.

Zingiber Officinalis

S-a demonstrat că rădăcina comună de ghimbir exercită efecte semnificative în suprimarea inflamației și agregării trombocitelor.87-89 În ceea ce privește cefaleea migrenoasă, există multe informații anecdotice și speculații cu privire la utilitatea acesteia pe baza proprietăților sale cunoscute. Ghimbirul poate fi folosit în mod obișnuit în practica clinică pentru tratamentul migrenei, dar puține investigații clinice au fost efectuate până în prezent. Cele mai active componente antiinflamatoare ale ghimbirului se găsesc în preparatele proaspete și în ulei.

Petasides Hybridus

Butterbur (P hybridus) a fost identificat ca o terapie pe bază de plante eficientă pentru migrenă; utilizarea sa înregistrată datează de cel puțin 900 de ani. În Evul Mediu, era folosit pentru a trata febra și ciuma bubonică, iar în secolul al XVII-lea era un tratament oral pentru tuse și astm și un tratament topic pentru rănile pielii. Are proprietăți antispastice peretelui vascular și afinitate pentru vasele cerebrale; de asemenea, inhibă sinteza leucotrienelor și activitatea lipoxigenazei.114 Sinteza leucotrienelor este aparent inhibată de principiile active petazină și izopetazină, care au, de asemenea, o mare afinitate pentru vasele de sânge

și produc vasodilatație.113. Într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat placebo, pe 60 de pacienți, a fost scăzută și frecvența adversă a migrenei (113%, fără evenimente adverse). dismenoreea s-a ameliorat incidental semnificativ la 8 pacienti). Se administrează profilactic. Suplimentarea trebuie efectuată zilnic timp de 4 până la 6 luni și trebuie redusă până când incidența migrenei începe să crească. Butterbur este în general bine tolerat, dar diareea a fost raportată la unii indivizi. Nu au fost identificate interacțiuni medicamentoase, dar nu se știe că este sigură în timpul sarcinii sau alăptării. Se crede că alcaloizii pirolizidinici ai plantei sunt hepatotoxici și cancerigeni; din acest motiv, ar trebui utilizate numai extracte care au îndepărtat acești alcaloizi specifici.114 Doza tipică pentru adulți variază de la 50 la 100 mg de două ori pe zi cu mesele, dar 75 mg de două ori pe zi au avut rezultate mai bune decât 50 mg de două ori pe zi în unele studii. rinită.117 Într-un studiu, eficacitatea sa a fost demonstrată la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani.118 Deși nu au fost raportate reacții alergice, pacienții care sunt hipersensibili la familia Asteraceae (de exemplu ambrozie, gălbenele, margarete, crizanteme) ar trebui să fie precauți din cauza potențialului reactivitate.

Hormonii

Melatonina

Având în vedere implicarea serotoninergică în migrenă, este logic să luăm în considerare și funcția melatoninei. Melatonina este produsul serotoninei SNC, care este un metabolit din aval al triptofanului alimentar. Aproape 90% din serotonină este produsă în pereții tractului gastrointestinal, stocată în trombocite și distribuită în restul corpului, cu excepția SNC (serotonina nu poate traversa bariera hemato-encefalică).119 Triptofanul și 5-hidroxitriptofanul pot traversa bariera hemato-encefalică pentru a fi convertite în serotonina, care conține serotonina 90% din CN90. serotonina și cea mai mare parte a melatoninei.119 Glanda pineală servește ca o interfață importantă între mediu și SNC; ca atare, poate juca un rol în declanșarea unei varietăți de efecte externe și interne, cum ar fi reacții la anumite alimente, toxine/mirosuri, lumini pâlpâitoare, privarea de somn, călătorii prin fusuri orare, menstruație și așa mai departe. Scăderea nivelului de melatonină în plasmă și urinare a fost observată la pacienții cu migrenă.120,122 Deficiența de melatonina pare să producă o stimulare excesivă a sistemului trigeminovascular.119,123 Terapia cu melatonină are succes la unii indivizi, în special la cei cu sindromul întârziat al somnului,124, poate armoniza și armoniza stilul de viață circa. ameliorând ulterior declanșatorii și simptomele.120 La pacienții cu migrenă, creierul nu pare să tolereze bine vârfurile și depresiunile vieții. Somnul regulat, mesele regulate, exercițiile fizice, evitarea atât a stimulării excesive, cât și a relaxării și evitarea factorilor declanșatori dietetici pot contribui la reducerea activării. Peres a studiat pe larg rolul melatoninei în migrenă și a demonstrat într-un studiu deschis că o doză de 3 mg de melatonină a fost eficientă în prevenirea migrenei la 25 din 32 de persoane cu migrenă cu peste 50%. Opt pacienți au prezentat o reducere de 100% a migrenelor.125 Deși mecanismul de acțiune al melatoninei nu este înțeles, se știe că melatonina posedă următoarele proprietăți legate de migrenă: activitate antiinflamatoare, prevenirea translocării factorului nuclear kappa B la nucleu,

eliminarea radicalilor liberi, inhibarea CGRP-indusă de CGRP, inhibarea activității vasodilatatoare directe, creșterea efectului vasodilatator analistic molecule de adeziune, inhibarea sintetazei de oxid nitric și efectul hipnotic din suprareglarea GABAergică.126,127.

Hormonii steroizi sexuali

Studiile au determinat că debutul migrenei crește odată cu menarha.128 Episoadele sunt legate de menstruație la 60% dintre femeile cu migrenă, o afecțiune descrisă ca migrenă menstruală.129 Migrena menstruală este deosebit de semnificativă deoarece multe femei raportează că migrenele lor menstruale sunt mai invalidante, de durată mai lungă și mai puțin receptive la tratamentele tradiționale abortive și preventive.130 probabil din cauza nivelurilor susținute de estrogen.131 Niciunul dintre regimurile contraceptive „21/7" nu aduce beneficii migrenei menstruale, dar omiterea pastilelor placebo poate preveni migrena la unii pacienți.132 Incidența migrenei tinde să scadă odată cu înaintarea în vârstă, dar poate fie să regreseze, fie să se agraveze în timpul perimenopauzei. S-a observat că durerile de cap apar în timpul și după scăderea simultană atât a estrogenului, cât și a progesteronului. Nu există un acord uniform asupra relației dintre nivelurile hormonale și migrenă, deși s-a observat că scăderea nivelului de estrogen este asociată cu migrena menstruală. DeLignieres și colab. au folosit gel percutanat de estradiol perimenstrual, cu o reducere semnificativă a durerii de cap.133 Într-un alt studiu, când a fost utilizat estradiol percutanat în timpul fazei luteale, s-au experimentat migrene de rebound postdozaj.134 Plasma luată de la femeile aflate la menstruație și reinfuzată într-un alt punct al ciclului menstrual va reproduce simptomele menstruației la cap; acest fenomen poate indica prezența unui factor generator de prostaglandine în plasmă.129 Terapia transdermică cu progesteron a avut succes anecdotic în prevenirea migrenei pentru unii pacienți, deși studiile publicate lipsesc. Histerectomia sau ooforectomia nu s-a dovedit a fi de ajutor.129

Deși terapia cu estrogeni poate fi eficientă pentru migrenele menstruale, este important de reținut că migrenele (în special cele cu aură) prezintă un risc mai mare de accident vascular cerebral ischemic; utilizarea terapiei de substituție cu estrogeni la aceste femei, în special în situația coagulopatiei sau a altor factori care promovează coagularea, ar putea fi riscantă.132 Medicamentele suplimentare sau suplimentele utilizate zilnic pentru o parte a fazei luteale au prevenit, de asemenea, cu succes migrenele menstruale; acestea includ naproxen, magneziu și triptani.135

Medicina manuala

Furnizorii de medicină manuală par să obțină succes în reducerea durerilor de cap prin diferite tehnici, cum ar fi manipularea coloanei vertebrale, masajul, eliberarea miofascială și terapia cranio-sacrală. Practicienii de medicină manuală identifică frecvent pierderea mobilității la nivelul coloanei vertebrale cervicale și toracice la migrene. Deși multe forme de medicină fizică par utile în scurtarea duratei și intensității unui episod de migrenă136, sprijinul din literatură a fost oarecum limitat în ceea ce privește manipularea ca modalitate de prevenire a episoadelor recurente de migrenă. Cu toate acestea, un studiu controlat randomizat de manipulare chiropractică a coloanei vertebrale efectuat în anul 2000 a

evidențiat o îmbunătățire semnificativă a frecvenței migrenei, duratei, dizabilității și utilizării medicamentelor la 83 de participanți la grupul de tratament. pe baza unora dintre dovezile prezentate aici, că manipularea coloanei vertebrale poate avea un loc în profilaxia cefaleei migrenoase.139 Cefaleea tensională poate răspunde favorabil la aceste tehnici, din cauza componentei structurale implicate în tensiunea musculară. Incidența migrenei la pacienții cu disfuncție a articulației temporomandibulare (ATM) este similară cu cea din populația generală, în timp ce incidența cefaleei tensionale la pacienții cu disfuncție a TMJ este mult mai mare decât în populația generală140.

acupunctura

Există suficiente dovezi care susțin utilizarea acupuncturii pentru ameliorarea durerii migrenoase.142-148 Interesant, mecanismul de ameliorare nu este mediat în mod clar de endorfine. Un studiu a constatat că injectarea de soluție salină sau naloxonă nu a afectat eficacitatea terapiei,143 și altul a constatat că, în timp ce acupunctura a crescut nivelul de endorfine la control, nivelurile scăzute de endorfine serice găsite la pacienții cu migrenă nu au crescut odată cu tratamentul.149 Mecanismul de acțiune poate implica în schimb normalizarea nivelurilor de serotonine. Un studiu a constatat că acupunctura a fost eficientă în ameliorarea durerii atunci când a normalizat nivelul serotoninei, dar a fost ineficientă în ameliorarea durerii și în creșterea nivelului serotoninei la pacienții cu niveluri foarte scăzute de serotonină.150

Deși limitările în designul experimental fac interpretarea dificilă, acupunctura pare să aibă succes în reducerea frecvenței episoadelor de migrenă, în general cu aproximativ 50%. Pacienții pot fi orbiți cu tratamente de acupunctură „false”, dar practicienii nu pot fi orbiți. În mod interesant, rezultatele clinice între acupunctura verum și acupunctura simulată au fost similare în două studii.151,152 Alte studii și recenzii sistematice153-156 aruncă o lumină favorabilă asupra acupuncturii, în ciuda dificultăților prezentate de designul studiului.

Feedback bio și terapie de relaxare

Astăzi, impactul fiziologic al stresului emoțional este acceptat în mod obișnuit. Stresul este și a fost întotdeauna o parte a vieții; obiectivul nostru trebuie să fie să găsim modalități de a reduce circumstanțele stresante atunci când este posibil și să învățăm tehnici care să ne permită să facem față mai eficient factorilor de stres inevitabili. Practicienii care își fac timp pentru a le cere pacienților să-și descrie factorii de stres emoțional, de obicei, constată că au îmbunătățit profund relația terapeutică pur și simplu prin trimiterea unui mesaj de grijă. Ei validează, de asemenea, efectele stresului, vorbind cu pacienții despre viața lor, mai degrabă decât respingând simptomele drept „doar stres”. Pacienții trebuie învățați că managementul stresului este o componentă critică a nevoilor zilnice de întreținere ale fiecărui individ și nu doar un lux ocazional. De asemenea, uneori este util să întrebați pacienții de ce cred că se confruntă cu starea lor particulară. Comentariile lor pot fi extrem de elucidante, permițând adesea o descoperire în terapie.

Biofeedback-ul periferic tradițional a produs dovezi de gradul A pentru tratarea eficientă a migrenelor.157 Biofeedback-ul termic folosește temperatura mâinilor pentru a ajuta individul să învețe că inducerea răspunsului de relaxare va crește temperatura mâinii și va facilita alte schimbări fiziologice pozitive în organism. Învățarea cum să preia un control mai activ asupra corpului poate reduce frecvența și severitatea durerilor de cap. Eficacitatea antrenamentului de biofeedback și relaxare în reducerea frecvenței și severității migrenei a făcut obiectul a zeci de studii clinice,154 care dezvăluie că aceste tehnici pot fi la fel de eficiente ca și beta-blocantele pentru prevenirea durerilor de cap, dar fără efectele adverse. Un articol recent a concluzionat că biofeedback-ul este costisitor și nu mai eficient decât folosirea unor tehnici de relaxare mai simple în migrenă și cefalee tensională.158 Alte modalități relevante de luat în considerare includ terapia cognitiv-comportamentală, programarea neurolingvistică, hipnoterapia, stimularea nervoasă electrică transcutanată, biofeedback electromiografic (EMG), masajul și, în special, dovezi pentru terapie cu laser A. antrenament de relaxare, biofeedback termic combinat cu antrenament de relaxare, biofeedback EMG și terapie cognitiv-comportamentală pentru profilaxia migrenei.161 Neurofeedback, o tehnică care folosește feedback-ul electroencefalografic pentru a-i învăța pe pacienți cum să modifice activitatea undelor cerebrale, a fost eficientă într-un studiu deschis de 37 de pacienți, cu eficacitate medie la 5 luni după întreruperea tratamentului517. Având în vedere siguranța și eficacitatea acestor tehnici, ar trebui să se acorde o atenție deosebită includerii lor în mod obișnuit în îngrijirea pacienților cu migrene.162

Exercițiile fizice nu trebuie trecute cu vederea ca o modalitate utilă în cefaleea migrenoasă. Treizeci și șase de pacienți cu migrenă care au făcut exerciții fizice timp de 30 de minute de trei ori pe săptămână timp de 6 săptămâni au prezentat o îmbunătățire semnificativă a parametrilor cefaleei. Nivelurile de Ș-endorfină înainte de exercițiu la acești indivizi au fost invers proporționale cu gradul de îmbunătățire a parametrilor lor de cefalee după exercițiu.163

În cele din urmă, rolul educației în stabilirea migrenei este esențial pentru furnizarea de îngrijiri de calitate. Într-un studiu prospectiv deschis care a implicat un total de 284 de migranți, 46% dintre subiecți au raportat o reducere cu 50% sau mai mare a frecvenței durerilor de cap atunci când li s-au furnizat materiale educaționale care includ informații generale despre cefaleea migrenoasă, un jurnal de dureri de cap, instrucțiuni despre cum să facă exerciții de întindere a mișcării și benzi de biofeedback. Subiecții care aveau tendința de a-și face griji cu privire la migrenele iminente au experimentat un grad semnificativ de beneficiu de pe urma programului.164 Pacienții au raportat auto-eficacitate și abilități de adaptare mai mari după expunerea la programul educațional.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Cefaleea migrenoasă este o afecțiune cu mai multe fațete și ar trebui înțeleasă mai degrabă ca un simptom decât ca o boală. Simptomele sunt adesea debilitante, interferând frecvent în mod semnificativ cu calitatea vieții unei persoane. O abordare holistică, multidisciplinară este necesară pentru un rezultat satisfăcător. Provocarea pentru clinician este de a determina care dintre mulți factori sunt responsabili pentru procesul de migrenă al fiecărui

pacient. Identificarea și evitarea factorilor precipitanți este importantă în reducerea frecvenței durerilor de cap. Evitarea inițiatorilor este deosebit de semnificativă, având în vedere că aceştia sunt cu efect cumulativ.

Datorită incidenței mari (80%-90%) a alergiilor/intoleranței alimentare la pacienții cu migrenă, diagnosticul și gestionarea pot începe cu un studiu de cel puțin 1 săptămână (în funcție de frecvența migrenei) de evitare atentă a tuturor alimentelor la care pacientul poate fi alergic sau intolerant. Acest lucru poate fi realizat prin post modificat supravegheat sau prin utilizarea de diete de eliminare. De asemenea, trebuie evitati toți ceilalți alergeni posibili (de exemplu, vitamine, medicamente inutile, ierburi etc.). În timpul acestei proceduri, pacienții sensibili la alimente sunt susceptibili de a prezenta o exacerbare semnificativă a simptomelor la începutul săptămânii, urmată de o ușurare aproape totală până la sfârșitul dietei rapide/modificate. Această secvență are de-a face cu caracteristica de dependență a alimentelor reactive. Odată ce pacientul nu prezintă simptome, un aliment nou este reintrodus (și consumat de mai multe ori) în fiecare zi, în timp ce simptomele sunt înregistrate cu atenție. Unii autori recomandă reintroducerea pe un ciclu de 4 zile. Alimentele suspectate (debutul simptomelor variază de la 20 de minute la 2 săptămâni) sunt eliminate, iar alimentele aparent sigure sunt schimbate pe parcursul unui ciclu de 4 zile (vezi capitolul 46). Odată ce s-a stabilit o perioadă fără simptome de cel puțin 6 luni, dieta de rotație de 4 zile nu ar trebui să mai fie necesară.

O dietă oligoantigenică, în care declanșatorii alimentari obișnuiți sunt eliminați, poate fi, de asemenea, utilizată cu succes de unii pacienți, dar este de obicei necesar un proces mai lung (4-8 săptămâni), în funcție de frecvența episoadelor. Alimentele care sunt de obicei eliminate în această perioadă includ produse lactate, cereale care conțin gluten, ouă, porumb, ciocolată, arahide, cafea, ceai negru, băuturi răcoritoare, băuturi alcoolice și toate alimentele procesate. Unii clinicieni folosesc testarea imunoglobulinei pentru alergii alimentare, cu rezultate mixte.

Este demn de remarcat faptul că cauza migrenei nu este adesea o simplă chestiune de intoleranță alimentară. Aberațiile în funcția digestivă și detoxifiere pot, de asemenea, complica imaginea. Deșeurile metabolice ale organismelor patogene pot produce simptome la distanță, cum ar fi durerea de cap, iar îngrijirea de bază pentru pacienții cu cefalee migrenoasă ar trebui să includă corectarea disbiozei intestinale dacă este identificată clinic sau în laborator prin cultura scaunului, analiza acizilor organici sau evaluarea permeabilității intestinale.

Supraîncărcarea toxică sau funcția suboptimă a enzimelor de detoxifiere poate, teoretic, să declanșeze dureri de cap și ar trebui abordate dacă se suspectează.165 Susceptibilitatea la toxicitate este produsă de expunerea excesivă la mediu, polimorfisme genetice în producția de enzime de detoxifiere și epuizarea cofactorilor nutritivi care catalizează faza I și/sau faza II de detoxifiere.

Dieta

După cum sa discutat mai sus, toți alergenii alimentari trebuie eliminați și trebuie utilizată o dietă de rotație de 4 zile până când pacientul nu prezintă simptome timp de cel puțin 6 luni. Alimentele care conțin amine vasoactive trebuie inițial eliminate. După ce simptomele au fost controlate, astfel de alimente pot fi reintroduse cu atenție. Alimentele primare care trebuie eliminate inițial sunt băuturile alcoolice, brânza, ciocolata, citricele și crustaceele. Dieta ar trebui să fie săracă în surse de acid arahidonic (grăsimi animale terestre) și bogată în alimente care inhibă agregarea trombocitelor (de exemplu, uleiuri vegetale, uleiuri de pește, usturoi și ceapă).

Suplimente

Magneziu: 250 până la 800 mg pe zi în doze divizate, titrate în funcție de simptome și toleranță intestinală

Vitamina B6: 50 până la 75 mg pe zi echilibrată cu complex B

5-HTP: 100 până la 200 mg o dată sau de două ori pe zi

Vitamina B2 (riboflavină): 400 mg o dată pe zi echilibrată cu complexul B

Coenzima Q10: 150 mg o dată pe zi

Terapii hormonale

Proba de melatonină 0,3 până la 3 mg la culcare

Studiu cu estradiol, atent individualizat la tabloul clinic

Medicamente botanice

Tanacetumparthenium (feverfew): 0,25 până la 0,5 mg partenolidă de două ori pe zi

Zingiber officinalis (ghimbir):

Ghimbir proaspăt: aproximativ 10 g/zi (o felie de 6 mm)

Ghimbir uscat: 500 mg de patru ori pe zi

Extract standardizat pentru a conține 20% gingerol și shogaol

100 până la 200 mg de trei ori pe zi pentru prevenire și 200 mg la fiecare 2 ore (până la șase ori pe zi) în tratamentul migrenei acute

Petasides hybridus (butterbur): 75 mg de două ori pe zi cu mese

Medicină fizică și terapii de relaxare

Stimularea nervoasă transelectrică (TENS) pentru a controla spasmul muscular secundar

Acupunctura pentru echilibrarea meridianelor

Biofeedback

Imagini ghidate

REFERINȚE

Goadsby P, Lipton R, Ferrari M. Migrenă: înțelegere și tratament actual. N Engl J Med. 2002;346(4): 257-270.

Brixner D. Prevalența și povara migrenei și impactul asupra îngrijirii gestionate. Îngrijire gestionată. 2007:2-3.

Izzati-Zade K. Rolul serotoninei în patogenia și prezentarea clinică a atacurilor de migrenă. Neurosci Behav Physiol. 2008;38(5):501-505.

Rose FC. Patogeneza unui atac de migrenă. CONITURI. 1983;6:247-248.

Shinhoj E. Studii hemodinamice în creier în timpul migrenei. Arch Neurol. 1979;29:257-266.

Blacklow RS. Semnele și simptomele lui Macbryde. a 6-a ed. New York, NY: JB Lippincott; 1983:64-68.

Ferrari MD. Migrenă. Lancet. 1998;351:1043-1051.

Silberstein SD. Progrese în înțelegerea fiziopatologiei cefaleei. Neurologie. 1992;42(suppl 2):6-10.

Simkins RT, Tepley N, Barkley GL și colab. Câmpuri neuromagnetice spontane în migrenă: posibilă legătură cu răspândirea depresiei corticale. Neurologie. 1989;39(suppl 1):325.

Goadsby P. Cum funcționează agenții profilactici utilizați în prezent în migrenă? Cefalalgie. 1997;17:85-92.

Olesen J, Edvinsson L, eds. Mecanismele de bază ale durerii de cap. Amsterdam: Elsevier; 1988:301-312.

Lauritzen M, Skyh0j Olsen T, Lassen NA, et al. Modificări ale fluxului sanguin cerebral regional în cursul atacurilor de migrenă clasice. Ann Neurol. 1983;13:633-641.

Eikermann-Haerter K, Ayata C. Cortical răspândirea depresiei și migrenei. Curr Neurol Neurosci Rep. 2010;10:167-173.

Salomone S, Caraci F, Capasso A. Migraine: an overview. Open Neurol J. 2009;3:64-71.

Spengos K, Theleritis C, Paparrigopoulos T. Memantina și antagonismul NMDA pentru migrena cronică: o abordare terapeutică potențial nouă? Durere de cap. 2008; 48(2):284-286.

HS alb. Farmacologia moleculară a topiramatului: gestionarea convulsiilor și prevenirea migrenei. Durere de cap. 2005;45:S48-S56.

Rapoport A. Medicamente antimigrene: noi frontiere. Neurol Sci. 2009;30:S49-S54.

Thijs RD, Kruit MC, van Buchem MA. Sincopa în migrenă: studiul CAMERA bazat pe populație. Neurologie. 2006;66(7):1034-1037.

Rogawski M. Mecanisme patofiziologice comune în migrenă și epilepsie. Arch Neurol. 2008;65(6):709-714.

Schwedt T. Asocierea migrenei cu anomalii cardiace, boli cardiovasculare și accident vascular cerebral. Neurol Clin. 2009;27(2):513-523.

Hanington E. Trombocitele și migrena. Durere de cap. 1986;26:411-415.

Panconesi A. Serotonina și migrena: o reconsiderare a teoriei centrale.

J Cefalee Durere. 2008;9(5):267-276.

Ferrari MD, Odink J, Tapparelli C și colab. Metabolismul serotoninei în migrenă. Neurologie. 1989;33:1239-1242.

Fioroni L, Andrea GD, Alecci M, et al. Calea serotoninei trombocitelor în migrena menstruală. Cefalalgie. 1996;16:427-430.

Sicuteri F. Migrena, o disnocicepție biochimică centrală. Durere de cap. 1986;16: 145-149.

Hamel E. Serotonina și migrena: biologie și implicații clinice. Cefalalgie. 2007;27(11):1293-1300.

Moskowitz MA, Cutrer FM. Sumatriptan: un tratament vizat de receptor pentru migrenă. Annu Rev Med. 1993;44:145-154.

Silberstein SD, Goadsby PJ, Lipton RB. Managementul migrenei: o abordare algoritmică. Neurologie. 2000;55 (supliment 2):S46-S52.

Humphrey PPA, Fenuik W, Perren MJ și colab. Serotonina si migrena. Ann NY Acad Sci. 1990;600:587-598.

Jamieson DG. Siguranța triptanilor în tratamentul pacienților cu migrenă. Am J Med. 2002;112:135-140.

Silberstein SD. Parametru de practică: ghiduri bazate pe dovezi pentru cefaleea migrenoasă (o revizuire bazată pe dovezi). Neurologie. 2000;55:754-762.

Saper JR, Silberstein SD, Lake AE și colab. Studiu dublu-orb al fluoxetinei: cefalee cronică zilnică și migrenă. Durere de cap. 1994;34:497-502.

Welch KMA, Migrena: o tulburare biocomportamentală. Arch Neurol. 1987;44:323-327.

Moschiano F, D'Amico D, Bussone G. Profilaxia migrenei: puncte cheie pentru clinicianul practicant. Neurol Sci. 2009;30(suppl 1):S33-S37.

Antonaci F, Dumitrache C, De Cillis I, et al. O revizuire a ghidurilor europene actuale de tratament pentru migrenă.

J Cefalee Durere. 2010;11(1):13-19.

Schurks M, Diener HC, Goadsby P. Actualizare privind profilaxia migrenei. Curr Treat Options Neurol. 2008;10(1): 20-29.

Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD și colab. Migrena transformată și utilizarea excesivă a medicamentelor într-un centru terțiar pentru cefalee: caracteristici clinice și rezultate ale tratamentului. Cefalalgie. 2004;24(6):483-490.

Mathew NT, Kurman R, Perez F. Dureri de cap refractare induse de medicamente: caracteristici clinice și management. Durere de cap. 1990;30(10):634-638.

Diener HC, Limmroth V. Cefaleea prin utilizarea excesivă a medicamentelor: o problemă la nivel mondial. Lancet Neurol. 2004;3(8):475-483.

Garza I, Schwedt T. Cefaleea prin suprasolicitare a medicamentelor: etiologie, caracteristici clinice și diagnostic. Preluat la 16 iunie 2010 de la http://www.uptodate.com/online/content/ topic.do?topicKey=headache/15130& selectedTitle=1~35&source=search_result.

Mansfield LE, Vaughan TR, Waller ST, et al. Alergia alimentară și migrena adultă: confirmarea dublu-orb și mediatoare a unei etiologii alergice. Ann Alergie. 1985;55:126-129.

Carter CM, Egger J, Soothill JF. Un management alimentar al migrenei severe din copilărie. Hum Nutr Appl Nutr. 1985;39A: 294-303.

Hughes EC, Gott PS, Weinstein RC, et al. Migrenă: un test de diagnostic pentru etiologia sensibilității alimentare printr-un rapid susținut nutrițional și confirmat printr-un raport pe termen lung. Ann Alergie. 1985;55:28-32.

Egger J, Carter CM, Wilson J, et al. Este migrena alergie alimentară? Lancet. 1983;2:865-869.

Monro J, Brostoff J, Carini C, et al. Alergia alimentară în migrenă. Lancet. 1980; 2:1-4.

Acordați ECG. Alergii alimentare și migrene. Lancet. 1979;1:966-969.

Little CH, Stewart AG, Fennessy MR. Eliberarea serotoninei trombocitelor în artrita reumatoidă, așa cum sa studiat la pacienții cu intoleranță alimentară. Lancet. 1983;2:297-299.

Peatfield RC. Relația dintre mâncare, vin și dureri de cap precipitate de bere. Durere de cap. 1995;35:355-357.

Millichap JG, Yee M. Factorul de dietă în migrena la copii și adolescenți. Pediatr Neurol. 2003;28(1):9-15.

Hernandez CMA, Pinto ME, Montiel HLH. Alergia alimentară mediată de anticorpi IgG asociată cu migrenă la adulți. Rev Alerg Mex. 2007;54(5): 162-168.

Jarisch R, Wantke F. Vin și cefalee. Int Arch Allergy Immunol. 1996;110:7-12.

Wantke F, Gotz M, Jarisch R. Dieta fără histamină: tratament de elecție pentru intoleranța alimentară indusă de histamină şi tratament de sprijin pentru durerile de cap cronice. Clin Exp Alergie. 1993;23: 982-985.

Vaughan T. Rolul alimentelor în patogeneza cefaleei migrenoase. Clin Rev în alergie. 1994:167-180.

Jarman J, Glover V, Sandler M. Eliberarea de (14C)5-hidroxitriptaminei din trombocitele umane de către vin roșu. Life Sci. 1991;48:2297-2300.

Martner Hewes PM, Hunt IF, Murphy NJ și colab. Nutriția vitaminei B6 și activitatea diaminooxidazei plasmatice la adolescentele hispanice gravide. Am J Clin Nutr. 1988;44:907-913.

Sabbah A, Heulin MG, Drouet M, et al. Activitatea antihistaminica sau antidegranulanta a serului de sarcina. Alergie Immunol (Paris). 1988;20(6):236-240.

Lindberg S. Eliminarea histaminei 14C din sângele femeilor însărcinate și neînsarcinate cu referire specială la uter. Acta Obst Gynecol Scand. 1963;62:1-25.

Wilkinson Jr CF. Dureri de cap migrenoase recurente asociate cu hipoglicemie spontană. Am J Med Sci. 1949;218:209-212.

Dexter J, Roberts J, Byer A. Testul de toleranță la glucoză de cinci ore și efectul dietei cu conținut scăzut de zaharoză în migrenă. Durere de cap. 1978;18:91-94.

Brainard JB. Creșterea angiotensinei și a aldosteronului în migrena indusă de sare. Durere de cap. 1981;21:222-226.

Ratner D, Shoshani E, Dubnov B. Dieta fără proteine din lapte pentru astm și migrenă non-sezonal la pacienții cu deficit de lactază. Isr J Med Sci. 1983;19: 806-809.

Koehler SM, Glaros A. Efectul aspartamului asupra migrenei. Durere de cap. 1988;28:10-13.

Blumenthal HR, Vance DA. Dureri de cap cu guma de mestecat. Durere de cap. 1997;37(10): 665-666.

Bigal ME, Krymchantowski AV. Migrenă declanșată de sucraloză - un raport de caz. Durere de cap. 2006 Mar;46(3):515-517.

Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, et al. Efectele benefice ale eradicării Helicobacter pylori asupra migrenei. Hepatogastroenterologie. 1998;45(21):465-470.

Yiannopoulou KG, Efthymiou A, Karydakis K, și colab. Infecția cu Helicobacter pylori ca factor de risc de mediu pentru migrena fără aură. J Cefalee Durere. 2007;8(6):329-333.

Tunca A, Turkay C, Tekin O, et al. Este infecția cu Helicobactor pylori un factor de risc pentru migrenă? Un studiu caz-control. Acta Neurol Belg. 2004;104(4):161-164.

Boiardi A, Crenna P, Merati B, et al. 5-OH-Triptofan în migrenă: considerații clinice și neurofiziologice. J Neurologie. 1981;225(1):41-46.

Bono G, Criscuoli M, Martignoni E, et al. Precursori ai serotoninei în profilaxia migrenei. Adv Neurol. 1982;33:357-363.

Gerrard JM, White JG, Krivit W. Substanță de stimulare a agregării labile, acizi grași liberi și agregare trombocitară. J Lab Clin Med. 1976:73-82.

Sanders TAB, Roshanai F. Influența diferitelor tipuri de acizi grași polinesaturați omega-3 asupra lipidelor din sânge și a funcției trombocitelor la voluntari sănătoși. Clin Sci. 1983;64:91-99.

Woodcock BE, Smith E, Lambert WH,

et al. Efectul benefic al uleiului de pește asupra vâscozității sângelui în bolile vasculare periferice. Br Med J. 1984;288:592-594.

McCarren T, Hitzemann R, Smith R,

et al. Ameliorarea migrenei severe cu ulei de pește (w-3) acizi grași. Am J Clin Nutr. 1985;41(4):874.

Glueck CJ, McCarren T, Hitzemann R,

et al. Ameliorarea migrenei severe cu acizi grași omega-3: un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo. Am J Clin Nutr. 1986;43(4):710.

Harel Z, Generoso G, Riggs S, et al. Suplimentarea cu acizi grași polinesaturați omega-3 în gestionarea migrenelor recurente la adolescenți.

J Sănătatea adolescentului. 2002;31:154-161.

Bic Z, Blix GG, Hopp HP și colab. În căutarea tratamentului ideal pentru migrenă. Ipoteza medicală. 1998;50:1-7.

Montagna P, Sacquegna T, Cortelli P, et al. Migrena ca defect al metabolismului oxidativ al creierului: o ipoteză.

J Neurol. 1989;236:124-125.

Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Eficacitatea dozei mari de riboflavină în profilaxia migrenei: un studiu controlat randomizat. Neurologie. 1998;50:466-470.

Welch KMA, Levine SR, D'Andrea G, et al. Observații preliminare asupra metabolismului energetic al creierului în migrenă studiate prin spectroscopie RMN cu fosfor 31 in vivo. Neurologie. 1989;39:538-541.

Schoenen J, Lenaerts M, Bastings E. Doze mari de riboflavină ca tratament profilactic al migrenei: rezultatele unui studiu pilot deschis. Cefalalgie. 1994;14:328-329.

Condo M, Posar A, Arbizzani A, et al. Profilaxia riboflavinei în migrena la copii și adolescenți. J Cefalee Durere. 2009;10(5):361-365.

MacLennan SC, Wade FM, Forrest KM și colab. Doze mari de riboflavină pentru profilaxia migrenei la copii: un studiu dublu orb, randomizat, controlat cu placebo.

J Neurologie infantilă. 2008;23(11): 1300-1304.

Kopjas TL. Utilizarea acidului folic în cefaleea vasculară de tip migrenă. Durere de cap. 1969:167-170.

Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, et al. Studiu deschis al coenzimei Q10 ca prevenire a migrenei. Cefalalgie. 2002;22(2):137-141.

Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, et al. Eficacitatea coenzimei Q10 în profilaxia migrenei: un studiu controlat randomizat. Neurologie. 2005;64(4): 713-715.

Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, et al. Deficitul de coenzimă Q10 și răspunsul la suplimente în migrena la copii și adolescenți. Durere de cap. 2007;47(1):73-80.

Marcolina S. Managementul nonfarmacologic al migrenelor. Alertă de medicină alternativă. 2007:61-72.

Altura BM, Brodsky MA, Elin RJ, et al. Magneziul: în creștere în importanță clinică. Îngrijirea pacientului. 1994;15:130-150.

Johnson S. Patologia multifațetă și răspândită a deficitului de magneziu. Ipoteze Med. 2001 februarie;56(2):163-170.

Swanson DR. Migrenă și magneziu: unsprezece conexiuni neglijate. Perspect Biol Med. 1988;31:526-557.

Ramadan NM, Halvorson H, Vande-Linde A, et al. Nivel scăzut de magneziu cerebral în migrenă. Durere de cap. 1989;29:590-593.

Gallai V, Sarchielli P, Morucci P, et al. Conținutul de magneziu al celulelor mononucleare din sânge la pacienții cu migrenă. Durere de cap. 1994;34:160-165.

Mazzotta G, Sarchielli P, Alberti A, et al. Testul electromiografic ischemic și concentrația de magneziu intracelular și extracelular la pacienții cu migrenă și cefalee de tip tensional. Durere de cap. 1996;36:357-361.

Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Profilaxia migrenei cu magneziu oral: rezultate dintr-un studiu prospectiv, multicentric, controlat cu placebo și dublu-orb randomizat. Cefalalgie. 1996;16(4):257-263.

Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C. Magneziul în profilaxia migrenei: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Cefalalgie. 1996;16: 436-440.

Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, et al. Biodisponibilitatea magneziului din citrat de magneziu și oxid de magneziu. J Am Coll Nutr. 1990;9:48-55.

Koseoglu E, Talaslioglu A, Gonul AS, et al. Efectele profilaxiei cu magneziu în migrena fără aură. Cercetarea magneziului. 2008;21(2): 101-108.

Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, et al. Sulfatul de magneziu intravenos ameliorează atacurile de migrenă la pacienții cu niveluri scăzute de magneziu ionizat seric: un studiu pilot. Clin Sci. 1995;89:633-636.

Mauskop A, Altura BM. Rolul magneziului în patogeneza și tratamentul migrenelor. Clin Neuroscience. 1998;5:24-27.

Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, et al. Sulfatul de magneziu intravenos ameliorează rapid durerile de cap de diferite tipuri. Durere de cap. 1996;36:154-160.

Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, et al. Sulfatul de magneziu intravenos ameliorează durerile de cap în grup la pacienții cu niveluri scăzute de magneziu ionizat seric. Durere de cap. 1995;35:597-600.

Galland LD, Baker SM, McLellan RK. Deficitul de magneziu în patogeneza prolapsului valvei mitrale. Magneziu. 1986;5:165-174.

Johnson ES, Kaddam NP, Hylands DM și colab. Eficacitatea feverfew ca tratament profilactic al migrenei. Br Med J. 1985;291:569-573.

Murphy JJ, Hepinstall S, Mitchell JRA. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, al sărăcii în prevenirea migrenei. Lancet. 1988;2:189-192.

Barsby RWJ, Salan U, Knight BW și colab. Feverfew și mușchi neted vascular: extractele din plante proaspete și uscate prezintă profiluri farmacologice opuse, dependente de conținutul de lactonă sesquiterpenă. Planta Medica. 1993;59:20-25.

Hepinstall S, Awang DV, Dawson BA, et al. Conținutul de partenolide și bioactivitatea mascaiului (Tanacetum parthenium [L.] Schultz-Bip.): estimarea produselor comerciale și autentificate de sărăcăciune. J Pharm Pharmacol. 1992;44:391-395.

Ernst E, Pittler MH. Eficacitatea și siguranța feverfew (Tanacetum parthenium L.): o actualizare a unei revizuiri sistematice. Nutriție de Sănătate Publică. 3(4A):509-514.

Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, și colab. Eficacitatea și siguranța extractului de CO2 de feverfew 6,25 mg tid (MIG-99) în prevenirea migrenei: un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo. Cefalalgie. 2005;25(11):1031-1041.

Miller LG. Medicamente pe bază de plante: considerații clinice selectate care se concentrează pe interacțiuni cunoscute sau potențiale medicament-plantă. Arch Int Med. 1998;158(9):2200-2211.

Hepinstall S, White A, Williamson L,

et al. Extractele de fiorfew inhibă secreția de granule în trombocitele sanguine și leucocitele polimorfonucleare. Lancet. 1985:1071-1074:i.

Mustafa T, Srivastava KC. Ghimbir (Zingiber officinale) în durerile de cap migrenoase. J Etnofarmacol. 1990;29:267-273.

Kiuchi F, Iwakami S, Shibuya M, et al. Inhibarea biosintezei prostaglandinelor și leucotrienelor de către gingeroli și diarilheptanoizi. Chem Pharm Bull. 1992;40:387-391.

Grossman M, Schmidramsl H. Un extract de petasites hybridus este eficient în profilaxia migrenei. Int J Clin Pharm. 2000;38:430-435.

Epstein MT, Hockaday JM, Hockaday TD. Petasites hybridus (butterbur). Alt Med Rev. 2001;6(2):207-209:Thorne Research, Inc.

Eaton J. Butterbur, ajutor pe bază de plante pentru migrenă. Nat Pharm. 1998;2(1):23-24.

Sutherland A, Sweet BV. Butterbur: o terapie alternativă pentru prevenirea migrenei. Am J Health Syst Pharm. 2010;67(9):705-711.

Schapowal AP. Studiu controlat randomizat cu unt și cetirizină pentru tratarea rinitei alergice sezoniere. BMJ. 2002:144-146.

Pothmann R, Danesch U. (2005). Prevenirea migrenei la copii și adolescenți: rezultatele unui studiu deschis cu un extract special de rădăcină de unt. Durere de cap. 2005;45(3):196-203.

Toglia JU. Melatonina: un contributor semnificativ la patogeneza migrenei. Ipoteze Med. 2001 Oct;57(4):432-434.

Gagnier J. Potențialul terapeutic al melatoninei în migrene și alte tipuri de cefalee. Altern Med Rev. 2001 Aug;6(4):383-389.

Claustrat B, Loisy C, Brun J, et al. Nivelurile nocturne ale melatoninei plasmatice în migrenă: un raport preliminar. Durere de cap. 1989;29(4):242-244.

Brun J, Claustrat B, Saddier P, et al. Secreția nocturnă de melatonină este scăzută la pacienții cu migrenă fără aură asociată cu menstruația. Cefalalgie. 1995;15:136-139.

Anton-Tay F, Chou C, Anton S și colab. Concentrația serotoninei în creier după administrarea intraperitoneală a melatoninei. Ştiinţă. 1968;162:277-278.

Nagtegaal JE, Smits MG, Swart AC și colab. Cefaleea sensibilă la melatonină în sindromul fazei de somn întârziat: observații preliminare. Durere de cap. 1998;38: 303-307.

Peres JFP, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, et al. Melatonina, 3 mg, este eficientă pentru prevenirea migrenei. Neurologie. 2004;63(4):757.

Peres M. Melatonina, glanda pineală și implicațiile lor pentru tulburările de cefalee. Cefalalgie. 2005:403-411.

Vogler B, Rapoport AM, Tepper SJ și colab. Rolul melatoninei în patofiziologia migrenei: implicații pentru tratament. Medicamente pentru SNC. 2006;20(5):343-350.

Epstein MT, Hockaday JM, Hockaday TD. Migrenă și hormoni reproductivi prin ciclul menstrual. Lancet. 1975;1:543-548.

Silberstein SD. Rolul hormonilor sexuali în durerile de cap. Neurologie. 1992;42 (supp 2):S37-S42.

Calhoun AH, Hutchinson S. Terapii hormonale pentru migrenă menstruală. Curr Pain Headache Rep. 2009;13(5):381-385.

Silberstein SC, Merriam GR. Estrogeni, progestative și dureri de cap. Neurol. 1991;41:786-793.

MacGregor E. Înlocuirea estrogenului și migrenă. Maturitas. 2009:51-55.

DeLignieres B, Vincens M, Mauvais- Jarvis P, et al. Prevenirea migrenei menstruale prin estradiol percutanat. Br Med J. 1986;293:1540.

MacGregor EA, Frith A, Ellis J, et al. Prevenirea atacurilor menstruale de migrenă: un studiu încrucișat dublu-orb controlat cu placebo. Neurologie. 2006;67(12):2159-2163.

Silberstein SD, Goldberg J. Migrena legată de menstruație: întreruperea ciclului în practica dumneavoastră clinică. J Reprod Med. 2007;52(10):888-895.

Parker GB, Tupling H, Pryor DS. Un studiu controlat de manipulare a colului uterin pentru migrenă. Aust NZ J Med. 1978;8(6):589-593.

Tuchin PJ, Pollard H, Bonello R. Un studiu controlat randomizat de terapie chiropractică manipulativă a coloanei vertebrale pentru migrenă. J Manip Phys Ther. 2000;23(2):91-95.

Nelson CF, Bronfort G, Evans R, et al. Eficacitatea manipulării coloanei vertebrale, a amitriptilinei și a combinației ambelor terapii pentru profilaxia migrenei. J Manip Physiol Ther. 1998;21:511-519.

Bronfort G, Nilsson N, Haas M, et al. Tratamente fizice non-invazive pentru durerile de cap cronice/recurente. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD001878.

Watts PG, Peet KM, Juniper RP. Migrena și articulația temporomandibulară: răspunsul final? Br Dent J. 1986;161:170-173.

Biondi D. Tratamente fizice pentru dureri de cap: o revizuire structurată. Durere de cap. 2005;45:738-746.

Melchant D, Linde K, Fischer P, et al. Acupunctură pentru dureri de cap recurente: o revizuire sistematică a studiilor controlate randomizate. Cefalalgie. 1999;19(suppl):779-786.

Lenhard L, Waite PM. Acupunctura în tratamentul profilactic al migrenei. Studiu pilot. NZ Med J. 1983;96:663-666.

Pickett H, Blackwell JC. Acupunctură pentru migrene. Sunt medic de familie. 2010;81(8):1036-1037.

Vickers AJ. Acupunctură pentru cefaleea cronică în îngrijirea primară: studiu pragmatic, randomizat. Preluat la 27 iunie 2010. De pe bmj.com:doi:10.1136/ bmj.38029.421863.EB.

Allais G, De Lorenzo C, Quirico PE. Acupunctura în tratamentul profilactic al migrenei fără aură: o comparație cu flunarizina. Durere de cap. 2002;42:855-861.

Haigh C. Acupunctura a redus frecvența și intensitatea durerii migrenelor primare sau durerilor de cap de tip tensional. Asistente medicale bazate pe Evid. 2009;12(2):47.

Facchinetti F, Nappi G, Savoldi F, et al. Cefalee primare: scăderea nivelului circulant de beta-lipotropină și beta-endorfină cu reactivitate afectată la acupunctură. Cefalalgie. 1985;1: 195-201.

Markelova VF, Vesnina VA, Malygina SI, et al. Modificări ale nivelului serotoninei din sânge la pacienții cu migrene înainte și după un curs de reflexoterapie. Zh Nevropatol Psikhiatr. 1984;84:1313-1316.

Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, et al. Eficacitatea acupuncturii pentru profilaxia migrenei: un studiu clinic controlat randomizat multicentric. Lancet Neurol. 2006;5:310-316. Linde K, Streng A, Jurgens S, et al. Acupunctură pentru pacienții cu migrenă: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2005;293(17):2118-2125.

Baischer W. Acupunctura în migrenă: rezultat pe termen lung și factori de predicție. Durere de cap. 1995;35:472-474. Holroyd KA, Penzien DB. Profilaxia farmacologică versus non-farmacologică a migrenei recurente: o revizuire meta-analitică a studiilor clinice. Durere. 1990;42:1-13. Manias P, Tagaris G, Karageorgiou K. Acupunctura în cefaleea: o revizuire critică. Clin J Pain. 2000;16:334-339. Vincent CA. Un studiu controlat al tratamentului migrenei prin acupunctură. Clin J Pain. 1989;5:305-312.

Stokes DA, Lappin MS. Neurofeedback și biofeedback cu 37 de persoane cu migrenă: un studiu de rezultat clinic. Comportament Funcția creierului. 2010;6:9.

Mullally WJ, Hall K, Goldstein R. Eficacitatea biofeedback-ului în tratamentul migrenei și durerilor de cap de tip tensional. Medicul durerii. 2009;12(6):1005-1011. Allais G, De Lorenzo C, Quirico PE, et al. Abordări non-farmacologice ale durerilor de cap cronice: stimularea nervoasă electrică transcutanată, terapia cu laser și acupunctura în tratamentul migrenei transformate. Neurol Sci. 2003;24:S138-S142.

Becker WJ, Sauro KM. Studii recente privind tratamentele legate de managementul stresului pentru migrenă. Durere de cap. 2009;49(9):1387-1390.

Campbell JK, Penzien D, Wall EM. Orientări bazate pe dovezi pentru cefaleea migrenoasă: tratamente comportamentale și fizice. Academia Americană de Neurologie; 2000. Disponibil la http:// www.neurology.org.

Grazzi L, Andrasik F. Abordări non-farmacologice în profilaxia migrenei: medicina comportamentală. Neurol Sci.

2010;31(suppl 1):S133-S135.

Koseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, et al. Exerciții aerobe și nivelurile plasmatice de beta endorfine la pacienții cu cefalee migrenoasă fără aură. Cefalalgie. 2003;23(10):972-976.

Smith TR, Nicholson RA, Banks JW. Educația privind migrenele îmbunătățește calitatea vieții într-un cadru de îngrijire primară. Durere de cap. 2010;50(4):600-612.

Liska DJ, Rountree R. Rolul detoxificării în prevenirea bolilor cronice degenerative. Rapoarte Nutr Sci aplicate. 2002;650:1-8.

Ioannides C. Efectul dietei și al nutriției asupra expresiei citocromilor P450. Xenobiotica. 1999;29(2):109-154.

CAPITOLUL 191

Scleroza Multiplă

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Simptome neurologice episodice, în funcție de părțile afectate ale sistemului nervos central (SNC).

Debutul tipic este la adulții cu vârsta cuprinsă între 20 și 55 de ani

Simptomatologia nu este în concordanță cu o singură leziune neurologică

p CONSIDERAȚII GENERALE

Scleroza multiplă (SM) este o boală a sistemului nervos central (SNC) caracterizată prin simptome neurologice care recidivează și se remit. Simptomele depind de părțile SNC care sunt afectate și pacienții au diferite niveluri de dizabilitate permanentă. Din punct de vedere

patologic, SM este o boală inflamatorie a SNC în care există distrugerea multifocală a tecilor de mielină, denumită demielinizare, și a axonilor din creier, măduva spinării și nervii optici.

SM este cea mai frecventă boală neurologică invalidantă a adulților tineri și de vârstă mijlocie din America de Nord și Europa.1 Medicii i-au recunoscut caracteristicile patologice și clinice încă de la mijlocul secolului al XIX-lea. Patologia SM constă în zone multifocale de demielinizare, denumite plăci, în creier, măduva spinării și nervii optici. În aceste zone are loc distrugerea tecii de mielină din jurul axonilor cu o relativă economisire a axonilor, deși leziuni axonale apar și în SM. Celulele inflamatorii compuse din macrofage și limfocite sunt prezente atunci când există demielinizare activă în plăcile de SM, ceea ce indică faptul că SM este o boală inflamatorie. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) oferă un mijloc de vizualizare a leziunilor MS din creier și măduva spinării (Figura 191-1). Din punct de vedere clinic, SM poate provoca diverse probleme neurologice, în funcție de localizarea și severitatea plăcilor de SM (Tabelul 191-1). În aproximativ 85% din cazuri, SM începe cu un curs recurent-remisiv.2 Pacienții experimentează recidive sau atacuri de SM în timpul cărora dezvoltă o nouă problemă neurologică, revenirea unei probleme vechi care s-a rezolvat sau agravarea simptomelor preexistente. Recidivele se dezvoltă în câteva zile sau săptămâni, urmate de o perioadă de îmbunătățire și stabilitate. Între recidive, pacienții sunt stabili din punct de vedere clinic, deși pot avea simptome neurologice permanente reziduale de la recidivele anterioare. Cu toate acestea, recăderile care provoacă simptome reprezintă doar „vârful aisbergului" al activității bolii în acest stadiu al bolii. Studiile RMN în serie la pacienții cu SM au dezvăluit că leziunile noi, asimptomatice de SM apar în creier de 5 până la 10 ori mai frecvent decât leziunile simptomatice și acestea provoacă leziuni permanente care contribuie la povara generală a bolii SM.3

Aproximativ 50% dintre pacienții cu SM recidivantă-remisiva (SMRR) intră într-o fază progresivă a bolii la 10 până la 15 ani de la debut. Agravarea constantă caracterizează această fază a bolii, numită SM secundar progresivă. Pacienții cu SM secundar progresivă pot sau nu să continue să aibă recidive. Aproximativ 15% dintre pacienții cu SM au o agravare progresivă de la debutul bolii, o formă de SM denumită SM progresivă primară. Deși SM este rareori fatală, este adesea invalidantă, aproximativ o treime dintre pacienți pierzând capacitatea de a merge la 15 până la 20 de ani de la debut. În formele benigne de SM, cuprinzând până la 15% dintre pacienți, pacienții nu dezvoltă niciodată vreo dizabilitate permanentă din cauza SM. Majoritatea pacienților, totuși, dezvoltă diferite grade de dizabilitate neurologică permanentă.

FIGURA 191-1 Secțiune coronală prin creierul unui pacient cu scleroză multiplă (SM). Cu această secvență imagistică, leziunile MS apar ca zone mari cu intensitate crescută a semnalului sau „pete" albe adiacente ventriculilor laterali.

TABELUL 191-1 Simptomele sclerozei multiple și cauzele neurologice ale acestora

Epidemiologie

SM afectează aproximativ 1 din 1000 de persoane din Statele Unite, Canada și nordul Europei. SM începe de obicei între 20 și 55 de ani, dar poate apărea la orice vârstă. Femeile sunt mai frecvent afectate decât bărbații, aproximativ 60% dintre cazuri fiind de sex feminin. Există o influență rasială puternică asupra riscului de a dezvolta SM: este cea mai frecventă în rândul albilor, în special în rândul celor de origine nord-europeană.4,5 SM tipică este rară în rândul asiaticilor și africanilor de culoare, dar este relativ comună în rândul americanilor de culoare. Predilecția rasială a SM este o dovadă care indică influența puternică a

Nu au fost acordate drepturi de a include această cifră în media electronică.
Vă rugăm să consultați publicația tipărită

FIGURA 191-2 Modelul plăcii de scleroză multiplă acută. (1) Celulele T activate intră în sistemul nervos central (SNC) prin trecerea prin bariera hemato-encefalică. (2) Celulele T patogene recunosc apoi antigenele din SNC, care pot fi fragmente de proteine de mielină sau antigene virale exprimate ca parte a unei infecții latente. (3) Celulele T activate eliberează apoi citokine proinflamatorii (limfotoxină [LT], factor de necroză tumorală-alfa [TFN-a] și interferon gamma [IFN-y]), care lezează direct mielina și macrofagele activate. (4,5) Macrofagele activate eliberează citokine, radicali liberi și proteaze, care lezează mielina și axonii. (6) Celulele plasmatice din SNC eliberează anticorpi antimielină, care se leagă de mielină și provoacă demielinizare prin activarea complementului sau prin asistarea fagocitozei mielinei de către macrofage. Celulele T reglatoare care intră în SNC eliberează citokine reglatoare (factor de creștere beta de transformare [TGF-p], interleukină-4 [IL-4] și IL-10), care reglează în jos celulele T patogene și ajută la „oprirea" răspunsului inflamator acut. (Din „Multiple Sclerosis" Continuum Vol 5 [5], 1999, p. 16.)

gene privind riscul de a dezvolta SM. Pe lângă influențele rasiale, există și o distribuție geografică interesantă a bolii. Zonele cu cea mai mare prevalență sunt situate la latitudini mai înalte, atât în emisfera nordică, cât și în emisfera sudică.6,7 Aceste zone cu risc ridicat includ nordul Statelor Unite, Canada, Marea Britanie, Scandinavia, nordul Europei, Noua Zeelandă și Tasmania.8,9.

Patogeneza

Toate semnele și simptomele SM se referă la leziuni ale creierului, măduvei spinării și nervilor optici.

Macrofagele pot provoca daune prin eliberarea de mediatori inflamatori solubili, cum ar fi citokinele și radicalii liberi sau prin îndepărtarea activă a mielinei din teaca axonilor. Celulele T activate pot elibera, de asemenea, citokine proinflamatorii, care pot contribui la deteriorarea țesuturilor. În cele din urmă, anticorpii antimielinei pot deteriora mielina fie prin inițierea demielinizării mediate de complement, fie prin asistarea fagocitozei mielinei de către macrofage. Procesul bolii este „dezactivat" prin apoptoza celulelor T care inițiază boala și prin recrutarea celulelor T reglatoare în SNC. Acest model al leziunii acute de SM este în concordanță cu cea mai răspândită teorie despre SM, și anume că este o boală mediată imun (Figura 191-2).

Factori de risc

Genele

Dovezi substanțiale indică faptul că fundalul genetic influențează riscul de a dezvolta SM.10,11 Rasa are o influență puternică asupra acestui risc, albii și negrii fiind mult mai expuși riscului de a dezvolta SM decât asiaticii. A avea o rudă de ordinul întâi (părinte sau frate) cu SM crește riscul de a dezvolta boala de cinci ori până la zece ori. Poate cea mai convingătoare dovadă a influenței genetice asupra riscului de a dezvolta SM provine din studiile pe gemeni în care cel puțin un geamăn are SM.12 Dintre gemenii neidentici, șansele ca al doilea geamăn să aibă SM sunt de 1% până la 2%, ceea ce este similar cu riscul perechilor de frați negemeni. Dintre gemenii identici, șansa ca cel de-al doilea geamăn să aibă SM este de 25%, ceea ce indică influența puternică a fondului genetic. Se estimează că 10 până la 15 gene diferite pot afecta riscul de a dezvolta SM și sunt în desfășurare eforturi majore de cercetare pentru a le identifica. Până acum, doar gena DR2 a antigenului leucocitar uman s-a dovedit definitiv a fi asociată cu un risc crescut de a dezvolta SM în rândul indivizilor de origine nord-europeană.

Viruși

Un interes considerabil constă în identificarea țintei sau țintelor răspunsului inflamator pernicios în SM.13 S-a postulat că virusurile și agenții microbieni sunt asociați cu un risc crescut de a dezvolta SM. De zeci de ani a existat interes pentru posibilitatea ca unul sau mai mulți viruși sau alte infecții microbiene să poată provoca SM. Acest interes provine din natura inflamatorie a SM și influența aparentă a mediului asupra riscului de a dezvolta SM, ambele sugerând posibilitatea unei etiologii infecțioase. Cu toate acestea, deși s-a raportat că diferiți agenți infecțioși sunt asociați cu SM - inclusiv rujeola, virusul Epstein-Barr, virusul cirului, coronavirusul, retrovirusul, herpes simplex, herpesvirusul uman-6 și Chlamydia pneumoniae - nu există nicio dovadă convingătoare a unei legături între orice agent infecțios și SM. dovezi larg acceptate care asociază SM cu orice virus specific sau alt microb.

Mediu

Influențe geografice și sezoniere. Asocierea cu latitudinea și prevalența SM a arătat rezultate mixte și este confundată de factori care includ migrația, obiceiurile de viață,

influențele biologice și factorii sociali. Cu toate acestea, în general, există o prevalență crescută a SM în latitudinile nordice (risc ridicat) și o prevalență scăzută în latitudinile sudice (risc scăzut). Persoanele care trec dintr-o zonă cu risc scăzut într-o zonă cu risc ridicat înainte de vârsta de 15 ani dobândesc un risc mai mare de a dezvolta SM, în timp ce cei care fac aceeași mișcare după adolescență păstrează un risc mai mic.9,15 Aceste observații sugerează că o expunere la mediu în primele două decenii de viață influențează riscul de a dezvolta SM. Ei sugerează, de asemenea, că expunerea timpurie la lumina soarelui, care este corelată cu nivelurile serice de vitamina D, poate influența riscul de a dezvolta SM.16

Deși nu este în concordanță cu toate zonele geografice17, există mai multe studii epidemiologice europene care arată o asociere între sezonul nașterii și riscul de a dezvolta SM 18,19 Aceste studii indică faptul că există un risc mai scăzut de SM pentru nașterile care au loc după vară și un risc mai mare de SM pentru nașterile care au loc după iarnă. Autorii care raportează aceste constatări sugerează că nivelul matern de vitamina D în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină poate influența riscul de SM, risc mai mic atunci când nivelurile materne de vitamina D sunt ridicate (lunile de vară) și risc mai mare atunci când nivelurile materne de vitamina D sunt scăzute (lunile de iarnă). Luate împreună, există unele dovezi care sugerează că expunerea la soare și nivelurile de vitamina D la o vârstă fragedă pot avea un rol influent în riscul de a dezvolta SM.

Dieta. Dieta poate juca un rol ca factor de risc de mediu pentru dobândirea SM. Primele investigații asupra dietei și SM s-au concentrat pe încercarea de a explica de ce comunitățile agricole interioare din Norvegia au avut o incidență mai mare decât zonele din apropierea coastei. S-a descoperit că dietele fermierilor erau mult mai mari în produse animale și lactate decât dietele locuitorilor de pe coastă, a căror dietă era îmbogățită cu pești de apă rece.20 De atunci, studii suplimentare au corelat consumul de grăsimi animale, proteine animale și carne de la mamifere nemarine cu riscul de SM.21

Într-o revizuire a datelor epidemiologice care raportează relația dintre dietă și SM din 1952 până în 1995, autorii au concluzionat că mai multe studii au sugerat că riscul de SM a fost corelat semnificativ cu următorii parametri: consumul de grăsimi animale, proteine animale și carne de la mamifere nemarine. legând riscul de SM cu aportul de grăsimi saturate. Autorii au remarcat, totuși, că aportul de acid linolenic, un acid gras omega-3, dar nu uleiuri de pește sau acid docosahexanoic, a fost asociat cu o tendință spre un risc mai scăzut de SM.22

Folosind date din aceleași cohorte, același grup nu a găsit nicio relație între consumul de fructe și legume și riscul de SM.23 Un studiu caz-control în Canada, care evaluează relația dintre factorii nutriționali și riscul de SM în 197 cazuri incidente de SM și 202 martori cu frecvență, a găsit o asociere pozitivă între aportul de grăsimi animale și riscul de SM.24

Rezumatul factorilor de risc

Deși există un acord general că SM este o boală mediată imun, motivul pentru care oamenii dezvoltă SM rămâne incert. Studiile epidemiologice sugerează că există o relație complexă între factorii genetici și de mediu care pot influența atât riscul de dobândire a SM, cât și progresia bolii SM.

P CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

SM rămâne un diagnostic clinic.25 Niciun test unic, cum ar fi un test de sânge, un examen RMN sau un studiu privind lichidul cefalorahidian (LCR) nu „diagnosticează" SM. Diagnosticul se bazează pe un medic cu cunoștințe care ia un istoric, efectuează un examen neurologic, efectuează diverse teste și apoi pune un diagnostic pe baza tuturor datelor. În general, doar neurologii au suficientă pregătire și experiență pentru a pune un diagnostic precis. Diagnosticul de SM se bazează pe demonstrarea obiectivă a două sau mai multe zone de demielinizare în SNC care au apărut de mai multe ori, iar un diagnostic nu se poate baza doar pe simptomele unui pacient.

Mijloacele de demonstrare „obiectivă" a zonelor de demielinizare includ examenul neurologic, RMN-ul creierului și măduvei spinării și teste electrofiziologice (numite potențiale evocate) care evaluează căile vizuale, auditive și somatosenzoriale. Examinarea LCR poate fi, de asemenea, utilă în stabilirea naturii inflamatorii a stării unui pacient dat. În evaluarea pacienților pentru posibila SM, CSF este evaluat pentru prezența celulelor plasmatice care produc imunoglobuline (IgG) în SNC prin evaluarea modificărilor IgG calitative (benzi oligoclonale) și cantitative (IgG totale, indicele IgG și rata de sinteză a IgG). Excluderea prezenței altor tulburări care pot fi mascadate sau diagnosticate greșit ca SM este, de asemenea, importantă, cum ar fi cauzele neobișnuite ale bolilor cerebrovasculare, deficiența de vitamina B12, compresia măduvei spinării de la tumori, hernia de disc sau stenoza canalului spinal, malformațiile vasculare ale măduvei spinării, boala Lyme și diverse alte tulburări. Deși anterior SM era dificil de diagnosticat, scanarea RMN a îmbunătățit semnificativ capacitatea de a diagnostica SM în stadiile sale incipiente, deoarece permite imagistica zonelor de demielinizare din creier și măduva spinării și, de asemenea, ajută la excluderea prezenței altor boli care ar putea explica simptomele pacientului.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Tratamente convenționale

Abordarea convențională pentru tratarea SM include utilizarea medicamentelor pentru a controla activitatea bolii și intervenții de reabilitare concepute pentru a atenua simptomele rezultate din afectarea SNC. Medicamentele care ajută la scăderea activității bolii (numite și agenți de modificare a bolii sau DMT) în RRMS includ interferon-Ş uman recombinant (Avonex, Betaseron și Rebif); acetat de glatiramer (Copaxone), un polimer aleatoriu din patru aminoacizi care stimulează celulele T protectoare; un anticorp monoclonal împotriva integrinei a-4 (Tysabri); fingolimod (Gilenya), singurul agent oral care împiedică intrarea limfocitelor activate în SNC prin sechestrare în ganglionii limfatici25a,25b; şi un agent de chimioterapie (Novantrone).26-31

În comparație cu placebo, aceste medicamente scad rata de recădere cu 30% până la 50%, scad formarea de noi leziuni în creier, așa cum este detectată prin RMN și scad riscul de a dezvolta dizabilitate neurologică permanentă. Un imunosupresor (agent de chimioterapie), mitoxantrona (Novantrone), s-a dovedit, de asemenea, că scade activitatea bolii la pacienții cu forme rapid progresive de SM.32 S-a demonstrat că un anticorp monoclonal (Tysabri) care împiedică celulele inflamatorii să pătrundă în SNC scade rata exacerbărilor SM și reduce activitatea bolii (leziuni IRM), în comparație cu FG77Bonyaing26. aprobat în 2010, reduce inflamația SNC și afectarea axonală prin reținerea limfocitelor în ganglionii limfatici, astfel încât mai puține sunt capabile să intre în SNC. S-a demonstrat că fingolimod reduce ratele de recădere cu 50%, scade rata de progresie a bolii și scade activitatea bolii (leziuni RMN).25a,25b Corticosteroizii, cum ar fi metilprednisolonul, administrați în doze mari pot scădea durata recăderilor SM, dar nu afectează gradul eventual de recuperare pentru recăderi.33 disfuncția vezicii urinare și spasticitatea, dar aceste medicamente nu inversează daunele care au apărut deja și nici nu reduc activitatea bolii.

Deși medicamentele convenționale sunt capabile să reducă activitatea bolii în RRMS, ele au limitări, care includ următoarele: doar un efect modest asupra prelungirii timpului până la dizabilități, cost (costul mediu este de 28.000 USD-48.000 USD pe an) și efecte secundare (de exemplu, reacții la locul injectării, anticorpi neutralizanți pentru interferonul beta; bradicardie pentru argolimodimie, argolimodimie). Toate, cu excepția Novantronului, sunt aprobate de FDA pentru RRMS. Având în vedere aceste considerații, este justificat un efort de identificare a terapiilor naturale care au beneficii pentru persoanele cu SM.

Considerații terapeutice de medicină naturală

Din punct de vedere al medicinei naturiste, există patru abordări majore pentru tratarea SM:

Terapie dietetică

Suplimente nutritive

Exercita

Managementul stresului

Includerea tuturor celor patru oferă cel mai cuprinzător plan de tratament cu medicină naturală și ar trebui utilizat în combinație cu terapiile convenționale adecvate.

Dietoterapia

Dieta cu conținut scăzut de grăsimi saturate

Dr. Roy Swank a oferit dovezi că o dietă săracă în grăsimi saturate, menținută pe o perioadă lungă de timp, tinde să întârzie procesul bolii, să reducă numărul de atacuri și să scadă mortalitatea.34-36 Swank a început să trateze pacienții cu dieta sa săracă în grăsimi în

1948. care avea un consum redus de grăsimi animale cu un consum mare de pește de apă rece.

Pe baza cunoștințelor actuale despre patogeneza SM, rațiunea utilizării dietei Swank sau a altor diete sărace în grăsimi saturate la pacienții cu SM se referă la beneficiile generale pentru sănătate ale unei astfel de diete și la efectele antiinflamatorii și probabil de stabilizare a membranei neuronale ale unei diete îmbogățite cu acizi grași omega-3. Deși consumul de carne roșie este limitat în mod semnificativ în dieta Swank, peștele pare să fie indicat în special datorită conținutului său excelent de proteine și, poate mai important, conținutului său ridicat de acizi grași omega-3. Peștii de apă rece, cum ar fi macroul, somonul și heringul sunt bogați în acizi grași omega-3, care includ acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexanoic (DHA). După cum este analizat în secțiunea „Suplimente nutriționale”, acizii grași omega-3 au efecte antiinflamatorii care pot fi benefice în SM. În plus, deoarece funcționarea neuronală optimă depinde de fluiditatea membranei celulare, care la rândul ei depinde de compoziția lipidelor, nivelurile optime de acizi grași esențiali (EFA) pot fi importante în exercitarea efectelor neuroprotectoare prin menținerea funcționării neuronale sănătoase.37-39 Scăderea grăsimilor animale și creșterea acizilor grași omega-3 din dietă pot îmbunătăți astfel funcția neuronală prin modularea compoziției lipilor neuronale.

De la studiile observaționale ale Dr. Swank, au fost efectuate două studii pilot care evaluează dieta în SM. Un studiu deschis a evaluat efectele unei diete sărace în grăsimi saturate combinate cu suplimente cu ulei de pește și complex de vitamina B și vitamina C în SMRR nou diagnosticat.40 Pe lângă modificările dietetice, subiecții au fost sfătuiți să reducă aportul de zahăr, cafea, ceai și alcool și să renunțe la fumat. Dieta a fost monitorizată timp de 2 ani printr-o înregistrare alimentară de 4 zile la sfârșitul fiecărui an, iar nivelurile plasmatice de acizi grași au fost monitorizate la momentul inițial, anul 1 și anul 2.

O creștere semnificativă a aportului de pește a avut loc și o reducere a alimentelor care conțin grăsimi saturate a avut loc după 2 ani. A avut loc o creștere semnificativă a nivelurilor plasmatice de acizi grași omega-3 și o scădere semnificativă a acizilor grași omega-6 din plasmă. Pe parcursul celor 2 ani de studiu, pacienții au avut reduceri semnificative atât ale ratelor de recădere, cât și ale dizabilității. Acest studiu, totuși, a avut limitări semnificative, deoarece nu a existat un grup de comparație.

Deși se impune prudență în interpretarea rezultatelor acestui mic studiu deschis, rezultatul său este de acord cu studiile pe termen lung ale Dr. Swank privind dieta și suplimentarea cu ulei de pește pentru persoanele cu SM.

Un studiu controlat randomizat, parțial orb, a evaluat efectul intervenției dietetice cu conținut scăzut de grăsimi cu suplimente de acizi grași omega-3 la 31 de subiecți cu SMRR.41 Intervenția a durat 12 luni, iar rezultatul principal a fost calitatea vieții, utilizând chestionarul Short Form Health Survey (SF-36). Subiecții au fost randomizați în unul dintre cele două grupuri: grupul „dietă cu conținut scăzut de grăsimi/ulei de pește” și grupul „dietă/ulei de măsline”. Grupul de dietă cu conținut scăzut de grăsimi/ulei de pește a urmat

o dietă care nu a depășit 15% grăsimi saturate (procentul total din aportul caloric total zilnic) plus capsule cu ulei de pește (doze zilnice de EPA 1,98 g și DHA 1,32 g). Grupul de dietă/ulei de măsline a urmat dieta de pasul I a Asociației Americane a Inimii, 30% grăsimi saturate (procentul total de calorii zilnice) plus capsule cu ulei de măsline (6 capsule a 1 g de ulei de măsline pe zi). Subiecții au fost urmăriți pentru o medie de 11 ± 2,9 luni, iar grupul cu dietă cu conținut scăzut de grăsimi/ulei de pește a menținut scoruri mai bune la calitatea vieții pentru bunăstarea fizică (deși nu este semnificativ statistic) decât grupul care a folosit suplimente cu ulei de măsline. Scorurile componentei de sănătate mintală au fost similare în cele două grupuri de intervenție. La momentul de 6 luni, grupul cu ulei de măsline a raportat o îmbunătățire a oboselii în comparație cu grupul cu ulei de pește (P = 0,035), care a continuat timp de 12 luni. Pentru ambele grupuri de intervenție, ratele de recădere au fost reduse în comparație cu anul anterior intrării în studiu. Acest studiu sugerează că o dietă săracă în grăsimi saturate cu suplimente de ulei de pește ar putea promova o mai bună sănătate fizică și mentală pentru persoanele cu SM. Deoarece toți subiecții s-au îmbunătățit după 12 luni, studiul sugerează, de asemenea, că modificarea dietei pe lângă suplimentarea cu un „ulei bun” (ulei de pește sau ulei de măsline) poate fi benefică pentru persoanele cu SM.

Studiile epidemiologice care sugerează o legătură între o dietă bogată în grăsimi și un risc crescut de SM, împreună cu rezultatele celor trei studii cu o dietă săracă în grăsimi analizate, arată o consecvență în identificarea unei diete cu conținut scăzut de grăsimi ca terapie care poate beneficia de persoanele cu SM. O persoană cu SM care urmează o dietă cu conținut scăzut de grăsimi va obține beneficii generale pentru sănătate. O dietă îmbogățită în acizi grași omega-3, care au efecte imunomodulatoare, poate oferi, de asemenea, beneficii mai specifice de modificare a bolii.

Suplimente nutritive

Acizi grași esențiali. EFA sunt împărțiți în două grupe majore, acizii grași omega-3 și acizii grași omega-6.

Acizi grași Omega-3. Există o bună justificare pentru suplimentarea cu EPA și DHA, așa-numitele lipide marine, în tratamentul SM. Există un acord general că SM rezultă dintr-o dereglare imună dobândită și o activare imună aberantă, ceea ce duce la procese inflamatorii conduse de celulele T în SNC care provoacă demielinizare și leziuni axonale. Niveluri crescute de citokine proinflamatorii precum TNF-a, interferon IFN-y și IL-2 au fost găsite în sângele periferic, lichidul cefalorahidian (LCR) și leziunile cerebrale ale pacienților cu SM.42-47 Numeroase rapoarte documentează asocierea dintre aceste citokine și activitatea bolii, implicându-le astfel ca mediatori ai imunopatogenezei SM481.

Metaloproteaza-9 de matrice (MMP-9) a fost implicată în patogeneza SM. MMP-urile sunt o familie de proteaze care ajută la remodelarea matricei extracelulare, a membranei bazale și a altor țesuturi din organism prin digerarea componentelor de colagen din aceste țesuturi. Se crede că MMP-urile joacă un rol semnificativ în transmigrarea celulelor inflamatorii în

SNC, ajutând la întreruperea barierei hematoencefalice.52,53 Mai multe studii au arătat niveluri serice mai ridicate de MMP-9 la pacienții cu SM.54'56 Există un studiu deschis la pacienții cu RRMS (n = 10) care a arătat o scădere semnificativă a nivelului secret de MMP de la grupul MMP-a9. celule imunitare după suplimentarea cu concentrat de ulei de pește la 8 g/zi (conținând 2,9 g EPA și 1,9 g DHA) timp de 3 luni. Toți subiecții au prezentat o scădere a nivelurilor MMP-9 indiferent dacă erau sau nu tratați cu medicamente modificatoare ale bolii SM.57

Este important să se găsească agenți care pot suprima citokinele inflamatorii și nivelurile de MMP-9 pentru a dezvolta noi terapii pentru modificarea cursului SM. Efectele imunomodulatoare ale acizilor grași omega-3 au fost bine documentate. Studiile in vitro, pe animale și ex vivo pe oameni au raportat o scădere a nivelurilor de ARNm și proteine ale unui număr de citokine, inclusiv TNF-a, IFN-y, IL-1, IL-2 și VCAM-1.58 Un studiu publicat a documentat efectele suplimentării cu uleiuri de pește îmbogățite cu omega-3 asupra nivelului de secretie al acizilor grași EPA și DHA. Au fost evaluate IL-1-Ș, TNF-a, IL-2, IFN-y, prostaglandina E2 (PGE2) și LTB4 secretate de celulele imune nestimulate și stimulate la persoanele cu SM și martori sănătoși. Douăzeci de subiecți cu SM și 15 martori sănătoși potriviti în funcție de vârstă au fost suplimentați cu 6 g/zi de ulei de pește care conține 3 g EPA și 1,8 g DHA timp de 6 luni. Toți subiecții cu SM au avut un curs stabil de SM timp de cel puțin 3 luni înainte de înscriere, nu și-au modificat dieta ca o consecință a dezvoltării SM și nu au urmat nicio terapie de modificare a bolii.

Măsurile de rezultat au comparat nivelurile inițiale ale citokinelor menționate cu nivelurile după 3 și 6 luni de suplimentare, atât la subiecții cu SM, cât și la martorii sănătoși. După 3 și 6 luni de suplimentare cu ulei de pește, a existat o scădere semnificativă a nivelurilor de IL-1Ș solubilă (P = 0,03), TNF-a (P = 0,02), IL-2 (P = 0,002) și IFN-y (P = 0,01) în celulele mononucleare din sângele periferic nestimulat (PBMC) din ambele grupuri. O diferență semnificativă a fost observată după 3 și 6 luni de suplimentare în nivelurile de IL-1Ș solubilă (P = 0,01), TNF-a (P = 0,02), IL-2 (P = 0,003) și IFN-y (P = 0,005) din celulele imune stimulate ale ambelor grupuri. Nivelurile de citokine au revenit la valorile de bază după o perioadă de eliminare de 3 luni.

Un studiu a examinat utilizarea suplimentelor cu acizi grași omega-3 în SM.60 Acesta a fost un studiu mare (n = 312) dublu-orb controlat cu placebo în care pacienții cu SM au fost randomizați să primească fie 20 de capsule de ulei de pește pe zi, fie ulei de măsline care conține 72% acid oleic timp de 2 ani. Doza zilnică totală de EPA a fost de 1,71 g, iar doza zilnică totală de DHA a fost de 1,41 g. Acest studiu a raportat o tendință de îmbunătățire la subiecții tratați cu omega-3 în comparație cu martorii (P = 0,07). Deși rezultatele nu au atins o semnificație statistică favorizând suplimentarea cu acizi grași omega-3, studiul nu a fost conceput în mod optim. Ambele grupuri din studiu au fost sfătuite să urmeze o dietă săracă în grăsimi animale și bogată în acizi grași polinesaturați. Important, ambele grupuri au dezvoltat modificări ale conținutului de acizi grași seric în cei 2 ani de studiu. Lipsa comparării suplimentării cu ulei de pește cu un placebo la pacienții care nu au avut alte

modificări ale dietei poate să fi afectat capacitatea studiului de a detecta un beneficiu terapeutic semnificativ statistic al suplimentării cu acizi grași omega-3.

Deși singurul studiu clinic privind suplimentarea cu ulei de pește în SM nu a reușit să arate un beneficiu semnificativ statistic față de placebo, acest studiu a arătat o tendință puternică de favorizare a suplimentării cu ulei de pește. Pe baza studiilor analizate, există dovezi care susțin utilizarea suplimentelor cu acizi grași omega-3 pentru a reduce citokinele proinflamatorii și MMP-9, ambele fiind asociate cu patogeneza SM.

Acizi grași Omega-6. Există mai puține dovezi care susțin efectele suplimentelor cu omega-6 asupra scăderii citokinelor proinflamatorii, deși unele dovezi susțin omega-6 în scăderea recăderilor în SM. Suplimentarea acizilor grași omega-6 a crescut semnificativ producția de factor de creștere transformator beta-1 (TGF-Ș1) în celulele mononucleare din sângele periferic ale subiecților sănătoși. a scăzut severitatea bolii63 și a redus inflamația în SNC.64 Astfel, există o bază experimentală pentru a lua în considerare suplimentarea cu acizi grași omega-6.

Suplimentarea cu acid linoleic pentru tratamentul SM a fost investigată în cel puțin trei studii clinice dublu-orb.65-67 Deși rezultatele studiilor au fost mixte (două au arătat un efect pozitiv și unul nu), analiza combinată indică faptul că pacienții suplimentați cu acid linoleic au avut o creștere mai mică a dizabilității și au redus severitatea și durata recăderilor, în comparație cu pacienții cu ulei de măsline. emulsie de ulei de semințe într-o doză suficientă pentru a asigura o suplimentare zilnică de 17,2 g de acid linoleic. Spre deosebire de studiul care utilizează suplimente cu ulei de pește, subiecții din aceste studii nu au fost sfătuiți să-și modifice dieta.

Uleiul de primulă, care este bogat în acidul gras omega-6, acidul gamma-linoleic, este folosit în mod obișnuit de pacienții cu SM. Acidul gammalinolenic ar putea fi mai eficient decât acidul linoleic datorită încorporării sale mai ușoare în lipidele creierului și a efectului său posibil mai mare asupra funcției imunitare.69 Cu toate acestea, uleiul de primulă conține niveluri scăzute de acid gama-linolenic și produsul este relativ scump. Ar trebui folosite cantități mari și prohibitiv de scumpe de ulei de primulă pentru a obține o suplimentare adecvată. În plus, un singur studiu pilot cu ulei de primulă în SM nu a reușit să demonstreze niciun beneficiu.70 În ciuda utilizării sale obișnuite de către pacienții cu SM, nu recomandăm utilizarea uleiului de primulă ca supliment.

Pe scurt, dovezile din studiile clinice indică faptul că suplimentarea cu acid linoleic acizi grași omega-6 are un beneficiu modest în tratamentul SM.

Vitamina D. Studiile epidemiologice au descoperit că aportul scăzut de vitamina D și nivelurile serice scăzute de vitamina D pot crește riscul de SM.71,72 Un studiu recent a analizat nivelurile serice de vitamina D la persoanele cu SM (n = 199) și a constatat că 84% dintre acestea sunt deficitare.73

Studiile despre vitamina D în modelul animal de SM au arătat că vitamina D are capacitatea de a reduce inflamația mediată de celulele imune și de a preveni boala.74,75 Studiile de SM

pe modele animale sugerează că vitamina D poate avea un rol benefic în SM prin afectarea capacității celulelor inflamatorii de a intra în SNC.76

Au existat o serie de studii pilot la oameni care evaluează atât suplimentarea cu vitamina D, cât și asocierile dintre nivelurile serice de vitamina D și biomarkerii progresiei bolii SM. Într-un studiu deschis, calcitriolul oral la o doză țintă de 2,5 mcg/dL s-a dovedit a fi sigur și tolerabil la 16 pacienți cu SM pentru până la un an de suplimentare.77 Un alt studiu a examinat variația sezonieră a nivelurilor serice de vitamina D la persoanele cu SM (n = 103) și la controlul sănătos (n = 110, în comparație cu nivelul semnificativ mai mare în timpul iernii). cohorte.77 Acest studiu a observat, de asemenea, că nivelurile circulante mai mari de vitamina D la femei au fost corelate cu o dizabilitate mai scăzută legată de SM. Un studiu pilot care evaluează 29 de subiecți cu RRMS a găsit o corelație pozitivă între nivelurile serice de vitamina D și nivelurile de citokină antiinflamatoare interleukina-4.78.

Astfel, există dovezi emergente atât din studiile pe animale, cât și din studiile pilot pe oameni că vitamina D poate avea potențiale efecte benefice în SM. Sunt necesare studii clinice mai mari pentru a evalua efectul terapeutic al vitaminei D în SM. Având în vedere că 30% până la 50% din populația generală poate avea deficit de vitamina D79, este logic să se evalueze nivelurile serice de vitamina D pentru a evalua și trata deficiența de vitamina D în SM.

Antioxidanți

Acid alfa-lipoic. Acidul alfa-lipoic (ALA) și forma sa redusă, acidul dihidrolipoic (DHLA), sunt antioxidanți puternici cu moduri multiple de acțiune. ALA/DHLA poate regenera alți antioxidanți, cum ar fi glutationul, vitamina C și vitamina E; servește ca captator reactiv al speciilor de oxigen; repara daune oxidative; și chelați ionii metalici implicați în leziuni oxidative. DHLA acționează prin restabilirea nivelurilor reduse de alți antioxidanți precum glutationul și prin repararea daunelor oxidative.80'82 ALA este absorbit din dietă și sintetizat de novo; se convertește ușor intracelular în DHLA. Atât ALA, cât și DHLA sunt prezente atât în mediul extracelular, cât și în cel intracelular.83 În studiile care evaluează efectele ALA într-un model animal de SM, ALA s-a dovedit că suprimă dezvoltarea bolii, împiedicând celulele T inflamatorii să intre în SNC. VCAM-1 și stimularea cAMP de către receptorii de prostagladină EP2 și EP4.84,85,87

Există un studiu pilot, dublu-orb, controlat cu placebo, care evaluează dozele de ALA oral în RRMS. Treizeci și șapte de subiecți au fost randomizați într-unul din cele patru grupuri: (1) placebo, (2) ALA 600 mg de două ori pe zi, (3) ALA 1200 mg o dată pe zi, (4) și ALA 1200 mg de două ori pe zi. Studiul a constatat că ALA administrată la 600 mg de două ori pe zi a fost abia măsurabilă în ser, în timp ce ALA administrată la doza de 1200 mg o dată pe zi a arătat niveluri serice semnificativ mai mari. Studiul a constatat, de asemenea, o asociere între niveluri mai mari de ALA serice și niveluri mai scăzute de MMP-9 și niveluri mai mari de ALA serice cu niveluri mai scăzute de ICAM-1 solubil. Anchetatorii au ajuns la concluzia că ALA orală între 600 și 1200 mg poate fi măsurată în ser și că nivelurile serice mai ridicate

de ALA sunt asociate cu o activitate imunomodulatoare crescută, care poate aduce beneficii persoanelor cu SM.88

Dovezile din studiile pe animale și singurul studiu uman arată că ALA are efecte imunomodulatoare benefice și că poate fi benefică pentru persoanele cu SM.

Medicina Botanica

Ginkgo biloba

Deficiența cognitivă afectează până la 40% până la 50% dintre persoanele cu SM89,90 și în prezent nu există terapii simptomatice eficiente pentru disfuncția cognitivă în SM.

G. biloba a fost evaluat pentru afectarea cognitivă în boala Alzheimer, cu constatări mixte. O meta-analiză recentă a acestor studii arată că G. biloba este sigur, dar beneficiile pentru tulburări cognitive și demență nu sunt previzibile.91

Există un studiu pilot randomizat controlat cu placebo care evaluează efectele unui extract standardizat de G. biloba asupra performanței cognitive la 43 de subiecți cu SM.92 Subiecții au fost randomizați pentru a primi 120 mg de G. biloba de două ori pe zi sau placebo timp de 12 săptămâni. Rezultatele studiului au inclus mai multe teste neuropsihologice, inclusiv testul Stroop, care este o măsură a atenției și a funcției executive. Subiecții cărora li sa administrat G. biloba au prezentat o performanță îmbunătățită semnificativ la testul Stroop, precum și o îmbunătățire a rapoartelor subiective ale deficitelor cognitive în comparație cu grupul placebo. Acest studiu pilot a arătat, de asemenea, că extractul de G. biloba a fost sigur și bine tolerat. Deși studiile de evaluare a G. biloba la persoanele cu demență au arătat rezultate mixte, acest supliment s-a dovedit a fi sigur și bine tolerat în multe studii clinice. Studiul pilot în SM a demonstrat, de asemenea, că extractul standardizat de G. biloba administrat la 120 mg de două ori pe zi timp de 12 săptămâni este sigur la persoanele cu SM. Având în vedere profilul său de siguranță și dovezile limitate privind îmbunătățirea atenției și a funcției executive în SM, extractul standardizat de G. biloba poate aduce beneficii pacienților cu SM cu tulburări cognitive.

Canabis

Principalul constituent psihoactiv din canabis este delta-9-tetrahidrocannabinol (THC). THC se leagă de receptorii canabinoizi (CB) din SNC și acționează ca un agonist parțial atât pentru receptorii CB1, cât și pentru CB2. Cannabidol (CBD) este un constituent nepsihoactiv al canabisului și constituentul major al plantei. Se crede că scade clearance-ul THC prin afectarea metabolismului hepatic. Se leagă atât de receptorii CB1 cât și de CB2 din SNC, cu o afinitate mai mare față de receptorul CB2.

Într-o revizuire a șase studii controlate care evaluează o combinație de THC-CBD (Marinol) pentru spasticitate în SM, s-a constatat că THC-CBD a fost bine tolerat și a îmbunătățit auto-raportarea pacientului cu privire la spasticitate, deși măsurile obiective pentru spasticitate, cum ar fi scorul Ashworth, nu au arătat o îmbunătățire semnificativă în comparație cu

placebo. Autorii au concluzionat că a existat o îmbunătățire semnificativă a spasticității raportate de pacient cu combinația de THC-CBD și că THC-CBD a fost bine tolerat în SM. Spre deosebire de suplimentele alimentare discutate, Marinol este o substanță controlată și necesită o rețetă în Statele Unite.

P ALTE CONSIDERAȚII

Exercita

În trecut, pacienții cu SM au fost adesea sfătuiți să nu facă exerciții fizice, deoarece creșterea temperaturii corpului și oboseala fibrelor nervoase rezultată din exercițiu s-a considerat că induce agravarea simptomatică tranzitorie și nu oferă beneficii pe termen lung. Cu toate acestea, cercetările au arătat că exercițiile fizice regulate sunt benefice pentru persoanele cu SM.94-100. Patru studii și două meta-analize au raportat că, în comparație cu un grup de SM fără exerciții fizice, grupul de exerciții cu SM a demonstrat o îmbunătățire a rapoartelor subiecților despre oboseală, calitatea vieții, bunăstare și capacitatea de mers pe jos. tratarea SM.

Stresul și scleroza multiplă

Pacienții cu SM raportează adesea că stresul le agravează simptomele SM și, în consecință, declanșează o exacerbare. Într-o trecere în revistă a literaturii științifice care raportează asocieri între stresul psihologic și agravarea simptomelor SM, un grup de experți a concluzionat că există o posibilă relație între stresul antecedent și fie apariția, fie exacerbările SM.103 Un studiu longitudinal prospectiv al pacienților cu SM, menit să examineze relația dintre evenimentele de viață stresante, stresul psihologic și activitatea bolii, măsurată prin RMN, a constatat că apariția conflictelor de rutină și a riscului de apariție a noii tulburări a fost determinată de creșterea conflictelor de rutină și de apariție a bolii. 8 săptămâni mai târziu.104 Stresul perceput la pacienții cu SM a fost asociat cu exacerbări SM într-un număr de studii.105

Având în vedere dovezile emergente că factorii de stres antecedente pot contribui la dezvoltarea de noi leziuni în SM și că stresul perceput este asociat cu exacerbările SM, terapiile care reduc stresul sunt foarte recomandate în SM.

Minte-Corp

Există foarte puține studii științifice care evaluează intervențiile minte-corp, cum ar fi yoga, meditația și rugăciunea în MS.106 Tehnici de minte care folosesc meditația, yoga și respirația încetinită pentru a

Există două studii pilot raportate care au evaluat utilizarea Tai Chi la persoanele cu SM.97,98 Pentru a evalua efectele antrenamentului în principiile „conștientizării mișcării” din Tai Chi/Qi Gong în SM, 16 pacienți cu SM secundar progresivă au fost împărțiți în 8 perechi. Fiecare pereche a fost randomizată într-un grup de „conștientizare” sau un grup de „îngrijire obișnuită” (îngrijire medicală standard pentru SM). Deși nu a existat nicio

diferență între grupuri în ceea ce privește măsurile de echilibru, a existat o îmbunătățire semnificativă a grupului de mindfulness în măsurile auto-raportate ale simptomelor legate de SM.97 Într-un studiu pilot nerandomizat necontrolat, 19 persoane cu SM au urmat antrenamentul Tai Chi de două ori pe săptămână timp de 8 săptămâni. Măsurile rezultatelor au comparat scorurile pre-antrenament cu post-antrenament. Rezultatele postantrenament au demonstrat o îmbunătățire a vitezei de mers, a flexibilității ischio-jambianelor și a rapoartelor subiecților privind bunăstarea și calitatea vieții.98

A existat un studiu controlat randomizat care evaluează yoga în MS.108 Șaizeci și nouă de subiecți au fost randomizați într-unul din trei grupuri: (1) control pe lista de așteptare (n = 22), (2) exerciții (n = 26) și (3) yoga (n = 21). Intervenția a durat 6 luni. După 6 luni, subiecții au fost randomizați fie în grupul de exerciții, fie în grupul de yoga. Cei din grupul de yoga au arătat îmbunătățiri semnificative ale calității vieții și măsurilor fizice în comparație cu cei randomizați în grupul de control cu exerciții sau pe lista de așteptare. A existat un studiu randomizat care evaluează o intervenție bazată pe mindfulness în SM.109 O sută cincizeci de subiecți au fost randomizați pentru o intervenție bazată pe mindfulness (MBI) (n = 76) sau îngrijire obișnuită (n = 74) cu o perioadă de intervenție de 8 săptămâni și o urmărire de 6 luni după intervenție. Subiecții randomizați la MBI au urmat un antrenament care a urmat îndeaproape protocolul programului de reducere a stresului bazat pe Mindfulness al lui Jon Kabat-Zinn110, care constă într-o sesiune de două ore și jumătate, o dată pe săptămână, timp de opt săptămâni și o sesiune de șapte ore sâmbăta. Subiecților aflați în îngrijirea obișnuită li sa oferit instruire MBI după finalizarea evaluărilor rezultatelor la echivalentul timpului intervenției MBI și la 6 luni după intervenție. Comparativ cu grupul de îngrijire obișnuită, subiecții randomizați la MBI au prezentat îmbunătățiri semnificative ale calității vieții, oboseală, anxietate și depresie. Intervențiile minte-corp arată promițătoare de beneficii în SM și oferă o terapie nonfarmacologică care poate fi eficientă în reducerea stresului, îmbunătățirea oboselii și îmbunătățirea calității vieții în SM.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul SM cu dietă, suplimente nutriționale, exerciții fizice și reducerea stresului ar trebui să fie baza abordării medicinei naturale a SM. Deși această abordare (folosind terapii combinate) nu s-a dovedit a fi benefică pentru SM în studiile randomizate controlate, ar trebui să ajute la îmbunătățirea stării generale de sănătate a pacienților și poate oferi un beneficiu specific pentru a ajuta la controlul bolii și la îmbunătățirea simptomelor. Această abordare poate fi, de asemenea, utilizată împreună cu terapiile convenționale care s-au dovedit în studii controlate a fi benefice pentru SM.

Dieta

Se recomandă protocolul de dietă Swank/cu conținut scăzut de grăsimi saturate:

15 g/zi sau mai puțin de aport de grăsimi saturate

Un aport de grăsimi nesaturate de minim 20 g/zi și maxim 50 g/zi

Nu se consumă carne roșie în primul an (aceasta include carne întunecată de curcan și pui); după primul an, doar 3 oz de carne roșie pe săptămână

Carnea albă de pasăre, peştele şi crustaceele sunt permise în orice cantităţi, atâta timp cât au un conţinut scăzut de grăsimi saturate.

Eliminarea produselor lactate care conțin 1% grăsime de unt sau mai mult

Se recomandă o multivitamine/multiminerale pe zi

Dieta Swank recomandă suplimentarea cu una până la patru capsule de ulei de ficat de cod neconcentrat, sau pacienţii pot folosi concentrat de ulei de peşte pentru ulei de ficat de cod la 3 până la 4 capsule pe zi. Trebuie subliniate alimentele proaspete integrale, iar alimentele de origine animală (cu excepţia peştilor de apă rece) trebuie reduse dacă nu sunt eliminate complet.

Suplimente nutritive

Formula cu multiple vitamine și minerale de mare potență

Uleiuri de pește: 3000 mg EPA+DHA pe zi

Vitamina C: 500 până la 1000 mg/zi

Vitamina D3: 2000 până la 8000 UI/zi cu scopul de a atinge un interval ideal de 50 până la 80 ng/ml 25-hidroxi D3

Acid alfa-lipoic: 600 până la 1200 mg o dată pe zi, la mese.

Alegeți una dintre următoarele:

Extract din semințe de struguri (>95% oligomeri procianidolici): 150 to

300 mg/zi

Extract de scoarță de pin (>90% oligomeri procianidolici): 150 to

300 mg/zi

REFERINȚE

Enzime proteolitice, cum ar fi preparatele cu enzime mixte sau pancreatina (8-10 x USP): 350 până la 750 mg între mese de trei ori pe zi; sau Bromelaină: 250 până la 750 mg (1800 până la 2000 MCU) între mese de trei ori pe zi

Medicina Botanica

Extract de ginkgo biloba (24% flavonglicozide de ginkgo): 120 până la 160 mg de două ori pe zi sunt recomandate pacienților cu tulburări cognitive

Exercita

Tipul și cantitatea de exercițiu trebuie să fie adaptate pacientului. Se recomandă exerciții fizice ușoare până la moderate timp de cel puțin 30 de minute de trei ori pe săptămână. Trebuie evitate exercițiile care pot provoca supraîncălzire la un pacient cu SM. Tipurile de exerciții recomandate pentru SM includ mersul pe jos, întinderea, mersul cu bicicleta, aerobic cu impact redus, bicicleta staționară, înot sau aerobic în apă, yoga și Tai Chi.

Reducerea stresului

Ca și în cazul exercițiilor fizice, terapia utilizată pentru a reduce stresul ar trebui să fie adaptată pacientului. Exercițiile fizice pot fi folosite ca terapie de reducere a stresului. Terapiile de reducere a stresului recomandate pentru SM includ yoga, exerciții fizice, meditație, respirație profundă sau exerciții de respirație și rugăciune.

Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M și colab. Scleroza multiplă. N Engl J Med. 2000;343:938-952.

Lublin FD, Reingold SC. Definirea cursului clinic al sclerozei multiple: rezultatele unui sondaj internațional. Comitetul consultativ al Societății Naționale de Scleroză Multiplă (SUA) pentru studiile clinice cu agenți noi în scleroza multiplă. Neurologie. 1996;46:907-911.

Frank JA, Stone LA, Smith ME și colab. Imagistica prin rezonanță magnetică cu contrast în serie la pacienții cu scleroză multiplă recidivantă-remisiva precoce: implicații pentru studiile de tratament. Ann Neurol. 1994;36:S86-S90.

Weinshenker BG. Epidemiologia sclerozei multiple. Neurol Clin. 1996;14:291-308.

Hogancamp WE, Rodriguez M, Weinshenker BG. Epidemiologia sclerozei multiple. Mayo Clin Proc. 1997;72:871-878.

Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiologia sclerozei multiple: o privire de ansamblu critică. Can J Neurol Sci. 1993;20:17-29.

Ebers GC, Sadovnick AD. Distribuția geografică a sclerozei multiple: o revizuire. Neuroepidemiologie. 1993;12:1-5.

Ellison GW, Visscher BR, Graves MC,

et al. Scleroza multiplă. Ann Intern Med. 1984;101:514-526.

Cutler RWP. Boala demielinizantă. În: Dale CD, Federman DD, eds. Medicina științifică americană. New York: Scientific American; 1997;IX:1-5.

Dyment DA, Sadovnick AD, Ebers GC. Genetica sclerozei multiple. Hum Mol Genet. 1997;6:1693-1698.

Sadovnick AD, Dyment D, Ebers GC. Epidemiologia genetică a sclerozei multiple. Epidemiol Rev. 1997;19: 99-106.

James WH. Revizuirea contribuției studiilor pe gemeni în căutarea cauzelor non-genetice ale sclerozei multiple. Neuroepidemiologie. 1996;15:132-141.

Lucchinetti CF, Rodriguez M. Controversa în jurul patogenezei leziunii de scleroză multiplă. Mayo Clin Proc. 1997;72:665-678.

Gilden DH, Devlin ME, Burgoon MP și colab. Căutarea virusului în creierul de scleroză multiplă. Mult Scler. 1996;2: 179-183.

Gale CR, Martyn CN. Studii privind migranții în scleroza multiplă. Prog Neurobiol. 1995;47:425-448.

Ascherio A, Munger KL. Factori de risc de mediu pentru scleroza multiplă. Partea a II-a. Factori neinfecțioși. Ann Neurol. 2007;61:504-513.

Salemi G, Ragonese P, Adridon P, et al. Este sezonul nașterii asociat cu scleroza multiplă? Acta Neurol Scand. 2000;101:381-383.

Fernandes de Abreu DA, Babron MC, Rebeix C, et al. Sezonul nașterii și nu molimorfismele promotorului receptorului de vitamina D este un factor de risc pentru scleroza multiplă. Scleroza Multiplă. 2009;15(10): 1146-1152.

Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD,

et al. Sezonul nașterii în scleroza multiplă. Acta Neurol Scand. 1992;85:107-109.

Swank RL, Lerstad O, Strom A, et al. Scleroza multiplă în Norvegia rurală: distribuția sa geografică și incidența profesională în relație cu nutriția. N Engl J Med. 1952;246:721-728.

Lauer K. Dieta și scleroza multiplă. Neurologie. 1997;49(2 supliment 2):S55-S61.

Zhang SM, Willett WC, Hernan MA și colab. Grăsimile alimentare în raport cu riscul de scleroză multiplă în rândul a două cohorte mari de femei. Am J Epidemiol. 2000;152: 1056-1064.

Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ și colab. Aportul de carotenoizi, vitamina C și vitamina E și SM riscă în rândul a două cohorte mari de femei. Neurologie. 2001;57:75-80.

Ghadirian P, Jain M, Ducic S, et al. Factori nutriționali în etiologia sclerozei multiple: un studiu caz-control în Montreal, Canada. Int J Epidemiol. 1998;27:845-852.

McDonald WI, Compston A, Edan G,

et al. Criterii de diagnostic recomandate pentru scleroza multiplă: linii directoare ale Comitetului internațional pentru diagnosticul sclerozei multiple. Ann Neurol. 2001;50:121-127.

25a. O'Connor P, Comi G, Montalban X, et al. Fingolimod oral (FTY720) în scleroza multiplă: rezultatele de doi ani ale unui studiu de extensie de fază II. Neurologie. 2009;72(1): 73-79.

25b. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. Un studiu controlat cu placebo al fingolimodului pe cale orală în scleroza multiplă recidivantă remitentă. NEJM. 2010;362(5): 387-401.

Polman CH, O'Conner PW, Havrdova E, et al. Un studiu randomizat, controlat cu placebo, cu natalizumab pentru scleroza multiplă recidivante remitentă. NEJM. 2006;354(9):899-910.

Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al. Rezultatele RMN într-un studiu controlat placebo cu natalizumab în SM recidivantă. Neurologie. 2007;68(17):1390-1401.

Grupul de studiu IFNB pentru scleroza multiplă. Interferonul beta-1b este eficient în scleroza multiplă recidivantă-remisiva. I. Rezultatele clinice ale unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Neurologie. 1993;43: 655-661.

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolimerul 1 reduce rata de recidivă și îmbunătățește dizabilitatea în scleroza multiplă recidivantă-remisiva: rezultatele unui studiu multicentric de fază III, dublu-orb, controlat cu placebo. Grupul de Studiu al Sclerozei Multiple Copolymer 1. Neurologie. 1995;45:1268-1276.

Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA și colab. Interferon beta-1a intramuscular pentru progresia bolii în scleroza multiplă recidivante. Grupul de cercetare colaborativă pentru scleroza multiplă (MSCRG). Ann Neurol. 1996;39:285-294.

Lauer K. Dieta și scleroza multiplă. Neurologie. 1997;49(supliment 2):S55-S61.

Hartung HP, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrona în scleroza multiplă progresivă: un studiu controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric. Lancet. 2002;360:2018-2025.

Kinkel RP. Metilprednisolon. În: Rudick RA, Goodkin DE, eds. Terapie pentru scleroza multiplă. Londra: Martin Dunitz; 1999:349-370.

Swank RL. Scleroza multiplă: douăzeci de ani cu o dietă săracă în grăsimi. Arch Neurol. 1970;23:460-474.

Swank RL, Dugan BB. Cartea dietei pentru scleroza multiplă: o dietă săracă în grăsimi pentru tratamentul SM. Garden City, NY: Doubleday; 1987.

Swank RL, Dugan BB. Efectul dietei cu conținut scăzut de grăsimi saturate în cazurile timpurii și târzii de scleroză multiplă. Lancet. 1990;336: 37-39.

Chapman D. Fluiditatea biomembranelor: conceptul și dezvoltarea sa. În: Aloia RC, ed. Fluiditatea membranei în biologie. New York: Academic Press; 1983:5-42.

Martinez M, Mougan I. Compoziția acizilor grași a fosfolipidelor creierului uman în timpul dezvoltării normale.

J Neurochem. 1998;71:2528-2533.

Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Acizi grași esențiali și creier: posibile implicații asupra sănătății. Int J Dev Neurosci. 2000;18:383-399.

Nordvik I, Myhr KM, Nyland H și colab. Efectul sfatului alimentar și al suplimentării cu n-3 la pacienții cu SM nou diagnosticați. Acta Neurol Scand. 2000;102: 143-149.

Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, et al. Intervenție alimentară cu conținut scăzut de grăsimi cu suplimente de acizi grași omega-3 la pacienții cu scleroză multiplă. Prostaglandine Leuco. Acizi grași esenți. 2005;73: 397-404.

Sharief MK, Hentges R. Asocierea dintre factorul de necroză tumorală-alfa și progresia bolii la pacienții cu scleroză multiplă. N Engl J Med. 1991;325:467-472.

Trotter JL, Collins KG, van der Veen RC. Nivelurile serice de citokine în scleroza multiplă cronică progresivă: niveluri de interleukină-2 niveluri paralele ale factorului de necroză tumorală-alfa. J Neuroimmunol. 1991;33:29-36.

Hartung HP, Archelos JJ, Zielasek J,

et al. Molecule de adeziune circulante și mediatori inflamatori în demielinizare: o revizuire. Neurologie. 1995;45 (6 supliment 6):S22-S32.

Hauser SL, Doolittle TH, Lincoln R, et al. Acumulări de citokine în LCR la pacienții cu scleroză multiplă: detectarea frecventă a interleukinei-1 și a factorului de necroză tumorală, dar nu și a interleukinei-6. Neurologie. 1990;40:1735-1739.

Rudick RA, Ransohoff RM. Secreția de citokine de către monocitele de scleroză multiplă: relație cu activitatea bolii. Arch Neurol. 1992;49:265-270.

Hofman FM, Hinton DR, Johnson K,

et al. Factorul de necroză tumorală identificat în creierul de scleroză multiplă. J Exp Med. 1989;170:607-612.

Sharief MK, Hentges R. Asocierea dintre factorul de necroză tumorală-alfa și progresia bolii la pacienții cu scleroză multiplă. N Engl J Med. 1991;325:467-472.

Hartung HP, Archelos JJ, Zielasek J,

et al. Molecule de adeziune circulante și mediatori inflamatori în demielinizare: o revizuire. Neurologie. 1995;45 (6 supliment 6):S22-S32.

Hauser SL, Doolittle TH, Lincoln R, et al. Acumulări de citokine în LCR la pacienții cu scleroză multiplă: detectarea frecventă a interleukinei-1 și a factorului de necroză tumorală, dar nu și a interleukinei-6. Neurologie. 1990;40:1735-1739.

Rudick RA, Ransohoff RM. Secreția de citokine de către monocitele de scleroză multiplă: relație cu activitatea bolii. Arch Neurol. 1992;49:265-270.

Leppert D, Waubant E, Galardy R, et al. Gelatinazele celulelor T mediază transmigrarea membranei bazale in vitro.

J Immunol. 1995;154:4379-4389.

Leppert D, Lindberg RL, Kappos L, et al. Metaloproteinazele matriceale: efectori multifuncționali ai inflamației în scleroza multiplă și meningita bacteriană. Brain Res Brain Res Rev. 2001;36:249-257.

Waubant E, Goodkin DE, Gee L, et al. Nivelurile serice de MMP-9 și TIMP-1 sunt legate de activitatea IRM în scleroza multiplă recidivante. Neurologie. 1999;53:1397-1401.

Trojano M, Avolio C, Liuzzi GM, et al. Modificări ale sICAM-1 și MMP-9 serice induse de tratamentul cu rIFNbeta-1b în SM recidivantă-remisiva. Neurologie. 1999;53:1402-1408.

Lee MA, Palace J, Stabler G, et al. Nivelurile serice de gelatinază B, TIMP-1 și TIMP-2 în scleroza multiplă: un studiu clinic longitudinal și RMN. Creier. 1999;122:191-197.

Shinto L, Marracci G, Baldauf-Wagner S, et al. Suplimentarea cu acizi grași Omega-3 scade producția de metaloproteinază-9 a matricei în scleroza multiplă recidivantă-remisiva. Prostaglandine Leukot Essenti acizi grași. 2009;80:131-136.

Calder PC. Modificarea dietetică a inflamației cu lipide. Proc Nutr Soc. 2002;61:345-358.

Gallai V, Sarchielli P, Trequattini A,

et al. Secreția de citokine și producția de eicosanoide în celulele mononucleare din sângele periferic ale pacienților cu SM supuși suplimentelor alimentare cu acizi grași polinesaturați n-3. J Neuroimmunol. 1995;56:143-153.

Bates D, Cartlidge NE, French JM, et al. Un studiu controlat dublu-orb al acizilor grași polinesaturați n-3 cu lanț lung în tratamentul sclerozei multiple. J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 1989;52:18-22.

Fisher BA, Harbige LS. Efectul hrănirii uleiului de borage bogat în lipide omega-6 asupra funcției imunitare la voluntari sănătoși. Biochem Soc Trans. 1997;25:S343.

Letterio JJ, Roberts AB. Reglarea răspunsurilor imune de către TGF-beta. Annu Rev Immunol. 1998;16:137-161.

Meade CJ, Mertin J, Sheena J, și colab. Reducerea prin acid linoleic a severității encefalomielitei alergice experimentale la cobai. J Neurol Sci. 1978;35:291-308.

Harbige LS, Layward L, Morris-Downes MM, et al. Efectele protectoare ale acizilor grași omega-6 în encefalomielita autoimună experimentală (EAE) în legătură cu reglarea în creștere a factorului de creștere transformator-beta 1 (TGF-beta1) și creșterea producției de prostaglandine E2 (PGE2). Clin Exp Immunol. 2000;122:445-452.

Bates D, Fawcett PR, Shaw DA, et al. Acizi grași polinesaturați în tratamentul sclerozei multiple remitente acute. Br Med J. 1978;2:1390-1391.

Millar JH, Zilkha KJ, Langman MJ și colab. Studiu dublu-orb al suplimentării cu linoleat a dietei în scleroza multiplă. Br Med J. 1973;1:765-768.

Paty DW, Cousin HK, Read S și colab. Acid linoleic în scleroza multiplă: eșecul de a arăta vreun beneficiu terapeutic. Acta Neurol Scand. 1978;58:53-58.

Dworkin RH, Bates D, Millar JH, et al. Acidul linoleic și scleroza multiplă: o reanaliza a trei studii dublu-orb. Neurologie. 1984;34:1441-1445.

Horrobin DF. Scleroza multiplă: baza rațională pentru tratamentul cu colchicină și ulei de primulă. Ipoteze Med. 1979;5:365-378.

Bates D, Fawcett PR, Shaw DA, et al. Acizi grași polinesaturați în tratamentul sclerozei multiple remitente acute.

Br Med J. 1978;2:1390-1391.

Munger KL, Levin LI, Hollis BW și colab. Nivelurile serice de 25-hidroxivitamina D și riscul de scleroză multiplă. JAMA. 2006;296:2832-2838.

Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Aportul de vitamina D și incidența sclerozei multiple. Neurologie. 2004;62:60-65.

Hiremath GS, Cettomai D, Baynes M, et al. Starea vitaminei D și efectul suplimentelor cu doze mici de colecalciferol și ergocalciferol în doze mari în scleroza multiplă. Mult Scler. 2009;15: 735-740.

Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihidroxivitamina D3 previne inducerea in vivo a encefalomielitei autoimune experimentale murine. J Clin Invest. 1991;87:1103-1107.

Cantorna MT, Humpal-Winter J, DeLuca HF. Calciul alimentar este un factor major în

Suprimarea cu dihidroxicolecalciferol a encefalomielitei autoimune experimentale la șoareci. J Nutr. 1999;129: 1966-1971.

Nashold FE, Miller DJ, Hayes CE.

Tratamentul cu dihidroxivitamina D3 scade acumularea de macrofage în SNC la șoarecii cu encefalomielita autoimună experimentală.

J Neuroimmunol. 2000;103:171-179.

Wingerchuk DM, Lesaux J, Rice GP și colab. Un studiu pilot al calcitriolului oral (1,25-dihidroxivitamina D3) pentru scleroza multiplă recidivantă-remisiva. J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 2005 septembrie;76(9): 1294-1296.

Smolders J, Thewissen M, Peelen E, et al. Starea vitaminei D este corelată pozitiv cu funcția de reglare a celulelor T la pacienții cu scleroză multiplă. PLoS One. 2009;4:e6635.

Holick MF. Deficit de vitamina D. NEJM. 2007;357(3):266-281.

Packer L, Roy S, Sen CK. Acid alfa-lipoic: un antioxidant metabolic și potențial modulator redox al transcripției. Adv Pharmacol. 1997;38:79-101.

Moini H, Packer L, Saris NE. Activitățile antioxidante și prooxidante ale acidului alfa-lipoic și acidului dihidrolipoic. Toxicol Appl Pharmacol. 2002;182:84-90.

Hagen TM, Liu J, Lykkesfeldt J, et al. Hrănirea cu acetil-L-carnitină și acid lipoic la șobolanii bătrâni îmbunătățește semnificativ funcția metabolică în timp ce scade stresul oxidativ. Proc Natl Acad Sci

US A. 2002;99:1870-1875.

Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. Farmacologia acidului lipoic antioxidant. Gen Pharmacol. 1997;29: 315-331.

Marracci GH, Jones RE, McKeon GP și colab. Acidul alfa lipoic inhibă migrarea celulelor T în măduva spinării și suprimă și tratează encefalomielita autoimună experimentală.

J Neuroimmunol. 2002;131:104-114.

Morini M, Roccatagliata L, Dell'Eva R, et al. acidul a-lipoic este eficient în prevenirea și tratamentul encefalomielitei autoimune experimentale.

J Neuroimmunol. 2004;148:146-153.

Schriebelt G, Musters RJ, Reijerkerk A, et al. Acidul lipoic afectează migrarea celulară în sistemul nervos central și stabilizează integritatea barierei hematoencefalice. J Immunol. 2006;177: 2630-2637.

Marracci GH, McKeon GP, Marquardt WE și colab. acidul a-lipoic inhibă migrarea celulelor T umane: implicații pentru scleroza multiplă. J Neurosci Res. 2004;78: 362-370.

Yadav V, Marracci G, Lover J și colab. Acid lipoic în scleroza multiplă: un studiu pilot. Mult Scler. 2005;11:159-165.

Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, et al. Disfuncție cognitivă în scleroza multiplă. 1. Frecvență, modele și predicție. Neurologie. 1991;41: 685-691.

Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, et al. Disfuncția cognitivă în scleroza multiplă cu debut precoce: o reevaluare după

10 ani. Arch Neurol. 2001;58: 1602-1606.

Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba pentru tulburări cognitive și demență. Cochrane Database Syst. Rev. 2009;2:CD003120.

Lovera J, Bagert B, Smoot K și colab. Ginkgo biloba pentru îmbunătățirea performanței cognitive în scleroza multiplă: un studiu randomizat, controlat cu placebo. Mult Scler. 2007;13: 376-385.

Lakhan SE, Rowland M. Extracte de canabis din plante întregi în tratamentul spasticității în scleroza multiplă: o revizuire sistematică. BMC Neurol. 2009;9: 59-65.

Petajan JH, White AT. Recomandări pentru activitatea fizică la pacienții cu scleroză multiplă. Sports Med. 1999;27: 179-191.

Sutherland G, Andersen MB. Exercițiile fizice și scleroza multiplă: probleme fiziologice, psihologice și de calitate a vieții. J Sports Med Phys Fitness. 2001;41: 421-432.

Mostert S, Kesselring J. Efectele unui program de antrenament pe termen scurt asupra fitnessului aerobic, oboselii, percepției sănătății și nivelului de activitate al subiecților cu scleroză multiplă. Mult Scler. 2002;8: 161-168.

Mills N, Allen J. Conștientizarea mișcării ca strategie de coping în scleroza multiplă. Un studiu pilot. Gen Hosp Psihiatrie. 2000;22:425-431.

Husted C, Pham L, Hekking A, și colab. Îmbunătățirea calității vieții pentru persoanele cu afecțiuni cronice: exemplul tai chi și scleroza multiplă. Altern Ther Health Med. 1999;5:70-74.

Di Fabio RP, Soderberg J, Choi T, et al. Reabilitare în ambulatoriu extins: influența sa asupra frecvenței simptomelor, oboselii și stării funcționale pentru persoanele cu scleroză multiplă progresivă. Arch Phys Med Rehabil. 1998;79:141-146.

Gehlsen GM, Grigsby SA, Winant DM. Efectele unui program de fitness acvatic asupra forței musculare și rezistenței pacienților cu scleroză multiplă. Phys Ther. 1984;64:653-657.

Snook EM, Motl RW. Efectul antrenamentului fizic asupra mobilității mersului în scleroza multiplă: o meta-analiză. 2009;23(2): 108-116.

Motl RW, Gosney JL. Efectul antrenamentului fizic asupra calității vieții în scleroza multiplă: o meta-analiză. Mult Scler. 2008;14(1):129-135.

Goodin DS, Ebers GC, Johnson KP și colab. Relația SM cu trauma fizică și stresul psihologic: raport al Subcomitetului de evaluare a terapiei și tehnologiei din cadrul Academiei Americane de Neurologie. Neurologie. 1999;52:1737-1745.

Mohr DC, Goodkin DE, Bacchetti P, et al. Stresul psihologic și apariția ulterioară a noilor leziuni IRM cerebrale în SM. Neurologie. 2000;55:55-61.

Mohr DC. Stresul și scleroza multiplă. J Neurol. 2007;254(suppl 2):II65-II68.

Wahbeh H, Elsas SM, Oken BS.

Intervenții minte-corp: aplicații în neurologie. Neurologie. 2008;70: 2321-2328.

Smith JE, Richardson J, Hoffman C,

et al. J Adv Nurs. 2005;52(3):315-327.

Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, et al. Studiu controlat randomizat de yoga și exerciții în scleroza multiplă. Neurologie. 2004;62(11):2058-2064.

Grossman P, Kappos L, Gensicke H,

et al. Scleroza multiplă Calitatea vieții, depresia și oboseala se îmbunătățesc după antrenamentul Mindfulness: un studiu randomizat. Neurologie. 2010;75(13): 1141-1149.

Kabat-Zinn J. Vietul complet în catastrofă: Folosirea înțelepciunii corpului și minții pentru a face față stresului, durerii și bolilor. New York: Delecorte; 1990.

CAPITOLUL 192

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Obezitatea este definită astfel:

Având un indice de masă corporală mai mare de 30

Având un procent de grăsime corporală mai mare de 30% pentru femei și 25% pentru bărbați

P CONSIDERAȚII GENERALE

Obezitatea contribuie major la mortalitate și morbiditate, depășind fumatul drept cauza numărul unu de deces prematur în Statele Unite.1,2 Cea mai simplă definiție a obezității este o cantitate excesivă de grăsime corporală. Trebuie să se distingă de supraponderalitate, care se referă la un exces de greutate corporală în raport cu înălțimea. Un atlet musculos poate fi supraponderal, dar are un procent scăzut de grăsime corporală. Având în vedere acest lucru, este evident că utilizarea greutății corporale ca indice al obezității nu este în întregime corectă. Cu toate acestea, o măsură simplă cunoscută sub numele de indicele de masă corporală (IMC) este acum standardul acceptat pentru clasificarea indivizilor în funcție de compoziția lor corporală (Tabelul 192-1). În general, IMC se corelează bine cu grăsimea corporală totală a unei persoane. IMC se calculează după cum urmează:

IMC = (lb x 703)/in2 (lb = lire sterline; in = inchi)

Metric: IMC = kg/m2 (kg = kilograme; m = înălțime în metri)

În ciuda promovării IMC-ului în comunitatea medicală ca măsură definitivă a adipozității, indicii de înălțime și greutate sunt încă măsurători populare făcute în acest sens. Indicii cei mai utilizati sunt tabelele de ponderi dorite pentru inaltime furnizate de Compania Metropolitana de Asigurari de Viata. Cu toate acestea, mesele Metropolitan sunt adesea criticate pentru trei deficiențe majore:

Intervalele de greutate declarate reflectă doar ponderile celor cu cea mai scăzută mortalitate a persoanelor asigurate, ceea ce poate să nu reflecte populația SUA.

Intervalele de greutate pentru cea mai scăzută mortalitate nu reflectă neapărat greutatea optimă sănătoasă pentru înălțime.

Valorile standard fac dificilă evaluarea gradului de obezitate (de exemplu, o persoană în intervalul adecvat de greutate poate avea un exces de grăsime corporală și o masă corporală slabă mai mică decât cea optimă, sau o persoană cu dezvoltare musculară crescută poate fi „supraponderală” în ciuda faptului că are un procent scăzut de grăsime corporală). Din nou, este important să recunoaștem că greutatea singură este un reflector slab al compoziției grăsimilor corporale.

p PREVALENTA

Prevalența obezității a atins proporții epidemice și a crescut constant de-a lungul anilor la ambele sexe, la toate vârstele, la toate grupurile rasiale/etnice și la toate nivelurile de educație. Din 1960 până în 2008, prevalența excesului de greutate (IMC între 25 și 30) a crescut de la 31,5% la 34% în rândul adulților americani cu vârste cuprinse între 20 și 74 de ani. Prevalența obezității (IMC > 30) în aceeași perioadă s-a dublat mai mult, de la 13,3% la 34%, cu 20 de ani în ultimii ani. Din 1960 până în 2008, prevalența obezității extreme (IMC > 40) a crescut de la 0,8% la 5,7%. Obezitatea la copii și adolescenți a crescut, de asemenea, dramatic. Rezultatele din NHANES 2007-2008, folosind înălțimi și greutăți măsurate, indică faptul că aproximativ 16,9% dintre copiii și adolescenții cu vârste cuprinse între 2 și 19 ani sunt obezi. Având în vedere provocările de sănătate asociate cu obezitatea, așa cum se arată în Caseta 192-1, semnificația acestor creșteri este uluitoare.3-5

TABELUL 192-1 Clasificarea indicelui de masă corporală

CASETA 192-1 Morbiditatea asociată cu un risc crescut din cauza obezității

Cardiovascular

angina pectorală

Ateroscleroza

Insuficiență cardiacă congestivă

Tromboza venoasă profundă

Atac de cord

Hipertensiune arterială

Niveluri ridicate de colesterol

Embolie pulmonară

Accident vascular cerebral

Dermatologie

Celulita

Hirsutism

Intertrigo

Limfedemul

Vergeturi

Endocrinologie și reproducere

Complicații în timpul sarcinii

Diabet zaharat

Infertilitate

Tulburări menstruale

Moartea fetală intrauterină

Sindromul ovarului polichistic

Gastrointestinal

Boala de reflux gastroesofagian

colelitiaza

Boala ficatului gras

Persoanele obeze au o speranță de viață mai scurtă cu 5 până la 7 ani în comparație cu persoanele cu greutate normală (IMC 20 până la 25), cu un risc relativ mai mare de mortalitate asociat cu un grad mai mare de obezitate. ateroscleroza. În 2009, cheltuielile medicale anuale estimate din cauza excesului de greutate și a obezității au fost estimate la 147 de miliarde de dolari.7

p DETERMINAREA COMPOZIȚIEI CORPORULUI

Importanța determinării compoziției grăsimilor corporale și a clasificării corecte a obezității nu poate fi exagerată, deoarece oferă informații valoroase de monitorizare, prognostic și terapeutic. În ceea ce privește procentul de grăsime corporală, obezitatea este definită ca fiind mai mare de 30% grăsime corporală pentru femei și 25% grăsime corporală pentru bărbați. Deoarece

analiza directă a compoziției corporale nu poate fi efectuată în acest moment pe subiecți vii, trebuie folosite metode indirecte, cum ar fi cele enumerate în Caseta 192-2.

Observație vizuală

Observația vizuală superficială este adesea tot ceea ce este necesar pentru o analiză calitativă a obezității. O modalitate populară de clasificare a tipurilor de corp este

somatotiparea - o clasificare fizică, antropologică a fizicului bazată pe dimensiunea și proporția corpului:

Endomorful are un corp relativ mare și brațe și picioare scurte.

Mezomorful are un piept mare, musculos, care domină abdomenul și are articulații osoase proeminente.

Ectomorful are un cadru relativ mic (o structură osoasă zveltă, delicată) și brațe și picioare lungi.

Endomorful are cel mai mare risc de a dezvolta obezitate, mezomorful are un risc moderat, iar ectomorful este extrem de puțin probabil să dezvolte obezitate.

Distribuția grăsimii corporale este, de asemenea, importantă în clasificarea obezității. Există două modele de distribuție de bază: ginecoid și android, sau obezitate feminină și masculină. Aceste tipuri sunt discutate mai detaliat mai jos, sub „Tipuri de obezitate”.

Grosimea pliului pielii

Cantitatea de grăsime corporală totală poate fi estimată prin măsurarea grosimii grăsimii subcutanate (grosimea pliului cutanat sau a pliului adipos). Grosimea pliului cutanat este măsurată cu șublere în mai multe locuri ale corpului pentru a îmbunătăți acuratețea. Cele mai frecvente locuri de măsurare sunt pliurile cutanate triceps, biceps, subscapulare și suprailiace.

Deși măsurătorile grosimii pliului cutanat sunt ușor de obținut și sunt în general precise în estimarea procentului de grăsime corporală, limitările lor includ incapacitatea de a controla variațiile intersubiecți și intrasubiecți în compresibilitatea pliurilor pielii, incapacitatea de a palpa interfața grăsime-mușchi și imposibilitatea de a obține măsurători interpretabile la indivizi foarte obezi. În plus, variabilitatea între observatori, precum și utilizarea diferitelor tipuri de șublere de pliuri cutanate pot contribui la erori de măsurare.

Cu toate acestea, pentru majoritatea scopurilor clinice, măsurătorile pliurilor pielii oferă cea mai ușoară și mai puțin costisitoare metodă de estimare a procentului de grăsime corporală. Pentru estimări mai precise, alte metode (de exemplu, impedanța bioelectrică, ultrasunetele, conductivitatea electrică totală a corpului și cântărirea hidrostatică) oferă avantaje semnificative.

Densitatea corporală

Măsurarea densității corporale oferă o tehnică cantitativă pentru măsurarea grăsimii corporale. Densitatea este determinată din greutatea specifică, care este calculată prin măsurarea diferitelor greutăți ale corpului în și în afara apei. În această procedură, indivizii sunt cântăriți sub apă și în afara apei, ținând cont de volumul rezidual al plămânilor. Aceste informații sunt folosite pentru a fracționa corpul în componentele sale grase și fără grăsimi, deoarece grăsimea este mai ușoară decât apa și alte țesuturi sunt mai grele decât apa.

Metoda este relativ simplă dacă sunt disponibile facilități adecvate. Limitarea majoră a cântăririi hidrostatice este că necesită o cooperare considerabilă din partea subiectului, care trebuie să expire complet și apoi să se scufunde total sub apă de până la 10 ori, făcând metoda imposibil de utilizat cu pacienții vârstnici, bolnavi sau internați.

Odată cu apariția analizoarelor de compoziție corporală mai sofisticate, procedura de cântărire hidrostatică a dispărut în general, deși mulți experți consideră că este standardul de aur pentru determinarea compoziției corporale. Cu toate acestea, absorptiometria cu raze X cu energie duală (DEXA) devine rapid noul standard de aur, deoarece oferă o precizie mai mare cu o singură măsurătoare și poate arăta exact unde este distribuită grăsimea în întregul corp. DEXA se bazează pe un model cu trei compartimente care împarte corpul în minerale corporale totale, masă moale (slabă) fără grăsimi și masă de țesut adipos. DEXA utilizează un scaner pentru întregul corp care are două fascicule de raze X cu doze mici de la diferite surse care citesc simultan masa osoasă și a țesuturilor moi. Sursele sunt montate sub masă cu un detector deasupra capului. Scanerul trece prin corpul înclinat al unei persoane cu date colectate la intervale de 0,5 cm. O scanare durează între 10 și 20 de minute.

Impedanta bioelectrica

Metoda impedanței bioelectrice pentru determinarea compoziției corpului se bazează pe măsurarea conducției unui curent electric aplicat prin țesuturile corpului. În structurile biologice, aplicarea unui curent alternativ constant de nivel scăzut are ca rezultat o impedanță dependentă de frecvență la fluxul de curent, în funcție de tipul de țesut. Fluidele intracelulare și extracelulare se comportă ca conductoare electrice, în timp ce membranele celulare acționează ca condensatoare electrice. La frecvențe joase, cum ar fi 1 kHz, curentul trece în principal prin fluidele extracelulare, în timp ce la frecvențe mai mari, cum ar fi 500 până la 800 kHz, pătrunde în fluidele intracelulare și extracelulare. Astfel, fluidele corporale și electroliții funcționează ca conductori electrici, în timp ce membranele celulare se comportă ca condensatori.

Deoarece masa fără grăsimi are o conductivitate mult mai mare decât grăsimea, există o relație puternică între conductanță și masa corporală slabă. Analiza compoziției corporale, așa cum este determinată de impedanța bioelectrică, este o procedură sigură, neinvazivă, care oferă măsurători rapide. Cântarele de casă echipate cu unități de impedanță bioelectrice pentru a evalua procentul de grăsime corporală, precum și greutatea sunt acum disponibile. Aceste cântare costă de obicei între 50 și 200 USD (Tabelul 192-2).

P TIPURI DE OBEZITATE

Obezitatea este împărțită în mai multe categorii în funcție de dimensiunea și numărul de celule adipoase și, de asemenea, de modul în care grăsimea este distribuită în organism (de exemplu, în abdomen vs. șolduri).

În obezitatea hiperplastică, există un număr crescut de celule adipoase în tot corpul. Numărul de celule adipoase pe care le are o persoană

depinde în primul rând de alimentația mamei în timp ce individul era încă în uter, precum și de alimentația timpurie a sugarului. Un exces de calorii în timpul acestor etape incipiente de dezvoltare poate duce la formarea unui număr crescut de celule adipoase pentru tot restul vieții individului respectiv. Deoarece este mai greu să se dezvolte noi celule adipoase la vârsta adultă, obezitatea hiperplastică începe de obicei în copilărie. Din fericire, acest tip de obezitate tinde să fie asociat cu mai puține efecte grave asupra sănătății decât alte tipuri de obezitate.

Obezitatea hipertrofică se caracterizează printr-o creștere a dimensiunii fiecărei celule adipoase și este legată de diabet, boli de inimă, hipertensiune arterială și alte tulburări grave ale metabolismului.5 În cazul obezității hipertrofice, distribuția grăsimii este de obicei în jurul taliei. Acest tip de distribuție este denumit model masculin sau „android”, deoarece este de obicei văzut la bărbații obezi. Dacă talia este mai mare decât șoldurile, se spune că o persoană are obezitate android. Dacă șoldurile sunt mai mari, atunci o persoană are obezitate feminină sau „ginecoidă”.

Raportul talie-șold este determinat prin măsurarea circumferinței taliei aproximativ Yi in. deasupra buricului și măsurarea circumferinței șoldurilor la cea mai mare proeminență a feselor. Circumferința taliei este apoi împărțită la circumferința șoldului. Un raport talie-șold peste 1 pentru bărbați și peste 0,8 pentru femei este asociat cu sindromul metabolic (cunoscut și sub numele de sindrom X) și crește riscul de a dezvolta diabet de tip II, hipertensiune arterială, boli coronariene, accident vascular cerebral și gută.

În cele din urmă, în obezitatea hiperplazică-hipertrofică, există o creștere atât a numărului, cât și a dimensiunii celulelor adipoase.

P CAUZELE OBEZITATII

Deși poate exista sau nu o „genă a obezității” specifică, tendința de a fi supraponderal este cu siguranță moștenită. Cu toate acestea, chiar și persoanele cu risc ridicat pot evita obezitatea, ceea ce indică faptul că factorii de dietă și stilul de viață (în primul rând activitate fizică mică sau deloc) sunt responsabili în principal pentru obezitate. Privind cauzele posibile dincolo de dieta și stilul de viață, cercetătorii s-au concentrat atât pe factorii psihologici, cât și pe cei fiziologici.

Factori psihologici

În trecut, se credea că factorii psihologici sunt în mare măsură responsabili pentru obezitate. O teorie populară timpurie a propus că persoanele supraponderale erau insensibile la semnalele interne de foame și sațietate, fiind în același timp extrem de sensibile la stimuli externi (văz, miros și gust) care ar putea crește apetitul. O sursă de stimuli externi care s-a dovedit cu siguranță a fi asociată cu obezitatea este vizionarea la televizor.

Sa demonstrat că privitul la televizor este legat de apariția obezității și există un efect legat de doză. Vizionarea crescută a televiziunii și scăderea activității fizice sunt considerate a fi cauzele principale ale prevalenței în creștere a obezității în rândul copiilor din Statele Unite. Vizionarea televiziunii în copilărie și adolescență este asociată nu numai cu excesul de greutate, ci și cu o condiție fizică slabă și prezența obezității, fumatului și a nivelurilor crescute de colesterol la vârsta adultă, ceea ce indică faptul că vizionarea excesivă a televiziunii are efecte adverse de lungă durată asupra sănătății.8

Pe lângă faptul că duce la obezitate infantilă, vizionarea televiziunii contribuie și la supraponderea la adulți. Într-un studiu, 50.277 de femei cu IMC sub 30 au completat întrebări despre activitatea fizică și comportamentele sedentare la momentul inițial. Pe parcursul a 6 ani de urmărire, 3757 (7,5%) dintre aceste femei au devenit obeze (IMC-ul lor era de 30 sau peste) și au apărut 1515 cazuri noi de diabet de tip II. Timpul petrecut la televizor a fost asociat pozitiv cu riscul de obezitate și diabet de tip II. Fiecare creștere de 2 ore pe zi a vizionarii la televizor a fost asociată cu o creștere cu 23% a obezității și o creștere cu 14% a riscului de diabet. În schimb, fiecare creștere de 2 ore pe zi a stării la locul de muncă a fost asociată cu o creștere cu 5% a obezității și o creștere cu 7% a diabetului zaharat.

Deși vizionarea la televizor se potrivește foarte bine cu teoria psihologică (sensibilitate crescută la indicii externe), câteva efecte fiziologice ale vizionarii la televizor promovează obezitatea, cum ar fi reducerea activității fizice și scăderea efectivă a ratei metabolice de repaus (bază) la un nivel similar cu cel experimentat în timpul stărilor de transă. Acești factori susțin în mod clar viziunea fiziologică.

Factori fiziologici

Deși teoriile psihologice propun în primul rând că indivizii obezi au o sensibilitate scăzută la indicii interne de foame și satisfacție, o teorie în curs de dezvoltare a obezității afirmă aproape contrariul - că indivizii obezi par a fi extrem de sensibili la indicii interne specifice.4 Din păcate, aceste indicii se referă la disfuncționalitatea apetitului, datorită unei combinații de factori genetici și a stilului de viață. În centrul acestei disfuncții se află în multe cazuri rezistența la hormonul insulină, ca urmare a unei reacții condiționate la o dietă cu glicemie ridicată. Dezvoltarea, progresia și menținerea obezității este un ciclu vicios de feedback pozitiv, constând din rezistență la insulină, adipozitate centrală, modificări ale secreției de adipokine de către adipocite și hormoni derivați din intestin, termogeneză afectată indusă de dietă și niveluri scăzute de serotonine în creier. Toți acești factori sunt interrelaționați și susțin teoria conform căreia obezitatea este în primul rând un răspuns fiziologic adaptiv care este scăpat de sub control. Eșecul de a aborda aceste zone subiacente și de a oferi suport psihologic adecvat are ca rezultat, în cel mai bun caz, o pierdere temporară în greutate.

„Punctul de referință”

Greutatea corporală este strâns legată de ceea ce se numește punct de referință - greutatea pe care un organism încearcă să o mențină prin reglarea cantității de alimente și calorii consumate. Cercetările efectuate cu animale și oameni au descoperit că fiecare persoană are o greutate de referință programată. S-a postulat că celulele adipoase individuale controlează acest punct de referință: atunci când celulele adipoase mărite la persoanele obeze devin mai mici, fie trimit mesaje puternice creierului pentru a le mânca, fie blochează acțiunea compușilor care suprimă pofta de mâncare precum leptina.

Existența acestui punct de referință ajută la explicarea de ce majoritatea dietelor nu funcționează. Deși persoana obeză poate lupta împotriva impulsului de a mânca pentru un timp, în cele din urmă semnalele devin prea puternice pentru a fi ignorate. Rezultatul este supraalimentarea cu rebound, indivizii depășind adesea greutatea anterioară. În plus, punctul lor de referință este acum setat la un nivel mai înalt, ceea ce face și mai dificilă pierderea în greutate. Acesta a fost denumit „efectul clichet" și „dieta yo-yo".

Cheia pentru depășirea punctului de referință al celulelor adipoase pare să fie creșterea sensibilității celulelor adipoase la insulină. Această sensibilitate aparent poate fi îmbunătățită, iar punctul de referință scăzut, prin exerciții fizice, o dietă special concepută și câteva suplimente nutritive (discutate mai târziu). Teoria punctului de referință sugerează că o dietă care nu îmbunătățește sensibilitatea la insulină va eșua cel mai probabil să ofere rezultate pe termen lung.

Când celulele adipoase, în special cele din jurul abdomenului, devin pline de grăsime, ele secretă o serie de produse biologice (de exemplu, rezistină, leptina, factor de necroză tumorală, acizi grași liberi) care atenuează efectul insulinei, afectează utilizarea glucozei în mușchii scheletici și promovează producția de glucoză de către ficat. De asemenea, important este faptul că, pe măsură ce numărul și dimensiunea celulelor adipoase cresc, acestea conduc la o reducere a secreției de compuși care promovează acțiunea insulinei, inclusiv o nouă proteină produsă de celulele adipoase cunoscută sub numele de adiponectină. Adiponectina nu este asociată doar cu o sensibilitate îmbunătățită la insulină, dar are și activitate antiinflamatoare, scade trigliceridele și blochează dezvoltarea aterosclerozei. Efectul net al tuturor acestor acțiuni ale celulelor adipoase este că ele subliniază puternic mecanismele care guvernează controlul zahărului din sânge și, de asemenea, conduc la dezvoltarea complicației majore a diabetului zaharat - ateroscleroza. Din cauza tuturor acestor hormoni nou descoperiți secretați de celulele adipoase, mulți experți consideră acum țesutul adipos un membru al sistemului endocrin.10,11.

Adipokinele și modificările hormonale derivate din intestin

S-ar putea argumenta că persoanele obeze sunt mai sensibile la semnalele interne de a mânca. Apetitul reflectă un sistem complex care a evoluat pentru a ajuta oamenii să facă față penuriei de alimente. Prin urmare, este extrem de părtinitoare către creșterea în greutate. Este logic că oamenii care au supraviețuit foametei au fost cei care erau mai pricepuți să depoziteze grăsimea decât să o ardă. Deci, există o tendință încorporată la mulți oameni de a mânca în exces, chiar dacă alimentele sunt ușor disponibile în țările dezvoltate.

Pentru a combate tendința de a mânca mai mult decât este necesar, este important să accentuăm procesele fiziologice normale care reduc pofta de mâncare. Există un sistem elaborat care ar trebui să spună hipotalamusului când organismul are nevoie de mai multă hrană, precum și când a fost consumată suficientă hrană. În plus, adipokinele precum leptina, un semnal puternic de control al apetitului, provin de fapt din tractul gastrointestinal. În plus față de semnalele nervoase care reacționează către sistemul nervos central, există o listă tot mai mare de hormoni și peptide derivați din intestin, cum ar fi neuropeptida Y și analogii grelină și colecistochinină. bufet „all-you-can-eat" după ce ați primit o infuzie din aceasta

hormon decât au făcut-o când li s-a administrat numai soluție salină. Subiecții au mâncat, de asemenea, semnificativ mai puțin în următoarele 24 de ore.

Spre deosebire de PYY, hormonul grelina derivat din stomac crește apetitul. Nivelurile de grelină sunt cele mai ridicate atunci când stomacul este gol și în timpul restricției calorice. Persoanele obeze tind să aibă niveluri ridicate de grelină pentru început, iar atunci când încearcă să slăbească, nivelul lor de grelină crește. O parte din succesul gastroplastiei în producerea pierderii permanente în greutate se crede că se datorează nivelurilor semnificativ reduse de grelină. De exemplu, o pierdere în greutate indusă de dietă de 17% din greutatea corporală inițială a fost asociată cu o creștere de 24% a zonei de sub curbă (ASC) pentru profilul de 24 de ore de grelină. Cu toate acestea, în ciuda unei scăderi de 36% în greutate după bypass gastric, ASC pentru profilul grelinei în grupul cu bypass gastric a fost cu 77% mai mică decât la controalele cu greutate normală și cu 72% mai mică decât la controalele obeze comparate.14

Deși este posibil să se utilizeze diverși regulatori ai apetitului ca agenți terapeutici în obezitatea umană, studiile preliminare par să indice că la om, acțiunile compensatorii pot anula efectul. Medicamentul sau produsul natural perfect pentru a afecta apetitul trebuie să fie capabil să crească sensibilitatea la insulină și să producă un efect direcționat de reducere a factorilor care cresc apetitul, în timp ce cresc simultan factorii care scad apetitul. Fibrele dietetice foarte vâscoase se pot dovedi utile în această aplicație.

Regulatori ai apetitului derivat din intestin

Principalii hormoni care inhibă aportul alimentar sunt colecistochinina (CCK), peptida asemănătoare glucagonului-1 (GLP-1), oxintomodulina și PYY, în timp ce stimulatorii hormonali ai apetitului includ grelina și orexina A.12 S-ar putea susține cu tărie că secreția acestor regulatori, precum și în general, prezența celulelor enteroendocrine, absența fibrelor sau absența celulelor este foarte reglată de prezența fibrelor sau absența celulelor. mai ales că principalele ținte pentru acești neurotransmițători sunt neuronii aferenți vagali, iar efectele de inhibare a poftei de mâncare ale CCK sunt sporite de efectele mecanice ale fibrelor alimentare (distensie gastrică). Urmează scurte descrieri ale acestor regulatori de apetit derivați din intestin.

colecistochinină. Rolul CCK ca regulator al digestiei proteinelor și grăsimilor în intestinul subțire superior este recunoscut de câteva decenii. CCK determină capacitatea de digestie prin controlul golirii gastrice, precum și a eliberării de enzime din pancreas. Inhibarea apetitului de către CCK a fost demonstrată în studiile la om.12,15 Reducerea aportului alimentar prin doze mici de CCK exogenă este sporită cu distensie gastrică moderată, implicând interacțiuni sinergice între CCK și stimularea mecanoreceptorilor gastrici. Nu este surprinzător că s-a demonstrat că fibrele alimentare vâscoase măresc secreția de CCK.16,17.

Peptida-1 asemănătoare glucagonului. Peptida-1 asemănătoare glucagonului intestinal distal (GLP-1) este derivată din diferite regiuni ale precursorului glucagonului. Infuzia de GLP-1 inhibă aportul de alimente, scade senzația de foame și inhibă grelina plasmatică (discutat mai jos). Secreția de GLP-1 este clar influențată de aportul alimentar, dar componentele alimentare specifice, precum și rolul fibrelor alimentare nu au fost încă determinate.18

Oxintomodulină. Oxintomodulina (OXM) este eliberată din intestin postprandial, proporțional cu volumul alimentelor și conținutul de energie. Nivelurile circulante ale OXM sunt crescute în mai multe condiții asociate cu anorexie. Injectarea de OXM reduce aportul de alimente probabil prin suprimarea grelinei. Niveluri crescute de OXM endogen asociate cu tulburări ale tractului gastrointestinal pot contribui la anorexie.19

Peptida YY. Peptida YY (PYY) este secretată de celulele enteroendocrine ale ileonului și colonului, în timp ce un polipeptid pancreatic compus înrudit este secretat de pancreas.20 La subiecții obezi, concentrațiile plasmatice bazale și postprandiale de PYY sunt reduse comparativ cu subiecții normali. Administrarea PYY inhibă aportul de alimente, cu efecte care durează până la 24 de ore după o perfuzie de 2 ore, sugerând că PYY exercită o acțiune semnificativă de suprimare a poftei de mâncare pe termen lung.21 La fel ca CCK, fibrele alimentare vâscoase cresc probabil PYY.

Grelin. Grelina este o peptidă interesantă care provine din celulele X din mucoasa stomacului. Acest compus face stomacul să bubuie și este un puternic stimulator al apetitului.22 Nu este surprinzător că concentrațiile plasmatice de grelină sunt scăzute la pacienții cu anorexie nervoasă și crescute la obezitate. Concentrațiile de grelină scad la hrănire, în special la mesele care conțin fibre alimentare. Cu toate acestea, deoarece acest efect este mediat de insulină, rezistența la insulină este asociată cu niveluri mai mari de grelină.23

Orexina A. Peptida orexina A a fost studiată cel mai intens în hipotalamus, dar apare și în neuronii enterici și în celulele endocrine intestinale, în special în celulele enterocromafine. Orexina A este un stimulator al apetitului și se crede că inhibă excitația stimulată de CCK a fibrelor aferente vagale (negătând astfel efectul de suprimare a apetitului al CCK). Concentrațiile plasmatice de orexină A cresc odată cu

postul și pot contribui la supraalimentarea în timpul mesei sau imediat după masă prin suprimarea semnalului de sațietate de către CCK.12

Termogeneza indusă de dietă

O altă diferență fiziologică între persoanele obeze și cele slabe este cât de mult din alimentele consumate este transformată imediat în căldură. Acest proces este cunoscut sub numele de termogeneză indusă de dietă (producere de căldură). Cercetătorii au descoperit că o masă poate stimula o creștere cu până la 40% a termogenezei induse de dietă la persoanele slabe. În contrast, persoanele supraponderale prezintă adesea doar o creștere de 10% sau mai puțin.24 La persoanele supraponderale, energia alimentară este stocată în loc să fie convertită în căldură, așa cum este la persoanele slabe.

Un factor major pentru scăderea termogenezei la persoanele supraponderale este, încă o dată, insensibilitatea la insulină.25 Prin urmare, creșterea sensibilității la insulină poate merge în mare măsură spre restabilirea termogenezei normale, precum și resetarea punctului de referință la persoanele supraponderale.

Cercetătorii au arătat, de asemenea, că, chiar și după ce s-a atins scăderea în greutate, persoanele predispuse la obezitate au încă o scădere a termogenezei induse de dietă în comparație cu indivizii slabi.26 Prin urmare, este important să se susțină în continuare sensibilitatea la insulină și metabolismul adecvat pe termen nelimitat dacă scăderea în greutate trebuie menținută.

Pe lângă insensibilitatea la insulină și activitatea redusă a sistemului nervos simpatic, un alt factor determină termogeneza indusă de dietă - cantitatea de grăsime brună. Majoritatea grăsimilor din organism sunt „grăsimi albe", constând dintr-o rezervă de energie care conține trigliceride stocate într-un singur compartiment. Țesutul compus din grăsime albă arată alb sau galben pal. Celulele adipoase brune conțin mai multe compartimente de depozitare a grăsimilor. Trigliceridele sunt localizate în picături mai mici care înconjoară numeroase mitocondrii. O rețea extinsă de vase de sânge și densitatea mitocondriilor conferă țesutului aspectul său maro, precum și capacitatea sa crescută de a metaboliza acizii grași.27

Grăsimea brună nu metabolizează acizii grași în ATP la fel de eficient ca alte țesuturi ale corpului, inclusiv grăsimea albă. Această ineficiență are ca rezultat creșterea producției de căldură. Grăsimea brună joacă un rol major în termogeneza indusă de dietă.

Unele teorii sugerează că persoanele slabe au un raport mai mare de grăsime maro și albă decât persoanele supraponderale. Dovezile susțin această teorie. Cantitatea de grăsime brună la oamenii moderni este extrem de mică (estimarea este de 0,5%-5% din greutatea corporală totală); dar datorită efectului său profund asupra termogenezei induse de dietă, doar 1 oz de grăsime brună (0,1% din greutatea corporală) ar putea face diferența între menținerea greutății corporale sau creșterea a 10 lb/an în plus.27

Persoanele slabe tind, de asemenea, să răspundă diferit la excesul de calorii decât cei supraponderali. Într-un experiment, persoanele slabe au fost supraalimentate pentru a-și crește greutatea. Pentru a menține excesul de greutate, ei au trebuit să-și crească aportul caloric cu 50% față de aportul anterior.28 Opusul pare să fie cazul persoanelor supraponderale și anterior supraponderale. Pe lângă faptul că necesită mai puține calorii pentru a câștiga și a-și menține greutatea, studiile au arătat că, pentru a menține o greutate redusă, persoanele fost obeze trebuie să-și limiteze aportul alimentar la aproximativ 25% mai puțin decât o persoană slabă de greutate și dimensiune corporală similare.29

Indivizii predispuși la obezitate din cauza scăderii termogenezei induse de dietă s-au dovedit a fi extrem de sensibili la creșterea semnificativă în greutate atunci când consumă o dietă bogată în grăsimi în comparație cu persoanele slabe.

Teoria serotoninei scăzute

Un număr considerabil de dovezi demonstrează că serotonina din creier joacă un rol major în influențarea comportamentului alimentar. Studiile inițiale au arătat că atunci când animalele și oamenii sunt hrăniți cu diete cu deficit de triptofan, pofta de mâncare crește semnificativ, ceea ce duce la consumul excesiv de carbohidrați.31,32 Dieta săracă în triptofan duce la niveluri scăzute de serotonine în creier, o afecțiune pe care creierul o interpretează ca înfometare, astfel încât centrele de control al apetitului preferă carbohidrații să fie stimulați. Hrănirea animalelor sau a oamenilor cu o masă de carbohidrați duce la creșterea livrării triptofanului la creier, ducând la producția crescută de serotonine. Acest scenariu a condus la ideea că nivelurile scăzute de serotonină duc la „pofte de carbohidrați" și joacă un rol major în dezvoltarea obezității.

Mai mult, s-a demonstrat că concentrațiile de triptofan în sânge și nivelurile ulterioare de serotonine din creier scad odată cu dieta.33 Ca răspuns la scăderile severe ale nivelului de serotonine, creierul pur și simplu transmite un mesaj atât de puternic pentru a mânca, încât nu poate fi ignorat. Acest lucru explică de ce majoritatea dietelor nu funcționează.

Pofta de carbohidrati din cauza nivelului scazut de serotonina poate fi usoara sau severa. Ele pot varia ca severitate, de la dorința de a ronțăi o bucată de pâine sau o prăjitură până la agățarea incontrolabilă. La capătul superior al spectrului de dependență de carbohidrați se află bulimia, o tulburare alimentară potențial gravă caracterizată prin alimentație excesivă și purjare a alimentelor prin vărsături forțate sau prin utilizarea laxativelor. Consecințele medicale ale bulimiei pot fi severe (de exemplu, ruptura de stomac, eroziunea smalțului dentar și tulburări cardiace datorate pierderii de potasiu).

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Pe termen lung, controlul obezității este una dintre cele mai mari provocări clinice. Puțini oameni doresc să fie supraponderali, cei mai mulți își exprimă o dorință puternică de a pierde în greutate, totuși doar 5% dintre persoanele obeze pot atinge și menține greutatea corporală „normală" timp de un an sau mai mult, în timp ce 66% dintre cei cu doar câteva kilograme sunt în măsură să facă același lucru.

Programul de succes pentru obezitate este în concordanță cu bazele de bază ale unei bune sănătăți – o atitudine mentală pozitivă, un stil de viață sănătos (exercițiul fizic regulat fiind deosebit de important), o dietă care promovează sănătatea și măsuri suplimentare. Toate aceste componente sunt interdependente, creând o situație în care nicio componentă nu este mai importantă decât oricare alta. Îmbunătățirea într-o fațetă poate fi suficientă pentru a duce la unele schimbări pozitive, dar încorporarea tuturor componentelor dă cele mai bune rezultate.

Literal, sute de diete și programe de dietă pretind a fi răspunsul la problema obezității. Cei care fac diete sunt bombardați în mod constant cu noi rapoarte despre încă o dietă „minune". Cu toate acestea, ecuația de bază pentru pierderea în greutate nu se schimbă niciodată. Pentru ca o persoană să piardă în greutate, aportul de energie trebuie să fie mai mic decât cheltuiala energetică. Acest obiectiv poate fi atins prin scăderea aportului caloric sau prin creșterea ratei cu care caloriile sunt metabolizate.

Pentru a pierde 1 kg, o persoană trebuie să consume cu 3500 de calorii mai puține decât cheltuiește. Pierderea a 1 kg în fiecare săptămână necesită un echilibru caloric negativ de 500 de calorii/zi. Acest lucru se poate realiza prin scăderea cantității de calorii ingerate sau prin exerciții fizice. Reducerea aportului caloric al unei persoane cu 500 de calorii este adesea dificilă, la fel ca și creșterea metabolismului cu încă 500 de calorii/zi prin exerciții fizice (realizat printr-o alergare de 45 de minute, joc de tenis timp de o oră sau o plimbare rapidă timp de 1,25 ore). Cea mai sensibilă abordare a pierderii în greutate este atât reducerea aportului caloric, cât și creșterea consumului de energie prin exerciții fizice.

Majoritatea persoanelor încep să piardă în greutate dacă își scad aportul caloric sub 1500 de calorii/zi și fac exerciții fizice timp de 15 până la 20 de minute de trei până la patru ori pe săptămână. Înfometarea și dietele accidentale duc, de obicei, la pierderea rapidă în greutate (în mare parte a mușchilor și a apei), dar provoacă creșterea în greutate. Cea mai de succes abordare a pierderii în greutate este reducerea treptată a greutății (0,5 până la 1 lb/săptămână) prin adoptarea de obiceiuri alimentare și de stil de viață de lungă durată care promovează sănătatea și atingerea și menținerea greutății corporale ideale. Exercițiile fizice sunt esențiale pentru menținerea masei musculare, a densității minerale osoase și pentru prevenirea acumulării de grăsime viscerală atât în timpul pierderii active în greutate, cât și după ce a fost atinsă pierderea în greutate.34,35

Deși multe persoane obeze pot avea nevoie de o pierdere considerabilă în greutate pentru a-și atinge obiectivele pe termen lung, este important să subliniem că chiar și o reducere modestă a greutății corporale poate produce beneficii semnificative pentru sănătate. De exemplu, o scădere a greutății cu 5% până la 10% este însoțită de îmbunătățiri semnificative clinic ale colesterolului, tensiunii arteriale, glucozei din sânge și alți indici de sănătate.

Terapie comportamentală

Deși studiile clinice indică faptul că abordările comportamentale ale managementului obezității au adesea succes în obținerea unei pierderi semnificative clinic în greutate, greutatea pierdută este, în general, recâștigată. Marea majoritate a pacienților revin la greutatea anterioară tratamentului în decurs de 3 ani. Pentru a oferi cele mai bune perspective asupra intervențiilor eficiente, este important să se examineze caracteristicile psihologice ale persoanelor care au pierdut cantități semnificative de greutate și au recăpătat doar greutatea minimă.36 Au fost identificate trei caracteristici comportamentale principale la persoanele care evită să-și recapete o greutate semnificativă:

Niveluri ridicate de activitate fizică (aproximativ 1 oră pe zi)

Consumați o dietă săracă în calorii, săracă în grăsimi și cu glicemie scăzută

Mâncând micul dejun în mod regulat

Greutate cu automonitorizare

Menținerea unui model alimentar consistent în zilele lucrătoare și în weekend

Evitarea depresiei

Aceste caracteristici sunt împletite într-o mulțime de factori suplimentari care oferă pârghia necesară pentru pierderea în greutate cu succes. De exemplu, majoritatea pacienților care se prezintă pentru tratamentul obezității doresc să piardă între 20% și 30% din greutatea corporală inițială. Deoarece în general se realizează doar o scădere modestă în greutate, mulți pacienți își pierd rapid motivația și determinarea de a menține greutatea. Cu toate acestea, dacă există o creștere semnificativă a stimei de sine și a încrederii în sine, precum și un aspect îmbunătățit, sentimentul de a fi mai atractiv și de a putea purta haine mai la modă, poate oferi un impuls extraordinar pentru pierderea continuă în greutate până când obiectivele inițiale sunt atinse sau pierderea în greutate este menținută.

Este important să ne amintim că majoritatea oamenilor doresc să slăbească de dragul schimbărilor în aspectul lor fizic, nu pentru beneficiile pentru sănătate. Deși există o conștientizare larg răspândită că excesul de greutate este asociat cu riscuri crescute pentru sănătate, realitatea este că relativ puțini pacienți dau acest lucru drept motiv pentru a căuta tratament. Identificarea obiectivelor primare ale pierderii în greutate la pacienți este un pas cheie în a-i ajuta să obțină succes.

Strategii alimentare

Strategia alimentară pe care o recomandăm pentru obezitate este aceeași cu cea prezentată în Capitolul 44. Principiile și obiectivele detaliate acolo întăresc unele dintre obiectivele cheie ale pierderii în greutate și menținerii greutății corporale ideale. Trebuie subliniată importanța consumului adecvat de proteine. Vă recomandăm 2,0 g de proteine la 2 lb greutate corporală, cu excepția cazului în care un pacient prezintă semne de insuficiență renală.

Importanța unui consum mai mare de proteine a fost demonstrată în studiul Diogenes. Numele Diogenes este un acronim care înseamnă „Dietă, Obezitate și Gene”. Acest program de 5 ani a implicat un consorțiu de 29 de centre de clasă mondială în studii de dietă și sănătate, epidemiologie, genomica dietetică și tehnologia alimentară din întreaga Europă. Peste 700 de adulți supraponderali din opt țări europene care au pierdut cel puțin 8% din greutatea corporală inițială cu o dietă de 800 de calorii au fost repartizați aleatoriu la una dintre cele cinci diete ad libitum pentru a preveni recăpătarea în greutate pe o perioadă de 26 de săptămâni: o dietă cu conținut scăzut de proteine și cu indice glicemic scăzut, o dietă cu conținut scăzut de proteine și cu indice glicemic și glicemic ridicat și scăzut. dietă, o dietă bogată în proteine și cu indice glicemic ridicat sau o dietă de control. Mai puțini participanți la grupele cu indice glicemic ridicat și cu indice glicemic scăzut decât în grupul cu indice glicemic scăzut-proteic ridicat au renunțat la studiu (26,4% și, respectiv, 25,6%, față de 37,4%). Pierderea medie inițială în greutate cu dieta săracă în calorii a fost de 11 kg. În analiza participanților care au finalizat studiul, doar dieta cu indice glicemic scăzut de proteine a fost asociată cu o recăpătare semnificativă ulterioară în greutate (1,67 kg). Într-o analiză intenționată de tratare, recăpătarea în greutate a fost cu 0,93 kg mai mică în grupurile alocate unei diete bogate în proteine decât în cele alocate unei diete cu conținut scăzut de proteine și cu 0,95 kg mai puțin în grupurile alocate unei diete cu indice glicemic scăzut decât la cele alocate unei diete cu indice glicemic ridicat. Grupurile nu au diferit semnificativ în ceea ce privește evenimentele adverse legate de dietă.37

Apă

Este bine stabilit că consumul de apă poate reduce în mod acut aportul caloric la ora mesei, în special în rândul adulților de vârstă mijlocie și în vârstă. În cel mai recent studiu, 48 de adulți cu vârsta cuprinsă între 55 și 75 de ani cu un IMC între 25 și 40 au fost repartizați într-unul din două grupuri: (1) o dietă hipocalorică cu 500 ml apă înainte de fiecare masă zilnică (grupul de apă) sau (2) o dietă hipocalorică în monoterapie (grupul fără apă). Pierderea în greutate a fost cu aproximativ 2 kg mai mare în grupul cu apă decât în grupul fără apă, iar grupul cu apă a arătat o scădere în greutate cu 44% mai mare în cele 12 săptămâni decât grupul fără apă. Astfel, atunci când este combinat cu a

Dieta Atkins

Deși literalmente sute de diete la modă au fost promovate de-a lungul anilor, am fi neglijenți dacă nu am menționat cea mai faimoasă dietă de slăbit din toate timpurile - „Dieta Atkins”. Această dietă bogată în proteine, grăsimi și conținut scăzut de carbohidrați a fost dezvoltată de Robert Atkins în anii 1960. La începutul anilor 1990, Atkins și-a readus dieta în centrul atenției nutriționale odată cu publicarea celei mai vândute cărți a lui Dr. Atkins' New Diet Revolution. Se estimează că aproximativ 50 de milioane de oameni sau mai mult din întreaga lume au încercat Dieta Atkins, care pune accent pe consumul de proteine și grăsimi. Persoanele care urmează dieta Atkins au voie să mănânce cantități nelimitate din toate cărnurile, păsările, peștele, ouăle și majoritatea brânzeturilor.

Dieta Atkins este împărțită în patru faze: inducție, pierdere continuă în greutate, preîntreținere și întreținere. În timpul fazei de inducție (primele 14 zile de dietă), aportul de carbohidrați este limitat la cel mult 20 g pe zi. Nu sunt permise fructe, pâine, cereale, legume cu amidon sau produse lactate, cu excepția brânzei, smântânii și untului în această fază. În timpul fazei de slăbire în curs de desfășurare, cei care fac dietă experimentează cu diferite niveluri de consum de carbohidrați până când determină cel mai liberal nivel de aport de carbohidrați care le permite să continue să slăbească. Cei care fac dieta sunt încurajați să mențină acest nivel de aport de carbohidrați până când obiectivele lor de pierdere în greutate sunt îndeplinite. Apoi, în fazele de preîntreținere și întreținere, cei care fac dietă determină nivelul consumului de carbohidrați care le permite să-și mențină greutatea. Pentru a evita recăpătarea în greutate, cei care fac dietă trebuie să rămână la acest nivel de consum de carbohidrați, poate pentru tot restul vieții.

Deși suntem de acord cu principiul care stă la baza dietei Atkins, că dietele bogate în zahăr și carbohidrați rafinați provoacă creștere în greutate și în cele din urmă duc la obezitate, nu suntem de acord cu soluția. Unul dintre marile motive pentru care Dieta Atkins este atât de atractivă pentru cei care au făcut dietă care au încercat fără succes să slăbească cu diete cu conținut scăzut de grăsimi și calorii, este că, în timp ce urmează Dieta Atkins, aceștia pot consuma câte calorii doresc din proteine și grăsimi, atâta timp cât consumul de carbohidrați este restricționat. Prin urmare, mulți dintre cei care fac dietă Atkins sunt scutiți de sentimentele de foame și de privare care însoțesc alte regimuri de slăbire. Cu toate acestea, nu suntem de acord că o astfel de dietă este favorabilă sănătății pe termen lung.

În ciuda popularității sale enorme, programul Atkins nu a fost evaluat într-un studiu clinic adecvat până în 2003. În acest studiu inițial, deși oamenii care au urmat dieta Atkins au experimentat pierderea inițială în greutate - deși probabil ca urmare a pierderii de apă, mai degrabă decât a pierderii adevărate de grăsime - pe termen lung, au câștigat totul înapoi, plus mai mult. În cadrul studiului, 63 de bărbați și femei obezi au fost repartizați aleatoriu la dieta Atkins sau la o dietă săracă în calorii, bogată în carbohidrați și săracă în grăsimi. Contactul profesional a fost minim, astfel încât să reproducă abordarea folosită de majoritatea celor care fac dietă. Deși subiecții cu dieta Atkins au slăbit mai mult decât subiecții cu dieta convențională la 6 luni, diferența la 12 luni nu a fost semnificativă. Aderența a fost slabă, iar uzura a fost ridicată în ambele grupuri.39

De la această evaluare clinică inițială, alte studii au arătat rezultate similare. De exemplu, într-un studiu pe 34 de adulți cu toleranță redusă la glucoză, 12 săptămâni de dietă cu conținut scăzut de grăsimi (18% din totalul de calorii), carbohidrați complexi înalți (mai mult de 62% din caloriile totale) singure (High-CHO) sau asociate cu un program de antrenament cu exerciții aerobice (High-CHO+Ex) au fost comparate cu efectele stilului At etkin (41-14 %). proteine, 45% carbohidrați din totalul caloriilor grupului de control); Aportul de fibre a fost în medie de 58 până la 61 g/zi în cele două grupuri cu conținut ridicat de carbohidrați față de 18,5 g/zi în grupul de control. Participanții s-au angajat în exerciții aerobice timp de 45 de minute pe zi, 4 zile pe săptămână, la 80% din consumul maxim de oxigen în grupul High-CHO+Ex. Toți participanții au fost instruiți să consume alimente ad

libitum. Deși aportul caloric a fost similar în toate cele trei grupuri, ambele grupuri cu CHO înalt (cu și fără efort) au pierdut mai mult în greutate (pierdere medie 10,5 lb cu exerciții și 7 lb fără exercițiu decât grupul de control (pierdere medie: o fracțiune de 1 lb). În mod similar, un procent mai mare de grăsime corporală a fost pierdut de către grupul High-CHO+Ex (3,5%) și grupul de control (3,5%) fără exerciții fizice (3,5%). (Creșterea de 0,2% a grăsimii corporale, de asemenea, a scăzut semnificativ în ambele grupuri cu CHO ridicat, dar nu în grupul de control, rata metabolică în repaus și rata de oxidare a grăsimilor nu au scăzut în grupurile cu CHO ridicat.40

Într-un alt studiu, 132 de adulți obezi (IMC > 35), dintre care 83% aveau diabet de tip II sau sindrom metabolic, au fost sfătuiți să consume fie o dietă asemănătoare Atkins limitată la mai puțin de 30 g de carbohidrați pe zi, fie la o dietă limitată la 500 kcal pe zi, cu mai puțin de 30% din aceste calorii. Deși inițial dieta Atkins a promovat pierderea în greutate în primele 6 luni, acest efect a început să dispară în a doua perioadă de 6 luni. La 12 luni, diferența dintre scăderea medie în greutate în cele două loturi nu a mai fost semnificativă statistic (11 lb în grupul Atkins vs 7 lb în grupul cu conținut scăzut de grăsimi), deși modificările nivelului de trigliceride au favorizat Dieta Atkins (-57 mg/dL vs. +4 mg/dL), la fel ca și scăderile hemoglobinei la pacienții cu diabet zaharat de tip II (-0.1%).

Un alt studiu care merită comentat a fost finanțat de Fundația Atkins. În acest studiu, 120 de subiecți adulți supraponderali, dar sănătoși, cu niveluri crescute de lipide, au urmat fie dieta Atkins, fie o dietă care conținea mai puțin de 30% calorii din grăsimi, 10% sau mai puține calorii din grăsimi saturate, mai puțin de 300 mg colesterol și un deficit de 500 până la 1000 de calorii. La 24 de săptămâni, grupul Atkins a pierdut o medie de 26 lb față de o pierdere medie de 14 lb în grupul cu grăsimi reduse. Nivelurile trigliceridelor au scăzut mai mult în grupul Atkins (-74 mg/dL) decât în grupul cu grăsimi restricționate (+28 mg/dL), iar nivelurile de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL-C) au crescut în grupul Atkins (cu 5,5 mg/dL) și au scăzut în grupul cu conținut scăzut de grăsimi (cu 16 mg/dL). Principala critică la adresa acestui studiu a fost că grupul „scăzut în grăsimi” a primit aproape 30% din aportul caloric din grăsimi, iar dieteticienii care au administrat recomandările dietetice nu au făcut nicio încercare clară de a restricționa semnificativ zahărul și carbohidrații rafinați. Astfel, dieta de control cu care a fost comparată Dieta Atkins a fost semnificativ mai mică decât ideală.42

Descoperirile din aceste studii clinice indică faptul că, deși respectarea strictă a dietei Atkins (reducerea dramatică a aportului de carbohidrați, permițând accesul gratuit la alimente bogate în grăsimi și proteine) poate duce la o pierdere mai mare în greutate în primele 6 luni, consumul unei diete mai sănătoase, așa cum este descris în capitolul 44, este asociat cu o eficacitate egală a sănătății și este considerabil mai lungă. Dieta cu conținut scăzut de carbohidrați a fost asociată cu o îmbunătățire mai mare a unor factori de risc; cu toate acestea, pe baza dovezilor actuale, nu recomandăm Dieta Atkins. În plus, deoarece conținutul ridicat de proteine al Dietei Atkins pune stres asupra ficatului și rinichilor, nu îl recomandăm persoanelor cu funcție hepatică sau renală afectată.

Ajutoare naturale pentru pierderea în greutate

Mai multe ajutoare naturale pentru pierderea în greutate pot fi utile pentru a ajuta fie la reducerea apetitului, fie la îmbunătățirea metabolismului. În ordinea descrescătoare a eficacității, evaluăm aceste elemente după cum urmează:

Formule de înlocuire a mesei

Suplimente de fibre

Crom

Trigliceride cu lanț mediu

Hidroxicitrat

5-hidroxitriptofan (5-HTP)

Formule de înlocuire a mesei

Formulele de înlocuire a mesei sunt o strategie populară de slăbire, iar eficacitatea lor a fost confirmată în mai multe studii clinice.43-46 În aceste studii, respectarea dietei și confortul au fost privite mai favorabil de către participanții care au consumat formule de înlocuire a mesei (MR) decât de cei dintr-un program convențional de slăbire. În mod ideal, aceste formulări ar trebui să ofere o nutriție de înaltă calitate; ar trebui să fie bogate în proteine, cu încărcătură glicemică scăzută; și bogat în fibre vâscoase, solubile. O țintă proteică de 2,2 g proteine/kg masă corporală slabă (LBM) pe zi produce o pierdere mai mare de grăsime decât 1,1 g proteine/kg LBM pe zi.47

Medifast este un program popular de pierdere în greutate, supravegheat de medic, care se bazează în mare măsură pe formulele MR. Într-un studiu clinic controlat randomizat de 40 de săptămâni care a inclus 90 de adulți obezi cu un IMC între 30 și 50, subiecții au fost repartizați aleatoriu la unul dintre cele două programe de slăbire timp de 16 săptămâni și apoi urmați pentru o perioadă de 24 de săptămâni de menținere a greutății. Intervențiile dietetice au constat într-un program MR (Medifast) sau un plan de masă auto-selectat pe bază de alimente izocalorice (FB). Planul Medifast a inclus 5 MR (90-110 kcal/ fiecare), 5 până la 7 oz de proteine slabe, căni de legume fără amidon și până la două porții de grăsimi pe zi (furnizează 800-1000 kcal). MR utilizate în acest studiu au fost sărace în grăsimi, scăzute în indice glicemic (GI) și sărace în zahăr, oferind un raport echilibrat dintre carbohidrați și proteine; au fost bazate pe proteine din soia și/sau din zer. Planul bazat pe alimente a inclus 3 oz de cereale, 1 cană de legume, 1 cană de fructe, 2 căni de lapte, 5 până la 7 oz de proteine slabe și 3 lingurițe de grăsime pe zi (oferind aproximativ 1000 kcal/zi). Grupul FB a fost, de asemenea, instruit să ia o multivitamine și calciu suplimentar pentru a se asigura că au fost satisfăcute nevoile de micronutrienți. Pierderea în greutate la 16 săptămâni a fost semnificativ mai bună în grupul Medifast (MD) față de grupul pe bază de alimente (FB), 12,3% față de 6,9%, respectiv. Semnificativ mai mulți dintre participanții MD au pierdut 5% sau mai mult din greutatea lor inițială în săptămâna 16 (93% față de 55%) și săptămâna 40 (62% față de 30%). Îmbunătățiri semnificative ale compoziției corporale au

fost observate, de asemenea, la participanții MD comparativ cu cei din grupul FB în săptămânile 16 și 40. În săptămâna 40, o scădere medie a procentului de grăsime corporală în grupul MD a fost de 2,9%, în timp ce grupul FB a scăzut cu 1,8%. În plus, masa musculară slabă ca procent din greutatea totală a fost semnificativ crescută cu 4,5% de la momentul inițial până la săptămâna 40 în grupul MD, în timp ce grupul FB nu a experimentat nicio schimbare semnificativă. De asemenea, tensiunea arterială a scăzut. În săptămâna 40, tensiunea arterială sistolice a scăzut cu 6,0 mm Hg (4,5%) în grupul MD și 8,3 mm Hg în grupul FB. Tensiunea arterială diastolică a fost scăzută cu 5,5 mm Hg (6,2%) în grupul MD și cu 0,9 mm Hg (0,45%) în grupul FB. Un avantaj pentru grupul FB a fost reducerea proteinei C reactive (CRP). În săptămâna 40, nivelurile CRP în grupul FB au scăzut cu o medie de 4,1 (30,1%), în timp ce în grupul MD au scăzut cu o medie de 3,1 (40,7%).48

Suplimente cu fibre

O cantitate imensă de dovezi clinice indică faptul că creșterea cantității de fibre alimentare promovează pierderea în greutate. Cele mai bune surse suplimentare de fibre pentru pierderea în greutate sunt PGX (discutat mai jos), glucomananul, guma karaya, psyllium, chitina, guma guar și pectina, deoarece sunt fibre vâscoase, solubile în apă. Atunci când sunt luate cu apă înainte de mese, aceste surse de fibre se leagă de apa din stomac pentru a forma o masă gelatinoasă care induce senzația de sațietate. Ca urmare, indivizii sunt mai puțin susceptibili de a mânca în exces.

Cu toate acestea, beneficiile fibrei depășesc acest efect mecanic. S-a demonstrat că suplimentele cu fibre îmbunătățesc controlul zahărului din sânge, scad nivelul de insulină și reduc numărul de calorii absorbite de organism. În unele dintre studiile clinice care demonstrează pierderea în greutate, s-a demonstrat că suplimentele cu fibre reduc numărul de calorii absorbite cu 30 până la 180 pe zi. Deși modestă, această reducere a caloriilor ar duce, pe parcursul unui an, la o pierdere în greutate de 3 până la 18 lb.49,50.

Mai multe studii au folosit gumă de guar, o fibră solubilă în apă obținută din fasolea de ciorchini indiană (Cyamopsis tetragonoloba), cu rezultate bune (Tabelul 192-3).51'62 Într-un studiu, nouă femei cu greutatea cuprinsă între 160 și 242 lb au primit 10 g de gumă de guar imediat înainte de prânz și cină. Li s-a spus să nu-și modifice în mod conștient obiceiurile alimentare. După 2 luni, femeile au raportat o scădere în greutate medie de 9,4 lb. S-au observat reduceri și pentru nivelurile de colesterol și trigliceride.51

Studiile cu fibre solubile în tratamentul nivelurilor crescute de colesterol au arătat un efect dependent de doză.49,50 Suplimentele alimentare cu fibre par să exercite un efect dependent de doză și în studiile de scădere în greutate. Prin urmare, pentru a obține cel mai mare beneficiu, doza ar trebui să fie cât mai mare posibil. Deoarece fibrele solubile în apă sunt fermentate de bacteriile intestinale, se poate produce o cantitate mare de gaz, ceea ce duce la creșterea flatulenței și a disconfortului abdominal. Pacienții trebuie sfătuiți să înceapă cu o doză între 1 și 2 g înainte de masă și la culcare și să crească treptat doza la 5 g.

Mai multe studii au folosit PGX (PolyGlycopleX), o nouă matrice polizaharidă naturală compusă din trei compuși naturali (glucomanan, alginat și gumă xantan) combinați într-un proces brevetat care îi conduce să se unească și să formeze o matrice complet nouă, care este cea mai vâscoasă fibră cunoscută până în prezent.63,64.

Reduce apetitul și promovează pierderea eficientă în greutate65,66

Creșterea nivelului de compuși care blochează apetitul și favorizează sațietatea67

Scăderea nivelului de compuși care stimulează supraalimentarea65

Reduceți nivelurile de glucoză din sânge postprandiale (după masă) și întârziate (a doua masă) atunci când sunt adăugate sau luate împreună cu alimente68,69

Reduceți indicele glicemic al oricărui aliment sau băutură cu 15% până la 70%68,69

Crește sensibilitatea la insulină și scade nivelul de insulină din sânge70

Stabilizați controlul zahărului din sânge la persoanele supraponderale și obeze

Scăderea colesterolului din sânge și a trigliceridelor65,66

PGX este disponibil într-o capsulă moale de gelatină, sub formă de granule pentru a fi adăugate în alimente și băuturi și într-un amestec de băuturi înlocuitoare de masă. Doza tipică este de 2,5 până la 5 g înainte de fiecare masă. PGX are un profil de siguranță excelent.71 Ca și în cazul altor surse de fibre alimentare, pentru a evita efectele secundare minore - cum ar fi creșterea gazelor, balonarea, scaunele moale sau constipația - este mai bine să începeți cu cantități mici și apoi să creșteți treptat doza în decurs de câteva zile până la o săptămână.

Crom

Unul dintre obiectivele cheie pentru îmbunătățirea pierderii în greutate este creșterea sensibilității celulelor corpului la insulină. Cromul joacă un rol cheie în sensibilitatea celulară la insulină. În unele studii clinice la diabetici, s-a demonstrat că suplimentarea dietei cu crom scade nivelul de glucoză a jeun, îmbunătățește toleranța la glucoză, scade nivelul de insulină și scade nivelul colesterolului total și al trigliceridelor, în același timp crește nivelul de HDL-C (vezi capitolul 161). S-a demonstrat că suplimentarea cu crom scade greutatea corporală, dar crește masa corporală slabă, probabil ca urmare a sensibilității crescute la insulină. Într-un studiu, pacienților li s-a administrat crom legat de acid picolinic (picolinat de crom) în una din trei doze zilnice timp de 2,5 luni: placebo, 200 mcg sau 400 mcg. Grupul care a luat placebo a pierdut doar 0,4 lb. Și mai impresionant a fost faptul că grupurile de crom au câștigat mai mult mușchi (1,4 lb față de 0,2 lb) decât cei care au primit placebo. Rezultatele au fost cele mai izbitoare la subiecții în vârstă și la bărbați. Bărbații care au luat picolinat de crom au pierdut de peste șapte ori cantitatea de grăsime corporală decât cei care au luat placebo (7,7 lb față de 1 lb). Cu toate acestea, o creștere a procentului de greutate corporală slabă cu suplimentarea cu crom poate fi

limitată la bărbați, deoarece două studii clinice la femei implicate într-un program de exerciții nu au arătat nicio modificare semnificativă a compoziției corporale cu suplimentarea cu crom.73,74 Doza de 400 mcg este mai eficientă decât doza de 200 mcg (Tabelul 192-4). Mai multe studii recente cu picolinat de crom la doze de 1000 mcg/zi nu au arătat niciun beneficiu, indicând că efectul cromului este probabil limitat la restabilirea și menținerea concentrațiilor optime de crom în țesut față de orice efect farmacologic.

TABELUL 192-4 Efectele 200 versus 400 mcg/zi ale

Picolinat de crom timp de 2,5 luni

Trigliceride cu lanț mediu

Trigliceridele cu lanț mediu (MCT) sunt grăsimi saturate (extrase din uleiul de cocos) cu lungimea de la 6 la 12 lanțuri de carbon. MCT-urile sunt folosite de organism în mod diferit de trigliceridele cu lanț lung (LCT), care sunt cele mai abundente grăsimi găsite în natură. LCT-urile sunt grăsimile de depozitare atât pentru oameni, cât și pentru plante și au o lungime de la 18 la 24 de atomi de carbon. Această diferență de lungime face o diferență substanțială în modul în care MCT-urile și LCT-urile sunt metabolizate. Spre deosebire de grăsimile obișnuite, MCT-urile par să promoveze mai degrabă pierderea în greutate decât creșterea în greutate.

MCT-urile pot promova pierderea în greutate prin creșterea termogenezei și a consumului de energie.77,78 În schimb, LCT-urile sunt de obicei stocate în depozitele de grăsime și deoarece energia lor este conservată și o dietă bogată în grăsimi tinde să scadă rata metabolică. Într-un studiu, efectul termogenic al unei diete bogate în calorii care conține 40% grăsimi ca MCT a fost comparat cu una care conține 40% grăsimi ca LCT. Efectul termogenic (calorii irosite la 6 ore după masă) al MCT a fost aproape de două ori mai mare decât cel al LCT-120 față de 66 de calorii. Cercetătorii au ajuns la concluzia că excesul de energie furnizat de grăsimi sub formă de MCT nu ar fi stocat eficient sub formă de grăsime, ci mai degrabă irosit sub formă de căldură. Un studiu ulterior a demonstrat că uleiul MCT administrat pe o perioadă de 6 zile poate crește termogeneza indusă de dietă cu 50%.80

Într-un alt studiu, cercetătorii au comparat mesele individuale de 400 de calorii compuse în întregime din MCT-uri sau LTC-uri.81 Efectul termic al MCT-urilor timp de 6 ore a fost de trei ori mai mare decât cel al LCT-urilor. În plus, în timp ce LCT-urile au crescut nivelul de grăsime din sânge cu 68%, MCT-urile nu au avut niciun efect asupra nivelului de grăsime din sânge. Cercetătorii au ajuns la concluzia că înlocuirea MCT-urilor cu LCT ar produce pierderea în greutate atâta timp cât nivelul caloric rămâne același.

Într-un studiu dublu-orb, 101 subiecți hipertriacilglicerolemici au fost repartizați aleatoriu pentru a ingera 25 până la 30 g/zi de ulei MCT sau LCT ca singur ulei de gătit timp de 8 săptămâni consecutive. În comparație cu subiecții cu IMC între 24 și 28 din grupul LCT, subiecții corespunzători din grupul MCT au prezentat scăderi semnificativ mai mari ale

greutății corporale, IMC, grăsime corporală, circumferința taliei (WC), raportul dintre WC și circumferința șoldului (HC), suprafața totală de grăsime și zona de grăsime subcutanată în abdomen, precum și nivelul scăzut de trigliceride din sânge (LDC) și lipoproteină-colesterol. saptamana 8.82

Pentru a obține beneficii de la MCT, o dietă trebuie să rămână săracă în LCT. MCT-urile pot fi folosite ca uleiuri pentru sosurile de salate, tartine de paine sau pur si simplu luate ca suplimente. O recomandare bună de dozare pentru MCT este de 1 până la 2 linguri pe zi.

Pacienții diabetici și persoanele cu boală hepatică trebuie monitorizate îndeaproape atunci când utilizează MCT, deoarece pot dezvolta cetoacidoză.

Hidroxicitrat

Hidroxicitratul (HCA) este o substanță naturală izolată din fructul tamarindului Malabar (Garcinia cambogia). Acesta este un fruct gălbui de mărimea unei portocale, cu coajă subțire și brazde adânci, asemănător unui dovleac ghindă. Este originar din sudul Indiei, unde este uscat și folosit pe scară largă în curry. Fructele uscate conțin aproximativ 30% acid hidroxicitric.

HCA s-a dovedit a fi un inhibitor lipogenic puternic la animale.83,84 Nu a fost încă dovedit dacă demonstrează sau nu acest efect la om. Efectele de promovare a pierderii în greutate la animale sunt, probabil, cel mai bine exemplificate într-un studiu care arată că HCA produce o „reducere semnificativă a aportului de alimente și creștere în greutate corporală” la șobolani.85 HCA poate fi nu numai un inhibitor puternic al producției de grăsime, ci și un supresor al apetitului. Este esențial, atunci când se utilizează o formulă cu HCA, ca o dietă săracă în grăsimi să fie menținută, deoarece HCA inhibă doar conversia carbohidraților în grăsimi.

În sine, HCA poate oferi un ajutor sigur și natural pentru pierderea în greutate atunci când este administrat la o doză de 1500 mg de trei ori pe zi. În două studii clinice, un total de 90 de subiecți cu obezitate moderată (cu vârste cuprinse între 21 și 50 de ani, IMC > 26) au fost împărțiți aleatoriu în trei grupuri. Grupului A i sa administrat HCA 4667 mg; grupului B i s-a administrat o combinație de HCA 4667 mg, crom legat de niacină 4 mg și extract de Gymnema sylvestre 400 mg; în timp ce grupului C i s-a administrat un placebo zilnic în trei doze împărțite în mod egal cu 30 până la 60 de minute înainte de mese. Toți subiecții au primit o dietă de 2000 kcal/zi și au participat la un program de mers supravegheat timp de 30 min/zi, 5 zile/săptămână. Optzeci și doi de subiecți au finalizat studiul. La sfârșitul a 8 săptămâni, atât greutatea corporală, cât și IMC au scăzut cu 5,4% în grupul A, LDL-C și trigliceridele au fost reduse cu 12,9%, respectiv 6,9%, în timp ce nivelurile de HDL-C au crescut cu 8,9%, nivelurile serice de leptine au scăzut cu 38%, nivelul serotoninei a crescut cu 44% metaboliți urinari5 și cu 44%. 32% până la 109%. Grupa B a demonstrat schimbări benefice similare, dar în general într-o măsură mai mare. Mai exact, grupa B a redus greutatea corporală și IMC cu 7,8% și, respectiv, 7,9%, aportul de alimente a fost redus cu 14,1%, nivelul colesterolului total, LDL-C și trigliceridelor au fost reduse cu 9,1%, 17,9% și,

respectiv, 18,1%, în timp ce HDL-C și, respectiv, nivelul serotoninei au crescut cu 25%, respectiv 25%. Nivelurile leptinei serice au scăzut cu 40,5%, iar excreția îmbunătățită a metaboliților grăsimilor urinare a crescut cu 146% până la 281%. Nu au fost observate efecte adverse semnificative în niciunul dintre studii.86

5-hidroxitriptofan

Cu mai bine de trei decenii în urmă, cercetătorii au demonstrat că administrarea de 5-HTP la șobolani crescuți genetic pentru a mânca în exces și a fi obezi a dus la o reducere semnificativă a aportului de alimente. Cercetările ulterioare au arătat că acești șobolani au avut o activitate scăzută a triptofan hidroxilazei, care transformă triptofanul în 5-HTP, ea însăși transformat ulterior în serotonină. Cu alte cuvinte, acești șobolani erau grași ca urmare a unui nivel scăzut de activitate determinat genetic al enzimei care începe fabricarea serotoninei din triptofan. Prin urmare, acești șobolani nu au primit niciodată mesajul să nu mai mănânce până când nu au consumat cantități mult mai mari de alimente decât șobolanii normali. Dovezile circumstanțiale indică faptul că mulți oameni sunt, de asemenea, predispuși genetic la obezitate, o predispoziție, care poate implica același mecanism ca și la șobolanii predispuși genetic la obezitate (adică scăderea conversiei triptofanului în 5-HTP și, ca urmare, scăderea nivelului de serotonină). Prin furnizarea de 5-HTP preformat, acest defect genetic este ocolit și se produce mai multă serotonină. (Pentru o discuție completă despre acest nutrient interesant, vezi capitolul 98.)

Primele studii pe animale cu 5-HTP ca ajutor pentru pierderea în greutate au fost urmate de o serie de trei studii clinice umane la femei supraponderale.87'89 Primul studiu a arătat că 5-HTP a fost capabil să reducă aportul caloric și să promoveze pierderea în greutate, în ciuda faptului că femeile nu au făcut niciun efort conștient pentru a pierde în greutate.87 3 lb.

Al doilea studiu a încercat să determine dacă 5-HTP a ajutat persoanele supraponderale să adere la recomandările dietetice.88 Acest studiu de 12 săptămâni a fost împărțit în două perioade de 6 săptămâni. În primele 6 săptămâni nu au existat recomandări alimentare, iar pentru a doua 6 săptămâni femeile au fost plasate pe o dietă de 1200 de calorii. După cum se arată în Tabelul 192-5, femeile care au luat placebo au pierdut 2,28 lb, în timp ce femeile care au luat 5-HTP au slăbit 10,34 lb.

Ca și în studiul anterior, 5-HTP pare să promoveze pierderea în greutate prin promovarea sațietății, ceea ce duce la consumul de mai puține calorii la mese. Toate femeile care au luat 5-HTP au raportat sațietate timpurie.

Al treilea studiu cu 5-HTP a fost similar cu cel de-al doilea studiu: în primele 6 săptămâni nu au existat restricții alimentare, iar pentru a doua 6 săptămâni femeile au fost puse pe o dietă de 1200 de calorii pe zi.89 Grupul care a primit 5-HTP a pierdut în medie 4,39 lb după primele 6 săptămâni și o medie de lb după 1,6 săptămâni. În comparație, grupul placebo a pierdut în medie doar 0,62 lb după primele 6 săptămâni și 1,87 lb după 12 săptămâni. Lipsa

pierderii în greutate în a doua perioadă de 6 săptămâni în grupul placebo reflectă în mod evident faptul că femeile au avut dificultăți în a adera la dietă.

Sațietatea precoce a fost raportată de 100% dintre subiecți în primele 6 săptămâni. În timpul celei de-a doua perioade de 6 săptămâni, chiar și cu restricție calorică severă, 90% dintre femeile care au luat 5-HTP au raportat sațietate timpurie. Multe dintre femeile care au primit 5-HTP (300 mg de trei ori pe zi) au raportat greață ușoară în primele 6 săptămâni de terapie. Cu toate acestea, simptomul nu a fost niciodată suficient de sever pentru ca vreuna dintre femei să renunțe la studiu. Nu au fost raportate alte efecte secundare.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Un program de succes pentru pierderea în greutate trebuie să fie în concordanță cu cele patru pietre de temelie ale unei bune sănătăți:

Dieta corecta

Exercițiu adecvat

O atitudine mentală pozitivă

Sprijinul potrivit pentru organism prin măsuri naturale

Toate aceste componente sunt critice și interdependente.

Dieta

Recomandările date în capitolul 44 trebuie urmate. Proteinele adecvate sunt foarte importante, 2 g per kg de greutate corporală.

TABELUL 192-5 Impactul 5-HTP asupra pierderii în greutate

Suport psihologic

Trebuie luată în considerare trimiterea către consiliere. Persoanele supraponderale au tendința de a suferi atacuri grele asupra stimei de sine și imaginii de sine.

Stil de viață

Exercițiile fizice sunt absolut esențiale pentru un program eficient de slăbire. Recomandările sunt date în capitolul 36.

Suplimente

Fibre vâscoase, solubile (de exemplu, PGX): 2,5 până la 5 g înainte de masă

5-HTP: început cu 50 până la 100 mg cu 20 de minute înainte de mese timp de 2 săptămâni și apoi dublat (până la maximum 300 mg) dacă pierderea în greutate este mai mică de 1

lb/săptămână. Dozele mai mari de 5-HTP (de exemplu, 300 mg) sunt asociate cu greață, dar acest simptom dispare după 6 săptămâni de utilizare.

Crom: 200 până la 400 mcg/zi

Trigliceride cu lanț mediu: 1 până la 2 linguri încorporate în dietă

Medicina Botanica

Hidroxicitrat (din G. cambogia): 1500 mg de trei ori pe zi

REFERINȚE

Jia H, Lubetkin EI. Tendințele în anii de viață pierduți ajustați în funcție de calitate au contribuit la fumat și obezitate. Am J Prev Med. 2010 februarie;38(2):138-144.

Jia H, Lubetkin EI. Anii de viață ajustați în funcție de calitatea obezității, pierduți în SUA din 1993 până în 2008. Am J Prev Med. 2010 septembrie;39(3):220-227.

Centre pentru Controlul Bolilor. Semne vitale: prevalența obezității specifice în rândul adulților - Statele Unite ale Americii, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59:951-955.

Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalența și tendințele obezității în rândul adulților din SUA, 1999-2008. JAMA. 2010;303(3):235-241.

Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalența indicelui de masă corporală ridicat la copiii și adolescenții din SUA, 2007-2008. JAMA. 2010;303(3):242-249.

Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Indicele de masă corporală și mortalitatea la 1,46 milioane de adulți albi. N Engl J Med. Dec 2010;363(23): 2211-2219.

Finkelstein EA, Trogdon JG, Cohen JW și colab. Cheltuielile medicale anuale atribuibile obezității: estimări specifice plătitorilor și serviciilor. Afaceri de sănătate. 2009;5:W822-W831.

Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. Asocierea dintre vizionarea televiziunii la copii și adolescenți și sănătatea adulților: un studiu longitudinal de cohortă de naștere. Lancet. 2004;364:257-262.

Hu FB, Li TY, Colditz GA și colab. Vizionarea la televizor și alte comportamente sedentare în legătură cu riscul de obezitate și diabet zaharat de tip 2 la femei. JAMA. 2003;289:1785-1791.

Havel PJ. Actualizare privind hormonii adipocitari: reglarea echilibrului energetic și metabolismul carbohidraților/lipidelor. Diabet. 2004;53(supliment 1):S143-S151.

Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, et al. Disfuncțiile adipocitelor care leagă obezitatea de rezistența la insulină și diabetul de tip 2. Nat Rev Mol Cell Biol. 2008 mai;9(5): 367-377.

Small CJ, Bloom SR. Hormonii intestinali și controlul apetitului. Tendințe Endocrinol Metab. 2004;15:259-263.

Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, et al. Inhibarea aportului alimentar la subiecții obezi de către peptida YY3-36. N Engl J Med. 2003;349:941-948.

Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS și colab. Nivelurile plasmatice de grelină după pierderea în greutate indusă de dietă sau intervenția chirurgicală de bypass gastric.

N Engl J Med. 2002;346:1623-1630.

Burton-Freeman B, Davis PA, Schneeman BO. Colecistokinina plasmatică este asociată cu măsuri subiective de sațietate la femei. Am J Clin Nutr. 2002;76:659-667.

Bourdon I, Olson B, Backus R, et al. Fasolea, ca sursă de fibre alimentare, crește răspunsul colecistochininei și apolipoproteinei b48 la mesele de testare la bărbați. J Nutr. 2001;131:1485-1490.

Heini AF, Lara-Castro C, Schneider H, et al. Efectul fibrei de guar hidrolizate asupra hormonilor de sațietate și de sațietate postprandiali și postprandiali: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo în timpul pierderii controlate în greutate. Int J Obes Relat Metab Disord. 1998;22:906-909.

Naslund E, Barkeling B, King N, et al. Aportul de energie și apetitul sunt suprimate de glucagon-like peptide-1 (GLP-1) la bărbații obezi. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999;23:304-311.

Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, et al. Oxintomodulina suprimă pofta de mâncare și reduce aportul de alimente la oameni. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:4696-4701.

Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, et al. Polipeptida pancreatică reduce apetitul și aportul de alimente la oameni. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3989-3992.

Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, et al. Inhibarea aportului alimentar la subiecții obezi de către peptida YY3-36. N Engl J Med. 2003;349: 941-948.

Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, et al. Nivelurile plasmatice de grelină și scorurile de foame la oameni care inițiază mesele în mod voluntar, fără indicii legate de timp și alimente. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004;287:E297-E304.

Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, et al. Modularea dependentă de insulină a concentrațiilor plasmatice de grelină și leptina este mai puțin pronunțată la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Diabet. 2003;52:1792-1798.

Laville M, Cornu C, Normand S, et al. Scăderea termogenezei induse de glucoză la debutul obezității. Am J Clin Nutr. 1993;57:851-856.

Ravussin E, Acheson KJ, Vernet O, et al. Dovezi că rezistența la insulină este responsabilă pentru scăderea efectului termic al glucozei în obezitatea umană. J Clin Invest. 1985;76:1268-1273.

Nelson KM, Weinsier RL, James LD, et al. Efectul reducerii în greutate asupra consumului de energie în repaus, a utilizării substratului și a efectului termic al alimentelor la femeile cu obezitate moderată. Am J Clin Nutr. 1992;55:924-933.

Schulz LO. Țesutul adipos brun: reglarea termogenezei și implicații pentru obezitate. J Am Dieta Asoc. 1987;87:761-764.

Sims EA, Danforth Jr E, Horton ES, et al. Efectele endocrine și metabolice ale obezității experimentale la om. Recent Prog Horm Res. 1973;29:457-496.

Leibel RL, Hirsch J. Necesarul redus de energie la pacientii obezi redusi. Metabolism. 1984;33:164-170.

Eck LH, Klesges RC, Hanson CL, et al. Copii cu risc familial de obezitate: o examinare a aportului alimentar, a activității fizice și a stării de greutate. Int J Obes Relat Metab Disord. 1992;16:71-78.

Wurtman RJ, Wurtman JJ. Serotonina cerebrală, pofta de carbohidrați, obezitatea și depresia. Adv Exp Med Biol. 1996;398:35-41.

Wurtman J, Suffes S. Soluția de serotonină. New York: Fawcett Columbine; 1996.

Goodwin GM, Cowen PJ, Fairburn CG,

et al. Concentrațiile plasmatice de triptofan și dieta. BMJ. 1990;300:1499-1500.

Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Scăderea în greutate, exercițiile fizice sau ambele și funcția fizică la adulții în vârstă obezi. N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1218-1229.

Hunter GR, Brock DW, Byrne NM, et al. Antrenamentul previne refacerea grăsimii viscerale timp de 1 an după pierderea în greutate. Obezitatea. 2010 Apr;18(4):690-695.

Wing RR, Phelan S. Întreținerea pierderii în greutate pe termen lung. Am J Clin Nutr. 2005 iulie;82(suppl 1):S222-S225.

Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M, et al. Diete cu conținut ridicat sau scăzut de proteine și indice glicemic pentru menținerea pierderii în greutate. N Engl J Med. 25 noiembrie 2010;363(22):2102-2113.

Dennis EA, Dengo AL, Comber DL și colab. Consumul de apă crește pierderea în greutate în timpul unei intervenții de dietă hipocalorică la adulții de vârstă mijlocie și în vârstă. Obezitatea. 2010 februarie;18(2):300-307.

Foster GD, Wyatt HR, Hill JO și colab. Un studiu randomizat al unei diete sărace în carbohidrați pentru obezitate. N Engl J Med. 2003;348: 2082-2090.

Hays NP, Starling RD, Liu X și colab. Efectele unei diete ad libitum cu conținut scăzut de grăsimi și bogate în carbohidrați asupra greutății corporale, compoziției corporale și distribuției grăsimilor la bărbați și femei în vârstă. Arch Intern Med. 2004;164:210-217.

Stern L, Iqbal N, Seshadri P, et al. Efectele dietelor sărace în carbohidrați comparativ cu dietele convenționale de slăbire la adulții cu obezitate severă: urmărirea pe un an a unui studiu randomizat. Ann Intern Med. 2004;140: 769-777.

Yancy Jr WS, Olsen MK, Guyton JR, et al.

O dietă cetogenă cu conținut scăzut de carbohidrați versus o dietă cu conținut scăzut de grăsimi pentru a trata obezitatea și hiperlipidemia. Ann Intern Med. 2004;140: 769-777.

Noakes M, Foster PR, Keogh JB, et al. Înlocuitorii mesei sunt la fel de eficiente ca dietele structurate de slăbit pentru tratarea obezității la adulții cu caracteristici ale sindromului metabolic. J Nutr. 2004;134: 1894-1899.

Ashley JM, St Jeor ST, Perumean-Chaney S, și colab. Inlocuitori de masa in interventia in greutate. Obes Res. 2001;9 (supliment 4): S312-S320.

Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M. Valoarea meselor structurate pentru managementul greutății: factori de risc și menținerea greutății pe termen lung. Obes Res. 2001;9 (supliment 4): S284-S289.

Allison DB, Gadbury G, Schwartz LG și colab. O nouă formulă de înlocuire a mesei pe bază de soia pentru pierderea în greutate în rândul persoanelor obeze: un studiu clinic controlat randomizat. Eur J Clin Nutr. 2003;57: 514-522.

Treyzon L, Chen S, Hong K și colab. Un studiu controlat de îmbogățire cu proteine a înlocuitorilor de masă pentru reducerea greutății cu reținerea masei corporale slabe. Nutr J. 27 august 2008;7:23.

Davis LM, Coleman C, Kiel J, et al. Eficacitatea unui plan de dietă de înlocuire a mesei în comparație cu un plan de dietă bazat pe alimente după o perioadă de pierdere în greutate și de menținere a greutății: un studiu controlat randomizat. Nutr J. 2010 Mar 11;9:11.

Howarth NC, Saltzman E, Roberts SB. Fibrele alimentare și reglarea greutății. Nutr Rev. 2001;59:129-139.

Spiller GA. Fibre alimentare în sănătate și nutriție. Boca Raton, FL: CRC Press; 1994.

Krotkiewski M. Efectul guar asupra greutății corporale, evaluărilor foamei și metabolismului la subiecții obezi. Br J Nutr. 1984;52:97-105.

Krotkiewski M, Smith U. Fibre alimentare în obezitate. În: Leeds AR, Avenell A, eds. Perspectivele fibrelor alimentare: recenzii și bibliografie. Londra: John Libbey; 1985:61-66.

Krotkiewski M. Efectul gumei de guar asupra greutății corporale, a evaluării foamei și a metabolismului la subiecții obezi. Br J Nutr. 1984;52:97-105.

Anonim. Mai bine decât tărâțele de ovăz. Știri științifice. 1994;145:28.

Walsh DE, Yaghoubian V, Behforooz A. Efectul glucomannanului asupra pacienților obezi: un studiu clinic. Int J Obes. 1984;8:289-293.

Biancardi G, Palmiero L, Ghirardi PE. Glucomannan în tratamentul pacienților supraponderali cu osteoartroză. Curr Ther Res. 1989;46:908-912.

El-Shebini SM, Hanna LM, Topouzada ST, et al. Rolul pectinei ca agent de slabit. J Clin Biochem Nutr. 1988;4:255-262.

Solum TT, Ryttig KR, Solum E și colab. Influența unei diete bogate în fibre asupra greutății corporale, lipidelor serice și tensiunii arteriale la persoanele ușor supraponderale: o investigație randomizată, dublu-orb, controlată cu placebo, cu dietă și tablete cu fibre (DumoVital). Int J Obes. 1987;11(suppl 1):67-71.

Ryttig KR, Larsen S, Haegh L. Tratamentul persoanelor supraponderale ușor până la moderat: un studiu dublu-orb controlat cu placebo cu dietă și tablete cu fibre (DumoVital). Tidsskr Nor Laegeforen. 1984;104: 989-991.

Rossner S, von Zwigbergk D, Ohlin A, et al. Scăderea în greutate cu suplimente alimentare cu fibre: rezultatele a două studii dublu-orb. Acta Med Scand. 1987;222:83-88.

Ryttig KR, Tellnes G, Haegh L, et al.

Un supliment alimentar de fibre și menținerea greutății după reducerea greutății: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo pe termen lung. Int J Obes. 1989;13:165-769.

Rigaud D, Ryttig KR, Leeds AR, et al. Excesul de greutate ușoară tratat cu restricție energetică și un supliment alimentar de fibre: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 6 luni. Int J Obezitate. 1990;14:763-771.

Abdelhameed AS, Ang S, Morris GA, et al. Un studiu analitic ultracentrifugă asupra amestecurilor ternare de konjac Glucomannan suplimentat cu alginat de sodiu și gumă xantan. Polimeri carbohidrați. 2010;81:141-148.

Harding SE, Smith IH, Lawson CJ, et al. Studii privind interacțiunile macromoleculare în amestecuri ternare de konjac glucomanan, gumă xantan și alginat de sodiu.

J Carbpol. 2010;10:1016-1020.

Lyon MR, Reichert RG. Efectul unui nou amestec de polizaharide (granule PGX™) asupra pierderii în greutate și a altor parametri de laborator la adulții cu obezitate ușoară până la moderată: o analiză clinică retrospectivă observațională. Altern Med Rev. 2010;15(1):68-75.

Lyon M, Wood S, Pelletier X, et al. Efectele unei suplimente de 3 luni cu o nouă polizaharidă solubilă foarte vâscoasă asupra antropometriei și lipidelor din sânge la adulții supraponderali sau obezi care nu țin dieta.

Dieta J Hum Nutr. 2011;24(4):351-359.

Reimer RA, Pelletier X, Carabin IG. Niveluri plasmatice crescute de PYY după suplimentarea cu fibre funcționale PolyGlycopleX la adulții sănătoși. Eur J Clin Nutr. 2010 oct;64(10):1186-1191.

Brand-Miller JC, Atkinson FS, Gahler RJ și colab. Efectele PGX, o nouă fibră funcțională, asupra glicemiei postprandiale acute și întârziate. Eur J Clin Nutr. 2010 Dec;64(12):1488-1493.

Jenkins AL, Kacinik V, Lyon MR și colab. Reducerea glicemiei postprandiale de către noua polizaharidă vâscoasă PGX într-o manieră dependentă de doză, independent de forma alimentară. J Am Coll Nutr. 2010;29(2):92-98.

Vuksan V, Lyon M, Breitman P, et al. Consumul de 3 săptămâni a unui amestec de fibre dietetice foarte vâscos are ca rezultat îmbunătățirea sensibilității la insulină și reducerea grăsimii corporale: rezultatele unui studiu dublu orb, controlat cu placebo. Orlando, FL: Prezentat la cea de-a 64-a reuniune anuală a Asociației Americane de Diabet; 4-8 iunie 2004.

Carabin IG, Lyon MR, Wood S, et al. Suplimentarea dietei cu fibre funcționale PolyGlycoplex este bine tolerată de subiecții sănătoși într-un studiu clinic. Nutr J. 2009 Feb 5;8:9.

Evans GW. Picolinatul de crom este un supliment eficient și sigur. Int J Sport Nutr. 1993;3:117-122.

Campbell WW, Joseph LJ, Anderson RA și colab. Efectele antrenamentului rezistiv și picolinatului de crom asupra compoziției corporale și mărimii mușchilor scheletici la femeile în vârstă. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2002;12: 125-135.

Volpe SL, Huang HW, Larpadisorn K, și colab. Efectul suplimentelor cu crom și al exercițiilor fizice asupra compoziției corporale, ratei metabolice de repaus și parametrii biochimici selectați la femeile cu obezitate moderată în urma unui program de exerciții fizice. J Am Coll Nutr. 2001;20:293-306.

Yazaki Y, Faridi Z, Ma Y, et al. Un studiu pilot al picolinatului de crom pentru pierderea în greutate. J Complement Altern Med. 2010 Mar;16(3):291-299.

Iqbal N, Cardillo S, Volger S, et al. Picolinatul de crom nu îmbunătățește caracteristicile cheie ale sindromului metabolic la adulții obezi nediabetici. Metab Syndr Relat Disord. 2009 Apr;7(2):143-150.

Baba N, Bracco EF, Hashim SA. Termogeneză îmbunătățită și depunere diminuată de grăsime ca răspuns la supraalimentarea cu o dietă care conține trigliceride cu lanț mediu. Am J Clin Nutr. 1982;35:678-682.

St-Onge MP, Jones PJ. Creșterea mai mare a oxidării grăsimilor cu consumul de trigliceride cu lanț mediu în comparație cu trigliceridele cu lanț lung este asociată cu o greutate corporală inițială mai mică și o pierdere mai mare a țesutului adipos subcutanat. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;27:1565-1571.

St-Onge MP, Ross R, Parsons WD și colab. Trigliceridele cu lanț mediu cresc consumul de energie și scad adipozitatea la bărbații supraponderali. Obes Res. 2003;11:395-402.

Seaton TB, Welle SL, Warenko MK și colab. Efectul termic al trigliceridelor cu lanț mediu și lung la om. Am J Clin Nutr. 1986;44:630-634.

Hill JO, Peters JC, Yang D și colab. Termogeneza la om în timpul supraalimentării cu trigliceride cu lanț mediu. Metabolism. 1989;38:641-648.

Zhang Y, Liu Y, Wang J, și colab. Triacilglicerolii cu lanț mediu și lung reduc grăsimea corporală și triacilglicerolii din sânge la indivizii chinezi hipertriacilglicerolemici, supraponderali, dar nu obezi. Lipidele. 2010 iunie;45(6):501-510.

Chee H, Romsos DR, Leveille GA. Influența (-)-hidroxicitratului asupra lipogenezei la pui și șobolani. J Nutr. 1977;107:112-119.

Sullivan AC, Triscari J, Hamilton JG, et al. Efectul (-)-hidroxicitratului asupra acumulării de lipide la șobolan. I. Lipogeneza. Lipidele. 1974;9:121-128.

Rao RN, Sakariah KK. Efectul hipolipemiant și antiobezitate al acidului (-)-hidroxicitric. Nutr Res. 1988;8:209-212.

Preuss HG, Garis RI, Bramble JD și colab. Eficacitatea unei noi săruri de calciu/potasiu a acidului (-)-hidroxicitric în controlul greutății. Int J Clin Pharmacol Res. 2005;25(3): 133-144.

Ceci F, Cangiano C, Cairella M, et al. Efectele administrării orale de 5-hidroxitriptofan asupra comportamentului alimentar la subiecții de sex feminin adulți obezi. J Transm. Neural. 1989;76:109-117.

Ceci F, Cangiano C, Cairella M, et al. Efectele 5-hidroxitriptofanului asupra comportamentului alimentar și aderării la prescripțiile alimentare la subiecții adulți obezi. Adv Exp Med Biol. 1991;294:591-593.

Cangiano C, Ceci F, Cascino A, et al. Comportamentul alimentar și respectarea prescripțiilor alimentare la subiecții adulți obezi tratați cu 5-hidroxitriptofan. Am J Clin Nutr. 1992;56:863-867.

CAPITOLUL 193

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Simptome clinice - rigiditate ușoară dimineața devreme, rigiditate după perioadele de odihnă, durere care se agravează la utilizarea articulațiilor și pierderea funcției articulare

Semne clinice — sensibilitate locală; umflarea țesuturilor moi; crepita articulară; umflarea oaselor; mobilitate restrânsă; Nodurile lui Heberden (articulațiile interfalangiene proximale) sau cele mai puțin frecvente ale lui Bouchard (articulațiile interfalangiene distale) sau ambele; și alte semne de pierdere degenerativă a cartilajului articular

Constatări cu raze X – spații articulare înguste, osteofite, densitate crescută a osului subcondral, scleroză subcondrală, chisturi osoase, umflare a țesuturilor moi și umflare periarticulară

P CONSIDERAȚII GENERALE

Osteoartrita (OA), sau boala degenerativă a articulațiilor, este caracterizată prin degenerarea articulațiilor, pierderea cartilajului și modificări ale osului subcondral. Este de departe cea mai comună formă de artrită. Se estimează că peste 40 de milioane de americani au OA, iar OA este considerată a fi responsabilă pentru 25% din toate vizitele la cabinete la medicii primari. În timp ce 80% dintre persoanele cu vârsta peste 50 de ani vor avea dovezi radiografice de OA semnificativă, doar 60% vor prezenta simptome. Bărbații și femeile sunt afectați în mod egal, dar simptomele apar mai devreme și par a fi mai severe la femei. Incidența OA crește dramatic odată cu vârsta și indicele de masă corporală (în special OA a genunchiului).1-3 Tabelul 193-1 enumeră unele dintre bolile despre care se crede acum că sunt OA ale articulațiilor specifice.

Articulațiile care poartă greutăți și articulațiile periferice și axiale sunt articulațiile afectate în principal de modificările degenerative asociate cu OA. Are loc o mare distrugere a

cartilajului hialin, urmată de întărirea și formarea unor pinteni osoși mari (osteofiți calcificați) în marginile articulațiilor. Durerea, deformarea și limitarea mișcării articulațiilor rezultă din această degenerare. Inflamația este de obicei minimă.

OA este împărțită în două categorii, primară și secundară.4 În OA primară, procesul degenerativ de „uzură” apare după deceniile a cincea și a șasea, fără anomalii predispozante aparente. Efectele cumulate ale deceniilor de utilizare duc la modificări degenerative prin stresarea matricei de colagen a cartilajului. Deteriorarea cartilajului are ca rezultat eliberarea de enzime care distrug componentele de colagen. Odată cu îmbătrânirea, capacitatea de a reface și sintetiza structurile normale de colagen scade.

OA secundară este asociată cu unii factori predispozanți care pot fi responsabili pentru modificările degenerative. Astfel de factori includ următorii:

Anomalii congenitale ale structurii sau funcției articulațiilor (de exemplu, hipermobilitate și suprafețe articulare cu forme anormale)

Traume (de exemplu, obezitate, fracturi de-a lungul suprafețelor articulare, intervenții chirurgicale)

Depunerea de cristale

Prezența cartilajului anormal

Boală inflamatorie anterioară a articulației (de exemplu, artrită reumatoidă, gută, artrită septică)

Caseta 193-1 rezumă numeroșii factori implicați în patogeneza OA.

Una dintre cele mai interesante caracteristici clinice ale OA este lipsa corelației dintre severitatea acesteia, determinată de o radiografie și gradul durerii. În unele cazuri, articulația pare normală, cu puțină sau deloc îngustarea spațiului articular, dar durerea poate fi chinuitoare. În schimb, există cazuri în care există o deformare uriașă, dar puțină sau deloc durere. De fapt, aproximativ 40% dintre indivizii cu cea mai proastă radiografie

CASETA 193-1 Etiologia multifactorială a osteoartritei

Hipermobilitate/instabilitate articulară

Modificări legate de vârstă în mecanismele de reparare a matricei de colagen

Factori hormonali și de gen

Biochimie alterată

Predispoziție genetică

Inflamaţie

Fracturi și deteriorări mecanice

Boala inflamatorie a articulațiilor

Acromegalie

Alţii

clasificarea pentru OA sunt fără durere.5 Cauza exactă a durerii în OA nu este încă bine definită, dar există numeroase cauze potențiale (Casa 193-2). Depresia și anxietatea par să mărească experiența durerii OA.

P DIAGNOSTIC

Debutul OA poate fi subtil. Redoarea articulațiilor matinale este adesea primul simptom. Pe măsură ce boala progresează, durerea la mișcare a articulației implicate este agravată prin activitate prelungită și ameliorată prin odihnă. De obicei, nu există semne evidente de inflamaţie.

Tabloul clinic specific variază în funcție de articulația implicată. Boala mâinilor duce la durere și limitarea utilizării. Implicarea genunchiului produce durere, umflare și instabilitate. OA a șoldului provoacă durere locală și șchiopătare. OA spinală (care este obișnuită) poate duce la compresia nervilor și a vaselor de sânge, provocând durere și insuficiență vasculară.

Prezentarea clasică a OA este ușor de distins de alte artrite, în special de artrita reumatoidă, care este de obicei asociată cu mult mai multă inflamație a țesuturilor moi din jur. După un istoric medical detaliat și un examen fizic, cel mai bun instrument de diagnostic pentru a confirma diagnosticul de OA este o radiografie a articulației suspectate. Constatarea clasică în articulațiile afectate de OA este îngustarea spațiului articular, pierderea cartilajului și prezența pintenilor osoși (osteofite). Caseta 193-3 enumeră cauzele importante ale diagnosticării greșite a OA.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Datele colectate de la cele mai timpurii leziuni până la cele mai avansate stadii ale OA clinică sugerează că răspunsul celular și tisular este intenționat și vizează repararea defectelor anatomice. Procesul care contribuie la OA pare a fi arestat și uneori

Os

Ridicarea periostală de către osteofite

Microfracturi trabeculare

Presiune asupra osului subcondral

Hipertensiune arterială în măduva osoasă

Nealinierea articulară sau deteriorarea suprafeței

Inflamația sinovială

Ciupirea vilozităților sinoviale

Distensia capsulei articulare

Inflamație periarticulară

Leziuni ligamentare

reversibil. Scopul terapeutic major ar trebui să fie acela de a îmbunătăți în cele din urmă repararea matricei de colagen și regenerarea de către celulele țesutului conjunctiv.6,7

Mai multe studii au încercat să determine „cursul natural” al OA.7,8 Un grup de cercetători a studiat cursul OA al șoldului pe o perioadă de 10 ani. Toți subiecții au prezentat modificări pseudochistice care sugerează OA avansată, dar cercetătorii au raportat o îmbunătățire clinică marcată și o recuperare radiologică a spațiului articular în 14 din 31 de șolduri.8 Autorii nu au aplicat intenționat nicio terapie și au considerat rezultatele lor ca reflectând cursul natural al bolii. Aceste rezultate, precum și altele, ridică îngrijorarea serioasă că intervenția medicală poate promova de fapt progresia bolii.

Tratamentul farmacologic convențional

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) au devenit principalul tratament al OA în medicina convențională. Deși aceste medicamente oferă o ameliorare simptomatică pe termen scurt, ele pot crește de fapt rata de degenerare a cartilajului articular. Studiile experimentale au arătat că aspirina și alte AINS inhibă sinteza matricei de colagen și accelerează distrugerea cartilajului.9 Unele studii clinice retrospective au arătat că utilizarea AINS este asociată cu accelerarea OA și creșterea distrugerii articulațiilor.10-13 Simplu spus, AINS par să suprime simptomele, dar accelerează progresia OA. În plus, este puțin probabil ca un pacient să moară din cauza OA, dar utilizarea AINS este asociată cu un risc semnificativ de mortalitate. În cazul AINS mai vechi, riscul este legat în primul rând de sângerarea gastrointestinală, în timp ce noii inhibitori ai ciclooxigenazei-2 (COX-2) celecoxib (Celebrex) și rofecoxib (Vioxx) au fost asociați cu o creștere a evenimentelor cardiovasculare.

Kinetoterapie

Dinamica musculo-scheletică distorsionată joacă un rol în stresarea anormală a articulațiilor implicate. În ciuda acestui concept relativ simplu, abia recent această idee a fost cercetată. Un studiu de 18 luni pe 230 de pacienți cu osteofite tibiofemurale și cel puțin o oarecare dificultăți în activitatea care necesită genunchi a arătat în mod concludent că

pacienții cu aliniere în varus au avut un risc de patru ori mai mare de progresie a OA medială. Nu

CASETA 193-4 Abordări nonfarmacologice ale durerii în osteoartrita

acupunctura

Ajutoare psihologice

Exercita

Kinetoterapie

Ultrasunete

Stimularea nervoasă transcutanată

în mod surprinzător, acești cercetători au aflat că declinul a fost mai mare pentru cei cu dezechilibre mai extinse. Acest lucru documentează în mod clar importanța luării în considerare a dinamicii musculo-scheletale în evaluarea oricărui subiect care se prezintă cu OA. Cei cu aliniere greșită ar putea fi nevoiți să ia în considerare terapii de manipulare manuală, orteze și ajustări ale extremităților, împreună cu tehnici precum terapia obișnuită prin masaj, pentru a relaxa mușchii hipertoni. Din punct de vedere al prevenirii, evaluarea și tratarea persoanelor mai tinere poate, de asemenea, să scadă riscul de OA mai târziu în viață.

Pe lângă abordarea problemelor de aliniere, diferite modalități de terapie fizică (de exemplu, exerciții fizice, căldură, frig, diatermie, ultrasunete) sunt adesea benefice în îmbunătățirea mobilității articulare și reducerea durerii în OA, mai ales atunci când sunt administrate în mod regulat (Caseta 193-4). Se crede că mare parte din beneficiile terapiei fizice se datorează obținerii unei hidratări adecvate în capsula articulară.

Studiile clinice și experimentale par să indice că diatermia cu unde scurte poate fi de cel mai mare beneficiu.15-17 Combinarea terapiei cu diatermie cu unde scurte cu masaj periodic cu gheață, odihnă și exerciții adecvate pare a fi cea mai eficientă abordare. Ultrasunetele și terapia cu laser s-au dovedit, de asemenea, a fi utile.18,19

Cele mai bune exerciții sunt izometrice și înot. Aceste tipuri de exerciții cresc circulația către articulație și întăresc mușchii din jur, fără a exercita o presiune excesivă asupra articulațiilor. S-a demonstrat că creșterea forței cvadricepsului îmbunătățește caracteristicile clinice și reduce durerea în OA a genunchiului.20 Programele de mers pe jos ajută la îmbunătățirea stării funcționale și, de asemenea, ameliorează durerea la pacienții cu OA a genunchiului.21 Terapiile fizice specifice pacientului pot fi, de asemenea, utile. De exemplu, patru adulți mai în vârstă cu OA de mână au beneficiat de un joc de la tastatură timp de 20 de minute pe zi, 4 zile pe săptămână.22

Considerații legate de dietă și exerciții fizice

Terapia dietetică implică în primul rând atingerea unei greutăți corporale normale și îmbunătățirea sensibilității la insulină, deoarece excesul de greutate înseamnă un stres crescut asupra articulațiilor care suportă greutatea afectate de OA. Obezitatea este un factor de risc major pentru OA a genunchiului și există, de asemenea, dovezi considerabile care leagă OA de sindromul metabolic, datorită efectelor negative pe care rezistența la insulină, adipokinele inflamatorii și alte caracteristici ale acestui sindrom le au asupra inflamației și structurilor articulare.23 Insulina stimulează condrocitele pentru a crește sinteza și asamblarea proteoglicanilor. Deoarece cea mai proeminentă schimbare precoce observată în cartilajul articular în OA este o scădere atât a conținutului de proteoglicani, cât și a stării de agregare, insensibilitatea sau deficiența la insulină predispune la OA.

Scăderea în greutate, posibil datorită unei combinații de factori mecanici și fiziologici, reduce riscul de OA și, de asemenea, sa demonstrat că reduce durerea și îmbunătățește funcția cartilajului în OA existentă, mai ales atunci când este combinată cu efort. Când se dezvoltă durerea de OA, persoanele care suferă tind adesea să reducă activitatea, ceea ce la rândul său scade forța musculară. Slăbiciunea musculară mai mare crește uzura articulațiilor, iar inactivitatea poate duce la creșterea în greutate, ceea ce poate exacerba OA, făcând acest ciclu să se repete. În plus, pacienții cu diabet și probleme cardiovasculare își pot crește, de asemenea, riscurile pentru aceste boli pe măsură ce exercițiile fizice se diminuează. Pierderea în greutate și exercițiile fizice au fost utilizate în mod independent în mod eficient pentru a reduce factorii cauzali ai OA și pentru a produce îmbunătățiri clinice, dar cele mai bune rezultate sunt obținute printr-o abordare combinată. Un studiu a implicat 252 de pacienți vârstnici obezi cu un indice de masă corporală mai mare de 28 și OA confirmată radiografic, care au fost randomizați în grupuri cu stil de viață sănătos (control), doar cu dietă, doar cu exerciții fizice și dietă plus exerciții.26 Programul de exerciții a implicat sesiuni de o oră concentrate pe aerobic și antrenament de rezistență de trei ori pe săptămână. Scopul intervențiilor dietetice a fost o pierdere medie în greutate de 5% în timpul perioadei de 18 luni. Cel mai mare beneficiu a fost demonstrat în grupul de dietă plus exerciții fizice. În comparație cu pacienții de control și cu grupul doar cu dietă, subiecții din grupul cu dietă plus exerciții au experimentat o îmbunătățire semnificativă a funcției fizice auto-raportate, distanța de mers pe jos de 6 minute, timpii de urcare a scărilor și scorurile durerii la genunchi. Îmbunătățirile în grupul de exerciții au fost limitate la distanța de mers pe jos de 6 minute.

P GHIDURI DIETICE GENERALE

În general, principiile detaliate în capitolul 44 sunt adecvate pentru OA. În rest, „dieta mediteraneană” pare prudentă. De obicei, această dietă cuprinde alimente vegetale abundente (inclusiv fructe, legume, cereale integrale, fasole, nuci și semințe); alimente proaspete de sezon și cultivate local minim procesate; pește și păsări de curte; ulei de măsline ca sursă principală de lipide; cu produse lactate, carne roșie și vin în cantități mici până la moderate. Astfel, dieta este bogată în acizi grași polinesaturați omega-3 cu lanț lung și acid oleic (omega-9 mononesaturat), nutrienți antioxidanți și carbohidrați nerafinați.

Dieta mediteraneană a arătat efecte semnificative în artrita reumatoidă în două studii recente și poate arăta beneficii similare în OA28,29.

O practică alimentară populară în tratamentul OA, concepută de Childers, un horticultor, este eliminarea alimentelor din familia Solanaceae (familia solanaceelor). Childers a ajuns la această metodă după ce a descoperit că această simplă eliminare prin dietă i-a vindecat propriul OA.30 Childers a dezvoltat o teorie conform căreia indivizii susceptibili genetic ar putea dezvolta artrită și alte plângeri de la consumul pe termen lung la nivel scăzut al alcaloizilor Solanum găsiți în roșii, cartofi, vinete, ardei și tutun. Se presupune că acești alcaloizi inhibă repararea normală a colagenului sau promovează degenerarea inflamatorie a articulațiilor. Deși nu a fost încă dovedit, această dietă a fost de folos unor persoane.

Suplimente nutritive

Deoarece americanii cheltuiesc mai mult pe remedii naturale pentru OA decât pentru orice altă afecțiune medicală,31 atât medicul, cât și cel care suferă de OA ar trebui să fie bine informați cu privire la indicațiile clinice pentru aceste suplimente.32 Multe suplimente botanice și nutriționale nu sunt evaluate pentru controlul calității, așa că este imperativ ca numai produse de renume și verificate independent să fie folosite pentru a obține efectul terapeutic dorit.

Sulfat de glucozamină

Sulfatul de glucozamină a apărut ca cea mai populară abordare nutrițională a OA. Este o moleculă simplă compusă din glucoză și o amină. Principalul său efect fiziologic asupra articulațiilor este de a stimula producerea de glicozaminoglicani (GAG). Glucozamina favorizează, de asemenea, încorporarea sulfului în cartilaj. Se pare că, pe măsură ce unii oameni îmbătrânesc, își pierd capacitatea de a produce niveluri suficiente de glucozamină. Rezultatul este că cartilajul își pierde natura de gel și capacitatea de a acționa ca un amortizor de șoc. Incapacitatea de a produce glucozamină poate fi factorul major care duce la OA. Cercetările preclinice și clinice extinse, inclusiv studiile dublu-orb pe termen lung, susțin rațiunea și rolul glucozaminei ca o considerație majoră în tratamentul OA. Această cercetare și beneficiile clinice ale sulfatului de glucozamină în tratamentul OA sunt pe deplin descrise în Capitolul 94.

Sulfat de condroitină

Sulfatul de condroitină, precum și cartilajul de rechin, extractele de cartilaj bovin și castravetele de mare, conțin un amestec de GAG intacți sau parțial hidrolizați cu greutăți moleculare cuprinse între 14.000 și mai mult de 30.000. Sulfatul de condroitină este compus din unități repetate de derivați ai sulfatului de glucozamină cu molecule de zahăr atașate. Deși rata de absorbție a sulfatului de glucozamină este de 90% până la 98%, absorbția sulfatului de condroitin intact este estimată a fi oriunde de la 0% la 13%.33,34 Diferența de absorbție se datorează în mare măsură diferenței de mărime. Sulfatul de condroitină este de cel puțin 50 până la 300 de ori mai mare decât sulfatul de glucozamină, prea mare pentru a trece de bariera intestinală normală intactă. Dacă moleculele de sulfat

de condroitină ar fi absorbite intacte sau parțial digerate, este puțin probabil să producă vreun beneficiu semnificativ, deoarece moleculele de sulfat de condroitină sunt prea mari pentru a fi livrate în celulele cartilajului. În plus, la pacienții cu OA, nivelurile de sulfat de condroitină în țesuturile sinoviale sunt de obicei crescute.35 Aceste probleme de absorbție sugerează că orice efect direct al acestor compuși în OA este foarte puțin probabil. Cu toate acestea, dovezi contradictorii susțin ideea că sulfatul de condroitină exogen este într-adevăr absorbit ca polizaharidă cu greutate moleculară mare împreună cu derivați proveniți dintr-o depolimerizare parțială, desulfatare sau ambele.36-38.

Cel mai probabil, orice beneficiu clinic al sulfatului de condroitină se datorează absorbției de sulf sau a moleculelor GAG mai mici descompuse de tractul digestiv. Cu toate acestea, chiar și acest lucru este controversat, deoarece într-un studiu uman, 1 g de sulfat de condroitină nu a reușit să crească deloc concentrația serică de GAG, pe baza unei măsuri foarte sensibile a absorbției GAG intact sau depolimerizat. Aceste rezultate i-au determinat pe cercetători să concluzioneze: „Sugerăm că condroprotecția prin sulfat de condroitină administrat oral este o teorie nefondată din punct de vedere biologic și farmacologic.”33

Literatura comună privind biochimia sulfatului de condroitin oferă suficiente informații pentru a afirma că nici sulfatul de condroitin intact, nici polimerizat nu este absorbit de tractul gastrointestinal al mamiferelor. Prin urmare, nu este posibilă acțiunea directă a sulfatului de condroitină administrat oral asupra cartilajului sau condrocitelor.

În ciuda improbabilității oricărei acțiuni directe, două meta-analize publicate indică faptul că condroitina poate fi superioară placebo în reducerea durerii OA.32 Una dintre aceste analize poate fi exagerată de părtinirea publicării legată de sponsorizarea producătorului. A doua meta-analiză a constatat că condroitina este superioară placebo în reducerea simptomelor dureroase ale OA, deși acești autori au cerut și studii de durată mai lungă. În cele din urmă, un studiu care a utilizat 800 mg de sulfat de condroitină pentru două perioade separate de 3 luni pe 1 an a arătat scăderea durerii și îmbunătățirea funcției genunchiului, precum și o scădere a îngustarii spațiului articular față de placebo.39 Acest studiu arată că chiar și utilizarea intermitentă a condroitinei poate fi eficientă.

Studiile clinice care au fost făcute cu sulfatul de condroitin administrat pe cale orală demonstrează că este mai puțin eficient decât sulfatul de glucozamină.40'45 În plus, nu există dovezi că utilizarea atât a glucozaminei cât și a condroitinei împreună este mai eficientă decât oricare dintre ele singure.46 În general, rezultatele mai impresionante au fost obținute cu sulfatul de glucozamină. Cu toate acestea, având în vedere istoricul de siguranță al condroitinei și dovezile de modificare a patologiei spațiului articular, condroitina este un plus rezonabil la regimul de glucozamină al unui pacient cu ostoartrită. În plus, sulfatul de condroitină poate acționa într-un fel indirect în îmbunătățirea sănătății articulațiilor.

Acid hialuronic

Acidul hialuronic (HA) este un GAG important în articulații, oferind un cadru structural și susținând capacitatea cartilajului de a reține apa. Un tip de țesut conjunctiv, este adevăratul „clei” care ține corpurile noastre împreună. Până când majoritatea oamenilor ating vârsta de 70 de ani, conținutul de HA din corpul lor a scăzut cu 80% față de 40 de ani, predispunându-i la pierderea integrității țesutului conjunctiv, în special a pielii și a articulațiilor. Injecțiile săptămânale de HA (Synvisc, Hyalgan, Supartz etc.) în articulațiile afectate de OA (vâscosuplimentare) s-au dovedit a fi un tratament eficient pentru OA, cu efecte benefice asupra durerii, funcției și evaluării globale a pacientului. Astfel de rezultate au fost observate la diferite perioade postinjectare, dar mai ales în perioada de 5 până la 13 săptămâni după injectare.

Suplimentarea orală cu HA s-a dovedit a fi o metodă viabilă de creștere a rezervelor de HA în organism. Caracteristica suplimentelor HA

HA derivat din piepteni de cocoș, ochi de vacă sau din fermentație bacteriană.

Două studii dublu-orb controlate cu placebo au fost efectuate în OA cu HA. În primul, 20 de pacienți cu OA la genunchi au primit fie HA (80 mg/zi) fie placebo timp de 8 săptămâni.47 În comparație cu grupul placebo, scorurile durerii au fost semnificativ îmbunătățite în grupul HA. În cel de-al doilea studiu, 60 de pacienți cu OA au fost randomizați în mod egal pentru a primi fie HA 200 mg, HA 100 mg, fie placebo timp de 8 săptămâni.48 După efectuarea unei analize de stratificare pe subiecții cu durere mai severă (adică, cei cu Western Ontario și McMaster Universities Arthritis Index [WOMAC]), au avut un scor semnificativ al durerii cu un scor total de reduceri de durere >10). 200- dar nu cu doza de 100 mg.

Niacinamidă

În anii 1940 și 1950, William Kaufman, și mai târziu Abram Hoffer, au raportat rezultate clinice bune în tratamentul a sute de pacienți cu artrită reumatoidă și OA folosind niacinamidă în doze mari (adică, 900 până la 4000 mg/zi în doze divizate). ca o reducere a vitezei de sedimentare. Majoritatea pacienților au obținut beneficii vizibile în decurs de 1 până la 3 luni, beneficii maxime observate între 1 și 3 ani de utilizare continuă.

Aceste rezultate clinice au fost evaluate mai recent într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, bine conceput.51 Șaptezeci și doi de pacienți cu OA au fost randomizați pentru tratament cu niacinamidă (3000 mg zilnic în șase doze divizate) sau placebo timp de 12 săptămâni. Măsurile de rezultat au inclus impactul și durerea globală a artritei, mișcarea și flexibilitatea articulațiilor, rata de sedimentare a eritrocitelor (VSH), hemoleucograma completă, testele funcției hepatice, colesterolul seric, acidul uric seric și zahărul din sânge. Cercetătorii au descoperit că niacinamida a produs o îmbunătățire cu 29% a impactului global al artritei, comparativ cu o agravare cu 10% în grupul placebo. Nivelurile durerii nu s-au schimbat, dar cei tratați cu niacinamidă și-au redus utilizarea AINS. Suplimentarea cu niacinamidă a redus VSH cu 22% și a crescut mobilitatea articulațiilor cu 4,5 grade față de controale (8 grade față de 3,5 grade); altfel nu au existat alte modificări în chimia sângelui.

Efectele secundare, în primul rând tulburări gastrointestinale ușoare, au fost mai frecvente în grupul cu niacinamidă, dar puteau fi gestionate eficient prin recomandarea ca pastilele să fie luate cu alimente sau lichide.

Niacinamida la această doză mare poate duce la reacții adverse semnificative (de exemplu, intoleranță la glucoză, leziuni hepatice) și, prin urmare, necesită o supraveghere strictă.

S-adenosilmetionină (SAMe)

S-Adenosilmetionina (SAMe) este un agent fiziologic important format în organism prin combinarea aminoacidului esențial metionina cu adenozin trifosfat (ATP). O deficiență de SAMe în țesutul articular, la fel ca și o deficiență de glucozamină, duce la pierderea naturii de gel și a calităților de absorbție a șocurilor ale cartilajului. O metaanaliză a 11 studii raportează beneficiile SAMe în tratamentul OA prin reducerea durerii și îmbunătățirea limitărilor funcționale.52

SAMe s-a dovedit a fi important în fabricarea componentelor cartilajului.53 Într-un studiu dublu-orb, SAMe suplimentar a crescut formarea cartilajului, așa cum a determinat imagistica prin rezonanță magnetică la 14 pacienți cu OA a mâinilor.54 În plus față de acest efect, SAMe a demonstrat, de asemenea, unele efecte ușoare de calmare a durerii și antiinflamatoare în studiile pe animale.

Un total de 21.524 de pacienți cu OA au fost tratați cu SAMe în studiile clinice publicate. În studiile dublu-orb, SAMe a demonstrat reduceri similare ale scorurilor durerii și ale simptomelor clinice cu AINS precum ibuprofenul, indometacina, naproxenul și piroxicamul. Toate aceste studii indică faptul că SAMe oferă avantaje semnificative față de AINS. Deși medicamentele sunt asociate cu un risc semnificativ de toxicitate, efecte secundare și promovarea efectivă a procesului bolii în OA, SAMe oferă beneficii similare cu risc minim sau efecte secundare. Efectele secundare includ tulburări gastrointestinale ocazionale, în principal diareea.32 Pentru mai multe informații, vezi capitolul 120.

Vitamina C

Rezultatele studiului de cohortă Framingham Osteoarthritis indică faptul că un aport ridicat de nutrienți antioxidanti, în special vitamina C, poate reduce riscul de pierdere a cartilajului și de progresie a bolii la persoanele cu OA.31 O reducere de trei ori a riscului de progresie a OA a fost găsită în tertilele medii și cele mai înalte ale aportului de vitamina C. Aceste rezultate evidențiază importanța unei diete bogate în nutrienți antioxidanti pe bază de plante care protejează împotriva bolilor cronice degenerative, inclusiv OA.

Aportul deficitar de vitamina C este obișnuit la vârstnici, ducând la alterarea sintezei de colagen și la compromiterea reparării țesutului conjunctiv.55 Mai multe studii in vitro au demonstrat că vitamina C are un efect anabolic asupra cartilajului.56,57 Cercetările au confirmat importanța, într-adevăr necesitatea, pentru un exces de acid ascorbic în sintezele de proteine umane condrocite O pig. eroziunea cartilajului a fost mult mai mică, iar modificările histologice și biochimice generale în și în jurul articulației OA mult mai ușoare

la animalele ținute cu doze mari de vitamina C.55 Un studiu pe oameni a arătat că un istoric de suplimentare auto-raportată cu vitamina C a indicat un efect în oprirea progresiei OA59.

Vitaminele C și E par să posede efecte sinergice.55 Cercetătorii au concluzionat după cum urmează: „Astfel, atât vitaminele E cât și C par să sporească stabilitatea proteoglicanilor sulfatați în structura complexă care cuprinde cartilajul articular. Utilizarea judicioasă a acestor vitamine în tratamentul OA, fie singură, fie în combinație cu alte mijloace terapeutice, poate fi astfel de mare beneficiu pentru populația de pacienți prin întârzierea eroziunii cartilajului."

Vitamina D

Mai multe studii au arătat că nivelurile serice scăzute de vitamina D par să fie asociate cu un risc crescut de progresie a OA, în special la persoanele sub 60 de ani. spatiul articular si cresterea osteofitelor. Pare rezonabil să se considere că expunerea la cantități adecvate de lumină solară, precum și un aport suficient în copilărie și vârsta adultă tânără pot ajuta la scăderea riscului de OA. Deși vitamina D poate ajuta la prevenirea OA, nu se știe dacă creșterea aportului de vitamina D va ajuta la scăderea sau inversarea patologiei OA deja stabilită.

Acid pantotenic

Deficiența acută de acid pantotenic la șobolan determină o insuficiență pronunțată a creșterii cartilajului și în cele din urmă produce leziuni similare cu OA. S-a raportat ameliorarea clinică a simptomatologiei OA prin administrarea a 12,5 mg acid pantotenic.63,64 Rezultatele nu au apărut adesea timp de 7 până la 14 zile. Cu toate acestea, un studiu dublu-orb mai amplu la pacienții cu poliartrită reumatoidă în principal nu a arătat niciun beneficiu semnificativ din administrarea a 500 mg de acid pantotenic.65

Vitaminele A și E, piridoxină, zinc, cupru și bor

Acești nutrienți sunt necesari pentru sinteza colagenului și menținerea structurilor normale ale cartilajului. O deficiență a oricăreia dintre acestea ar permite o degenerare accelerată a articulațiilor. În plus, suplimentarea la niveluri adecvate poate promova repararea și sinteza cartilajului. De exemplu, suplimentarea cu bor a fost utilizată în tratamentul OA în Germania de la mijlocul anilor 1970. Această utilizare a fost evaluată recent într-un mic studiu clinic dublu-orb și într-un studiu deschis. În studiul dublu-orb, dintre pacienții cărora li sa administrat 6 mg de bor (sub formă de tetraborat de sodiu decahidrat), 71% s-au îmbunătățit, comparativ cu doar 10% în grupul placebo. indicația preliminară este că suplimentele cu bor sunt de valoare în artrită, mulți pacienți cu OA experimentând o rezoluție completă.

Vitamina K

Studiile au arătat că starea scăzută a vitaminei K este asociată cu OA.68,69 Într-un studiu care analizează factorii dietetici în OA, doar aportul de vitamina K s-a dovedit a fi invers

asociat cu prevalența OA radiografică a genunchiului.68 Prezența îngustării spațiului articular a genunchiului a fost, de asemenea, invers asociată cu aportul de vitamina K. Prevalența OA radiografică a genunchiului pentru fiecare quartila alimentară de vitamina K a scăzut odată cu creșterea aportului.68 Vitamina K poate avea un rol protector împotriva OA a genunchiului și ar putea duce la un tratament de modificare a bolii. Într-un studiu auxiliar unui studiu controlat randomizat care evaluează efectele suplimentării cu filochinonă (brațul cu vitamina K) față de placebo asupra pierderii osoase și calcificării vasculare în rândul adulților în vârstă, indiferent de statutul lor de vitamina K. Studiul parental a fost un studiu controlat dublu-orb de 3 ani. Participanții au fost randomizați și stratificati în funcție de sex fie în grupul de tratament (care a primit 500 mcg de filochinonă ca parte a unei singure formulări zilnice de multivitamine efervescente), fie în grupul de comparație (care a primit o formulare identică de multivitamine fără filochinonă) (Hermes Arzenimittel GMBH, München, Germania), denumit în continuare grupul placebo. Toți participanții la studiu au primit, de asemenea, calciu elementar (600 mg/zi) și vitamina D (400 UI/zi) sub formă de comprimate separate. Deși nu au existat efecte ale vitaminei K pentru rezultatele radiografice OA, cei cu vitamina K insuficientă la momentul inițial care au atins concentrații suficiente la urmărire au avut cu 47% mai puțină îngustare a spațiului articular.69 Alimentele bogate în vitamina K includ ceaiul verde, kale, napi, spanac și alte legume cu frunze verzi.

Medicamente botanice

Din punct de vedere istoric, multe ierburi au fost folosite în tratamentul OA. Când inflamația este prezentă, sunt indicați acei factori botanici și nutriționali care posedă activitate antiinflamatoare. Exemplele includ bromelaina, curcumina și ghimbirul.

Boswellia serrata

Boswellia serrata, un copac mare ramificat originar din India, produce o rășină de gumă exudativă cunoscută sub numele de salai guggul, care a fost folosită de secole, inclusiv în afecțiunile artritice. Preparatele mai noi concentrate pentru componentele active (acizi boswellici) prezintă rezultate clinice semnificative. Inițial, extractele de acid boswellic au demonstrat efecte antiartritice la diferite modele animale. Printre mai multe mecanisme de acțiune se numără inhibarea mediatorilor inflamatori, prevenirea scăderii sintezei GAG și îmbunătățirea alimentării cu sânge a țesuturilor articulare70. cu Boswellia au fost reduceri semnificative ale metaloproteinazei-3 din matricea lichidului sinovial, indicând o stabilitate îmbunătățită a matricei de colagen.73,74 Doza standard pentru acizii boswellici în artrită este de 400 mg de trei ori pe zi. Nu au fost raportate efecte secundare datorate acizilor boswellic.

Oligomeri procianidolici

Au fost efectuate două studii dublu-orb cu Pycnogenol în OA. În primul studiu, Pycnogenol (100 mg) sau placebo au fost administrați zilnic timp de 3 luni la 156 de pacienți cu OA.76 Chestionarul global WOMAC pentru scorul OA a scăzut cu 56% în grupul de tratament față de 9,6% în grupul placebo. Distanța de mers pe jos în testul cu banda de alergare a fost

prelungită de la 68 m la început la 198 m în grupul cu Pycnogenol, comparativ cu de la 65 la 88 m în grupul placebo. Utilizarea medicamentelor a scăzut cu 58% în grupul Pycnogenol față de 1% sub placebo. Edemul piciorului a scăzut la 79% dintre pacienții cu Pycnogenol față de 1% la martori. Rezultate similare au fost observate într-un al doilea studiu când Pycnogenol a fost administrat în doză de 100 mg pe zi.77

Limbrel (Flavocoxid)

Limbrel (Flavocoxid) este un amestec proprietar al celor două molecule de flavonoide baicalină și catechină. Este promovat ca posedă inhibare echilibrată a ciclooxigenazelor 1 și 2 și 5-lipoxigenazei fără efectele secundare cardiovasculare, renale sau gastrointestinale asociate ale AINS standard. Studiile dublu-orb au arătat rezultate comparabile cu cele cu naproxen în ameliorarea scorurilor durerii datorate OA, ambele medicamente fiind administrate în doză de 500 mg de două ori pe zi.78'80 Flavocoxidul nu mărește timpul de sângerare, nu inhibă agregarea trombocitelor sau nu inhibă sau potențează efectul anticoagulant al warfarinei.81.

Zingiber officialinalis (ghimbir)

Un studiu controlat randomizat multicentric de 6 săptămâni de 261 de pacienți cu OA la genunchi cărora li sa administrat extract de ghimbir sau placebo a constatat un efect moderat asupra simptomelor, unde 63% dintre subiecții cu ghimbir au găsit o ușurare față de 50% dintre cei care au utilizat placebo. Pacienții cărora li sa administrat extract de ghimbir au prezentat mai multe evenimente adverse gastrointestinale, deși ușoare, decât grupul placebo (59 față de 21 de pacienți). Un studiu dublu-orb încrucișat a constatat eficacitatea a 170 mg de ghimbir de trei ori pe zi înainte de crossover, dar până la sfârșitul studiului, nu a existat niciun beneficiu al ghimbirului față de placebo.83 În mod clar, sunt necesare mai multe studii pentru a evalua eficacitatea ghimbirului pentru OA.

Harpagophytum procumbens (Gheara diavolului)

H. procumbens este o plantă sud-africană care crește în regiunile care se învecinează cu Kalahari. Rădăcinile tuberoase secundare sunt folosite pentru a prepara pulberi sau extracte standardizate de obicei pentru harpagozidă, principalul compus activ. O analiză sistematică a eficacității clinice a harpagophytum pentru OA a concluzionat că produsele care furnizează mai puțin de 30 mg de harpagozidă pe zi în tratamentul OA genunchiului și șoldului au fost de puțină folos, în timp ce dozele care furnizează 60 mg de harpagozidă zilnic au arătat dovezi moderate de eficacitate în tratamentul coloanei vertebrale, șoldului și genunchiului. De exemplu, într-un studiu dublu-orb de 2 luni asupra OA a coloanei vertebrale și a genunchiului, 670 mg de pulbere de trei ori pe zi a fost mai eficient decât placebo în reducerea scorurilor durerii.85 Într-un studiu dublu-orb de 4 luni asupra OA de șold și genunchi, 2,6 g de pulbere/zi a fost egală ca eficacitate cu 20 mg pe zi, dar a îmbunătățit scorul de durere cu 20 mg pe zi. mai bine tolerat.86 Într-o analiză a 28 de studii clinice cu extracte din gheara diavolului, evenimentele adverse au avut loc într-o rată de aproximativ 3% și nu au depășit rata celor experimentați cu placebo.146 Utilizarea pe termen lung pare a fi sigură și fără toxicitate.

Yucca

Un studiu clinic dublu-orb a constatat că un extract de saponină de yucca a demonstrat un efect terapeutic pozitiv.88 Rezultatele au fost de debut treptat și nu au fost observate efecte comune directe ale saponinei de yucca. Cercetătorii au sugerat că îmbunătățirea clinică se datorează efectelor indirecte asupra florei gastrointestinale. Aceasta este o sugestie interesantă, deoarece s-a demonstrat că lipopolizaharidele bacteriene (endotoxine) deprimă biosinteza proteoglicanilor.89 Este cu totul posibil ca yucca să scadă absorbția endotoxinelor bacteriene și astfel să reducă această inhibare a sintezei proteoglicanilor. Dacă acesta este mecanismul de acțiune, atunci alte ierburi care conțin saponină și alte modalități de reducere a încărcăturii de endotoxine pot fi utile.

Considerații terapeutice suplimentare

Analgezice topice

Pilonul preparatelor topice naturale pentru OA sunt cele care conțin fie compuși legați de mentol (de exemplu, o combinație populară conține camfor 4%, mentol 10% și salicilat de metil 30%) și/sau capsaicină (de obicei creme care conțin 0,075%). Aceste analgezice topice testate în timp pot oferi adesea o ușurare semnificativă în OA, deși fiecare are probleme de conformitate. Alternativele sunt produsele care conțin Celadrin — un amestec de acizi grași cetilați (Celadrin) cu miristoleat de cetil, miristat de cetil, palmitoleat de cetil, laureat de cetil, palmitat de cetil și oleat de cetil. S-a demonstrat că Celadrin influențează mai mulți factori cheie care contribuie la inflamație. Acțiunea sa principală pare să fie capacitatea sa de a îmbunătăți sănătatea și integritatea membranelor celulare. Prin urmare, oprește producția de compuși inflamatori cunoscuți sub numele de prostaglandine. De asemenea, reduce producția de factori imunitari negativi precum IL-6, care joacă un rol central în inflamație. Studiile au evaluat atât utilizarea orală, cât și cea topică a Celadrin. Într-un studiu cu Celadrin oral, 64 de pacienți cu OA cronică a genunchiului au fost evaluați la momentul inițial și la 30 și 68 de zile după ce au consumat fie placebo, fie Celadrin. Rezultatele au indicat că, în comparație cu placebo, Celadrin îmbunătățește gama de mișcare a genunchiului (pacienții tratați cu Celadrin au prezentat o creștere semnificativă cu 10,1 grade a flexiei genunchiului și a funcției generale a articulațiilor în comparație cu pacienții cărora li sa administrat placebo.90).

Efectul cremei Celadrin a fost studiat în OA a genunchilor. Patruzeci de pacienți au fost desemnați aleatoriu pentru a primi fie crema Celadrin, fie un placebo. Pacienții au fost testați de trei ori: (1) la momentul inițial, (2) la 30 de minute după tratamentul inițial și (3) după un tratament de 30 de zile de aplicare a cremei de două ori pe zi. Evaluările au inclus gama de mișcare a genunchiului, cronometrarea „în sus și plecare" de pe scaun și urcarea scărilor și alte două teste funcționale. Pentru capacitatea de urcare a scărilor și testul up-and-go, scăderi semnificative de timp au fost observate la 30 de minute de la prima administrare și după 1 lună de utilizare numai în grupul Celadrin. De asemenea, amplitudinea de mișcare a genunchilor a crescut cu Celadrin atât la 30 de minute după aplicarea inițială, cât și după o lună de utilizare. În schimb, nu a fost observată nicio

diferență în grupul placebo. Celelalte teste funcționale au demonstrat, de asemenea, în mod clar îmbunătățiri cu Celadrin, în timp ce placebo nu a reușit să producă rezultate.91

Într-un alt studiu cu Celadrin local la pacienții cu OA la genunchi, pacienții au fost evaluați punându-i pe o platformă specială timp de 20 și 40 de secunde pentru a măsura stabilitatea posturală statică (abilitatea de a sta confortabil într-un singur loc pentru o perioadă de timp). Din nou, doar acei subiecți care au folosit crema Celadrin au demonstrat îmbunătățiri.92

Unul dintre punctele cheie privind Celadrin este că, spre deosebire de multe alte abordări naturale, produce rezultate aproape imediate.

Enzime proteolitice

Preparatele de enzime proteolitice (de exemplu, proteaze pancreatice chimotripsină și tripsină, bromelaină și proteaze fungice) s-au găsit utile în OA, precum și într-o gamă largă de alte afecțiuni inflamatorii (a se vedea capitolele 106 și 111 pentru mai multe informații). Mai multe studii recente au folosit tablete care conțin o combinație de bromelaină 90 mg, tripsină 48 mg și rutina 100 mg (Phlogenzym) la o doză de 2 comprimate de trei ori pe zi sau 3 comprimate de două ori pe zi, pe stomacul gol. Două dintre aceste studii, ambele dublu-orb, au arătat că această combinație la nivelul de dozaj recomandat a produs rezultate clinice în reducerea scorurilor durerii datorate OA la egalitate cu medicamentul diclofenac (100 mg pe zi).93,94 Cu toate acestea, un alt studiu dublu-orb cu bromelaină în monoterapie (800 mg pe zi) nu a produs efecte semnificative în OA95.

acupunctura

Medicina tradițională chineză vede de obicei OA ca un sindrom „bi" sau dureros, cu etiologii patogene care decurg din frig, umiditate, căldură și vânt. Fiecare dintre aceste tipuri are de obicei un tablou clinic separat și necesită utilizarea unor puncte de acupunctură specifice. Sistemele medicale standard occidentale au întârziat să adopte practica acupuncturii ca îngrijire adjuvantă standard, în ciuda cercetărilor crescânde care susțin siguranța și eficacitatea acupuncturii în reducerea durerii din OA.96"97.

De exemplu, o serie de studii s-au concentrat asupra OA a genunchiului. Un studiu observațional pe 563 de pacienți (88% femei) cu OA cronică a genunchiului a constatat că 75% dintre participanți au obținut o reducere a durerii de 45% sau mai mult cu acupunctura.98 Un studiu controlat, deschis, randomizat, a evaluat efectul acupuncturii cu și fără medicamente convenționale adjuvante. Acei pacienți cărora li sa administrat numai acupunctură sau acupunctură combinată cu medicamente convenționale au obținut o îmbunătățire foarte semnificativă a durerii. Grupul fără acupunctură nu a experimentat nicio schimbare decât după un curs de acupunctură mai târziu în studiu, când îmbunătățirea lor a devenit semnificativă. În mod similar, au fost observate schimbări pozitive semnificative cu scorurile durerii și rigidității. Aceste beneficii s-au menținut pe parcursul lunii următoare cursului de acupunctură.

Medicina tradițională chineză consideră o etiologie a durerii drept „qi blocat". În acest caz, adăugarea de energie electrică în zonă poate restabili fluxul qi, atenuând astfel durerea. Un studiu controlat, randomizat, unic-orb, a examinat eficacitatea electroacupuncturii și a stimulării nervoase electrice transcutanate (TENS) pentru a atenua durerea de genunchi indusă de OA.100 În această cercetare, 24 de subiecți (23 de femei și 1 bărbat) cu o vârstă medie de 85 de ani au primit electroacupunctură sau niciun tratament, TENS. Subiecții din grupul de electroacupunctură au primit tratament cu frecvență joasă (2 Hz) la două puncte locale de acupunctură (ST-35, Dubi și Neixiyan) ale genunchiului dureros timp de 20 de minute. Subiecții din grupul TENS au primit tratament TENS cu frecvență joasă de 2 Hz și lățimea pulsului de 200 ms în aceleași puncte de acupunctură timp de 20 de minute. În ambele grupuri de tratament, tratamentul electric a fost efectuat pentru un total de opt ședințe în 2 săptămâni. Ceilalți subiecți de control au primit numai îngrijire și educație pentru genunchi OA. După opt ședințe, a existat o reducere semnificativă a durerii de genunchi atât în grupul de electroacupunctură, cât și în grupul TENS, cu efect analgezic prelungit, la o evaluare de urmărire de 2 săptămâni. Electroacupunctura a câștigat, de asemenea, un avantaj prin scăderea scorurilor la testul cronometrat up-and-go, pe care TENS nu l-a realizat.

Electroacupunctura a fost, de asemenea, testată într-un studiu cu 186 de pacienți, randomizat, simplu-orb, controlat cu placebo, împotriva diclofenacului AINS.102 Pentru acești pacienți cu genunchi, îmbunătățirea simptomelor OA în majoritatea parametrilor de rezultat a fost cea mai mare în grupul cu electroacupunctură. Spre deosebire de grupurile cu diclofenac și placebo, majoritatea pacienților și-au evaluat rezultatele cu electroacupunctura ca fiind „mult mai bune", iar managementul durerii și funcționalitatea substanțial mai bune au fost obținute și în grupul cu electroacupunctură.

Luând în considerare un regim de acupunctură, cercetătorii unui studiu controlat randomizat pentru pacienții cu OA a genunchiului au concluzionat că acupunctura este cea mai eficientă atunci când este utilizată la începutul planului de tratament. În plus, pe baza evaluărilor pacientului, se pare că, pentru a evita efectul de rebound, tratamentele ar trebui administrate cu o scădere graduală, metodică, a frecvenței odată ce perioada de tratament acut este încheiată. stimularea în aceste zone poate afecta negativ eliberarea neurotransmițătorilor, contribuind astfel la un efect de rebound.

Terapii magnetice

Terapia magnetică a fost folosită în tratamentul unei game largi de sindroame dureroase cronice.104 Câmpurile magnetice pot avea capacitatea de a stimula proliferarea condrocitelor și de a crește sinteza proteoglicanilor.32 O serie de studii susțin în mod clar terapia magnetică atunci când este utilizată pentru OA la genunchi. OA a genunchiului care anterior nu a reușit să obțină rezultate acceptabile utilizând tratamente convenționale.105 Folosind câmpuri pulsate de joasă frecvență, au fost notabile îmbunătățiri ale nivelului durerii, funcționalității și evaluarea globală de către medic a stării pacienților. Rigiditatea medie matinală a scăzut, de asemenea, cu 20 de minute în grupul care folosea terapie magnetică, în timp ce a crescut cu 2 minute în grupul placebo. Un al doilea studiu clinic

randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe 176 de pacienți cu genunchi osteoartrizați, a arătat, de asemenea, rezultate semnificative utilizând câmpuri cu amplitudine și frecvență scăzută.107 Reducerea durerii după o ședință de tratament a fost semnificativ mai mare în grupul cu magnet-on (46%) comparativ cu grupul cu magnet-off (8%). Un studiu mai mic, pe 29 de subiecți, a OA la genunchi a folosit fie un tratament magnetic de mare putere, fie un placebo, timp de 4 ore într-un cadru monitorizat și auto-tratament 6 ore pe zi, timp de 6 săptămâni.106 Acest studiu a demonstrat o scădere semnificativă a scorurilor durerii în grupul activ și doar o îmbunătățire minimă în grupul placebo la 4 ore de tratament, dar fără diferențe semnificative la 6 săptămâni. Terapiile magnetice pot fi un tratament util pentru OA.

Tehnici de relaxare

Tehnicile de relaxare, cum ar fi meditația, respirația profundă și imaginile ghidate, au fost folosite pentru multe tipuri de condiții de durere. Un studiu pe 66 de vârstnici care suferă de durere cronică de OA a evaluat efectul ascultării zilnice a muzicii asupra nivelului durerii din OA.109 Diferențele în percepția durerii au fost măsurate pe parcursul a 14 zile într-un grup experimental care a ascultat selecțiile Mozart timp de 20 de minute pe zi și un grup de control care a stat liniștit timp de 20 de minute pe zi. Cei care ascultau muzică au avut mai puțină durere în comparație cu cei care stăteau liniștiți și nu ascultau muzică. Cantitatea de durere percepută de grupul Mozart a scăzut, de asemenea, treptat pe parcursul perioadei de studiu de 14 zile.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Deși par să existe mai multe abordări utile pentru a controla OA prin terapii naturale, un studiu clinic direct al unui program cuprinzător, integrat încă nu a fost efectuat. Abordarea terapeutică recomandată aici se bazează pe reducerea stresului articular și a traumei, promovarea mecanismelor de reparare a colagenului și eliminarea alimentelor și a altor factori care pot inhiba repararea normală a colagenului. Toate bolile sau factorii predispozanți (vezi Tabelul 193-1) ar trebui, desigur, controlați. AINS, cum ar fi aspirina, trebuie evitate pe cât posibil. Dacă trebuie utilizate AINS, trebuie utilizat G. glabra deglicirrizinat pentru a ajuta la protejarea tractului gastrointestinal de efectele lor dăunătoare, iar utilizarea AINS trebuie întreruptă cât mai curând posibil (a se vedea capitolul 96 pentru mai multe informații).

Dieta

Atingerea greutății corporale ideale este obiectivul alimentar principal. Trebuie evitati toti carbohidratii simpli, procesati, concentrati; trebuie subliniate alimentele bogate în carbohidrați complecși; iar grăsimile trebuie reduse la minimum. Plantele din familia Solanaceae trebuie eliminate (rosii, cartofi, vinete, ardei si tutun). Consumul liberal de fructe sau extracte bogate în flavonoide este, de asemenea, important.

Suplimente

Sulfat de glucozamină: 1500 mg/zi

Niacinamidă: 500 mg de șase ori/zi (sub supraveghere strictă – enzimele hepatice trebuie testate în mod regulat)

Vitamina A: 5000 UI/zi

Vitamina C: 1000 până la 3000 mg/zi

Vitamina B6: 50 mg/zi

Vitamina K: 0,5 mg/zi

Acid pantotenic: 12,5 mg/zi

Același: 400 mg de trei ori pe zi

Zinc: 45 mg/zi

Cupru: 1 mg/zi

Bor: 6 mg/zi

Medicamente botanice

Boswellia serrata: echivalent cu 400 mg acizi boswellici de trei ori pe zi

Oligomeri procianidolici fie din coaja de pin (Pycnogenol) fie din extract de semințe de struguri: 100 până la 300 mg pe zi

Limbrel (Flavocoxid): 500 mg de două ori pe zi

Harpagophytum procumbens: Doza trebuie să furnizeze minimum 60 mg harpagozidă pe zi

Pulbere de rădăcină uscată (tabletă sau capsulă): 2000 mg de trei ori pe zi

Extract fluid (1:1): 2 ml de trei ori pe zi

Extract uscat sub formă de pulbere (standardizat pentru a conține 2,5% harpagozidă): 750 până la 1000 mg de trei ori pe zi

Frunze de Yucca: 2 până la 4 g de trei ori pe zi

Aplicație topică

Alegeți una dintre următoarele:

Crema cu acizi grași cetilati (Celadrin) poate fi aplicată pe zona afectată de două ori pe zi.

Preparatele cu mentol pot fi aplicate pe zonele afectate de două ori pe zi.

Preparatele cu capsaicină pot fi aplicate pe zonele afectate de două ori pe zi.

Terapie fizică și exerciții fizice

Trebuie evitată activitatea fizică care induce încordări fiziologice sau traumatice, cum ar fi suprasolicitarea profesională sau recreativă a unei articulații.

Normalizarea posturii și corectarea ortopedică a anomaliilor structurale ar trebui utilizate pentru a limita solicitarea articulației. Exercițiile zilnice netraumatice (izometrice, mers pe jos și înot) sunt importante, dar trebuie monitorizate cu atenție. Sunt indicate diatermia cu unde scurte, hidroterapia și alte modalități de kinetoterapie care îmbunătățesc perfuzia articulară.

acupunctura

Acupunctura poate fi administrată de două până la patru ori pe săptămână până când simptomele acute dispar. Apoi frecvența tratamentelor ar trebui să fie redusă treptat. Tratamentele de întreținere o dată la 2 săptămâni până la o dată pe lună pot ajuta la prevenirea recurenței.

REFERINȚE

Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC și colab. Estimări ale prevalenței artritei și a unor tulburări musculo-scheletice selectate în Statele Unite. Artrita Rheum. 1998;41:778-799.

Zhang Y, Iordania JM. Epidemiologia osteoartritei. Clin Geriatr Med. 2010 august;26(3):355-369.

Grotle M, Hagen KB, Natvig B, et al. Obezitatea și osteoartrita la genunchi, șold și/sau mână: un studiu epidemiologic în populația generală cu urmărire de 10 ani. BMC Tulburare musculo-scheletică. 2 octombrie 2008;9:132.

Hinton R, Moody RL, Davis AW, et al. Osteoartrita: diagnostic și considerații terapeutice. Sunt un medic de familie. 2002;65:841-848.

Summers MN, Haley WE, Reveille JD și colab. Evaluarea radiografică și variabilele psihologice ca predictori ai durerii și a deteriorării funcționale în osteoartrita genunchiului sau șoldului. Artrita Rheum. 1988;31:204-209.

Heinegârd D, Saxne T. Rolul matricei cartilaginoase în osteoartrita. Nat Rev Rheumatol. 2011 ianuarie;7(1):50-57.

Bland JH, Cooper SM. Osteoartrita: o revizuire a biologiei celulare implicate și dovezi pentru reversibilitate. Managementul rațional legat de geneza și fiziopatologia cunoscute. Sem Arthr Rheum. 1984;14:106-133.

Perry GH, Smith MJ, Whiteside CG. Recuperarea spontană a spațiului articulației șoldului în boala degenerativă de șold. Ann Rheum Dis. 1972;31:440-448.

Shield MJ. Medicamente antiinflamatoare și efectele lor asupra sintezei cartilajelor și funcției renale. Eur J Rheumatol Inflam. 1993;13:7-16.

Brooks PM, Potter SR, Buchanan WW. AINS și osteoartrita: ajutor sau piedică. J Reumatol. 1982;9:3-5.

Newman NM, Ling RS. Distrugerea osului acetabular legată de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene. Lancet. 1985;2:11-13.

Solomon L. Artropatia indusă de medicamente și necroza capului femural. J Chirurgie articulară osoasă. 1973;55:246-261.

Ronningen H, Langeland N. Tratamentul cu indometacina în osteoartrita articulației șoldului. Acta Orthop Scand. 1979;50:169-174.

Sharma L, Song J, Felson DT și colab. Rolul alinierii genunchiului în progresia bolii și declinul funcțional în osteoartrita genunchiului. JAMA. 2001; 286:792.

Wright V. Tratamentul osteo-artritei genunchilor. Ann Rheum Dis. 1964;23: 389-391.

Clarke GR, Willis LA, Stenners L, et al. Evaluarea fizioterapiei în tratamentul osteoartrozei genunchiului. Rheumatol Rehabil. 1974;13:190-197.

Vanharanta H. Efectul diatermiei cu unde scurte asupra mobilității și stadiului radiologic al genunchiului în dezvoltarea osteoartritei experimentale. Am J Phys Med. 1982;61:59-65.

Falconer J, Hayes KW, Chang RW. Efectul ultrasunetelor asupra mobilității în osteoartrita genunchiului: un studiu clinic randomizat. Îngrijirea artritei Res. 1992;5:29-35.

Stelian J, Gil I, Habot B, et al. Îmbunătățirea durerii și a dizabilității la pacienții vârstnici cu osteoartrita degenerativă a genunchiului tratați cu terapie cu lumină în bandă îngustă. J Am Geriatr Soc. 1992;40:23-26.

Fisher NM, Pendergast DR, Gresham GE. Reabilitarea musculară: efectele sale asupra performanțelor musculare și funcționale ale pacienților cu osteoartrită a genunchiului. Arch Phys Med Rehabil. 1991;72:367-374.

Kovar PA, Allegrante JP, MacKenzie CR, et al. Mersul fitness supravegheat la pacienții cu osteoartrită a genunchiului: un studiu controlat randomizat. Ann Intern Med. 1992;116:529-534.

Zelazny CM. Cântarea de muzică instrumentală terapeutică în reabilitarea mâinilor pentru adulții în vârstă cu osteoartrită: patru studii de caz. J Music Ther. 2001;38:97-113.

Katz JD, Agrawal S, Velasquez M. Ajungerea la miezul problemei: osteoartrita își ia locul ca parte a sindromului metabolic. Curr Opin Rheumatol. 2010 septembrie;22(5):512-519.

Felson D, Zhang Y, Anthony JM și colab. Pierderea în greutate reduce riscul de osteoartrita simptomatică a genunchiului la femei. Ann Intern Med.

1992;116:535-539.

Huang MH, Chen CH, Chen TW, și colab. Efectele scăderii în greutate asupra reabilitării pacienților cu osteoartrita la genunchi și obezitate. Îngrijirea artritei Res. 2000;13:398-405.

Messier SP, Loeser RF, Miller GD și colab. Exerciții fizice și scăderea în greutate din alimentație la adulții în vârstă supraponderali și obezi cu osteoartrită a genunchiului: Studiul de promovare a artritei, dietei și activității. Artrita Rheum. 2004;50:1501-1510.

Richette P, Poitou C, Garnero P, et al. Beneficiile pierderii masive în greutate asupra simptomelor, inflamației sistemice și turnover-ului cartilajului la pacienții obezi cu osteoartrită a genunchiului. Ann Rheum Dis. 2011 ian;70(1):139-144.

Skoldstam L, Johansson Hagfors și G. Un studiu experimental al unei intervenții în dieta mediteraneană pentru pacienții cu artrită reumatoidă. Ann Rheum Dis. 2003;62:208-214.

McKellar G, Morrison E, McEntegart A, et al. Un studiu pilot al unei intervenții de dietă de tip mediteranean la pacienții de sex feminin cu artrită reumatoidă care trăiesc în zone cu deprivare socială din Glasgow. Ann din Rheum Dis. 2007;66:1239-1243.

Childers NF, Russo GM. Nudele și sănătate. Somerville, NJ: Publicații Horticulture, Somerset Press; 1977.

McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, et al. Micronutrienții antioxidanti protejează împotriva dezvoltării și progresiei osteoartritei genunchiului? Artrita Rheum. 1996;39:648-656.

Morelli V, Naquin C, Weaver V. Terapii alternative pentru stările de boală tradiționale: osteoartrita. Sunt un medic de familie. 2003;67:339-344.

Baici A, Horler D, Moser B, et al. Analiza glicozaminoglicanilor din serul uman după administrarea orală de sulfat de condroitină. Rheumatol Int. 1992;12:81-88.

Conte A, Volpi N, Palmieri L, et al. Aspecte biochimice și farmacocinetice ale tratamentului oral cu sulfat de condroitină. Arzneimittelforschung. 1995;45:918-925.

Shinmei M, Kobayashi T, Yoshihara Y, et al. Semnificația nivelurilor de peptidă carboxi terminală de tip II procolagen, izomeri de condroitin sulfat, inhibitor tisulare al metaloproteinazelor și metaloproteinazelor în lichidul articular al osteoartritei. J Rheumatol Suppl. 1995;43:78-81.

Volpi N. Biodisponibilitatea orală a sulfatului de condroitin (Condrosulf) și a constituenților săi la voluntari de sex masculin sănătoși. Cartilajul osteoartritei. 2002;10:768-777.

Conte A, de Bernardi M, Palmieri L, et al. Soarta metabolică a sulfatului de condroitin exogen la om. Arzneimittel- forschung. 1991;41:768-772.

Baici A, Wagenhauser FJ. Biodisponibilitatea sulfatului de condroitin oral. Reumatologie Int. 1993;13:41-43.

Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, et al. Tratamentul intermitent al osteoartritei genunchiului cu sulfat de condroitin oral: un studiu de un an, randomizat, dublu-orb, multicentric versus placebo. Cartilajul osteoartritei. 2004;12:269-276.

Pipitone VR. Condroprotecție cu sulfat de condroitină. Drugs Exp Clin Res. 1991;18:3-7.

L' Hirondel JL. Studiu clinic dublu-orb cu administrare orală de sulfat de condroitină versus placebo în gonartroza tibiofemurală. Literă Reumatologică. 1992;14:77-82.

Conrozier T, Vignon E. Efectul tratamentului cu sulfat de condroitină în coxartrită: un studiu placebo dublu-orb. Literă Reumatologică. 1992;14:69-75.

Morreale P, Manopulo R, Galati M, et al. Comparația eficacității antiinflamatorii a condroitinsulfatului și a diclofenacului sodic la pacienții cu osteoartrită a genunchiului. J Reumatol. 1996;23:1385-1391.

Mazieres B, Hucher M, Zaim M, et al. Efectul sulfatului de condroitină în osteoartrita simptomatică a genunchiului: un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Ann Rheum Dis. 2007 mai;66(5):639-645.

Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, et al. Efectele pe termen lung ale sulfatului de condroitine 4 și 6 asupra osteoartritei genunchiului: studiu privind prevenirea progresiei osteoartritei, un studiu de doi ani, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Artrita Rheum. 2009 februarie;60(2): 524-533.

Kelly GS. Rolul sulfatului de glucozamină și al sulfatului de condroitin în tratamentul bolilor degenerative ale articulațiilor. Altern Med Rev. 1998;3:27-39.

Kalman DS, Heimer M, Valdeon A, et al. Efectul unui extract natural de faguri de pui cu un conținut ridicat de acid hialuronic (Hyal-Joint) asupra ameliorării durerii și a calității vieții

la subiecții cu osteoartrită a genunchiului: un studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Nutr J. 21 ian 2008;7:3.

Sato T, Iwaso H. Un studiu de eficacitate al acidului hialuronic (Hyabest J) în tratamentul osteoartritei genunchiului la pacienții din Statele Unite. Noul Rem Clin. 2009:58(3).

Kaufman W. Forma comună de disfuncție articulară: incidența și tratamentul acesteia. Brattleboro, VT: EL Hildreth; 1949.

Hoffer A. Tratamentul artritei cu acid nicotinic și nicotinamidă. Can Med Assoc J. 1959;81:235-238.

Jonas WB, Rapoza CP, Blair WF. Efectul niacinamidei asupra osteoartritei: un studiu pilot. Inflamm Res. 1996;45: 330-334.

Soeken KL, Lee WL, Bausell RB și colab. Siguranța și eficacitatea S-adenozilmetioninei (SAMe) pentru osteoartrita. J Fam Pract. 2002;51:425-430.

Harmand MF, Vilamitjana J, Maloche E, et al. Efectele S-adenosilmetioninei asupra diferențierii condrocitelor articulare umane: un studiu in vitro. Am J Med. 1987;83:48-54.

Konig H, Stahl H, Sieper J și colab. Tomografia prin rezonanță magnetică a poliartritei degetelor: morfologie și semnale cartilajului după terapia cu ademetionină. Aktuelle Radiol. 1995;5:36-40.

Schwartz ER. Modularea dezvoltării osteoartritei de către vitaminele C și E. Int J Vitam Nutr Res Suppl. 1984;26:141-146.

Bates CJ. Excreția de prolină și hidroxiprolină și starea vitaminei C la subiecții umani vârstnici. Clin Sci Mol Med. 1977;52:535-543.

Prins AP, Lipman JM, McDevitt CA,

et al. Efectul factorilor de creștere purificați asupra condrocitelor articulare de iepure în cultura monostrat. II. Sinteza de proteoglicani sulfatați. Arthr Rheum. 1982;25:1228-1238.

Krystal G, Morris GM, Sokoloff L. Stimularea sintezei ADN-ului prin ascorbat în culturi de condrocite articulare. Arth Rheum. 1982;25:318-325.

Peregoy J, Wilder FV. Efectele suplimentării cu vitamina C asupra osteoartritei incidente și progresive a genunchiului: un studiu longitudinal. Sănătate Publică Nutr. 2011 Apr;14(4):709-715.

McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, et al. Relația dintre aportul alimentar și nivelurile serice de vitamina D cu progresia osteoartritei genunchilor în rândul participanților la studiul Framingham. Ann Intern Med. 1996;125:353-359.

Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Asocierea dintre deficitul de vitamina D seric și osteoartrita genunchiului. Int Orthop. 2010 Dec 30[Epub înainte

de tipar].

Nawabi DH, Chin KF, Keen RW și colab. Deficitul de vitamina D la pacienții cu osteoartrita supuși unei proteze totale de șold: un motiv de îngrijorare?

J Bone Joint Surg Br. 2010 Apr;92(4):496-499.

Anand JC. Osteoartrita și acid pantotenic. J Coll Gen Pract. 1963;5:136-137.

Anand JC. Osteoartrita și acid pantotenic. Lancet. 1963;41:1168.

Pantotenat de calciu în condiții de artrită. Un raport al Grupului de Cercetare a Medicilor Generaliști. Practicant. 1980;224:208-211.

Travers RL, Rennie GC, Newnham RE. Bor și artrită. Rezultatele unui studiu pilot dublu-orb. J Nutr Med. 1990;1:127-132.

Newnham RE. Artrita sau fluoroza scheletică și bor. Int Clin Nutr Rev. 1991;11:68-70.

Oka H, Akune T, Muraki S, et al. Asocierea aportului dietetic scăzut de vitamina K cu osteoartrita radiografică a genunchiului la populația în vârstă japoneză: sondaj alimentar într-o cohortă bazată pe populație a studiului ROAD. J Orthop Sci. 2009 noiembrie;14(6):687-692.

Neogi T, Booth SL, Zhang YQ, et al. Statutul scăzut de vitamina K este asociat cu osteoartrita la nivelul mâinii și genunchiului. Artrita Rheum. 2006 Apr;54(4): 1255-1261.

Singh GB, Atal CK. Farmacologia unui extract de salai guggal ex-Bosewellia serrata, un nou agent antiinflamator nesteroidian. Acțiunea agenților. 1986;18:407-412.

Reddy GK, Chandrakasan G, Dhar SC. Studii asupra metabolismului glicozaminoglicanilor sub influența noilor agenți antiinflamatori pe bază de plante. Biochem Pharmacol. 1989;38:

3527-3534.

Kulkani RR, Patki PS, Jog VP, et al. Tratamentul osteoartritei cu o formulare herbominerală: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat. J Etnofarmacol. 1991;33: 91-95.

Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, et al. Un studiu dublu orb, randomizat, controlat cu placebo al eficacității și siguranței 5-Loxinului pentru tratamentul osteoartritei genunchiului. Artrita Res Ther. 2008;10(4):R85.

Sengupta K, Krishnaraju AV, Vishal AA, et al. Eficacitatea și tolerabilitatea comparativă a 5-Loxin și Aflapin, împotriva osteoartritei genunchiului: un studiu clinic dublu orb, randomizat, controlat cu placebo. Int J Med Sci. 2010 noiembrie 1;7(6):366-377.

Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, et al. Eficacitatea și tolerabilitatea extractului de Boswellia serrata în tratamentul osteoartritei genunchiului: un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo. Fitomedicina. 2003 ian;10(1):3-7.

Belcaro G, Cesarone MR, Errichi S, et al. Tratamentul osteoartritei cu Pycnogenol. SVOS (Studiu de osteo-artroză San Valentino). Evaluarea semnelor, simptomelor, performanțelor fizice și aspectelor vasculare. Phytother Res. 2008 Apr;22(4):518-523.

Cisăr P, Jăny R, Waczulikovă I, et al. Efectul extractului de scoarță de pin (Pycnogenol) asupra simptomelor osteoartritei genunchiului. Phytother Res. 2008 Aug;22(8):1087-1092.

Levy R, Khokhlov A, Kopenkin S și colab. Eficacitatea și siguranța flavocoxidului în comparație cu naproxenul la subiecții cu osteoartrită a genunchiului: o analiză de subgrup. Adv Ther. 2010 Dec;27(12): 953-962.

Levy RM, Khohlov A, Kopenkin S, et al. Eficacitatea și siguranța flavocoxidului, un nou tratament terapeutic, în comparație cu naproxenul: un studiu controlat multicentric randomizat la subiecți cu osteoartrită a genunchiului. Adv Ther. 2010 Oct;27(10):731-742.

Levy RM, Saikovski R, Shmidt E și colab. Flavocoxidul este la fel de eficient ca naproxenul pentru gestionarea semnelor și simptomelor osteoartritei genunchiului la oameni: un studiu pilot randomizat, dublu-orb, pe termen scurt. Nutr Res. 2009 mai;29(5): 298-304.

Pillai L, Levy RM, Yimam M, et al. Flavocoxidul, un agent antiinflamator de origine botanica, nu afecteaza coagularea si nici nu interactioneaza cu terapiile anticoagulante. Adv Ther. 2010 iunie;27(6):400-411.

Altman RD, Marcussen KC. Efectele unui extract de ghimbir asupra durerii de genunchi la pacienții cu osteoartrită. Artrita Rheum. 2001;44:2531-2538.

Bliddal H, Rosetzsky A, Schlichting P, și colab. Un studiu randomizat, controlat cu placebo, încrucișat al extractelor de ghimbir și ibuprofenului în osteoartrita. Cartilajul osteoartritei. 2000;8:9-12.

Gagnier JJ, Chrubasik S, Manheimer E. Harpagophytum procumbens pentru osteoartrita și dureri de spate: o revizuire sistematică. Complement BMC Altern Med. 2004;4:13-23.

Lecomte A, Costa JP. Harpagophytum și osteoartrita: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. 37°2 Le Magazine. 1992;15:27-30.

Chantre P, Cappelaere A, Leblan D, et al. Eficacitatea și toleranța Harpagophytum procumbens față de diacerheină în tratamentul osteoartritei. Fitomedicina. 2000;7:177-183.

Vlachojannis J, Roufogalis BD, Chrubasik S. Revizuire sistematică asupra siguranței preparatelor Harpagophytum pentru durerile de spate osteoartritice și lombare. Phytother Res. 2008;22:149-152.

Bingham R, Bellew BA, Bellew JG. Saponina din plante de yucca în tratamentul artritei. J Appl Nutr. 1975;27:45-50.

Morales TI, Wahl LM, Hascall VC. Efectul lipopolizaharidelor bacteriene asupra biosintezei și eliberării de proteoglicani din culturile de cartilaj articular de vițel. J Biol Chem. 1984;259:6720-6729.

Hesslink Jr R, Armstrong 3rd D, Nagendran MV și colab. Acizii grasi cetilati imbunatatesc functia genunchiului la pacientii cu osteoartrita. J Reumatol. 2002;29(8):1708-1712.

Kraemer WJ, Ratamess NA, Anderson JM, et al. Efectul unei creme topice cu acizi grași cetilati asupra mobilității funcționale și calității vieții pacienților cu osteoartrită. J Reumatol. 2004;31(4):767-774.

Kraemer WJ, Ratamess NA, Maresh CM, et al. Efectele tratamentului cu o cremă topică cu acizi grași cetilati asupra stabilității posturale statice și distribuției presiunii plantare la pacienții cu osteoartrită a genunchiului. J Forță Cond. Rez. 2005;19(1):115-121.

Tilwe GH, Beria S, Turakhia NH, et al. Eficacitatea și tolerabilitatea terapiei cu enzime orale în comparație cu diclofenac în osteoartroza activă a articulației genunchiului: un studiu clinic controlat, randomizat. J Assoc Physicians India. 2001 iunie;49: 617-621.

Klein G, Kullich W, Schnitker J, și colab. Eficacitatea și toleranța unei combinații de enzime orale în osteoartrita dureroasă a șoldului: un studiu dublu-orb, randomizat, care compară enzimele orale cu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene. Clin Exp Rheumatol. 2006 ian- feb;24(1):25-3.

Brien S, Lewith G, Walker AF, et al. Bromelaina ca tratament adjuvant pentru osteoartrita moderată până la severă a genunchiului: un studiu pilot randomizat controlat cu placebo. QJM. 2006 Dec;99(12):841-850.

Soeken KL. Terapii CAM selectate pentru durerea legată de artrită: dovezile din recenzii sistematice. Clin J Pain. 2004;20:13-18.

Ferrandez Infante A, Garcia Olmos L, Gonzalez Gamarra A, et al. Eficacitatea acupuncturii în tratamentul durerii cauzate de osteoartrita genunchiului. Aten Primaria. 2002;30:602-608.

CAPITOLUL 194

P REZUMAT DIAGNOSTIC

De obicei asimptomatic până când apare fractura și/sau durerea de spate severă

Cel mai frecvent la femeile albe aflate în postmenopauză

Fracturi spontane ale șoldului și vertebrei

Scăderea excesivă a înălțimii

Definit ca un scor T la sau sub o densitate minerală osoasă de -2,5 abateri standard sub cea a unui adult normal tânăr

p CONSIDERAȚII GENERALE

Osteoporoza este cea mai frecventă boală osoasă la om și reprezintă o amenințare serioasă pentru sănătatea femeilor aflate în postmenopauză. Se caracterizează prin scăderea rezistenței osoase, ceea ce duce la un risc crescut de fractură. Densitatea minerală osoasă (DMO) este un factor determinant major al rezistenței osoase și este cea mai frecvent măsurată calitatea osului. Osteoporoza este determinată de densitometrie osoasă și, conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), este definită printr-un scor T al DMO mai mic sau egal cu -2,5 la nivelul șoldului total, colului femural sau coloanei lombare (cu cel puțin două niveluri vertebrale în poziția posteroanterioră) la o femeie în postmenopauză sau un bărbat care depășește vârsta. Prezența unei fracturi de fragilitate justifică și un diagnostic clinic de osteoporoză.

Osteoporoza apare cel mai frecvent la femeile aflate in postmenopauza, iar riscul creste cu varsta. Deși prevalența este de 4% la femeile între 50 și 59 de ani, aceasta crește la 52% la femeile de 80 de ani și peste.3 Osteoporoza șoldului apare la 13% până la 18% dintre femeile albe americane și alte 37% până la 50% au masa osoasă scăzută (deseori numită osteopenie) a șoldului.4

Osteoporoza este responsabilă pentru aproximativ 90% din toate fracturile șoldului și coloanei vertebrale la femeile albe americane cu vârsta cuprinsă între 65 și 84,5 ani.

Cu toate acestea, majoritatea femeilor aflate în postmenopauză care au fracturi în orice loc nu au de fapt un diagnostic de osteoporoză.6

Fracturile de șold apar în medie la vârsta de 82 de ani și provoacă o creștere cu până la 25% a mortalității în decurs de 1 an de la fractură; încă 25% dintre astfel de pacienți necesită îngrijire pe termen lung după o fractură de șold și 50% vor avea o pierdere pe termen lung a mobilității.

Șoldul nu este singurul loc în care fracturile duc la morbiditate gravă. Fracturile vertebrale apar la o femeie la mijlocul anilor 70 și provoacă dureri semnificative, precum și pierderea înălțimii și o cifoză sau o deformare exagerată a coloanei toracice. Pe lângă durere, mișcarea limitată, schimbările de postură, funcția pulmonară restrânsă și problemele digestive pot fi toate cauzate de fracturi vertebrale ale regiunii toracice sau lombare sau ambele. Alte taxe se pot acumula din cauza osteoporozei. Depresia, anxietatea, stima de sine scăzută, schimbarea imaginii corpului și pierderea independenței sunt alte sarcini ale acestei boli. Odată ce a apărut o fractură vertebrală, există o creștere de cel puțin cinci până la șapte ori a riscului de fracturi vertebrale ulterioare.7,8

Din punct de vedere economic, osteoporoza impune costuri enorme – estimate la 14 miliarde de dolari anual – sistemului de sănătate. Fracturile de șold sunt cele mai costisitoare din cauza cheltuielilor pentru îngrijirea inițială în spital, îngrijirea în primul an după fractură și tratamentul pe termen lung.

Deși nu sunt recunoscuți în mod obișnuit, bărbații sunt, de asemenea, expuși riscului de osteoporoză pe măsură ce îmbătrânesc. Fracturile de șold la bărbați reprezintă o treime din toate fracturile de șold și au o mortalitate mai mare decât cele la femei.9

P FIZIOLOGIE

Procesul de resorbție osoasă (defalcare) și formare osoasă se numește remodelare osoasă. Osteoclastele stimulează producția de acizi și enzime care dizolvă mineralele și proteinele în oase și astfel promovează resorbția osoasă. Osteoblastele creează o matrice proteică în principal din colagen, rezultând remineralizarea osului și, prin urmare, promovând formarea osului. Remodelarea osoasă este în mod normal un echilibru între resorbția osoasă și formarea osoasă. Un dezechilibru între îndepărtarea osului și înlocuirea osoasă duce la pierderea osoasă și la creșterea riscului de fractură osoasă.

În copilărie, masa osoasă crește rapid și apoi încetinește la sfârșitul adolescenței, dar continuă să crească în anii 20. La femei, procesul de formare a oaselor este aproape complet până la vârsta de 17 ani. După atingerea unui vârf de masă osoasă, în jurul vârstei de 28 de ani, femeile pierd încet în medie 0,4% din masa osoasă a colului femural în fiecare an. După menopauză, rata de pierdere este mai rapidă, cu o pierdere medie de 2% anual în primii 5

până la 10 ani. Pierderea osoasă continuă la femeile în vârstă după vârsta de 70 de ani, dar într-un ritm mult mai lent.

Deficitul de vitamina D

Importanța suficienței vitaminei D în sănătatea oaselor a fost subapreciată în trecut. Cercetările emergente arată o corelație directă atât între densitatea osoasă, cât și 25(OH)D3 seric, cu o corelație inversă corespunzătoare cu fracturile de aproape toate tipurile.15

Stil de viață

Aportul de calciu și vitamina D, exercițiile fizice, vârsta la menarhă, regularitatea menstruației și consumul de alcool și tutun afectează, de asemenea, masa osoasă de vârf. Toate femeile pierd masa osoasa in menopauza, dar mai multi factori ai stilului de viata afecteaza riscul de a dezvolta osteoporoza, inclusiv activitatea fizica, aportul de proteine animale, homeostazia acido-bazica, aportul de calciu si vitamina D, fumatul si consumul de alcool. Pentru ca o femeie să-și atingă masa osoasă maximă determinată genetic, ea are nevoie de o dietă echilibrată, care să includă calorii, proteine și calciu adecvate.16 O nutriție bună de-a lungul vieții este necesară pentru a menține masa și forța osoasă. Calciul și vitamina D adecvate au roluri cruciale în menținerea masei osoase la femeile în vârstă. Cerințele de calciu se modifică odată cu vârsta; în timpul și după menopauză, necesarul de calciu crește. După vârsta de 65 de ani, femeile absorb cu 50% mai puțin calciu decât femeile mai tinere. Descrește și activitatea enzimatică renală care produce metaboliți de vitamina D și astfel controlează absorbția calciului.

Proteine alimentare

Nu toate studiile au fost consistente în ceea ce privește dacă excesul de proteine din dietă contribuie sau nu la osteoporoză. Studiul de sănătate al asistentelor a arătat că un aport ridicat de proteine animale, dar nu de proteine vegetale, a fost asociat cu un risc crescut de fractură a antebrațului. Dietele bogate în fructe, legume și proteine vegetale sunt alcaline.

M

Fumatul N

Femeile care fumează au tendința de a pierde os mai rapid și au o masă osoasă O mai mică decât cele care nu fumează.18,19 Unele studii arată că fumătorii au și o rată mai mare a fracturilor.20,21 În plus, femeile care fumează ajung la menopauză cu până la 2 ani mai devreme decât nefumătoarele. Este posibil ca fumatul să interfereze cu metabolismul estrogenului, deși mecanismul nu este clar cunoscut.

Alcool

S-a demonstrat că consumul de alcool de 7 uncii sau mai mult pe zi, care este considerat greu, crește riscul de cădere și fracturi de șold. Cu toate acestea, consumul moderat de alcool pare să scadă riscul de fracturi de șold la femeile în vârstă. Se crede că cantitățile

moderate de alcool inhibă resorbția osoasă prin creșterea concentrațiilor de estradiol și a excreției de calcitonine.22,23

Activitatea fizică

Efectul activității fizice asupra riscului de osteoporoză nu poate fi trecut cu vederea. Persoanele extrem de active au o masă osoasă mai mare24, iar cei care au fost supuși repausului la pat prelungit sau sunt limitați într-un scaun cu rotile experimentează o pierdere rapidă și dramatică a osului. Exercițiul funcționează în primul rând pentru a reduce riscul de osteoporoză prin stimularea osteoblastelor.

Factori hormonali

Starea hormonală a unei femei influențează în mod clar masa osoasă și rata de resorbție osoasă. La menopauză, toate femeile pierd oase, iar această pierdere este mai ales accelerată în primii 5 ani. Scăderea producției de estrogen care vine odată cu menopauză, indiferent de vârstă, crește rata de resorbție osoasă. Cu cât apare mai devreme înainte de vârsta medie a menopauzei (51 de ani), cu atât oasele pierd mai repede efectul protector al estrogenului endogen.

Femeile care au menopauză prematură (înainte de 40 de ani), menarha cu debut tardiv în adolescență, menopauză chirurgicală sau perioade de amenoree din cauza nivelurilor scăzute de estrogen în anii reproductivi (ex/amenoree hipotalamică), prezintă un risc mai mare de osteoporoză dacă nu au luat terapie de substituție cu estrogen pe termen lung. Femeile care au ratat până la jumătate din perioadele menstruale așteptate au avut cu 12% mai puțină masă osoasă vertebrală decât cele cu cicluri menstruale normale; cei care au ratat mai mult de jumătate aveau cu 31% mai puțină masă osoasă decât martorii sănătoși.25

Concentrația de calciu din sânge este strict menținută în limite înguste. Dacă nivelurile încep să scadă, există o creștere a secreției de hormon paratiroidian de către glandele paratiroide și o scădere a secreției de calcitonine de către tiroida și paratiroide. Dacă nivelurile de calciu din sânge încep să crească, există o scădere a secreției de hormon paratiroidian și o creștere a secreției de calcitonină. O înțelegere a modului în care acești hormoni cresc (hormonul paratiroidian) și scad (calcitonina) nivelurile de calciu seric este necesară pentru a înțelege osteoporoza.

Hormonul paratiroidian crește nivelul de calciu seric în primul rând prin creșterea activității catabolismului osteoclastelor osoase, deși scade și excreția de calciu de către rinichi și crește absorbția calciului în intestine. În rinichi, hormonul paratiroidian crește conversia 25-(OH) D3 în 1,25-(OH)2D3.

Factori suplimentari

Niciun factor de risc sau combinație de factori de risc nu va prezice cu exactitate care pacienți vor suferi sau nu osteoporoză sau fracturi osteoporotice. Cu cât sunt mai mulți

factori de risc, cu atât este mai mare potențialul pentru o masă osoasă mai mică și cu atât este mai mare riscul de fractură. Factorii de risc singuri nu oferă o evaluare adecvată a masei osoase scăzute, ci mai degrabă sunt ghiduri importante în evaluarea clinică a riscurilor de osteoporoză și fractură, iar aceștia contribuie la strategii preventive optime. În cele din urmă, riscul de fractură al unei femei este cel mai relevant parametru pentru viitorul ei în ceea ce privește osteoporoza. Diverse afecțiuni medicale și medicamente pot întrerupe fiziologia osoasă normală și pot duce la osteoporoză. Tulburările endocrine, bolile maligne și tulburările metabolismului colagenului pot avea un efect direct asupra capacității oaselor de a se remodela.

Cauze secundare ale pierderii osoase

Cauzele secundare ale pierderii osoase includ anumite stări de boală, tulburări genetice și multe medicamente.

Medicamente:

Inhibitori de aromatază

Agenți citotoxici

Dozarea excesivă a tiroidei

Agoniști sau analogi ai hormonilor de eliberare a gonadotropinei

Unele anticonvulsivante pe termen lung (de exemplu, fenitoină)

Utilizarea glucocorticoizilor mai mult de 3 luni

Tulburări genetice:

Hemocromatoza

Hipofosfatazia

Osteogeneza imperfectă

Talasemia

Tulburări ale echilibrului calciului:

Excreția urinară de calciu

Endocrinopatii:

Excesul de cortizol

sindromul Cushing

Insuficiență gonadă

Hipertiroidismul

Hiperparatiroidismul primar

Diabet zaharat de tip 1

Amenoree hipotalamică

Insuficiență ovariană prematură

Boli gastrointestinale:

Ciroza biliară primară

boala celiacă

boala Crohn

Gastrectomie totală

Bypass gastric

Alte conditii:

Spondilita anchilozantă

Boală renală cronică

Limfom și leucemie

Mielom multiplu

Anorexia nervoasă; bulimie

Artrita reumatoidă

P CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

Toate femeile aflate in postmenopauza trebuie evaluate pentru factorii de risc asociati cu osteoporoza. Această evaluare necesită un istoric, un examen fizic și teste de diagnosticare. Factorii de risc FRAX mai recenti ai Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) (antecedentele personale de fractură după vârsta de 40 de ani, istoricul de fractură de șold la un părinte, fumatul curent, consumul excesiv de alcool, consumul de glucocorticoizi, artrita reumatoidă sau alte cauze secundare de osteoporoză), testarea densității osoase și calculatorul de risc FRAX sunt instrumente utilizate pentru stabilirea riscului de fractură. Calculatorul de risc FRAX este utilizat pentru femeile aflate în postmenopauză care au densitate osoasă scăzută, dar nu și osteoporoză. Determină probabilitatea pe 10 ani a oricărei fracturi osteoporotice și probabilitatea pe 10 ani a unei fracturi de șold. Calculatorul de risc FRAX este disponibil online. Scopurile evaluării ar trebui să fie identificarea acelor femei cu risc de osteoporoză sau fractură; stabiliți un diagnostic de osteoporoză, determinați severitatea diagnosticului

sau ambele; exclude cauzele secundare ale pierderii osoase la pacientii cu osteoporoza; și identificarea factorilor de risc pentru căderi și răni.

Istoricul și examenul fizic ar trebui să se concentreze pe identificarea factorilor de risc ai femeii. Pot exista semne fizice de osteoporoză. Pierderea înălțimii mai mare de 1,5 inci poate fi asociată cu compresia vertebrelor din cauza fracturilor de pe corpul vertebral anterior. Măsurarea anuală a înălțimii este cea mai simplă dintre proceduri care poate fi utilizată pentru a identifica riscul de osteoporoză. Cifoza excesivă a coloanei vertebrale toracice, cocoașa de văduvă, cariile dentare, pierderea dinților, retragerea gingiilor și durerile de spate ar trebui să ridice suspiciunea de osteoporoză. Greutatea ar trebui, de asemenea, înregistrată pentru a identifica femeile cu IMC scăzut și, astfel, risc crescut de densitate osoasă scăzută. Alte aspecte ale evaluării ar trebui să includă solicitarea de dureri de spate acute sau cronice, semne de sensibilitate la percuție la examen și testarea densității osoase. Riscul de cădere trebuie evaluat și este crescut de următoarele: medicamente care afectează echilibrul și coordonarea, slăbiciune musculară, tulburări de vedere, antecedente de cădere/leșin sau pierdere a conștienței, dificultăți de a sta în picioare sau de mers, artrită a extremităților inferioare și neuropatie a extremităților inferioare.

TABEL 194-1 Comparația testelor de măsurare a densității osoase

DEXA, Absorbțiometrie cu raze X cu energie duală; PDXA, absorptiometrie periferică cu raze X cu energie duală; PQTC, tomografie computerizată cantitativă periferică; QCT, tomografie computerizată cantitativă; QUS, ecografie cantitativă; SXA, absorbție cu raze X cu o singură energie. Date de la Jergas M, Genant HK. Metode actuale și progrese recente în diagnosticul osteoporozei. Arthritis Rheum 1993;36:1649-1662.

Testarea densității minerale osoase

Testarea BMD este metoda optimă de stabilire a diagnosticului de osteoporoză. Există mai multe tehnici de măsurare a DMO, dar standardul de aur este absorptiometria cu raze X cu energie duală (DEXA).26 Alte metode de evaluare a masei osoase includ tomografia computerizată (CT), ultrasunetele călcâiului și radiografiile, niciuna dintre acestea nu este la fel de utilă pentru diagnostic și urmărire precum scanarea DEXA. Testele care măsoară DMO și precizia lor relativă sunt prezentate în Tabelul 194-1.

Pe lângă faptul că oferă cea mai fiabilă măsurătoare a DMO, scanarea DEXA necesită mai puțină expunere la radiații decât o radiografie convențională sau o scanare CT. De obicei, scanarea DEXA este utilizată pentru a măsura densitatea atât a șoldului, cât și a coloanei lombare. Șoldul este locul preferat pentru testarea DMO, în special la femeile peste 60 de ani, deoarece - din cauza osificării extraoase - măsurătorile coloanei vertebrale pot fi nesigure. Coloana vertebrală este utilă la femeile aflate în postmenopauză timpurie, deoarece ratele pierderii osoase sunt mai mari din cauza nivelului scăzut de estrogen. Deși situsurile DEXA periferice sunt precise, ele pot fi mai puțin utile, deoarece s-ar putea să nu se coreleze la fel de bine cu riscul de fractură și DMO la nivelul șoldului și coloanei

vertebrale. Utilizarea testării DEXA la o femeie aflată în postmenopauză ar trebui să se bazeze pe profilul ei de risc. Testarea nu este indicată decât dacă rezultatele testelor vor influența managementul. Societatea Nord-Americană de Menopauză a stabilit următoarele linii directoare pentru a determina indicațiile pentru testarea BMD:

Toate femeile cu vârsta de 65 de ani și peste

Femeile în postmenopauză cu cauze secundare ale pierderii osoase

(de exemplu, utilizarea de steroizi, hiperparatiroidism)

Femeile aflate în postmenopauză în vârstă de 50 de ani și peste, cu factori de risc suplimentari (fractură după menopauză, subțire sau greutate sub 127 de lire sterline, antecedente de fractură de șold la un părinte, fumătoare actuală, artrită reumatoidă, consum de alcool de peste două unități pe zi [o unitate fiind egală cu 12 uncii de bere, 4 uncii de licoare] 1 uncii de bere)

Femeile aflate în postmenopauză, indiferent de vârstă, cu fracturi de fragilitate postmenopauză, greutate corporală mică sau antecedente familiale de fractură a coloanei vertebrale sau a șoldului

Rezultatele testelor BMD sunt raportate ca abateri standard – fie un scor Z, fie un scor T. Un scor Z se bazează pe abaterea standard de la DMO medie a femeilor din aceeași grupă de vârstă. Un scor T se bazează pe DMO maximă medie a unei femei tinere normale. Criteriile OMS pentru diagnosticarea osteoporozei se bazează pe scorurile T, așa cum se arată în Tabelul 194-2.

TABELUL 194-2 Interpretarea scorului densității minerale osoase

BMD, Densitatea minerală osoasă; SD, abatere standard.

Teste de laborator ale metabolismului osos

Markerii biochimici ai turnover-ului osos atrag unii practicieni. Un test de urină măsoară produșii de descompunere ai oaselor, cum ar fi N-telopeptidul reticulat de colagen de tip I sau deoxipiridiu. Aceste teste măsoară turnover-ul osos și pot fi corelate cu rata pierderii osoase, dar nu sunt destinate a fi utilizate pentru diagnosticarea osteoporozei sau monitorizarea pierderii osoase. Astfel de teste pot fi folosite pentru a monitoriza succesul (sau eșecul) terapiei. Acestea oferă feedback mai rapid în comparație cu DEXA, cu care poate dura până la 2 ani pentru a detecta un răspuns terapeutic. Testul DEXA este cel mai bine utilizat pentru a măsura densitatea osoasă, în timp ce evaluările resorbției osoase urinare pot fi folosite pentru a măsura rata de turnover osoasă. Reducerea nivelurilor urinare ale acestor markeri de degradare osoasa pe o perioada de 2 ani a produs cresteri ale masuratorilor densitatii osoase,27 dar valoarea acestor markeri in practica clinica nu a fost inca confirmata definitiv.

Pot fi utilizate teste suplimentare pentru a determina cauzele secundare ale pierderii osoase. Acestea includ calciu seric, calciu urinar de 24 de ore, hormon paratiroidian, hormon de stimulare a tiroidei, nivel de tiroxină liberă, albumină seric, fosfatază alcalină serică, rata de sedimentare a eritrocitelor, număr total de celule sanguine și niveluri de 25(OH)D3.

Abordări de management bazate pe testare o

O strategie terapeutică și de management care se concentrează pe stilul de viață și suplimente poate fi tot ceea ce este necesar pentru femeile aflate în postmenopauză, care au fost stabilite a avea un risc scăzut de fracturi osteoporotice. Societatea Nord-Americană de Menopauză recomandă adăugarea terapiei medicamentoase dovedite pentru osteoporoză pentru următoarele pacienți:

Toate femeile aflate în postmenopauză care au avut o fractură osteoporotică vertebrală sau de șold

Toate femeile aflate în postmenopauză care au valori ale DMO egale sau mai mici de -2,5 la nivelul coloanei lombare, gâtului femural sau al șoldului total.

Toate femeile aflate în postmenopauză care au scoruri T de la -1,0 la -2,5 și un risc de 10 ani, pe baza calculatorului FRAX de fractură osteoporotică majoră (coloană, șold, umăr sau încheietura mâinii) de cel puțin 20% sau o fractură de șold de cel puțin 3% sunt la risc crescut, iar terapia medicamentoasă este recomandată.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Osteoporoza este o afecțiune complexă care implică factori medicali, genetici, hormonali, de stil de viață, nutriționali și de mediu. Un plan cuprinzător care abordează acești factori oferă cea mai mare protecție.

Obiectivele principale în tratamentul și prevenirea osteoporozei sunt următoarele:

Păstrați o masă osoasă adecvată

Păstrează rezistența oaselor

Preveniți fragilitatea scheletului

Preveniți deteriorarea microarhitecturii

Preveniți sau reduceți riscul de fracturi

Rolul principal al terapiilor alternative este de a preveni osteoporoza și, din fericire, osteoporoza este în mare măsură o boală care poate fi prevenită. Terapia farmacologică reduce riscul fracturilor vertebrale și de șold cu aproximativ 50%. Conform Societății Nord-Americane de Menopauză și declarației lor de poziție din 2010 privind osteoporoza, următoarele linii directoare sunt indicații pentru terapia farmacologică28:

Toate femeile aflate în postmenopauză care au suferit o fractură osteoporotică vertebrală sau de șold

Toate femeile aflate în postmenopauză care au valori ale DMO în concordanță cu osteoporoza (adică valori ale scorului T al DMO egale sau mai mici de -2,5) la nivelul coloanei lombare, colului femural sau al șoldului total

Toate femeile aflate în postmenopauză care au scoruri T de la -1,0 la -2,5 și un risc pe 10 ani pe baza calculatorului FRAX de fractură osteoporotică majoră (coloană, șold, umăr sau încheietură) de cel puțin 20% sau de fractură de șold de cel puțin 3%

Persoanele cu cauze secundare ale pierderii osoase necesită un management individualizat. Femeile mai în vârstă aflate în postmenopauză cu antecedente de fractură vertebrală netraumatică nepatologică prezintă un risc crescut de a avea o altă fractură a coloanei vertebrale sau a șoldului. Aceste femei, în special, sunt candidate pentru tratamentul cu tratamente farmacologice convenționale dovedite, indiferent de densitatea osoasă.

Multe terapii farmacologice sunt disponibile pentru tratamentul osteoporozei, inclusiv bifosfonați, modulatorul selectiv al receptorului de estrogen (SERM), raloxifen, hormonul paratiroidian, estrogenii și calcitonina. În prezent, nu există studii prospective care să compare aceste terapii pentru eficacitatea împotriva fracturilor. Toate terapiile menționate mai sus, cu excepția estrogenului, au fost studiate pentru efectul lor asupra fracturilor numai la pacienții cu un diagnostic clinic sau cu DMO de osteoporoză. Cu toate aceste terapii, reducerea absolută a riscului de fractură este cea mai mare la femeile care prezintă un risc ridicat de fractură.

Terapia farmacologică

Terapia de substituție hormonală

Pe măsură ce nivelul de estrogen scade, remodelarea osoasă crește, iar resorbția osoasă depășește formarea osoasă. Atât terapia de substituție cu estrogen (ERT) cu numai estrogen, cât și terapia de substituție hormonală (HRT), cu estrogen și progestativ, reduc rata de turnover și resorbție osoasă.29

ERT poate aduce ratele ridicate de resorbție la femeile aflate în postmenopauză la cele ale ratelor de la femeile aflate în premenopauză. Datele pe termen lung privind efectele ERT și HRT asupra densității osoase și riscului de fractură provin în principal din studii observaționale și epidemiologice. Cercetarile epidemiologice au descoperit o reducere cu 54% a riscului de fracturi la utilizatorii actuali de ERT/HRT comparativ cu cei care nu l-au folosit niciodata.30 Cercetatorii au descoperit, de asemenea, ca ERT/HRT este mai eficient in reducerea riscului de fractura daca este inceputa in decurs de 5 ani de la menopauza. Dacă a fost folosit cu mai mult de 10 ani mai devreme, a produs o reducere și mai mare a riscului - 75% pentru fracturile încheieturii mâinii și 73% pentru fracturile de șold.

O meta-analiză din 2002 a 57 de studii clinice randomizate de estrogen oral sau transdermic sistemic și estrogen/progestativ la doze standard a constatat creșteri ale DMO la toate locurile la femeile aflate în postmenopauză.

Cele două studii mai mari și cel mai bine controlate sunt studiile privind intervențiile cu estrogen/progestativ în postmenopauză (PEPI) și inițiativa pentru sănătatea femeilor (WHI). În studiile PEPI, doze zilnice de 0,625 mg de estrogeni ecvine conjugați cu sau fără un progestativ (fie acetat de medroxiprogesteron, fie progesteron micronizat oral) timp de 3 ani au crescut semnificativ DMO spinală cu 3,5% până la 5,0%; a existat, de asemenea, o creștere cu 1,7% a DMO de șold.32 În studiul controlat randomizat de 5 ani, HRT-ul WHI a crescut semnificativ DMO cu 4,5% și DMO totală de șold cu 3,7% în comparație cu placebo; a redus, de asemenea, riscul de fracturi de șold (34%), fracturi vertebrale (34%) și fracturi corporale totale (24%).33

Dozele chiar mai mici decât dozele standard de estrogen au produs o creștere semnificativă a DMO a coloanei vertebrale și șoldului în intervalul de la 1% la 3%,34-38, la fel ca estrogenul sistemic prin intermediul unui inel vaginal (Femringul).39

În plus față de creșterea DMO, studiile randomizate și studiile observaționale au indicat că dozele standard de estrogen sau estrogen/progestativ reduc riscul de fractură la femeile aflate în postmenopauză. Două meta-analize au constatat o reducere cu până la 27% a riscului de fractură.40,41 Două studii observaționale mari, studiul național de evaluare a riscului de osteoporoză42 pe peste 200.000 de femei și Studiul pentru milioane de femei43 pe peste 138.000 de femei au raportat ambele riscuri semnificativ reduse pentru fracturi. În ciuda acestor studii și a altora, produsele numai cu estrogen sau estrogen plus progestativ sunt aprobate pentru prevenirea, dar nu pentru tratamentul osteoporozei postmenopauză.

Acum, mai mult ca niciodată, este important să individualizăm opțiunile de tratament și să identificăm mai clar raportul risc:beneficiu. În general, se crede că ERT/HRT funcționează cel mai bine în primii 5 până la 10 ani după menopauză. Durata optimă și durata maximă nu au fost încă determinate clar și din acest motiv, în fața studiilor care arată ușoare creșteri ale riscului de cancer de sân și alte probleme potențiale, ERT/HRT nu va fi văzută ca un tratament primar pe termen lung pentru osteoporoză, cu excepția celor care nu tolerează bifosfonați sau care au simptome de menopauză care nu răspund la menopauză.

Bifosfonați

Se crede că această clasă de medicamente funcționează prin inhibarea activității osteoclastelor, reducând astfel resorbția osoasă. Studiile clinice demonstrează că bifosfonații pot crește semnificativ DMO la coloana vertebrală și șold la femeile aflate în postmenopauză, indiferent de vârstă. S-a demonstrat că bifosfonații reduc riscul fracturilor vertebrale la femeile cu osteoporoză cu 40% până la 70% și că reduc incidența fracturilor de șold și a altor fracturi nevertebrale cu aproximativ jumătate din aceasta.44,45 Majoritatea bifosfonaților disponibili în Statele Unite (alendronat, ibandronat și risedronat) sunt destinate utilizării orale în doze zilnice sau intermitente. Acidul zoledronic este

disponibil sub formă de injecție intravenoasă. Studiile clinice care au demonstrat răspunsuri ale DMO arată rezultate similare pentru regimurile de dozare orală săptămânală de alendronat și risedronat, dozarea orală lunară de ibandronat și risedronat și dozarea intravenoasă la fiecare 3 luni de ibandronat46-49.

Bifosfonații nu sunt lipsiți de probleme și ar trebui să fie utilizați numai cu atenție - atât pentru beneficiul lor potențial la femeile care au osteoporoză și sunt expuse unui risc mai mare de fractură (mai ales pe măsură ce îmbătrânesc), cât și pentru potențialul lor de risc serios. Au apărut unele întrebări cu privire la calitatea osului și, posibil, fracturi crescute cu bifosfonați în utilizare pe termen lung la unii indivizi.50 Poate exista potențialul de supresie excesivă a turnover-ului osos cu terapia pe termen lung, rezultând un os mai fragil. Au fost raportate recent cazuri individuale și serii mici de cazuri cu fracturi neobișnuite, cu vindecare slabă, precum și fracturi atipice de femur. Cercetările sunt în curs de desfășurare pentru a determina ce este unic pentru acești indivizi rari. Mulți clinicieni răspund acestor preocupări prin „vacanțe de droguri". Înțelegerea frecvenței și duratei acestor vacanțe de droguri este în curs de investigare în studiile în curs.

Osteonecroza maxilarului (ONJ) a fost observată în cazul utilizării de bifosfonați.51 Acest lucru a apărut în principal la indivizii tratați cu doze mari de bifosfonați intravenos și la cei tratați cu radiații pentru cancerul capului și gâtului. ONM se caracterizează printr-o întârziere a vindecării unei leziuni bucale după o intervenție chirurgicală sau extracție mai mult de 6 până la 8 săptămâni. Incidența ONJ cu bifosfonați intravenos la cei fără radiații la nivelul gâtului a fost raportată a fi de până la 12%. Incidența orală este mult mai mică, de la 0,03% până la 0,06%. Cu toate acestea, intervenția chirurgicală orală crește de șapte ori incidența.52 În prezent, există controverse în cercetările privind întreruperea terapiei cu bifosfonați înainte de extracția dentară. Mulți practicieni recomandă suspendarea terapiei cu bifosfonați până când leziunea orală s-a vindecat.

Deși nu este obișnuită, utilizarea bifosfonaților pe termen lung este, de asemenea, asociată cu fracturi de insuficiență ale diafisului femural, care se prezintă frecvent cu dureri prodromale ale coapsei și pot fi bilaterale.53 Acesta este unul dintre motivele pentru care utilizarea bifosfonaților este acum recomandată pentru maximum 5 ani, ceea ce permite apoi remodelarea osoasă.54 Densitatea osoasă ar trebui să fie monitorizată după întreruperea osoasă minimă. Se pare că 5 ani de utilizare poate oferi protecție pe termen lung la fracturi la fel de eficient ca medicamentul luat pentru mai mult de 5 ani.

Bifosfonații orali pot provoca alte probleme, cum ar fi tulburări gastrointestinale superioare, inclusiv disfagie, esofagită și ulcere esofagiene și gastrice. Toți bifosfonații poartă măsuri de precauție cu privire la hipocalcemie și insuficiență renală. De asemenea, poate exista o boală tranzitorie asemănătoare gripei, deși rar, cu doze mari de bifosfonați oral sau intravenos. Cum și când să luați aceste medicamente necesită respectarea atentă a instrucțiunilor.

În total, această clasă de medicamente este o opțiune importantă pentru indivizi selectați - poate schimba viața în ceea ce privește ameliorarea durerii și suferinței și salvarea vieților

(mai ales în cazul fracturilor de șold). Clinicienii ar trebui să se familiarizeze cu instrumentul FRAX pentru determinarea riscului de fractură la cei care au densitate osoasă scăzută, dar nu au osteoporoză; ei ar trebui, de asemenea, să se informeze asupra întregii beneficii și riscuri pentru a-și putea sfătui pacienții. Cu îngrijire adecvată și monitorizare pentru potențialele evenimente adverse și pierderea remodelării osoase, bifosfonații pot fi utilizați atunci când sunt cu adevărat indicați și fără opțiuni alternative adecvate sau adecvate în contextul unei abordări holistice/integrative a sănătății osoase și a protecției fracturilor.

(Editorii recomandă utilizarea bifosfonaților numai dacă intervențiile naturale descrise în acest capitol nu au produs rezultate satisfăcătoare.)

Modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen

Modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM) sunt agoniști și/sau antagoniști de estrogen nesteroidieni. Raloxifenul, in doza de 60 mg/zi, este aprobat pentru prevenirea si tratamentul osteoporozei. În prezent, acesta este singurul SERM aprobat pentru tratamentul osteoporozei. Într-un studiu de 20 de ani, raloxifenul la 60 mg/zi a îmbunătățit semnificativ DMO la coloana lombară cu 1,6% și la colul femural cu 1,2%55. col femural.56

și crește densitatea osoasă trabeculară la femeile cu osteoporoză.57-59 Un medicament în special, teriparatida (Forteo) este aprobat pentru tratamentul osteoporozei la femeile aflate în postmenopauză. Nouăsprezece luni de tratament cu teriparatidă (20 mcg/injecție pe zi) au crescut densitatea osoasă a coloanei vertebrale cu 8,6% și a colului femural cu 3,5% comparativ cu placebo.59 În plus, incidența noilor fracturi vertebrale a fost redusă cu 65% și a fracturilor nevertebrale cu 53%.

Calcitonina

Calcitonina este aprobată pentru tratamentul osteoporozei în postmenopauză, dar nu și pentru prevenire. Este disponibil sub formă de spray nazal și injecție subcutanată. Studiul controlat randomizat Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures (PROOF)60, un spray intranazal care conține calcitonină (livrează 200 UI/zi) a fost utilizat timp de 5 ani de către femeile aflate în postmenopauză cu osteoporoză; S-a constatat că aceasta reduce riscul de noi fracturi vertebrale cu 33% comparativ cu placebo. Nu a fost observat niciun efect asupra fracturilor de șold sau nonvertebrale. Spray-ul cu calcitonină poate fi, de asemenea, util la femeile cu osteoporoză, deoarece poate reduce durerile osoase din fracturile de compresie vertebrală.

Noi terapii în curs de cercetare

Noi medicamente și tratamente sunt dezvoltate tot timpul, deși unele dintre ele nu sunt disponibile în prezent în Statele Unite, cum ar fi tibolona și ranelatul de stronțiu oral (Protelos). Denosumab (Prolia), un anticorp monoclonal uman la activatorul receptor al ligandului factor nuclear-kB, a fost recent aprobat și este indicat pentru tratamentul femeilor în postmenopauză cu osteoporoză, care prezintă un risc crescut de fractură, au

antecedente de fractură osteoporotică sau au eșuat sau sunt intolerante la alte osteoporoză. Alte medicamente sunt în dezvoltare, inclusiv SERM-urile și hormonul paratiroidian integral.

P FACTORII STILULUI DE VIAȚĂ

Anumiţi factori ai stilului de viaţă afectează în mod semnificativ sănătatea oaselor, dar abordările legate de stilul de viaţă nu sunt suficiente pentru a preveni pierderea sau fracturile osoase. Indiferent dacă sunt adecvate singure sau nu, ele oferă fundația pentru abordări nonfarmacologice și farmacologice pentru prevenirea și gestionarea osteoporozei.

Fumatul tinde să provoace o pierdere osoasă mai rapidă și o masă osoasă mai mică. De asemenea, fumătorii tind să experimenteze menopauza cu 2 ani mai devreme decât nefumătorii.61-63

Fumătorii în postmenopauză au rate mai mari de fracturi64, iar metaanalizele au sugerat că riscul de fractură de șold poate fi crescut la fumătorii actuali.65 Astfel de fracturi pot reprezenta un risc deosebit pentru femeile cu vârsta peste 60 de ani. OMS raportează că antecedentele de fumat provoacă un risc substanțial pentru fracturi viitoare, independent de DMO.

Consumul moderat de alcool este asociat cu o DMO crescută la femeile aflate în postmenopauză67,68, dar consumul de alcool mai mare de șapte unități pe săptămână este asociat cu un risc crescut de cădere. lichior).70

Hormonul paratiroidian

Hormonul paratiroidian se administrează prin injecție subcutanată o dată pe zi. Acest agent anabolic stimulează formarea osteoblastică

Exercita

Numeroase studii au demonstrat că condiția fizică este determinantul major al densității osoase. S-a demonstrat că exercițiile fizice constând în 1 oră de activitate moderată de trei ori pe săptămână previn pierderea osoasă și de fapt măresc masa osoasă la femeile aflate în postmenopauză.71-76 Atât exercițiile de greutate, cât și de antrenament de forță sunt benefice pentru dezvoltarea oaselor și menținerea sănătății și funcției osoase.77'79 Antrenamentul de forță are beneficii mici, dar semnificative asupra masei osoase. Într-o meta-analiză a femeilor aflate în postmenopauză, cele care au făcut mișcare și-au crescut DMO cu aproximativ 2%80.

La femeile aflate la menopauză chirurgicală care au folosit terapia cu estrogeni, adăugarea antrenamentului de forță oferă beneficii suplimentare pentru DMO în comparație cu

estrogenul singur.81 Dacă un anumit exercițiu nu crește DMO, poate reduce cel puțin riscul de cădere și fracturi ulterioare. S-a demonstrat că exercițiile de întărire a mușchilor și de echilibrare reduc riscul căderilor și leziunilor cauzate de cădere cu 75% la femeile cu vârsta de 75 de ani și peste.82 Spre deosebire de exercițiu, imobilizarea dublează rata excreției urinare și fecale de calciu, rezultând un echilibru negativ semnificativ al calciului. nu a pus accentul pe activitatea fizică. Exercițiile de purtare a greutății pot fi simple, cum ar fi mersul pe jos sau Tai Chi. Exercițiile de antrenament de forță pot fi și ele simple, cu mrenă de acasă sau benzi de rezistență. Femeile cu osteoporoză ar trebui să consulte resurse care oferă îndrumări despre exerciții eficiente, activități sigure și exerciții care trebuie evitate.

Factori generali ai dietei

Mulți factori dietetici au fost sugerați ca cauze ale osteoporozei, inclusiv următorii84'86:

Aport scăzut de calciu, aport ridicat de fosfor

Dieta bogata in proteine

Dieta saraca in proteine

O dietă bogată în cenușă acidă

Aport mare de sare

Deficiențe de oligominerale

O dietă vegetariană (atât lacto-ovo cât și vegană) este asociată cu un risc mai scăzut de osteoporoză.87,88 Deși masa osoasă la vegetarieni nu diferă semnificativ de cea la omnivore în deceniile a treia, a patra și a cincea, există diferențe semnificative în deceniile ulterioare. Aceste constatări indică faptul că scăderea incidenței osteoporozei la vegetarieni nu se datorează creșterii masei osoase inițiale, ci mai degrabă scăderii pierderii osoase.

Mai mulți factori sunt probabil responsabili pentru scăderea pierderii osoase observată la vegetarieni. Cel mai important dintre acestea este probabil un aport redus de proteine. Un punct de vedere susține că o dietă bogată în proteine sau o dietă bogată în fosfați este asociată cu excreția crescută de calciu în urină. Creșterea zilnică a proteinelor de la 47 la 142 g dublează excreția de calciu în urină.89 O dietă atât de bogată în proteine este comună în Statele Unite și poate fi un factor semnificativ în creșterea numărului de persoane care suferă de osteoporoză în această țară. Punctul de vedere opus este că dietele bogate în proteine, care au ca rezultat creșterea excreției urinare de calciu și creșterea producției de acid - în esență, un echilibru negativ al calciului - pot rezulta numai dacă aportul zilnic de calciu este inadecvat. În loc să reduceți aportul de proteine, ar fi recomandabil să creșteți aportul de calciu și să creșteți aportul alimentar de fructe și legume pentru efectul lor de alcalinizare.90 Un ghid rezonabil și un compromis ar putea fi asigurarea unui minim de 20 g/zi de proteine, în special la pacienții vârstnici peste 80 de ani, și limitarea limitei superioare la 60 g sau cam asa ceva.

Problema aici nu este proteinele în sine, ci mai degrabă efectele pH-ului dietei. Când dieta induce acidoză - care este tipică unei diete bogate în proteine și sare - corpul menține pH-ul prin tamponarea cu calciu, care este luat din oase. Deși suplimentarea cu calciu poate preveni pierderea osoasă, pentru cei cu risc și în doze în exces, aceasta prezintă o creștere a pietrelor la rinichi de calciu. O posibilă strategie de reducere a acestui risc de apariție a pietrelor la rinichi este completarea cu citrat de calciu.91

Acidul gastric

S-a crezut mult timp că absorbția calciului depinde de ionizarea acestuia în intestine, în mare parte pe baza secreției de acid gastric. Mai mult, s-a considerat că ionizarea slabă a calciului este o problemă majoră cu carbonatul de calciu — cea mai utilizată formă de calciu pentru suplimentarea nutrițională, deoarece s-a considerat că, pentru ca carbonatul de calciu să fie absorbit, acesta trebuie mai întâi solubilizat și ionizat de acidul din stomac.

Deși scăderea acidității gastrice poate fi observată la până la 40% dintre femeile aflate în postmenopauză91a, o analiză critică a studiilor disponibile pe oameni indică faptul că efectele pH-ului gastric crescut sunt evidente numai atunci când sărurile de calciu slab solubile (cum ar fi carbonatul de calciu) sunt luate după un post peste noapte. o persoană cu acid stomacal normal poate absorbi în mod obișnuit aproximativ 22%.93 Pacienții cu secreție scăzută de acid gastric au nevoie de o formă de calciu care este deja într-o stare solubilă și ionizată, cum ar fi citrat de calciu, lactat de calciu sau gluconat de calciu. Aproximativ 45% din calciu este absorbit din citratul de calciu la pacienții cu acid stomacal redus, în comparație cu o absorbție de numai 4% pentru carbonatul de calciu.92 Cu toate acestea, atunci când orice formă de calciu este luată în timpul meselor, există o diferență mică în absorbția acestuia chiar și la subiecții vârstnici cu gastrită atrofică sau cei care iau antagoniști ai receptorilor H2.

Zahăr

Un alt factor alimentar care crește pierderea de calciu din organism este zahărul rafinat. În urma aportului de zahăr, apare o creștere a excreției urinare de calciu.94 Având în vedere că americanul obișnuit consumă, într-o zi, 125 g de zaharoză, 50 g de sirop de porumb, plus alte zaharuri simple rafinate, și un pahar de băutură carbogazoasă încărcată cu fosfați, alături de cantitatea mare de proteine, încât mulți suferă de osteoporosis.

Băuturi răcoritoare

Băuturile răcoritoare pot contribui major la osteoporoză, deoarece sunt bogate în fosfați, dar practic nu conțin calciu. Acest lucru duce la niveluri mai scăzute de calciu și niveluri mai mari de fosfat în sânge. Statele Unite ocupă primul loc în rândul țărilor pentru consumul de băuturi răcoritoare, cu un consum pe cap de locuitor de aproximativ 15 uncii pe zi.

Legătura dintre consumul de băuturi răcoritoare și pierderea osoasă va fi și mai semnificativă pe măsură ce copiii practic înțărcați de băuturi răcoritoare ajung la vârsta adultă. Consumul de băuturi răcoritoare în rândul copiilor reprezintă un factor de risc

semnificativ pentru deteriorarea calcificării oaselor în creștere. Deoarece există o corelație atât de puternică între DMO maximă și riscul de osteoporoză, rata osteoporozei poate atinge în cele din urmă proporții epidemice și mai mari.

Efectul negativ sever pe care băuturile răcoritoare îl au asupra formării oaselor la copii a fost demonstrat în mod clar într-un studiu care a comparat 57 de copii cu scădere a calciului în sânge, cu vârsta cuprinsă între 18 luni și 14 ani, cu 171 de control cu niveluri normale de calciu. Din cei 57 de copii cu niveluri scăzute de calciu din sânge, 38 (66,7%) au băut mai mult de patru sticle (12 până la 16 uncii) pe săptămână, dar doar 48 (28%) din cei 171 de copii cu niveluri normale de calciu seric au băut tot atâtea băuturi răcoritoare. Pentru toți cei 228 de copii, a fost găsită o corelație inversă semnificativă între nivelul de calciu seric și cantitatea de băuturi răcoritoare consumate în fiecare săptămână.96

Legume cu frunze verzi

Consumul de legume cu frunze verzi (de exemplu, varză, gură verde, pătrunjel, salată verde) oferă o protecție semnificativă împotriva osteoporozei. Aceste alimente sunt o sursă bogată de o gamă largă de vitamine și minerale care sunt importante pentru menținerea oaselor sănătoase, inclusiv calciu, vitamina K1 și bor.

Izoflavone de soia

Potențialul proteinei din soia sau al izoflavonelor din soia de a modifica metabolismul osos și resorbția osoasă este în prezent contradictoriu și neconcludent. Aceste variații includ diferențe în doza și forma produselor din soia studiate (de exemplu, izolat de proteine din soia, alimente integrale din soia sau izoflavone din soia extrase), diferențe în starea menopauzei femeilor studiate (adică, perimenopauză, menopauză precoce sau postmenopauză târzie), diferențe în durata diferitelor studii și diferențe în testarea oaselor și a oaselor utilizate. Toate aceste abordări diferite și modele de studiu fac foarte dificilă determinarea eficienței soiei pentru sănătatea oaselor și fac mai dificilă pentru medic decizia de a include soia într-un protocol pentru susținerea sănătății osoase.

Boabele de soia conțin o clasă de compuși numiți fitoestrogeni, cuprinzând în principal genisteină, daidzeină și gliciteină, toate având o structură biochimică similară cu cea a 17-beta-estradiolului. Legarea izoflavonelor de receptorii de estrogen este preferențială pentru receptorul de estrogen beta și indică astfel că izoflavonele de soia acționează ca modulatori selectivi ai estrogenului.98 Daidzeina este similară ca formă cu un medicament numit ipriflavonă, care este utilizat în Europa pentru a trata osteoporoza. În Statele Unite, ipriflavona este disponibilă ca supliment nutritiv.

DMO este standardul de aur pentru determinarea riscului de fractură din cauza evenimentelor netraumatice. Turnover-ul osos este un predictor independent al riscului de fractură.99

Deși cercetările privind efectele soiei asupra metabolismului osos au fost inconsecvente, există multe studii pozitive care sugerează un rol pentru soia în încetinirea turnover-ului

osos și creșterea densității osoase la femei. Conform unor evaluări experimentale, soia pare să aibă un efect estrogenic asupra oaselor. Densitatea osoasă a șobolanilor ovariectomizați a fost evaluată într-un studiu în care soia a înlocuit cazeina în dietă; acești șobolani au fost apoi comparați cu un alt grup care a primit estrogen. Adăugarea de soia a inhibat pierderea osoasă, deși nu în aceeași măsură cu cea obținută cu tratamentul cu estrogen.100 Un alt studiu pe șobolani ovariectomizați a raportat, de asemenea, un efect pozitiv al genisteinei fitoestrogenului din soia în menținerea oaselor.101

Acești autori au mai raportat că genisteina suprimă osteoclastele, celulele responsabile de resorbția osoasă, atât în eprubetă, cât și in vivo. Arjmandi a făcut, de asemenea, un studiu dublu-orb, randomizat, controlat, folosind 40 g de proteină din soia conținând izoflavone timp de 3 luni la femei în postmenopauză.102 Resorbția osoasă a fost scăzută cu proteina din soia în comparație cu proteina din lapte.

Mai multe studii pe oameni au oferit mai multe informații și confort în posibilul rol al soiei în sănătatea oaselor noastre. Un studiu realizat la Universitatea din Illinois a constatat că femeile aflate la menopauză au avut o creștere a nivelului de minerale și a densității coloanei lor lombare după ce au luat 55 până la 90 mg de izoflavone de soia timp de 6 luni.103

Grupul placebo a prezentat cea mai mică densitate osoasă și cea mai mare pierdere osoasă, în timp ce grupul cu estrogen a prezentat cea mai mare densitate osoasă și cea mai lentă pierdere osoasă. Dieta cu izoflavone a fost eficientă în prevenirea pierderii osoase la a patra vertebra lombară și, deși mai puțin, la șoldul drept. Izoflavonele din soia par să aibă un efect mai mare asupra osului trabecular (mai predominant la nivelul coloanei vertebrale) decât asupra osului cortical (mai predominant la șold). Soia nu a arătat o capacitate la fel de mare de a preveni pierderea osoasă ca grupul de estrogeni, dar efectul pozitiv pe care l-a arătat este încurajator.

O analiză a relației dintre aportul de izoflavone din soia și DMO a fost efectuată din Study of Women's Health Across the Nation, un studiu de cohortă din SUA pe femei cu vârsta cuprinsă între 42 și 52 de ani.104

Pentru femeile afro-americane și albe, aportul mediu de genisteină a fost prea scăzut pentru a fi analizat. Pentru femeile chineze, nu a fost găsită nicio asociere între genisteina și DMO. Femeile japoneze aflate în premenopauză, dar nu în perimenopauză, ale căror aporturi au fost mai mari au avut o densitate osoasă mai mare a coloanei vertebrale și a colului femural. Densitatea osoasă medie a coloanei vertebrale a acelor femei din grupul cel mai înalt a fost cu 7,7% mai mare decât cea a femeilor din grupul cel mai scăzut. Densitatea osoasă a colului femural a fost cu 12% mai mare în grupul cu cel mai mare aport față de cel cu cel mai scăzut.

Alte studii pozitive despre soia și densitatea oaselor dau, de asemenea, un anumit credibilitate rolului soiei și sănătății oaselor. Într-un studiu de estimare a aportului zilnic de izoflavone din soia în dietele a 478 de femei japoneze aflate în postmenopauză care au

raportat consumul de soia, consumul ridicat de produse din soia a fost asociat cu creșterea masei osoase.105

O meta-analiză recentă ne mărește și mai mult optimismul cu privire la utilizarea soiei pentru a inhiba resorbția osoasă. Nouă studii cuprinzând un total de 432 de femei aflate la menopauză au fost evaluate în această meta-analiză.106

Cantitatea de aport de soia a variat între cele nouă studii de la 37 la 118 mg de izoflavone pe zi. Testarea peptidelor urinare (deoxipiridinolină), un marker al turnover-ului osos, a demonstrat că cei care au consumat izoflavone au avut o scădere a acestor biomarkeri de 2,08 nmol/mmol comparativ cu cei care nu au consumat izoflavone. În cinci dintre studiile în care s-a folosit proteină din soia izolată, nu a existat niciun efect semnificativ asupra deoxipiridinolinei urinare. În analiza actuală, o reducere semnificativă a deoxipiridinolinei urinare nu a fost observată în acele studii cu izoflavone mai mici de 90 mg/zi. Într-o revizuire a cercetării din 2003, autorul a concluzionat că 90 mg/zi de izoflavone pe zi ar fi necesare pentru a obține beneficii asupra sănătății oaselor.107

Spre deosebire de studiile pozitive, mai multe studii clinice care utilizează o varietate de formulări izolate de proteine din soia nu au găsit efecte clinic importante ale soiei asupra metabolismului osos sau markeri ai turnover-ului osos.108-110.

Cercetări suplimentare inconsecvente pot fi observate cu mai multe studii clinice folosind proteine din soia sau izoflavone care au demonstrat un efect pozitiv asupra DMO,111"115, în timp ce altele nu au avut rezultate pozitive.116,117.

Variațiile în dozarea, durata, formularea din soia utilizată și diferitele populații de studiu sunt motive posibile pentru rezultate inconsecvente asupra efectelor izoflavonelor din soia asupra turnover-ului osos și a densității osoase. Dar o altă considerație semnificativă poate fi modul în care izoflavonele sunt metabolizate în intestin. În meta-analiză menționată mai sus, care a inclus nouă studii,106 efectele semnificative asupra peptidelor urinare au apărut la femeile asiatice, dar nu la femeile albe. Acest lucru se poate datora conversiei daidzeinei în metabolitul său activ equol de către flora intestinală și faptului că doar o treime dintre femeile albe pot metaboliza izoflavonele în equol, în timp ce mai mult de jumătate dintre femeile asiatice posedă această capacitate.

TABELUL 194-3 Conținutul de calciu al anumitor alimente din soia

Izoflavonele din soia pot avea, de asemenea, un efect mai mare la femeile aflate în postmenopauză decât la femeile aflate în pre- sau perimenopauză. Într-un studiu, 53,3 mg/zi de izoflavone au fost asociate cu o creștere a densității osoase la femeile aflate în postmenopauză, dar nu și la femeile aflate în premenopauză.118

O influență nutrițională a alimentelor din soia care poate fi trecută cu vederea este cantitatea de calciu din unele dintre aceste alimente sau din dietele care conțin alimente din

soia. O dietă care include cantități mai mari de produse din soia poate reprezenta o cantitate semnificativă de calciu, iar unele alimente din soia pot oferi la fel de mult sau mai mult calciu ca o porție de produse lactate (Tabelul 194-3).

Cu cercetările inconsecvente, este dificil să tragem concluzii sigure despre rolul soiei în sănătatea oaselor. Sfatul clinic prudent ar putea fi creşterea alimentelor din soia ca parte a unei diete obișnuite în strategiile de prevenire pentru toate femeile aflate în premenopauză, perimenopauză și postmenopauză. Pentru toate femeile care au factori de risc semnificativi pentru osteoporoză, ar putea fi adăugată suplimente de soia, astfel încât aportul zilnic total de izoflavone de soia să se ridice la aproximativ 90 mg/zi. Pentru tratamentul femeilor aflate în perimenopauză și postmenopauză care au deja osteoporoză, acest lucru în sine nu ar fi considerat un tratament adecvat.

Suplimente nutriționale

Calciu

Aportul adecvat de calciu are un rol stabilit în menținerea sănătății oaselor, în primul rând la femeile foarte tinere și la vârstnici. Cu toate acestea, calciul este doar modest eficient pentru a încetini pierderea DMO la femeile aflate în perimenopauză și în postmenopauză timpurie. Suplimentarea cu calciu pare să aibă, de asemenea, un rol important în îmbunătățirea eficacității agenților farmaceutici utilizați pentru a trata pierderea osoasă și osteoporoza.

Înainte de studiul Women's Health Initiative, nu existau dovezi clare că un aport mai mare de calciu a scăzut riscul de fractură.119 O meta-analiză a studiilor prospective de cohortă și a studiilor clinice a constatat că aportul mai mare de calciu și suplimentarea cu calciu nu au fost asociate cu o incidență mai mică a fracturilor de șold. Ziua de calciu a avut doar un beneficiu modest asupra densității osoase la femeile aflate în postmenopauză: diferența în cantitatea de pierdere osoasă între calciu și placebo a fost de 2,05% pentru întregul corp, 1,66% pentru coloana lombară și 1,64% pentru șold. În cadrul Women's Health Initiative, care a înrolat peste 36.000 de femei în postmenopauză, suplimentarea cu 1000 mg/zi de calciu și 400 UI/zi de vitamina D a scăzut riscul de fracturi de șold în mod nesemnificativ cu 12% în comparație cu placebo. Cu toate acestea, atunci când analiza

Alte studii asupra calciului au arătat, de asemenea, un efect benefic asupra pierderii osoase. La femeile aflate în postmenopauză, s-a demonstrat că suplimentarea cu calciu reduce pierderea osoasă cu până la 50% la locurile nonvertebrale. Efectele au fost cele mai mari la femeile al căror aport inițial de calciu a fost scăzut, la femeile în vârstă și la femeile cu osteoporoză stabilită.123 Într-un studiu realizat de Elders și colab.124, s-a observat o scădere semnificativă a pierderii osoase vertebrale cu suplimentarea cu 1000 până la 2000 mg/zi de calciu timp de 1 an. Pierderea osoasă a fost, de asemenea, mai mică în grupul de calciu decât în grupul de control după 2 ani, dar diferența nu a mai fost semnificativă statistic.

Calciul alimentar este esențial de-a lungul vieții unei femei, iar cerințele cresc odată cu înaintarea în vârstă, în parte datorită absorbției reduse a calciului și scăderii conservării renale a calciului. Cu toate acestea, suplimentarea cu calciu în sine nu este eficientă în prevenirea pierderii accelerate de os care apare în primii câțiva ani după menopauză. La zece ani postmenopauză, suplimentarea cu calciu devine din nou eficientă în reducerea pierderii osoase cauzate de vârstă.125 Deși este importantă consumarea unei cantități adecvate de calciu, este prea adesea supraaccentuată și suplimentată în doze excesive, deoarece calciul este doar unul dintre mulți factori nutriționali și de stil de viață care joacă un rol în promovarea sănătății oaselor.

Vitamina D

Vitamina D îmbunătățește absorbția intestinală a calciului, contribuind astfel la un echilibru favorabil al calciului. Absorbția crescută de calciu reduce, de asemenea, resorbția osoasă mediată de hormoni paratiroidieni. În Statele Unite, majoritatea sugarilor și copiilor mici primesc vitamina D adecvată din laptele fortificat. În timpul adolescenței, totuși, consumul de produse lactate scade și este mai probabil ca aportul inadecvat de vitamina D să afecteze negativ absorbția calciului.

Mai multe studii randomizate controlate mari au descoperit că combinația de calciu și vitamina D nu a avut un efect semnificativ asupra riscului de fractură.

Cu toate acestea, o meta-analiză a studiilor controlate randomizate la femei în vârstă în postmenopauză a constatat că o doză încă inadecvată de 700 până la 800 UI/zi de vitamina D a fost asociată cu reduceri semnificative ale riscului de fracturi de șold și nonvertebrale. forța129 și echilibrul,130 reducând astfel riscul de cădere.131

Magneziu

Magneziul este un cofactor pentru fosfataza alcalina, care joaca un rol in mineralizarea osoasa. Statutul scăzut de magneziu este frecvent la femeile cu osteoporoză, iar deficitul de magneziu este asociat cu cristale minerale osoase anormale.132 Unele femei cu DMO redusă nu au o rată crescută a fracturilor, posibil pentru că cristalele lor minerale osoase sunt de înaltă calitate, în parte datorită nivelurilor ridicate de magneziu. Într-un grup de femei aflate în postmenopauză, suplimentarea cu 250 până la 750 mg/zi de magneziu timp de 6 luni, urmată de 250 mg/zi timp de 6 până la 18 luni, a dus la o creștere a densității osoase la 71% dintre femei. Această creștere a fost de remarcată deoarece s-a produs fără suplimentarea cu calciu.133

Stronţiu

Stronțiul este un element pământesc neradioactiv similar fizic și chimic cu calciul. Ranelatul de stronțiu este sarea specifică de stronțiu utilizată în studiile clinice pentru osteoporoză, dar această formă de stronțiu nu este disponibilă în Statele Unite. Stronțiul în doze mari stimulează formarea osoasă și reduce resorbția osoasă. Într-un studiu clinic de fază 2, 2 g/zi de ranelat de stronțiu oral (conținând 680 mg pe zi de stronțiu elementar) timp de 3 ani s-a

demonstrat că reduce riscul de fracturi vertebrale și crește DMO la 1649 de femei în postmenopauză cu osteoporoză.134

În primul an, a existat o reducere cu 49% a incidenței fracturilor vertebrale în grupul cu ranelat de stronțiu și o reducere cu 41% la sfârșitul a 3 ani. După ajustarea pentru efectul artefactului asupra imaginii, a fost observată o creștere cu 6,8% a DMO la coloana lombară după 3 ani de suplimentare cu stronțiu. A existat, de asemenea, o creștere de 8,3% la nivelul colului femural, dar nu au existat date suficiente pentru a o ajusta pentru un efect de artefact; prin urmare, nu este clar cât de precis este acest lucru.

Într-un studiu de doi ani, 353 de femei în postmenopauză cu osteoporoză și cu antecedente de cel puțin o fractură vertebrală au primit un placebo sau una din trei doze diferite de stronțiu: 170 mg pe zi, 340 mg pe zi sau 680 mg pe zi. doza. Incidența noilor deformări vertebrale a fost cea mai scăzută (38,8%) cu cea mai mică doză de stronțiu, față de 54,7%, 56,7% și 42,0% în grupurile placebo, 340 mg/zi și, respectiv, 680 mg pe zi.

Clorura de stronțiu este cea mai comună formă de stronțiu utilizată în suplimentele din SUA. Această formă de stronțiu nu a făcut obiectul cercetărilor publicate. Datorită potențialelor efecte adverse ale dozelor mai mari de stronțiu, inclusiv rahitism, defecte de mineralizare osoasă și interferență cu metabolismul vitaminei D, poate fi prudent să folosiți doze mici până când se vor efectua mai multe cercetări.

Zinc

Zincul este esențial pentru formarea osteoblastelor și osteoclastelor și îmbunătățește acțiunea biochimică a vitaminei D. Zincul este, de asemenea, necesar pentru sinteza diferitelor proteine găsite în oase. S-au găsit niveluri scăzute de zinc în serul și oasele persoanelor în vârstă cu osteoporoză.136

Cupru

Se știe că o deficiență de cupru produce o dezvoltare osoasă anormală la copiii în creștere și poate fi o cauză care contribuie la osteoporoza. Studiile in vitro au arătat că suplimentarea cu cupru inhibă resorbția osoasă.137,138 Într-un studiu dublu-orb, suplimentarea cu 3 mg/zi de cupru timp de 2 ani a scăzut semnificativ pierderea osoasă la femeile aflate în postmenopauză.139

Mangan

Deficiența de mangan poate fi unul dintre factorii nutriționali mai puțin cunoscuți, dar mai importanți, legați de osteoporoză. Deficitul de mangan determină o reducere a depunerilor de calciu în oase. Manganul stimulează, de asemenea, producția de mucopolizaharide, care oferă un cadru pentru procesul de calcificare.140

Zinc, cupru și mangan

Într-un studiu dublu-orb al femeilor aflate în postmenopauză, combinația de zinc, cupru, mangan și calciu a părut a fi mai eficientă decât calciul singur pentru prevenirea pierderii osoase la femeile aflate în postmenopauză.141

Bor

Suplimentarea cu bor reduce excreția urinară de calciu și magneziu și crește nivelul seric de 17 beta-estradiol și testosteron la femeile aflate în postmenopauză.142 Aceste observații sugerează că suplimentarea cu bor ar putea ajuta la prevenirea pierderii osoase.

Siliciu

În timpul creșterii osoase și în fazele incipiente ale calcificării osoase, siliciul are un rol esențial în formarea legăturilor încrucișate între colagen și proteoglicani. La animale, dietele cu deficit de siliciu au produs dezvoltarea anormală a craniului și întârzierea creșterii,143 iar siliciul suplimentar a prevenit parțial pierderea osoasă trabeculară la șobolanii ovariectomizați.144

Acid folic și vitamina B12

Pierderea osoasă accelerată la femeile aflate la menopauză se poate datora parțial nivelurilor crescute de homocisteină, un produs de degradare al metioninei. Homocisteina are potențialul de a promova osteoporoza dacă nu este eliminată în mod adecvat. Într-un studiu prospectiv, femeile cu niveluri ridicate de homocisteină au avut un risc de aproape două ori mai mare de fracturi osteoporotice nevertebrale decât femeile cu niveluri scăzute de homocisteină. Nu a existat nicio asociere în acel studiu între nivelurile de homocisteină și DMO la nivelul colului femural sau al coloanei lombare, ceea ce sugerează că creșterea riscului de fractură s-a datorat calității oaselor mai slabe.145 Acidul folic promovează remetilarea homocisteinei în metionină, iar suplimentarea femeilor aflate în postmenopauză cu acest nutrient are ca rezultat reduceri semnificative ale nivelului de homocisteină la homocisteină. niveluri. Într-un studiu dublu-orb al victimelor accidentului vascular cerebral cu niveluri crescute de homocisteină, suplimentarea zilnică cu 5 mg de acid folic plus 1500 mcg de vitamina B12 timp de 2 ani a redus incidența fracturilor de șold cu 78% în comparație cu placebo.147

Vitamina B6

Vitamina B6 joacă, de asemenea, un rol în metabolismul homocisteinei. La persoanele cu tulburare genetică homocistinurie, suplimentarea cu vitamina B6 inversează nivelurile crescute de homocisteină.148 Studiile pe animale au arătat că deficiența de vitamina B6 poate prelungi timpul de vindecare a fracturilor,149 poate afecta creșterea cartilajului, poate provoca formarea osoasă defectuoasă150 și poate promova osteoporoza.151. țesut sensibil la estrogen. Dovezile de laborator privind starea scăzută a vitaminei B6 par a fi comune, chiar și în rândul persoanelor sănătoase.152

Vitamina C

Vitamina C promovează formarea și legarea încrucișată a unora dintre proteinele structurale din oase. Studiile pe animale au arătat că deficiența de vitamina C poate provoca osteoporoză153 și se știe de zeci de ani că scorbutul, o boală cauzată de deficitul de vitamina C, este, de asemenea, asociat cu anomalii ale oaselor.

Vitamina K

Vitamina K este necesară pentru producerea proteinei osoase osteocalcine. Osteocalcina atrage calciul în țesutul osos, permițând formarea cristalelor de calciu. Osteocalcina furnizează matricea proteică pentru mineralizare și se crede că acționează ca un regulator al mineralizării osoase.154 Vitamina K joacă un rol cheie în formarea, remodelarea și repararea osului prin atragerea calciului la locul acestei matrice proteice.155 Un aport alimentar scăzut de vitamina K pare să crească riscul de fracturi osteoporotice de șold la femei, conform datelor din Studiul Nures.156

Există diferite forme de vitamina K, dar testele umane au fost efectuate pe vitamina K1 (filochinonă), MK-4, (MK-4, o formă de vitamina K2) și menachinonă-7 (MK-7 cu lanț mai lung).

Într-un studiu dublu-orb, 452 de bărbați și femei (cu vârste cuprinse între 60-80 de ani) au primit un supliment multiplă de vitamine/multiminerale care furnizează 600 mg/zi de calciu și 400 UI/zi de vitamina D, plus fie 500 mcg/zi de vitamina Ki, fie nicio vitamină Kp157 DMO (determinată prin DEXA) și s-au măsurat la 6 luni, 6 12 și 12, turnover osos. Nu au existat diferențe de DMO la colul femural, coloana lombară sau corpul total între cele două grupuri de tratament, ceea ce indică faptul că vitamina K1 nu a sporit efectele calciului, vitaminei D sau alți nutrienți la această populație de pacienți. În studiul dublu-orb ECKO158, un supliment zilnic de 5 mg de vitamina K1 timp de 2 până la 4 ani nu a protejat împotriva scăderii DMO legată de vârstă la femeile aflate în postmenopauză cu osteopenie, dar semnificativ mai puține femei din grupul de vitamina K1 decât din grupul placebo au avut fracturi.

Dovezile epidemiologice au arătat asocieri între aportul alimentar scăzut de vitamina K și pierderea osoasă crescută la bărbați și femei în vârstă. O meta-analiză din 2006 a 13 studii controlate randomizate159 care au administrat suplimente de vitamina K1 sau MK-4 (o formă de vitamina K2) pentru mai mult de 6 luni a raportat date despre pierderea osoasă și ratele fracturilor. Toate studiile, cu excepția unuia, au arătat o reducere a pierderii osoase cu suplimente de vitamina K. Toate cele 7 din cele 13 studii care au raportat date despre fracturi au fost la indivizi japonezi și au folosit MK-4. Cele mai multe dintre aceste studii au folosit o doză mare, 45 mg/zi.

Deși aportul alimentar recomandat de vitamina K este de 90 până la 120 mcg/zi, nu se cunoaște doza optimă și forma de suplimentare a vitaminei K pentru a obține un efect protector asupra pierderii osoase și a reducerii fracturilor. Majoritatea studiilor au folosit MK-4 la doze de aproximativ 400 de ori mai mari decât recomandările dietetice pentru vitamina Kp. O problemă suplimentară este că aceste studii au fost efectuate aproape

exclusiv la femei japoneze aflate în postmenopauză. Acest grup de populație poate fi influențat de factori dietetici, de mediu și/sau genetici unici, așa că nu este clar dacă rezultatele acestor studii pot fi generalizate la alte populații. Spre deosebire de cele șapte studii japoneze pozitive, într-un studiu dublu-orb, 381 de femei în postmenopauză au primit fie filochinonă 1 mg/zi, MK-4 45 mg/zi, fie placebo timp de 12 luni.160 Nu a fost observat niciun efect al filoquinonei sau MK-4 asupra densității osoase a coloanei vertebrale lombare sau proximale.

Două studii pe termen lung au fost efectuate anterior evaluând efectul suplimentelor cu vitamina K1 asupra pierderii osoase. Într-un studiu care a utilizat 1 mg/zi de vitamina K1 plus calciu și vitamina D timp de 3 ani la femei în postmenopauză cu vârsta cuprinsă între 50 și 60 de ani, 161 pierderea osoasă a fost redusă la nivelul colului femural, dar nu a existat niciun efect benefic asupra densității osoase a coloanei vertebrale. Într-un al doilea studiu162, 200 mcg/zi de vitamina K1 plus calciu și vitamina D administrate timp de 2 ani femeilor neosteoporotice cu vârsta de 60 de ani sau peste au condus la o creștere modestă a DMO a radiusului, dar nu a colului femural.

Menachinona-7, sau MK-7 (o formă de vitamina K2 cu lanț mai lung), se găsește în natto (concentrația cea mai mare în boabele de soia fermentate) și brânză și în concentrații mai mici în carne și alte produse lactate; o cantitate foarte mică este produsă de bacteriile intestinale din vitamina Kp163 din dietă. Studiile pe animale au descoperit că MK-7 este mai puternică și mai biodisponibilă, precum și că are un timp de înjumătățire mai lung decât MK-4. Atunci când este luat ca supliment zilnic (0,22 pmol/zi), MK-7 este mai eficient decât K1 în carboxilarea osteocalcinei. Se crede că acest lucru se datorează timpului de rezidență mult mai lung al MK-7 și concentrațiilor serice mai mari de MK-7 obținute în timpul consumului prelungit.164 Menachinonele cu lanț mai lung, cum ar fi MK-7, sunt mult mai hidrofobe, ceea ce contribuie la un timp de înjumătățire mult mai lung (8 ore pentru K1 și MK-4 față de 96 de ore pentru MK-7, într-un studiu invers al femeilor japoneze postmenopauză). a fost găsit între consumul de natto și incidența fracturilor de șold.166 Într-un studiu despre osteoporoza după transplantul de organe, 1 an de suplimentare cu MK-7 (180 mcg/zi) a dus la o mineralizare osoasă crescută în comparație cu placebo.167 Cu toate acestea, un studiu asupra femeilor aflate la menopauză timpurie cărora li s-au administrat 1 an de suplimentare cu 360 mcg/zi nu a arătat o îmbunătățire semnificativă a capsulelor MK-7 în formă de MK-7 pe zi. în densitatea osoasă în ciuda unei reduceri a osteocalcinei necarboxilate.168 Un motiv probabil pentru aceste rezultate inconsistente este efectul de confuzie al stării vitaminei D. Studiul la pacienții post-transplant a remarcat o incidență mare a deficienței de vitamina D, care s-a constatat că afectează rezultatele.

Medicina Botanica

Camellia sinensis (ceai verde)

Studiile bazate pe populație, precum și studiile experimentale, au demonstrat că consumul de ceai verde poate oferi o protecție semnificativă împotriva osteoporozei.169 Ceaiul verde este bogat nu numai în polifenoli care promovează sănătatea, ci este și o sursă majoră de

vitamina K1. Pentru a profita de această protecție este nevoie de 3 până la 5 căni pe zi, oferind un minim de 250 mg pe zi de polifenoli (denumite și catechine) sau, alternativ, un extract de ceai verde care oferă același nivel de polifenoli. În studiile experimentale, mecanismul de bază al polifenolilor din ceaiul verde a fost de a afecta resorbţia osoasă, stimulând în același timp activitatea osteoblastelor.170'172 Acest efect ar avea o semnificație extraordinară dacă ar fi confirmat în studiile clinice umane.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Cea mai eficientă abordare a osteoporozei este prevenirea. Riscul de apariție a osteoporozei poate fi redus prin optimizarea maximă a masei osoase în anii mai tineri și minimizarea pierderii osoase ulterioare la femeile în vârstă. Pentru a maximiza masa osoasă maximă (chiar și în contextul ereditari și alți factori de risc nemodificabili), stilul de viață, alimentația adecvată cu o dietă cu alimente integrale și exercițiile fizice moderate ar trebui să înceapă în timpul copilăriei și adolescenței; după aceea, evitarea fumatului și a consumului excesiv de alcool ar trebui adăugate la acest regim și să continue pe tot parcursul vieții. Medicul este încurajat să mențină un interes cheie pentru obiceiurile alimentare care promovează sănătatea optimă a oaselor și includ suplimente nutriționale care pot reduce riscul pacienților și pot oferi rezistență osoasă optimă, arhitectură osoasă și densitate osoasă, reducând astfel riscul de fracturi mai târziu în viață.

Numeroși factori modificabili și nemodificabili influențează riscul de apariție a osteoporozei. Pentru majoritatea femeilor, osteoporoza este o boală care poate fi prevenită dacă sunt implementate măsuri de alimentație și de stil de viață. Modificările stilului de viață și suplimentarea cu nutrienți pot reduce riscul de osteoporoză și fracturile debilitante asociate la multe femei, dar nu la toate. Pentru femeile care au fost deja diagnosticate cu osteoporoză, acești factori nutriționali și de stil de viață pot servi ca adjuvant la terapiile convenționale pentru a încetini pierderea osoasă și, mai important, pentru a reduce riscul de fracturi.

Obiectivele principale sunt prevenirea pierderii osoase excesive și reducerea riscului de fracturi. În cazurile de osteoporoză reală (comparativ cu osteopenia), recomandările date în acest capitol trebuie utilizate împreună cu îngrijirea medicală adecvată, care poate include utilizarea diferitelor medicamente eliberate pe bază de rețetă.

Exercita

Se recomandă exerciții de susținere a greutății de patru ori pe săptămână plus antrenament de forță/antrenament cu greutăți de două sau mai multe ori pe săptămână.

Obiceiuri

Consumul de mai puțin de șapte unități de alcool pe săptămână

Evitarea fumatului și a fumatului pasiv

Implementarea măsurilor de prevenire a căderilor

Dieta

O dietă echilibrată, cu un accent special pe proteine adecvate, izoflavone zilnice de soia, legume cu frunze verzi, calciu și vitamina D adecvate, vitamina K și magneziu. O abordare holistică recomandă, de asemenea, ca pacienții să evite factorii dietetici care promovează excreția de calciu, cum ar fi sarea, zahărul, proteinele excesive și băuturile răcoritoare.

Suplimente

Formulă cu multiple vitamine și minerale de mare potență

Nutrienți individuali cheie:

Calciu: 1000 mg/zi

Magneziu: 350 până la 500 mg/zi.

Vitamina D3: 2000 până la 5000 UI pe zi (în mod ideal se măsoară nivelurile din sânge și se ajustează doza în consecință)

Vitamina B6: 25 până la 50 mg/zi

Acid folic: 800 mcg/zi

Vitamina B12: 800 mcg/zi

Vitamina K2 (MK-7): 100 mcg/zi

Uleiuri de pește: 1000 mg EPA+DHA pe zi

Izoflavonoide din soia: 90 mg/zi; sau Ipriflavonă: 600 mg/zi

Stronțiu: 170 până la 680 mg/zi (vă rugăm să citiți discuția de mai sus)

Medicina Botanica

Ceai verde: fie 3 până la 5 căni pe zi, fie un extract de ceai verde care furnizează 250 până la 300 mg de polifenoli (denumite și catechine) pe zi.

REFERINȚE

Riggs BL, Melton III LJ. Problema mondială a osteoporozei: perspective oferite de epidemiologie. Os. 1995;17(suppl. 5):S505-S511.

Kanis J. Evaluarea riscului de fractură și aplicarea acestuia la screening-ul pentru osteoporoza postmenopauză: rezumatul unui raport OMS. Grupul de studiu al OMS. Osteoporos Int. 1994;4:368-381.

Looker A, Wahner H, Dunn W, și colab. Date actualizate privind nivelurile minerale ale osului femural proximal la adulții din SUA. Osteoporos Int. 1998;8:468-489.

Looker A, Orwoll E, Johnston Jr C și colab. Prevalența densității osoase femurale scăzute la adulții în vârstă din SUA din NHANES III.

J Bone Miner Res. 1997;12:1761-1768.

Melton L, Thamer M, Ray N și colab. Fracturi atribuibile osteoporozei: raport de la Fundația Națională de Osteoporoză. J Bone Miner Res. 1997;12:16-23.

Siris E, Chen Y, Abbott T, et al. Praguri de densitate minerală osoasă pentru intervenția farmacologică pentru prevenirea fracturilor. Arch Intern Med. 2004;164:1108-1112.

Lindsay R, Silverman S, Cooper C și colab. Risc de noi fracturi vertebrale în anul care urmează unei fracturi. JAMA. 2001;285: 320-323.

Klotzbuecher C, Ros P, Landsman P, et al. Pacienții cu fracturi anterioare au un risc crescut de fracturi viitoare: un rezumat al literaturii de specialitate și sinteză statistică. J Bone Miner Res. 2000;15: 721-739.

Seeman E. Osteoporoza la bărbați. Baillieres Clin Rheumatol. 1997 august;11(3):613-629.

Smith DM, Nance WE, Kang KW și colab. Factori genetici în determinarea masei osoase. J Clin Invest. 1973;52:2800-2808.

Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ și colab. Determinanți genetici ai masei osoase la femeile adulte: o reevaluare a modelului geamăn și importanța potențială a interacțiunii genelor asupra estimărilor de ereditate. J Bone Miner Res. 1991;6:561-567.

Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, et al. Determinanți genetici ai masei osoase la adulți: un studiu pe gemeni. J Clin Invest. 1987;80:706-710.

Evans RA, Marel GM, Lancaster EK, et al. Masa osoasă este scăzută la rudele pacienților cu osteoporoză. Ann Intern Med. 1988;109:870-873.

Kanis J, De Laet C, Delmas P, et al. O meta-analiză a fracturilor anterioare și a riscului de fractură. Os. 2004;35(5):375-382.

Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimarea concentrațiilor serice optime de 25-hidroxivitamina D pentru multiple rezultate de sănătate. Am J Clin Nutr. 2006;84:18-26.

Nieves JW, Golden AL, Siris E și colab. Aportul de calciu la adolescenți și actual este legat de densitatea minerală osoasă a șoldului și antebrațului la femeile cu vârsta cuprinsă între 30-39 de ani. Am J Epidemiol. 1995;141:342-351.

Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ și colab. Consumul de proteine și fracturile osoase la femei. Am J Epidemiol. 1996;143:472-479.

Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, et al. Fumatul de tigara, obezitatea si masa osoasa. J Bone Miner Res. 1989;4:737-741.

Krall EA, Dawson-Hughes B. Fumatul și pierderea osoasă în rândul femeilor aflate în postmenopauză. J Bone Miner Res. 1991;6:331-338.

Seeman E, Melton III LJ, O'Fallon WM, et al. Factori de risc pentru osteoporoza coloanei vertebrale la bărbați. Am J Med. 1983;75:977-983.

Cummings S, Nevitt M, Browner W, și colab. Factori de risc pentru fractura de șold la femeile albe. Studiul Grupului de Cercetare Fracturi Osteoporotice. N Engl J Med. 1995;332:767-773.

Laitinen K, Valimaki M. Alcool și oase. Calcif Tissue Int. 1991;49(suppl): S70-S73.

Rico H. Alcoolul și boala oaselor. Alcool Alcool. 1990;25:345-352.

Slemenda CW, Johnston CC. Activități de mare intensitate la femeile tinere: efectele masei osoase specifice locului în rândul patinatorilor artistici. Minerul de oase. 1993;20: 125-132.

Lloyd T, Myers C, Buchanan JR, et al. Atletele colegiale cu menstruație neregulată în timpul adolescenței au o densitate osoasă scăzută. Obstet Gynecol. 1988;72:639-642.

Kanis J. Măsurătorile densității osoase și osteoporoza. J Intern Med. 1997;241: 173-175.

Chestnut III CH, Bell NH, Clark GS,

et al. Terapia de substituție hormonală la femeile în postmenopauză: N-telopeptidul urinar de colagen de tip I monitorizează efectul terapeutic și prezice răspunsul densității minerale osoase. Am J Med. 1997;102:29-37.

Managementul osteoporozei la femeile aflate în postmenopauză. 2010 stare de poziție a Societății de menopauză din America de Nord. Menopauza: Jurnalul Societății Nord-Americane de Menopauză. 2010;17(1):25-54.

Christiansen C. Tratamentul osteoporozei. În: Lobo RA, ed. Tratamentul femeii în postmenopauză: aspecte de bază și clinice. a 2-a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:315-328.

Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Terapia de substituție cu estrogeni și fracturi la femeile în vârstă. Studiul Grupului de cercetare a fracturilor osteoporotice. Ann Intern Med. 1995;122:9-16.

Wells G, Tugwell P, Shea B și colab.: pentru grupul de metodologie a osteoporozei și grupul consultativ de cercetare în osteoporoză. Meta-analize ale terapiilor pentru osteoporoza postmenopauză. V. Meta-analiză a eficacității terapiei de substituție hormonală în tratarea și prevenirea osteoporozei la femeile aflate în postmenopauză. Endocr Rev. 2002;23:529-539.

Grup de Scriere pentru PEPI. Efectele terapiei hormonale asupra densității minerale osoase: rezultate din studiul Intervenții cu estrogen/progestativ în postmenopauză (PEPI). Grupul de Scriere pentru PEPI. JAMA. 1996;276:1389-1396.

Grup de redactare pentru anchetatorii inițiativei pentru sănătatea femeilor. Riscuri și beneficii ale estrogenului plus progestativ la femeile sănătoase aflate în postmenopauză: principalele rezultate ale studiului controlat randomizat al Women's Health Initiative. JAMA. 2002;288:321-333.

Lindsay R, Gallagher J, Kleerekoper M, et al. Efectul dozelor mai mici de estrogeni ecvine conjugați cu și fără acetat de medroxiprogesteron asupra oaselor la femeile aflate în postmenopauză timpurie. JAMA. 2002;287:2668-2676.

Prestwood K, Kenny A, Kleppinger A, et al. Doza ultra-scăzută de 17 beta estradiol micronizat și densitatea osoasă și metabolismul osos la femeile în vârstă: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2003;290:1042-1048.

Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, et al. Efectele estradiolului transdermic cu doze ultra-mice asupra densității minerale osoase: un studiu clinic randomizat. Obstet Gynecol. 2004;104:443-451.

Recker R, Davies K, Dowd R, et al. Efectul terapiei continue cu doze mici de estrogen și progesteron cu calciu și vitamina D asupra oaselor la femeile în vârstă: un studiu randomizat, controlat. Ann Intern Med. 1999;130:897-904.

Weiss S, Ellman H, Dolker M. Un studiu randomizat controlat de patru doze de estradiol transdermic pentru prevenirea pierderii osoase la menopauză: Transdermal Estradiol Investigator Group. Obstet Gynecol. 1999;94:330-336.

Al-Azzawi F, Lees B, Thompson J, et al. Densitatea minerală osoasă la femeile aflate în postmenopauză tratate cu un inel vaginal care eliberează doze sistemice de acetat de estradiol. Menopauza. 2005;12:331-339.

Grady D, Rubin S, Petitti D, et al. Terapia hormonală pentru prevenirea bolilor și prelungirea vieții la femeile aflate în postmenopauză. Ann Intern Med. 1992;117:1016-1037.

Torgerson D, Bell-Syer S. Terapia de substituție hormonală și prevenirea fracturilor nonvertebrale: o meta-analiză a studiilor randomizate. JAMA. 2001;285: 2891-2897.

Siris E, Miller P, Barrett-Connor E, et al. Identificarea și rezultatele fracturilor ale densității minerale osoase scăzute nediagnosticate la femeile în postmenopauză: rezultate din evaluarea națională a riscului de osteoporoză. JAMA. 2001;286:2815-2822.

Banks E, Beral V, Reeves G și colab. Milioane de femei colaboratoare la studiu. Incidența fracturilor în raport cu modelul de utilizare a terapiei hormonale la femeile aflate în postmenopauză. JAMA. 2004;291:2212-2220.

Knoke J, Barrett-Connor E. Pierderea în greutate: un factor determinant al pierderii osoase a șoldului la bărbați și femei în vârstă. Studiul Rancho Bernardo. Am J Epidemiol. 2003;158:1132-1138.

McClung M. Bifosfonaţi. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003;32: 253-271.

Schnitzer T, Bone H, Crepaldi G, et al. Echivalența terapeutică a alendronatului 70 mg o dată pe săptămână și alendronatului 10 mg pe zi în tratamentul osteoporozei. Grup de studiu o dată pe săptămână alendronat. Îmbătrânire. 2000;12:1-12.

Brown J, Kendler D, McClung M, et al. Eficacitatea și tolerabilitatea risedronatului o dată pe săptămână pentru tratamentul osteoporozei în postmenopauză. Calcif Tissue Int. 2002;71:103-111.

Miller P, McClung M, Macovei L, et al. Terapia orală lunară cu ibandronat în osteoporul postmenopauză: rezultate pe 1 an din studiul MOBILE. J Bone Miner Res. 2005;20:1315-1322.

prospect Boniva. New Jersey: Roche Laboratories, Nutley; 2008.

Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Turnover osos suprimat sever: o complicație potențială a terapiei cu alendronat. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Mar;90(3):1294-1301.

Borgioli A, Viviani C, Duvina M, et al. Osteonecroza maxilarului legată de bifosfonați: considerații clinice și fiziopatologice. Terapeutică și managementul riscului clinic. 2009:5217-5227.

Abughazaleh K, Kawar N. Osteonecroza maxilarelor: ceea ce trebuie să știe medicul: considerații practice. Dis Mon. 2011 Apr;57(4):231-241.

Isaacs JD, Shidiak L, Harris IA, et al. Fracturi de insuficiență femurală asociate cu terapia prelungită cu bifosfonați. Clin Orthop Relat Res. 2010 Dec;468(12):3384-3392.

Yamaguchi T, Sugimoto T. Noua dezvoltare în tratamentul cu bifosfonați: când și cât timp ar trebui să ia pacienții bifosfonați pentru osteoporoză? Clin Calcium. 2009 ianuarie;19(1):38-43.

Delmas P, Bjarnason N, Mitlak B, et al. Efectele raloxifenului asupra densității minerale osoase, concentrațiilor serice de colesterol și endometrului uterin la femeile aflate în postmenopauză. NEJM. 1997;337: 1641-1647.

Ettinger B, Black D, Mitlack B, et al. Reducerea riscului de fractură vertebrală la femeile în postmenopauză cu osteoporoză tratate cu raloxifen: rezultate dintr-un studiu clinic randomizat de 3 ani. Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation (MORE) Investigatori. JAMA. 1999;282:637-645.

Dempster D, Cosman F, Kurland E, et al. Efectele tratamentului zilnic cu hormon paratiroidian asupra microarhitecturii osoase și a turnover-ului la pacienții cu osteoporoză: un studiu de biopsie pereche. J Bone Miner Res. 2001;16:1846-1853.

Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al. Studiu controlat randomizat al efectului hormonului paratiroidian asupra masei osoase vertebrale și a incidenței fracturilor în rândul femeilor aflate în postmenopauză cu estrogen cu osteoporoză. Lancet. 1997;350: 550-555.

Neer R, Arnaud C, Zanchetta J, et al. Efectul hormonului paratiroidian asupra fracturilor și a densității minerale osoase la femeile în postmenopauză cu osteoporoză. NEJM. 2001;344:1434-1441.

Chestnut C, Silverman S, Andriano K, et al. Un studiu randomizat al calcitoninei de somon cu spray nazal la femeile aflate în postmenopauză cu osteoporoză stabilită: Studiul pentru prevenirea recidivei fracturilor osteoporotice. grup de studiu PROOF. AM J Med. 2000;109:267-276.

Slemenda C, Hui S, Longcope C, et al. Fumatul de tigara, obezitatea si masa osoasa. J Bone Miner Res. 1989;4: 737-741.

Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, et al. Studiu prospectiv al factorilor care influențează apariția menopauzei naturale. J Clin Epidemiol. 1998;51:1271-1276.

Krall E, Dawson-Hughes B. Fumatul și pierderea osoasă în rândul femeilor aflate în postmenopauză. J Bone Miner Res. 1991;6: 331-338.

Baron J, Farahmand B, Weiderpass E, et al. Fumatul de țigări, consumul de alcool și riscul de fractură de șold la femei. Arch Intern Med. 2001;161: 983-988.

Law M, Hackshaw A. O meta-analiză a fumatului de țigară, a densității minerale osoase și a riscului de fractură de șold: recunoașterea unui efect major. BMJ. 1997;315:841-846.

Kanis J, Johnell O, Oden A, et al. Riscul de fumat și fractură: o meta-analiză. Osteoporoza Int. 2005;16:155-162.

Tucker K, Jugdaohsingh R, Powell J, et al. Efectele consumului de bere, vin și băuturi alcoolice asupra densității minerale osoase la bărbați și femei în vârstă. Am J Clin Nutr. 2009;89:1188-1196.

Felson D, Zhang Y, Hannan M, și colab. Consumul de alcool și densitatea minerală osoasă la bărbați și femei în vârstă: Studiul Framingham. Am J Epidemiol. 1995;142: 485-492.

Felson D, Kiel D, Anderson J, și colab. Consumul de alcool și fracturile de șold: Studiul Framingham. Am J Epidemiol. 1988;128:1102-1110.

Kanis J, Johansson H, Johnell O, și colab. Consumul de alcool ca factor de risc pentru fractură. Osteoporoza Int. 2005;16: 737-742.

Jaglar SB, Kreiger N, Darlington G. Activitatea fizică trecută și recentă și riscul de osteoporoză. Am J Epidemiol. 1993;138:107-118.

Prior JC, Barr SI, Chow R, et al. Prevenirea și gestionarea osteoporozei: declarații de consens din partea Consiliului consultativ științific al Societății de osteoporoză din Canada. 5. Activitatea fizică ca terapie pentru osteoporoză. CMAJ. 1996;155:940-944.

Marcus R, Drinkwater B, Dalsky G și colab. Osteoporoza și exercițiile fizice la femei. Med Sci Sports Exercice. 1992; 24 (supliment 6): S301-S307.

Pocock NA, Eisman JA, Yeates MG, et al. Condiția fizică este determinantul major al colului femural și al densității coloanei vertebrale lombare. J Clin Invest. 1986;78: 618-621.

Krolner B, Toft B, Pors Nielsen S, et al. Exercițiul fizic ca profilaxie împotriva pierderii osoase vertebrale involutive: un studiu controlat. Clin Sci (Londra). 1983;64:541-546.

Yeater RA, Martin RB. Osteoporoza senilă: efectele exercițiilor fizice. Postgrad Med. 1984;75:147-149.

Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nve C, et al. Efectele stilului de viață, aportului alimentar de lactate și diabetului asupra densității osoase și prevalenței deformării vertebrale: studiul EVOS. Osteoporoza Int. 2001;12: 688-698.

Wilsgaard T, Emaus N, Ahmed L, et al. Impactul stilului de viață asupra pierderii osoase pe parcursul vieții la femei și bărbați: Studiul Tromso. Am J Epidemiol. 2009;169:877-886.

Dook J, James C, Henderson N, și colab. Exercițiul și densitatea minerală osoasă la atletele de sex feminin mature. Med Sci Sports Exercice. 1997;29:291-296.

Kelley G, Kelley K, Tran Z. Exercițiul și densitatea minerală osoasă a coloanei lombare la femeile în postmenopauză: o meta-analiză a datelor individuale ale pacientului. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002;57:599-604.

Notelovitz M, Martin D, Tesar R, et al. Terapia cu estrogeni și antrenamentul cu greutăți cu rezistență variabilă cresc mineralele osoase la femeile aflate la menopauză chirurgicală. J Bone Miner Res. 1991;6:583-590.

Robertson M, Campbell A, Gardner M, et al. Prevenirea rănilor la persoanele în vârstă prin prevenirea căderilor: o meta-analiză a datelor la nivel individual. J Am Geriatr Soc. 2002;50:905-911.

Donaldson CL, Hulley SB, Vogel JM, et al. Efectul repausului prelungit la pat asupra mineralelor osoase. Metabolism. 1970;19: 1071-1084.

Eaton-Evans J. Osteoporoza și rolul dietei. Br J Biomedical Sci. 1994;51: 358-370.

Saltman PD, Strause LG. Rolul oligomineralelor în osteoporoză. J Am Coll Nutr. 1993;12:384-389.

Hannan M, Tucker K, Dawson-Hughes B, et al. Efectul proteinelor dietetice asupra pierderii osoase la bărbați și femei în vârstă: Studiul Framingham Osteoporoza. J Bone Miner Res. 2000;15:2504-2512.

Ellis F, Holesh S, Ellis J. Incidența osteoporozei la vegetarieni și omnivori. Am J Clin Nutr. 1972;25: 55-58.

Marsh AG, Sanchez TV, Chaffe FL și colab. Masa minerală osoasă la adulți lacto-ovo-vegetarian și omnivori. Am J Clin Nutr. 1983;37:453-456.

Licata AA, Bou E, Bartter FC, et al. Efectele acute ale proteinelor dietetice asupra metabolismului calciului la pacienții cu osteoporoză. J Geron. 1981;36:14-19.

Heaney R, Layman D. Cantitatea și tipul de proteine influențează sănătatea oaselor. Am J Clin Nutr. 2008;87:S1567-S1570.

Pizzorno J, Frassetto LA, Katzinger J. Acidoza indusă de dietă: este reală și relevantă clinic? Br J Nutr. 2010;103: 1185-1194.

91a. Grossman M, Kirsner J, Gillespie I. Secreția gastrică bazală și stimulată de histolog la subiecții de control și la pacienții cu ulcer peptic sau cancer gastric. Gastroenterologie. 1963;45:15-26.

Wood RJ, Serfaty-Lacrosniere C. Aciditatea gastrică, gastrită atrofică și absorbția calciului. Nutr Rev. 1992;50:33-40.

Nicar MJ, Pak CY. Biodisponibilitatea calciului din carbonat de calciu și citrat de calciu. J Clin Endocrinol Metab. 1985;61:391-393.

Thom JA, Morris JE, Bishop A, et al. Influența carbohidraților rafinați asupra excreției urinare de calciu. Fr. J Urol. 1978;50:459-464.

Mazariegos-Ramos E, Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M, et al. Consumul de băuturi răcoritoare cu acid fosforic ca factor de risc pentru dezvoltarea hipocalcemiei la copii: un studiu caz-control. J Pediatr. 1995;126:940-942.

Wyshak G, Frisch RE. Băuturi carbogazoase, calciu alimentar, raportul calciu/fosfor alimentar și fracturi osoase la fete și băieți. J Sănătate Adolesc. 1994;15:210-215.

Weaver C, Cheong J. Izoflavonele din soia și sănătatea oaselor: relația este încă neclară. J Nutr. 2005;135:1243-1247.

Setchell K. Izoflavone din soia-beneficii și riscuri de la modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen (SERMS) ai naturii. J Am Coll Nutr. 2001;20:S354-S362.

Garnero P, Hausherr E, Chapuy M, et al. Markerii resorbției osoase prezic fractura de șold la femeile în vârstă: studiul prospectiv EPIDOS. J Bone Miner Res. 1996;11:1531-1538.

Arjmandi B, Alekel L, Hollis B, et al. Proteina alimentară din soia previne pierderea osoasă într-un model de osteoporoză de șobolan ovariectomizat. J Nutr. 1996;126:161-167.

Blair H, Jordan S, Peterson T, et al. Efecte variabile ale inhibitorilor de tirozin kinaza asupra activității osteoclastice aviare și reducerea pierderii osoase la șobolanii ovariectomizați. J Cell Biochim. 1996;61: 629-637.

Arjmandi B, Khalil D, Smith B și colab. Proteina din soia are un efect mai mare asupra oaselor la femeile aflate în postmenopauză, nu la terapia de substituție hormonală, așa cum se dovedește prin reducerea resorbției osoase și a excreției urinare de calciu. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:1048-1054.

Erdman J, Stillman R, Lee K și colab. Efectele pe termen scurt ale izoflavonelor din soia asupra oaselor la femeile aflate în postmenopauză. Program și carte de rezumate, al doilea simpozion internațional privind rolul soiei în prevenirea și tratarea bolilor cronice. Bruxelles: Belgia; 1996.

Greendale G, FitzGerald G, Huang M, și colab. Izoflavonele dietetice din soia și densitatea minerală osoasă: rezultate din studiul sănătății femeilor din întreaga țară. Amer

J Epidemiologie. 2002;155(8): 746-754.

Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, et al. Aportul de soia legat de simptomele menopauzei, lipidele serice și densitatea minerală osoasă la femeile japoneze aflate în postmenopauză. Obstet Gynecol. 2001;97:109-115.

Ma DF, Qin LQ, Want PY și colab. Aportul de izoflavone din soia inhibă resorbția osoasă și stimulează formarea osoasă la femeile aflate la menopauză: meta-analiză a studiilor controlate randomizate. European J of Clinical Nutrition. 2008;62:155-161.

Branca F. Fito-estrogeni dietetici si sanatatea oaselor. Proc Nutr Soc. 2003;62: 877-887.

Wangen K, Duncan A, Merz-Demlow B și colab. Efectele izoflavonelor de soia asupra markerilor turnover-ului osos la femeile aflate în premenopauză și postmenopauză.

J Clin Endocrinol Metab. 2000;85: 3043-3048.

Knight D, Howes J, Eden J, et al. Efectele simptomelor menopauzei și acceptabilitatea suplimentelor alimentare cu pulbere de soia care conţin izoflavone. Climateric. 2001;4:13-18.

Dalais F, Ebeling P, Kotsopoulos D, et al. Efectele proteinei din soia care conțin izoflavone asupra lipidelor și indicilor de resorbție osoasă la femeile aflate în postmenopauză. Clin Endocrinol. 2003;58:704-709.

Potter S, Baum J, Teng H, et al. Proteine din soia și izoflavone: efectele lor asupra lipidelor din sânge și a densității osoase la femeile aflate în postmenopauză. Am J Clin Nutr. 1998;68:S1375-S1379.

Alekel D, Germain A, Peterson C, et al. Proteina din soia bogată în izoflavone atenuează pierderea osoasă în coloana lombară a femeilor aflate în perimenopauză. Am J Clin Nutr. 2000;72:844-852.

Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, et al. Efectele genisteinei și terapiei de substituție hormonală asupra pierderii osoase la femeile aflate în postmenopauză timpurie: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Bone Miner Res. 2002;17:1904-1912.

Chen Y, Ho S, Lam S, et al. Izoflavonele din soia au un efect favorabil asupra pierderii osoase la femeile chineze aflate in postmenopauza cu masa osoasa mai mica: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:4740-4747.

Lydeking-Olsen E, Beck-Jensen J, Setchell K, et al. Lapte de soia sau progesteron pentru prevenirea pierderii osoase: un studiu randomizat de 2 ani, controlat cu placebo. Eur J Nutr. 2004;43:246-257.

Gallagher J, Satpathy R, Rafferty K,

et al. Efectul proteinei din soia asupra metabolismului osos. Menopauza. 2004;11: 290-298.

Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, et al. Efectele proteinei din soia care conțin izoflavone asupra funcției cognitive, a densității minerale osoase și a lipidelor plasmatice la femeile aflate în postmenopauză. JAMA. 2004;292:65-74.

Mei J, Yeung S, Kung A. Aportul alimentar ridicat de fitoestrogeni este asociat cu o densitate minerală osoasă mai mare la femeile aflate în postmenopauză, dar nu și în premenopauză. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:5217-5221.

Porthouse J, Cockayne S, King C și colab. Studiu controlat randomizat de calciu și suplimentarea cu colecalciferol pentru prevenirea fracturilor în asistența medicală primară. BMJ. 2005;330:1003-1009.

Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Baron J, et al. Aportul de calciu și riscul de fractură de șold la bărbați și femei: o meta-analiză a studiilor prospective de cohortă și a studiilor controlate randomizate. Am J Clin Nutr. 2007;86: 1780-1790.

Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analize ale terapiilor pentru osteoporoza postmenopauză. VII. Metaanaliza suplimentării cu calciu pentru prevenirea osteoporozei postmenopauză. Endocr Rev. 2002;23: 552-559.

Jackson R, LaCroix A, Gass M, et al. pentru anchetatorii Women's Health Initiative: suplimentarea cu calciu plus vitamina D si riscul de fracturi. N Engl

J Med. 2006;354:669-683.

Cumming RG. Aportul de calciu și masa osoasă: o revizuire cantitativă a dovezilor. Calcif Tissue Int. 1990;47: 194-201.

Elders PJ, Netelenbos JC, Lips P și colab. Suplimentarea cu calciu reduce pierderea osoasă vertebrală la femeile în perimenopauză: un studiu controlat pe 248 de femei între 46 și 55 de ani. J Clin Endocrinol Metab. 1991;73:533-540.

Licata AA. Prevenirea și managementul osteoporozei. Cleve Clin J Med. 1994;61:451-460.

Grant A, Avenell A, Campbell M și colab. pentru Grupul de Probă RECORD. Vitamina D3 orală și calciu pentru prevenirea secundară a fracturilor cu traumatisme scăzute la persoanele în vârstă (Evaluare aleatorie a calciului SAU a vitaminei D, RECORD): un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet. 2005;365:1621-1628.

Bischoff-Ferrari H, Willett W, Wong J,

et al. Prevenirea fracturilor cu suplimentare cu vitamina D: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. JAMA. 2005;293:2257-2264.

Dawson-Hughes B, Dallal G, Krall E, et al. Un studiu controlat al efectului suplimentelor de calciu asupra densității osoase la femeile aflate în postmenopauză.

N Engl J Med. 1990;23:878-883.

Bischoff H, Stahelin H, Dick W și colab. Efectele suplimentelor cu vitamina D și calciu asupra căderilor: un studiu controlat randomizat. J Bone Miner Res. 2003;18:343-351.

Pfeifer M, Begerow B, Minne H, et al. Efectele unei suplimente de vitamina D și calciu pe termen scurt asupra balansării corpului și hiperparatiroidismului secundar la femeile în vârstă. J Bone Miner Res. 2000;15:1113-1118.

Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Willett W, et al. Efectul vitaminei D asupra căderilor: o meta-analiză. JAMA. 2004;291: 1999-2006.

Cohen L, Kitzes R. Spectroscopie în infraroșu și conținut de magneziu al mineralelor osoase la femeile osteoporotice. Isr J Med Sci. 1981;17:1123-1125.

Stendig-Lindberg G, Tepper R, Leichter I. Densitatea osoasă trabeculară într-un studiu controlat de doi ani de magneziu oral în osteoporoză. Magnes Res. 1993;6: 155-163.

Mounier P, Roux R, Seaman E, et al. Efectele ranelatului de stronțiu asupra riscului de fractură vertebrală la femeile cu osteoporoză postmenopauză. N Engl J Med. 29 ianuarie 2004;350:459-468.

Meunier P, Slosman D, Delmas P, et al. Ranelat de stronțiu: Efecte dependente de doză în osteoporoza vertebrală postmenopauză stabilită: un studiu randomizat controlat cu placebo de 2 ani. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:2060-2066.

Atik OS. Zinc și osteoporoză senilă. J Am Geriatr Soc. 1983;31:790-791.

Follis Jr RH, Bush JA, Cartwright GE, et al. Studii asupra metabolismului cuprului XVIII. Modificări ale scheletului asociate cu deficiența de cupru la porci. Bull Johns Hopkins Hosp. 1955;97:405-409.

Smith R, Smith J, Fields M și colab. Proprietățile mecanice ale oaselor de la șobolani cu deficit de cupru hrăniți cu amidon sau fructoză. Fed Proc. 1985;44:54-1.

Eaton-Evans J, McIlrath EM, Jackson WE și colab. Suplimentarea cu cupru și menținerea densității minerale osoase la femeile de vârstă mijlocie. J Trace Elem Exp Med. 1996;9:87-94.

Leach R, Muenster A, Weign E. Studii privind rolul manganului în formarea osului. II. Efect asupra sintezei sulfatului de condroitină în cartilajul epifizar de pui. Arch Biochem Biophys. 1969;133:22-28.

Strause L, Saltman P, Smith KT și colab. Pierderea osoasă a coloanei vertebrale la femeile aflate în postmenopauză suplimentată cu calciu și oligominerale. J Nutr. 1994;124: 1060-1064.

Nielsen FH. Bor: un element trecut cu vederea cu potențială importanță nutrițională. Nutr Astăzi. 1988;ian/feb:4-7.

Anonim. Siliciu si formatina osoasa. Nutr Rev. 1980;38:194-195.

Hott M, de Pollak C, Modrowski D, et al. Efectele pe termen scurt ale siliciului organic asupra osului trabecular la șobolani ovariectomizați maturi. Calcif Tissue Int. 1993;53:174-179.

Van Neurs J, Dhonukshe-Rutten R, Pluijm S, et al. Nivelurile de homocisteină și riscul de fracturi osteoporotice. N Engl J Med. 2004;350:2042-2090.

Brattstrom L, Hultbnerg B, Mardebo J. Homocisteinemia postmenopauză receptivă la acid folic. Metabolism. 1985;34:1073-1077.

Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, et al. Efectul folatului și mecobalaminei asupra fracturilor de șold la pacienții cu accident vascular cerebral: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2005;293:1082-1088.

Barber G, Spaeth G. Terapia cu piridoxină în homocistinurie. Lancet. 1967;1:337.

Dodds RA, Catterall A, Bitensky L, et al. Anomalii în vindecarea fracturilor induse de deficitul de vitamina B6 la șobolani. Os. 1986;7:489-495.

Silberberg R, Levy BM. Creșterea scheletului la șoarecii cu deficit de piridoxină. Proc Soc Exp Biol Med. 1948;67:259-263.

Benke PJ, Fleshood HL, Pitot HC. Boala osteoporotică la șobolanul cu deficit de piridoxină. Biochem Med. 1972;6:526-535.

Azuma J, Kishi T, Williams RH, et al. Deficiență aparentă de vitamina B6 la indivizii tipici care servesc de obicei drept controale normale. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1976;14:343-348.

Hyams DE, Ross EJ. Scorbut, anemie megaloblastică și osteoporoză. Br J Clin Pract. 1963;17:332-340.

Ducy P, Desbois C, Boyce B, et al. Creșterea formării osoase la șoarecii osteocalcindeficienți. Natură. 1996;382(6590): 448-452.

Booth SL, Tucker KL, Chen H și colab. Aportul alimentar de vitamina K este asociat cu fractura de șold, dar nu și cu densitatea minerală osoasă la bărbații și femeile în vârstă. Am J Clin Nutr. 2000;71: 1201-1208.

Feskanich D, Weber P, Willett WC și colab. Aportul de vitamina K și fracturile de șold la femei: un studiu prospectiv. Am J Clin Nutr. 1999;69:74-79.

Booth S, Dallal G, Shea K și colab. Efectul suplimentelor cu vitamina K asupra pierderii osoase la bărbați și femei în vârstă.

J Clin Endocrinol Metab. 2008;93: 1217-1223.

Cheung A, Tile L, Lee Y, et al. Suplimentarea cu vitamina K la femeile în postmenopauză cu osteopenie (ECKO Trial): un studiu controlat randomizat. PLoS Med.

2008 Oct 14;5(10):e196.

Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, și colab. Vitamina K și prevenirea fracturilor: revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Arch Intern Med. 2006;166: 1256-1261.

Binkley N, Harke J, Krueger D și colab. Tratamentul cu vitamina K reduce osteocalcina subcarboxilată, dar nu modifică turnover-ul osos, densitatea sau geometria la femeile

sănătoase în postmenopauză, din America de Nord. J Cercetarea oaselor și mineralelor. 2009;24(6):983-991.

Braam L, Knapen M, Geusens P, et al. Suplimentarea cu vitamina K1 intarzie pierderea osoasa la femeile aflate in postmenopauza intre 50 si 60 de ani. Calcif Tissue Int. 2003;73:21-26.

Bolton-Smith C, McMurdo M, Paterson C, et al. Studiu controlat randomizat de doi ani de vitamina K1 (filochinonă) și vitamina D3 plus calciu asupra sănătății osoase a femeilor în vârstă. J Bone Miner Res. 2007;22:509-519.

Schurgers LJ, Geleijnse JM, Grobbee DE, et al. (iunie 1999) Aportul nutrițional de vitamine K1 (filochinonă) și K2 (menachinonă) în Țările de Jos.

J Nutr Environ Med iunie 1999;9(2):115-122.

Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyak K, et al. Suplimente alimentare care conțin vitamina K: comparație între vitamina K1 sintetică și menaquinona-7 derivată din natto. Sânge. 2007 Apr 15;109(8): 3279-3283.

Schurgers LJ, Vermeer C. Căile diferențiale de transport ale lipoproteinelor K-vitamine la subiecții sănătoși. Biochim Biophys Acta.

15 februarie 2002;1570(1):27-32.

Kaneki M, Hedges S, Hosoi T, et al. Hrana japoneza din boabe de soia fermentata ca determinant major al diferentei geografice mari in nivelurile circulante de vitamina K2: posibile implicatii pentru riscul de fractura de sold. Nutriţie. 2001;17: 315-321.

Forli L, Bollerslev J, Simonsen S, et al. Suplimentul alimentar de vitamina K2 îmbunătățește starea oaselor după transplantul de plămâni și inimă. Transplantul. 27 februarie 2010;89(4):458-464.

Emaus N, Gjesdal CG, Almas B, et al. Suplimentarea cu vitamina K2 nu influențează pierderea osoasă la femeile aflate la menopauză timpurie: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Osteoporos Int. 2010 Oct;21(10):1731-1740.

Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, et al. Dieta și stilul de viață asociate cu creșterea densității minerale osoase: studiu transversal al femeilor în vârstă japoneze la o clinică ambulatorie de osteoporoză. J Orthop Sci. 2007 iulie;12(4): 317-320.

Shen CL, Yeh JK, Cao JJ și colab. Ceaiul verde și sănătatea oaselor: dovezi din studii de laborator. Pharmacol Res. 2011 Aug;64(2):155-161.

Shen CL, Cao JJ, Dagda RY, et al. Suplimentarea cu polifenoli de ceai verde îmbunătățește microstructura și calitatea oaselor la șobolanii în vârstă, orhiectomizați. Calcif Tissue Int. 2011 iunie;88(6):455-463.

Shen CL, Yeh JK, Cao JJ și colab. Ceaiul verde și metabolismul osos. Nutr Res. 2009 iulie;29(7):437-456.

CAPITOLUL 195

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Otita medie acută se caracterizează prin următoarele:

Dureri de urechi sau iritabilitate

Istoric de infecție recentă a căilor respiratorii superioare sau alergie

Timpan roșu, opac, bombat, cu pierderea caracteristicilor normale

Febră și frisoane

Otita medie cronică sau seroasă se caracterizează prin următoarele:

Pierderea auzului nedureroasă

Membrană timpanică ternă, imobilă

P CONSIDERAȚII GENERALE

Otita medie apare ca urmare a inflamației, umflăturilor sau infecției urechii medii. Otita medie este de două tipuri: cronică și acută.

Otita medie acută este de obicei precedată de o infecție a căilor respiratorii superioare sau alergie. Organismele cultivate cel mai frecvent din lichidul urechii medii în timpul otitei medii acute includ Streptococcus pneumoniae (40%-50%), Haemophilus influenzae (30%-40%) și Moraxella catarrhalis (10%-15%). Otita medie cronică - cunoscută și sub denumirea de otită medie seroasă, secretorie sau nesupurativă; otita medie cronica cu revarsat; și „urechea lipită" – implică o umflare constantă a urechii medii.

Otita medie acută afectează două treimi dintre copiii americani până la vârsta de 2 ani, iar otita medie cronică afectează două treimi dintre copiii mai mici de 6 ani.1 Otita medie este cel mai frecvent diagnostic la copii și este cauza principală a tuturor vizitelor la pediatri. Acesta este motivul principal pentru intervențiile antibiotice și chirurgicale la copii. Copiii diagnosticați cu otită medie în timpul copilăriei prezintă, de asemenea, un risc mai mare de a dezvolta atopie cu debut tardiv, cum ar fi eczema alergică și astmul bronșic în anii de vârstă școlară. Cu cât otita este mai frecventă, cu atât sunt mai puternice aceste asocieri.2 O estimare conservatoare este că aproximativ 4-8 miliarde de dolari sunt cheltuite anual pentru tratamentul medical și chirurgical al durerii de urechi în Statele Unite.

Tratament medical standard

Abordarea medicală standard a otitei medii la copii este administrarea de antibiotice, analgezice (de exemplu, acetaminofen) sau antihistaminice. Dacă infecția urechii este de lungă durată și nu răspunde la medicamente, se efectuează o intervenție chirurgicală. Intervenția chirurgicală implică plasarea unui tub mic de miringotomie din plastic prin timpan pentru a facilita drenarea normală a lichidului în gât prin intermediul trompei lui Eustachio. Nu este o procedură curativă, deoarece copiii cu tuburi de miringotomie în urechi au, de fapt, mai multe șanse de a avea probleme suplimentare cu otita medie.

Miringotomiile sunt în prezent efectuate la aproape 1 milion de copii americani în fiecare an. Se pare că intervenția chirurgicală inutilă din trecut, amigdalectomia, a fost înlocuită de această nouă procedură. De fapt, există o corelație directă între declinul amigdalectomiei și creșterea miringotomiei. Mai mult de 2 milioane de tuburi de miringotomie sunt introduse în urechile copiilor în fiecare an, în plus, există și 600.000 de amigdalectomii și adenoidectomii. Aceste intervenții chirurgicale nu sunt necesare pentru majoritatea copiilor.

O evaluare din 1994 a caracterului adecvat al tuburilor de miringotomie la copiii cu vârsta sub 16 ani din Statele Unite a constatat că doar 42% au fost considerate a fi adecvate.3 Aceste rezultate înseamnă că câteva sute de mii

copiii sunt supuși unei proceduri care le va face puțin bine și, eventual, un rău semnificativ.

Un număr de studii bine concepute au demonstrat că nu au existat diferențe semnificative în cursul clinic al otitei medii acute atunci când tratamentele convenționale au fost comparate cu placebo. În mod specific, nu s-au găsit diferențe între tratamentul fără antibiotice, tuburile pentru urechi, tuburile pentru urechi cu antibiotice și numai antibiotice.4-8 Interesant este că în unele studii copiii care nu au primit antibiotice au avut mai puține recidive decât cei care au primit antibiotice. Această rată redusă de recurență este, fără îndoială, o reflectare a efectelor supresive pe care le au antibioticele asupra sistemului imunitar, perturbând totodată flora normală a tractului respirator superior.9

Deoarece majoritatea copiilor cu otită medie acută (70%-90%) au o rezoluție spontană în 7 până la 14 zile, antibioticele nu trebuie inițial prescrise de rutină tuturor copiilor.

Beneficiul utilizării antimicrobiene de rutină pentru otita medie, judecat fie după rezultatele pe termen scurt, fie pe termen lung, nu este dovedit.

Cercetările existente nu oferă dovezi convingătoare că copiii cu otită medie acută cărora li se administrează în mod obișnuit antimicrobiene au o durată mai scurtă a simptomelor, mai puține recidive sau rezultate mai bune pe termen lung decât cei care nu le primesc.

Deși prevenirea mastoiditei și a meningitei este un motiv pentru tratamentul antimicrobian, există puține dovezi că tratamentul de rutină este eficient în acest scop.

Antimicrobienele nu au îmbunătățit rezultatul la 2 luni și nu s-au găsit diferențe în ratele de recuperare nici pentru tipul antimicrobian, nici pentru durata.

În timp ce aceste rezultate au fost acceptate de unii pediatri din SUA, alții încă se bazează foarte mult pe antibiotice pentru a trata otita medie. În loc de antibiotice, recomandarea acestui grup de experți a fost să folosească analgezice (de exemplu, acetaminofen) și ca îngrijitorul să supravegheze atent. Rezultatele studiilor clinice au arătat că peste 80% dintre copiii cu otită medie acută răspund la un placebo în decurs de 48 de ore. Deși analgezicele pot fi utile pentru a limita durerea copilului, ele au propriul profil de toxicitate. Prin urmare, recomandăm alte opțiuni dovedite pentru ameliorarea durerii, cum ar fi picăturile botanice pentru urechi, ca analgezic de înlocuire (vezi mai târziu).

Pe lângă faptul că antibioticele nu sunt foarte eficiente în otita medie, utilizarea și abuzul lor pe scară largă devin din ce în ce mai alarmante. Riscurile antibioticelor includ reacții alergice, tulburări gastrice, rezistență bacteriană accelerată și modificări nefavorabile ale florei bacteriene nazofaringiene. Antibioticele nu numai că nu reușesc să eradicați organismele, dar pot induce suprainfecția urechii medii. Mai mult, prescrierea de antibiotice poate crește rata vizitelor la birou și probabilitatea de a solicita îngrijiri medicale pentru boli viitoare.11 În plus, studiile privind tratamentul concomitent cu antibiotice și steroizi au evidențiat rezultate slabe privind eficacitatea pe termen lung pentru otita medie cronică.12

Antibioticele încurajează proporția aproape epidemică a persoanelor care suferă de candidoză cronică, precum și dezvoltarea „superbacterilor" care sunt rezistente la antibioticele disponibile în prezent. Poziția Academiei Americane de OtolaryngologyHead

and Neck Surgery afirmă că nu există dovezi care să indice că antibioticele sistemice singure pot îmbunătăți rezultatul tratamentului și că acești agenți nu ar trebui utilizați decât în situația unei infecții sistemice subiacente.13 Potrivit multor experți, precum și Organizația Mondială a Sănătății, ne apropiem periculos de a ajunge la o „eră postantibiotică aproape imposibil de tratat", deoarece multe boli vor deveni din nou aproape imposibil de tratat. dependența excesivă de antibiotice (a se vedea capitolul 56 pentru informații suplimentare).14

Concluzia este că otita medie este în mod normal o boală autolimitată. În mod normal, se remite de la sine, indiferent de tratament. Rate mari de rezoluție spontană au fost bine documentate în literatura medicală. Trei meta-analize au descoperit în mod independent că aproximativ 80% dintre copiii cu otită medie acută au avut o ameliorare clinică spontană în decurs de 2 până la 14 zile. Unele studii asupra copiilor mai mici de 2 ani sugerează o rezoluție spontană mai mică de aproximativ 30% după câteva zile.11

Riscurile și eșecul antibioticelor, atunci când sunt cuplate cu rata ridicată de rezoluție spontană și rata mare de recurență a otitei medii după inserarea tuburilor urechii, sugerează că tratamentul conservator (neantibiotic, nechirurgical) ar reduce incidența otitei medii și ar reduce costurile financiare anuale asociate. Pentru a examina acest concept, autorii unui studiu inteligent au oferit îngrijitorilor copiilor cu otită medie acută neseveră o „rețetă de siguranță" de antibiotice care trebuie completată numai dacă nu există nicio îmbunătățire în decurs de 2 zile. Această metodă de „aștept și vezi" a redus prescripțiile medii de antibiotice cu 31%, comparativ cu 12% într-o practică de control.15

Deși antibioticele standard și procedurile chirurgicale pot să nu fie eficiente din punct de vedere statistic, fiecare copil trebuie evaluat individual și trebuie concepută și asigurată o monitorizare adecvată, inclusiv comunicarea medic-familie, înainte de a se lua o decizie de a nu utiliza aceste proceduri. Circumstanțele speciale în interesul prevenirii întârzierilor de dezvoltare induse de pierderea auzului ar sugera o utilizare mai adecvată a tuburilor pentru urechi.

În cele din urmă, vaccinurile pneumococice și virale au fost concepute, dar au prezentat și beneficii reduse, probabil datorită naturii multifactoriale a acestei afecțiuni.11 Având în vedere riscurile și complicațiile inerente, vaccinările nu par să fie justificate în acest moment.

Cauze m

Factorii de risc primari pentru otita medie sunt următorii1:

Prezența la îngrijirea de zi Q

Sobe pe lemne

Fumatul părinților sau expunerea la alt fumat pasiv

Alergii alimentare

A nu fi alăptat

Utilizarea suzetei11

Utilizarea anterioară a antibioticelor

Sezonul de iarnă

Rinite subiacente, palato despicat și sindrom Down

Toți acești factori împărtășesc un mecanism comun - funcționarea anormală a trompei lui Eustachie, cauza care stă la baza practic în toate cazurile de otită medie. Trompa lui Eustachie reglează presiunea gazelor în urechea medie, protejează urechea medie de secrețiile din nas și gât și bacterii și curăță lichidele din urechea medie. Înghițirea provoacă deschiderea activă a trompei lui Eustachie datorită acțiunii mușchilor din jur. Sugarii și copiii mici sunt deosebit de susceptibili la problemele trompei lui Eustachie, deoarece la ei tubul este mai mic în diametru și mai orizontal.

Obstrucția trompei lui Eustachie duce mai întâi la acumularea de lichid și apoi, dacă bacteriile prezente sunt patogene și sistemul imunitar este afectat, la infecție bacteriană. Obstrucția rezultă din colapsul tubului (datorită țesuturilor slabe care țin tubul în poziție, un mecanism anormal de deschidere sau ambele), blocarea cu mucus ca răspuns la alergie sau iritație, umflarea membranei mucoase sau infecție.

Otita medie poate avea și o componentă genetică; în studiile pe gemeni, gemenii monozigoți tind să aibă o rată de concordanță mai mare în

istoriile de otită medie decât gemenii dizigoți.11 Deși markerii de imunoglobuline16 și antigenul leucocitar uman (HLA)17 au constituit, de asemenea, un punct central al cercetării, până acum nu au fost elucidate asociații genetice specifice. Cercetările au arătat, de asemenea, că copiii cu grupa sanguină A au o rată de infecție cu aproximativ 50% mai mare și sunt susceptibili la accese mai severe și repetate de infecție a urechii. Copiii ale căror mame sunt de grupa sanguină A și care au infecții ale urechii înainte de vârsta de 1 an au un risc relativ mai mare de a avea infecții recurente ale urechii de 2677%.18

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Obiectivele primare ale tratamentului sunt de a asigura permeabilitatea trompelor lui Eustachie și de a promova drenajul prin identificarea și abordarea factorilor cauzali. Sprijinirea sistemului imunitar este, de asemenea, importantă. Recomandările care urmează ar trebui utilizate împreună cu recomandările pentru sprijinul imun prezentate în Capitolul 56.

Hrănirea cu biberonul

Infecția recurentă a urechii este strâns asociată cu alăptarea timpurie cu biberonul, în timp ce alăptarea (minim 3 luni) are un efect protector.19,20 Dacă aceasta se datorează alergiei

la laptele de vacă sau efectului protector al laptelui uman împotriva infecției nu a fost încă determinat în mod concludent. Probabil este o combinație.

În plus, hrănirea cu biberonul în timp ce copilul este întins pe spate (reținerea biberonului) duce la regurgitarea conținutului biberonului în urechea medie și trebuie evitată.

Oricare ar fi organismul „cauzativ" din otita medie – viral (virus respirator sincițial, rinovirus sau gripă A) sau bacteriană (S. pneumoniae, M. catarrhalis sau H. influenzae) – laptele uman oferă protecție datorită conținutului ridicat de anticorpi, care ajută la inhibarea agenților infecțioși ai sugarului (organul major imun al sânului). sistem) este, de asemenea, de aproximativ 20 de ori mai mare decât cea a unui sugar hrănit cu lapte praf.22

Alergie alimentară

Rolul alergiei ca cauză majoră a otitei medii cronice a fost ferm stabilit în literatura de specialitate.23'28 De la publicarea anterioară a acestui manual, opt studii clinice au arătat rezultate similare. Cele mai multe studii arată că 85% până la 93% dintre acești copii au alergii: 16% doar la inhalanți, 14% doar la alimente și 70% la ambele.

O modalitate prin care alăptarea prelungită previne otita medie poate fi evitarea alergiilor alimentare, mai ales dacă mama evită alimentele sensibilizante (adică cele la care este alergică) în timpul sarcinii și alăptării. Pe lângă alăptare, mai valoroasă este excluderea sau consumul limitat al alimentelor la care copiii sunt cel mai frecvent alergici - grâu, ou, arahide, porumb, citrice, ciocolată și lactate - în special în primele 9 luni.

Deoarece tractul digestiv al copilului este destul de permeabil la antigenele alimentare, mai ales în primele 3 luni, controlul atent al tiparelor de alimentație (fără repetări frecvente ale oricărui aliment, evitarea alimentelor alergene obișnuite și introducerea de alimente noi într-o manieră controlată - adică prin introducerea unui aliment nou la un moment dat și urmărirea atentă a unei reacții alimentare va reduce și preveni apariția unei reacții alimentare).

O reacție alergică determină blocarea trompei lui Eustachie prin două mecanisme: umflarea inflamatorie a mucoaselor care căptușește tubul și umflarea inflamatorie a nasului, provocând „fenomenul Toynbee" (înghițire când ambele

Un studiu ilustrativ pe 153 de copii cu dureri de urechi a demonstrat că 93,3% dintre copii (folosind testul radioalergosorbent pentru diagnostic – vezi capitolele 15 discuții suplimentare) erau alergici la alimente, inhalante sau ambele. Când 119 dintre acești copii au fost tratați cu terapie de titrare cu diluție în serie pentru sensibilitățile la inhalare și o dietă de eliminare a alergenilor alimentari, 92% s-au îmbunătățit după 12 luni. Acest rezultat se compară favorabil cu cel al grupului de control tratat chirurgical (tuburi urechi și, după cum este indicat, îndepărtarea amigdalelor și adenoidelor), care a arătat doar un răspuns de 52%.23

Într-un alt studiu, un total de 104 copii cu vârste cuprinse între 1,5 și 9 ani cu otită medie recurentă au fost evaluați pentru alergie alimentară prin teste cutanate, teste specifice IgE și provocări alimentare.28 Rezultatele au indicat o asociere semnificativă statistic între alergia alimentară și otita medie recurentă la 81 din 104% sau 78%. Dieta de eliminare a condus la o ameliorare semnificativă a otitei medii cronice la 70 din 81 de pacienți, sau 86%, după cum a fost evaluat printr-o evaluare clinică detaliată. Dieta de provocare cu alimente suspectate a provocat o reapariție a otitei medii seroase la 66 din 70 de pacienți, sau 94%.

Distribuția de frecvență a alergiilor la alimente individuale este listată în Tabelul 195-1, iar distribuția de frecvență în funcție de numărul de alergeni alimentari este listată în Tabelul 195-2.

Reflux

Studiile preliminare sugerează cu tărie o legătură între boala de reflux gastroesofagian la sugari și copiii mici cu otită medie. Studiile sugerează îmbunătățiri semnificative ale sarcinii bolii din otita medie și pierderea auzului cu medicamente de blocare a acidului

TABELUL 195-1 Alergia alimentară la copiii cu otită medie cronică

TABELUL 195-2 Distribuția frecvenței în funcție de numărul de alergeni alimentari

terapie. Într-un studiu, 47 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 7 ani, vârsta medie 18,5 luni, au primit o doză de 15 mg de lansoprazol dimineața și, în funcție de vârstă, ranitidină (4 mg/kg pe zi) sau nizatidină (5 mg/kg pe zi) la culcare. Scorul de constatare a refluxului pediatric, care este utilizat pentru a evalua severitatea refluxului extraesofagian prin laringoscopia cu fibre optice, a arătat îmbunătățiri semnificative la vizitele două și trei. De notat, deși au existat îmbunătățiri, a existat și o rată ridicată de abandon în acest studiu, posibil din cauza efectelor secundare ale medicamentelor.30

Din punct de vedere naturist, ideea că funcția digestivă joacă un rol în otita medie este importantă. Deși utilizarea medicamentelor menționate mai sus nu este recomandată, utilizarea unor tratamente precum evitarea alergiilor alimentare, concentrarea asupra alimentelor sănătoase și măsurile de susținere a sănătății digestive pot produce efecte pozitive similare.

Extract de glandă de timus

Glanda timus secretă o familie de hormoni care acționează asupra celulelor albe pentru a asigura dezvoltarea și funcționarea lor corespunzătoare. Studiile cu extracte de timus de vițel administrate pe cale orală au demonstrat rezultate clinice impresionante în diferite afecțiuni clinice la copii.31-33 Mai exact, s-a demonstrat că extractele de timus îmbunătățesc funcția imunitară, scad alergiile alimentare ale copiilor și îmbunătățesc rezistența copilului la infecțiile respiratorii cronice. Extractele de timus pot fi de un

beneficiu deosebit în otita medie cronică. Pentru mai multe informații, consultați capitolul 56.

Picături pentru urechi naturopatice

Chiar dacă majoritatea cazurilor de otită medie se rezolvă spontan, adesea otalgie (dureri de urechi) pot persista în perioada de ameliorare, motivând uneori părinții anxioși să solicite terapie cu antibiotice inutilă. S-a dovedit a fi la fel de eficiente ca picăturile antibiotice și anestezice34,35 și oferă o abordare mult mai puțin toxică pentru gestionarea durerii.

Într-un studiu dublu-orb în ambulatoriu,34 un grup din Israel a studiat 171 de copii cu vârste cuprinse între 5 și 18 ani care au fost desemnați aleatoriu să primească tratament cu picături pentru urechi cu extract de plante naturiste (NHED) sau picături pentru urechi anestezice (ametocaină și fenazonă) cu sau fără amoxicilină (80 mg/kg/zi). Medicamentul vegetal a fost o combinație de flori de Calendula officinalis (gălbenele, 28%), plantă completă Hypericum perforatum (sunătoare, 30%) și flori de Verbascum thapsus (barbaș, 25%) în ulei de măsline cu uleiurile esențiale Allium sativum (usturoi, 0,05%) în ulei de măsline, lavenla (1%), officinalis (10%), și ulei de acetat de tocoferol (vitamina E, 2%); s-a administrat câte 5 picături de trei ori pe zi. Toate grupurile au avut o îmbunătățire semnificativă statistic a durerii de urechi pe parcursul celor 3 zile, cu o reducere de 95,9% în grupul NHED singur. NHED plus antibiotice au produs o diminuare a durerii cu 90,9%. Anestezicul singur și anestezicul cu antibiotice au produs reduceri de 84,7%, respectiv 77,8%.

Deși acesta a fost un studiu notabil, ne-am dori să vedem studii viitoare concepute și cu un control, deoarece acest studiu nu confirmă dacă îmbunătățirile sunt superioare doar trecerii timpului. Mai mult, acest studiu nu abordează managementul uneori mai refractar al copiilor sub 5 ani. Cu toate acestea, având în vedere rezultatele pozitive din acest studiu și profilul de toxicitate semnificativ mai scăzut decât cele ale medicamentelor convenționale antibiotice sau anestezice, picăturile pentru urechi naturiste sunt în mod clar alegerea superioară pentru copiii cu otalgie asociată durerii urechii. Ca o notă secundară, există numeroase alte anodine botanice care nu sunt utilizate în această formulă care ar fi demne de studiu.

Echinacea

Echinachea este bine cunoscută că tratează infecția căilor respiratorii superioare, iar studiile in vitro cu echinaceea sugerează un efect stimulator al preparatelor de Echinacea purpurea asupra diferitelor componente ale cascadei de citokine.36 Câteva evaluări la adulți constată o îmbunătățire a severității și a duratei răcelii,37 în timp ce alte studii nu arată beneficii. cu placebo. În ciuda randomizării, acest studiu a avut diferențe notabile între grupurile de tratament în ceea ce privește frecvența factorilor de confuzie, inclusiv frecvența otitei medii înainte de intrarea în studiu și participarea la îngrijirea de zi. Copiii tratați cu Echinacea din grupul de manipulare simulat al acestui studiu au avut o incidență dublă a infecțiilor respiratorii superioare în anul precedent, comparativ cu brațul placebo și au avut cu 50% mai

multe șanse de a fi în îngrijire de zi. Acești factori de confuzie sunt atât de semnificativi încât rezultatele studiului sunt inutile. Ca monoterapie, eficacitatea Echinaceei este neclară. Având în vedere istoricul îndelungat de beneficii a acestui botanic, este probabil ca acesta să fie un aliat util în combinație cu alte tratamente naturiste.

Xilitol

Xilitolul este un îndulcitor folosit în mod obișnuit, cunoscut mai ales pentru proprietățile sale anticariogenice. Este un alcool de zahăr derivat în principal din mesteacăn și alți copaci din lemn de esență tare și a demonstrat inhibarea S. pneumoniae. Două studii randomizate au ilustrat capacitatea xilitolului de a reduce incidența otitei medii acute cu 40%. Într-un studiu39 pe 306 copii de îngrijire de zi cu otită medie acută recurentă, 157 de copii au primit gumă de mestecat cu xilitol (8,4 g/zi) și 149 de copii au primit o gumă de control cu zaharoză. Pe parcursul celor 2 luni de studiu, cel puțin un eveniment de otită medie acută a fost experimentat de 20,8% dintre copiii care au primit zaharoză, comparativ cu doar 12,1% dintre cei care au primit gumă de mestecat care conține xilitol. Au fost prescrise semnificativ mai puține antimicrobiene în rândul celor care au primit xilitol. M

Într-un al doilea studiu randomizat, controlat, orb,40 857 de copii N sănătoși au fost randomizați într-unul din cinci grupuri de tratament pentru a primi sirop de control, sirop de xilitol, gumă de mestecat control, gumă de xilitol sau pastile de xilitol. Doza zilnică de xilitol a variat de la 8,4 g (gumă de mestecat) la 10 g (sirop). Designul a fost pentru 3 luni. Deși cel puțin un eveniment de otită a fost experimentat de 41% dintre cei 165 de copii care au primit sirop de control, doar 29% din cei 159 de copii cărora li s-a administrat sirop de xilitol au fost afectați. De asemenea, în comparație cu subiecții de control, apariția otitei a scăzut cu 40% la copiii cărora li s-a administrat gumă de mestecat cu xilitol și cu 20% în grupul cu pastilă. Astfel, apariția otitei medii acute în perioada de urmărire a fost semnificativ mai scăzută la cei care au primit sirop sau gumă de xilitol, iar acești copii au avut nevoie de antimicrobiene mai rar decât cei de control.

Ca o notă, xilitolul a fost criticat ca metodă practică, deoarece studiile sugerează că dozarea trebuie să fie de patru până la cinci ori pe zi, ceea ce poate scădea complianța și, prin urmare, eficacitatea generală. Deși doi copii din grupul cu xilitol au prezentat diaree, nu au fost raportate alte efecte nefavorabile pentru acest tratament sigur și util.

Sinupret

Sinupret este o combinație de plante originară din Germania, care constă din măcriș (aerian) (Rumex acetosa) 36 mg, soc european (floare) (Sambucus nigra) 36 mg, Cowslip (floare cu caliciu) (Primula veris) 36 mg, vervenă europeană (aeriană) (Verbena officinalirot) (Verbena officinalirot) 12 mg.

Un studiu pe 64 de copii a evaluat 32 de copii care utilizează amoxicilină în monoterapie și 32 care utilizează amoxicilină plus Sinupret. Sinupret părea să aibă proprietăți antibiotice mai eficiente și a redus frecvența complicațiilor.41 Un al doilea studiu integrativ pe 40 de

copii cu o vârstă medie de 4,5 ani a găsit rezultate similare.42 Această combinație de plante poate fi o alegere rezonabilă pentru copiii care au început deja tratament cu antibiotice.

Vitamina A

Vitamina A joacă un rol în prevenirea leziunilor tisulare oxidative, a funcției sistemului imunitar și a integrității membranei mucoase. Deși nu a fost studiat la copii, studiile pe animale au arătat că pretratamentul cu vitamina A înainte de inoculare 5. pneumoniae conferea protecție prin creșterea activității enzimelor antioxidante și reducerea formării de malondialdehidă și oxid nitric.43

Umidificatoare

Umidificatoarele sunt tratamente populare pentru otita medie și infecțiile tractului respirator superior la copii. Conform unui studiu din 1994 care a evaluat rolul umidității scăzute în această tulburare, acest lucru poate fi justificat.44 Folosind un model de șobolan, studiul a examinat efectul umidității scăzute asupra urechii medii. Douăzeci și trei de șobolani au fost găzduiți timp de 5 zile într-un mediu cu umiditate scăzută (10%-12% umiditate relativă) și 23 de șobolani martor au fost găzduiți la 50% până la 55% umiditate relativă. Examinările microscopice ale urechii au fost evaluate pentru otita medie înainte de testare și în zilele de testare 3 și 5. Mucoasa urechii medii și trompele lui Eustachie au fost examinate prin biopsie. Au fost observate semnificativ mai multe revărsări (fluid în trompele rustachian) în grupul cu umiditate scăzută în ambele zile, în ziua 3 și 5, dar rezultatele biopsiei au fost similare în ambele grupuri.

Acest studiu indică faptul că umiditatea scăzută poate fi un factor care contribuie la otita medie. Explicațiile posibile sunt că umiditatea scăzută poate induce umflarea nazală și poate reduce ventilația trompei lui Eustachie sau că poate usca căptușeala trompei lui Eustachie, ceea ce ar putea duce la incapacitatea de a curăța lichidul, precum și la creșterea secrețiilor. Mastocitele care se află în căptușeala trompelor lui Eustachie pot, de asemenea, să intre în joc prin eliberarea histaminei și producând umflături.

Deși preliminară, această cercetare indică faptul că creșterea umidității cu ajutorul unui umidificator poate fi un obiectiv important în tratamentul otitei medii cu efuziune.

Manipularea osteopatică

Un studiu de caz raportează beneficiile manipulării osteopatice pentru a scădea frecvența otitei medii la copiii cu boală recurentă45, în timp ce un alt studiu controlat randomizat care utilizează până la cinci tratamente manipulative osteopatice pe o perioadă de 3 luni nu a arătat beneficii.46 Abordarea osteopatică recunoaște dinamica structurală anormală, care poate contribui la schimbarea funcției. Această dinamică poate fi modulată cu munca de manipulare craniană.47,48 La pacienții tineri cu disfuncție structurală, acesta poate fi un tratament benefic în combinație cu alte terapii sugerate în acest capitol.

Homeopatie

Homeopatia este un medicament energetic bazat pe legea potrivit căreia „asemenea vindecă ca”. Folosită pe scară largă în Europa și India, homeopatia este

Un studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a fost efectuat într-un cabinet pediatric privat cu 75 de copii cu vârsta cuprinsă între 18 luni și 6 ani. Toți au avut revărsare la urechea medie și dureri de ureche, febră sau ambele timp de cel mult 36 de ore. Fiecare copil a primit fie un medicament homeopatic individualizat, fie un placebo de trei ori pe zi pe cale orală timp de 5 zile sau până la dispariția simptomelor. Rezultatele au demonstrat o scădere semnificativă statistic a simptomelor utilizând homeopatie față de placebo și mai puține eșecuri ale tratamentului nesemnificativ statistic în grupul care a primit homeopatie.49

În mod similar, un al doilea studiu a găsit rezultate excelente în ceea ce privește rata de reducere a durerii homeopatice; adică, durerea a fost redusă de aproape 2^ ori față de controalele placebo, cu 39% dintre pacienți ameliorându-se după 6 ore și încă 33% după 12 ore. Un studiu de urmărire folosind un alt agent homeopat a fost dat dacă rezultatele nu au fost observate în primele 6 ore.50 Un studiu prospectiv german a găsit, de asemenea, rezultate comparabile în evaluarea tratamentului homeopat față de terapiile convenționale.51

Sunt necesare mai multe studii clinice pentru a elucida utilizările optime ale homeopatiei. Între timp, homeopatia se dovedește a fi o opțiune eficientă și extrem de sigură de luat în considerare în tratamentul otitei medii.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Factorul cheie în abordarea naturală a otitei medii cronice la copii pare să fie recunoașterea și eliminarea alergiilor, în special a alergiilor alimentare, precum și sprijinirea sistemului imunitar și a funcției digestive.

Dieta

Deoarece, de obicei, nu este posibil să se determine alergenul exact în timpul unui atac acut, cele mai comune alimente alergice ar trebui eliminate din dietă:

Lapte și alte produse lactate

ouă

Grâu

Porumb

Portocale

Arahide

Ciocolată

Dieta ar trebui să elimine și carbohidrații simpli concentrați (de exemplu, zahăr, miere, fructe uscate, suc concentrat de fructe), deoarece aceștia inhibă sistemul imunitar. Aceste recomandări alimentare simple aduc ușurare majorității copiilor în câteva zile.

Suplimente nutritive

Formula multivitamine si minerale pentru copii

Vitamina A: 50.000 UI/zi timp de până la 2 zile la copiii de mai jos

ani și 4 zile la copiii peste 6 ani

Beta-caroten (carotenoide mixte naturale): vârsta în ani x 20.000 UI/zi (până la 200.000 UI/zi)

Vitamina C: vârsta în ani x 50 mg la fiecare 2 ore

Bioflavonoide: vârsta în ani x 50 mg la fiecare 2 ore

Zinc: vârsta în ani x 2,5 mg pe zi (până la 30 mg)

Extract de timus: echivalentul a 120 mg de polipeptide pure cu greutăți moleculare mai mici de 10.000 sau aproximativ 500 mg de fracțiune de polipeptidă brută pe zi

Medicamente botanice

• Specii de echinaceea: O jumătate din doza pentru adulți este potrivită pentru copiii cu vârsta sub 6 ani; doza completă pentru adulți (administrată mai târziu) este adecvată pentru copiii peste 6 ani (Echinacea este sigură pentru copii). Următoarele doze pot fi administrate de până la trei ori pe zi:

Rădăcină uscată (sau sub formă de ceai): 0,5 până la 1 g

Plantă liofilizată: 325 până la 650 mg

Suc din porțiunea aeriană de Echinacea purpurea stabilizat în etanol 22%: 2 până la 3 ml

Tinctură (1:5): 2 până la 4 ml

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml

Extract solid (pulbere uscată) (6,5:1 sau 3,5% echinacozidă): 150 până la 300 mg

Xilitol: aproximativ 8 g/zi fie ca gumă de mestecat mestecat pe parcursul zilei, fie 10 g de sirop pe zi, în doze divizate

Formula naturală pentru picături de ureche: cinci picături în urechea afectată de trei ori pe zi

Sinupret: ca tratament adjuvant atunci când se utilizează antibiotice

Luați în considerare munca de manipulare cranienă

Medicina Fizica

Aplicarea locală a căldurii este adesea utilă în reducerea disconfortului. Poate lua forma unui pachet fierbinte, aplicarea de ulei cald (în special ulei de mullein) sau prin suflarea aerului fierbinte în ureche cu ajutorul unui pai și al unui uscător de păr. Aceste tratamente ajută la reducerea presiunii din urechea medie și promovează drenajul lichidelor.

REFERINȚE

Daly KA. Epidemiologia otitei medii. Otolaryngol Clin North Am. 1991;24: 775-786.

MacIntyre EA, Chen CM, Herbarth O, et al. Otita medie timpurie și boala atopică incidentă la vârsta școlară într-o cohortă de naștere. Pediatr Infect Dis J. 2010 Dec;29(12): e96-e99.

Kleinman LC, Kosecoff J, Dubois RW, et al. Adecvarea medicală a tuburilor de timpanostomie propusă pentru copiii sub 16 ani în Statele Unite. JAMA. 1994;271:1250-1255.

CD Bluestone. Otita medie la copii: a trata sau a nu trata? N Engl J Med. 1982;306:1399-1404.

van Buchem FL, Dunk JH, van't Hof MA. Terapia otitei medii acute: miringotomie, antibiotice sau niciunul? Lancet. 1981; 2:883-887.

Williams RL, Chalmers TC, Stange KC, et al. Utilizarea antibioticelor în prevenirea otitei medii acute recurente și în tratarea otitei medii cu efuziune: o încercare meta-analitică de a rezolva brouhaha. JAMA. 1993;270:1344-1351.

Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, et al. Eficacitatea clinică a medicamentelor antimicrobiene pentru otita medie acută: metaanaliza a 5400 de copii din treizeci și trei de studii randomizate. J Pediatr. 1994;124:355-367.

Froom J, Culpepper L, Jacobs M, et al. Antimicrobiene pentru otita medie acută? O recenzie de la Rețeaua Internațională de Asistență Primară. Br Med J. 1997;315:98-102.

Del Castillo F, Baquero-Artigao F, Garcia-Perea A. Influența terapiei antibiotice recente asupra rezistenței antimicrobiene a Streptococcus pneumoniae la copiii cu otită medie acută din Spania. Pediatr Infect Dis J. 1998;17: 94-97.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosticul și gestionarea otitei medii în copilărie în îngrijirea primară: un ghid clinic național. http://www. sign.ac.uk/pdf/sign66.pdf. Accesat 13 februarie 2011.

Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, et al. Otita medie. Lancet. 2004; 363:465-473.

Mandel EM, Casselbrant ML, Rockette HE, et al. Steroizi sistemic pentru otita medie cronică cu efuziune la copii. Pediatrie. 2002;110:1071-1080.

Hannley MT, Denneny III JC, Holzer SS. Utilizarea antibioticelor ototopice în tratarea a trei boli comune ale urechii. Otorinolaringol Cap Gât Chirurgie. 2000;122:934-940.

Woodhead M. Rezistenta la antibiotice. Br J Hosp Med. 1996;56:314-315.

Cates C. O abordare bazată pe dovezi pentru reducerea utilizării antibioticelor la copiii cu otită medie acută: controlat înainte și după studiu. BMJ. 1999;318:715-716.

Kelly KM. Otita medie recurentă: markeri genetici de imunoglobuline la copii și părinții acestora. Int J Pediatr Otorinolaringol. 1993;25:279-280.

Kalm O, Johnson U, Prellner K. Frecvența HLA la pacienții cu otită medie secretorie cronică. Int J Pediatr Otorinolaringol. 1994;30:151-157.

Gannon MM, Jagger C, Haggard MP. Grupa sanguină maternă în otita medie cu revărsat. Clin Otolaryngol. 1994;19: 327-331.

Saarinen UM. Alăptarea prelungită ca profilaxie a otitei medii recurente. Acta Ped Scand. 1982;71:567-571.

Uhari M, Mantysaari K, Niemela M. O revizuire meta-analitică a factorilor de risc pentru otita medie acută. Clin Infect Dis. 1996; 22:1079-1083.

Editor. Alăptarea previne otita medie. Nutr Rev. 1983;41:241-242.

Hasselbalch H, Jeppesen DL, Engelmann MD, et al. Scăderea dimensiunii timusului la sugarii hrăniți cu lapte praf în comparație cu sugarii alăptați. Acta Periatr. 1996; 85:1029-1032.

McMahan JT, Calenoff E, Croft DJ și colab. Otita medie cronică cu efuziune și alergie: analiza RAST modificată a 119 cazuri. Otol Cap Gât Surg. 1981; 89:427-431.

Viscomi GJ. Otita medie secretorie alergică: o abordare a managementului. Laringoscop. 1975;85:751-758.

Van Cauwenberge PB. Rolul alergiei în otita medie cu efuziune. Acolo Umschau. 1982;39:1011-1016.

Bellionin P, Cantani A, Salvinelli F. Alergia: un rol principal în otita medie cu efuziune. Allergol Immunol. 1987;15: 205-208.

Hurst DS. Asocierea otitei medii cu revărsat și alergie, așa cum a fost demonstrată de testele cutanate intradermice și nivelurile de proteine eozinofile atât în revărsatul urechii medii, cât și în biopsiile mucoasei. Laringoscop. 1996;106:1128-1137.

Nsouli TM, Nsouli SM, Linde RE, et al. Rolul alergiei alimentare în otita medie seroasă. Ann Alergie. 1994;73:215-219.

Ramakrishnan JB. Rolul alergiei alimentare în tulburările de otolaringologie. Curr Opin Otolaryngol Cap Gât Surg. iunie 2010; 18(3):195-199.

McCoul Edward D, Goldstein Nira A, Koliskor Bernard și colab. Un studiu prospectiv al efectului tratamentului bolii de reflux gastroesofagian asupra copiilor cu otită medie. Arch Otolaringol Cap Gât Chirurgie. 2011;137(1):35-41.

Fiocchi A, Borella E, Riva E, et al. Un studiu clinic dublu-orb pentru evaluarea eficacității terapeutice a unui derivat de timus de vițel (Thymomodulin) la copiii cu infecții respiratorii recurente. Timusul. 1986;8:831-839.

Genova R, Guerra A. Thymomodulin în managementul alergiei alimentare la copii. Int J Tissue React. 1986;8:239-242.

Cazzola P, Mazzanti P, Bossi G. Efectul de modulare in vivo al unui lizat de acid timus de vițel asupra subserilor de limfocite T umane și a raportului CD4+/CD8+ în cursul diferitelor boli. Curr Ther Res. 1987;42: 1011-1017.

Sarrell EM, Cohen HA, Kahan E. Tratament naturopatic pentru durerea de ureche la copii. Pediatrie. 2003;111:574-579.

Sarrell EM, Mandelberg A, Cohen HA. Eficacitatea extractelor naturiste în gestionarea durerilor de urechi asociate cu otita medie acută. Arch Pediatr Adolesc Med. 2001;155:796-799.

Burger RA, Torres AR, Warren RP și colab. Producția de citokine indusă de echinacea de către macrofagele umane. Int J Imunofarmacol. 1997;19:371-379.

Melchart P, Walther E, Linde K, et al. Extracte de rădăcină de echinacea pentru prevenirea infecțiilor tractului respirator superior. Arhivele Medicinei de Familie. 1998;7: 541-545.

Taylor JA, Weber W, Standish L, et al. Eficacitatea și siguranța echinaceei în tratarea infecțiilor tractului respirator superior la copii: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2003;290:2824-2830.

Uhari M, Kontiokari T, Koskela M, et al. Guma de mestecat cu xilitol în prevenirea otitei medii acute: studiu randomizat dublu orb. BMJ. 1996;313:1180-1184.

Uhari M, Kontiokari T, Niemela M. O nouă utilizare a zahărului xilitol în prevenirea otitei medii acute. Pediatrie. 1998;102: 879-884.

Gotsadze K, Gogatishvili R. Utilizarea medicamentelor care induc secretolizei în tratamentul otitei medii acute la copii Georgian Med News. 2005 mai;(122):21-25.

Subbotina MV, Kunitsina MN, Buksha IA, et al. Utilizarea sinupret în tratamentul combinat al otitei medii acute la copii. Vestn Otorinolaringol. 2009;2:43-45.

Aladag I, Guven M, Eyibilen A, et al. Eficacitatea vitaminei A în otita medie acută indusă experimental. Int J Pediatr Otorinolaringol. 2007 Apr;71(4):623-628.

Lovejoy HM, McGuirt WF, Ayres PH și colab. Efectele umidității scăzute asupra urechii medii de șobolan. Laringoscop. 1994;104:1055-1058.

Mills MV, Henley CE, Barnes LL, et al. Utilizarea tratamentului manipulativ osteopatic ca terapie adjuvantă la copiii cu otită medie acută recurentă. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003 Sept;157(9):861-866.

Wahl RA, Aldous MB, Worden KA, et al. Echinacea purpurea și tratamentul manipulativ osteopatic la copiii cu otită medie recurentă: un studiu controlat randomizat. Complement BMC Altern Med. 2 octombrie 2008;8:56.

Mills MV, Henley CE, Barnes LL, et al.

Utilizarea tratamentului manipulativ osteopatic ca terapie adjuvantă la copiii cu otită medie acută recurentă. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003 Sept;157(9):861-866.

Galbreath WO. Otita medie acută: inclusiv tratamentul postural și manipulativ. Jurnalul Asociației Americane de Osteopatie. 1929:377-379.

Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Tratamentul homeopat al otitei medii acute la copii: un studiu preliminar randomizat controlat cu placebo. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:177-183.

Frei H, Thurneysen A. Homeopatia în otita medie acută la copii: efect de tratament sau rezoluție spontană? Br Homeopath J. 2001;90:180-182.

Friese KH, Kruse S, Moeller H. Otita medie acută la copii: comparație între terapia convențională și cea homeopată. HNO. 1996;44:462-466.

CAPITOLUL 196

Boala Parkinson

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Simptomele motorii sunt considerate cardinale în boala Parkinson (PD)1:

Tremor — Cea mai frecventă caracteristică parkinsoniană este un tremor de repaus, maxim atunci când membrul este în repaus și care se diminuează cu mișcarea voluntară și somn. Tremorul afectează într-o măsură mai mare partea cea mai distală a extremității; este de obicei unilateral la debut, devenind bilateral pe măsură ce boala progresează. Aproximativ 30% dintre bolnavii de PD nu au tremor la debutul bolii, totuși majoritatea îl dezvoltă pe măsură ce boala progresează.

Rigiditatea articulațiilor și tonusul muscular crescut — Combinate cu un tremur de repaus produce o „rigiditate a roții dințate” strânsă atunci când membrul este mișcat pasiv.

Mișcare lentă (bradikinezie) sau incapacitate de mișcare (akinezie) - Produce dificultăți nu numai la executarea unei mișcări, ci și la planificarea și inițierea mișcării. Efectuarea mișcărilor consecutive și simultane este, de asemenea, împiedicată. Pentru mulți, bradikinezia este cel mai invalidant simptom în stadiile incipiente ale PD.2

Alte simptome motorii comune1:

Instabilitatea posturală este tipică în stadiile târzii ale PD, ceea ce duce la tulburări de echilibru și căderi frecvente. Este adesea absent în stadiile inițiale ale bolii, în special la pacienții mai tineri.

Mișcarea de „rulare a pastilelor” a degetului mare și arătătorului.

Poziție înclinată, pași scurtați progresiv și accelerați care devin progresiv mai rapid și pot ajunge într-o cădere („mers festiv”).

Expresii faciale reduse sau fixe („fața mascata”); voce cu volum redus sau monoton sau ambele.

Scriere de mână mică (micrografie) care scade în dimensiune spre sfârșitul unui eșantion de scris.

Simptome gastrointestinale: Constipația este adesea unul dintre primele simptome, cu dificultăți de înghițire (disfagie) frecvente mai târziu în cursul bolii.

Neuropsihiatrie

Tulburările cognitive sunt din ce în ce mai mult recunoscute ca simptome ale PD. Deși pot apărea precoce în PD, deficitele cognitive progresează odată cu evoluția bolii, ducând la demență în aproximativ 80% din cazuri,3,4 până în al zecelea an. Cele mai frecvente deficite cognitive includ capacitatea de a lua decizii și de a se adapta la noi medii, rezolvarea slabă a problemelor, fluctuațiile atenției, viteza cognitivă încetinită și problemele de memorie - în special în reamintirea informațiilor învățate, cu o îmbunătățire importantă atunci când sunt date indicii.

Modificări ale comportamentului și dispoziției, inclusiv depresie, apatie și anxietate. Controlul slab al impulsurilor poate duce la comportamente cum ar fi bătaia de cap, mâncatul excesiv, pofta, hipersexualitatea sau jocurile de noroc patologice. Acestea sunt probabil legate de un sindrom de dereglare a dopaminei asociat adesea cu medicamentele pentru PD.1

Simptomele psihotice, cum ar fi halucinațiile sau iluziile, pot fi frecvente în PD ulterioară.1

FIGURA 196-1 Caracteristicile bolii Parkinson și bolii Alzheimer.

P CONSIDERAȚII GENERALE

Epidemiologie

Descris pentru prima dată de James Parkinson în 1817, PD apare la aproximativ 0,3% din populația generală și aproximativ 1% din populația cu vârsta peste 60 de ani din țările industrializate.2,5

Această tulburare neurologică progresivă rezultă dintr-o deteriorare a neuronilor din substanța neagră. Acest lucru creează o penurie a neurotransmițătorului dopamină, provocând deficiențe care caracterizează boala. Persoanele cu PD se confruntă adesea cu tremor la nivelul membrelor, rigiditate musculară, dificultăți de mers și probleme cu echilibrul și coordonarea. Potrivit Fundației pentru Boala Parkinson, PD afectează peste 7 milioane de oameni din întreaga lume și cel puțin 1 milion în Statele Unite.5 Aproximativ 50.000 de cazuri noi sunt raportate anual în Statele Unite. Se preconizează că aceste cifre vor crește pe măsură ce vârsta medie a populației crește. Tulburarea pare să fie puțin mai frecventă la bărbați decât la femei, albii având 1,5% mai multe șanse de a contracta PD decât populațiile africane sau asiatice din țările industrializate.

Prevalența și incidența PD cresc cu vârsta, vârsta medie la debut fiind de aproximativ 60 de ani. Deoarece PD este o boală a vârstnicilor, ratele de îmbolnăvire sunt scăzute la persoanele sub 40 de ani. PD se găsește în multe regiuni geografice ale lumii și ratele variază de la o țară la alta.

Fiziopatologia

Ca și în cazul majorității bolilor neurodegenerative, stresul oxidativ și de oxid nitric, inflamația și disfuncția mitocondrială sunt factorii principali care contribuie la moartea celulelor. O scădere a concentrațiilor de glutation, principalul antioxidant al creierului, este cel mai timpuriu eveniment biochimic raportat care a avut loc în substanța neagră parkinsoniană. Disfuncția mitocondrială a fost implicată încă de când s-a observat că un inhibitor al complexului I al lanțului de transport de electroni poate induce parkinsonismul. Cercetări recente indică faptul că mai multe gene asociate PD interacționează cu căile care reglează funcția, morfologia și dinamica mitocondriale. PD sporadic și familial pot converge la nivelul integrității mitocondriale.6

Patologia primară a PD este degenerarea celulelor creierului, sau a neuronilor, în substanța nigra pars compacta a creierului. Acești neuroni produc dopmină, o moleculă de semnalizare critică. Pierderea dopaminei are ca rezultat o perturbare profundă și cu mai multe fațete a fluxului normal de informații prin ganglionii bazali. Din punct de vedere patologic, corpurile Lewy sunt considerate semnul distinctiv al PD clasic. Găsiți în substanța nigra, corpii Lewy sunt acumulări anormale de a-sinucleină, o proteină celulară normală

care a fost marcată pentru degradare de către complexul de ubiquitină, dar pare să fi scăpat din procesul normal de degradare. Prezența corpurilor Lewy nu poate fi folosită ca criteriu de diagnostic deoarece aceștia pot fi observați doar la autopsie. Autopsiile au descoperit cadavrele Lewy la un număr surprinzător de persoane în vârstă fără un diagnostic de PD. Din păcate, simptomele nu apar până când „rezerva” sistemului nervos nu a fost epuizată și au apărut deja leziuni semnificative ale sistemului nervos. Se estimează că mai mult de 50% din substanța neagră a fost pierdută în momentul în care se pune diagnosticul de PD.

Mai multe tulburări neurodegenerative au depunerea excesivă de proteine ca mecanism fiziopatologic comun; diferențele primare fiind locația depunerii și/sau proteina(ele) care se acumulează (Figura 196-1).

Substantia Nigra Cell Death

Apoptoza reprezintă o mare parte din patologia observată în PD, precum și în boli precum boala Alzheimer, boala Huntington și scleroza laterală amiotrofică (boala Lou Gehrig), care sunt marcate de pierderea neuronilor cerebrali. Apoptoza crescută în aceste boli neurologice pare să fie legată de o lipsă de producție a factorului de creștere a nervilor și de deteriorarea radicalilor liberi. O combinație de astfel de factori ar putea determina distrugerea multor celule. Manipularea acestui proces de apoptoză poate ajuta la tratarea acestor boli neurologice. De fapt, studiile pe modele animale sugerează că livrarea pe termen lung a factorilor de creștere a nervilor ar putea proteja împotriva morții celulare programate în aceste condiții.7-9 Până la elucidarea mecanismelor de apoptoză, unele terapii naturale care pot scădea moartea celulară programată, cum ar fi terapia cu melatonină, pot fi benefice în PD (vezi discuțiile suplimentare despre melatonina mai târziu).

Stresul oxidativ și deficitul de glutation

Modificările biochimice, inclusiv niveluri crescute de metale neurotoxice, inhibarea activității complexului I mitocondrial și nivelurile scăzute de glutation care apar în substanța nigra10 sugerează că stresul oxidativ este prezent și implicat patologic la pacienții cu PD11. scăderea nivelurilor de glutation în creier poate fi o componentă timpurie a procesului bolii, deoarece s-a descoperit că aceste niveluri suboptime apar și în PD presimptomatică, cunoscută și sub numele de boala accidentală cu corp Lewy.13

Unii cercetători descoperă că această deficiență de glutation poate fi un numitor comun în toate afecțiunile parkinsoniene asociate cu deteriorarea nigrală.10 Deși nu este complet elucidat, se știe că glutationul prezintă mai multe funcții în creier, acționând ca un antioxidant și un regulator redox. S-a demonstrat că epuizarea glutationului afectează funcția mitocondrială, probabil prin inhibarea selectivă a activității complexului I mitocondrial. Deteriorarea oxidativă datorată epuizării glutationului poate încuraja, de asemenea, agregarea proteinelor defecte, ducând la moartea celulară a neuronilor dopaminergici nigral-striatali.11

Depleția glutationului poate crește susceptibilitatea substanței negre la distrugerea de către toxine endogene sau exogene. Restaurarea nivelurilor de antioxidanti din creier poate fi o strategie terapeutica valoroasa pentru PD.10

Expunerile la mediu

Studiile epidemiologice și modelele experimentale pe animale au identificat o asociere între PD și următorii factori de risc de mediu: rezidența în mediul rural, agricultura, consumul de apă de fântână, expunerea la pesticide (inclusiv organoclorați, carbamați, paraquat, maneb, rotenonă și dietilditiocarbamat) și expunerea profesională pe termen lung la cupru, fier, plumb și, în plus, pesticidele, manganul și metalul este posibil să acționeze în mod suplimentar. cu alte expuneri pentru a crește riscul de PD.15-18 Un alt exemplu de expunere la mediu este parkinsonismul iatrogen cauzat de expunerea la antagoniști centrali ai dopaminei. Literatura pentru aceste asociații este prezentată mai jos.

MPTP

Primul indiciu că PD poate fi legat de o toxină de mediu a venit dintr-un raport bazat pe o serie de pacienți care au dezvoltat parkinsonism după expunerea la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină (MPTP), un contaminant găsit în heroina sintetică. 1 în lanțul respirator, un factor stabilit în patofiziologia PD.20 MPTP este singurul agent de mediu care a fost direct legat de dezvoltarea parkinsonismului cu răspuns la levodopa, o formă care nu se poate distinge clinic de PD.1

Rotenonă

Șobolanii expuși la pesticidul organic rotenonă dezvoltă simptome parkinsoniene, precum și modificări ale creierului asemănătoare cu cele observate în PD la oameni. Imitând efectul MPTP, rotenona acționează prin inhibarea complexului I al lanțului respirator mitocondrial. S-a observat că inhibarea cronică, sistemică a complexului I mitocondrial de către pesticidul lipofil rotenona poate provoca degenerescență dopaminergică nigrostriatală extrem de selectivă care este asociată comportamental cu hipokinezie și rigiditate. În plus, neuronii nigrali la șobolanii tratați cu rotenonă acumulează incluziuni citoplasmatice fibrilare care conțin ubiquitină și a-sinucleină.21 Aceste incluziuni sunt constituentul major al incluziunilor proteice intracelulare care formează corpii Lewy și nevrita Lewy în neuronii dopaminergici ai substanței negre. Alte studii au arătat, de asemenea, că administrarea cronică a rotenonei pe o perioadă lungă de timp poate crește oxidul nitric și produșii de peroxidare a lipidelor în cortexul creierului și striatul la șobolani, care apoi imită clar simptomele comportamentale parkinsoniene, cum ar fi akinezia și rigiditatea.

Un studiu multicentric din 2009, controlat de cazuri, a analizat efectul pe care ocupația l-a avut asupra riscului de PD. Expunerea ocupațională la pesticide a apărut ca cea mai consistentă asociere etiologică cu parkinsonismul. În context experimental, cele trei pesticide specifice identificate (acid 2,4-diclorofenoxiacetic, paraquat și permetrin) au toate efecte asupra neuronilor dopaminergici. Această convergență a datelor epidemiologice și de

laborator din modelele experimentale de PD dă credință rolului cauzal al anumitor pesticide în procesul neurodegenerativ.23

Maneb și paraquat, două pesticide utilizate pe scară largă, au fost asociate cu PD. Cercetătorii au studiat expunerea la pesticide în Valea Centrală din California și au descoperit că, atunci când oamenii au fost expuși atât la maneb, cât și la paraquat, la 500 de metri de case, probabilitatea lor de a fi diagnosticați cu PD a crescut substanțial în comparație cu cei fără expunere. Majoritatea riscului de a fi diagnosticat cu PD a fost atribuit expunerii între 1974 și 1989 - și toți cei expuși așa erau atunci copii, adolescenți sau adulți tineri. Acest grup de oameni, care au avut PD cu debut mai tânăr (înseamnă că au fost diagnosticați înainte de vârsta de 60 de ani), au avut de patru până la șase ori mai multe șanse de a dezvolta PD dacă erau expuși la ambele pesticide.24

Un alt studiu din 2007 realizat în cinci țări din Europa a explorat și această asociere; 959 de cazuri prevalente de parkinsonism și controale din 1989 au fost chestionate în ceea ce privește expunerea la solvenți, pesticide, fier, cupru și mangan pe parcursul vieții profesionale și în hobby. Expunerea la pesticide și prevalența crescută a PD sugerează un rol cauzal. Pierderea traumatică repetată a conștienței a fost, de asemenea, asociată cu un risc crescut.

Solvenți

Unele studii de caz-control și rapoarte de caz au arătat o asociere între expunerea la solvenți și parkinsonism.25 Înregistrările unei mari companii de inginerie din Regatul Unit au fost culese pentru a explora relația dintre expunerea la metale și la solvenți și PD. Rezultatele acestui sondaj au demonstrat o relație semnificativă de expunere-răspuns pentru solvenți și o creștere cu aproape 400% a riscului pentru angajații expuși timp de 30 de ani sau mai mult. Acest studiu sugerează că expunerea cumulativă susținută este probabil semnificativă, deoarece nu a existat nicio dovadă de creștere generală a riscului pentru cei expuși pe durate mai scurte. Autorii au observat că, probabil, lucrătorii mai afectați au fost expuși înainte de introducerea unor controale industriale mai stricte de mediu mai târziu în secolul al XX-lea sau expunerea la solvenți mai vechi, cum ar fi tricloretilena, 1,1,1-tricloretanul, tetraclorura de carbon, kerosenul, alcoolul alb și acetona, care au fost utilizate mai mult timp în urmă cu trei sau mai multe decenii. rol.26

Deși studiul menționat anterior nu a arătat un risc crescut de PD în legătură cu expunerea la metale, expunerea profesională la anumite metale – în special mangan, cupru, plumb, fier, mercur, zinc și aluminiu – pare, pe baza studiilor epidemiologice, a fi un factor de risc pentru PD. Ca și pesticidele, mai mulți ioni metalici divalenți și trivalenți R contribuie, de asemenea, la accelerarea ratei de formare a fibrilei de a-sinucleină. Într-un studiu, aluminiul a contribuit la formarea fibrilelor, împreună cu sărurile de clor de cupru2-1-, fier3-, cobalt3- și mangan2-.27 Inhalarea cronică de mercur a fost, de asemenea, legată de atrofia corticală și cerebeloasă, demență, boala Parkinson și ataxie a membrelor inferioare.28

Mangan

Toxicitatea manganului este diferită de PD, dar cele două se prezintă foarte asemănător. Cu toxicitate, leziunile induse de mangan se găsesc în substanța neagră, globus pallidus și nucleul caudat cu scăderea nivelurilor de dopamină și serotonină și a fost legată de modificări psihiatrice urmate de afectarea activității motorii cu rigiditate musculară și tremor.14

Sudorii, care sunt expuși în mod obișnuit la cantități substanțiale de mangan, nu au o incidență mai mare a PD, dar par să dezvolte boala cu aproximativ 11 ani înainte ca majoritatea celorlalți pacienți cu PD să o facă. Alte surse de mangan includ apa de puț și deșeurile industriale. Din păcate, nu este o rutină evaluarea nivelurilor de mangan la pacienții despre care se presupune că au PD și s-au făcut puține cercetări privind expunerea cronică, la nivel scăzut la manganul ambiental (adică, din deșeurile industriale). Pe măsură ce tehnicile de imagistică se îmbunătățesc și devin mai ușor disponibile, va fi mai ușor să diferențiem manganismul de PD.

Fier

Acumularea de fier a fost legată de tulburări neurologice, cum ar fi boala Alzheimer, PD, neurodegenerarea de tip I cu acumulare de fier în creier și altele. Niveluri crescute de fier, precum și peroxidarea lipidică însoțitoare, combinată cu un nivel scăzut de glutation și activitate superoxid dismutază sunt prezente în substanța nigra a pacienților cu PD. nigra la șobolanii adulți are ca rezultat o scădere cu 95% a dopaminei striatale, care a afectat răspunsurile comportamentale legate de dopamină. Acest lucru susține presupunerea că fierul poate declanșa neurodegenerarea dopaminergică a PD.31

Disfuncție de detoxifiere

Rolul enzimelor de metabolizare xenobiotice (XME) în etiologia bolii PD a fost investigat de numeroși cercetători în ultimele două decenii. Asocierea unui număr de defecte în reacțiile de fază I și faza II cu PD și boala neuronului motor a fost studiată pe larg. S-a demonstrat prin metode in vivo sau in vitro și prin genomica funcțională a XME și a bolilor neurodegenerative că PD și boala neuronului motor (MND) pot fi asociate cu probleme în metabolismul xenobiotic; în plus, se pare că 38% până la 39% dintre pacienții cu MND/PD au un defect în S-oxidarea carbocisteinei medicamentului mucoactiv de către o oxidază citosolică necunoscută. Acest lucru implică faptul că la un număr semnificativ de pacienți cu PD poate exista o disfuncție subiacentă a capacității organismului de a se detoxifica.32

Această disfuncție ar putea duce, teoretic, la o vulnerabilitate crescută la neurotoxine în urma expunerii la substanțe care conțin sulf.33 S-au făcut, de asemenea, legături cu boala Alzheimer și alte boli ale neuronilor motori.34 Desigur, determinarea genetică este doar un factor și trebuie luată în considerare în lumina sprijinului puternic care a fost găsit pentru rolurile factorilor nutriționali și de mediu35, discutat în altă parte în acest capitol.

p CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

Niciun test de diagnostic nu poate identifica clar PD. Este de obicei diagnosticată de un neurolog care poate evalua simptomele și severitatea acestora. Adesea, un diagnostic corect depinde de un examen neurologic amănunțit. Imagistica creierului, precum și testele de sânge și urină pot ajuta la determinarea dacă un pacient are PD sau o altă tulburare similară.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Filosofia naturopatică prioritizează prevenirea bolilor ca strategie terapeutică primară. Acest lucru este deosebit de dificil în PD, unde procesul degenerativ începe cu aproximativ un deceniu înainte ca simptomele bolii să fie diagnosticate. Natura lentă, insidioasă a PD face ca prevenirea și chiar detectarea precoce să fie deosebit de dificilă. În mod convențional, s-au făcut puține eforturi pentru a identifica indivizii susceptibili, cel mai probabil pentru că nu există agenți neuroprotectori convenționali stabiliți; o persoană identificată ca având o probabilitate mare de a dezvolta PD ar trebui lăsată să aștepte până când apar simptomele. Din punct de vedere naturopatic, există zeci de modificări ale stilului de viață și nutraceutice cu date preliminare care susțin rolul lor în neuroprotecție. Cu instrumentele în mână, identificarea celor expuși riscului de a dezvolta PD devine practică și presantă. Membrii imediati ai familiei celor cu PD prezintă un risc crescut, iar simptomele precum sindromul picioarelor neliniştite, pierderea mirosului şi constipaţia preced adesea debutul tremorului cu câţiva ani; indivizii cu aceste simptome sunt încurajați să ia în considerare strategiile terapeutice de mai jos.

Medicina conventionala

Din nefericire, nicio terapie convențională nu s-a dovedit a modifica patologia progresivă a degenerării în PD.36 Cu toate acestea, simptomele PD sunt oarecum tratabile. Timp de zeci de ani, medicamentul levodopa, cunoscut în mod obișnuit ca L-dopa, a fost principalul tratament al PD. Este sintetizat de enzima tirozin hidroxilaza din aminoacidul aromatic tirozină derivat din alimente. Tratamentul modern combină L-dopa cu un inhibitor periferic al enzimei decarboxilază pentru a minimiza conversia L-dopa în dopamină în afara sistemului nervos.29

Deși inițial eficientă în stadiile incipiente ale bolii, L-dopa oferă doar ameliorare simptomatică fără a modifica progresia bolii și își pierde eficacitatea cu timpul.2 Efectele secundare ale L-dopa pot include complicații motorii, în special fluctuații și diskinezii, precum și greață, vărsături, hipotensiune ortostatică, sedare, halucinații și iluzii; în plus, L-dopa contribuie la scăderea activității peristaltice cu unde lente,37 care poate contribui la o funcție digestivă inadecvată. De asemenea, poate contribui la efecte dăunătoare subtile asupra funcției cognitive38 și poate avea o gamă largă de alte manifestări psihiatrice, cum ar fi tendința de a juca jocuri de noroc.39 Răspunsurile la medicament pot deveni mai neregulate în timp. Din aceste motive, medicamentele mai noi sunt acum utilizate fie singure, fie în combinație cu L-dopa. Îngrijirea naturistă concomitentă adecvată poate reduce drastic efectele secundare ale L-dopa. Este important de subliniat că, în ciuda

efectelor secundare, acest medicament este excelent pentru controlul simptomelor și trebuie luat în considerare ca parte a planului general de tratament.

După ce a fost practic abandonat timp de 20 de ani, un alt tratament alopat care câștigă mai multă importanță este stimularea creierului profund (DBS). DBS presupune implantarea unui stimulator cerebral, un dispozitiv similar cu un stimulator cardiac, într-o anumită zonă a creierului. Efectul dorit este de a scădea hiperactivitatea subtalamusului glutamatergic excitator – calea internă a palidului cauzată de pierderea neuronilor dopaminergici din substanța neagră. Cum funcționează DBS nu este bine cunoscut, dar s-a emis ipoteza că efectul stimulator poate modula activitatea neuronală și astfel poate evita descărcările neuronale anormale legate de boală. Candidații potențiali pentru DBS sunt selectați conform unor criterii stricte. Pentru unii oameni, DBS poate controla atât de bine simptomele încât medicamentele pot fi reduse foarte mult.40

Dieta

Obiceiurile alimentare sănătoase ar putea fi utile pentru a trata și preveni PD. Un studiu mare caz-control41,42 a arătat că pacienții cu PD au avut tendința de a consuma mai puține legume crude, mai puțin alcool și cafea și mai multă carne decât subiecții de control. Pacienții cu PD au raportat, de asemenea, un consum mai mare de carbohidrați și un aport echivalent de proteine și grăsimi. Alți cercetători au arătat un consum crescut de grăsimi de origine animală la pacienții cu PD.43-45 Deși cercetătorii trebuie să învețe mai multe despre modul în care alegerile alimentare sunt legate de PD, un aport mai mare de legume și un aport scăzut de grăsimi par a fi alegeri rezonabile pentru a ajuta la prevenirea și, eventual, tratarea neurodegenerării.

Surse alimentare de L-dopa

Interesant este că anumite alimente sunt o sursă bună de L-dopa naturală. Rapoartele anecdotice au demonstrat că pacienții cu PD prezintă un control îmbunătățit al simptomelor atunci când consumă mese de fasole. În unele cazuri, răspunsul la Vicia faba (fasole) poate fi chiar mai mare decât la medicamentele L-dopa convenționale. Boabele Fava sunt o sursă bună de L-dopa: o porție de 100 g de păstăi de V. faba conține aproximativ 250 mg de l L-dopa, echivalent cu conținutul de L-dopa al uneia dintre formulările farmaceutice standard.29 Până când se știe mai multe despre cum să folosească boabele fava ca sursă de L-dopa, nu se recomandă administrarea nesupravegheată de L-dopa sau cu înlocuirea nesupravegheată a L-dopa.

Restricție calorică

Mâncarea în exces este un factor de risc major modificabil pentru mai multe boli legate de vârstă, inclusiv PD. Restricția calorică (CR) este de obicei definită ca un aport caloric cu 10% până la 25% mai mic decât dieta occidentală medie. De-a lungul istoriei, majoritatea populației lumii s-a luptat să obțină hrană. Capacitatea de a mânca în exces este un fenomen relativ nou și, în consecință, cantitatea de alimente pe care ar trebui să o consumăm a devenit abia recent subiect de studiu. Într-un model de primate de PD, o dietă CR (redusă cu

30%) a scăzut progresia PD. Animalele care au fost hrănite cu dieta cu aport redus aveau mai multă dopamină în creier și mai mult factor neurotrofic derivat din linia celulară glială (GDNF), o proteină mică care promovează supraviețuirea neuronilor. Caracteristica cea mai proeminentă a GDNF este capacitatea sa de a sprijini supraviețuirea dopaminergicilor și motoneuronilor. Rezultatele sugerează că CR prelungește durata de viață și crește rezistența creierului la insulte care implică compromis metabolic și excitotoxicitate.46 Spre deosebire de încercările de creștere a nivelului de antioxidanți folosind antioxidanți furnizați exogen, care au fost în mare parte fără succes, unul dintre mecanismele propuse pentru CR este producția îmbunătățită de antioxidanți prin calea intrinsecă cunoscută de CR47. foarte plauzibil și necesită investigații suplimentare.

Dieta cu conținut scăzut de proteine

Pentru acei pacienți care iau L-dopa, o dietă săracă în proteine poate fi utilă. Un studiu dublu-orb a comparat un aport scăzut de proteine de 50 g/zi pentru bărbați și 40 g/zi pentru femei cu un aport ridicat de proteine de 80 g/zi pentru bărbați și 70 g/zi pentru femei. Până la sfârșitul studiului, scorurile totale de performanță au fost îmbunătățite semnificativ în grupul de tratament, având în vedere un aport mai mic de proteine. În plus, tremorul, agilitatea mâinii și mobilitatea în grupele cu conținut scăzut de proteine s-au îmbunătățit, de asemenea.48

Absorbția L-dopa este întârziată sau diminuată de aminoacizi în mesele proteice.38 S-a demonstrat că modificarea tiparelor de masă, astfel încât cea mai mare parte a aportului de proteine să apară seara, a îmbunătățit și simptomele.48 De aceea, se recomandă ca pacienții cu L-dopa să-și ia medicamentul cu o masă bogată în carbohidrați și să întârzie aportul de proteine până la ziua finală pentru a optimiza aportul proteic al zilei. eficacitatea medicamentului.29

Antioxidanți

Având în vedere abundența de date care sugerează că o sarcină excesivă de radicali liberi contribuie la PD, este logic să se considere creșterea antioxidantă ca o țintă terapeutică. Din păcate, cercetarea PD-antioxidanților a fost dezamăgitoare. Un studiu mare, bine conceput, a încercat să utilizeze doze mari de vitamina E ca tratament, fără ameliorare aparentă a simptomelor sau a progresiei bolii.48a Un studiu prospectiv a evaluat 76.890 de femei timp de 14 ani și 47.331 de bărbați timp de 12 ani. Toți participanții au fost profesioniști din domeniul sănătății, mai ales medici și asistente. La fiecare 2 până la 4 ani, ei au completat sondaje detaliate despre dieta lor, inclusiv aportul de vitamine din alimente și pastile. Un total de 371 de persoane au dezvoltat PD în timpul studiului. Anchetatorii au descoperit că nici vitamina C, nici aportul de carotenoizi nu au scăzut riscul. Rezultatele au fost aceleași pentru utilizarea suplimentelor de vitamina E. Acest studiu pare să susțină ideea că suplimentarea cu vitamina E nu ajută la protejarea împotriva PD. Cu toate acestea, acei participanți care au consumat alimente bogate în vitamina E ca parte a dietei lor au dezvoltat în mod curios cele mai puține cazuri de PD.49

Glutation

Având în vedere importanța glutationului ca un puternic antioxidant al țesutului cerebral, completarea eficientă ar trebui să fie o prioritate terapeutică. Înlocuirea combinată a glutationului lipozomal intravenos și oral este sigură, bine tolerată și poate oferi un beneficiu terapeutic48. ^-acetilcisteina și acidul a-lipoic sunt precursori de glutation care pot fi, de asemenea, folositori. Ca antioxidant sistemic, completarea continuă a glutationului poate ajuta la ameliorarea daunelor legate de PD la inimă, ficat, mușchi și alte organe. De asemenea, este recomandat să luați alți antioxidanți pentru sprijinul sinergic. De remarcat în special este vitamina C în doze mari, care oferă echivalente reducătoare de antioxidanți, cunoscute pentru conservarea glutationului.48

Vitamina D

Vitamina D, un prohormon solubil în grăsimi, a fost legată de menținerea funcției fiziologice, precum și de prevenirea bolilor precum tulburările osoase, cardiovasculare, autoimune și neurologice. Sinteza endogenă are loc în piele cu expunerea la radiații ultraviolete-B, în principal de la lumina soarelui. Dieta, cum ar fi alimentele fortificate și anumiți pești, poate oferi, de asemenea, cantități minore de vitamina D. Deficiența poate rezulta din expunerea inadecvată la soare, tulburări metabolice sau de absorbție și alți factori influențați genetic.

Pacienții cu boală neurodegenerativă cronică prezintă un risc crescut de insuficiență de vitamina D din cauza vârstei înaintate, a obezității și a scăderii expunerii la soare. Un studiu a demonstrat că pacienții cu PD au mai multe șanse de a prezenta insuficiență de vitamina D decât cei cu boala Alzheimer, o tulburare neurodegenerativă asociată. Vitamina D reglează multiple procese celulare cunoscute a fi anormale în PD, inclusiv diferențierea celulară, proliferarea și apoptoza. Cercetătorii acestui studiu sugerează că pacienții cu PD ar trebui să fie verificați mai regulat pentru niveluri scăzute de 25-hidroxivitamina D ca o strategie pentru reducerea la minimum a complicațiilor ulterioare ale bolii.50

Coenzima Q10

Coenzima Q10 (CoQ10l) este cunoscută și sub denumirea de ubichinonă; acțiunea sa biochimică primară este ca un cofactor în lanțul de transport de electroni, seria de reacții redox implicate în sinteza adenozin trifosfatului (ATP). CoQ10 este cel mai bine cunoscut pentru rolul său în tratarea bolilor cardiovasculare (CVD), iar BCV este o comorbiditate bine stabilită în PD. Datele preliminare sugerează că CoQ10 este unul dintre cei mai promițători agenți neuroprotectori pentru PD.

Un studiu pilot clinic dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, a sugerat că dozele mari de CoQ10 pot ajuta, de asemenea, să încetinească progresia simptomelor în PD precoce. În acest studiu, 80 de pacienți nemedicați cu boală în stadiu incipient au primit aleatoriu CoQ10 la doze de 300, 600 sau 1200 mg/zi sau un placebo. Folosind Scala unificată de evaluare a bolii Parkinson (UPDRS), aceștia au fost urmăriți timp de 16 luni sau până la dezvoltarea dizabilității care necesită tratament cu L-dopa. Sa constatat că pacienții tratați cu CoQ10 s-au descurcat semnificativ mai bine decât omologii lor placebo, cei care au luat

1200 mg arătând cele mai bune rezultate.51 Un al doilea experiment dublu-orb controlat cu placebo a folosit 360 mg de

C°Q10 timp de 4 săptămâni la 28 de pacienți cu PD tratați și stabili. Suplimentarea CoQjq a oferit un beneficiu simptomatic semnificativ, deși ușor, în simptomele PD și o îmbunătățire semnificativ mai bună a defectelor vizuale în comparație cu placebo.52

Dozele mari de C0Q10 s-au dovedit a fi sigure pe termen scurt. Într-un studiu deschis de 2 săptămâni, 17 pacienți cu PD au primit o doză crescândă de C0Q10 (1200, 1800, 2400 și, respectiv, 3000 mg/zi) cu o doză constantă de 1200 UI/zi din forma a-tocoferol a vitaminei E. Doza plasmatică C0Q1 a fost măsurată la fiecare nivel de vitamina E. Treisprezece dintre subiecți au fost măriți la doza de 3000 mg, fără efecte secundare legate de CoQ^. Un pacient a devenit ortostatic și unul era dispeptic, dar aceste condiții nu au avut legătură cu CoQ|0. Privind la sânge, nivelurile plasmatice de ubichinonă au atins un platou la doza de 2400 mg/zi. Acest studiu nu a fost suficient de lung pentru a evalua orice efect clinic asupra bolii în sine,53 dar este în curs de desfășurare un studiu de urmărire.

Melatonina

Melatonina este un hormon produs din serotonină și este secretat de glanda pineală. Cunoscută ca un antioxidant puternic, melatonina este o opțiune de tratament consacrată pentru jet lag și diverse tulburări de somn. Deși studiile arată că melatonina nu induce nicio creștere a fluxului sanguin cerebrovascular54, dovezile susțin rolul melatoninei ca protector al celulelor neuronale, cel mai probabil prin susținerea funcției mitocondriale și prevenirea apoptozei.

Ca antioxidant, melatonina poate elimina direct oxidanții produși în timpul metabolismului normal și promovează indirect activitatea enzimelor antioxidante, cum ar fi superoxid dismutaza și catalaza. În al doilea rând, melatonina crește activitatea și expresia complexelor lanțului de transport de electroni în situații fiziologice și patologice. Ca rezultat, melatonina crește producția de ATP și promovează homeostazia glutationului. De asemenea, s-a postulat că melatonina poate interacționa cu genomul mitocondrial pentru a crește producția de proteine.55 Modelele de cultură tisulară de PD folosind doze mici de 6-hidroxidopamină pentru a induce apoptoza celulelor nediferențiate și neuronale de feocromocitom suprarenal de șobolan au arătat, de asemenea, că melatonina în aceste modele previne apoptoza56.

Teoretic, este posibil ca melatonina să exacerbeze simptomele PD din cauza interferenței sale presupuse cu eliberarea de dopamină.57 Dar corpul mai larg de literatură este de acord că PD se datorează probabil unor probleme multiple ale activității mitocondriale compromise în substanța nigra,58 pierderea glutationului59, daune oxidative și evenimente apoptotice crescute. În mod rezonabil, suplimentarea cu melatonină poate aduce un beneficiu direct. Sunt necesare studii clinice pentru a evalua eficacitatea melatoninei în PD.

Dinucleotidă redusă de nicotinamidă adenină

Găsită utilă în tratarea modelelor animale de PD60, se știe că coenzima nicotinamidă adenin dinucleotida (NADH) îmbunătățește producția endogene de dopamină prin furnizarea de echivalenti reducători ai fazei catalizate de tirozin-hidroxilază, limitatoare de viteză, a sintezei dopaminei, atât în cultura tisulară, cât și în evaluările umane, atât în cultura tisulară, cât și în evaluările umane. Pacienți cu PD într-un studiu deschis. În acest studiu, fiecare pacient a experimentat un efect clinic benefic: 21 au arătat o îmbunătățire „foarte bună" (mai bună de 30%) a dizabilității, iar 13 pacienți au prezentat o îmbunătățire „moderată" (până la 30%). Efectul NADH a fost dependent atât de doza administrată, cât și de severitatea bolii. Intervalul terapeutic optim pentru NADH a fost de 25 până la 50 mg pe zi. Administrarea intravenoasă părea să funcționeze mai bine decât injecția intramusculară. Prezența acidului homovanilinic în urină a fost semnificativ crescută la toți pacienții. Prezența acestui metabolit indică stimularea biosintezei L-dopa endogene.62 Un al doilea studiu pe 15 pacienți a investigat prospectiv administrarea unui tratament de 10 mg timp de 30 de minute pe zi timp de 7 zile. Acești pacienți luau și medicamente L-dopa. Scorurile UPDRS ale pacienților s-au îmbunătățit și s-au observat creșteri semnificative ale L-dopa plasmatică.63 Cu toate acestea, din cauza lipsei de studii suficiente și a considerațiilor teoretice pentru eliminarea NADH, mulți din comunitatea medicală nu recomandă în prezent utilizarea pe scară largă a NADH pentru BP61.

Creatina

Creatina este un jucător important în homeostazia creierului și acționează ca un tampon temporal și spațial pentru bazinele citosolice și mitocondriale ale monedei energetice celulare, adenozin trifosfat și precursorul său adenozin difosfat. boala.60

Adhihetty și colab.65 au scris un articol de recenzie excelent despre potențialul neuroprotector al creatinei pentru a combate afectarea energiei celulare în bolile neurodegenerative.

Medicamente botanice

Camellia sinensis (ceai verde)

Studiile epidemiologice demonstrează în mod constant că consumul de ceai verde și negru oferă protecție împotriva dezvoltării PD. Ca o sursă bună de polifenoli, ceaiul verde poate juca un rol în prevenirea și tratarea stresului oxidativ. Proprietățile biologice ale polifenolilor din ceaiul verde raportate în literatură includ pătrunderea semnificativă a barierei hemato-encefalice, acțiuni antioxidante, captare a radicalilor liberi, proprietăți de chelare a fierului, inhibarea captării (3)H-dopaminei și (3)H-metil-4-fenilpiridinei, reducerea catecol-O-metiltransferazei sau a semnalului activat al semnalului extracelular al protein kinazei, activarea semnalului C-kinazei. și modularea genei supraviețuirii celulelor/ciclului celular.66,67 Polifenolii din ceaiul verde au demonstrat activitate neuroprotectoare în culturile celulare și modelele animale, inclusiv prevenirea leziunilor celulare induse de neurotoxine.66,68 Polifenolii din ceaiul verde, cum ar fi (-)-

epigalocatechin-3-galatul, sunt acum considerați ca agenți de servire ca posibili procese de alterare a terapiei. agenți neuroprotectori.69

Ginkgo biloba

Extractul de Ginkgo biloba (GBE) exercită efecte tisulare profunde și răspândite, inclusiv efecte de stabilizare a membranei, antioxidante și de eliminare a radicalilor liberi. GBE îmbunătățește, de asemenea, utilizarea oxigenului și a glucozei. GBE este un inhibitor extrem de eficient al peroxidării lipidelor membranelor celulare. Deși nu există studii clinice la pacienții cu PD, GBE este bine cercetat pentru efectele sale benefice în boala Alzheimer,70,71 și s-a dovedit util în modelele animale de PD.70,72 GBE posedă un efect protector asupra modelelor de PD atât in vivo, cât și in vitro. Antioxidarea și antiapoptoza sunt propuse a fi implicate în mecanismele care stau la baza efectului neuroprotector al GBE.72

Mucuna puriens (fasole de catifea)

Pulberea de semințe de fasole de catifea a fost folosită de mult timp în medicina tradițională ayurvedică pentru boli, inclusiv PD. Este o sursă naturală bogată de L-dopa, dar și alte componente contribuie la acțiunile sale medicinale. Un extract de fasole de catifea a fost studiat la 60 de pacienți cu boala Parkinson (înainte de tratament, 26 de pacienți au primit Sinemet cu extract, iar celorlalți 34 nu au primit niciun medicament).73 S-au observat reduceri semnificative statistic ale scorurilor simptomelor de la începutul până la sfârșitul studiului de 12 săptămâni. Cantitatea utilizată în studiu a fost de 7,5 grame de extract dizolvat în apă de 3 până la 6 ori pe zi. Într-un alt studiu, 8 pacienți cu PD au fost provocați cu doze unice de 200/50 mg L-dopa/carbidopa (LD/CD), 15 și 30 g preparat de boabe de catifea în ordine randomizată la intervale săptămânale.73a În comparație cu LD/CD standard, prepararea de 30 g de fasole de catifea a dus la un efect de 683 mai mult decât 684 minute. în timp mai scurt pentru a atinge concentrațiile maxime de L-dopa în sânge și mai puține efecte secundare. Cercetătorii au considerat că boabele de catifea ar putea avea avantaje față de preparatele convenționale de L-dopa. Această concluzie a fost confirmată în diferite modele animale.73b,73c Persoanele care iau medicamente precum Sinemet și L-dopa ar trebui să fie conștienți de faptul că consumul de boabe de catifea poate crește nivelul L-dopa prea mare.

Piper methysticum (Kava-Kava) — Atenție

Deși nu au fost raportate efecte secundare folosind extracte de kava standardizate la niveluri recomandate în studiile clinice, au existat rapoarte izolate de kava care provoacă apariția simptomelor parkinsoniene.

Alte considerații terapeutice

Fumat

O serie de studii epidemiologice demonstrează că fumatul este asociat cu o incidență mai scăzută77 și cu debut întârziat78 al BP. Deși nu este clar ce mecanisme explică acest efect,

se postulează că nicotina poate spori stimularea striată a neuronilor dopaminergici, care sunt afectați selectiv în PD. Deoarece raportul risc/beneficiu al fumatului este mare, nu este recomandat ca fumatul să fie sugerat ca măsură preventivă rezonabilă.

Estrogen

Dovezile tot mai mari sugerează că estrogenii pot modula activitatea dopaminei79,80 pot acționa ca un agent antiapoptotic81 și ar putea afecta căile neuronale afectate în PD.82 Studiile pe animale au demonstrat că estrogenii influențează sinteza, eliberarea și metabolismul dopaminei și pot de fapt modula expresia și funcția receptorilor dopaminei. Unele studii clinice au sugerat, de asemenea, că simptomele parkinsoniene se pot agrava după menopauză și că terapia de substituție hormonală poate fi protectoare,83,84, în timp ce altele presupun ipoteza că scăderea estrogenului circulant poate îmbunătăți PD.79

Constatările contradictorii sugerează că mai multe variabile, inclusiv vârsta, doza și formularea de estrogen, precum și momentul și durata perioadei de administrare pot determina dacă sunt observate beneficii și care ar putea fi natura lor.82 În acest moment, poate fi cel mai bine ca medicii să acorde o atenție deosebită corelațiilor dintre tiparul menstrual și boala simptomatică pentru a face cele mai bune alegeri specifice pacientului în ceea ce privește înlocuirea hormonală.

Homeopatie

Nu sunt disponibile studii clinice care să susțină utilizarea homeopatiei în PD, deși sunt cunoscute povești de succes anecdotice. Unele dintre remediile și simptomele pe care se spune că le ameliorează pot include următoarele:

Agaricus muscarius: senzații de târâre, vertij cu impuls de a cădea înapoi, simptome se agravează pe vreme rece

Antimonium crudum: mișcări parkinsoniene asociate cu simptome gastrice; dorința de alimente acre care nu stau bine în tractul digestiv; o limbă groasă acoperită cu alb; încăpăţânare; anxietate; un sentiment general de dezgust cu simptomatologie mai gravă cauzată de căldură, vin sau lumina lunii

Argentum nitricum: tremor

Acupunctura si Tui Na

În medicina tradițională chineză, vântul patogen este considerat principalul agent responsabil pentru simptomele PD. Strategia de tratament este astfel de a calma acest vânt și de a calma mintea. În termeni mai convenționali, se presupune că acupunctura poate crește nivelurile de dopamină din creier și poate crește excitabilitatea neuronilor dopaminergici.85 Studiile pe animale au arătat efecte neuroprotectoare ale acupuncturii asupra sistemului nigrostriatal.86,87 Acupunctura și tuina, care este o boală chinezească, au ameliorat simptomele și semnele clinice ale bolii și au ameliorarea simptomelor clinice. progresie.88,89 Într-un studiu, 20 de pacienți cu PD au fost tratați de două ori pe săptămână

cu acupunctură. Au fost utilizate scale standard, inclusiv UPDRS și stadializarea Hoehn și Yahr. În plus, au fost utilizate teste motorii cantitative, inclusiv evaluări cronometrate ale mișcărilor de supinație de pronație a brațului, dexteritatea degetelor, mișcările degetelor între două puncte fixe măsurate, testul stand-walk-sit și un chestionar pentru pacient conceput pentru studiu. S-au observat îmbunătățiri obiective la categoriile de somn și odihnă, fără alte îmbunătățiri evidente. Cu toate acestea, pe chestionarul pacientului, 85% dintre pacienți au raportat îmbunătățirea subiectivă a simptomelor individuale, inclusiv tremor, mers, scris de mână, încetinire, durere, somn, depresie și anxietate.90 Un alt studiu pe 26 de pacienți a constatat îmbunătățiri ale examinărilor potențialului trunchiului cerebral evocat auditiv.83 Tratamentele cu acupunctură sunt considerate sigure și bine tolerate și ar trebui să fie considerate sigure și bine tolerate pentru a îmbunătăți percepția pacientului90. simptome. Sunt necesare mai multe studii pentru a confirma îmbunătățirile obiective ale prezentărilor clinice.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Diagnostic

Pe lângă scalele standard de evaluare neurologică și imagistica, fierul seric, feritina și legarea totală a fierului pot fi utile pentru a căuta supraîncărcarea cu fier. Nivelurile sanguine de homocisteină pot descoperi, de asemenea, homocisteinurie, un potențial facilitator al progresiei bolii. Un istoric și o testare atentă ar trebui să evalueze expunerile la metale grele și la pesticide.

Recomandări dietetice

Dieta ar trebui să fie săracă în grăsimi animale și bogată în fibre, în special leguminoase și legume.

Sunt recomandate alimente bogate în antioxidanți, inclusiv nuci și semințe, legume cu frunze verzi (bok choy, chard etc.), fasole, condimente (turmeric, cuișoare, scorțișoară), cafea și ciocolată.

Pesticidele ar trebui evitate prin consumul organic atunci când este posibil.

Pentru a menține sănătatea intestinului și a facilita procesele de detoxifiere ale ficatului, sunt recomandate alimente cu conținut ridicat de sulf, cum ar fi usturoiul, ceapa și ouăle, precum și fibrele solubile în apă precum guma de guar, tărâțele de ovăz, pectina și semințele de psyllium.

Pentru pacientii care iau levodopa se recomanda un aport proteic mai mic (50 g/zi pentru barbati si 40 g/zi pentru femei). În efortul de a optimiza eficacitatea terapeutică a medicamentelor, astfel de pacienți ar trebui să-și ia medicamentele cu 30 până la 45 de minute înainte de mesele care conțin proteine.

Datorită mișcării constante, pierderea în greutate poate fi o problemă pentru unii pacienți; prin urmare, aportul caloric poate fi necesar să fie ajustat la nevoile specifice ale pacientului.

Recomandări pentru stilul de viață

Pacienții cu PD trebuie sfătuiți să facă următoarele:

Evitați gătitul în vase de aluminiu.

Faceți mișcare în mod regulat - bicicletele tandem și reclinate sunt potrivite în special pentru persoanele cu PD.

Agățați-vă de balustrade și așezați-vă pe scaune cu brațele mai înalte.

Suplimente nutriționale

Suplimentele cu fier și mangan trebuie evitate.

Formula multipla de vitamine si minerale de mare potenta (fara fier)

Vitamina D3: 2000 până la 4000 UI pe zi (în mod ideal se măsoară nivelul din sânge și se ajustează doza în consecință)

Uleiuri de pește: 1000 până la 3000 mg EPA+DHA pe zi

Trebuie administrat glutation exogen; cu toate acestea, cel mai bun sistem de livrare nu a fost încă elucidat. Glutationul intranazal a fost raportat anecdotic ca fiind eficient. S-a demonstrat că N-acetil cisteina (500 mg de două ori pe zi) și dietele cetogenice cresc nivelul de glutation din creier.

Vitaminele B6 și B12, precum și acidul folic trebuie furnizate în doze suficiente pentru a menține nivelurile de homocisteină sub 10. Dacă nivelurile de homocisteină nu scad adecvat, betaină poate fi adăugată la regim.

NADH (denumire comercială: Enada): 10 până la 20 mg pe zi

CoQ10: Doza zilnică estimată pentru atingerea nivelurilor țintă în PD pe baza formelor disponibile pentru cele mai bune rezultate luate în doze împărțite:

Pulbere de ubichinonă în capsulă de gelatină tare: 1200 până la 2400 mg în doze divizate

Ubichinonă suspendată în ulei în capsulă de gelatină moale cu ulei de tărâțe de orez: 600 până la 1200 mg în doze divizate

Ubichinonă solubilizată (de exemplu, Q-gel) în capsulă de gelatină moale: 300 până la 400 mg în doze divizate

Ubichinonă nanonizată în capsulă de gelatină moale sau tare: 250 până la 400 mg în doze divizate

Ubichinonă emulsionată cu peptidă de soia (BioQ10 SA) în capsulă de gelatină moale sau tare: 200 până la 400 mg în doze divizate

Ubiquinol în capsulă de gel moale: 200 până la 400 mg în doze divizate

Medicamente botanice

Ceai verde: se pot lua trei căni pe zi sau aproximativ 3 g de componente solubile care furnizează aproximativ 240 până la 320 mg de polifenoli. Pentru un extract de ceai verde standardizat pentru un conținut de 80% polifenol total și 55% epigalocatechină galat, aceasta ar însemna o doză zilnică de 300 până la 400 mg.

Mucuna puriens: Doză echivalentă cu 30 g de sământă pulbere uscată.

acupunctura

Sunt recomandate tratamente care implică acul și masaj tui na conform medicinei tradiționale chineze.

p CONCLUZIE

Medicina naturopată are un potențial extraordinar pentru prevenirea și tratarea PD. Spre deosebire de terapiile convenționale care tratează doar simptomele și au profiluri notabile de efecte secundare, strategiile naturiste încearcă să optimizeze funcția, precum și să reducă producția de radicali liberi și expunerea la neurotoxine. Este ideal pentru pacienți ca strategiile convenționale și cele naturiste să nu fie în contradicție una cu cealaltă; mai degrabă, se completează bine.

Studiile controlate randomizate sunt proiecte de studii nepotrivite pentru intervenții legate de dietă și stil de viață și chiar mai puțin optime pentru boli precum PD, în care boala nu este diagnosticată decât târziu în cursul cursului. Între timp, zeci de studii epidemiologice sugerează că dieta și stilul de viață pe care le facem de-a lungul vieții oferă o anumită protecție împotriva dezvoltării acestei boli. Este logic și prudent să încorporăm alimente, activități și suplimente care pot avea potențial neuroprotector; acest lucru este valabil mai ales pentru cei care prezintă un risc crescut de a dezvolta PD, au simptome asociate cu PD sau au fost diagnosticați recent. În timp ce regenerarea neuronală este considerată practic imposibilă, strategiile neuroprotectoare sunt susceptibile să fie elucidate în viitorul apropiat. Ca și în cazul tuturor terapiilor, indivizii sunt sfătuiți să exploreze riscurile și beneficiile împreună cu furnizorii lor și să inițieze strategiile care sunt cele mai potrivite pentru fiecare situație.

REFERINȚE

Boala Jankovic J. Parkinson: caracteristici clinice și diagnostic. J Neurol Neurosurg Psihiatrie. Aprilie 2008;79(4):368- 376.doi:10.1136/jnnp.2007.131045. PMID 18344392.

Samii A, Nutt JG, Ransom BR. boala Parkinson. Lancet. 2004;363:1783-1793.

Caballol N, Marti MJ, Tolosa E. Disfuncție cognitivă și demență în boala Parkinson. Mov. dezordine. Septembrie 2007;17(suppl 22):S358-S366.

Leverenz JB, Quinn JF, Zabetian C și colab. Tulburări cognitive și demență la pacienții cu boala Parkinson. Curr Top Med Chem. 2009;9(10):903-912.

Boala Parkinson. fundația la http://www.pdf.org/en/parkinson_statistics.

Winklhofer KF, Haass C. Disfuncția mitocondrială în boala Parkinson. Biochim Biophys Acta. 2010 ianuarie;1802(1):29-44.

Institutul Național de Științe ale Sănătății Mediului. Al șaselea raport anual privind agenții cancerigeni. Cazul benzen nr. 71-432:35. Cercetare, 1991 Triangle Park, NC: Institutul Național de Științe ale Sănătății Mediului; 1991.

Martin SJ, Green DR. Activarea proteazei în timpul apoptozei: moartea cu o mie de tăieturi? Celulă. 1995;82:349-352.

Schreck R, Meier B, Mannel DN, et al. Ditiocarbamații ca inhibitori puternici ai activării factorului nuclear kappa B în celulele intacte. J Exp Med. 1992;175:1181-1194.

Fitzmaurice PS, Ang L, Guttman M, et al. Deficitul de glutation Nigral nu este specific pentru boala Parkinson idiopatică. Mov Disorder. 2003;18:969-976.

Bharath S, Hsu M, Kaur D și colab. Glutation, fier și boala Parkinson. Biochem Pharmacol. 2002;64:1037-1048.

Sian J, Dexter DT, Lees AJ, et al. Modificări ale nivelurilor de glutation în boala Parkinson și alte tulburări neurodegenerative care afectează ganglionii bazali. Ann Neurol. 1994;36:348-355.

Owen AD, Schapira AH, Jenner P, și colab. Stresul oxidativ și boala Parkinson. Ann NY Acad Sci. 1996;786:217-223.

Olanow CW. Parkinsonism indus de mangan și boala Parkinson. Ann NY Acad Sci. 2004;1012:209-223.

Di Monte DA. Mediul și boala Parkinson: sistemul nigrostriatal este țintit preferabil de neurotoxine? Lancet Neurol. 2003;2:531-538.

Logroscino G. Rolul factorilor de risc de mediu timpurii în boala Parkinson: care sunt dovezile? Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2005;113:1234-1238.

Landrigan PJ, Sonawane B, Butler RN și colab. Originile timpurii de mediu ale bolii neurodegenerative în viața ulterioară. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2005;113: 1230-1233.

Siderowf A, Stern M. Actualizare privind boala Parkinson. Ann Intern Med. 2003;138:651-658.

Snyder SH, D'Amato RJ. Prezicerea bolii Parkinson. Natură. 1985;317:198-199.

Calne DB, Langston JW, Martin WR și colab. Tomografia cu emisie de pozitroni după MPTP: observații referitoare la cauza bolii Parkinson. Natură.

1985;317:246-248.

Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G,

et al. Expunerea cronică sistemică la pesticide reproduce caracteristicile bolii Parkinson. Nat Neurosci. 2000;3:1301-1306.

Bashkatova V, Alam M, Vanin A, și colab. Administrarea cronică de rotenonă crește nivelurile de oxid nitric și produse de peroxidare a lipidelor în creierul șobolanului. Exp Neurol. 2004;186:235-241.

Tanner CM, Ross GW, Jewell SA, et al. Ocupația și riscul de parkinsonism: un studiu multicentric caz-control. Arch Neurol. 2009 septembrie;66(9):1106-1113.

Costello S, Cockburn M, Bronstein J, et al. Boala Parkinson și expunerea rezidențială la maneb și paraquat din aplicații agricole în valea centrală a Californiei. Am J Epidemiol. 2009 Apr 15;169(8):919-926.

Vanacore N, Gasparini M, Brusa L, et al. O posibilă asociere între expunerea la n-hexan și parkinsonism. Neurol Sci. 2000;21:49-52.

McDonnell L, Maginnis C, Lewis S, și colab. Expunerea profesională la solvenți și metale și boala Parkinson. Neurologie. 2003;61:716-717.

Uversky VN, Li J, Fink AL. Transformări structurale declanșate de metal, agregare și fibrilație ale alfa-sinucleinei umane: o posibilă NK moleculară între boala Parkinson și expunerea la metale grele. J Biol Chem. 2001;276:44284-44296.

Miller K, Ochudlo S, Opala G, et al. Parkinsonismul în intoxicația profesională cronică cu mercur metalic. Neurol Neurochir Pol. 2003;37(suppl 5):31-38.

Caspi O, Thomson C. boala Parkinson: „nu devii boala ta!” Integr Med. 1999;2:37-42.

Sadrzadeh SM, Saffari Y. Iron and brain disorders. Am J Clin Pathol. 2004; 121 (supliment): S64-S70.

Youdim MB, Ben-Shachar D, Riederer P. Fier în funcția și disfuncția creierului, cu accent pe boala Parkinson. Eur Neurol. 1991;31(suppl 1):34-40.

Steventon GB, Sturman S, Waring RH și colab. O revizuire a enzimelor metabolismului xenobiotic în boala Parkinson şi boala neuronului motor. Metabolul medicamentelor Drug Interact. 2001;18(2):79-98.

Heafield MT, Fearn S, Steventon GB și colab. Nivelurile plasmatice de cisteină și sulfat la pacienții cu neuron motor, boala Parkinson și Alzheimer. Neurosci Lett. 1990;110:216-220.

Steventon GB, Heafield MT, Sturman S, și colab. Metabolismul xenobiotic în boala Alzheimer. Neurologie. 1990;40:1095-1098.

Wu JM. Aducti de hemoglobină cancerigen, mutagenitate urinară și fenotip metabolic la fumătorii de țigări activi și pasivi. J Natl Cancer Inst.

1991;83:963.

Schapira AH. Progrese în boala Parkinson. Neurologie. 2003;61:S1-S3.

Jankovic J. Levodopa puncte forte și puncte slabe. Neurologie. 2002;58 (4 supliment 1):S19-S32.

Lu CL, Shan DE, Chen CY, et al. Activitate mioelectrică gastrică afectată la pacienții cu boala Parkinson și efectul tratamentului cu levodopa. Dig Dis Sci. 2004;49:744-749.

Feigin A, Ghilardi MF, Carbon M, et al. Efectele levodopei asupra învățării secvenței motorii în boala Parkinson. Neurologie. 2003;60:1744-1749.

Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Jocurile de noroc patologice asociate cu terapia cu agonist dopaminergic în boala Parkinson. Neurologie. 2003;61:422-423.

Fraix V, Pollak P, Chabardes S, et al. Stimularea profundă a creierului. Rev Neurol (Paris). 2004;160(5 Pt 1):511-521.

Hellenbrand W, Seidler A, Boeing H, et al. Dieta și boala Parkinson. I: Un posibil rol pentru consumul trecut de anumite alimente și grupuri de alimente. Rezultatele unui chestionar autoadministrat privind frecvența alimentelor într-un studiu caz-control. Neurologie. 1996;47:636-643.

Hellenbrand W, Boeing H, Robra BP, et al. Dieta și boala Parkinson. II: Un posibil rol pentru aportul trecut de nutrienţi specifici. Rezultatele unui chestionar auto-administrat privind frecvenţa alimentelor într-un studiu caz-control. Neurologie. 1996;47:644-650.

Logroscino G, Mayeux R. Dieta și boala Parkinson. Neurologie. 1997;49:310-311.

Logroscino G, Marder K, Cote L, et al. Lipidele dietetice și antioxidanții în PD: un studiu bazat pe populație, caz-control. Ann Neurol. 1996;39:89-94.

Maswood N, Young J, Tilmont E, et al. Restricția calorică crește nivelurile factorilor neurotrofici și atenuează deficitele neurochimice și comportamentale într-un model de primate de PD. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(52):18171-18176.

Hardingham GE, Lipton SA. Reglarea stresului neuronal oxidativ și nitrozativ prin căile endogene de protecție și procesele bolii. Semnal antioxid Redox. 2011;14(8):1421-1424.

Kidd PM. Boala Parkinson ca neurodegenerare oxidativă multifactorială: implicații pentru managementul integrativ. Altern Med Rev. 2000;5:502-529.

48a.LeWitt PA. Efectul lui Deprenyl la încetinirea progresiei dizabilității parkinsoniene: studiul DATATOP. Grupul de studiu Parkinson. Acta Neurol Scand Suppl. 1991;136:79-86.

Zhang SM, Hernan MA, Chen H, și colab. Aportul de vitamine E și C, carotenoide, suplimente de vitamine și risc de PD. Neurologie. 2002;59:1161-1169.

Evatt ML, Delong MR, Khazai N, și colab. Prevalența insuficienței de vitamina D la pacienții cu boala Parkinson și boala Alzheimer. Arch Neurol. 2008;65(10):1348-1352.

Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, și colab. Efectele coenzimei Q10 în boala Parkinson precoce: dovezi ale încetinirii declinului funcțional. Arch Neurol. 2002;59:1541-1550.

Muller T, Buttner T, Gholipour AF, et al. Suplimentarea cu coenzimă Q10 oferă un beneficiu simptomatic ușor la pacienții cu boala Parkinson. Neurosci Lett. 2003;341:201-204.

Shults CW, Flint Beal M, Song D și colab. Test pilot de doze mari de coenzimă Q10 la pacienții cu boala Parkinson. Exp Neurol. 2004;188:491-494.

van der Helm-van Mil AH, van Someren EJ, van den Boom R, et al. Nicio influenţă a melatoninei asupra fluxului sanguin cerebral în interior

oameni. J Clin Endocrinol Metab.

2003;88:5989-5994.

Leon J, Acuna-Castroviejo D, Sainz RM, et al. Melatonina și funcția mitocondrială. Life Sci. 2004;75:765-790.

Mayo JC, Sainz RM, Uria H, et al. Melatonina previne apoptoza indusă de

hidroxidopamină în celulele neuronale: implicații pentru boala Parkinson. J Pineal Res. 1998;24:179-192.

Zisapel N. Interacțiuni melatonină-dopamină: de la neurochimia de bază la un cadru clinic. Cell Mol Neurobiol. 2001;21:605-616.

Hattori N, Tanaka M, Ozawa T, et al. Studii imunohistochimice asupra complexelor I, II, III și IV ale mitocondriilor din boala Parkinson. Ann Neurol. 1991;30:563-571.

Schapira AH, Cooper JM, Dexter D și colab. Deficiența complexului I mitocondrial în boala Parkinson. Lancet.

1989;1:1269.

Beal MF. Abordări bioenergetice pentru neuroprotecția în boala Parkinson. Ann Neurol. 2003;53(supliment 3):S39-S47:discuție S47-S48.

Swerdlow RH. Este NADH eficient în tratamentul bolii Parkinson? Îmbătrânirea drogurilor. 1998;13:263-268.

Birkmayer W, Birkmayer GJ. Nicotinamidadenindinucleotida (NADH): noua abordare în terapia bolii Parkinson. Ann Clin Lab Sci. 1989;19: 38-43.

Kuhn W, Muller T, Winkel R, et al. Aplicarea parenterală a NADH în boala Parkinson: îmbunătățirea clinică parțial datorită stimulării biosintezei endogene a levodopei. J Transm. Neural. 1996;103:1187-1193.

Rae C, Digney AL, McEwan SR și colab. Suplimentarea orală cu creatină monohidrat îmbunătățește performanța creierului: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat. Proc R Soc Lond B Biol Sci.

2003;270:2147-2150.

Adhihetty PJ, Beal MF. Creatina și valoarea sa terapeutică potențială pentru a viza afectarea energiei celulare în bolile neurodegenerative. Neuromulecular Med. 2008;10(4):275-290.

Pan T, Jankovic J, Le W. Potențiale proprietăți terapeutice ale polifenolilor de ceai verde în boala Parkinson. Îmbătrânirea drogurilor. 2003;20:711-721.

Levites Y, Weinreb O, Maor G, et al. Polifenolul (-)-epigalocatechin-3-galatul de ceai verde previne neurodegenerarea dopaminergică indusă de N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină. J Neurochem. 2001;78:1073-1082.

Choi JY, Park CS, Kim DJ și colab. Prevenirea bolii Parkinson indusă de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină mediată de oxid nitric la șoareci prin 3-galat de epigalocatechină fenolică de ceai. Neurotoxicologie. 2002;23:367-374.

Weinreb O, Mandel S, Amit T, et al. Mecanismele neurologice ale polifenolilor de ceai verde în bolile Alzheimer și Parkinson. J Nutr Biochem. 2004;15:506-516.

Gessner B, Voelp A, Klasser M. Studiul acțiunii pe termen lung a unui extract de Ginkgo biloba asupra vigilenței și performanței mentale determinate prin intermediul măsurătorilor farmaco-EEG cantitative și psihometrice. Arzneimittelforsc- hung. 1985;35:1459-1465.

Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. Un studiu controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat al unui extract de Ginkgo biloba pentru demență. JAMA. 1997;278:1327-1332.

Yang SF, Wu Q, Sun AS și colab. Efectul protector și mecanismul extractelor de frunze de Ginkgo biloba pentru boala Parkinson indusă de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină. Acta Pharmacol Sin. 2001;22: 1089-1093.

HP-200 în Grupul de studiu al bolii Parkinson. Un tratament de medicină alternativă pentru boala Parkinson: rezultatele unui studiu clinic multicentric. J Complement Altern Med. 1995;1:249-255.

73a.Katzenschlager R, Evans A, Manson A, et al. Mucuna pruriens în boala Parkinson: un studiu clinic și farmacologic dublu orb. J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 2004 Dec;75(12):1672-1677.

73b.Lieu CA, Kunselman AR, Manyam BV, et al. Un extract apos de Mucuna pruriens asigură ameliorarea pe termen lung a parkinsonismului cu risc redus de dischinezie. Parkinsonism Relat Disorder. 2010 august;16(7):458-465.

73c.Kasture S, Pontis S, Pinna A, et al. Evaluarea eficacității simptomatice și neuroprotectoare a extractului de semințe de Mucuna pruriens la modelul de rozătoare a bolii Parkinson. Neurotox Res. 2009

Feb;15(2):111-122.

Meseguer E, Taboada R, Sanchez V, et al. Parkinsonism care pune viața în pericol indus de kava-kava. Mov Disorder. 2002;17: 195-196.

Schelosky L, Raffauf C, Jendroska K, et al. Kava și antagonismul dopaminei. J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 1995;58:639-640.

Izzo AA, Ernst E. Interacțiuni între medicamente pe bază de plante și medicamente prescrise: o revizuire sistematică. Droguri. 2001;61: 2163-2175.

Quik M. Fumatul, nicotina și boala Parkinson. Trends Neurosci. 2004;27:561-568.

Tzourio C, Rocca WA, Breteler MM, et al. Fumatul și boala Parkinson. Un efect de risc dependent de vârstă? Grupul de studiu Europarkinson. Neurologie. 1997;49:1267-1272.

Session DR, Pearlstone MM, Jewelewicz R, et al. Estrogeni și boala Parkinson. Ipoteze Med. 1994;42:280-282.

Kompoliti K. Estrogen și tulburări de mișcare. Clin Neuropharmacol. 1999;22:318-326.

Saunders-Pullman R. Estrogeni și boala Parkinson: neuroprotector, simptomatic, niciunul sau ambele? Endocrin. 2003;21:81-87.

Shulman LM. Există o legătură între estrogen și boala Parkinson? Parkinsonism Relat Disorder. 2002;8:289-295.

Marder K, Tang MX, Alfaro B și colab. Utilizarea de estrogen în postmenopauză și boala Parkinson cu și fără demență. Neurologie. 1998;50:1141-1143.

Saunders-Pullman R, Gordon-Elliott J, Parides M, et al. Efectul înlocuirii estrogenului asupra bolii Parkinson precoce. Neurologie. 1999;52:1417-1421.

Wang L, He C, Liu Y și colab. Efectul acupuncturii asupra potențialului trunchiului cerebral evocat auditiv în boala Parkinson. J Tradit Chin Med. 2002;22:15-17.

Zhu W, Xi G, Ju J. Efectul acupuncturii și al tratamentului cu medicina chineză asupra nivelului de dopamină din creier al șoarecilor C57BL lezionați de MPTP. Zhen Ci Yan Jiu. 1996;21:46-49.

Park HJ, Lim S, Joo WS și colab. Acupunctura previne moartea neuronală indusă de 6-hidroxidopamină în sistemul dopaminergic nigrostriatal în modelul de boală Parkinson al șobolanului. Exp Neurol. 2003;180:93-98.

Zhuang X, Wang L. Tratamentul prin acupunctură al bolii Parkinson: un raport de 29 de cazuri. J Tradit Chin Med. 2000;20:265-267.

Walton-Hadlock J. Boala Parkinson primară: utilizarea Tui na și acupunctura în acord cu o ipoteză în evoluție a cauzei sale din perspectiva medicinei tradiționale chineze - partea 2. Am J Acupunct. 1999;27:31-49.

Shulman LM, Wen X, Weiner WJ și colab. Terapia prin acupunctură pentru simptomele bolii Parkinson. Mov Disorder. 2002;17:799-802.

Boală inflamatorie pelvină

Tori Hudson, ND

p REZUMAT DIAGNOSTIC

Dispareunie

Secreții cervicale mucopurulente

durere pelvină; sensibilitate anexală bilaterală

Masa anexala palpabila

Temperatura ridicată (peste 101oF)

Sensibilitate la mișcarea colului uterin

Numărul de globule albe (WBC) 20.000/pL, cu leucocitoză marcată, viteză de sedimentare crescută sau ambele

Neisseria gonorrhoeae (GC) și Chlamydia trachomatis (CT) cele mai frecvente, urmate de Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, specii de Streptococcus, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Peptostreptococcus și Peptococcus

Ecografia transvaginală arată tuburi îngroșate umplute cu lichid sau o masă tubo-ovariană

Endometrita acută și cronică la biopsie endometrială

Laparoscopia - standardul de aur

p CONSIDERAȚII GENERALE

Boala inflamatorie pelvină (BIP) este un nume categoric pentru o serie de infecții și inflamații pelvine. CDC definește PID prin prezența sensibilității abdominale și anexe și a sensibilității la mișcarea cervicală în absența unei alte cauze definibile a simptomelor pacientului. Diagnosticul nu necesită prezența WBC crescută, a vitezei de sedimentare a eritrocitelor (VSH) sau a febrei.

PID determină femeile să facă aproximativ 2,5 milioane de vizite în ambulatoriu la furnizorii de servicii medicale în fiecare an. O pătrime dintre aceste femei vor suferi sechele grave pe termen lung și toate sunt expuse riscului de recidivă.1

Costurile sociale și fizice ale BIP sunt de asemenea semnificative: riscul de sarcină ectopică crește de șase ori după un singur episod de BIP și există un risc estimat de 13% de infertilitate după o infecție și un risc de 70% după trei infecții.2 Din aceste motive, precum și costurile, prevenirea și îngrijirea agresivă pe spectru complet a fazei acute sunt vitale.

Etiologie

Se știe că mai multe organisme (enumerate în Tabelul 197-13) sunt implicate în etiologia BIP, dar GC și CT sunt cele mai frecvente. Din cauza complexităților și inconsecvențelor implicate în prelevarea de probe și verificarea de laborator, este dificil să se facă declarații definitive despre agenții cauzali din PID. Infecțiile asimptomatice cu chlamydia sunt o cauză importantă a BIP. Aproximativ 1 milion de noi

TABELUL 197-1 Microorganisme implicate în boala inflamatorie pelvină

Date de la Karchmer AW. Boli cu transmitere sexuală. În Dale DC, Federman DD, eds. Medicina științifică americană. New York: Scientific American, 1996:7:XXII-10-13.

infecțiile cu GC apar anual în Statele Unite. Peste 4 milioane de infecții apar anual din cauza CT. Incidența reală a infecției CT este probabil mai mare, deoarece nu toate statele necesită raportare. O proporție mai mare de PID a fost atribuită CT decât GC.4

Neisseria gonoree

Incidența GC în Statele Unite a crescut cu un factor de 2,7 din 1960 până în 1980.5 Infecția a atins proporții pandemice în Statele Unite, unde se estimează că pentru fiecare caz raportat, patru cazuri rămân neraportate. contactul cu femei simptomatice.7 În plus, se estimează că 80% dintre bărbații și femeile expuși la gonococ vor dezvolta infecții.8

Pentru o specie aparent delicată și pretențioasă, Neisseria are abilități infecțioase impresionante, preferând epiteliile umane columnare și de tranziție. În mai puțin de 1 oră după actul sexual, gonococul se poate stabili pe mucoasa uretrală, unde rezistă cu succes la fluxul de urină.9 Locurile preferate din tractul genital inferior feminin sunt glandele Bartholin și Skene, uretra și canalul endocervical. apar prin canalele vasculare și limfatice subendoteliale.2 Poate că cea mai comună metodă de răspândire este totuși prin vector: GC atașat spermatozoizilor sunt transportați fizic în trompele uterine.6 Agenții patogeni primari pot pătrunde și în tractul superior din menstruația retrogradă sau contracțiile uterine în timpul actului sexual.10

În stare acută, gonococii și limfocitele polimorfonucleare se acumulează în țesutul conjunctiv subepitelial, ducând la distrugerea neregulată a mucoasei supraiacente. tuburi.12 Cu toate acestea, ele pot fi nu doar supraviețuitoare, ci și prospere. Coborârea microbilor dincolo de suprafeţele examinate îngreunează detectarea.12

Se știe că apar infecții concomitente cu GC.13 Unii cercetători au propus chiar că rolul principal al GC pare să fie de a deschide calea invadatorilor secundari din flora vaginală normală, permițând accesul la tractul superior.14 Infecția asociată va fi frecvent CT, dar poate fi prezentă și o suprainfecție, caz în care se va descoperi că bacteriile anaerobe sunt colonizate ca bine13.

Chlamydia trachomatis

În Statele Unite, se estimează că 20% până la 30% din cazurile de BIP sunt cauzate de CT.3,15 În plus, un studiu a constatat că acuta

Un studiu de 5 ani efectuat în Suedia urbană a arătat că, în ciuda unei scăderi a incidenței BIP gonococică, numărul total de cazuri de BIP acută a fost neschimbat sau chiar a crescut în ultimul an de studiu. Cu toate acestea, majoritatea celorlalte studii finalizate până în prezent arată procente mult mai mici. Aceste cifre se vor schimba, fără îndoială, pe măsură ce tehnologia de diagnostic se va îmbunătăți și prezentarea clinică a CT este mai larg înțeleasă.

Infecții anaerobe

Anaerobii sunt organismele cel mai frecvent izolate din trompele uterine sau din culmile pacienților cu BIP.19 Bacteriile anaerobe probabil nu sunt agenții cauzali principali, ci mai degrabă oportuniști, stabilindu-se în țesuturile apărate fără succes.

Infecțiile anaerobe se găsesc frecvent la gazdele imunocompromise și sunt în general de origine endogenă.20 Colul uterin și vaginul unei femei normale sănătoase conțin atât bacterii anaerobe, cât și aerobe.21 Infecțiile anaerobe se instalează mai des la pacienții în vârstă și la femeile cu antecedente de BIP.5

Alte Organisme

Organismele aerobe facultative găsite în fluidele tuboperitoneale de la femeile cu salpingită au inclus coliformi, H. influenzae, S. specie și M. hominis.22

M. hominis nu a fost demonstrat ca un singur agent etiologic, ci mai degrabă pare a fi un contributor comun la mediul polimicrobian care este adesea descoperit în PID. Un studiu a descoperit M. hominis în culturi de col uterin de la 81% dintre pacientele cu GC și 64% dintre cele fără GC.23

Complicații

Există consecințe fizice grave pentru femeile care au avut BIP. S-a estimat că, în starea postinfecție, una din patru femei suferă de una sau mai multe sechele precum dureri abdominale, infertilitate sau sarcină extrauterină.5 Dispareunia este un simptom care adesea nu este investigat, dar care, atunci când se pun întrebări relevante, se întâlnește frecvent la pacientul post-IPD.

Moartea din salpingită este rară și se datorează în general rupturii abcesului tubo-ovarian cu peritonită ulterioară. O rată a mortalității de 5,2% până la 5,9% a fost calculată pentru abcesele tubo-ovariene; înainte de 1950, mortalitatea era de 80% până la 100%.24,25 O mai bună înțelegere diagnostică a acestei complicații, tratamentul cu antibiotice și intervenția chirurgicală promptă au îmbunătățit fenomenal atât statisticile de morbiditate, cât și de mortalitate.

Sindromul Fitz-Hugh-Curtis este o perihepatită care complică starea primară a BIP. Adeziunile caracteristice de corzi de vioară atașează ficatul de peretele abdominal.20,26 Aceste aderențe se datorează peritonitei locale care implică suprafața anterioară a ficatului și peretele abdominal adiacent.27 Din punct de vedere istoric, GC a fost considerată a fi principalul contributor la acest sindrom, dar CT se găsește acum mai frecvent.20,21.

Infertilitatea este o preocupare serioasă. Odată ce o femeie a avut PID, ea este expusă riscului de atacuri suplimentare. Acest lucru se datorează în parte pentru că, după ce trompele uterine au fost deteriorate de procesul infecțios, mecanismele normale de apărare sunt afectate. S-a constatat că reinfecția este cea mai importantă cauză a infertilității după BIP.28 Un studiu care a comparat rata infertilității nechirurgicale din 1973 cu cea din 1976

a observat o creștere de 45%. Aceasta se traduce la 122.000 de cupluri infertile pe an.29 Această incidență crescută este în concordanță cu epidemia concomitentă a bolilor cu transmitere sexuală (STD) asociate cu BPT.

O analiză statistică alarmantă a arătat că pentru fiecare 1000 de fete născute în 1950, un total de 138 au avut una sau mai multe crize de PID până la vârsta de 30 de ani; 26 au fost infertili din cauza BIP; iar 9 au avut o intervenție chirurgicală pentru sarcină ectopică.5 Mai mult, s-a postulat că până în anul 2000 va exista un episod de salpingită pentru fiecare două femei care ating vârsta reproductivă în 197021.

Sarcina ectopică este o sechele severă, iar orice femeie cu antecedente de BIP se confruntă cu un risc crescut de șapte până la zece ori. 9,5 ani, 12,8% au fost infertili după o infecție, 35,5% după două infecții și 75% după trei infecții. Același studiu a arătat că 1 din 24 de femei cu BIP va avea o sarcină extrauterină.30

Factori de risc

Pe lângă factorul evident al contactului sexual, principalii factori de risc sunt vârsta, utilizarea sau antecedentele de utilizare a unui dispozitiv intrauterin (DIU) și antecedentele de BIP. Un „debut sexual" anterior plasează o tânără într-un grup cu risc ridicat pentru BIP, mai ales atunci când există mai mulți parteneri sexuali. Riscul la tinerii de 15 ani activi sexual este de 1 din 8, în timp ce la vârsta medie de 24 de ani este de 1 din 80.5 O ipoteză interesantă pentru aceste date este că mucusul cervical la femeia mai tânără poate fi dominat de estrogeni, creând un mediu mai accesibil agenților patogeni. relații.21

O femeie se confruntă cu un risc crescut de BIP dacă folosește un DIU. Utilizatorii de contraceptive orale (CO) sunt oarecum mai puțin probabil să aibă GC; pe de altă parte, au un risc crescut de invazie cu chlamydia. Controlul nașterii rămâne o problemă puternică, metodele de barieră fiind tehnicile de alegere din cauza riscului scăzut de PID. De asemenea, trebuie remarcat faptul că un autor a inclus propria sa observație clinică conform căreia femeile din practica sa care au vasectomizat bărbați ca parteneri au dezvoltat doar rar BIP.31

Ultimul factor de risc care trebuie luat în considerare este iatrogenul. Acest lucru se întâmplă atunci când procedurile invazive au introdus agenți patogeni sau, într-un alt mod, au perturbat flora tractului și au indus PID. Printre aceste proceduri se numără următoarele:

Dilatarea colului uterin

Avort

Chiuretaj

Insuflația tubară

Histerosalpingografie

Inserarea unui DIU

Un spital din Lund, Suedia, a raportat că 15% dintre cazurile sale de BIP au fost iatrogenice. Acest lucru indică faptul că PID poate să nu fie strict un STD.20

Accesul agentilor patogeni la tractul superior feminin

Calea prin care agenții patogeni au acces la tractul superior feminin a fost explorată abia recent. Menstruația, sperma și trichomonadele s-au dovedit a fi importante în transportul agenților patogeni în salpinx.

Adesea, debutul menstruației corespunde cu debutul unui episod de PID. Infecțiile care apar în jurul menstruației tind să fie GC, mai degrabă decât CT, o curiozitate clinică care în cele din urmă poate arunca lumină asupra etiologiei. O ipoteză este că regurgitarea menstruală ajută la răspunsul inflamator prin purtarea epiteliului endometrial dezlipit, care poate avea atașat GC sau CT intracelular. Aceste organisme pot prolifera apoi în epiteliul tubar sau pe suprafețele peritoneale.10,32.

Sperma umană s-a dovedit a fi o variabilă interesantă și cu mai multe fațete în precipitarea PID. Unele dintre cercetări vizează bacteriospermia ca o cauză a infertilității la bărbați, constatări care sunt în mod clar relevante pentru PID. Din ce în ce mai mult, cercetările BTS observă incidența purtătorilor de sex masculin asimptomatici.6,7,31,33'36 Un studiu populațional mare a descoperit că 66% până la 75% dintre bărbații care au fost testați pozitiv pentru GC au fost asimptomatici.7

Conceput să călătorească în timpul actului sexual, sperma servește și ca vectori eficienți. Cercetătorii au analizat această interacțiune de bază dintre un bărbat și o femeie prin intermediul unui experiment de laborator. Ei au introdus organisme în tuburile capilare care conțin mucus cervical, fie singure, fie cu adaos de spermatozoizi, și au observat motilitatea microbiană. Mucusul cervical fusese deja considerat o barieră mecanică și imunologică eficientă între flora abundentă a vaginului și tractul superior, iar rezultatele testelor au confirmat această idee. Cu toate acestea, ei au demonstrat, de asemenea, că organismele atașate spermatozoizilor ar putea traversa cu ușurință lungimea coloanei de mucus. Acest lucru poate fi deosebit de important în timpul menstruației, deoarece migrarea spermatozoizilor a fost observată prin plasma menstruală, dar nu în timpul fazei luteale sau prin mucusul cervical al sarcinii.

Microscopia electronică a produs dovezi fotografice uimitoare ale organismelor atașate la spermatozoizi.6,37 Mecanismul observat cu piliated GC este că pili se răsucesc împreună cu cozile spermatozoizilor într-un aranjament frânghie într-o pânză de păianjen în jurul bacteriilor. Spermatozoizii au fost găsiți, de asemenea, strâns asociati cu citomegalovirus, Toxoplasma, Ureaplasma urealyticum,32 și CT.38

Trichomonadele mobile servesc ca un alt transportator al PID. Ele pot urca de la vagin la trompele uterine, purtând invadatori suplimentari. De fapt, s-a observat că trichomonadele

nu sunt niciodată izolate de la oameni atunci când contaminarea bacteriană grea este absentă.32

P DIAGNOSTIC

Durerea pelvină sau abdominală inferioară este cel mai sigur simptom al BIP; din păcate, însă, nu este specific. Sensibilitatea rebound nu este raportată în mod fiabil; sensibilitatea la mișcarea colului uterin și sensibilitatea anexală sunt mult mai frecvente. Tabloul clinic al diferitelor tipuri de PID poate induce cu ușurință în eroare. Într-un studiu amplu, diagnosticul clinic de BIP a fost confirmat la laparoscopie la doar 65% dintre pacienți. Apendicita, corpul galben hemoragic, endometrioza pelviană, sarcina ectopică, adenita mezenterică și tumorile ovariene au reprezentat 12%, în timp ce 23% au fost considerate a fi normale.39 Mulți pacienți cu PID au semne și simptome atipice, iar unii nu au semne sau simptome deloc.

Femeia cu GC poate părea mai toxică și febrilă și poate manifesta leucocitoză, în timp ce PID cauzată de CT îi poate da o viteză de sedimentare (VSH) crescută. Majoritatea episoadelor de PID gonococică apar la sau la scurt timp după menstruație.40 PID gonococică are un tablou clinic în general mai sever, dar leziunile tisulare și sechelele pe termen lung pot fi mai severe în CT. Această încercare de diferențiere a tablourilor clinice devine lipsită de sens, desigur, în prezența infecțiilor mixte.

TABELUL 197-2 Semne și simptome frecvente în boala inflamatorie pelvină acută

Date de la Karchmer AW. Boli cu transmitere sexuală. În Dale DC, Federman DD, eds. Medicina științifică americană. New York: Scientific American, 1996:7:XXII-10-13.

Orice secreție mucopurulentă ar trebui să producă organisme sensibile la oxigen, deoarece mirosul neplăcut este considerat diagnostic al infecției anaerobe. Orice femeie care are o astfel de scurgere are probabil BIP bine dezvoltată, cu anaerobi oportuniști în urma invadatorilor primari.28 Caseta 197-1 prezintă diagnosticele diferențiale ale BIP. Condițiile potențial letale de luat în considerare includ sarcina ectopică, abcesul tubo-ovarian, ruptura chistului ovarian cu hemoragie și apendicita.

În lumina sindromului Fitz-Hugh-Curtis, simptomele din cadranul drept sus la o femeie activă sexual pot fi un semn indirect de infecție genitală. Durerea are de obicei un debut brusc și poate umbri semnele și simptomele BIP subiacente.27

În cazul rupturii unui abces tubo-ovarian, se poate observa o exacerbare bruscă severă a durerii. Durerea se referă la partea rupturii și este de obicei urmată de peritonită generalizată și colaps. Durerea de umăr poate fi prezentă. Pulsul va fi probabil crescut

disproporționat cu febra și este frecvent până la 170.25 Operația chirurgicală trebuie efectuată în decurs de 12 ore sau mortalitatea devine probabilă.

O istorie atentă este, ca întotdeauna, neprețuită. Factorii de risc și istoricul pacientului trebuie evaluați pentru probabilitatea de infecție cu un organism cu transmitere sexuală. Pacientul trebuie să fie chestionat despre orice partener sexual nou, metodă de contracepție și proceduri medicale recente. Sursa, severitatea și caracteristicile durerii pelvine/abdominale trebuie evaluate. Trebuie luată în considerare și cervicita mucopurulentă, iar colul uterin trebuie cultivat pentru GC și CT.

Tratamentul empiric al PID trebuie inițiat la femeile tinere active sexual și la alte femei cu risc de BTS dacă suferă de dureri pelvine sau abdominale inferioare, dacă nu poate fi identificată nicio cauză pentru alte simptome decât PID și dacă unul sau mai multe dintre următoarele criterii minime sunt prezente la examenul pelvin:

• Sensibilitate la mișcarea colului uterin sau sensibilitate a uterului sau sensibilitate anexală

Temperatura orală peste 101°F sau 38,3°C

Secreții mucopurulente anormale cervicale sau vaginale

Prezența unui număr abundent de leucocite la microscopia salină a secrețiilor vaginale

Viteza crescută de sedimentare a eritrocitelor

Proteina C reactivă crescută

Documentația de laborator a infecției cervicale cu GC sau CT Se sugerează următoarele criterii de spitalizare:

Urgențele chirurgicale (de exemplu, apendicita) nu pot fi excluse.

Pacienta este însărcinată.

Pacientul nu răspunde clinic la terapia antimicrobiană orală.

Pacientul nu este capabil să urmeze sau să tolereze un regim oral în ambulatoriu.

Pacientul are o boală severă, greață și vărsături sau febră mare.

Pacienta are un abces tubo-ovarian.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Criteriile de spitalizare includ urgență chirurgicală sau pacient cu apariție septică, sarcină, eșecul de a răspunde la antibioticele orale și suspiciunea de abces tubo-ovarian. Trimiterea este necesară dacă diagnosticul este incert sau amenință o urgență chirurgicală. În cazul în care medicul decide să nu se spitalizeze, se poate încerca un regim de antibioticoterapie combinat cu terapiile de susținere discutate mai târziu, dacă starea clinică și de laborator a

pacientului poate fi reevaluată în 48 până la 72 de ore. Valorile de laborator și criteriile obiective ale pacientului ar trebui să direcționeze întregul tratament în faza acută. CDC lasă la latitudinea medicului individual să decidă asupra severității bolii și asupra tratamentului optim. Orientările sale spun că „Majoritatea experților încurajează spitalizarea și tratamentul cu antibiotice intravenoase”.

Antibiotice

PID este un sindrom complex, cu prezentări inconsistente și variabile la diferite femei și care include o serie de simptome și microorganisme etiologice. Din acest motiv, sunt utilizate regimuri cu antibiotice cu spectru larg care permit o oarecare flexibilitate din partea medicului. Regimurile sunt adaptate pe baza severității clinice și a rezultatelor de laborator, conformității pacientului, costului medicamentelor și disponibilității medicamentelor. Deoarece unele antibiotice acoperă un singur organism, recomandările CDC pentru ambulatoriu iau în considerare activitatea anaerobă limitată a oricărui regim.

Tratament oral

Terapia orală poate fi luată în considerare pentru femeile cu BIP acută ușoară până la moderat severă, deoarece rezultatele clinice în rândul femeilor tratate cu terapie orală sunt similare cu cele ale femeilor tratate cu terapie parenterală. Femeile care nu răspund la terapia orală în decurs de 72 de ore trebuie reevaluate pentru a confirma diagnosticul și trebuie să li se administreze terapie parenterală (vezi Caseta 197-2).

Cincisprezece la sută dintre femeile cu BIP nu răspund la tratamentul antimicrobian primar, 20% au cel puțin o recidivă și 15% sunt infertile.19

Având în vedere natura polimicrobiană a PID, complexitatea izolării, tulpinile de microorganisme rezistente la antibiotice și realitățile ratei de recurență cu utilizarea antibioticelor, o abordare care combină îmbunătățirea sistemului imunitar și terapiile netoxice concomitent cu antibioticele pare bună. Cu toate acestea, nu există terapii bazate pe dovezi care să utilizeze terapii naturale exclusiv pentru

tratamentul BIP. Antibioticele pot ajuta în prima fază a tratamentului, dar este posibil să nu ofere o intervenție suficientă pentru devastarea care apare în mod regulat în urma infecției primare.

Medicina Fizica

Diatermie

În anii 1920 și 1930, diatermia pulsată, de înaltă frecvență a fost raportată pentru prima dată a fi benefică în tratamentul femeilor cu BIP.41-43.

Pulsul de energie electrică pentru o perioadă scurtă de timp (65 mcs la fiecare 1600 mcs) la intensitate mare realizează rezultatul terapeutic dorit fără hiperpirexia asociată de obicei cu diatermia. Recuperarea locală este îmbunătățită, sistemul reticuloendotelial este stimulat și

fracțiile gamma-globulinei sunt crescute.21 Nu există cercetări moderne cu privire la utilizarea acestei terapii, iar practicienii ar trebui să fie foarte precauți în utilizarea acesteia ca substitut pentru terapia cu antibiotice.

Băi de șezut

În mod tradițional, băile de șezut au fost o componentă importantă a tratamentului naturist al BIP. Baia de șezut de contrast este utilizată în principal pentru a crește circulația pelvină, pentru a aduce un aflux de macrofage în zonă și pentru a asigura decongestionarea reacției inflamatorii pelvine (pentru discuții suplimentare, vezi capitolul 40).

Suplimente nutritive

Vitamina C

Vitamina C poate fi utilă în tratamentul femeilor cu BIP din următoarele motive:

Efectele sale antiinflamatorii ajută la scăderea distrugerii țesuturilor.

Sprijinul său pentru repararea țesutului de colagen ajută la prevenirea răspândirii infecției (mai ales important în infecțiile GC, care se pot răspândi prin țesutul conjunctiv subepitelial, ducând la dezorganizarea matricei de colagen8).

• Activitatea sa fibrinolitică ajută la prevenirea cicatricilor pelvine.

Beta-caroten

Ovarul normal are o concentrație mare de beta-caroten. Deoarece aceste structuri sunt bombardate de inflamație și de compania nedorită a microbilor agresivi, este esențial să se mențină nivelurile optime de caroten pentru a permite o apărare optimă. Beta- P

carotenul potențează efectele benefice ale interferonului și intensifică P

numeroase alte funcții imunitare, cum ar fi nivelurile de anticorpi și activitatea Q WBC.44,45 Beta-carotenul este, de asemenea, important ca un antioxidant, ajutând la limitarea leziunilor celulare induse de procesul inflamator (a se vedea capitolul 69 pentru o discuție completă despre acest nutrient).

Bromelaină

Bromelaina trebuie considerată o componentă importantă a regimului de tratament. Exudatul anexal în PID supurează frecvent pentru a forma abcese. Dacă iritația țesuturilor este ameliorată sau ameliorată în timpul etapei acute, o mare parte din exsudat poate fi absorbită și se vor forma mai puține aderențe.41 Se vor forma aderențe pe măsură ce exudatul persistă, structurile fiind copleșite de inflamație. De asemenea, după rezoluție, poate apărea aglutinarea pliului vilos din lumenul tubului, rezultând cicatrici și ocluzie tubară.6

Bromelaina activează fibrinoliza, care poate diminua foarte mult sechelele durabile ale exudatului inevitabil. Bromelaina demonstrează, de asemenea, proprietăți antimicrobiene, iar un studiu italian a arătat că pătrunde în salpinx46 (a se vedea capitolul 71 pentru discuții suplimentare).

Probioticele

Când indivizii iau antibiotice, microflora gastrointestinală, vaginală și a vezicii urinare sunt perturbate. Acest lucru poate provoca efecte secundare

cu utilizarea antibioticelor sau după o astfel de utilizare, inclusiv diaree, vulvovaginită candida și cistita acută. Probioticele sunt, în general, definite ca microorganisme vii a căror funcție depinde de capacitatea unei tulpini de a beneficia gazda atunci când este administrată pe cale orală.

Există multe specii și tulpini despre care s-a dovedit că au proprietăți adezive și pot prolifera în aceste organe și astfel împiedică creșterea excesivă oportunistă, precum și efectele secundare ale antibioticelor și, de asemenea, restabili microflora normală. Nicio specie sau tulpină nu poate fi recomandată aici, dar produsele combinate care trebuie luate în considerare ar trebui să includă cel puțin unul sau mai multe dintre următoarele: Lactobacillus rhamnosus, L. plantarum, L. rheuteri, L. acidophilus, Bifidobacterium bifidum, B. lactis, B. breve și B. longum.

Medicamente botanice

S-a demonstrat că multe plante botanice au efecte antimicrobiene și imunostimulatoare. Extractele de alicină din usturoi, focă de aur și rădăcină de struguri din Oregon și echinaceea ar trebui considerate cel puțin ca parte a unui plan de tratament și ca adjuvanti la terapia antiobiotică.

Pachete de epuizare vaginala

Folosirea pachetului de depleție vaginală a fost din istorie o parte a tratamentului tradițional PID, deoarece promovează drenajul exudatului din țesuturile implicate. (Acest lucru este discutat mai detaliat în Anexa 12.) De asemenea, poate stimula celulele imune din vagin pentru a oferi o primă linie de apărare.

Hydrastis canadensis

Proprietățile antimicrobiene specifice de potențare imună și natura generală antibacteriană a sigiliului de aur îl fac indispensabil în îngrijirea BIP. Deoarece Hydrastis canadensis este, de asemenea, un troforestor al membranelor mucoase, planta trebuie utilizată pe toată perioada de reabilitare. (H. canadensis este discutat mai detaliat în capitolul 97.)

Prevenirea

Prevenirea BTS este o problemă extrem de importantă pentru toate femeile active heterosexuale și bisexuale. Femeia fără antecedente de PID ar trebui să fie în continuare îngrijorată de populația semnificativă de bărbați purtători asimptomatici de BTS. Alegerea controlului nașterii este esențială. Femeile care folosesc metode contracepționale de barieră au un risc mai scăzut de BIP.

Contraceptive orale

Un număr surprinzător de articole laudă utilizarea contraceptivelor orale (CO) pentru inhibarea lor aparentă a GC.21 Burnham19 a sugerat utilizarea OC după un prim episod de PID pentru a preveni recurența. Aparent, estrogenii creează un dop cervical mai gros, care oferă protecție împotriva gonococilor.8,10 OC scad, de asemenea, lungimea și volumul fluxului menstrual, scăzând astfel expunerea GC la acest mediu de cultură la îndemână.

Pe de altă parte, utilizatorii de OC au un risc mai mare de infecții cu chlamydia.8,32,40,47 Progesteronul poate produce eversiune cervicală, expunând epiteliul columnar endocervical - țesutul țintă al CT.40 Estradiolul a fost implicat în suprimarea anticorpilor endocervicali necesari pentru rezoluția cu estrogenul CT pe animale, un număr mai mare de experimente cu CT40. de celule cervicale infectate și o durată mai lungă a infecției.48 Deoarece femeile probabil nu sunt expuse selectiv la GC versus CT, OC nu sunt recomandate.

Dispozitive intrauterine

DIU are o reputație proastă în PID.* Această reputație este un transfer de la fostul Dalkon Shield, care nu mai este disponibil. DIU actuale, cum ar fi Copper T și Mirena, sunt în general considerate sigure. Cu toate acestea, utilizarea unui DIU este asociată cu un risc ușor crescut de BIP, mai ales în primele 4 luni de utilizare. Un DIU permite colonizarea bacteriilor pe suprafața sa, reducând simultan capacitatea imunologică locală.49 Dacă o femeie cu suspiciune de BIP are un DIU, acesta trebuie îndepărtat la 12 până la 24 de ore după inițierea terapiei cu antibiotice pentru a preveni răspândirea infecției în timpul eliminării acestuia.

Metode de barieră

Metodele de contracepție cu barieră sunt alegeri excelente pentru prevenirea BIP. Prezervativul este preferat protectoarelor cervicale, deoarece prin această metodă spermatozoizii ajung mai rar în bolta vaginală.

Douături

Este de evitat dusurile la întâmplare, deoarece perturbă flora vaginală. Toate formele de dusuri mari cresc riscul de BIP și pot determina urcarea organismelor în tractul genital superior.

Un studiu a comparat 100 de pacienți consecutivi spitalizați pentru BIP cu 762 de control și 119 femei suspectate de a avea BIP.50 Dusurile curente (definite ca orice dușuri în ultimele 2 luni) a fost mai frecventă în rândul celor cu BIP decât în rândul celor din ambele grupuri

de control. Printre dușurile actuale, PID a fost legată de frecvența dușurilor. Cei care au făcut dușuri de trei sau mai multe ori pe lună au avut de 3,6 ori mai multe șanse de a dezvolta BIP decât cei care au făcut dușuri de mai puțin de o dată pe lună.

Un studiu mult mai amplu a chestionat 6984 de femei cu vârsta peste 18 ani și a constatat că 32% au spus că au făcut duș în săptămâna precedentă; 13% au raportat că fac dușuri regulate mai mult de o dată pe săptămână.51

Relații sexuale în timpul menstruației

Nu se recomandă actul sexual în timpul menstruației decât dacă se folosește prezervativ. Riscul de GC este crescut de pierderea dopului protector de mucus cervical și de prevalența sângelui, mediu de elecție pentru gonococ. Se crede, de asemenea, că endometrul oferă protecție locală împotriva invaziei bacteriene, iar acest strat este cel care este îndepărtat în timpul menstruației.

Fumat

Când 197 de femei spitalizate pentru prima lor infecție cu PID au fost comparate cu 667 martori cu afecțiuni non-ginecologice, s-a constatat că fumătorii de țigări, în comparație cu femeile care nu au fumat niciodată, aveau un risc crescut de BIP de 1,7, iar foștii fumători de țigări aveau un risc crescut de 2,3. Nu a existat o relație doză-răspuns.52

Un studiu mai riguros a găsit rezultate similare. Acesta a fost un studiu populațional, controlat pe cazuri, pe 131 de femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 40 de ani care au fost tratate pentru primul episod de BIP, comparativ cu 294 de pacienți selectați aleatoriu din aceeași organizație de întreținere a sănătății. Fumatorii actuali, comparativ cu cei care nu au fumat niciodata, au avut un risc crescut de BIP. Femeile care fumau 10 sau mai multe țigări pe zi au avut un risc mai mare decât cele care fumau mai puțin.53

Educație

Un medic ar trebui să analizeze semnele și simptomele BIP cu toate femeile active sexual și să încurajeze orice femeie să solicite sfat dacă pare să se potrivească cu tabloul clinic al BIP. Diagnosticul este

♦Referințele 5, 16, 19, 22, 27, 54, 55.

mai ușor de făcut și recuperarea mai rapidă atunci când tratamentul este instituit devreme.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul constă în două faze, ambele fiind importante. Primul scop terapeutic este eliminarea tuturor agenților patogeni și normalizarea microflorei anexei. Al doilea este reabilitarea țesuturilor deteriorate.

Femeile ar trebui să evite actul sexual până când toate semnele și simptomele sunt rezolvate și partenerii lor de sex masculin au fost examinați și tratați. În plus, toți partenerii

cu până la 2 luni înainte de îmbolnăvire ar trebui să fie examinați19 și tratați dacă se pune un diagnostic de BIP. Repausul crescut la pat trebuie să însoțească, de asemenea, toate formele de tratament.

Aceste terapii sunt recomandate ca adjuvanti la tratamentul cu antibiotice adecvat și la sprijinul imunitar, așa cum sa discutat în capitolul 56.

Dieta

Toți inhibitorii dietetici ai funcției imune (zahăr, alcool, grăsimi saturate, carbohidrați simpli) trebuie limitați în timpul ambelor faze de tratament.

Suplimente

Beta-caroten: 100.000 UI/zi timp de 2 sau mai multe luni

Vitamina E: 400 UI/zi timp de 3 luni

Vitamina C: 500 mg de patru ori pe zi în prima săptămână de tratament și apoi a scăzut în 3 zile la 250 mg de trei ori pe zi

Clorofilă: 10 mg de grăsime/olisolubilă de patru ori pe zi timp de 1 lună

Bromelaină: 250 mg (1800 de unități de coagulare a laptelui [MCU]) de patru ori pe zi în prima săptămână și de trei ori pe zi timp de 6 săptămâni

Supliment de probiotice: minim 1 miliard CFU pe zi, luați în considerare până la 24 miliarde CFU pe zi în timpul tratamentului cu antibiotice și timp de 2 luni după aceea

Medicamente botanice

H. canadensis: 500 mg de extract solid (4:1 sau 8% până la 12% conținut de alcaloizi) de trei ori pe zi în timpul fazei acute; 250 mg de trei ori pe zi în timpul recuperării

Pachete vaginale: zilnic în timpul fazei acute până când există un răspuns clinic și de laborator adecvat. După faza acută, pachetele vaginale trebuie folosite de trei ori pe săptămână, alternând cu dușuri cu clorofilă, timp de 3 săptămâni.

Medicina Fizica

Diatermie: diatermie pulsată, de mare intensitate, timp de 10 minute în zona suprapubiană, 10 minute peste ficat și 10 minute în zona suprarenalei stângi (dreapta fiind probabil stimulată cu ficatul).

Băi de șezut: de una până la două ori/zi pe parcursul fazei acute. Băile de șezut contrastante sunt date în grupuri de trei modificări de la cald la rece. Sunt necesare două căzi separate în timpul acestui proces. Caldura este la 105oF la 115oF, rece la 55oF la 85oF, temperaturile depind de toleranța pacientului. Tratamentul standard este de 3 minute la cald și 30 de secunde la rece, acest ciclu fiind repetat de trei ori într-o singură ședință. Nivelul apei din

cada cu hidromasaj este setat cu 1 inch mai mare decât la rece. Este necesar un draperiu adecvat pentru a preveni răcirea. Ca la toate tratamentele de hidroterapie, se termină întotdeauna cu frigul.

REFERINȚE

Washington AE, Arno P, Brooks A. Costul economic al bolii inflamatorii pelvine. JAMA. 1986;255:1735-1738.

Dodson FS. Etiologia polimicrobiană a bolii inflamatorii pelvine acute și regimurile de tratament. Rev Inf Dis. 1985;7:s6996-s7002.

Karchmer AW. Boli cu transmitere sexuală. În: Dale DC, Federman DD, eds. Medicina științifică americană. New York: Scientific American; 1996:7:XXII-10-13.

Black C. Metode actuale de diagnostic de laborator al infecţiilor cu Chlamydia trachomatis. Clin Micr Rev. 1997;ian:160- 184.

Westrom L. Incidența, prevalența și tendințele bolii inflamatorii pelvine acute și consecințele acesteia în țările industrializate. Am J Ob Gyn. 1980;138:880-892.

Spence M. Rolul gonococului în salpingită. J Repro Med. 1977;19:31-35.

Handsfield H, Lipman T, Harisch J, et al. Gonoreea asimptomatică la bărbați. N Engl J Med. 1974;290:117-123.

Ringsdorf W, Cheraskin E. Vitamina C și vindecarea rănilor umane. Chirurgie bucală. 1985, martie: 231-233.

Ward M, Watt P, Robertson J. Trompele uterine umane: un model de laborator pentru infecția gonococică. J Inf Dis. 1974;129:650-659.

Denhanm I. Boală inflamatorie pelvină. Austral Fam Phy. 1986;15:254-256.

McGee ZA, Stephens D, Hoffman LH,

et al. Mecanisme de invazie a mucoasei de către Neisseria patogenă. Rev Infect Dis. 1983;5(suppl 4):708-714.

Lip J, Burgoyne X. Flora bacteriană cervicală și peritoneală asociată cu salpingita. Ob Gyn. 1966;28:561-563.

Cunningham FG, Hath J, Gilstrap L. Patogeneza bacteriană a bolii inflamatorii pelvine acute. Ob Gyn. 1978;52:161-164.

Chow A, Malkasian K, Marshall J, et al. Bacteriologia bolii inflamatorii pelvine acute. Am J Ob Gyn. 1974;122: 876-879.

Thompson S, Washington E. Epidemiologia infecțiilor cu Chlamydia trachomatis cu transmitere sexuală. Epid Rev. 1983;5:96-123.

Guderian AM, Trobough G. Reziduuri ale bolii inflamatorii pelvine la utilizatorii de dispozitive intrauterine: un rezultat al infecției cu dispozitivul intrauterin sau cu Chlamydia trachomatis? Am J Ob Gyn. 1986;154:497-503.

Forslin L, Falk V, Danielsson D. Modificări în incidența salpingitei acute gonococice și nongonococice. Fr. J Vener Dis. 1978;54:247-250.

Pedowitz P, Bloomfield R. Abces anexial rupt. Am J Ob Gyn. 1964;88:721-729.

Urnes A, Stray-Pedersen B, Raknerud N. Raport de caz: ascita masivă ca complicație a perihepatitei subclinice și a bolii inflamatorii pelvine. Acta Obstet Gyn Scand. 1986;65:277-278.

Wolner-Hanssen P, Westrom L, Mardh PA. Perihepatita si salpingita chlamidiana. Lancet. 1980;i:901-903.

Bartlett J. Infecții anaerobe ale pelvisului. Clin Ob Gyn. 1979;21:351-359.

Curran J. Consecințele economice ale bolii inflamatorii pelvine în SUA

Am J Ob Gyn. 1980;138:848-851.

Westrom L. Efectul bolii inflamatorii pelvine acute asupra fertilității. Am J Ob Gyn. 1975;121:707-713.

Toth A, O'Leary W, Ledger W. Evidence for microbial transfer by spermatozoa. Ob Gyn. 1982;59:556-559.

Kinghorn GR, Waugh MA. Utilizarea contraceptivelor orale și prevalența infecției cu Chlamydia trachomatis la femei. Fr. J Vener Dis. 1981;57:187-190.

Lang D, Kummer J. Cytomegalovirus în spermă: observație în populații selectate. J Inf Dis. 1975;132:472-473.

Dahlberg B. Bacteriospermie asimptomatică. Urologie. 1976;VIII:563-566.

Lang D, Kummer J. Demonstration of cytomegalovirus in sperma. N Engl J Med. 1972;287:756-758.

Eschenbach DA. Boala inflamatorie pelvina acuta: etiologie, factori de risc si patogeneza. Clin Ob Gyn. 1976;19:147-169.

Gomez C, Stenback W, James A, et al. Atașarea Neisseria gonorrhoeae la sperma umană. Br J Ven Dis. 1979;55:245-255.

Friberg J. Chlamydia atașată la spermatozoizi. J Inf Dis. 1985;152:854.

Jacobson L, Westrom L. Diagnosticul obiectivat al bolii inflamatorii pelvine acute: valoarea diagnostică și prognostică a laparoscopiei de rutină. Ob Gyn. 1969;105:1088.

Cromer B, Heald F. Boala inflamatorie pelviană asociată cu Neisseria gonorrhoeae și Chlamydia trachomatis: corelate clinice. Sex Trans Dis. 1987;14:125-129.

Gellhorn G. Diatermia în ginecologie. JAMA. 1928 martie: 1005-1008.

Horowitz E, Derow D, Bierman W. Determinarea temperaturii în pelvisul feminin în timpul diatermiei. Sunt JM Sc. 1935;189:555-556.

Kottke F, Gullickson G, Erickson H, et al. Studiul valorii reactive a diatermiei cu undă lungă și a diatermiei cu microunde pentru încălzirea pelvisului. Arch Phys Med Rehab. 1955 martie: 137-140.

Rhodes J. Acțiunea interferonului uman: reglare reciprocă de către acid retinoic și beta-caroten. J Natl Cancer Inst. 1983;70:833-837.

Alexander M, Newmark H, Miller RG. Beta-carotenul oral poate crește numărul de OKT4? celule din sângele uman. Scrisori Immunol. 1985;9:221-224.

Luerti M, Vignali M. Influența bromelainei asupra penetrării antibioticelor în uter, salpinx și ovar. Drugs Exp Clin Res. 1978;4:45-48.

Washington AE, Gove S, Schachter J, et al. Contraceptive orale, infecție cu Chlamydia trachomatis și boală inflamatorie pelvină. JAMA. 1985;253:2446-2450.

Rank R, White H, Hough A. Efectul estradiolului asupra infecției genitale cu Chlamydia la femele de cobai. Infectează Imun. 1982;38:699-705.

Keith L, Berger G, Edelman D și colab. Despre cauzalitatea bolii pelvine. Am J Ob Gyn. 1984;149:215-224.

Wolner-Hanssen P. Asocierea dintre dusurile vaginale și boala inflamatorie pelvină acută. JAMA. 1990;263:1936-1941.

Tucker ME. Dusurile duse mari cresc riscul de boli inflamatorii pelvine. Știri Fam Pract. 1996; 15 august.

Marchbanks P, Lee NC, Peterson HB. Fumatul de ţigară ca factor de risc pentru boala inflamatorie pelvină. Am J Ob Gyn. 1990;162:639-644.

Scholes D. Fumatul actual de ţigară și riscul de boală inflamatorie pelvină acută. Am J Pub Health. 1992;82:1352-1355.

Burkman R. Utilizarea dispozitivelor intrauterine și riscul bolii inflamatorii pelvine. Am J Ob Gyn. 1980;138:861-863.

Eschenbach D, Harnisch J, Holmes K. Patogeneza bolii inflamatorii pelvine acute: rolul contracepției și alți factori de risc. Am J Ob Gyn. 1980;128:838-850.

CAPITOLUL 198

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Detresă epigastrică la 45 până la 60 de minute după mese sau durere nocturnă; ambele ameliorate de alimente, antiacide sau vărsături

Sensibilitate epigastrică și pază

Simptome cronice și periodice

Analiza gastrică indică acidul în toate cazurile, cu hipersecreție la aproximativ jumătate din pacienții cu ulcer duodenal

Craterul ulcerului sau deformarea care apare de obicei la nivelul bulbului duodenal (ulcer duodenal) sau pilor (ulcer gastric) la radiografie sau la examenul cu fibre optice

Test pozitiv pentru sânge ocult în scaun

P CONSIDERAȚII GENERALE

Formarea ulcerului peptic are loc în stomac (ulcer gastric) și în prima porțiune a intestinului subțire (ulcer duodenal). Ulcerele duodenale sunt mai frecvente, cu o prevalență estimată de 6% până la 12% în Statele Unite. Aproximativ 10% din populația SUA are dovezi clinice de ulcer duodenal la un moment dat în viață. Este de patru ori mai frecventă la bărbați decât la femei și de patru până la cinci ori mai frecventă decât ulcerul gastric benign evident clinic.

Deși simptomele unui ulcer peptic pot fi absente sau destul de vagi, majoritatea ulcerelor peptice sunt asociate cu disconfort abdominal observat la 45 până la 60 de minute după masă sau în timpul nopții. În cazul tipic, durerea este descrisă ca roade, arsură, crampe, durere sau „arsuri la stomac". Mâncarea sau utilizarea antiacidelor are ca rezultat, de obicei, o mare ușurare. La vârstnici, prezentarea bolii ulcerului peptic poate fi, de asemenea, subtilă și atipică în comparație cu cea la pacienții mai tineri, ceea ce duce la o întârziere a diagnosticului.

Chiar dacă ulcerele duodenale și gastrice apar în locuri diferite, ele par a fi rezultatul unor mecanisme similare. Mai exact, dezvoltarea unui ulcer duodenal sau gastric se datorează deteriorării factorilor de protecție care căptușesc stomacul și duodenul.

În trecut, accentul s-a pus în primul rând pe secrețiile acide ale stomacului ca cauză principală atât a ulcerului gastric, cât și a celui duodenal. Cu toate acestea, mai recent, accentul s-a pus pe bacteria Helicobacter pylori și pe medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Acidul gastric este extrem de coroziv, cu un pH de 1 până la 3. Pentru a proteja împotriva ulcerelor, mucoasa stomacului și a intestinului subțire este protejată de un strat de mucină. În plus, reînnoirea constantă a celulelor intestinale și secreția de factori care neutralizează acidul atunci când vine în contact cu stomacul și mucoasa intestinală protejează, de asemenea, împotriva formării ulcerului.

Debitul excesiv de acid gastric este rareori un factor în ulcerul gastric, deoarece la acești pacienți debitul de acid gastric este de obicei normal sau redus. În schimb, aproape jumătate dintre pacienții cu ulcer duodenal au crescut debitul de acid gastric. Această creștere se poate datora unei creșteri a numărului de celule parietale. Ca grup, pacienții cu ulcer duodenal au de două ori mai multe celule parietale decât martorii normale.

Chiar și cu o creștere a producției de acid gastric, în circumstanțe normale există destui factori de protecție pentru a preveni formarea ulcerului. Cu toate acestea, atunci când integritatea acestor factori de protecție este afectată, se poate forma un ulcer. O pierdere a integrității poate fi cauzată de H. pylori, AINS, alcool, deficiență de nutrienți, stres și mulți alți factori. Dintre acești factori, H. pylori și AINS sunt de departe cei mai semnificativi.

Mai multe boli cronice au fost, de asemenea, asociate cu un risc crescut de a dezvolta ulcer peptic. Acestea includ boala Crohn, insuficiența renală cronică, ciroza hepatică, fibroza chistică, boala pulmonară obstructivă cronică, mastocitoza sistemică (o afecțiune în care există prea multe mastocite imunitare în organism) și tulburările mieloproliferative (policitemia vera, leucemia mielogenă cronică, metatrogenia mieloidă și agnoplasia esențială1).

Helicobacter pylori

Rolul H. pylori în boala ulcerului peptic a fost investigat pe larg. S-a demonstrat că 90% până la 100% dintre pacienții cu ulcer duodenal, 70% cu ulcer gastric și aproximativ 50% dintre cei peste 50 de ani sunt pozitivi pentru H. pylori.2 Cu toate acestea, peste 80% dintre H. pylori - persoanele infectate nu dezvoltă niciodată un ulcer3. conferă risc citotoxic suplimentar pentru patologiile gastrice4, informațiile contradictorii justifică cercetări ulterioare.5,6 Prezența H. pylori este determinată prin testarea nivelului de anticorpi împotriva H. pylori în sânge sau salivă sau prin cultivarea materialului colectat în timpul unei endoscopie precum și măsurarea respirației pentru uree.

Debitul gastric scăzut, precum și conținutul scăzut de antioxidanți în mucoasa gastrointestinală se crede că predispun la colonizarea H. pylori. Aceasta crește pH-ul gastric, creând astfel un scenariu de feedback pozitiv și crescând probabilitatea de colonizare a stomacului și a duodenului cu alte organisme.7

Aspirina și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Aspirina și alte AINS sunt asociate cu un risc semnificativ de ulcer peptic. În plus, combinația dintre utilizarea AINS și fumatul este deosebit de dăunătoare pentru pacientul cu ulcer.8 Deși majoritatea studiilor care documentează frecvența relativă a ulcerelor peptice ca o consecință a utilizării AINS s-au concentrat pe AINS în tratamentul artritei și durerilor de cap, riscul de sângerare gastrointestinală din cauza ulcerului peptic a fost recent evaluat pentru doze de aspirina150, zilnic30. și 75 mg— doze recomandate în mod obișnuit pentru prevenirea atacurilor de cord și a accidentelor vasculare cerebrale.9

Un studiu efectuat la cinci spitale de testare din Anglia a constatat un risc crescut de sângerare gastrointestinală din cauza ulcerului peptic la toate nivelurile de dozare. Cu toate acestea, doza de 75 mg/zi a fost asociată cu 40% mai puține sângerări decât 300 mg/zi și cu 30% mai puține sângerări decât 150 mg/zi. Cercetătorii au concluzionat: „Niciun regim profilactic de aspirină utilizat în mod convențional nu pare lipsit de riscul de complicații ale ulcerului peptic”.

Deși a existat o reducere a ulcerelor induse de AINS odată cu dezvoltarea inhibitorilor selectivi ai ciclooxigenazei-2 (Rofecoxib, Celecoxib) pentru afecțiunile artritice, ulcerele induse de aspirină continuă să rămână o problemă continuă din cauza utilizării crescute a aspirinei pentru protecția împotriva evenimentelor cardiovasculare.8

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Persoanele care se confruntă cu orice simptome de ulcer peptic au nevoie de îngrijire medicală competentă. Complicațiile ulcerului peptic, cum ar fi hemoragia, perforația și obstrucția reprezintă urgențe medicale care necesită spitalizare imediată.

Evident, cel mai bun tratament al unui ulcer peptic presupune identificarea factorului cauzal și eliminarea corespunzătoare a acestuia.

Factorii stilului de viață

Stresul și emoțiile

Stresul este considerat universal a fi un factor important în patogeneza ulcerului peptic. Cu toate acestea, această credință se bazează pe observații necontrolate. Literatura medicală este controversată și fiecare încercare substanțială de a examina această ipoteză a fost plină de erori metodologice.10

Această problemă este și mai complicată de observația că bărbații și femeile cu ulcer peptic par să aibă profiluri psihologice distinct diferite. În plus, mai multe studii au arătat că

numărul de evenimente de viață stresante nu este semnificativ diferit la pacienții cu ulcer peptic în comparație cu martorii selectați cu grijă, fără ulcer. Aceste date sugerează că nu doar cantitatea de stres, ci mai degrabă răspunsul pacientului la acesta este factorul semnificativ. Un studiu prospectiv amplu pe 4000 de persoane care nu aveau antecedente de ulcer peptic a arătat că cei care au perceput un stres mai semnificativ în viața lor au avut un risc crescut de a dezvolta ulcer peptic11 (a se vedea capitolul 60 pentru o discuție mai completă).

Factorii psihologici sunt probabil importanți la unii pacienți cu ulcer peptic, dar nu și la alții. Ca grup, pacienții cu ulcer au fost caracterizați ca având tendința de a reprima emoțiile, pacienții ar trebui încurajați să descopere exprimări plăcute de autoexprimare și emoție.

Fumat

Frecvența crescută, răspunsul scăzut la terapia ulcerului peptic și o mortalitate crescută din cauza ulcerului peptic sunt toate legate de fumat. Trei mecanisme postulate pentru această asociere sunt următoarele11:

Scăderea secreției pancreatice de bicarbonat (un neutralizator important al acidului gastric)

Reflux crescut de săruri biliare în stomac

Accelerarea golirii gastrice in duoden

Sărurile biliare sunt extrem de iritante pentru stomac și porțiunile inițiale ale duodenului. Refluxul de sare biliară indus de fumat pare a fi cel mai probabil factor responsabil pentru incidența mai mare a ulcerului peptic în rândul fumătorilor. Cu toate acestea, aspectele psihologice ale fumatului sunt de asemenea importante, deoarece anxietatea cronică și stresul psihologic asociate cu fumatul par să înrăutățească activitatea ulcerului.

Factori nutriționali

Alergie alimentară

Dovezile clinice și experimentale indică alergia alimentară ca factor etiologic principal.12-15 Leziunile ulcerului peptic și reacția Arthus (un răspuns inflamator local datorat depunerii complexelor imune în țesuturi) prezintă aceleași modificări microanatomice.2 Într-un studiu, 98% dintre pacienții cu dovezi radiografice de ulcer peptic au prezentat un alt studiu al tractului alergic și respirator superior14. 25 din 43 de copii alergici au avut ulcere peptice diagnosticate cu raze X.15 Clinic, o dietă de eliminare a fost folosită cu mare succes în tratarea și prevenirea ulcerelor recurente.13,14 Alergia alimentară este, de asemenea, în concordanță cu rata ridicată de recurență a ulcerului peptic.

În mod ironic, mulți oameni cu ulcer peptic se calmează consumând lapte, un aliment foarte alergic. Laptele ar trebui evitat numai pe această bază. Cu toate acestea, există dovezi suplimentare care sugerează că laptele ar trebui evitat de către pacienții cu ulcer peptic; de

exemplu, studiile populației arată că, cu cât este mai mare consumul de lapte, cu atât este mai mare probabilitatea de ulcer, iar laptele crește semnificativ producția de acid gastric.16

Fibră

O dietă bogată în fibre și săracă în zahăr rafinat este asociată cu o rată redusă de ulcere duodenale în comparație cu o dietă săracă în fibre.3 Utilizarea terapeutică a unei diete bogate în fibre la pacienții cu ulcer duodenal recent vindecat reduce rata de recurență la jumătate. mișcarea rapidă a acestei faze în duoden, care se observă în mod normal la pacienții cu ulcer. Deși s-a demonstrat că mai multe fibre folosite adesea pentru a suplimenta dieta (de exemplu, pectină, gumă de guar, psyllium) produc efecte benefice, o dietă bogată în alimente vegetale este cea mai bună.18,19.

Varză

Sucul de varză crudă a fost bine documentat ca având un succes remarcabil în tratarea ulcerului peptic.20-22 Un litru pe zi de suc proaspăt, luat în doze divizate, a dus la vindecarea totală a ulcerului în medie de numai 10 zile. Cercetările ulterioare au arătat că conținutul ridicat de glutamină al sucului este probabil responsabil pentru eficacitatea varzei în tratarea acestor ulcere. Într-un studiu clinic dublu-orb pe 57 de pacienți, 24 folosind 1,6 g/zi de glutamină, iar restul folosind terapie convențională (antiacide, antispastice, dietă, lapte și o dietă blândă), glutamina sa dovedit a fi cel mai eficient tratament. O jumătate dintre pacienții cu glutamină au prezentat vindecare completă (conform analizei radiografice) în decurs de 2 săptămâni, iar 22 dintre cei 24 au prezentat o ușurare completă și vindecare în decurs de 4 săptămâni.23 Deși mecanismul acestor rezultate nu este cunoscut, este postulat de autori că se datorează rolului glutaminei în biosinteza anumitor fragmente mucoproteine hexozamină. Acest lucru ar putea stimula sinteza mucinei, care ar beneficia de pacienții cu ulcer peptic.

În plus, izotiocianați din familia de varză, cum ar fi sulforafanul (SF), au demonstrat o activitate considerabilă împotriva H. pylori. Într-un studiu dublu-orb, 48 de pacienți infectați cu H. pylori au fost repartizați aleatoriu la hrăniri cu germeni de broccoli (70 g/zi; conținând 420 pmol de precursor SF) timp de 8 săptămâni sau la consumul unei greutăți egale de germeni de lucernă (fără SF) ca placebo. Intervenția cu germenii de broccoli, dar nu cu placebo a scăzut nivelurile de urază măsurate prin testul de respirație cu uree și antigenul scaunului H. pylori (ambele biomarkeri ai colonizării H. pylori) și pepsinogenii seric I și II (biomarkeri ai inflamației gastrice). Valorile au revenit la nivelurile inițiale la 2 luni după întreruperea tratamentului.24

Subcitrat de bismut

Bismutul este un mineral natural care poate acționa ca un antiacid; exercită și activitate împotriva H. pylori. Cel mai cunoscut și mai utilizat preparat de bismut este subsalicilatul de bismut (Pepto-Bismol). Cu toate acestea, subcitratul de bismut a produs cele mai bune rezultate împotriva H. pylori și în tratamentul ulcerului peptic.23,25 În Statele Unite, preparatele subcitrat de bismut sunt disponibile prin farmaciile de combinare (pentru a

găsi un farmacist de amestecare în zona dumneavoastră, sunați la Academia Internațională de Farmaciști de Compounding la 1-800-92727-4).

Un avantaj cheie al preparatelor cu bismut față de abordările standard cu antibiotice pentru eradicarea H. pylori este că, deși bacteriile pot dezvolta rezistență la diferite antibiotice, este puțin probabil să dezvolte rezistență la bismut. Pe măsură ce preocupările din comunitatea medicală cresc cu privire la eșecurile regimurilor actuale din cauza rezistenței, devin necesare opțiuni de management nonfarmacologic.26 În India, de exemplu, 80% dintre izolatele de la 259 de pacienți cu ulcer peptic testați au arătat rezistență la metronidazol.27

Deși rezistența la ciprofloxacină și tetraciclină a fost minimă (1% până la 4%) în acest studiu, este evident din istoricul medical recent că o rezistență mai mare la aceste antibiotice va continua să se dezvolte. Acest lucru face din bismutul o alegere rațională de tratament pentru a preveni dezvoltarea ulterioară a tulpinilor recalcitrante. Doza obișnuită de subcitrat de bismut este de 240 mg de două ori pe zi înainte de mese. Pentru subsalicilat de bismut, doza este de 500 mg de patru ori pe zi. Preparatele cu bismut sunt extrem de sigure atunci când sunt luate la dozele prescrise. Subcitratul de bismut poate provoca o întunecare temporară și inofensivă a limbii, a scaunului sau a ambelor. Subsalicilatul de bismut nu trebuie luat de copiii care se recuperează de gripă, varicelă sau alte infecții virale, deoarece poate masca greața și vărsăturile asociate cu sindromul Reye, o boală rară, dar gravă.

Flavonoide

Se știe că flavonoidele contracarează atât producția, cât și secreția de histamină, un factor important în formarea ulcerului. Sunt considerați în general compuși antialergici. Utilizarea acestor compuși pare indicată în special datorită etiologiei alergice probabile a ulcerelor peptice.

Catechina, prin capacitatea sa de a inhiba histidin decarboxilaza, oferă activitate antiulceroasă. Studiile experimentale la cobai și șobolani au demonstrat că catechina are activitate antiulceroasă semnificativă în diferite modele.28,29 Într-un studiu clinic uman, administrarea orală (1000 mg de cinci ori pe zi) a dus la scăderea nivelului de histamină în țesutul gastric (determinat prin biopsie) la pacienții normali și la cei cu gastric și duodenal, de asemenea, a fost demonstrat că ulcerul gastric și duodenal29 a fost acut. Nivelurile histaminei, care cresc semnificativ la pacientii cu urticarie si alergie alimentara dupa aplicarea locala a antigenului pe mucoasa gastrica, ar putea fi scazute prin administrarea prealabila a catechinei.

Într-un studiu recent, s-a demonstrat că mai multe flavonoide inhibă H. pylori într-un mod clar dependent de concentrație.30 În plus, spre deosebire de antibiotice, s-a demonstrat că flavonoidele cresc factorii naturali de apărare care previn formarea ulcerului. Activitatea flavonei, cel mai puternic flavonoid din studiu, s-a dovedit a fi similară cu cea a subcitratului de bismut.

Sofalcone — un derivat sintetic al sophoradinei, un flavonoid găsit în Sophora tonkinensis, o plantă folosită în medicina tradițională chineză — a dat rezultate bune în vindecarea ulcerelor după eradicarea H. pylori.31,32.

Diverse

S-a dovedit că vitaminele A și E inhibă dezvoltarea ulcerelor de stres la șobolani și sunt importante în menținerea integrității barierei mucoase .

studiu clinic.35

Zincul crește producția de mucină in vitro și s-a demonstrat că are un efect protector asupra ulcerului peptic la animale36 și un efect curativ la om.37

În studii experimentale s-a demonstrat că melatonina are succes în atenuarea defalcării mucoasei gastrice și a formării ulcerului rezultat.38 Deoarece această cercetare s-a concentrat mai mult pe situațiile de hipersecreție, melatonina poate fi mai aplicabilă pentru afecțiunile ulcerului duodenal, unde secreția acidă este în general crescută.

Medicamente botanice

Glycyrrhiza Glabra. Lemnul dulce a fost considerat istoric ca un medicament excelent pentru ulcerul peptic. Cu toate acestea, datorită efectelor secundare cunoscute asemănătoare aldosteronului ale acidului glicirizinic (GA), a fost dezvoltată o procedură pentru a elimina GA din lemn dulce și, astfel, pentru a forma lemnul dulce glicirrizinat (DGL). Rezultatul este un agent antiulcer de mare succes, fără efecte secundare cunoscute (vezi capitolul 96).7,39'43

Mecanismul propus al DGL este că stimulează sau accelerează diferențierea celulelor glandulare, precum și formarea și secreția de mucus.39 Studiile clinice nu au demonstrat diferențe semnificative în ratele de recurență între regimurile de medicamente cu cimetidină și DGL, iar studiile la șobolan și la om au arătat eficacitatea DGL în prevenirea ulcerației induse de aspirină și a ulcerației gastrice.

O întrebare evidentă legată de DGL este: „DGL are vreun efect asupra H.pylori?” Răspunsul pare să fie da, deoarece DGL este compus din mai multe flavonoide despre care s-a demonstrat că inhibă H. pylori.3044

Se pare că pentru a fi eficient în vindecarea ulcerului peptic, DGL trebuie să se amestece cu saliva. DGL poate promova eliberarea de compuși salivari care stimulează creșterea și regenerarea celulelor stomacului și intestinale. DGL sub formă de capsule nu s-a dovedit a fi eficient.

Doza standard pentru DGL este de două până la patru comprimate masticabile de 380 mg între sau 20 de minute înainte de masă. Luarea DGL după mese este asociată cu rezultate slabe. Terapia DGL trebuie continuată timp de cel puțin 8 până la 16 săptămâni după un răspuns terapeutic complet.

Mastic (Pistacia Lentiscus). Masticul este o rășină obținută din arborele de mastic (Pistacia lentiscus). În Grecia este cunoscut sub numele de „lacrimile din Chios", fiind produs în mod tradițional pe insula grecească Chios; ca și alte rășini naturale, este produsă în „lacrimi" sau picături. Inițial lichid, este uscat la soare în picături de rășină translucidă tare, fragilă. Când este mestecata, rășina se înmoaie și devine o gumă albă strălucitoare, opaca. Aroma este amară la început, dar după mestecat guma eliberează o aromă răcoritoare, ușor de pin sau cedru.

Oamenii din regiunea mediteraneană au folosit guma de mastic ca medicament pentru afecțiuni gastrointestinale de câteva mii de ani. Studii recente indică faptul că poate avea beneficii în vindecarea ulcerului peptic.

Într-un studiu clinic dublu-orb efectuat pe 38 de pacienți cu ulcer duodenal simptomatic și dovedit endoscopic, pacienților li sa administrat fie gumă mastic (1 g pe zi) fie un placebo timp de 2 săptămâni. Ameliorarea simptomatică a fost obținută la 16 (80%) pacienți tratați cu gingie mastic și la 9 (50%) pacienți tratați cu placebo, în timp ce vindecarea dovedită endoscopic a avut loc la 14 (70%) pacienți tratați cu gingie mastic și

(22%) pacienţi trataţi cu placebo.45

Într-un alt studiu, 52 de pacienți cu infecție cu H. pylori au fost randomizați pentru a primi fie 350 mg de trei ori pe zi de gumă de mastic pură timp de 14 zile (grupul A); 1,05 g de trei ori pe zi de gumă de mastic pură (grupa B) timp de 14 zile; pantoprazol 20 mg de două ori pe zi plus gumă de mastic pură 350 mg de trei ori pe zi timp de 14 zile (grupa C); sau pantoprazol 20 mg de două ori pe zi plus amoxicilină 1 g de două ori pe zi plus claritromicină 500 mg de două ori pe zi timp de 10 zile (grupa D). Eradicarea H. pylori a fost confirmată la 4 din 13 pacienţi din lotul A şi

din 13 din grupul B. Niciun pacient din grupul C nu a realizat eradicarea, în timp ce 10 din 13 pacienți din grupul D au făcut-o. Aceste rezultate confirmă că guma de mastic are o anumită activitate bactericidă asupra H. pylori in vivo, dar nu suficientă pentru a produce o eradicare clinică consistentă.46

Specia Rheum. În cazurile de sângerare intestinală activă, preparatele cu rubarbă (specia Rheum) pot fi extrem de eficiente. Într-un studiu dublu-orb, au fost studiate trei feluri de comprimate de rubarbă extrasă cu alcool (.Rheum officinale Baill; Rheum palmatum L.; Rheum tanguticum Maxim ex Balf).47 Eficacitatea acestora într-un grup de 312 cazuri de ulcere gastrice și duodenale hemoragice au fost de 993,7%, respectiv 993,7%. Timpul necesar pentru ca sângele ocult din scaun să se schimbe de la pozitiv la negativ a fost de 57,1, 53,4 și, respectiv, 56 de ore. Acțiunile benefice se datorează prezenței antrachinonelor și flavonoidelor astringente.

Patlagina Banana. La șobolani, s-a descoperit că extractul uscat din banana pătlagină necoaptă (Musa sapientum var. paradisiaca) are activitate antiulcerogenă împotriva diferitelor ulcere induse experimental.48'50 Acest efect pare a fi similar cu cel al DGL

(adică stimularea creșterii celulelor mucoasei, mai degrabă decât inhibarea secreției de acid gastric).

Zingiber Officinale. Rădăcina de ghimbir (Zingiber officinale) a fost folosită în mod tradițional pentru tratamentul afecțiunilor gastro-intestinale, cum ar fi indigestia, răul de mișcare și greața asociate cu sarcina. Un studiu a folosit experimente in vitro pentru a testa un extract cu metanol din rădăcină de ghimbir ca agent împotriva a 19 tulpini de H. pylori. Rezultatele au arătat că creșterea a fost inhibată împotriva tuturor celor 19 tulpini.51 Deși sunt necesare mai multe cercetări pentru a caracteriza cea mai bună formă a acestui medicament botanic și pentru a afla despre eficacitatea acestuia la pacienții reali, având în vedere profilul său de siguranță și rentabilitatea, merită cu siguranță încercat.

Artemisia Douglasiana. Crescând pe versanții vestici ai Munților Stâncoși, Artemisia douglasiana a fost folosită ca remediu popular în Argentina pentru a trata ulcerele gastrice și leziunile cutanate încă de la sfârșitul anilor 1960. A. douglasiana și constituentul său activ dehidroleucodina sunt cunoscute că acționează ca antioxidanți puternici și, ca DGL și pătlagina, conferă protecție mucoasei gastrice prin secreția de mucus îmbunătățită semnificativ52,53.

Allium Sativum. Persoanele ale căror diete sunt bogate în usturoi și ceapă sunt binecunoscute că au o incidență mai mică a cancerului de stomac. H. pylori este un factor de risc pentru cancerul de stomac, precum și pentru ulcerul peptic, iar studiile in vitro au demonstrat că usturoiul într-adevăr îi inhibă creșterea. De remarcat este și raportul conform căruia usturoiul poate fi util și pentru tulpinile rezistente la antibiotice. Autorul acestei lucrări subliniază că studiile clinice umane sunt necesare pentru a verifica eficacitatea acestei opțiuni de tratament cu costuri reduse.54

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Boala ulcerului peptic trebuie recunoscută ca un grup eterogen de tulburări cu o cale finală comună care duce la o leziune ulceroasă fie în mucoasa gastrică, fie în duodenală. Pacienții trebuie evaluați cu atenție pentru a determina care dintre factorii menționați anterior este cel mai relevant pentru problema lor de sănătate. Acest lucru este dificil, totuși; prin urmare, poate fi necesară o abordare mai generală.

Primul pas este identificarea și eliminarea sau reducerea tuturor factorilor implicați în etiologia ulcerului peptic: alergia alimentară, fumatul de țigară, stresul și medicamentele - în special aspirina și alte AINS. Odată ce factorii cauzali au fost controlați, atenția trebuie îndreptată către vindecarea ulcerelor, inhibarea factorilor de exacerbare (de exemplu, reducerea secreției de acid în exces, dacă este prezent) și promovarea rezistenței țesuturilor. În cele din urmă, dieta și stilul de viață adecvat ar trebui dezvoltate pentru a preveni reapariția ulterioară.

Complicațiile ulcerului peptic - hemoragie, perforație și obstrucție - reprezintă urgențe medicale care necesită spitalizare imediată.

Considerații psihologice

Medicul ar trebui să asiste pacientul în dezvoltarea unui program eficient de reducere a stresului, eliminarea sau controlul factorilor de stres și conceperea unui plan regulat de relaxare.

Dieta

Pacientul ar trebui să elimine alimentele alergice, să mănânce alimente bogate în fibre alimentare și sărace în zaharuri rafinate și să mănânce diverși membri ai familiei de varză și usturoi.

Suplimente

Vitamina A: 20.000 UI de trei ori pe zi

Vitamina C: 500 mg de două ori pe zi

Vitamina E: 100 UI de două ori pe zi

Flavonoide: 500 mg de două ori pe zi

Zinc: 20 mg/zi

Glutamina: 500 mg de trei ori pe zi

Subcitrat de bismut: 240 mg de două ori pe zi înainte de mese

Medicamente botanice

lemn dulce deglicirrizinat: 380 până la 760 mg de trei ori pe zi cu 20 de minute înainte de masă

Gumă de mastic: 350 până la 1000 mg de trei ori pe zi

REFERINȚE

Smoot DT, Go MF, Cryer B. Boala ulcerului peptic. Prim Care. 2001;28:487-503.

Berstad K, Berstad A. Infecția cu Helicobacter pylori în boala ulcerului peptic. Scand J Gastroenterol. 1993;28:561-567.

Misciagna G, Cisternino AM, Freudenheim J. Dieta și ulcerul duodenal. Dig Liver Dis. 2000;32:468-472.

Bulent K, Murat A, Esin A, et al. Asocierea prezenței CagA și VacA cu dispepsie ulceroasă și non-ulceroasă într-o populație turcă. World J Gastroenterol. 2003;9:1580-1583.

Zhang Y, Liu H, Zhou K. Lipsa corelației genotipului vacA, genei cagA a Helicobacter pylori și a produselor lor de exprimare cu diferite boli gastroduodenale. Chin Med J (Engl). 2001;114:703-706.

Faundez G, Troncoso M, Figueroa G. cagA și vacA în tulpini de Helicobacter pylori de la pacienții cu ulcer și dispepsie non-ulcerativă. BMC Gastroenterol. 2002;2:20.

Sarker SA, Gyr K. Mecanisme de apărare non-imunologice ale intestinului. Intestin. 1992;33:987-993.

GM gri. Boli de ulcer peptic. În: Dale DC, Federman DD, eds. Medicina științifică americană. New York: Scientific American; 1995.

Weil J, Colin-Jones D, Langman M. Aspirina profilactică și riscul de sângerare a ulcerului peptic. BMJ. 1995;310:827-830.

Feldman EJ, Sabovich KA. Stresul și boala ulcerului peptic. Gastroenterologie. 1980;78:1087-1089.

Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, et al. Stresul perceput de sine și riscul bolii ulcerului peptic: un studiu longitudinal al adulților din SUA. Arch Intern Med. 1992;152:829-833.

Siegel J. Ulcerul gastrointestinal: Reacția Arthus! Ann Alergie. 1974;32:127-130.

Andre C, Moulinier B, Andre F, et al. Dovezi pentru reacții anafilactice în ulcerul peptic și gastrita varioliformă. Ann Alergie. 1983;51:325-328.

Siegel J. Abordare imunologică pentru tratamentul și prevenirea ulcerelor gastrointestinale. Ann Alergie. 1977;38:27-41.

Rebhun J. Ulcerația duodenală la copiii alergici. Ann Alergie. 1975;34:145-149.

Kumar N, Kumar A, Broor SL și colab. Efectul laptelui asupra pacienților cu ulcer duodenal. Br Med J. 1986;293:666.

Rydning A, Berstad A, Aadland E, et al. Efectul profilactic al fibrelor alimentare în boala ulcerului duodenal. Lancet. 1982;2:736-739.

Kang JY, Tay HH, Guan R și colab. Suplimentarea alimentară cu pectină în tratamentul de întreținere al ulcerului duodenal: un studiu controlat. Scand J Gastroenterol. 1988;23:95-99.

Harju E, Larmi TK. Efectul gumei de guar adăugat la dieta pacienților cu ulcer duodenal. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1985;9:496-500.

Cheney G. Vindecarea rapidă a ulcerelor peptice la pacienții care primesc suc proaspăt de varză. Calif Med. 1949;70:10-14.

Cheney G. Factorul dietetic anti-ulcer peptic. J Am Dieta Asoc. 1950;26:668-672.

Shive W, Snider RN, DuBilier B, et al. Glutamina în tratamentul ulcerului peptic: raport preliminar. Tex State J Med. 1957;53:840-842.

Marshall BJ, Valenzuela JE, McCallum RW, et al. Suprimarea subsalicilatului de bismut a Helicobacter pylori în dispepsia nonulceroasă: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Dig Dis Sci. 1993;38:1674-1680.

Yanaka A, Fahey JW, Fukumoto A, și colab. Germeni de broccoli, bogati in sulforafan, reduc colonizarea si atenueaza gastrita la soarecii si la oameni infectati cu Helicobacter pylori. Cancer Prev Res (Phila). 2009 Apr;2(4):353-360.

Kang JY, Tay HH, Wee A și colab. Efectul subcitratului de bismut coloidal asupra simptomelor și histologiei gastrice în dispepsia non-ulceroasă: un studiu dublu orb controlat cu placebo. Intestin. 1990;31:476-480.

Loughlin MF. Ținte terapeutice noi în Helicobacter pylori. Opinie expertă asupra țintelor. 2003;7:725-735.

Thyagarajan SP, Ray P, Das BK, et al. Diferența geografică în modelul de rezistență antimicrobiană a izolatelor clinice de Helicobacter pylori de la pacienții indieni: studiu multicentric. J Gastroenterol Hepatol. 2003;18:1373-1378.

Parmar NS, Ghosh MN. Activitatea anti-ulceroasă gastrică a (+)-cianidanol-3, un inhibitor de histidin decarboxilază. Eur J Pharmacol. 1981;69:25-32.

Wendt P, Reiman H, Swoboda K, et al. Utilizarea flavonoidelor ca inhibitori ai histidin decarboxilazei în bolile gastrice: studii experimentale și clinice. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1980;313(suppl):238.

Beil W, Birkholz C, Sewing KF. Efectele flavonoidelor asupra secreției de acid celulelor parietale, producției de prostaglandine ale mucoasei gastrice și creșterii Helicobacter pylori. Arzneimittelforschung. 1995;45:697-700.

Higuchi K, Watanabe T, Tanigawa T, et al. Sofalcone, un medicament gastroprotector, promovează vindecarea ulcerului gastric după terapia de eradicare a Helicobacter pylori: un studiu comparativ randomizat controlat cu cimetidină, un antagonist al receptorilor H2. J Gastroenterol Hepatol. 2010 mai;25(Suppl 1):S155-S160.

Isomoto H, Furusu H, Ohnita K și colab. Sofalcone, un agent mucoprotector, crește rata de vindecare a infecției cu Helicobacter pylori atunci când este combinată cu rabeprazol, amoxicilină și claritromicină. World J Gastroenterol. 21 martie 2005;11(11):1629-1633.

Schumpelick V, Farthmann E. Studiu privind efectul protector al vitaminei A asupra ulcerului de stres al șobolanului (trad. autorului). Arzneimittelforschung. 1976;26:386-388.

al-Moutairy AR, Tariq M. Efectul vitaminei E și al seleniului asupra stresului de reținere hipotermic și a ulcerelor induse chimic. Dig Dis Sci. 1996;41:1165-1171.

Patty I, Benedek S, Deăk G, et al. Efectul citoprotector al vitaminei A și importanța sa clinică în tratamentul pacienților cu ulcer gastric cronic. Int J Tissue React. 1983;5(3):301-307.

Oner G, Bor NM, Onuk E, et al. Rolul ionului de zinc în dezvoltarea ulcerului gastric la șobolani. Eur J Pharmacol. 1981;70: 241-243.

Frommer DJ. Vindecarea ulcerelor gastrice

prin sulfat de zinc. Med J Aust. 1975;2:793-796. p

Bandyopadhyay D, Biswas K, Bhattacha-

ryya M, și colab. Toxicitatea gastrică și Q mucoasei

r derivat din oxigen

specii reactive: protecție prin melatonină. Curr Mol Med. 2001;1:501-513.

van Marle J, Aarsen PN, Lind A, et al. Lemn dulce glicirizinizat (DGL) și reînnoirea epiteliului stomacal de șobolan. Eur J Pharmacol. 1981;72:219-225.

Morgan AG, McAdam WA, Pacsoo C și colab. Comparație între cimitidină și Caved-S în tratamentul ulcerației gastrice și terapia de întreținere ulterioară. Intestin. 1982;23:545-551.

Tewari SN, Trembalowicz FC. O anumită experiență cu lemn dulce deglicirrizinat în tratamentul ulcerului gastric și duodenal, cu referire specială la efectul său spasmolitic. Intestin. 1968;9:48-51.

Balakrishnan V, Pillai MV, Raveendran PM și colab. Lemn dulce glicirrizinat în tratamentul ulcerului duodenal cronic. J Assoc Physicians India. 1978;26:811-814.

Rees WD, Rhodes J, Wright JE, et al. Efectul lemnului dulce deglicirrizinat asupra leziunilor mucoasei gastrice de către aspirina. Scand J Gastroenterol. 1979;14:605-607.

Fukai T, Marumo A, Kaitou K, et al.

Flavonoide anti-Helicobacter pylori din extract de lemn dulce. Life Sci. 2002;71:1449-1463.

Al-Habbal MJ, Al-Habbal Z, Huwez FU.

Un studiu clinic controlat dublu-orb cu mastic și placebo în tratamentul ulcerului duodenal. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1984 sept-oct; 11(5):541-544.

Dabos KJ, Sfika E, Vlatta LJ, et al. Efectul gumei de mastic asupra Helicobacter pylori: un studiu pilot randomizat. Fitomedicina. 2010 Mar;17(3-4):296-299.

Zhou H, Jiao D. 312 cazuri de sângerare de ulcer gastric și duodenal tratate cu 3 tipuri de comprimate de rubarbă extract alcoolic. Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1990;10:150-151, 131-132.

Best R, Lewis DA, Nasser N. Activitatea anti-ulcerogenă a bananei pătlagină necoaptă (specia Musa). Br J Pharmacol. 1984;82:107-116.

Sanyal AK, Gupta KK, Chowdhury NK. Banană și ulcer peptic experimental. J Pharm Pharmacol. 1963;15:283-284.

Goel RK, Sairam K, Rao CV. Rolul activităților antioxidante gastrice și anti-Helicobactor pylori în activitatea antiulcerogenă a bananei pătlagină (Musa sapientum var. paradisiaca). Indian J Exp Biol.

2001;39:719-722.

Mahady GB, Pendland SL, Yun GS și colab. Ghimbirul (Zingiber officinale Roscoe) și gingerolii inhibă creșterea tulpinilor Cag A+ de Helicobacter pylori. Anticancer Res. 2003;23:3699-3702.

Repetto MG, Llesuy SF. Proprietățile antioxidante ale compușilor naturali utilizați în medicina populară pentru ulcerul gastric. Braz J Med Biol Res. 2002;35:523-534.

Repetto M, Maria A, Guzman J, et al. Efectul protector al extractelor de Artemisia douglasiana Besser în leziunile mucoasei gastrice. J Pharm Pharmacol. 2003;55:551-557.

Sivam GP. Protecție împotriva Helicobacter pylori și a altor infecții bacteriene cu usturoi. J Nutr. 2001;131:1106S-1108S.

CAPITOLUL 199

Boala parodontala

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Gingivita - inflamație a gingiei caracterizată prin eritem, modificări de contur și sângerare

Parodontita - durere localizată, dinți slăbiți, demonstrarea pungilor dentare, eritem, umflare sau supurație; posibil și distrugerea osului alveolar observată pe radiografie

P CONSIDERAȚII GENERALE

Boala parodontală este un termen cuprinzător folosit pentru a descrie o afecțiune inflamatorie a gingiei (gingivita) sau a parodonțiului (parodontită) sau a ambelor. Boala parodontală implică de obicei un proces de boală care progresează în mod obișnuit de la gingivita la parodontită.1,2 Poate fi o manifestare a unei afecțiuni mai sistemice, cum ar fi diabetul zaharat, bolile de colagen, leucemia sau alte tulburări ale funcției leucocitelor, anemie sau stări de deficit de vitamine.1 Boala parodontală poate contribui, de asemenea, la boala sistemică. De exemplu, boala parodontală a fost legată de ateroscleroză printr-un nivel crescut de proteină C reactivă seric, un marker pentru inflamație și un factor de risc puternic pentru boala coronariană.3

Deoarece pierderea osoasă alveolară poate fi neinflamatoare, definiția noastră a bolii parodontale exclude procesele care provoacă doar pierderea dinților (dintre care majoritatea se datorează osteoporozei sau dezechilibrelor endocrine).1 Aceste afecțiuni reflectă boala sistemică, factorii locali jucând doar un rol minor; prin urmare, accentul ar trebui să se pună pe tratarea afecțiunii de bază, mai degrabă decât pe „boala parodontală". În acest context, pierderea osoasă alveolară neinflamatoare ar trebui privită ca o entitate separată, deoarece implică o etiologie diferită (vezi capitolul 194).

Accentul acestui capitol este utilizarea nutriției și îmbunătățirea stilului de viață ca terapie adjuvantă pentru a ajuta la controlul și prevenirea cauzelor bolii parodontale inflamatorii. Acesta este un bun exemplu de afecțiune care este probabil cel mai bine tratată cu expertiză combinată (adică un dentist sau parodontist și un medic nutrițional). Deși igiena orală este de mare importanță în tratarea și prevenirea bolii parodontale, ea este insuficientă în multe cazuri. Apărarea gazdei trebuie să fie normalizată pentru a se controla dezvoltarea și

progresia bolii.1,4 În mare măsură, starea nutrițională a individului determină starea factorilor de apărare a gazdei.

Prevalență și epidemiologie

Prevalența bolii parodontale crește direct odată cu vârsta. Rata bolii parodontale este de aproximativ 15% la 10 ani, 38% la 20 de ani, 46% la 35 de ani și 54% la 50 de ani. Ca grup, bărbații au o prevalență și severitate mai mare a bolii parodontale decât femeile. Boala parodontala este invers legata de cresterea nivelului de educatie si a veniturilor. Locuitorii din mediul rural au un nivel mai ridicat de severitate și prevalență decât omologii lor urbani.1

Fiziopatologia

Înțelegerea fiziopatologiei de bază a oricărui proces de boală duce la un plan de tratament mai eficient. În boala parodontală, aceasta implică înțelegerea factorilor normali de protecție a gazdei din parodonțiu. Page și Schroeder4 au concluzionat: „În mod clar, bacteriile sunt agenți esențiali, dar prezența lor este în sine

insuficient; factorii gazdă trebuie să fie implicați pentru ca boala să se dezvolte și să progreseze."

Factorii implicați în rezistența gazdei includ următorii:

Mediul șanțului gingival

Factori bacterieni

Funcția leucocitelor

Activarea complementului

Imunoglobulina (Ig)E și funcția mastocitelor

Restaurare amalgam

Diversi factori locali

Structura și integritatea matricei de colagen a parodonțiului și gingiei

Sulcus gingival

Șanțul gingival, o crăpătură în formă de V care înconjoară fiecare dinte, este delimitat de suprafața dintelui pe de o parte și de epiteliul care căptușește marginea liberă a gingiei pe de altă parte. Anatomia șanțului gingival este ideală pentru creșterea bacteriană, deoarece este rezistentă la acțiunea de spălare și curățare a salivei. În plus, lichidul gingival (fluidul sulcular) oferă o sursă bogată de nutrienți pentru microorganisme. Determinarea clinică a adâncimii șanțului gingival este un parametru de diagnostic important. Pacienții cu boală

parodontală trebuie monitorizați; vizitele semestriale la dentist ar trebui să fie suficiente în majoritatea cazurilor.

Factori bacterieni

Placa bacteriană a fost considerată mult timp agentul etiologic în majoritatea formelor de boală parodontală.1 Cu toate acestea, acum s-a dezvoltat o apreciere a factorilor de apărare a gazdei.1,4 Se știe că bacteriile produc și secretă numeroși compuși care sunt destul de dăunători stării mecanismelor de apărare ale gazdei. Acești compuși includ următorii 1:

Endotoxine și exotoxine

Radicali liberi și enzime care distrug colagenul

Leucotoxine

Antigene bacteriene, produse reziduale și compuși toxici

Leucocite polimorfonucleare

Neutrofilele polimorfonucleare (PMN) constituie o primă linie de apărare împotriva creșterii microbiene excesive. Defectele funcțiilor PMN sunt „catastrofale" pentru parodonțiu.1,4 Funcțiile PMN sunt deprimate în populația geriatrică în ansamblu și la pacienții cu diabet zaharat, boala Crohn, sindromul Chediak-Higashi, sindromul Down și parodontita juvenilă. Defecte tranzitorii ale funcției PMN pot fi responsabile pentru perioadele de repaus și exacerbare observate în boala parodontală. Pe lângă faptul că joacă un rol vital în protejarea împotriva bolii parodontale, PMN-urile joacă, de asemenea, un rol major în distrugerea țesuturilor. PMN-urile eliberează numeroși radicali liberi, colagenaze, hialuronidaze, mediatori inflamatori și un stimulator de osteoclaste.1,4

Macrofage și monocite

Aceste leucocite se găsesc în număr crescut în boala parodontală. Acestea servesc la fagocitarea bacteriilor și a resturilor și sunt sursa principală de prostaglandine în gingia bolnavă, eliberând cantități mari de enzime despre care se crede că joacă un rol major în distrugerea colagenului.1,4

Limfocite

Rolul major pe care îl joacă limfocitele în boala parodontală implică producția de limfokine. Rolul lor in boala parodontala este

Completa

Sistemul complement este compus din cel puțin 22 de proteine și reprezintă mai mult de 10% din totalul globulinei serice. La activare, componentele complementului acționează în cascadă. Complementul poate fi activat prin calea clasică sau alternativă. Sistemul complement joacă un rol critic în rezistența imunologică și nespecifică la infecție și în

patogeneza leziunii tisulare. Produsele activării complementului reglează o serie de evenimente, inclusiv eliberarea de mediatori din mastocite; promovarea contracției mușchilor netezi; chemotaxia PMN-urilor, monocitelor și eozinofilelor; și fagocitoza prin aderență imună.5 Efectul net este o creștere a permeabilității gingivale, având ca rezultat pătrunderea crescută a bacteriilor și a subproduselor bacteriene și, în esență, inițierea unui ciclu de feedback pozitiv.1,4.

Alte efecte ale activării complementului includ solubilizarea complexelor imune, liza membranei celulare, neutralizarea virusurilor și uciderea bacteriilor.5 În boala parodontală, activarea complementului prin calea alternativă în punga parodontală este posibil factorul major în distrugerea țesuturilor.

Mastocitele și imunoglobulina E

Degranularea mastocitelor este, de asemenea, un factor major al bolii parodontale. Degranularea are ca rezultat eliberarea de mediatori inflamatori (de exemplu, histamină, prostaglandine, leucotriene, kinine, serotonină, heparină și serin proteaze).1 Degranularea mastocitelor poate fi inițiată de complexe IgE, componente ale complementului, traumatisme mecanice, endotoxine și radicali liberi. Constatarea concentrațiilor crescute de IgE la nivelul gingiilor pacienților cu boală parodontală sugerează că reacțiile alergice pot fi un factor de progresie a bolii la unii pacienți.6

Restaurari cu amalgam

Protezele și restaurările dentare defecte sunt cauze frecvente ale inflamației gingivale și ale distrugerii parodontale.1 Marginile proeminente oferă o locație ideală pentru acumularea plăcii și multiplicarea bacteriilor. Dacă restaurarea este o umplutură cu amalgam de argint, poate exista și mai multă implicare din cauza activităților scăzute ale enzimelor antioxidante. Acumularea de mercur are ca rezultat o epuizare a enzimelor de captare a radicalilor liberi glutation peroxidaza, superoxid dismutaza si catalaza.7 Proteoglicanii si glicozaminoglicanii din matricea de colagen sunt deosebit de sensibili la deteriorarea radicalilor liberi.8

Diversi factori locali

Numeroși factori locali favorizează progresia bolii parodontale; acestea includ următoarele:

Impactul alimentar

Dinți lipsă neînlocuți

Malocluzie

Împingerea limbii

Bruxism

Trauma periuta de dinti

Respirația pe gură

Tutun (discutat mai târziu)

Tutun și alcool

Fumatul de tutun este asociat cu o susceptibilitate crescută la boli parodontale severe și pierderea dinților.1,9,10 (De fapt, tutunul

fumatul este asociat cu o susceptibilitate crescută la aproape toate bolile cronice majore.) Multe dintre efectele nocive ale fumatului de tutun rezultă din deteriorarea radicalilor liberi, în special asupra celulelor epiteliale. În plus, fumatul reduce foarte mult nivelurile de acid ascorbic, potențând astfel efectele sale dăunătoare.11 S-a demonstrat că carotenii și flavonoidele reduc foarte mult unele dintre efectele toxice ale fumatului.12,13.

Pe lângă fumatul de țigară, există o asociere dependentă de doză între consumul de alcool și boala parodontală.14 Probabil că combinația dintre fumat și consumul de alcool produce un efect negativ și mai mare asupra sănătății parodontale.

Structura și integritatea matricei de colagen

Matricea de colagen a membranei parodontale servește ca periost pentru osul alveolar și permite disiparea cantității uriașe de presiune exercitată în timpul masticației.15 Starea matricei de colagen a parodonțiului, în special proteoglicanii extracelulari ai epiteliului gingival, determină rata de difuzie și permeabilitatea mediatoare a difuziei și a permeabilității bacteriilor și a producției secundare inflamatorii, a bacteriilor. enzimele din cavitatea bucală.16,17 Datorită ratei ridicate de turnover proteic în colagenul parodontal, integritatea matricei de colagen din această zonă este extrem de vulnerabilă la atrofie atunci când cofactorii necesari pentru sinteza colagenului (de exemplu, proteine; vitaminele C, B6 și A; zinc; cupru) sunt absenți sau deficitari15.

Colagenul parodonțiului este deosebit de bogat în glicozaminoglicani.15-18 Sulfatul de heparină, sulfatul de dermatan și proteoglicanul de condroitin sulfat 4 sunt principalii glicozaminoglicani prezenți. Stabilizarea colagenului este scopul major al tratamentului (vezi mai târziu).

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Obiectivele terapeutice în tratarea bolii parodontale din perspectivă nutrițională urmează:

Reduceți timpul de vindecare a rănilor (deoarece intervalul de timp pentru vindecarea rănilor este mai lung la pacienții care sunt mai susceptibili la boala parodontală19).

Îmbunătățește integritatea membranei și a colagenului.

Reduce inflamația și deteriorarea radicalilor liberi (inflamația poate induce un cerc vicios și poate promova boala parodontală).

Creșterea stării imunitare (defectele sistemului imunitar, în special PMN, sunt catastrofale pentru parodonțiu).

Nutrienții individuali sunt discutați mai târziu în contextul rolurilor lor în atingerea acestor obiective terapeutice.

Nutriţie

Vitamina C

Vitamina C (acidul ascorbic) joacă un rol major în prevenirea bolii parodontale, așa cum este evident din multe studii experimentale.1,20-24 Simptomul clasic al gingivitei observat la scorbut ilustrează funcția vitală a vitaminei C în menținerea integrității membranei și a colagenului, precum și în susținerea imunocompetenței. Deficiența vitaminei C este asociată cu formarea și întreținerea defectuoasă a colagenului, substanței fundamentale și a substanței de ciment intercelular în țesutul mezenchimal.1 Efectele deficitului asupra osului includ întârzierea sau încetarea formării osteoidelor, afectarea activității osteoblastice și osteoporoza. Deficitul subclinic de vitamina C joacă un rol semnificativ în boala parodontală prin aceste efecte, care includ și vindecarea întârziată a rănilor.1,20'24

Nivelurile scăzute de vitamina C sunt, de asemenea, asociate cu o permeabilitate crescută a mucoasei bucale la endotoxine și subprodușii bacterieni, precum și cu funcțiile leucocite afectate (în special în ceea ce privește PMN). Rolul pe care îl joacă vitamina C în creșterea chemotaxiei și fagocitozei de către PMN este cel mai bine exemplificat prin efectul său asupra sindromului Chediak-Higashi. Această trăsătură autosomal recesivă este asociată cu PMN compromisă și chimiotaxie monocitară și fagocitoză, toate fiind sensibile la suplimentarea cu vitamina C.25 Acest sindrom este, de asemenea, asociat cu o parodontită cu progresie extrem de rapidă.1,4

Alte efecte ale vitaminei C asupra stării imunitare includ creșterea răspunsului limfoproliferativ la mitogeni și creșterea nivelului de interferon, răspunsul anticorpilor, nivelurile de imunoglobuline și secreția de hormoni timici. Vitamina C are, de asemenea, proprietăți antioxidante și antiinflamatorii semnificative și scade timpul de vindecare a rănilor.

Vitamina D

Vitamina D scăzută este asociată cu gingivita; este o cauză probabilă atât a gingivitei, cât și a bolii parodontale. Într-un studiu care a analizat datele de la 77.503 unități gingivale (dinți) la 6700 de persoane care nu au fumat niciodată, cu vârsta cuprinsă între 13 și 90 de ani, cei cu cele mai mari niveluri de vitamina D au avut o incidență scăzută a gingivitei cu 30%. Acest lucru a fost găsit în concordanță între grupurile rasiale sau etnice și a fost similar în rândul bărbaților și femeilor, precum și în rândul utilizatorilor și neutilizatorii de suplimente de vitamine și minerale.261 O asociere similară este găsită pentru boala parodontală, în care bărbații din chintila cea mai înaltă au experimentat cu 39% mai puțină pierdere osoasă, în timp ce femeile au experimentat cu 26% mai puțin. Suplimentarea

reduce pierderea osoasă.26b Pentru a consolida și mai mult argumentul pentru rolul cauzal al deficienței de vitamina D, un studiu a constatat o incidență mult mai mare a polimorfismului TT VDR (receptorul vitaminei D) și a parodontozei agresive.26c

Acest statut scăzut de vitamina D contribuie probabil la legătura dintre boala parodontală și cancerul de sân la femei.26d

Zaharoza

Se știe că zahărul crește semnificativ acumularea plăcii, în timp ce scade simultan chemotaxia PMN și fagocitoza.1,27 Această inhibare a funcției PMN se datorează efectelor osmotice și competiției cu vitamina C.

Se știe că vitamina C și glucoza concurează pentru p

locuri de transport, acest transport intracelular fiind în mare parte insu- P

dependent de lin. (Consultați capitolul 56 pentru informații suplimentare despre factorii nutritivi și funcția imunitară.) R

Având în vedere faptul că americanul obișnuit consumă mai mult de 175 g/zi de zaharoză și alți carbohidrați rafinați, este sigur să spunem că majoritatea americanilor au un statut imunitar deprimat cronic, ceea ce îi pune la un risc crescut de apariție a bolii parodontale.28

Vitamina A

Deficitul de vitamina A predispune oamenii la boala parodontala. Deficitul de vitamina A este asociat cu următoarele 1:

Metaplazia cheratinizantă a epiteliului gingival

Carioliza precoce a celulelor epiteliale gingivale

Infiltratie inflamatorie si degenerare

Formarea buzunarului parodontal

Formarea calculului gingival

Susceptibilitate crescută la infecții

Formarea anormală a osului alveolar

Vitamina A este necesară pentru sinteza colagenului și vindecarea rănilor, menținând integritatea suprafețelor epiteliale și mucoase și a secrețiilor acestora și sporind numeroase funcții imunitare.

Beta-carotenul poate fi un supliment mai avantajos datorită afinității sale pentru țesutul epitelial și a activității antioxidante puternice.13

Zinc și cupru

Zincul funcționează sinergic cu vitamina A în multe procese metabolice.29 Severitatea bolii parodontale este asociată pozitiv cu creșterea nivelului seric de cupru, în timp ce nivelurile de zinc sunt semnificativ scăzute (adică, un raport crescut cupru-zinc).30 Acest lucru este în concordanță cu alte cauze de inflamație cronică și semnifică activarea metalotioneinei, care crește răspunsul la formarea de secreție a cerulotioneinei, în timp ce crește răspunsul la secreția de zinc.

Importanța zincului în tratarea bolii parodontale nu poate fi exagerată. În Statele Unite, deficiența marginală de zinc este larg răspândită, în special la vârstnici.30,31 Acesta poate fi un factor în creșterea prevalenței bolii parodontale odată cu vârsta, deși populația geriatrică în ansamblu prezintă un risc mai mare de a dezvolta numeroase deficiențe de nutrienți. Funcțiile zincului în gingie și parodonțiu includ următoarele29,31-33:

Stabilizarea membranelor

Inhibarea influxurilor de calciu

Activitate antioxidantă

Un metalocomponent în cel puțin 40 de enzime, inclusiv cele pentru sinteza ADN, ARN și colagen

Inhibarea creșterii plăcii

Inhibarea degranulării mastocitelor

Numeroase activități imunitare, inclusiv chemotaxia PMN crescută și fagocitoză

Zincul este, de asemenea, cunoscut pentru a reduce semnificativ timpul de vindecare a rănilor.26,29

Efectele pozitive ale zincului în boala parodontală stabilită se datorează, de asemenea, acțiunii sale asupra proceselor mediate de calciu și calmodulină, cum ar fi degranularea mastocitelor, leziunile tisulare induse de endotoxină și permeabilitatea vasculară crescută.29 Aceste evenimente mediate de calciu sunt responsabile pentru o mare parte din distrugerea țesuturilor observată în boala parodontală.34

Utilizarea regulată (de două ori pe zi) a unei ape de gură care conține o soluție de zinc 5% inhibă creșterea plăcii.32 Cu toate acestea, concentrațiile mai mici sau spălarea mai puțin frecventă a gurii nu au un succes deosebit.

Vitamina E și seleniu

Acești doi nutrienți funcționează sinergic în mecanismele antioxidante și par să își potențeze reciproc efectele. Vitamina E singură s-a demonstrat a fi de o valoare considerabilă la pacienții cu boală parodontală severă.1,35 Acest lucru poate fi atribuit în

mare măsură timpului de vindecare a rănilor redus asociat cu vitamina E.36 Efectele antioxidante ale vitaminei E sunt necesare în special dacă amalgamul de argint este prezent. Mercurul epuizează țesuturile enzimelor antioxidante superoxid dismutază, glutation peroxidază și catalază. În studiile pe animale, acest efect toxic al mercurului este prevenit prin suplimentarea cu vitamina E.7 Activitățile antioxidante ale seleniului și vitaminei E descurajează, de asemenea, boala parodontală, deoarece efectele radicalilor liberi sunt extrem de dăunătoare pentru proteoglicanii și glicozaminoglicanii gingival.8

Coenzima Q10

Ubichinona, o coenzimă esențială implicată în fosforilarea oxidativă mitocondrială, este, de asemenea, un antioxidant eficient.37,38 Coenzima Q10 (CoQ10) este utilizată pe scară largă în Japonia pentru multe afecțiuni, inclusiv boala parodontală. O revizuire a șapte studii care utilizează CoQ10 a constatat că 70% din cei 332 de pacienți implicați au răspuns favorabil la suplimente.37 Un dublu-orb

Flavonoide

Ca grup, acești compuși sunt probabil cele mai importante componente ale unui program de atenuare a bolii parodontale. Flavonoidele sunt extrem de eficiente în reducerea inflamației și stabilizarea structurilor de colagen. Flavonoidele afectează structura colagenului făcând următoarele39'44:

Scăderea permeabilității membranei, scăzând astfel încărcătura mediatorilor inflamatori și a produselor bacteriene

Previne deteriorarea radicalilor liberi cu proprietățile lor antioxidante puternice

Inhibarea clivajului enzimatic de către hialuronidaze și colagenaze

Inhibarea degranulării mastocitelor

Cross-linking cu fibre de colagen direct

Flavonoidele mai active din punct de vedere biologic (de exemplu, antocianidine și proantocianidine) ar trebui să fie suplimentate, deoarece rutina are puțin efect de stabilizare a colagenului. Poate că cea mai utilă sursă este extractul de semințe de struguri, deoarece proantocianidinele sale au fost raportate că posedă o gamă largă de proprietăți biologice care sunt utile împotriva bolii parodontale.45 Într-un studiu efectuat la șoareci, efectele unui extract de proantocianidină din semințe de struguri (GSE) asupra producției de specii reactive de oxigen (ROS) și asupra expresiei proteinei a NOS inducibile cu nitrifaza inductibilă de macrofaza sintetică stimulată de NOS. au fost investigate lipopolizaharidele (LPS) ale parodontopatogenilor. GSE a scăzut puternic producția de iNOS și ROS.46

Componentele flavonoide ale Camellia sinensis (ceaiul verde) au demonstrat nu numai activitate împotriva bacteriilor gingivale, ci și efecte antiinflamatorii directe. Studiile epidemiologice au arătat că aportul de ceai verde protejează împotriva bolilor parodontale

și a pierderii dinților.47 Studiile clinice s-au concentrat pe efectele locale directe fie cu bomboane moi, masticabile, fie cu benzi de hidroxipropilceluloză impregnate cu catechina de ceai verde. În studiul cu benzile de hidroxipropilceluloză, adâncimea buzunarului și proporția de bacterii patogene au fost semnificativ scăzute.48 Studiul folosind bomboana moale a fost dublu-orb; a indicat prin indicele proximal al plăcii (API) și scorurile indicelui de sângerare al sulcusului (SBI) că ceaiul verde mestecat moale a redus semnificativ placa și gradul de inflamație gingivală.49 Un studiu dublu-orb a arătat, de asemenea, că guma de mestecat care conține oligomeri procianidolici minimizează, de asemenea, acumularea de sânge și acumularea de plăci gingivale.50

Acid folic

Utilizarea folatului, fie local, fie sistemic, în studiile dublu-orb a produs reduceri semnificative ale inflamației gingivale, determinate de reducerea modificărilor de culoare, tendinței de sângerare, fluxului de exudat gingival și scorurile plăcii. acțiune.53,54 S-a demonstrat că folatul leagă endotoxina derivată din placă.53'56 Utilizarea apei de gură cu folat este indicată în special femeilor însărcinate și utilizatorilor de contraceptive orale, precum și pentru afecțiuni asociate cu un răspuns inflamator gingival exagerat sau antimetaboliți ai folat (de exemplu, fenitoină, metotrexat).

Celulele epiteliale ale colului uterin și ale cavității bucale par să sufere de o deficiență similară a „organului terminal” de acid folic sub influențele hormonale ale sarcinii și ale utilizării contraceptivelor orale.54,56,57 Displazia cervicală asociată cu utilizarea contraceptivelor orale răspunde, de asemenea, la dozele farmacologice de acid folic (adică 8 mg/zi (7 la 560 mg/zi). inspirația pentru utilizarea acidului folic de către Pack și Thomson53,54 în tratamentul gingivitei de sarcină.) Serurile și leucocitele femeilor însărcinate și ale utilizatorilor de contraceptive orale conțin o macromoleculă care leagă folatul, care, mai mult decât malabsorbția sau scăderea aportului, pare a fi factorul major pentru care studiile de organe duble au demonstrat efectele benefice ale dublelor organe58. de acid folic nu se limitează la femei49,50,53, iar efectele pozitive nu se limitează la gingivita, deoarece parodontita se ameliorează de asemenea.55

Medicamente botanice

O serie de compuși botanici au demonstrat capacitatea de a inhiba formarea plăcii, dar poate cel mai popular medicament botanic dintr-o pastă de dinți este un extract alcoolic de Sanguinaria canadensis (rădăcină de sânge). Acest extract conține un amestec de alcaloizi benzofenantridinici, dar în principal sanguinarină este disponibilă în pastele de dinți și apă de gură din comerţ. Sanguinarină demonstrează proprietăți utile în prevenirea formării plăcii dentare. Are o activitate antimicrobiană largă, precum și proprietăți antiinflamatorii. Studiile in vitro indică faptul că acțiunea antiplacă a sanguinariei se datorează capacității sale de a inhiba aderența bacteriană. Studiile microscopice electronice ale bacteriilor expuse la sanguinarină demonstrează că bacteriile se agregează și devin neregulate din punct de vedere morfologic.59 Sanguinarina pare a fi mai puțin eficientă decât apa de gură cu

clorhexidină, dar este eficientă în multe cazuri și are avantajul de a fi un compus natural față de un sintetic.59,60.

Un alt medicament botanic util in boala parodontala este extractul triterpenoid de Centella asiatica (gotu kola). Acest extract a demonstrat proprietăți impresionante de vindecare a rănilor (vezi capitolul 75). Un studiu a demonstrat că extractul de Centella a fost util în accelerarea recuperării după o intervenție chirurgicală cu laser pentru boala parodontală severă.61

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

După cum sa discutat mai devreme, mulți factori sunt implicați în inițierea și promovarea bolii parodontale. Terapia eficientă necesită controlul tuturor factorilor relevanți. Deoarece încă nu există linii directoare clare pentru a determina care factori sunt cei mai importanți pentru un anumit pacient, aici se recomandă o abordare generală. Toți pacienții care fumează ar trebui ajutați să se oprească, deoarece fumatul în continuare scade foarte mult succesul oricărei terapii pentru boala parodontală. Deoarece acei factori care cresc riscul de osteoporoză (de exemplu, calciu și vitamina D scăzut, fumatul de țigară etc.) predispun indivizii la riscul de boală parodontală și pierderea dinților, atenția ar trebui îndreptată către Capitolul 194, precum și recomandările date aici.

Igienă

Pacienții trebuie să viziteze periodic un stomatolog, după cum este necesar, pentru a elimina placa acumulată și tartrul. Periajul după masă și folosirea aței dentare zilnice sunt necesare.

Dieta

O dietă bogată în fibre alimentare poate avea un efect protector prin creșterea secreției salivare.20 Evitarea zaharozei și a tuturor carbohidraților rafinați este extrem de importantă.

Suplimente

Vitamina C: 3 până la 5 g/zi în doze divizate

Vitamina D: 2000 până la 6000 UI/zi

Vitamina E: 400 până la 800 UI/zi

Beta-caroten 50.000 UI/zi

Seleniu: 400 mcg/zi

Zinc: 30 mg/zi; folosit ca apă de gură cu 15 ml de soluție 5% de două ori pe zi

Acid folic: 800 mcg/zi; folosit ca apă de gură cu 15 ml de soluție 0,1% de două ori pe zi

Medicamente botanice

Pot fi utilizate extracte cu conținut ridicat de flavonoide precum cele din afin (Vaccinium myrtillus), păducel (specia Crataegus), sămânță de struguri (Vitis vinifera) sau ceai verde (Camellia sinensis) conform dozărilor din capitolele corespunzătoare. Dintre aceste extracte, extractul din semințe de struguri sau extractul de ceai verde (sau consumul liberal de ceai verde ca băutură) poate oferi cea mai mare protecție. Pentru un extract de sâmburi de struguri cu un conținut de oligomer proantocianidolic de 95% sau un extract de ceai verde cu un conținut de polifenoli de 90%, doza ar fi P de 150 până la 300 mg pe zi. Urmează recomandări suplimentare: Î

Sanguinaria canadensis: pastă de dinți care conține extract R

Centella asiatica triterpenoide: 30 mg de două ori pe zi de triterpenoide pure

REFERINȚE

Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, et al. Parodontologia clinică a lui Carranza. a 11-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011.

Robbins S, Cotran R. Baza patologică a bolii. a 2-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1979:893-895.

Deliargyris EN, Madianos PN, Kadoma W, et al. Boala parodontală la pacienții cu infarct miocardic acut: prevalență și contribuție la nivelurile crescute de proteină C-reactivă. Am Heart J. 2004;147:1005-1009.

Pagina RC, Schroeder HE. Starea actuală a răspunsului gazdei în parodontita cronică marginală. J Parodontol. 1981;52:477-491.

James K. Complement: activare, consecințe și control. Am J Med Technol. 1982;48:735-742.

Hyyppa T. IgE gingivale și concentrații de histamină la pacienții cu astm și la pacienții cu parodontită. J Clin Periodontol. 1984;11:132-137.

Addya S, Chakravarti K, Basu A, et al. Efectele clorurii de mercur asupra mai multor enzime de captare a rinichilor de șobolan și influența suplimentării cu vitamina E. Enzimol Acta Vitaminol. 1984;6:103-107.

Bartold PM, Wiebkin OW, Thonard JC. Efectul radicalilor liberi derivați din oxigen asupra proteoglicanilor gingival și acidului hialuronic. J Parodontal Res. 1984;19:390-400.

Schenkein HA, Gunsolley JC, Koertge TE, et al. Fumatul și efectele sale asupra parodontozei precoce. J Am Dent Asoc. 1995;126:1107-1113.

Kaldahl WB, Johnson GK, Patil KD și colab. Nivelurile consumului de țigări și răspunsul la terapia parodontală. J Parodontol. 1996;67:675-681.

Pelletier O. Fumatul și nivelurile de vitamina C la oameni. Am J Clin Nutr. 1968;21: 1259-1267.

Prerovsky I, Hladovec J. Suprimarea efectului descuamant al fumatului asupra endoteliului uman prin hidroxietilrutoside. Vasele de sânge. 1979;16:239-240.

Burton GW, Ingold KU. Beta-caroten: un tip neobișnuit de antioxidant lipidic. Ştiinţă. 1984;224:569-573.

Tezal M, Grossi SG, Ho AW, et al. Consumul de alcool și boala parodontală. J Clin Periodontol. 2004;31:484-488.

Junqueira L, Carneiro J. Basic Histology. a 3-a ed. Los Altos, CA: Lange Medical Publications; 1980:312.

Bartold PM, Wiebkin OW, Thonard JC. Rolul activ al proteoglicanilor gingival în boala parodontală. Ipoteze Med. 1983;12:377-387.

Bartold PM, Wiebkin OW, Thonard JC. Proteoglicani ai epiteliului gingival uman și a țesutului conjunctiv. Biochem J. 1983;11:119-127.

Bartold PM, Wiebkin OW, Thonard JC. Glicozaminoglicani ai epiteliului gingival uman și a țesutului conjunctiv. Connect Tissue Res. 1981;9:99-106.

Abbas F, van der Velden U, Hart AA. Relația dintre vindecarea rănilor după intervenție chirurgicală și susceptibilitatea la boala parodontală. J Clin Periodontol. 1984;11:221-229.

Alvares O. Capitolul 14. Nutriție, dietă și sănătate orală. În: Worthington-Roberts B, ed. Evoluții contemporane în nutriție. St Louis: Mosby; 1981.

Alvares O, Altman LC, Springmeyer S, et al. Efectul deficienței subclinice de ascorbat asupra sănătății parodontale la primatele non-umane. J Parodontal Res. 1981;16:628-636.

Woolfe SN, Hume WR, Kenney EB. Acidul ascorbic și boala parodontală: o revizuire a literaturii. J West Soc Periodontol Periodontal Abstr. 1980;28:44-56.

Alfano MC, Miller SA, Drummond JF. Efectul deficienței de acid ascorbic asupra permeabilității și biosintezei de colagen a epiteliului mucoasei bucale. Ann NY Acad Sci. 1975;258:253-263.

Alvares O, Siegel I. Permeabilitatea epiteliului sulcular gingival în dezvoltarea gingivitei scorbutice. J Oral Pathol. 1981;10:40-48.

Stephens CG, Snyderman R. Nucleotidele ciclice reglează modificările morfologice necesare pentru chemotaxia în monocite. J Immunol. 1982;128:1192-1197.

Krause M, Mahan L. Alimentație, nutriție și terapie dietetică. a 7-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1984.

26a.Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, et al. Asocierea dintre concentrațiile serice de 25-OH vitamina D și inflamația gingială. AJCN. 2005;82:575-580.

26b. Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF și colab. Studiu transversal al efectelor suplimentelor cu vitamina D și calciu asupra parodontozei cronice. J Parodontol. 2009 septembrie;80(9):1433-1439.

26c. Zhang L, Meng HX, Zhao HS și colab. Studiu de corelație asupra polimorfismelor genei receptorului vitaminei D la pacienții cu parodontită. Beijing Da Xue Xue Bao. 2010 Feb 18;42(1):37-40:Chinez.

26d.Grant WB, Boucher BJ. Starea scăzută a vitaminei D contribuie probabil la legătura dintre boala parodontală și cancerul de sân. Tratament pentru cancerul de sân. 2011 Aug;128(3):907-908.

Ringsdorf Jr WM, Cheraskin E, Ramsay Jr RR. Zaharoza, fagocitoza neutrofila si rezistenta la boli. Dent Surv. 1976;52:46-48.

Sanchez A, Reeser JL, Lau HS, et al. Rolul zaharurilor în fagocitoza neutrofilă umană. Am J Clin Nutr. 1973;26:1180-1184.

Prasad AS. Spectrul clinic, biochimic și nutrițional al deficienței de zinc la subiecții umani: o actualizare. Nutr Rev. 1983;41:197-208.

Freeland JH, Cousins RJ, Schwartz R. Relația dintre starea minerală și aportul cu boala parodontală. Am J Clin Nutr. 1976;29:745-749.

Nordstrom J. Nutriție minerală în urme la vârstnici. Am J Clin Nutr. 1982;36:788-795.

Harrap GJ, Saxton CA, Best JS. Inhibarea creșterii plăcii de către sărurile de zinc. J Parodontal Res. 1983;18:634-642.

Hsieh S, Hayali A, Navia J. Zinc. În: Curzon M, Cutress T, eds. Oligoelemente în bolile dentare. Boston: John Wright PSG; 1983:99-220.

Aleo JJ, Padh H, Subramoniam A. Posibil rol al calciului în boala parodontală. J Parodontal. 1984;55:642-647.

Hazen S, Cowan E, eds. Dieta, nutriția și boala parodontală. Chicago: Am Soc Prev Dent; 1975.

Kim JE, Shklar G. Efectul vitaminei E asupra vindecării rănilor gingivale la șobolani. J Parodontol. 1983;54:305-308.

Folkers K, Yamamura Y. Aspecte biomedicale și clinice ale coenzimei Q, vol. 1. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press; 1977:294-311.

Folkers K, Yamamura Y. Aspecte biomedicale și clinice ale coenzimei Q, vol. 3. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press; 1981:109-125.

Monboisse J, Braquet P, Borel J. Radicalii liberi de oxigen ca mediatori ai ruperii colagenului. Acțiunile agenților. 1984;15:49-50.

Rao CN, Rao VH, Steinmann B. Influența bioflavonoidelor asupra metabolismului și reticulare a colagenului. Ital J Biochem. 1981;30:259-270.

Ronziere MC, Herbage D, Garrone R, et al. Influența unor flavonoide asupra reticularii fibrilelor de colagen in vitro. Biochem Pharmacol. 1981;30:1771-1776.

Jones CJ, Cummings C, Ball J și colab. Un studiu clinic și ultrastructural al osteogenezei imperfecte după terapia cu flavonoide (Catergen). S Afr Med J. 1984;66: 907-910.

Pearce FL, Befus AD, Bienenstock J. Mastocitele mucoase. III. Efectul quercetinei și al altor flavonoide asupra secreției de histamină indusă de antigen din mastocitele intestinale de șobolan. J Allergy Clin Immunol. 1984;73:819-823.

Busse WW, Kopp DE, Middleton Jr E. Modularea flavonoide a funcției neutrofilelor umane. J Allergy Clin Immunol. 1984;73:801-809.

Petti S, Scully C. Polifenoli, sănătatea orală și boala: o revizuire. J Dent. 2009 iunie;37(6):413-423.

Houde V, Grenier D, Chandad F. Efectele protectoare ale proantocianidinelor din semințe de struguri împotriva stresului oxidativ indus de lipopolizaharidele parodontopatogene. J Parodontol. 2006 Aug;77(8): 1371-1379.

Koyama Y, Kuriyama S, Aida J, et al. Asocierea dintre consumul de ceai verde și pierderea dinților: rezultate transversale din studiul Ohsaki Cohort 2006. Prev Med. 2010 Apr;50(4):173-179.

Hirasawa M, Takada K, Makimura M, et al. Îmbunătățirea stării parodontale prin catechina de ceai verde folosind un sistem local de livrare: un studiu pilot clinic. J Parodontal Res. 2002;37:433-438.

Krahwinkel T, Willershausen B. Efectul bomboanelor de mestecat cu ceai verde fără zahăr asupra gradului de inflamație a gingiei. Eur J Med Res. 2000;5:463-467.

Kimbrough C, Chun M, dela Roca G, et al. Guma de mestecat Pycnogenol minimizează sângerarea gingivală și formarea plăcii. Fitomedicina. 2002;9:410-413.

Vogel RI, Fink RA, Schneider LC, et al. Efectul acidului folic asupra sănătății gingivale. J Parodontol. 1976;47:667-668.

Vogel RI, Fink RA, Frank O, et al. Efectul aplicării topice a acidului folic asupra sănătății gingivale. J Oral Med. 1978;33: 20-22.

Pachet AR, Thomson ME. Efectele suplimentelor topice și sistemice de acid folic asupra gingivitei în timpul sarcinii. J Clin Periodontol. 1980;7:402-414.

Thomson ME, Pack AR. Efectele suplimentelor sistemice și topice extinse de folat asupra gingivitei sarcinii. J Clin parodontal. 1982;9:275-280.

Pachet AR. Apa de gura cu folati. Efecte asupra gingivitei stabilite la pacienții parodontali. J Clin Periodontol. 1984;11: 619-628.

Whitehead N, Reyner F, Lindenbaum J. Modificări megaloblastice în asocierea epiteliului cervical cu terapia contraceptivă orală și inversarea cu acid folic. J Am Med Conf. univ. 1973;226:1421-1424.

Butterworth Jr CE, Hatch KD, Gore H, et al. Îmbunătățirea displaziei cervicale asociate cu terapia cu acid folic la utilizatorii de contraceptive orale. Am J Clin Nutr. 1982;35:73-82.

da Costa M, Rothenberg SP. Apariția unui liant de folați în leucocite și serul femeilor însărcinate sau care iau contraceptive orale. J Lab Clin Med. 1974;83:207-214.

Godowski KC. Acțiunea antimicrobiană a sanguinarinei. J Clin Dent. 1989;1:96-101.

Grossman E, Meckel AH, Isaacs RL, et al. O comparație clinică a apelor de gură antibacteriene: efectele clorhexidinei, fenolicilor și sanguinarinei asupra plăcii dentare și gingivitei. J Parodontol. 1989;60:435-440.

Benedicenti A, Galli D, Merlini A. Terapia clinică a bolii parodontale, utilizarea hidroxidului de potasiu și a extractului apă-alcool de Centella asiatica în combinație cu terapia cu laser în tratamentul bolii parodontale severe. Parodontol Stomatol. 1985;24:11-26.

CAPITOLUL 200

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Dureri abdominale inexplicabile, posibil inclusiv greață și vărsături

Disfuncție acută a sistemului nervos central sau periferic

Anomalii mentale, de la confuzie la psihoză acută

Porfobilinogen urinar în timpul atacului

Majoritatea purtătorilor sunt de obicei asimptomatici, cu excepția cazului în care sunt expuși la medicamente sau substanțe chimice care exacerbează starea.

P CONSIDERAȚII GENERALE

Până de curând, porfirii au fost considerate rare. Abia în ultimul deceniu, un număr tot mai mare de pacienți au fost diagnosticați cu aceste tulburări, ceea ce a determinat unii clinicieni să pună la îndoială prevalența acestora. Deși medicina alopată oferă terapii care sunt eficiente în tratarea lor, medicina naturistă posedă o gamă considerabilă de modalități terapeutice care sunt eficiente în combaterea acestor boli și prevenirea recidivei lor.

Porfiria ca boală a fost descrisă pentru prima dată în urmă cu trei secole de Sir Theodore Turquet de Mayerne al Franței, medic la curtea engleză a regelui James I. El a descris relatări despre paralizie, urină bilioasă, colici, crize de nebunie, nebunie permanentă, decese la naștere și moarte prematură la cei afectați. Boala l-a afectat probabil pe regele George al III-lea al Angliei și se credea că i-a afectat judecata în timpul Revoluției Americane.1

În 1911, Gunther a descris ceea ce este cunoscut acum ca triada clasică a durerii abdominale, constipație (sau diaree) și vărsături. Mai târziu, Waldenstrom a adăugat la înțelegerea acestor boli, descriind porfiria acută intermitentă (AIP) ca fiind caracterizată prin perioade de exacerbare și remisiune.2

S-au ajuns la diferite clasificări ale porfiriei pe măsură ce a avut loc o mai mare recunoaștere a variațiilor lor. S-au constatat manifestări genetice și induse de mediu ale bolii, cu variații considerabile în prezentările clinice ale diferitelor forme.

Deficitele genetice ale porfiriei afectează toate țesuturile, dar în primul rând țesuturile formatoare de sânge ale măduvei osoase și sistemul citocromului P-450 din ficat, din cauza numărului mai mare de precursori porfirinei necesari. Ficatul este locul major în care apar deficitele moștenite sau dobândite în sinteza hemului.3

Clasificări ale porfiriei

Porfirii sunt clasificate ca fiind fie hepatice, fie eritropoetice. În ambele clase se caracterizează prin supraproducția de porfirine sau precursorii acestora. Biosinteza hemului este controlată diferit în ficat și măduva osoasă, enzima limitatoare a vitezei din ficat fiind sinteza acidului aminolevulinic (ALA), în timp ce biosinteza hemului în măduva osoasă este parțial reglată de absorbția fierului.

Porfirii hepatice acute se caracterizează printr-un debut rapid al simptomelor care sunt în mare parte neurologice; varietatea eritropoietică se manifestă în primul rând la nivelul pielii, ducând la fotosensibilitate cutanată (Casa 200-1).

Semne și simptome ale porfirii hepatice

Atacurile acute sunt compuse dintr-o mare varietate de simptome, variind de la leziuni cutanate la dureri abdominale până la manifestări neurologice de intensitate diferită. Abdominale,

CUTIA 200-1 Porfirii primare

Porfirii hepatice

Porfirie cu deficit de ALA-dehidrază Porfirie acută intermitentă Porfirie cutanată tarda Coproporfirie ereditară Porfirie variată

Modificat din Braunwald E, ed. Principiile de medicină internă ale lui Harrison, ed 15. New York: McGraw-Hill, 2001.

ALA, acid aminolevulinic.

durerea de spate sau la nivelul extremităților crește în intensitate pe o perioadă de 24 până la 48 de ore, ceea ce poate determina clinicianul să ia în considerare apendicita sau un abdomen acut. Tandrețea de rebound nu este de obicei prezentă.

Greața și vărsăturile sunt frecvent observate, la fel ca și anxietatea și neliniștea. Adesea, acești pacienți au un anumit grad de constipație care se agravează pe măsură ce afecțiunea

se dezvoltă. Poate fi prezentă și tahicardia, sugerând un proces infecțios sau o toxicitate intestinală crescută.

În general, severitatea tiparului simptomelor i se pare clinicianului a fi disproporţionată cu semnele care se manifestă. Se crede că simptomele intestinale se datorează unei tulburări neurologice a funcției normale.

Anomaliile mentale pot varia de la confuzie la psihoză acută și pot fi primele prezentări ale unui atac. În cazul atacurilor prelungite, funcțiile senzoriale și motorii sunt afectate și pot duce la paralizie respiratorie și deces.5 Mulți pacienți sunt diagnosticați cu schizofrenie, iar un număr considerabil limitați în instituții psihice se crede că sunt afectați de una dintre porfirii.6,7.

Majoritatea purtătorilor sunt de obicei asimptomatici, cu excepția cazului în care sunt expuși la medicamente sau substanțe chimice care exacerbează starea. Simptomele neurologice și sechelele unui atac acut sau prelungit pot dura luni pentru a se elimina, dar o eventuală recuperare are loc în majoritatea cazurilor.

P BIOCHIMIA PORFIRIEI

Biosinteza hemului este scopul principal al căii porfirogene. Hem, o metaloproteină cu greutate moleculară mare, este un membru al unui grup de substanțe chimice care includ citocromi (reacții de oxidare/reducere), clorofilă (fotosinteză) și vitamina B12. Hemul este format din succinil coenzima A (CoA) și glicină; după ce a fost combinat cu lanțuri de globine, este în cele din urmă implicat în metabolismul aerob. Aceste lanțuri de globine sunt sintetizate pe ribozomii din plasma eritrocitelor în curs de dezvoltare. În ficat, producția de hem este utilizată în mare măsură pentru producerea de citocrom P-450 ca răspuns la nevoia organismului de a elimina substanțele toxice. Sinteza hemului începe și se termină în mitocondrie, o parte din acesta având loc în citoplasmă. Toate țesuturile formează hem, dar locurile primare sunt măduva osoasă și ficatul.

Enzima limitatoare de viteză pentru sinteza hemului este ALA sintetaza, care este enzima inițială din cascadă. ALA sintetaza necesită cofactori de vitamine și aport de energie. Toate celelalte reacții din secvență sunt rezultatul termodinamicii și sunt ireversibile odată inițiate.

ALA sintetaza este reglată de un mecanism de feedback care răspunde la cererea țesuturilor pentru producția de hem. Odată cu formarea uroporfirinogenului, are loc ramificare și are ca rezultat diferiți izomeri de porfirină. Izomerul I evoluează numai până la coproporfirina I și, în mod normal, este considerat nesemnificativ. Izomerul III are ca rezultat formarea uroporfirinogenului III, care suferă modificări pentru a-l face mai lipofil, astfel încât să poată fi excretat din organism. Astfel, cea mai mare parte a căii favorizează producția de hem.

Formarea hemului

Formarea finală a hemului este reglată de acțiunea ferochelatazei în mitocondrii. Sunt necesare substanțe reducătoare precum acidul ascorbic, cisteina sau glutationul. Fierul trebuie să fie mai degrabă feros decât feric. Activitatea ferochelatazei este inhibată de concentrații mari de hem. Astfel, sistemul de feedback previne formarea ulterioară. Concentrația hemului se alimentează, de asemenea, cu ALA sintetaza, etapa de limitare a vitezei în calea biosintetică.

Deoarece formarea hemului este esențială pentru metabolismul aerob, absența acestuia ar fi letală. Prin urmare, au evoluat multiple sisteme de control pentru a regla calea metabolică, ceea ce a făcut dificilă elucidarea mecanismului exact al deficitului, fie el genetic sau dobândit. Progresele recente în identificarea ADN-ului specific care codifică enzimele biosintetice hem, totuși, au dus la un diagnostic mai precis al deficitului genetic specific.

Încorporarea globulelor roșii (RBC) de hem, fier și glicină are loc în celulele în curs de maturizare, prin reticulocite și inclusiv, dar se pierde în cele din urmă pe măsură ce celulele roșii îmbătrânesc. Hipoxia și eritropoietina vor crește activitatea ALA sintetazei în RBC, dar nu și în ficat, în timp ce medicamentele și substanțele chimice vor afecta ficatul, dar nu și țesuturile eritropoetice. Figura 200-1 ilustrează sinteza hemului și porfiria.

p MANIFESTAREA PORFIRIEI

La pacienții cu porfirie, deficiențele genetice specifice sau dobândite limitează fluxul precursorilor hemului prin cascada de pași necesari formării hemoglobinei. Deficiența poate deveni manifestă datorită unei cereri crescute de precursori hem. Anumite medicamente, substanțe chimice, steroizi, estrogeni, contraceptive orale, progesteron, testosteron sau orice substanță care pune o povară în exces asupra sistemului citocromului P-450 pot acționa pentru a precipita un atac acut. Acest lucru rezultă din îndepărtarea parțială a mecanismului de feedback asupra delta-ALA sintetazei. În funcție de deficitul specific de enzime prezent, precursorii hemului urmează căi diferite, ducând la acumularea lor în țesuturi. Prezența lor afectează pielea și sistemul nervos și se manifestă ca semne și simptome ale bolii.

Atacurile apar mai frecvent la femei decât la bărbați, mai ales premenstrual. Pe măsură ce persoana îmbătrânește, probabilitatea de expunere la un deficit de porfirie subiacent crește din cauza expunerii crescute la toxinele din mediu și a capacității de adaptare a organismului care îmbătrânește scade.

Manifestările cutanate apar deoarece unii precursori porfiritici absorb lumina la 400 nm, rezultând fotosensibilitate. Absorbția luminii ridică energia potențială a moleculei la o stare „excitată”, rezultând o specie de oxigen foarte reactivă. Eliberarea histaminei și a enzimelor proteolitice are ca rezultat daune oxidative. Beta-carotenul protejează împotriva acestor leziuni.3,4,8

Modificările neuropsihiatrice apar în porfirii hepatice (porfirie cu deficit de ALA-dehidrază, AIP, porfirie cutanată tarda, coproporfirie ereditară și porfirie variată) cu producție în exces de ALA și porfobilinogen (PBG) și există o relație oarecum liniară între concentrația lor și

severitatea și durata simptomelor. O acumulare de intermediari porfirine a fost găsită în diferite țesuturi și poate induce simptomele neuropsihiatrice care însoțesc erupțiile acute.9,10 Mecanismul exact prin care porfirinele afectează sistemul nervos central nu este bine înțeles.

Glicină + succinil CoA

Acid 5-aminolevulinic

Porfobilinogen

Hidroximetilbilan

(Neenzimatică)

Uroporfirinogen I Uroporfirinogen III

Coproporfirinogen I Coproporfirinogen III

Protoporfirinogenul IX

Protoporfirina IX

Fe^{2+}

Heme

FIGURA 200-1 Sinteza hemului și porfiria. (Din Sassa S, Kappas A. The porphyrias. Scientific American Medicine. New York: Scientific American, 2003:9:V:1-9.)

Pacienții cu porfirie cutanată tardivă familială (PCT) prezintă de obicei la o vârstă mai mică decât cei care dezvoltă PCT spontan, în ciuda faptului că nu există nicio diferență în caracteristicile biochimice ale bolii.11 Acest lucru se poate datora unei predispoziții genetice corespunzătoare de a sechestra feritina în ficat sau unei sensibilități crescute la ingestia de etanol.

Agenți etiologici care declanșează porfiria

Au fost identificați numeroși agenți care declanșează episoade de porfirie, iar pacienții afectați trebuie să fie atenți atunci când iau medicamente pe bază de rețetă, estrogeni și unele medicamente pe bază de plante; de asemenea, trebuie să evite expunerile mediului la metale grele, organofosfați și orice substanță care pune o povară în exces asupra sistemului citocromului P-450. În special, estrogenii exogeni – fie din contraceptive orale, plasturi cu estrogeni sau terapia de substituție cu estrogeni – contribuie puternic la deficitul de porfirie subiacent.13,14 Acesta este unul dintre motivele pentru care atacurile acute de porfirie sunt observate mai des la femei decât la bărbați, în special pre-menstrual. În plus, unele studii au sugerat că estrogenii sporesc activitățile de inducere a porfirinei ale altor agenți, făcând femeile mai vulnerabile la expunerile la mediu decât omologii lor de sex masculin.15,16

Porfiria indusă de erbicide s-a dovedit că scade activitatea mai multor enzime implicate în calea porfiritică, precum și că crește conținutul de porfirine în țesutul nervos.16,17 Un număr considerabil de substanțe chimice au fost, de asemenea, legate de porfiria sau porfirinuria la om; acestea implică în general expuneri industriale cronice sau expuneri la mediu. Un exemplu de epidemie de PCT produsă de ingestia accidentală de grâu tratat cu fungicidul hexaclorbenzen a avut loc în Turcia în anii 1950.

Unii cercetători au emis ipoteza că mai multe boli asociate chimic, altfel inexplicabile, cum ar fi sindromul de sensibilitate chimică multiplă (MCSS), pot reprezenta cazuri cronice ușoare de porfirie sau alte anomalii dobândite în sinteza hemului.18,19.

Potrivit lui William Morton, care a scris pe larg despre porfirie, MCSS, așa cum a fost descris pentru prima dată de Cullen în 1979, poate fi, de fapt, porfirie. Morton speculează că expunerea la substanțe chimice porfirogenice, medicamente sau infecții severe depășesc sistemul enzimatic deja deficitar, rezultând o acumulare a porfirinei specifice din cauza funcției enzimelor diminuate. El a propus că simptomele rezultate se datorează unei creșteri a porfirinogenului și nu unei acumulări a toxinei în sine. Mulți specialisti în diagnosticare au încercat să accelereze distincția dintre porfiria „adevărată" și porfirinopatiile secundare solicitând ca un diagnostic de porfirie să se bazeze pe excrețiile urinare sau fecale de porfirină sau ambele de 2 până la 20 de ori limita superioară a normalului. Această clasificare ar exclude indivizii care demonstrează grade mai mici de activitate porfirinogenă, posibil unii dintre cei ale căror stări sunt în remisie sau nu sunt supuse expunerii la mediu.20

Intensitatea simptomelor de porfirie variază foarte mult. Aproximativ 10% dintre cazuri prezintă crize acute severe, în timp ce aproximativ 25% sunt observate cu simptomatologie cronică de diferite grade. Procentul rămas (65%) nu prezintă simptome, dar poate deveni susceptibil în circumstanțe potrivite.21

Nu toți cercetătorii sunt de acord cu premisa lui Morton și a altora că toxicitățile de mediu induc deficite genetice subiacente care conduc la porfirie simptomatică. Potrivit lui Hahn și Bonkovsky, „pacienții cu sindrom de sensibilitate chimică multiplă pot, uneori, să aibă creșteri modeste ale excreției urinare de coproporfirine; aceasta este o constatare frecvent întâlnită la mulți subiecți asimptomatici sau la pacienți cu diverse alte afecțiuni (de exemplu, diabet zaharat, consum intens de alcool, boli hepatice și multe tipuri de anemie). O astfel de coproporfirinurie secundară nu indică existența coproporfiriei."22

Indiferent de viziunea corectă, un număr tot mai mare de cazuri sunt diagnosticate de medici. Cu siguranță, odată cu creșterea nivelului de poluanți din mediu, aditivii hormonali din lanțul alimentar și rețetele multiple nemonitorizate de farmacie întâlnite de majoritatea oamenilor, potențialul de demascare a unui deficit subiacent crește.

P DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL PORFIRIEI

Cantități mici de porfirine sunt excretate în urina umană normală, dintre care cea mai predominantă este coproporfirina. Coproporfirina este prezentă și în bilă și fecale. ALA, PBG și uroporfirina sunt în mare parte excretate în urină, în timp ce coproporfirina este în mod preferențial, iar protoporfirina este excretată exclusiv în bilă și fecale.

Excreția fecală este, de asemenea, afectată de dietă și flora intestinală, contribuind astfel la variația sa largă. Distribuția geografică, preferințele alimentare, diversitățile etnice și diferențele dintre metodologiile de testare fac dificilă ajungerea la valori „normale".

Excreția PBG în urina persoanelor sănătoase este de obicei sub 1,5 mg/zi și este nedetectabilă prin testele convenționale. Testul calitativ Watson-Schwartz pentru PBG va fi pozitiv în atacurile acute de AIP și porfirie variegata și coproporfirie ereditară în perioadele latente.23 Există o rată ridicată de fals-negative datorită naturii sale subiective. S-a

demonstrat că o creștere falsă a porfirinelor dintr-o substanță prezentă în tabletele de drojdie produce un test Watson-Schwartz fals pozitiv.24

A fost sugerată o strategie rentabilă pentru diagnosticarea sindroamelor porfirice în prezența simptomelor acute:

Dacă caracteristicile neuroviscerale sugerează un sindrom porfiric acut, trebuie efectuat un test rapid de screening pentru porfobilinogenul urinar. Dacă caracteristicile clinice sugerează o porfirie cutanată, atunci pentru urticaria solară și fotosensibilitatea acută (care sugerează protoporfirie) trebuie efectuate teste de screening pentru porfirinele eritrocitare crescute; pentru formarea veziculobuloasă (sugerând porfirie cutanată tarda, coproporfirie ereditară sau porfirie variegata) trebuie făcut un test de screening pentru porfirine urinare. Testele de screening pozitive trebuie confirmate cu teste cantitative țintite.25

Testele enzimatice și testarea pe bază de ADN nu sunt de obicei necesare pentru diagnosticarea sau gestionarea rapidă a subiecților simptomatici cu boală acută. Astfel de teste sunt, totuși, utile pentru evaluare și consiliere genetică. Izolarea ADN-ului specific care codifică enzimele căii biosintetice ale hemului face posibilă acum o identificare precisă a heterozigoților, precum și diagnosticul prenatal în familiile cu defecte cunoscute. 4>25>26

Alți markeri celulari pot ajuta, de asemenea, la identificarea pacienților cu porfirie în absența simptomelor. Concentrațiile leucocitelor de mangan, calciu, fier, zinc și calciu eritrocitar s-au dovedit a fi prezente la diferite concentrații între grupurile clasificate ca purtători ai genei AIP. Dintre markerii celulari, manganul s-a dovedit a fi componenta cea mai discriminatorie dintre toate variabilele investigate. O creștere a manganului celular cu un factor de patru sugerează o creștere a probabilității de dezvoltare a AIP.27

Din cauza numeroaselor deficite genetice posibile care duc la porfirie, este important ca deficitul specific să fie determinat, deoarece rezultatele de succes ale tratamentului depind de diagnosticul corect.

Vezi și Capitolul 29 pentru mai multe discuții despre diagnosticul porfirinopatiilor.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Este important să se identifice pacienții care sunt predispuși și susceptibili la dezvoltarea episoadelor porfirice. La consultarea unui pacient cu antecedente medicale de episoade psihotice periodice sau cădere nervoasă, dureri abdominale inexplicabile sau simptome neobișnuite care au condus la numeroase diagnostice, medicul trebuie avertizat cu privire la posibilitatea unei porfirie subiacente. Prevenirea este în mod clar prima opțiune, deoarece episoadele porfirice pot fi greu de controlat odată inițiate.28

Tratamentul pacienților afectați de episoade acute de porfirie poate fi solicitant și din cauza severității afecțiunii și a tabloului clinic instabil. Prezentarea fiecărui pacient este diferită în funcție de gradul de toxicitate, componenta genetică și răspunsul pacientului la terapie.

Tratamentul homeopatic s-a dovedit a fi de succes, dar sunt necesare diferite medicamente homeopatice în funcție de tabloul clinic, care, după cum s-a menționat, se poate schimba rapid. Prescripția constituțională nu pare să funcționeze la fel de bine atunci când pacientul este într-o stare acută și pot fi necesare mai multe prescripții pentru a ajuta pacientul să devină stabil. Este posibil ca prescripțiile să fie schimbate frecvent pe măsură ce pacientul progresează prin diferitele stadii ale bolii.

În timpul unui episod acut, este necesară o urmărire frecventă pentru a evalua starea clinică. În unele cazuri, pacienții trebuie consultați zilnic și medicamentele modificate în funcție de prezentare.

Educarea pacientului cu privire la starea sa este una dintre cele mai importante sarcini. Adesea pacientul nu vrea să creadă că există o afecțiune genetică și va căuta un alt diagnostic. El sau ea a primit adesea diverse diagnostice și poate încă să creadă că această afecțiune este o altă tulburare. Va fi important să delimităm ce simptome se potrivesc cu fiecare afecțiune, dar toate vor fi probabil legate de porfirie. În plus, informarea altor medici consultați de pacient cu privire la starea sa va ajuta la menținerea medicamentelor prescrise la minimum, scăzând astfel probabilitatea unei exacerbari.

Cursul de terapie necesar pacientului pentru a ajunge într-o stare în care el sau ea nu este la fel de susceptibil la toxinele din mediu este de obicei lung și implică perioade de exacerbare și remisie. Ajutând pacientul să înțeleagă acest lucru va facilita recuperarea.

Expunerile de mediu și chimice trebuie eliminate prin identificarea agenților infractori și limitarea expunerilor. Sunt disponibile liste cu medicamente eliberate pe bază de rețetă și cu toxine de mediu care provoacă exacerbarea porfiriei (casetele 200-2 și 200-3). Este necesar un istoric complet al expunerilor legate de mediu și de muncă. Adesea, prin simpla schimbare a mediului de lucru al pacientului, expunerile vor fi reduse si atacurile eliminate.

P

Q R BOX 200-2 Toxine despre care se știe că cauzează sau exacerba

Porfiria

Intoxicatii

Alcoolism

Substanțe chimice străine și de mediu (de exemplu, hexaclorbenzen, bifenili polihalogenați, dioxine [2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxină], clorură de vinil, tetraclorură de carbon, benzen, cloroform)

Metale grele precum plumbul, arsenul și mercurul

Droguri

Efectul advers al medicamentelor

Analgezice

Sedative

Hipnotice

Anestezice

Hormonii sexuali

Antibiotice cu sulfa-medicamente

Dieta

În timpul atacurilor de AIP, un aport crescut de carbohidrați complecși poate ajuta la ameliorarea simptomelor. Adesea, pacientul ingerează cantități mari de carbohidrați atunci când este văzut pentru prima dată, iar deseori urmează creșterea în greutate. Se poate administra și glucoză intravenoasă (300 până la 400 g/zi). Cu toate acestea, este de preferat un regim nutrițional parenteral mai complet. Postul sau dietele de slăbire rapidă pot precipita AIP și ar trebui evitate.

O dietă bogată în fructe și legume bogate în fibre s-a dovedit a fi remarcabil de eficientă în îmbunătățirea mai multor măsuri de porfirie. Un studiu de 3 săptămâni pe 13 pacienți de sex masculin cu PCT a constatat că 500 kcal/zi de fructe și legume au dus la o scădere semnificativă a indicelui de masă corporală de la 26,8 la 25,8, a activității ALT serice de la 122 la 75,6 U/L, a AST seric de la 91,8 la 55,2 U/L, a nivelului seric de la 6 la 14,2 Iron, de la 122 la 75,6 U/L. mg/dL și concentrații serice de feritină de la 574 la 499 ng/mL. Leziunile cutanate s-au îmbunătățit, de asemenea, și urinare

CASETA 200-3 Medicamente despre care se știe că cauzează sau exacerba

Modificat din Sassa S, Kappas A. Porfirii. Medicina științifică americană. New York: Scientific American, 2003:9:V:1-9.

*Deși această listă include multe dintre cele mai cunoscute medicamente care pot exacerba porfiria, nu ar trebui considerată completă.

Antioxidanți

Terapia cu antioxidanți, împreună cu homeopatia, este principalul management al cazului în timpul episoadelor porfirice acute.31 Odată ce pacientul s-a stabilizat, un regim continuu de antioxidanți, cum ar fi vitamina C, vitamina E, glutation, beta-caroten și A-acetilcisteină, ar trebui să fie întreprins pentru a preveni recurența32. de vitamina C în doză mare (1 g zi) comparativ cu placebo a fost efectuată la 12 pacienți cu fotosensibilitate la protoporfrie eritropoietică pentru o perioadă de 4 săptămâni. Deși nu a existat o semnificație statistică a faptului că pacienții s-au descurcat mai bine cu doza mare de vitamina C, 8 dintre cei 12 participanți au raportat o sensibilitate mai mică la lumina soarelui.34

Suplimentarea în doze mari de vitamina E (1 g/zi de alfa-tocoferol) la pacienţii cu PCT a scăzut excreţia urinară de uroporfirine (50% din carboxilii C8), cu ameliorare clinică la toţi pacienţii.35 Efectul a durat doar atâta timp cât vitamina E a fost suplimentată. S-a constatat că tratamentul cu vitamina E reduce stresul oxidativ rezidual, în timp ce nu afectează creşterea vâscozității plasmatice și a sângelui integral prezente la pacienții cu PCT care au primit numai tratament cu flebotomie înainte de remisiunea clinică.36

Combinaţiile de antioxidanţi sunt, de asemenea, privite ca un mod de tratament pentru diferitele porfirii. Un studiu care compară capacitatea de protecție a mai multor antioxidanți utilizați concomitent pentru fototoxicitatea protoporfirinei IX (PP IX) și uroporfirinei I (UP I) a fost efectuat pe culturi de celule. Cercetătorii au descoperit că creșterea celulelor și protecția membranei celulare au arătat diferențe de protecție pentru cele două tipuri de porfirii. Atât beta-carotenul, cât și licopenul și combinația de beta-caroten, acid ascorbic și alfa-tocoferol au oferit protecție celulară împotriva fototoxicității PP IX. Pentru protecția membranei, a existat o protecție semnificativă împotriva UP I prin combinația de beta-caroten, acid ascorbic și alfa-tocoferol în comparaţie cu oricare dintre acești antioxidanți singuri. Autorii au concluzionat că o combinație de beta-caroten, acid ascorbic și alfatocoferol oferă protecție membranei împotriva fototoxicității ambelor porfirine, despre care se crede că apare ca urmare a proceselor sinergice. Rezultatele lor sugerează că tratamentul porfiriei cutanate tarda și al protoporfiriei eritropoetice poate fi îmbunătățit prin utilizarea unei combinaţii a antioxidanților studiaţi.37

În plus, se crede că creșterea daunelor oxidative din fotodermatită ar contribui la scăderea nivelului de vitamina D. Nivelurile mai scăzute de vitamina D au fost implicate mai recent ca contribuind la o serie de afecțiuni medicale, cum ar fi accidentul vascular cerebral, osteoporoza, fractura de șold și slăbiciunea musculară.38 O cohortă de 201 de pacienți cu protoporfirie eritrocitară (PPE) cunoscută a fost evaluată pe o perioadă de 7 luni pentru deficiența expunerii la soare la vitamina D. Treizeci și patru de pacienți (17%) au avut deficit de vitamina D și 126 (63%) s-au dovedit a avea niveluri insuficiente de vitamina D. Atât insuficiența, cât și deficiența au fost asociate semnificativ cu concentrația totală de protoporfirina eritrocitară și invers cu timpul în minute până la apariția simptomelor după expunerea la soare. Autorii au concluzionat că la pacienții cu porfirie asociată cu fotodermatită ar trebui luată în considerare terapia cu vitamina D.39

În două studii, melatonina ca antioxidant a fost evaluată pentru efectele sale asupra toxicității oxidative induse de acid delta-aminolevulinic în țesutul neural și ca cotratament la pacienții care suferă de tulburări legate de acumularea de ALA. În experimente in vivo s-a demonstrat că peroxidarea lipidelor indusă de acid delta-aminolevulinic (40 mg/kg) în cerebel și hipocamp a fost redusă prin administrarea acută de melatonină (10 mg/kg). Mai mult, s-a ajuns la concluzia că toxicitatea sa scăzută a constituit un motiv pentru a lua în considerare utilizarea melatoninei ca cotratament la pacienții care suferă de tulburări legate de acumularea de ALA41.

Vitamine din complexul B

Deoarece acidul pantotenic este necesar pentru formarea succinil CoA (generat de ciclul acidului tricarboxilic) și glicină, care sunt precursorii formării ALA, suplimentarea este utilă. În plus, o etapă în transformarea succinil CoA necesită o enzimă dependentă de vitamina Bi2, iar evaluarea stării vitaminei Bi2 și acidului folic poate fi necesară. Reacția inițială este dependentă de oxigen, ceea ce poate însemna că oxigenoterapia este contraindicată în porfiria delta-ALA.

Formarea ALA necesită și este dependentă de piridoxal-5-fosfat; prin urmare, orice substanță care inhibă sistemele enzimatice este contracarată parțial prin adăugarea de piridoxal-5-fosfat. Modelele experimentale sugerează însă că acest agent nu joacă un rol important.3

Carotenoide

Toate porfirii cutanate pot fi atenuate prin evitarea razelor solare. Tratamentul protoporfiriei eritropoietice cu doze mari de beta-caroten a fost eficient și poate îmbunătăți toleranța la lumina soarelui.42 Un alt studiu a arătat că carotenoizii amestecați (alfa-caroten, beta-caroten și licopen) au fost eficienți în culturile celulare, deși oricare dintre aceștia utilizat singur a fost ineficient.

Fier

Mai multe linii de dovezi sugerează că depozitele și consumul excesiv de fier agravează unele porfirii.43 Fierul trebuie evitat dacă suplimentarea nu este clar indicată de rezervele scăzute de fier.

Detoxifiere

Detoxifierea ficatului și a colonului este indicată ca un proces continuu de eliminare a toxinelor care pot exacerba starea. Indiferent dacă toxina precipită de fapt un atac de porfirie, eliminarea în mod continuu reduce șansa unei apariții acute a bolii. Detoxifierea poate fi realizată prin hidroterapii de colon, hidroterapii constituționale, saune, antioxidanți sau terapii cu oxigen, cum ar fi ozonul.

Suplimentarea cu factori lipotrofici care sporesc funcția sistemului hepatic de citocrom P-450 este contraindicată în timpul crizelor acute, dar utilă atunci când pacientul se află într-o perioadă de normalitate. Încorporarea acestora, precum și a dozelor mari de antioxidanți, ajută la scăderea numărului de atacuri acute.

În plus, terapiile de chelare cu acid etilendiamină tetraacetic și extracte etanolice din medicamentele botanice sunt contraindicate la pacienții cu predispoziție la dezvoltarea porfiriei.

Hidroterapie constituțională

Hidroterapia constituțională în timpul unei erupții acute este eficientă în normalizarea funcției hepatice, precum și a simptomelor neurologice. Sesiunile zilnice pot fi necesare

pentru a realiza acest lucru, permițând în același timp medicului să monitorizeze pacientul îndeaproape.44

Terapia cu ozon

Ozonoterapia este indicată în primul rând atunci când există un deficit de coproporfirinogen oxidază, rezultând un deficit de coporfirinogen în coproporfiria ereditară. Este contraindicat atunci când există un deficit de ALA sintetază, deoarece cantități mai mari de oxigen sporesc calea și exacerba simptomele.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Abordarea în primul rând clinică este identificarea precoce a afecțiunii și evitarea factorilor iritanți și agravanți. Expunerea la soare trebuie limitată atunci când sunt prezente manifestări cutanate.

Dieta

Dieta pacientului trebuie să fie bogată în fructe și legume și săracă în fier.

Suplimente

Vitamina E: 400 până la 1200 UI/zi

Caroteni mixt: 100.000 până la 150.000 UI/zi

Vitamina C: 3000 până la 5000 mg/zi P

Vitamina D: 5000 până la 10.000 UI/zi (măsoară nivelul din sânge la Q

determinați doza optimă) R

Melatonină: 3 mg/zi

REFERINȚE

Lofton E. Porphyrias: demoni deghizat? Diagn Med. octombrie 1984: 21-30.

Mcalpine I, Hunter R. „Nebunia” regelui George al III-lea: un caz clasic de porfirie. Br Med J. 1966;5479:65-71.

Meyer UA, Schmid R. Porfirii. În: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. Baza metabolică a bolii ereditare. a 4-a ed. New York: McGraw-Hill; 1978:1166-1220.

Braunwald E, ed. Principiile de medicină internă ale lui Harrison. a 15-a ed. New York: McGraw-Hill; 2001:2267.

Ziegler T. Aceste simptome nespecifice pot însemna porfirie. Diagn Med. 1983;iulie/august:21-24.

Burgovne K, Swartz R, Ananth J. Porphyria: reexaminarea implicațiilor psihiatrice. Psychother Psychosom. 1995;64:121-130.

Crimlisk HL. Micul imitator — porfiria: o tulburare neuropsihiatrică. J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 1997;62:319-328.

Bissell DM. Tulburări ale porfirinelor sau metalelor. În: Wyngaarden JB, Smith Jr LH, eds. Cecil manual de medicină. a 18-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1988.

Meyer UA, Schuurmans MM, Lindberg RL. Porfirii acute: patogeneza manifestărilor neurologice. Semin Ficat Dis. 1998;18:43-52.

Krijt J, Stranska P, Maruna P, et al. Porfiria variată experimentală indusă de erbicid la șoareci: acumularea de porfirinogen tisulară și răspunsul la medicamentele porfirogene. Can J Physiol Pharmacol. 1997;75: 1181-1187.

Siersema PD, Rademakers LH, Cleton MI, et al. Diferența de patologia hepatică între formele sporadice și familiale de porfirie cutanată tarda: rolul fierului.

J Hepatol. 1995;23:259-267.

Bătrânul GH. Actualizare privind defectele enzimatice și moleculare în porfirii. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1998;14:66-69.

Moore MR, Hift RJ. Medicamente în porfirii acute: boli toxicogenetice. Cell Mol Biol. 1997;43:89-94.

Wetterberg L, Olsson MB, Alm-Agvald I. Tratamentul cu estrogeni a provocat atacuri acute de porfirie. Lakartidningen. 1995;92:2197-2198, 2201.

Legault N, Sabik H, Cooper SF și colab. Efectul estradiolului asupra inducerii porfiriei de către hexaclorbenzen la șobolan. Biochem Pharmacol. 1997;54:19-25.

Krijt J, Stranska P, Maruna P, et al. Porfiria variată experimentală indusă de erbicid la șoareci: acumularea de porfirinogen în țesut și răspunsul la medicamentele porfirogene. Can J Physiol Pharmacol. 1997;75:1181-1187.

Mylchreest E, Charbonneau M. Studii asupra mecanismului de inhibare a uroporfirinogen decarboxilazei în porfiria indusă de hexaclorbenzen la femela de șobolan. Toxicol Appl Pharmacol. 1997;145:23-33.

Daniell WE, Stockbridge HL, Labbe RF, et al. Expunerea chimică a mediului și perturbările sintezei hemului. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1997;105(suppl 1):37-53.

Tenhunen R, Savolainen H, Jappinen P. Modificări în sinteza hemului asociate cu expunerea profesională la sulfuri organice și anorganice. Clin Science. 1983;64:187-191.

Morton WE. Porfirinopatia indusă de substanțe chimice și relația sa cu sensibilitatea chimică multiplă (MCS). Newport, RI: Proceedings of Gordon Research Conference on Biology; 1998.

Morton WE. Redefinirea susceptibilității anormale la substanțele chimice din mediu. deșeuri periculoase: impact asupra sănătății umane și ecologice. Princeton, NJ: Princeton Scientific Pub; 1997:320-327.

Hahn M, Bonkovsky HL. Sindrom de sensibilitate chimică multiplă și porfirie: o notă de precauție și îngrijorare. Arch Intern Med. 1997;157:281-285.

Jacobs D, Demott W, eds. Manual de testare de laborator. a 2-a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990:255.

Schoenfeld N, Sztern M, Mamet R. Drojdie, creatinine și diagnostic fals de porfirie. Cell Mol Biol. 1997;43:81-88.

Bonkovsky HL, Barnard GF. Diagnosticul sindroamelor porfirice: o abordare practică în era biologiei moleculare. Semin Ficat Dis. 1998;18:57-65.

Nissen H, Petersen NE, Mustajoki S, et al. Strategia de diagnosticare, diagnostic genetic și identificarea noilor mutații în porfiria intermitentă prin electroforeza pe gel de denaturare în gradient. Hum Mutat. 1997;9:122-130.

Thunell S, Andersson C, Carlmark B, et al. Markeri pentru vulnerabilitate în porfiria acută: o lucrare de ipoteză. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1995;33:179-194.

Floderus Y, Harper P, Henrichson A, et al. Prevenirea porfiriei acute intermitente este cea mai bună soluție: cele mai importante sunt diagnosticarea precoce și consilierea. Lakartidningen. 1998;95:3045-3050.

Sassa S, Kappas A. Porfirii. Medicină științifică americană. New York: Scientific American; 20039:V:1-9.

Dabrowska E, Jablonska-Kaszewska I, Falkiewicz B. Efectul dietei bogate în fibre legume-fructe asupra activității leziunilor hepatice și a nivelului de fier seric în porfiria cutanată tarda (PCT). Med Sci Monit. 2001;7(suppl 1):282-286.

Bohm F, Edge R, Foley S, și colab. Inhibarea antioxidantă a fototoxicității celulare induse de porfirine. J Photochem Photobiol B. 2001;65:177-183.

Thunell S, Andersson D, Harper P, et al. Efectele administrării de antioxidanți în porfiria acută intermitentă. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1997;35:427-433.

Sinclair PR, Gorman N, Shedlofsky SI,

et al. Deficitul de acid ascorbic în porfiria cutanată tarda. J Lab Clin Med. 1997;130:197-201.

Boffa MJ, Ead RD, Reed P, et al. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat al vitaminei C orale în protoporfiria eritropoetică. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1996 Feb;12(1):27-30.

Pinelli A, Trivulzio S, Tomasoni L, et al. Dozele mari de vitamina E scad nivelurile de porfirina din urina la pacientii afectati de porfiria cutanea tardiva. Pharmacol Res. 2002;45:355-359.

Szekely E, Vereckei A, Almăsi A, et al. Efectele administrării vitaminei E asupra stării hemoreologice și homeostaziei redox la pacienții cu porfirie cutanată tarda tratați cu flebotomie. Clin Hemorheol Microcirc.

2007;36(1):13-23.

Bohm F, Edge R, Foley S, și colab. Inhibarea antioxidantă a fototoxicității celulare induse de porfirine. J Photochem Photobiol B. 2001 Dec 31;65(2-3):177-183.

Holick M. Deficit de vitamina D NEJM. 9 iulie 2007;Vol 357:226-281:Nr 3.

Holme SA, Anstey AV, Badminton MN, et al. 25-hidroxivitamina D serică în protoporfiria eritropoetică. Br J Dermatol. 2008 iulie;159(1):211-213. Epub 2008 1 iulie.

Carneiro RC, Reiter RJ. Melatonina protejează împotriva peroxidării lipidelor induse de acidul delta-aminolevulinic în cerebelul, cortexul și hipocampul șobolanului. Neuroștiință. 1998 ianuarie;82(1):293-299.

Karbownik M, Reiter RJ. Melatonina protejează împotriva stresului oxidativ cauzat de acidul delta-aminolevulinic: implicații pentru reducerea cancerului. Cancer Invest. 2002;20(2):276-286.

Badminton MN, bătrân GH. Managementul porfirii acute și cutanate. Int J Clin Pract. 2002;56:272-278.

Rocchi E, Ventura P, Ronzoni A, et al. Factori pro-oxidanți și antioxidanti în porfiria acută intermitentă: studii de familie. J Moștenire Metab Dis. 2004;27:251-266.

Boyle W, Saine A. Prelegeri în hidroterapie naturistă. East Palestine, OH: Buckeye Naturopathic Press; 1988.

CAPITOLUL 201

Pina LoGiudice, ND, LAc, și Peter B. Bongiorno, ND, LAc

P INTRODUCERE

Sarcina oferă medicului o oportunitate unică de a contribui la crearea unui mediu sănătos în beneficiul mamei și de a afecta în mod pozitiv sănătatea viitorilor urmași. Furnizorul de servicii medicale poate folosi acest timp pentru a educa și a împuternici părinții să creeze condiții optime pentru sănătatea viitoare a familiei.

Există un număr tot mai mare de dovezi care sugerează că o susceptibilitate crescută la boli cronice la vârsta adultă are originea parțial în timpul dezvoltării fetale.1 Expresia genei in utero este foarte sensibilă la schimbările de mediu, care pot duce la modificarea funcției, metabolismului și producției de hormoni.2 Expunerea la mediu in utero modifică expresia fenotipică prin metilarea ADN-ului, acetilarea histonelor, expresia și modificarea structurii ARN-ului mesager. Aceste modificări epigenetice care apar în uter sunt replicate de-a lungul vieții și pot fi chiar transmise generațiilor ulterioare.

Munca preconceptivă

Trebuie remarcat faptul că, dacă practicantul are posibilitatea de a lucra cu mama însărcinată înainte de sarcină, considerațiile naturale de detoxifiere, completarea nutrienților deficitari și stresul mai scăzut ar fi ideale înainte de concepție pentru a optimiza mediul in utero.

Rata mortalității în sarcină și nașteri premature

Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), rata mortalității în timpul sarcinii a scăzut cu 30% în ultimii 20 de ani. Acest declin se datorează atât unei creșteri la nivel mondial a formării moașelor, cât și unei îngrijiri de calitate superioară a sarcinii în centrele de sănătate și spitalele comunitare cu risc mai mare. Decesele de sarcină sunt de aproximativ 36 de ori mai mari într-o țară în curs de dezvoltare față de o țară dezvoltată. Principalele cauze ale unor astfel de decese sunt sângerările severe după naștere, infecțiile, hipertensiunea arterială și avortul necorespunzător.3 Cu peste 540.000 de nașteri premature anuale, Statele Unite au o rată semnificativ mai mare a mortalității infantile în comparație cu alte țări dezvoltate, din cauza îngrijirii inadecvate a sarcinii primite de femeile sărace, a creșterii nașterilor și a nașterilor multiple timpurii. livrarea.4

Creștere în greutate

În medie, femeile ar trebui să se aștepte să câștige de la 25 la 35 de lire sterline în timpul unei sarcini normale, cu o creștere tipică de 3 până la 4 lire sterline în primul trimestru (Tabelul 201-1). Creșterea scăzută în greutate este asociată cu risc crescut de restricție a creșterii intrauterine și mortalitate perinatală. Creșterea totală în greutate reprezintă două componente: (1) produsele concepției (făt, lichid amniotic și placentă) și (2) acumularea maternă a țesuturilor (expansiunea sângelui și a lichidului extracelular, uter și mame mărite și depozite adipoase).

Obezitatea în sarcină

Studiile pe animale arată că greutatea mare a mamei sau creșterea în greutate în timpul sarcinii conduc la modificări ale hipotalamusului, celulelor insulelor pancreatice, țesutului adipos, fiziologiei endocrine și căilor metabolice care afectează controlul homeostatic al greutății.5 Câștigurile excesive sunt

TABELUL 201-1 Recomandări actuale pentru creșterea în greutate în timpul sarcinii

Date de la Institutul de Medicină. Creșterea în greutate în timpul sarcinii: reexaminarea liniilor directoare. Washington DC: National Academy Press; 2009.

asociat cu hipertensiunea gestațională, creșterea travaliului, greutate mare la naștere, operații cezariane, anomalii metabolice neonatale și disproporție fetopelviană complică riscul.6

Potrivit Centers for Disease Control (CDC), 20% dintre femei sunt obeze la începutul sarcinii. Bebelușii născuți de femei obeze au șanse de aproape trei ori mai mari de a muri în prima lună de la naștere, iar ratele de naștere morti sunt dublate. Femeile foarte obeze sau cele cu un indice de masă corporală de 35 sau mai mare, au de trei până la patru ori mai multe șanse de a naște primul copil prin operație cezariană față de femeile cu greutate normală pentru prima dată. Interesant este că la femeile cu obezitate morbidă, creșterea slabă în greutate a fost asociată cu utilizarea cu 30% mai puțină a analgeziei epidurale și o reducere generală a rezultatelor negative.8

tiroida

Cu funcția tiroidiană normală necesară pentru succesul sarcinii, nevoia de tiroxină crește la multe femei.9 Nașterea prematură, preeclampsia, hipertensiunea arterială, complicațiile diabetice, desprinderea placentară, avortul spontan și efectele adverse fetale au fost raportate cu hipotiroidism sau hipertiroidism în timpul sarcinii.10

Nivelurile normale ale hormonului de stimulare a tiroidei (TSH) singure nu asigură o funcționare adecvată a tiroidei. Autoimunitatea normală însoțită de TSH creează un risc dublu de pierdere a sarcinii.11 Deși valorile de laborator ale TSH variază între 0,45 și 4,5

mUI/L, studiile sugerează că limita superioară a TSH-ului în sarcină ar trebui să fie în jur de 2,5 mUI/L.12 Avortul spontan și nașterea prematură cresc cu niveluri mai mari. În plus, femeile cu anticorpi pozitivi și fără terapie de substituție au, de asemenea, rate mai mari de avort spontan decât femeile cu anticorpi pozitivi și substituție cu levotiroxină (13,8% față de 3,5%).13

Femeile care intenționează să urmeze un tratament de fertilitate pot beneficia de screening-ul cu anticorpi tiroidieni și de înlocuirea tiroidei dacă se găsesc anticorpi, mai ales dacă sunt prezente simptome clinice. Simptomele pot include oboseală, piele uscată, constipație, încetinirea mentalității și temperatura scăzută a corpului. Femeile cu pierderi anterioare de sarcină altfel inexplicabile ar trebui probabil tratate dacă nivelul lor de TSH este peste 2,5 mUI/L și/sau au un test pozitiv pentru anticorpi.

Un studiu pe 4.123 de femei fără anticorpi tiroidieni a constatat o rată de pierdere a sarcinii de 3,6% la femeile cu un nivel de TSH mai mare de 2,5 mUI/L și dublarea acestei rate (6,1%) la femeile cu niveluri de TSH între 2,5 și 5,0 mUI/L. Vârsta, antecedentele obstetricale și chiar testele funcției tiroidiene nu au fost diferite între cei care au avortat și cei care nu au făcut-o. Statistic, riscul de avort spontan a crescut cu 15% pentru fiecare creștere de 1 mIU/L a nivelului de TSH. Riscurile de naștere prematură și foarte prematură nu au fost diferite cu nivelurile de TSH.14

CUTIA 201-1 Ingrediente adjuvante

Squalene

Polisorbat 80

Triolat de sorbitan

Oleat de sorbitan

Polietilen cetostearil eter

Manitol

Hidroxid de aluminiu

Fosfat de aluminiu

Sulfat de hidroxifosfat de aluminiu

Femeile preeclamptice au mai multe șanse de a avea hipotiroidism înainte de concepție sau la sfârșitul sarcinii. După debutul preeclampsiei, TSH înainte de naștere a crescut de 2,42 ori peste valoarea inițială față de 1,48 ori la control. Spre sfârșitul sarcinii, femeile cu preeclampsie aveau, în general, niveluri mult mai mari de TSH decât femeile fără antecedente de preeclampsie.15

Vaccinuri și vaccinuri împotriva gripei

În îngrijirea sarcinii, este în general recunoscut ca fiind rezonabil să se evite orice tratament inutil. Vaccinarea în timpul sarcinii este un subiect controversat atât în medicina convențională, cât și în cea naturală.

Vaccinarea este recomandată în mai multe țări și niciun studiu nu demonstrează un risc crescut de efecte adverse materne sau fetale cu vaccinuri inactivate, fără adjuvant.16,17 Comitetul consultativ pentru practicile de imunizare din SUA recomandă vaccinul antigripal în timpul sarcinii, invocând riscuri crescute de complicații ale gripei la gravide. Există o scădere cu 41% a incidenței gripei la sugarii născuți din femei vaccinate, precum și o scădere cu 39% a bolilor asemănătoare gripei și a spitalizării. Titrurile de anticorpi la sugari au fost semnificativ mai mari la mamele gravide vaccinate. Trebuie remarcat faptul că unul dintre autorii studiului a primit granturi de la trei companii care produc vaccin antigripal.18

Vaccinurile mai noi, cum ar fi vaccinul antigripal/H1N1, includ acum adjuvant, care poate induce un răspuns imun mai puternic la persoanele însărcinate, deoarece s-a dovedit a fi mai sensibile la stimuli proinflamatori decât cele care nu sunt gravide.20 Un adjuvant (caseta 201-1) este o substanță care, atunci când este administrat în combinație cu antigenul specific, crește răspunsul imun împotriva antigenului în combinație cu antigenul specific. numai cu utilizarea antigenului. Multe femei însărcinate au fost vaccinate cu vaccinul antigripal pandemic H1N1 cu adjuvant într-un moment în care siguranța acestuia nu a fost testată.20

Comitetul consultativ CDC privind practicile de imunizare în timpul sarcinii21 sprijină administrarea femeilor însărcinate a unui număr de vaccinări în timpul sarcinii și enumeră doar două ca fiind contraindicate. Acestea sunt enumerate în Caseta 201-2.

P FACTORII STILULUI DE VIAȚĂ

Hidratarea

Vital pentru o sarcină sănătoasă, aportul adecvat de lichide hidratează toate celulele corpului și asigură o expansiune normală de 40% a volumului femeii însărcinate.22 Aproximativ 32 uncii de lichid înconjoară copilul sub formă de lichid amniotic, care este înlocuit la fiecare trei ore. Aportul insuficient de lichide poate provoca constipație, travaliu prematur, dereglarea temperaturii, cistita, avort spontan și oboseală. Hidratarea adecvată este, de asemenea, importantă pentru producția și curgerea ulterioară a laptelui matern.

CASETA 201-2 Recomandări de vaccinare de la Comitetul consultativ CDC privind practicile de imunizare în timpul sarcinii

Vaccinuri contraindicate împotriva tetanosului, difteriei, pertussis :

Hepatită A	Rujeolă, oreion, rubeolă
Hepatita B	Varicela
Gripa	

Pneumococ

Poliomielita

tifoidă-nevie

Date de la Zain A, Al-Safi Valerie I, Shavell VI, Gonik B. Vaccinarea în sarcină. Women'sHealth 2011;7(1):109-119.

Cu 96 de uncii de pierdere de lichide prin urinare și transpirație pe zi, fiecare femeie însărcinată are nevoie de între 8 și 12 pahare de opt uncii de apă sau alte băuturi pe zi. Vremea care este mai caldă decât de obicei și vremea uscată și rece cresc pierderea de umiditate. Femeia însărcinată ar trebui să evite băuturile cu mult cofeină și băuturile dulci. Cel mai bine este să bei la intervale regulate și să nu aștepți senzația de sete.

Nevoile energetice și dieta

Sarcina este o stare anabolică solicitantă care redirecționează hormonal nutrienții către țesuturile reproductive materne și către sugarul în curs de dezvoltare.23 Sarcina duce la o creștere modestă a necesarului de energie de ordinul a 375, 1200 și 1950 kJ zilnic pentru primul, al doilea și, respectiv, al treilea trimestru de sarcină24,25, care poate fi satisfăcută de o creștere modestă a consumului. Raportul privind consumul de referință alimentar din 2002 a stabilit un nivel minim de 175 g de carbohidrați pe zi pentru sarcină, care include o cantitate suplimentară de 33 g de carbohidrați pentru dezvoltarea și funcționarea creierului fetal la femeile care nu sunt însărcinate. Nu există nicio indicație că recomandările pentru aportul total de grăsimi din dietă, exprimate ca procent din aportul de energie, trebuie să difere de cele pentru femeile care nu sunt însărcinate.26 Cu deficiențe de micronutrienți frecvente în timpul sarcinii (chiar și în populațiile bine hrănite),27 este important să se ia în considerare o multivitamine prenatală împreună cu o dietă sănătoasă.

Subnutriție și supranutriție

Subnutriția în timpul sarcinii și greutatea scăzută la naștere cresc epigenetic riscurile de diabet și boli cardiovasculare la vârsta adultă.28 În cohortele de naștere concepute în perioada de vârf a foametei olandeze Hunger Winter din 1944-194529 și a foametei severe din China, din 1958-1961,29,30, efectele fetale au inclus circumferința fetală, greutatea crescută și hipertensiunea arterială a adultului toleranță redusă la glucoză31, risc crescut de boli cardiovasculare32 și diabet,33 și o creștere de două ori a incidenței schizofreniei34 și atât a tulburărilor de dispoziție, cât și a tulburărilor de personalitate schizoide.35

Excesul și alegerile alimentare dezechilibrate vor avea, de asemenea, un impact negativ asupra sănătății urmașilor prin greutatea mare la naștere, ceea ce crește riscurile de obezitate și boli precum cancerul și astmul mai târziu în viață. Este potrivit ca un copil să se nască cu țesut adipos, dar excesul de grăsime indică o dezvoltare anormală a fătului.5

Modificările dietetice sănătoase după nașterea unui copil ar putea să nu poată inversa insulta fetală inițială. Șobolanii gravide hrăniți cu o dietă nesănătoasă au mai multe șanse să

aibă descendenți care dezvoltă cancer de sân, probabil din cauza efectului in utero asupra remodelării mamare. Chiar și atunci când fiicele mănâncă sănătos, riscul lor de îmbolnăvire nu este încă ameliorat. Interesant este că șobolanii fiice cu bunici care au mâncat o dietă cu grăsimi erau și mai expuși riscului. Într-un studiu la 20 de săptămâni, 50% dintre șobolanii ale căror bunici au urmat o dietă normală au dezvoltat tumori mamare, în timp ce 80% dintre șobolanii cu două bunici hrăniți cu o dietă bogată în grăsimi au dezvoltat tumori și 68% dintre șobolanii cu o singură astfel de bunică au dezvoltat cancer. Aceste studii pe animale sugerează cu tărie că o dietă cu grăsimi poate provoca modificări epigenetice ale ADN-ului care pot fi transmise generațiilor viitoare.36

Creierul și sistemul nervos sunt, de asemenea, supuse modificărilor epigenetice ale unei diete bogate în grăsimi. Un studiu a analizat trei diete diferite de sarcină: prima dietă a fost bogată în grăsimi saturate, a doua a fost bogată în grăsimi nesaturate sau „trans", iar a treia a fost o dietă de control cu conținut scăzut de grăsimi. La înțărcare și la vârsta adultă, expresia citokinelor proinflamatorii a crescut în mod izbitor la periferie și hipocamp în urma unei provocări bacteriene în grupurile cu conținut ridicat de grăsimi și grăsimi trans, comparativ cu martorii. Anxietatea a crescut semnificativ la descendenții expuși la grăsime, în special la bărbați, și a existat un efect negativ asupra învățării. Toate aceste efecte au fost observate la vârsta adultă, chiar și după ce puii au fost plasați pe mâncare standard la înțărcare, ceea ce sugerează că aceste rezultate au fost programate în uter. Descoperirile sugerează că dieta mamei va programa modificări ale creierului care încep înainte de naștere și că acestea nu pot fi inversate la urmași cu o schimbare a dietei.37

Alimente sănătoase

Fructe și Legume

Femeile însărcinate au nevoie de mai multe fructe și legume decât de obicei din cauza solicitărilor suplimentare asupra organismului. Un studiu pe 1034 de femei a raportat reduceri dependente de doză ale infecției tractului urinar cu un aport crescut atât de fructe, cât și de legume, nu numai.38 Recomandarea este de șapte porții pe zi de fructe și legume în timpul sarcinii. O porție pentru fructe sau legume este de o jumătate de cană. Verzile mai puțin dense, cum ar fi spanacul și salata verde, au o porție egală cu o cană plină.39

Alimente care conțin acid folic

Având în vedere asocierea binecunoscută dintre deficiența de acid folic în timpul perioadei prenatale cu spina bifida și alte defecte ale tubului neural,40 femeile însărcinate ar trebui încurajate să mănânce alimente cu conținut specific de acid folic. Alimentele care conțin surse excelente spre bune de acid folic sunt cerealele fortificate, spanacul, lintea, năutul, sparanghelul, broccoli, mazărea, varza de Bruxelles, porumbul și portocalele. Cu toate acestea, cercetările sugerează că este puțin probabil ca dieta singură să ofere niveluri similare cu cele din suplimentarea cu folat-multivitamine.41

Merele

În două studii de cohortă de naștere la copii, aportul matern de mere sau suc de mere a avut un efect protector asupra copiilor, cu o rată de respirație șuierătoare scăzută cu 40% și un risc de astm bronșic redus cu aproximativ 50% la vârsta de 5.42,43 Merele au un conținut fitochimic puternic, care include flavonoide, acizi izoflavonolici și izoflavonoizi. Deoarece sucul de mere este un aliment bogat în zahăr, se recomandă merele întregi.

Dietele vegetariene

Deși dietele vegetariene sunt asociate cu o greutate mai sănătoasă a sarcinii, s-a raportat că dietele vegane stricte cauzează stare scăzută de vitamina B]2 la sarcină, anemie și întârzierea dezvoltării sugarilor.45 Asociația Americană de Dietetică (ADA) oferă că dietele vegetariene sau vegane planificate corespunzător pot fi „sănătoase, adecvate din punct de vedere nutrițional și pot oferi beneficii pentru sănătate în prevenirea și tratamentul anumitor boli”. ADA sugerează, de asemenea, că dietele vegetariene bine planificate sunt adecvate pentru indivizi în toate etapele ciclului de viață, inclusiv sarcina și alăptarea.46

Soia

Soia este un aliment de bază în multe diete vegetariene. Utilizarea soiei în timpul sarcinii este controversată. O analiză daneză sugerează că o dietă de sarcină lipsită de pește și carne a fost asociată cu un risc de hipospadias de peste patru ori mai mare,47,48, posibil din cauza consumului crescut de soia. Efectele estrogenice suspectate49 pot perturba masculinizarea masculină prin interferența la nivelul axei pituitare-gonadale.50 Studiul expunerii la genisteina perinatală a animalelor a dus la modificări ale sistemului reproducător masculin (adică, distanță anogenitală și dimensiune mai mică a testiculelor, separare prepuțială întârziată, testosteron scăzut). Expunerea mamei la daidzeină la șobolani în timpul sarcinii a avut un efect de masculinizare asupra descendenților feminini în ceea ce privește memoria și comportamentul social.

Generații de culturi asiatice au consumat soia. În acest moment, nu există dovezi clare de afectare a reproducerii sau efecte nefavorabile la oameni.51 Ca măsură prudentă, poate fi util să echilibrezi proteina din soia cu alte surse de proteine.

Pește

Consumul de pește în timpul sarcinii poate sprijini dezvoltarea viitoare a creierului și poate reduce riscul de astm și atopie la urmași cu 40%; poate ajuta, de asemenea, la prevenirea tulburărilor de dispoziție postpartum la mamă.52 Fiind o sursă bogată de acizi grași polinesaturați esențiali cu lanț lung n-3 (omega-3) (PUFA), peștele oferă suport structural și fiziologic pentru dezvoltarea sistemului neurologic, imunitar și cardiovascular. În sarcină, aportul minim dorit de 200 mg acid docosahexaenoic (DHA) pe zi26 poate fi atins prin consumul a una până la două porții de pește de mare pe săptămână, inclusiv pește gras precum hering și somon26,53.

Din păcate, peștele contribuie în mod semnificativ la expunerea alimentară la metilmercur, dioxine și bifenili policlorurați, retardanți de flacără bromurați, camfeclor și organostaniu.54 Contaminanții bioacumulativi tind să se concentreze în peștii mai mari.

Mercur. Cea mai mare susceptibilitate la contaminanții critici metilmercur și compuși asemănătoare dioxinei apare în timpul dezvoltării timpurii. Metilmercurul este deosebit de toxic pentru creierul în curs de dezvoltare și, de asemenea, poate afecta negativ creșterea copilului.55-57 O femeie poate scădea în mod eficient nivelurile de metilmercur din corpul ei prin reducerea aportului de alimente contaminate în lunile anterioare și în timpul sarcinii. În comparație cu alte alimente, somonul are un conținut relativ scăzut de mercur, precum și alte 18 urme de metale; totuși, nivelurile sunt de trei ori mai mari la somonul sălbatic decât la somonul de crescătorie. Aportul total de mercur din ambele produse este mai mic decât din multe alte alimente58 (caseta 201-3).

Dioxine. Subproduse nedorite ale unei varietăți de procese industriale și de ardere, dioxinele au fost găsite și în pești. Deoarece se descompun foarte lent, evitarea lor chiar înainte și în timpul sarcinii nu va reduce expunerea fetală.

Cele mai ridicate niveluri de dioxine se găsesc în hering și în somonul sălbatic/de crescătorie. Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară sugerează că două porții de pește pe săptămână este puțin probabil să depășească aportul săptămânal tolerabil de dioxină în timpul sarcinii. Niveluri foarte ridicate se găsesc în peștii din Marea Baltică și ar trebui evitate.

CASETA 201-3 Mercur în pește

Date de la Consiliul Național de Apărare a Resurselor. Ghidul consumatorilor despre mercurul din pește. http://www.nrdc.org/health/effects/mercury/guide.asp. Accesat 15 februarie 2012.

Bifenili policlorurați (PCB). Deși utilizarea PCB a încetat în anii 1970, practic toate probele de sânge uman, grăsime sau lapte matern prezintă niște PCB detectabili.59 Aceștia se găsesc la cele mai înalte niveluri în pește și unt anorganic; în plus, somonul de crescătorie conține niveluri semnificativ mai mari de PCB decât soiurile sălbatice de pește. Prin urmare, sa ajuns la concluzia că consumul de somon atlantic de crescătorie „poate prezenta riscuri pentru sănătate care diminuează efectele benefice ale consumului de pește."60

Ingestia de pește contaminat cu PCB înainte și în timpul sarcinii poate contribui la greutate mică la naștere, circumferință mică a capului, naștere mai devreme, un răspuns depresiv la sugar și tulburări de vedere și memorie. La vârsta de 11 ani, copiii care au fost expuși la PCB aveau un risc de trei ori mai mare de a avea un IQ verbal scăzut și de două ori mai mult decât copiii care nu au fost atât de expuși.61

Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) și Agenția pentru Protecția Mediului recomandă ca femeile însărcinate și tinerii să mănânce nu mai mult de două porții de somon sau alt pește cu conținut scăzut de mercur în fiecare săptămână.62 Cu toate acestea, beneficiile consumului de pește pot depăși riscurile. Poate fi prudent ca femeile însărcinate să se concentreze asupra peștilor cu conținut mai scăzut de mercur și PCB și să evite consumul de piele și grăsime care se găsesc de obicei în zonele ventrale, laterale și abdominale, unde PCB-urile sunt cel mai puternic depuse.

Seminte de in

Inul este considerat o sursă bună de fibre și acizi grași omega-3 sub formă de acid alfa-linolenic și este cea mai bogată sursă de lignan secoisolariciresinol diglicozid (SDG), un precursor de fitoestrogen. Consumul de semințe de in în timpul sarcinii este considerat a fi benefic pentru dezvoltarea creierului fetal, pe baza conținutului de grăsimi omega. Din cauza SDG, a existat îngrijorări cu privire la ingestia de in în timpul sarcinii.

Studiile pe șobolani care utilizează un procent ridicat de in alimentar în timpul sarcinii au arătat greutăți mai mici la naștere, descendenți femele cu distanță anogenitală scurtă, greutăți relative mai mari ale uterului și ovarian, greutate corporală mai ușoară la pubertate, precum și ciclul estral prelungit și estrul persistent; bărbații au avut o creștere în greutate postnatală redusă, o greutate relativă mai mare a glandelor sexuale și a prostatei și pubertate întârziată. Autorii acestui studiu nu au fost clari cu privire la doze sau dacă efectul inului asupra prematurității se explică printr-un efect fitoestrogenic.64

Cofeină

Consumul de cofeină, cel mai adesea sub formă de cafea sau ceai negru și verde, este obișnuit în timpul sarcinii. Deși studiile la șobolan care au folosit doze echivalente de 24 de cani de ceai negru uman nu au găsit modificări ale rezultatelor sarcinii65, un studiu pe 1063 de femei gravide care au consumat 200 mg/zi sau mai mult de cofeină (cantitatea în 10 uncii de cafea sau 25 uncii de ceai) a evidențiat o dublare a riscului de avort spontan (124,5%). Riscul crescut a fost asociat cu cofeina însăși și a fost separat de factori de confuzie precum fumatul sau vârsta maternă înaintată.66 O analiză de 8 ani a 3346 de sugari și 6642 martori nu a găsit consecințe teratogene ale consumului matern de cafeină.67,68.

Cacao/Teobromine69

După ce a crescut consumul pe cap de locuitor în ultimele patru decenii, cacao și ciocolată s-au bucurat de popularitate și au perceput beneficii pentru sănătate cu puține informații despre rezultatul sarcinii. Un studiu amplu a sugerat în mod neconcludent că aportul matern prenatal de cacao ar putea fi asociat atât cu hipospadias, cât și cu cancerul testicular la descendenții de sex masculin. Mai mult, un studiu cuprinzând o cohortă de 2291 de femei a constatat că concentrațiile de teobromină din serul cordonului ombilical de la cinci sau mai multe porții de ciocolată au fost invers asociate cu preeclampsie în comparație cu

femeile care consumau mai puțin de o porție de ciocolată săptămânal.70 Un alt studiu nu a găsit nicio corelație.71

Stevia

Stevia este un arbust peren mic care dă un compus alb cristalin (steviozidă) folosit în mod obișnuit ca îndulcitor natural. Fără calorii, este de peste 100 până la 300 de ori mai dulce decât zahărul de masă. Studiile pe animale sugerează că nu există niciun efect asupra creșterii sau reproducerii.72-74 Deși nu sunt disponibile studii pe oameni, FDA evaluează stevia ca fiind în general recunoscută ca fiind sigură (GRAS).

Arahide

Aproximativ 1% din populație raportează alergie la arahide sau la nuci de copac.75 Studiile au descoperit că copiii mamelor care au consumat un număr mai mare de produse cu arahide în timpul sarcinii au avut mai multe șanse de a depista alergii la arahide (apărând ca factori alergici în sânge). Este posibil ca acest răspuns inflamator de bază să determine o reactivitate crescută la arahide. Deși nu este cunoscut în mod concludent, consumul de arahide al mamei în timpul sarcinii poate accelera sensibilizarea copiilor la arahide.

TABELUL 201-2 Recomandări pentru exerciții fizice în timpul sarcinii

RECOMANDĂRI AGENȚIEI

ACOG • Nu este recomandat dacă o femeie are factori de risc pentru travaliu prematur, sângerare vaginală sau ruptură prematură a membranelor.

Exercițiile sigure, chiar și pentru femeile care nu fac exerciții înainte de sarcină, includ mersul pe jos, înotul, mersul cu bicicleta și aerobic.

La femeile care sunt active înainte de sarcină, alergarea, sporturile cu rachetă și antrenamentul de forță pot fi sigure să continue cu moderație.

Schiul, sporturile de contact și scufundările ar trebui evitate.

Dacă abia încep să facă mișcare, femeile ar trebui să înceapă cu 5 minute de exercițiu pe zi și să adauge 5 minute în fiecare săptămână până când 30 de minute de activitate pe zi sunt tolerabile.

Evitați exercițiile care necesită culcare în declin după primul trimestru și exercițiile care pot provoca supraîncălzire sau deshidratare.

DH-UK • Dacă inactiv înainte de sarcină, nu începe brusc exerciții fizice intense.

Păstrați-vă activ în fiecare zi. O jumătate de oră de activități pe zi, cum ar fi mersul pe jos, ținând cont că orice sumă este mai bună decât nimic.

Evitați exercițiile fizice intense pe vreme caldă.

Dacă participați la cursuri de exerciții, asigurați-vă că instructorul este calificat și cunoaște vârsta sarcinii și gestațională.

Înotul va susține greutatea crescută, iar multe piscine oferă cursuri de acvanata.

HHS-US • Femeile sănătoase care nu sunt deja foarte active sau care fac activitate de intensitate viguroasă ar trebui să facă cel puțin 150 de minute (divizat) de activitate aerobă de intensitate moderată pe săptămână în timpul sarcinii și în perioada postpartum.

Femeile însărcinate care se angajează în mod obișnuit în activități aerobe de intensitate viguroasă sau sunt foarte active pot continua activitatea fizică în timpul sarcinii și în perioada postpartum, cu condiția să rămână sănătoase și să discute despre ajustarea activității cu un medic.

Recomandări bazate pe următoarele:

Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE și colab. Managementul depresiei în timpul sarcinii: un raport de la Asociația Americană de Psihiatrie și Colegiul American de Obstetricieni și Ginecologi. Gen Hosp Psychiatry 2009;31(5):403-413. p

Colegiul American de Obstetricieni și Ginecologi (ACOG). Exerciții fizice în timpul sarcinii.

Colegiul American de Obstetricieni si Ginecologi, Washington, DC; 2003. Q

Departamentul de Sănătate (DH-UK): The Pregnancy Book 2007. Londra: Departamentul de Sănătate; 2007. r Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA (HHS-US). 2008 Ghid de activitate fizică

pentru americani. Washington, DC: Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA; 2008.

Dormi

Gândit anecdotic ca o „pregătire pentru viața cu nou-născutul”, somnul întrerupt în timpul sarcinii este o provocare pentru sănătatea viitoarei mame, precum și pentru copilul ei așteptat. Sarcina în sine va afecta și calitatea somnului, cu dificultăți în asumarea pozițiilor obișnuite de somn, disconfort din mișcările fetale, crampe și calitatea slabă a somnului, acesta din urmă fiind influențat de plângerile anterioare. Sarcina este asociată cu unele tulburări specifice de somn, cum ar fi apneea obstructivă în somn și sindromul picioarelor neliniştite. Scăderea somnului cu mișcarea rapidă a ochilor în ultimul trimestru poate fi explicată prin modificări ale progesteronului și estrogenului.77

Studiile de sarcină la animale arată că privarea de somn afectează negativ dezvoltarea renală a copilului.78 Privarea de somn uman (mai puțin de 8 ore pe zi) în timpul sarcinii

riscă o creștere de 3,8 ori a avortului spontan în primul trimestru,79 afectează relația mamă-copil și promovează depresia postpartum.80

Exercita

Recomandat de toate departamentele majore de sănătate, precum și de Colegiul American de Obstetricieni și Ginecologi (ACOG), Departamentul de Sănătate și Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, exercițiile fizice în timpul sarcinii au arătat o îmbunătățire a bunăstării pozitive, efecte moderate asupra suferinței psihologice, o reducere mare a oboselii în al doilea trimestru de sarcină, precum și risc mai mic de depresie81 201-2).

Recomandările de activitate fizică comune includ evitarea sporturilor de contact, angajarea în activități cu impact redus, purtarea unui sutien de susținere atletică, consumul de apă din abundență și consumul de o gustare cu 30 de minute înainte de exercițiu pentru a asigura un nivel adecvat de zahăr din sânge.

Este posibil ca femeile însărcinate să fie nevoite să evite exercițiile fizice dacă există tensiune arterială mare sau malignă, astm sau amenințare de avort spontan.

Studiile sugerează că exercițiile fizice regulate în timpul sarcinii pot avea un efect pozitiv asupra greutății bebelușului la naștere, fără a pune sarcina sau copilul în pericol. Exercițiile fizice regulate au fost asociate cu greutăți mai mici la naștere (în intervalul normal) și concentrații reduse de peptide legate de creștere în cordon, sugerând o influență a exercițiilor asupra reglării endocrine a creșterii fetale.83

Un caz interesant de exerciții fizice în timpul sarcinii este cel al Paulei Radcliffe, o campioană engleză alergătoare de fond. Doamna Radcliffe a alergat pe tot parcursul sarcinii, evitând frecvența cardiacă de peste 160 de bătăi pe minut și a fost de acord să facă imagistica uterină în fiecare lună după luna cinci. În primele 5 luni, a alergat de două ori pe zi, 75 de minute dimineața și 30 până la 45 de minute seara. După luna 5, a alergat 1 oră dimineața și apoi a folosit o bicicletă staționară noaptea. A alergat până cu o zi înainte de a naște un copil sănătos. La douăsprezece zile după nașterea fiicei sale, ea a început din nou să alerge.84

Alcool

Sindromul alcoolic fetal este principala cauză a retardului mintal în Statele Unite. Sursele sugerează că expunerea gestațională mai devreme la alcool, adesea în timpul înainte ca o femeie să devină conștientă de sarcina ei, poate fi cea mai dăunătoare. Potrivit studiilor, 60,2% dintre femei au declarat că nu au băut în timpul sarcinii și 25,9%, 5,5% și 2,5% au fost clasificate ca consumatoare de alcool ușoare, moderate și, respectiv, intens/abundent.85 Factorii sociali cum ar fi faptul că sunt singure sau divorțate și violența partenerului intim au crescut riscul de consum de alcool.86

Studiul Millennium Cohort pe 11.513 copii născuți în Regatul Unit între septembrie 2000 și ianuarie 2002 a constatat că, prin limitarea băuturilor alcoolice în timpul sarcinii la una sau două pe săptămână, descendenții rezultați au avut cu 30% mai puține șanse de a avea probleme de comportament la vârsta de 5 ani. Testele cognitive nu au evidențiat deficite comportamentale sau cognitive. Autorii au avertizat că acest studiu de observație s-a concentrat pe băutorii ușori și încă nu există precedent că orice nivel de consum de alcool este sigur, deoarece efectele pe termen lung sunt necunoscute.

Fumat

Fumatul în timpul sarcinii este printre principalele cauze care pot fi prevenite ale rezultatelor adverse materne și fetale.87 Aproximativ 37% dintre femei fumează înainte de a rămâne însărcinate și 27% continuă să facă acest lucru în timpul sarcinii. Fumatul în timpul sarcinii duce la restricția creșterii fetale, hematom retroplacentar, creșterea nașterii premature, lungimi mai scurte de la coroana până la crupă fetală, placenta previa și moartea in utero.88,89 Renunțarea la fumat este un obiectiv important pentru femeia care se gândește la sarcină și este urgent la femeile însărcinate.90

Canabis

Canabisul este cel mai des consumat drog ilicit în rândul femeilor însărcinate, iar expunerea prenatală la canabis este asociată cu restricția de creștere a fetelor, scăderea greutății la naștere, lungimea redusă, circumferința capului mai mică și problemele cognitive, motorii și emoționale ale nou-născuților.

Nuca de betel

Al patrulea medicament cel mai frecvent utilizat din lume, după tutun, alcool și cofeină este nuca de betel. Este sămânța palmierului Areca, care crește în mare parte din Pacificul tropical, Asia și părți din Africa de Est. Este de obicei învelit în frunze de betel și mestecat. În Taiwan, s-a constatat că 23,7% dintre femeile aborigene au mestecat betel în timpul sarcinii, comparativ cu aproape niciun neaborigen.95 Studiile efectuate pe șoareci au arătat că alcaloizii din betel provoacă imaturitate scheletică96, iar cazurile de nou-născuți umani care prezintă simptome de sevraj sunt documentate.97

Stres și modalități minte-corp

Stresul ridicat triplează riscul de hipertensiune arterială în sarcină, provoacă rezultate adverse la naștere și dublează riscul de naștere prematură.98 În timp ce anxietatea scăzută și moderată în primul sau la începutul celui de-al doilea trimestru nu a afectat în mod semnificativ rezultatele la naștere99, anxietatea în al doilea și al treilea trimestru este legată de dimensiunea mai mică a sugarului, scoruri Apgar mai scăzute, creșterea greutății obstetricale la naștere, complicații mai mici la naștere, greutate mai mică după naștere și complicații. factori de confuzie, precum și vârsta gestațională scurtată.100,101

Stresul în timpul sarcinii modifică, de asemenea, reglarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale fetale (HPA), 102-105 cu densitatea și sensibilitatea receptorilor hipocampali de glucocorticoizi modificate. Anxietatea sau depresia maternă în timpul sarcinii este legată de suprareactivitatea axei HPA și de cortizol mai mare la sugari și copii.

Modalitățile minte-corp pot avea cea mai mare promisiune în echilibrarea funcției axei HPA. Există dovezi că femeile însărcinate beneficiază de terapiile minte-corp utilizate împreună cu îngrijirea prenatală convențională. Într-o meta-analiză, relaxarea musculară progresivă a fost cea mai frecventă intervenție utilizată la femeile însărcinate. Alte studii au folosit o abordare de psihoeducație multimodală sau o intervenție de yoga/meditație și au găsit dovezi modeste pentru eficacitatea modalităților minte-corp în timpul sarcinii. Rezultatele grupului de tratament au inclus greutate mai sănătoasă la naștere, travaliu mai scurt, mai puține nașteri asistate de instrumente și stres și anxietate percepute reduse.113

Lumina soarelui

Mai multe studii au arătat că luna nașterii poate afecta greutatea și înălțimea copiilor la naștere. Mecanismul acestui fenomen nu este pe deplin explicat, dar importanța orelor de lumină solară poate juca un rol. O evaluare a 10.631 de nou-născuți a constatat că o temperatură mai ridicată, mai multe ore de lumină solară, precipitații mai mari și umiditate mai scăzută sunt asociate cu o lungime mai mare a nașterii.114 Lumina solară prenatală este unul dintre cei mai importanți determinanți ai înălțimii.115 Aceste constatări semnifică faptul că o alimentație mai bună și un stil de viață mai activ al femeilor însărcinate, cu o perioadă caldă mai lungă, pot avea efecte benefice.

În schimb, bolile la descendenți pot fi încurajate de expunerea minimă la soare. Un studiu australian raportează că expunerea scăzută a mamei la lumina soarelui în timpul primului trimestru de sarcină poate crește riscul ca urmașii să dezvolte scleroză multiplă mai târziu.116 Alte boli autoimune pot juca, de asemenea, un rol în această relație.

Un factor probabil în beneficiul luminii solare este rolul vitaminei D atât pentru sarcinile sănătoase, cât și pentru urmașii sănătoși. Sarcina este un moment vulnerabil pentru deficiența de vitamina D din cauza nevoilor fiziologice crescute și a activității materne reduse în aer liber.117 Deși există unele alimente bogate în vitamina D, beneficiul lor este minim în comparație cu expunerea la soare. Importanța vitaminei D în sarcină este discutată mai târziu în acest capitol.

Toxine de mediu

Mai devreme în acest capitol au fost discutate despre mercur și PCB din pește.

În general, majoritatea femeilor însărcinate iau măsuri elaborate pentru a-și proteja sănătatea bebelușilor, evitând alcoolul, cofeina, tutunul și, uneori, chiar brânzeturile moi și mezelurile. În ciuda acestor eforturi, studiile arată că o femeie însărcinată tipică are zeci de substanțe chimice potențial toxice sau chiar cauzatoare de cancer în corpul ei, inclusiv ingrediente din substanțe ignifuge și combustibil pentru rachete.

Se știe că factorii de mediu declanșează modificări epigenetice la făt, care s-ar putea să nu se manifeste decât ani mai târziu. De exemplu, produsele de curățare prin spray au fost asociate cu respirația șuierătoare și afectarea funcției pulmonare la copiii cu vârsta de până la 8,5 ani.118 Poluanții de mediu pot declanșa modificări genetice care pot afecta sănătatea unei persoane și care, în unele cazuri, pot fi transmise generațiilor viitoare.

Un studiu CDC pe 268 de femei a arătat niveluri detectabile de opt tipuri de substanțe chimice în sânge sau urină, iar mulți dintre acești agenți trec ușor prin placentă pentru a se concentra în făt. Au fost incluse pesticidele, retardanții de flacără, perfluorocarburile utilizate în vase antiaderente, ftalați, poluarea de la evacuarea mașinii, percloratul și PCB-urile.119 Alte studii au găsit aceste substanțe chimice în cordonul ombilical al bebelușilor.

Ftalați/BPA

FDA și-a exprimat „o oarecare îngrijorare" că bisfenolul A (BPA), un petrochimic industrial asemănător estrogenului, găsit la 96% dintre femeile însărcinate, afectează creierul, prostata și dezvoltarea comportamentală la copiii expuși atât înainte, cât și după naștere. Într-un studiu, 9 din 10 probe de sânge din cordonul ombilical selectate aleatoriu au fost testate pozitiv pentru BPA.120 Expunerea la ftalați în timpul copilăriei a fost asociată cu tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD) într-un studiu transversal pe copii coreeni cu vârste cuprinse între 8 și 11 ani.121.

Ftalații se găsesc în materiale plastice, solvenți, agenți antispumă, denaturanți alcoolici, podele de vinil, acoperiri de pereți, pesticide și produse de îngrijire personală (parfumuri, șampoane, cosmetice și lac de unghii). Expunerea umană are loc prin inhalare, ingestie și contact cutanat.122

O evaluare de 4 ani a expunerii prenatale la ftalați la 404 subiecți din New York City a constatat concentrații crescute de metaboliți de ftalați asociate cu scoruri mai slabe la agresivitate, conduită, atenție și control emoțional, în special în rândul băieților. Expunerea prenatală la ftalați joacă probabil un rol la copiii diagnosticați clinic cu tulburări de conduită sau ADHD.123 Femeile însărcinate ar trebui să evite ftalați cât mai mult posibil.

Radiația telefonului mobil

Există unele dovezi privind expunerea prenatală și postnatală la utilizarea telefonului mobil și problemele comportamentale la copii.124 O evaluare a mamelor a 13.159 de copii a raportat aproape de două ori mai multă incidență a problemelor comportamentale la copiii care au avut posibilă expunere prenatală sau postnatală la telefonul mobil. Sunt necesare mai multe studii, dar poate fi prudent să se reducă o astfel de expunere urmând legea radiației lui Newton; adică prin creșterea distanței. Difuzoarele pot fi de folos aici.

Arsenic și perclorați

Arsenul este otrăvitor pentru orice organism, iar expunerea la arsen în timpul sarcinii (în testat ca concentrații de metaboliți ai arsenului anorganic în probele de urină maternă) a

fost asociată cu o morbiditate crescută din cauza bolilor infecțioase în timpul copilăriei.125 Percloratul din apa de băut în timpul sarcinii a fost evaluat la 497.458 de nou-născuți din California; rezultatele sugerează că nivelurile mai ridicate de perclorat sunt asociate cu niveluri de TSH neonatale mai mari decât cele normale.126 Filtrele de apă pot preveni expunerea.

Duce

Nivelurile mai ridicate de plumb matern poate duce la complicații precum preeclampsia sau eclampsia, convulsii potențial mortale care pot crește, de asemenea, riscul viitor al unei femei de atac de cord, precum și deficite cognitive la sugarul ei.127 Nivelurile de plumb tibio-patelar matern sugerează că metilarea genomică a fătului în curs de dezvoltare poate fi influențată de povara maternă, bolile epigene cumulative și de lungă durată.
susceptibilitate.128

Poluarea aerului

Atât poluarea aerului din exterior, cât și din interior poate juca un rol în sarcină și sănătatea urmașilor.

Poluarea aerului poate afecta sănătatea fătului prin efecte directe asupra fătului prin expunerea placentară și prin efecte asupra sănătății mamei.

Studiile neconcludente ale expunerii la poluanții din aer legati de trafic au fost asociate cu o serie de efecte asupra sănătății, inclusiv provocări pulmonare și cardiovasculare, astm, greutate mică la naștere și naștere prematură.129,130 La fel ca fumatul matern, poluarea aerului poate încuraja ruperea prematură a membranelor, desprinderea placentară și greutatea mai mică la naștere.

Poluanții din aerul din interior sunt probabil un jucător mai puternic în sănătatea sarcinii. Studiile asupra aerului din interior au analizat mii de femei din Asia de Sud, Africa și America Latină care au fost expuse în mod obișnuit la poluanții din aerul din interior, cum ar fi fumul secundar combustibililor de gătit din lumea a treia. Printre astfel de femei, s-au găsit rezultate mai slabe ale sarcinii și corelații cu nașterea mortii în comparație cu femeile care găteau cu combustibili mai curați.79 Calitatea aerului din interior poate fi îmbunătățită prin îmbunătățirea opțiunilor de gătit, produse de curățare, vopsea, mobilier, covoare și orice adus în casă. De asemenea, se recomandă utilizarea filtrelor de aer care pot filtra particulele, precum și substanțele chimice, compușii volatili și solvenții.

P SUPLIMENTARE GENERALĂ p

Deși cercetările sunt puține, un studiu sugerează că aproximativ 62% dintre femeile însărcinate folosesc suplimente (caseta 201-4). Ei tind să se bazeze pe prieteni și rude pentru sfaturi atunci când decid să le folosească. Un studiu britanic raportează că utilizarea suplimentelor alimentare în timpul

CUTIA 201-4 Suplimente utilizate în timpul sarcinii

Folat: 70%

Fier de călcat: 38%

Multivitamine: 27%

Ghimbir: 7% până la 20%

Echinaceea: 8%

frunze de zmeură/ceai de sarcină: 8% până la 9%

Date din Modelele de utilizare a suplimentelor cu vitamine, minerale și plante înainte și în timpul sarcinii. Aust NZJ Obstet Gynaecol 2002;42(5):494-496. Maats FH, Crowther CA. Am J Obstet Gynecol 2001;185(2):433-437.

Tsui B, Dennehy CE, Tsourounis C. Un studiu despre utilizarea suplimentelor alimentare în timpul sarcinii la un centru medical academic. Am J Obstet Gynecol. 2001 august;185(2):433-7.

sarcina a scăzut de la 82% dintre femei în primul trimestru de sarcină la 22% în al doilea trimestru și 33% în al treilea trimestru.131

Multivitamine și acid folic

O analiză din 2008 a bazelor de date Medline, PubMed și Cochrane a constatat că utilizarea acidului folic și a unui supliment multivitaminic în rândul femeilor de vârstă reproductivă a redus incidența malformațiilor congenitale (anencefalie, mielomeningocel, meningocel, despicatură facială orală, boli structurale ale inimii, defecte ale membrelor, anomalii ale tractului urinar cu îngrijorare cu privire la anomalie de acid folic B)4,1. deficiență, acest studiu a concluzionat că suplimentarea cu 5 mg de acid folic nu va masca o deficiență de vitamina B12 (anemie pernicioasă).

Surse excelente de acid folic sunt spanacul, sparanghelul, salata romană, napii, verdeața de muștar, ficatul de vițel, verdeața, conopida, broccoli, pătrunjelul, lintea și sfecla. sărac. Un studiu realizat de ADA – care cuprinde peste 70 de analize ale dietei a 20 de diete diferite dintr-o secțiune transversală de oameni, inclusiv sportivi și persoane sedentare – a arătat că toate dietele, inclusiv alimentele, nu atingeau doza zilnică recomandată (DZR) de micronutrienți. Mai mult, s-a demonstrat că, cu cât persoana este mai activă, cu atât este mai mare tendința spre deficiență.133 Sarcina este în mod clar o condiție a nevoii crescute de nutrienți; prin urmare, o multivitamină pare să aibă sens.

Folatul este deosebit de important în sinteza purinelor și pirimidinelor, în conversia homocisteinei în metionină și în interconversia serinei și glicinei.134,135 Deficiența prenatală de folat poate influența riscul de schizofrenie la descendenți prin inhibarea neurogenezei optime și permițând homocisteinei să se acumuleze în creierul fetal136.

O dietă suplimentată cu folați, cu suplimentare zilnice suplimentare de multivitamine cu 5 mg de acid folic trebuie să înceapă cu cel puțin 3 luni înainte de concepție și să continue până la 10 până la 12 săptămâni după concepție. Începând cu 12 săptămâni după concepție și continuând pe tot parcursul sarcinii și în perioada postpartum (4 până la 6 săptămâni sau atâta timp cât continuă alăptarea), suplimentarea trebuie să conțină o multivitamină cu acid folic (0,4 până la 1,0 mg).

Forma acidului folic poate juca, de asemenea, un rol în eficacitate. Conform unor studii, metabolismul acidului folic în forma sa de 5-metil-tetrahidrofolat poate fi împiedicat, iar până la jumătate dintre femei pot avea această dificultate din cauza mutațiilor genetice comune.137 Ca atare, formele de L-metilfolat ale acestui nutrient pot fi mai eficiente.

Trei scenarii de pacient cu recomandări specifice de acid folic sunt următoarele138:

Pacienți fără riscuri personale pentru sănătate, sarcină planificată și conformitate bună:

Dieta bogata in folati

Multivitamine cu acid folic (0,4 până la 1,0 mg) zilnic timp de cel puțin 2 până la 3 luni înainte de concepție și pe tot parcursul sarcinii și perioadei postpartum (4-6 săptămâni și prin alăptare)

Pacienți cu riscuri pentru sănătate, inclusiv epilepsie, diabet zaharat insulino-dependent, obezitate (IMC >35 kg/m2), istoric familial de defect de tub neural:

Creșterea alimentelor bogate în folați

Multivitamine cu 5 mg de acid folic zilnic, începând cu cel puțin 3 luni înainte de concepție și continuând până la 10 până la 12 săptămâni după concepție. De la 12 săptămâni după concepție

Pacienți tratați cu medicamente cu un istoric slab de complianță, precum și cu o dietă proastă, fără control al nașterii consecvent și cu consum de substanțe teratogene (alcool, tutun, medicamente fără prescripție medicală):

Consiliere privind prevenirea malformațiilor congenitale și a problemelor de sănătate

Acid folic (5 mg) cu o multivitamine zilnic

Acizi grași esențiali

Beneficiile EFA sunt numeroase, așa cum sa discutat anterior în ceea ce privește consumul de pește. Acizii grași polinesaturați omega-3 esențiali (PUFA) sunt esențiali în timpul sarcinii și trebuie obținuți prin dietă.

DHA este o componentă structurală necesară a creierului și a retinei, cu absorbție maximă în a doua jumătate a gestației și a sugarului.139 Se știe că sugarii prematuri au întârziat dezvoltarea mentală, probabil pentru că al treilea trimestru este o perioadă de creștere și

dezvoltare rapidă a creierului care necesită DHA pentru structura și comunicarea celulelor creierului. 100 mg,141 cu 90% dintre femei cu mult sub recomandarea minimă de 300 mg pe zi, iar Statele Unite au al treilea cel mai mic aport de DHA din lume.151

În total, studiile clinice susțin utilizarea uleiului de pește în timpul sarcinii. Două meta-analize independente recente arată că grăsimile omega-3 au prelungit în mod sănătos gestația cu o medie de 1,6 sau 2,6 zile, însoțită de o ușoară creștere a greutății la naștere (de 47 sau 54 g) și au redus riscul de naștere prematură înainte de 34 de săptămâni de gestație cu 31% în sarcinile normale și cu 61% în sarcinile cu risc crescut.

Un studiu dublu-orb, multicentric, controlat, randomizat, pe 2399 de femei, a constatat că cele care au luat suplimente cu ulei de pește se bucurau, de asemenea, de un risc semnificativ mai scăzut de naștere foarte prematură (definită ca naștere înainte de 34 de săptămâni de gestație) decât femeile din grupul de control. Rata nașterilor foarte premature a fost de 1,1% cu suplimente bogate în DHA (13 astfel de nașteri), comparativ cu 2,3% cu placebo (27 de astfel de nașteri). Beneficiile din aval ale acestei diferențe au inclus rate mai mici de greutate mică la naștere, mai puține admiteri la unitatea de terapie intensivă neonatală și o reducere nesemnificativă cu 30% a mortalității infantile. Interesant este că 64% dintre femeile care au fost inițial testate, dar care nu erau eligibile pentru a participa la studiu, au fost excluse deoarece luau deja suplimente prenatale care conțineau DHA. Este posibil ca intervenția anterioară cu ulei de pește să fi dat rezultate și mai bune. Posibil, suplimentarea cu niveluri mai mari de acid eicosapentaenoic (EPA) comparativ cu 800 mg de DHA, așa cum se găsește în natură, ar putea avea, de asemenea, beneficii îmbunătățite. Cu toate acestea, nu a fost observat niciun efect asupra depresiei postpartum sau asupra dezvoltării cognitive și a limbajului la urmași în timpul copilăriei timpurii. Dozele de 800 mg/zi de DHA și 100 mg/zi de EPA pot fi scăzute în EPA pentru beneficii emoționale sau cognitive.142

În ceea ce privește doza, femeile însărcinate ar trebui să urmărească obținerea unui minim de 300 mg/zi de DHA. Aporturi de până la 1 g de DHA sau

g/zi de acizi grași omega-3 totali cu lanț lung au fost utilizați în studii clinice randomizate fără efecte adverse semnificative.26 Pește în diferite doze și capsule cu ulei de pește în doze cuprinse între 0,1 și

g, de la săptămânile 17 până la 27 de gestație până la naștere, nu a prezentat o creștere a nașterilor spontane față de grupul de control.143

Suplimentarea cu ulei de pește poate fi o sursă mai sănătoasă de acizi grași decât peștele din cauza toxinelor din mediu, care pot fi îndepărtate cu ușurință din uleiul de pește.144,145 Cu excepția unor disconfort raportate, cum ar fi eructația și gustul neplăcut, nu au fost detectate efecte adverse până la cel mai mare aport de 2,8 g de grăsimi omega-3 totale.

Deși uleiurile vegetale conțin niveluri diferite de grăsimi sănătoase, conversia de la PUFA omega-3 părinte, acidul alfa-linolenic, la PUFA omega-3 cu lanț lung, mai activ din punct de

vedere biologic, DHA și EPA, este ineficientă. Prin urmare, uleiurile de pește sunt probabil o alegere mai bună decât uleiurile de plante.146

Ulei de primula de seara (EPO)

EPO este bogat în omega-6, care conține atât acid linoleic (LA) cât și acid gamma linolenic (GLA). Șobolanele gravide cărora li s-a administrat alcool și EPO au constatat o reducere semnificativă a activității embriopatice a etanolului. Aportul cronic de etanol determină o epuizare a EFA. Este posibil ca la femeile însărcinate care consumă alcool în exces și nu vor înceta acel aport, EPO poate fi protector prin reducerea potențialului teratogen al alcoolului.147

Rapoartele anecdotice sugerează că EPO poate grăbi maturarea colului uterin, poate scurta travaliul și poate scădea probabilitatea de a avea sarcini postdata. Un studiu care suplimentează de la a treizeci și șaptea săptămână gestațională până la naștere nu susține acest lucru.148 Deși EPO este evaluat ca GRAS, utilizarea EPO administrată oral poate fi asociată cu o creștere a incidenței rupturii prelungite a membranelor, creșterea oxitocinei, oprirea descendenței și extracția vacuum.149 Prin urmare, nu este recomandată în cazul sarcinii.

Vitamina D

Deși în anii 1960 se credea că provoacă defecte ale inimii fetale, dizabilități mentale și trăsături faciale asemănătoare spiridușilor, studii genetice recente au identificat cauza drept sindromul Williams, o tulburare rară de deleție genetică care afectează metabolismul vitaminei D.150

Vitamina D este un preprohormon care susține homeostazia calciului, sănătatea oaselor151 și funcția imună generală.152 Vitamina D joacă un rol în toleranța imună la sarcină, rezistența la insulină153 și riscul de preeclampsie.154 Vitamina pare să mărească cantitatea de sânge care curge către placentă, aducând mai multă oxigen asupra sănătății, efectul de creștere a fătului și de a promova5 sănătatea5. vitamina D inadecvată sunt enumerate în Caseta 201-5.

Vitamina D adecvată poate preveni nașterea prematură, respirația șuierătoare a puilor156,157 și scleroza multiplă.116 Un studiu cuprinzând 494 de femei a constatat că cele care iau 4000 UI/zi de vitamina D au înjumătățit riscul de naștere prematură în comparație cu femeile care au luat doar 400 UI. Interesant este că femeile care au luat parte la acest studiu locuiau în Charleston însorit, Carolina de Sud. În această populație, 85% aveau niveluri insuficiente sau „clar deficitare” de vitamina D la debutul studiului, ceea ce confirmă alte studii asupra femeilor care trăiesc în locuri însorite.150

CASETA 201-5 Riscurile deficitului de vitamina D

Vitamina D scăzută în timpul sarcinii crește riscul de:

Efecte adverse musculo-scheletice

Vaginoza bacteriana

Mici pentru bebelușii de vârstă gestațională

Preeclampsie

Gripa

Obezitatea dinainte de sarcină prezice starea slabă a vitaminei D la mame și nou-născuții acestora.158 Nivelurile serice de 25(OH)D ar trebui testate înainte de sarcină, dacă este posibil, precum și în timpul sarcinii timpurii pentru a ajuta la alegerea unei suplimente adecvate. Nivelurile de 50 până la 80 ng/mL ar fi adecvate.

Magneziu

Cercetările crescânde demonstrează că nivelul scăzut de magneziu poate juca un rol în mai multe tulburări legate de sarcină. Acestea includ vasospasm, defecte de coagulare, naștere prematură, hipertensiune arterială și eclampsie, restricție de creștere intrauterină și crampe musculare.

O meta-analiză care a implicat 2689 de femei a arătat că suplimentarea orală cu magneziu administrată înainte de a 25-a săptămână de gestație a susținut o frecvență mai mică a nașterilor premature cu 30%, o frecvență cu greutate mică la naștere cu 33% mai mică, cu 30% mai puține sugari mici pentru vârsta gestațională și cu 62% mai puține cazuri de hemoragie antepartum. Cu toate acestea, recenzorii acestui studiu au concluzionat că studiile de proastă calitate au condus la o părtinire în favoarea suplimentării cu magneziu.159

Aportul scăzut de proteine va afecta negativ absorbția magneziului. Studiile raportează că aportul de proteine de peste 0,4 g/kg greutate corporală a dus la o absorbție de magneziu de peste 40%. Iar un aport de proteine de 0,36 g/kg greutate corporală a dus la o absorbție de magneziu de 28%.160 Aportul de magneziu al femeilor însărcinate trebuie crescut fie prin mijloace alimentare, fie prin suplimente, în special în rândul femeilor cu venituri mici din stările de apă moale. Aporturile excesive de calciu și fosfor pot fi dăunătoare pentru absorbția magneziului.161

Vitamina A

Potrivit OMS, deficiența de vitamina A afectează 19 milioane de femei însărcinate din întreaga lume, iar suplimentarea poate reduce mortalitatea infantilă în regiunile în care această deficiență de micronutrienți este comună (în care Africa și țările din Asia de Sud-Est sunt cele mai afectate). Vitamina A este importantă în reglarea dezvoltării timpurii a plămânilor și a formării alveolare și pentru a preveni orbirea nocturnă.165 Deoarece este importantă pentru morfogeneza sistemului nervos central (SNC), vitamina A inadecvată poate provoca hidrocefalie, anencefalie, spina bifida166,167 și un creier posterior subdezvoltat168,169. generează radicali liberi.170

Deoarece hipovitaminoza poate contribui la probleme, excesul de vitamina A are efecte teratogene puternice și este contraindicat în timpul sarcinii. La fel ca talidomida, izotretinoina și medicamentele pentru acnee asociate vitaminei A sunt responsabile pentru o incidență mare (25%) a malformațiilor SNC, inimii și timusului, precum și defectele cranio-faciale. mai mult), deoarece esterii retinol/retinilici în timpul sarcinii au fost asociați cu unele defecte congenitale într-un număr mic de raportări de caz, deși nu se știe că relația este cauzală.172

Doza alimentară recomandată de Consiliul Național de Cercetare pentru vitamina A în timpul sarcinii este de 1000 de echivalenți de retinol pe zi, ceea ce este echivalent cu 3300 UI sub formă de retinol sau 5000 UI de vitamina A obținută din dieta tipică americană ca o combinație de retinol și carotenoizi (de exemplu, beta-caroten). O dietă medie echilibrată conține aproximativ 7000 până la 8000 UI de vitamina A derivată din diferite surse. RDA stabilit de FDA este de 8000 UI/zi. Suplimentarea a 8000 UI de vitamina A (sub formă de retinol/esteri retinilici) pe zi ar trebui considerată maximul recomandat înainte sau în timpul sarcinii. Beta-carotenul nu este metabolizat sau stocat în același mod ca vitamina A, nu a fost asociat cu toxicitatea vitaminei A la animale sau la oameni, dar este posibil să nu aibă capacitatea de a preveni problemele de deficiență din cauza diferențelor de absorbție și metabolism.173,174.

Antioxidanți

Stresul oxidativ a fost implicat în multe procese patologice în timpul sarcinii, nașterii și perioadei postnatale, dar posibilele efecte preventive sau terapeutice ale antioxidanților rămân neclare.175,176 Deficiența evidentă a statusului antioxidant este un detriment pentru sarcină. Într-o cohortă rurală din Uganda, 400 mg de vitamina C au permis ca 42,2% dintre femeile din grupul de vitamina C să evite spitalizarea în timpul sarcinii, comparativ cu 27,9% din grupul de control.

S-au observat efecte benefice în ceea ce privește aportul matern de vitamina E în ceea ce privește respirația șuierătoare în al doilea an de viață.177 Au fost găsite asocieri benefice și între aportul matern de zinc178 în timpul sarcinii și astmul și eczema la copii la vârsta de 5 ani. Patruzeci de miligrame de gluconat de zinc au crescut efectiv greutatea medie la naștere în rândul femeilor anemice și cu deficit de fier, dar nu și în rândul femeilor cu rezerve crescute de fier la începutul sarcinii.

Studiile dinainte de 2005 care au implicat 6082 de femei sugerează că suplimentarea cu unul sau mai mulți antioxidanți a fost asociată cu o reducere cu 39% a riscului de preeclampsie și o reducere cu 35% a riscului de a avea un copil mic pentru vârsta gestațională. Într-unul dintre aceste studii, suplimentarea cu vitaminele C și E a fost asociată cu o rată semnificativ mai mare a sugarilor cu greutate mică la naștere.180,181

În general, datele disponibile în prezent182-186 nu oferă o bază pentru recomandarea aportului de antioxidanți pentru femeile însărcinate și care alăptează peste aportul de

nutrienți de referință. Femeile cu factori de risc pentru preeclampsie pot lua în considerare un sprijin suplimentar cu doze mici de antioxidanti.

Fier

În timpul sarcinii, fierul scăzut și anemia pot compromite livrarea de oxigen către fătul în curs de dezvoltare.187 Factorii asociați cu deficiența includ dezvoltarea slabă a creierului fetal și intrauterină, prematuritatea și greutatea scăzută la naștere.188 Acestea duc la o traiectorie slabă de creștere în copilărie, copilărie și adolescență și înălțimea scăzută a adultului. Indicatorii indirecti ai hipoxiei fetale au fost asociați cu o susceptibilitate crescută la schizofrenie,189 în care se crede că hipocampul este deosebit de vulnerabil la insulta hipoxică.

Studiile din India, unde deficitul de fier este cel mai mare din lume, arată că anemia este direct sau indirect responsabilă pentru 40% din decesele materne din acea țară, cu o creștere de 8 până la 10 ori a ratelor de morbiditate și mortalitate atunci când hemoglobina scade sub 5 g/dL.

Fierul este o componentă importantă a oricărei vitamine prenatale. O doză între 30 și 60 mg de fier elementar este obișnuită, dar poate să nu fie suficientă pentru a preveni anemia gestațională.190

Probioticele

Intestinul nou-născut este mai întâi colonizat de microbii prelevați de la mamă pe măsură ce copilul trece prin canalul de naștere191; cu toate acestea, acest lucru este minimizat cu nașterea prin cezariană. Nou-născuții născuți în acest mod ajung să aibă rate mai mari de boală celiacă.192

Tulpina de bacterie utilizată este importantă pentru eficacitatea sa. Doza de Lactobacillus GG de două ori pe zi nici nu a redus incidența sau severitatea dermatitei atopice, dar a fost asociată cu o creștere a bronșitei șuierătoare.193 Într-un al doilea studiu, mamele însărcinate care aveau copii cu risc crescut de alergie au primit un amestec de patru specii de probiotice (Lactobacillus rhamnosus GG și Bibibacterium GG, și Bibibacterium GG, și freudenreichii ssp shermanii) cu 4 săptămâni înainte de naștere. Ca urmare, antibioticele au fost prescrise ceva mai rar și au existat infecții respiratorii mai puțin frecvente.194

Iaurtul oral și intravaginal și probioticele au fost, de asemenea, folosite pentru a ameliora vaginoza bacteriană la pacientele gravide. Un astfel de tratament poate fi o primă alegere la pacientele gravide care caută să evite tratamentul cu antibiotice.195

Probioticele par destul de sigure în timpul sarcinii, fără morbiditate neonatală crescută, dificultăți legate de hrănire (cum ar fi colica infantilă) sau evenimente adverse grave. O meta-analiză de 1505 de pacienți a Lactobacillus și/sau Bifidobacterium nu a găsit malformații și nici efecte adverse asupra incidenței cezarianei, greutății la naștere sau vârstei gestaționale. Siguranța Saccharomyces în timpul sarcinii este necunoscută.196

Colina

Rata rapidă a diviziunii celulare în timpul sarcinii, extinderea rinichilor materni și a uterului, creșterea țesutului placentar și fetal, precum și creșterea lipoproteinei necesare dezvoltării sistemului nervos, toate epuizează depozitele de colină. Nivelurile mai mari de colină din sânge sunt asociate cu o reducere de 2,5 ori a riscului de malformații congenitale a tubului neural.197 Creșterea organelor fetale în al treilea trimestru este extrem de rapidă și sunt necesare cantități mari de colină pentru biosinteza membranei, deoarece nou-născuții au niveluri de colină de trei ori mai mari decât cele din sângele matern.

Majoritatea femeilor însărcinate nu primesc suficientă colină și anumite variante genetice pot crește în continuare cerințele. Aportul recomandat este de 450 mg/zi în timpul sarcinii.198 Deoarece colina nu se găsește în majoritatea soiurilor de vitamine prenatale, accentul ar trebui să fie pus pe alimentele bogate în colină (Tabelul 201-3). Nu sunt disponibile studii privind suplimentarea cu colină în timpul sarcinii.

TABELUL 201-3 Surse alimentare de colină

Date de la Caudill MA. Sănătatea pre și postnatală: dovezi ale nevoilor crescute de colină. J Am Diet Assoc 2010;110(8):1198-1206.

Carnitina

Carnitina este un constituent esențial al metabolismului intermediar, iar nivelul plasmatic total de carnitină la femeile fertile neînsarcinate este în medie de aproximativ 40 pmol/L.199 În timpul gestației, concentrațiile plasmatice de carnitină scad brusc. La naștere, acestea pot fi la 15 pmol/L,200,201 un nivel întâlnit și la indivizii cu deficit de carnitină.202 Nu este clar dacă carnitina scăzută la femeile însărcinate are efecte adverse asupra metabolismului acestora sau asupra metabolismului fătului.203

Reducerea carnitinei plasmatice în timpul sarcinii este prevenită în siguranță prin suplimentarea cu 500 mg de L-carnitină L-tartrat din săptămâna 13 de gestație până la termen. Un studiu pe 26 de femei a constatat că suplimentarea a prevenit scăderea carnitinei plasmatice față de placebo.204 Unele dovezi sugerează că dietele sugarilor ar putea trebui să furnizeze supliment de carnitină pentru a satisface nevoile metabolice ale nou-născutului.205 Suplimentarea cu L-carnitină în timpul sarcinii poate ajuta la prevenirea dezvoltării diabetului gestațional, în special la femeile supraponderale, prin scăderea acizilor grași liberi. L-carnitina inferioară reglează în jos expresia enzimelor implicate în metabolismul acizilor grași. Un supliment zilnic care conține 2 g de L-carnitină la peste 80 de femei însărcinate începând din săptămâna a douăzecea a crescut nivelurile relative de ARNm ale acestor enzime.206

Carnea, carnea de pasăre, peștele și produsele lactate sunt cele mai bogate surse de L-carnitină, în timp ce fructele, legumele și cerealele conțin relativ puțină L-carnitină.

Botanice

La fel ca în populația generală, utilizarea plantelor botanice în timpul sarcinii este în creștere. O analiză obstetrică din 2010 a 4239 de femei care au născut sugari fără malformații congenitale majore a constatat că aproximativ 10,9% au raportat utilizarea unui produs pe bază de plante cu 3 luni înainte sau în timpul sarcinii. utilizare în al doilea (5,1%) și al treilea (5,2%). Acest studiu a extrapolat că aproximativ 9,4%, sau aproximativ 395.000 de nașteri, au implicat expunerea prenatală la cel puțin un produs pe bază de plante.

Studiile arată că ghimbirul este cel mai folosit, urmat de merișor, frunze de zmeură, mușețel, mentă și echinacea. Ceaiurile din plante și mușețelul au fost utilizate cel mai frecvent în timpul sarcinii ulterioare. Alte plante medicinale utilizate în mod obișnuit au fost menta sau menta și uleiul de primulă. Este clar, comparând aceste studii, că populația de femei care folosesc moașe se înclină către o utilizare mai mare a produselor botanice.

Frunza de zmeura (Rubus idaeus)

Folosită încă din secolul al VI-lea, planta cu frunze de zmeură este „cea mai cunoscută și mai veche dintre toate infuziile de plante și [este] inclusă ca ajutor dovedit în maternitate în cea mai veche dintre cărțile de plante medicinale."209

Experimentarea intravenoasă la felină din anii 1940 a constatat că extractul de frunze de zmeură a avut un efect relaxant asupra musculaturii uterine.210 Un studiu retrospectiv de comparație australian pe 109 femei a arătat siguranța, travaliul în prima etapă fiind mai scurt, la fel ca și etapa a doua și a treia. A existat un travaliu prematur și o naștere în grupul de control, comparativ cu niciunul în grupul de tratament. Procentul de nașteri normale în lotul cu frunze de zmeură (77,2%) a fost ușor mai mare decât cel din lotul martor (66,7%).211

Un al doilea studiu pe 192 de femei a dozat 1,2 g de două ori pe zi de frunze de zmeură de la 32 de săptămâni de gestație până la travaliu; nu a găsit efecte adverse pentru mamă sau copil. Cu toate acestea, frunza de zmeură nu a scurtat prima etapă a travaliului, deși a scurtat a doua etapă cu o medie de 9,59 minute, însoțind o rată mai mare de nașteri vaginale și mai puțină utilizare a forcepsului între grupul de tratament și grupul de control (19,3% față de 30,4%). frunza de zmeură poate provoca travaliu și naștere prematură, trebuie remarcat faptul că studiul duratelor de gestație a fost similar.

Plângerile frecvente de greață, vărsături și diaree au fost distribuite în mod egal între cele două grupuri. Patru rapoarte de constipație au fost singurele plângeri exclusive de zmeură. Deși frecventă în timpul sarcinii,214-216 constipația poate fi atribuită și frunzei astringente de zmeură.217

Glycyrrhiza glabra (lemn dulce)

Cunoscut pentru suportul hepatoprotector și pulmonar, lemnul dulce a fost studiat în timpul sarcinii. Deși nu există niciun efect asupra tensiunii arteriale materne sau a greutății la naștere la expunerea mare de 500 mg glicirizină pe săptămână,218 copiii prezintă mai

multe probleme de comportament, o atenție redusă și simptome de ADHD într-o manieră dependentă de doză.219

Testele de cortizol salivar arată, de asemenea, niveluri mai ridicate de cortizol la descendenți.220 Glicirizina este un constituent natural de lemn dulce care inhibă puternic 11 f-hidroxisteroid dehidrogenaza de tip 2. Această enzimă blochează fătul să primească cortizol matern. Utilizarea lemnului dulce poate induce niveluri mai ridicate de cortizol în uter și poate modifica funcția axei HPA la copii, contribuind la modificarea dispoziției și a răspunsului la stres. Prin urmare, ingerarea de lemn dulce nu este recomandată femeilor însărcinate.

Gingko biloba

Un studiu murin de ginkgo la 78 mg/kg pe zi (echivalent cu doza umană) până la 100 mg/kg pe zi a arătat malformații semnificative la nivelul ochiului și orbitei; sindactilie; pinne, nări, buze și maxilare malformate; și scăderea greutății, precum și a lungimii coroanei-crupe a fetușilor din grupul de 100 mg, fără nicio modificare în grupul de 78 mg sau de control.221 Un al doilea studiu pe șobolani gestante nu a găsit nicio moarte embrionară, restricție de creștere sau malformații fetale.222 În acest moment, având în vedere lipsa datelor umane și a datelor sugestive privind teratogenicitatea animalelor, nu este recomandată în timpul sarcinii.

Scutellaria (Scutellaria baicalensis)

Există rapoarte anecdotice că Scutellaria baicalensis are ceva Q

efecte calmante fetale. Un studiu la șoareci a arătat o creștere a ficatului și a puștilor -R

neys la mamele care au luat scutellaria în doze mari în comparație cu martorii, cu doze sub 32 g/kg de extract de scutellaria pe zi nedeterminând malformații externe sau scheletice fetale semnificative.223 Este necesară cercetarea umană.

Pepene amar (Momordica charantia)

Bine folosit în culturile asiatice pentru reglarea zahărului din sânge și îngrijirea cancerului, pepenele galben conține proteinele abortive tricosantină, a-momorcharin și f-momorcharin, care pot inhiba sinteza proteinelor celulare. S-a demonstrat că momorcharinele și proteinele de inactivare a ribozomilor izolate din semințele de pepene amar au activitate abortivă la șoarecii gestante.224 Utilizarea pepenilor amar în timpul sarcinii nu este recomandată.

Podophyllum

Acest agent a fost folosit istoric pentru a elimina leziunile dermatologice benigne. Există un studiu de caz al unei femei însărcinate care a folosit rășina sa local de 5 ori pe o durată de 4 ore de fiecare dată din săptămâna a 23-a până în a 29-a de sarcină pentru a elimina negii.

La naștere, la copil au fost observate o cută simiană pe mâna stângă și o etichetă preauriculară cutanată. Nu era clar dacă tratamentul topic era cauza.225

Abordare terapeutică

Sprijin

O moașă ar trebui luată în considerare pentru îngrijire prenatală optimă, cu sprijin medical convențional de rezervă pentru îngrijiri urgente, dacă este necesar. Terapia psihologică este benefică pentru cei cu anxietate sau tulburări de dispoziție.

Alimente

Terapiile dietetice ar trebui să includă o dietă organică cu alimente integrale, cu hidratare și proteine adecvate și șapte porții de fructe și legume pe zi. Peștele cu contaminanți toxici, precum și arahide (aport minim), inul și băuturile cu cofeină sunt cel mai bine evitate.

Dormi

Opt ore în fiecare noapte.

Exercita

Zilnic, după caz pentru individ.

Stil de viață

Expunerea zilnică la soare.

Țigările, canabisul și nucile de betel trebuie evitate.

Suplimente nutriționale

Multivitamine prenatale de înaltă calitate, cu 1000 până la 5000 mcg de acid folic, 1000 mg de calciu și nu mai mult de 5000 UI de vitamina A.

Acizi grași esențiali: 800 mg de DHA și EPA corespunzător.

Vitamina D: dozată în funcție de nevoile specifice, pe baza constatărilor de laborator.

Probiotic.

Medicina Botanica

În funcție de nevoile specifice de sănătate.

p CONCLUZIE

Îngrijirea sarcinii este o oportunitate de neegalat de a îmbunătăți sănătatea femeii însărcinate, precum și de a proteja sănătatea copilăriei și a adulților a urmașilor prin prevenirea bolilor. Terapiile din medicina naturista au multe optiuni pentru acest scop.

p MULȚUMIRI

Autorii le mulțumesc Molly Linton, ND, și Anna Steinhardt, MD, pentru feedback-ul lor.

REFERINȚE

Barker DJP. Mamele, bebelușii și sănătatea mai târziu în viață. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998.

Gluckman PD, Hanson MA, Bateson P, et al. Spre o nouă sinteză de dezvoltare: plasticitatea dezvoltării adaptive și boala umană. Lancet. 2009;373:1654-1657.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS), Fondul Națiunilor Unite pentru Copii (UNICEF), Fondul Națiunilor Unite pentru Populație (UNFPA) și Banca Mondială. Decesele materne la nivel mondial scad cu o treime în 2008. Tendințe în mortalitate. http://www. who.int/mediacentre/news/releases/2010/ maternal_mortality_20100915/en/index. html. Accesat 26.10.2010.

Grady D. Nașterile premature alimentează rate mai mari de mortalitate infantilă în SUA, spune raportul. NY Times. 4 noiembrie 2009:A15.

Ludwig DS, Currie J. Asocierea dintre creșterea în greutate în timpul sarcinii și greutatea la naștere: o comparație în cadrul familiei. Lancet. 2010;376:984-990.

Hytten FE, Leitch I. Fiziologia sarcinii umane. a 2-a ed. Oxford, Marea Britanie: Blackwell Scientific Publications; 1971.

National Institutes of Health. Consorțiul pentru Muncă în siguranță. 10 ianuarie 2012. http://www.nichd.nih.gov/about/org/despr/studies/preg/labor.cfm.

Crane JM, White J, Murphy P, și colab. Efectul creșterii în greutate gestațională în funcție de indicele de masă corporală asupra rezultatelor materne și neonatale. J Obstet Ginecol Can. 2009;31:28-35.

Niebyl JR. Terapia medicamentoasă în timpul sarcinii. Curr Opin Obstet Ginecol. 1992;4:43-47.

Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidența pierderii precoce a sarcinii. N Engl J Med. 1988;319: 189-194.

Goulis KA, Goulis DG, Venetis CA, et al. Riscul de avort spontan la femeile eutiroidiene cu autoimunitate tiroidiană supuse FIV: o meta-analiză. Eur J Endocrinol. 2010;162:643-652.

Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Boala subclinica a tiroidei. JAMA. 2004;291:228-238.

Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Tratamentul cu levotiroxină la gravidele eutiroidiene cu boală tiroidiană autoimună: efecte asupra complicațiilor obstetricale. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2587-2591.

Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Creșterea ratei de pierdere a sarcinii la femeile negative la anticorpi tiroidieni

cu niveluri de TSH între 2,5 și 5,0 în primul trimestru de sarcină. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95: E44-E48.

Levine RJ, Vatten LJ, Horowitz GL și colab. Pre-eclampsie, tirozin kinaza 1 solubilă asemănătoare FMS și riscul de reducere a funcției tiroidiene: studiu de caz-control și populație. BMJ. 2009;339:B4336.

Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Eficacitatea imunizării materne împotriva gripei la mame și sugari. N Engl J Med. 2008;359:1555-1564.

Tamma PD, Ault KA, del Rio C, et al. Siguranța vaccinării împotriva gripei în timpul sarcinii. Am J Obstet Gynecol. 2009;201:547-552.

Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, et al. Vaccinarea împotriva gripei materne și efectul asupra infecției cu virusul gripal la sugarii mici. Arch Pediatr Adolesc Med. 2010;165:104-111.

Visscher CA, Faas MM, Bakker WW,

et al. Starea de reproducere, activitatea adenozin difosfatazei glomerulare și agregarea trombocitelor la șobolan: efectul endotoxinei. Biol Reprod. 1993;49: 1303-1309.

Herberts C, Melgert B, van der Laan JW, et al. Noi vaccinuri cu adjuvant în sarcină: ce se știe despre siguranța lor? Expert Rev Vaccinuri. 2010;9:1411-1422.

Al-Safi ZA, Shavell VI, Gonik B. Vaccinarea în sarcină. Sănătatea Femeii. 2011;7:109-119.

Institutul de Medicină. Anemia prin deficit de fier: recomandări pentru prevenirea, detectarea și gestionarea copiilor și femeilor de vârstă fertilă din SUA. Washington, DC: National Academy Press; 1993.

Picciano MF. Sarcina și alăptarea: ajustări fiziologice, cerințe nutriționale și rolul suplimentelor alimentare. J Nutr. 2003;133:S1997-S2002.

Prentice AM, Goldberg GR. Adaptări energetice în sarcina umană: limite și consecințe pe termen lung. Am J Clin Nutr. 2000;71(supliment 5):S1226-S1232.

Butte NF, King JC. Necesarul energetic în timpul sarcinii și alăptării. Sănătate Publică Nutr. 2005;8:1010-1027.

Koletzko B, Cetin I, Brenna JT. Pentru grupul de lucru privind aportul lipidic perinatal. Aportul alimentar de grăsimi pentru femeile însărcinate și care alăptează. Br J Nutr. 2007;89:873-877.

Furnica AK. Consumul de alimente cu densitate energetică, sărace în nutrienţi de către americanii adulţi: implicaţii nutriţionale și pentru sănătate. Al treilea studiu naţional de examinare a sănătății și nutriției, 1988-1994. Am J Clin Nutr. 2000;72:929-936.

Barker JP, Godfrey KM, Gluckman PD și colab. Nutriția fetală și bolile cardiovasculare la viaţa adultă. Lancet. 1993;341: 938-941.

Stein Z, Susser M, Saenger G, et al. Foamete și dezvoltare umană: iarna foametei olandeză din 1944-1945. New York, NY: Oxford University Press; 1975.

Susser E, Neugebauer R, Hoek HW și colab. Schizofrenie după foamete prenatală: dovezi suplimentare. Arch Gen Psihiatrie. 1996;53:25-31.

Hult M, Tornhammar P, Ueda P, et al. Hipertensiunea arterială, diabetul și excesul de greutate: moștenirile care se profilează ale foametei din Biafran. PLoS ONE. 2010;5:e13582.

Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, et al. Factorii genetici și factorii de mediu împărtășiți nu confundă asocierea dintre greutatea la naștere și hipertensiune arterială: un studiu între gemenii suedezi. Circulaţie. 2007;115:2931-2938.

Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, et al. Factori de risc perinatali ai diabetului zaharat mai târziu în viață. Diabet. 2009;58:523-526.

Brown AS, Susser ES. Deficiența nutrițională prenatală și riscul de schizofrenie la adulţi. Schizophr Bull. 2008;34:1054-1063.

Hoek HW, Susser E, Buck KA și colab. Tulburare de personalitate schizoidă după expunerea prenatală la foamete. Am J Psihiatrie. 1996;153:1637-1639.

de Assis S, Warri A, Cruz MI, et al. Modificări ale morfologiei glandei mamare și riscul de cancer mamar la șobolani. J Vis Exp. 2010 Oct 16;(44):pii2260.

Bilbo SD, Tsang V. Consecințele de durată ale obezității materne pentru inflamația creierului și comportamentul descendenților. FASEB J. 2010;24:2104-2115.

Li L, Werler MM. Aportul de fructe și legume și riscul de infecție a tractului respirator superior la femeile însărcinate. Sănătate Publică Nutr. 2010;13:276-282.

Departamentul Agriculturii al Statelor Unite. Centrul pentru Politică și Promovare Nutrițională. http://www.cnpp.usda.gov. Accesat la 1/3/2011.

Lopez-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM și colab. Fortificarea făinii cu acid folic: impact asupra frecvențelor a 52 de tipuri de anomalii congenitale în trei țări din America de Sud. Am J Med Genet A. 2010;152A:2444-2458.

Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, et al. Suplimentare preconcepțională de vitamine/acid folic 2007: utilizarea acidului folic în combinație cu un supliment de multivitamine pentru prevenirea defectelor tubului neural și a altor anomalii congenitale. J Obstet Ginecol Can. 2007;29:1003-1026.

Willers SM, Devereux G, Craig LC, et al. Consumul de alimente materne în timpul sarcinii și astm, simptome respiratorii și atopice la copiii de 5 ani. Torace. 2007;62:772-778.

Okoko BJ, Burney PG, Newson RB și colab. Astmul copilăriei și consumul de fructe. Eur Respir J. 2007;29:1161-1168.

Streuling I, Beyerlein A, Rosenfeld E, et al. Creșterea în greutate și aportul alimentar în timpul sarcinii în țările industrializate: o revizuire sistematică a studiilor observaționale. J Perinat Med. 2011;39:123-129.

Roed C, Skovby F, Lund AM. Deficiență severă de vitamina B12 la sugarii alăptați de vegani (în daneză). Ugeskr Laeger. 2009;171:3099-3101.

Craig WJ, Mangels AR. Poziția Asociației Americane de Dietetică: diete vegetariene. J Am Dieta Asoc. 2009;109: 1266-1282.

North K, Golding J. O dietă vegetariană maternă în timpul sarcinii este asociată cu hipospadias. Echipa de studiu ALSPAC. Studiu longitudinal Avon al sarcinii și copilăriei. BJU Int. 2000;85: 107-113.

Akre O, Boyd HA, Ahlgren M, et al. Factori de risc matern și gestațional pentru hipospadias. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2008;116:1071-1076.

Rosselli M, Reinhart K, Imthurn B, et al. Mecanisme celulare și biochimice prin care estrogenii de mediu influențează funcția de reproducere. Actualizare Hum Reprod. 2000;6:332-350.

Sharpe RM, Skakkebaek NE. Sunt estrogenii implicați în scăderea numărului de spermatozoizi și în tulburările tractului reproducător masculin? Lancet. 1993;341:1392-1395.

Wisniewski AB, Cernetich A, Gearhart JP, et al. Expunerea perinatală la genisteina modifică dezvoltarea reproductivă și comportamentul agresiv la șoarecii masculi. Physiol Behav. 2005;84:327-334.

Willers SM, Devereux G, Craig LC, et al. Consumul de alimente materne în timpul sarcinii și astm, simptome respiratorii și atopice la copiii de 5 ani. Torace. 2007;62:772-778.

Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară. Avizul grupului științific privind contaminanții din lanțul alimentar la o cerere din partea Parlamentului European referitoare la evaluarea siguranței peștilor sălbatici și de crescătorie (Întrebarea N8 EFSA-Q-2004-22, adoptată la 22 iunie 2005). EFSA J. 2007;236:1-118.

Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară. Avizul grupului științific privind contaminanții din lanțul alimentar la o solicitare din partea comisiei privind mercurul și metilmercurul din alimente (Cerere N8 EFSA-Q-2003-030, adoptată la 24 februarie 2004). EFSA J. 2007;34:1-14.

Oken E, Wright RO, Kleinman KP, et al. Consumul matern de pește, mercurul de păr și cunoașterea sugarului într-o cohortă din SUA. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2005;113: 1376-1380.

Grandjean P, White RF, Nielsen A, et al. Neurotixicitatea metilmercurului la copiii amazonieni provine din exploatarea aurului. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1999;107:587-591.

Grandjean P, Budtz-Jorgensen E, Steuerwald U, et al. Creșterea atenuată a copiilor alăptați expuși la concentrații crescute de metilmercur și bifenili policlorurați. FASEB J. 2003;17:699-701.

Kelly BC, Ikonomou MG, Higgs DA, et al. Mercur și alte oligoelemente în somonul de crescătorie și sălbatic din Columbia Britanică, Canada. Environ Toxicol Chem. 2008;27:1361-1370.

Longnecker MP, Rogan WJ, Lucier G. Efectele asupra sănătății umane ale DDT (diclorodifeniltricloretan) și PCB (bifenili policlorurați) și o privire de ansamblu asupra organoclorurilor în sănătatea publică. Annu Rev Sănătate Publică. 1997;18:211-244.

Hites RA, Foran JA, Carpenter DO, et al. Evaluarea globală a contaminanților organici la somonul de crescătorie. Știință. 2004;303:226-229.

Johnson BL, Hicks HE, Cibulas W, et al. Agenția pentru Registrul Substanțelor Toxice și al Bolilor. Implicațiile asupra sănătății publice ale expunerii la bifenili policlorurați (PCB). http://www.atsdr.cdc.gov/dt/ pcb007.html. Accesat la 2/3/2011.

Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente. Recomandările FDA privind peștele și somonul. Washington, DC: USFDA; 2004.

Tou JC, Chen J, Thompson LU. Semințele de in și precursorul său de lignan, secoisolarici-rezinol diglicozid, afectează rezultatul sarcinii și dezvoltarea reproductivă la șobolani. J Nutr. 1998;128:1861-1868.

Moussally K, Berard A. Expunerea la produse pe bază de plante în timpul sarcinii și riscul de naștere prematură. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;150:107-108.

Ratnosooriya WD, Fernando TS. Efectul ceaiului negru din Sri Lanka (Camellia sinensis L.) asupra sarcinii șobolanilor. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2009;105: 361-365.

Weng X, Odouli R, Li D- K. Consumul matern de cafeină în timpul sarcinii și riscul de avort spontan: un studiu de cohortă prospectiv. Am J Obstet Gynecol. 2008;198:279:e1-e8.

Browne ML, Hoyt AT, Feldkamp ML,

et al. Aportul de cofeină matern și riscul de malformații congenitale selectate în Studiul național de prevenire a malformațiilor din naștere. Defecte congenitale Res A Clin Mol Teratol. 2011;91:93-101.

Collier SA, Browne ML, Rasmussen SA, et al. Aportul matern de cafeină în timpul sarcinii și despicaturi orofaciale. Defecte congenitale Res A Clin Mol Teratol. 2009;85:842-849.

Giannandrea F. Analiza corelației datelor privind consumul de cacao cu ratele de incidență la nivel mondial ale cancerului testicular și hipospadiasului. Int J Environ Res Public Health. 2009;6:568-578.

Triche EW, Grosso LM, Belanger K, et al. Consumul de ciocolată în timpul sarcinii și probabilitatea redusă de preeclampsie. Epidemiologie. 2008;19:459-464.

Klebanoff MA, Zhang J, Zhang C și colab. Teobromina serică maternă și dezvoltarea preeclampsiei. Epidemiologie. 2009;20:727-732.

Saenphet K, Aritajat S, Saenphet S, et al. Evaluarea siguranței extractelor apoase din Aegle marmelos și Stevia rebaudiana asupra reproducerii femelelor de șobolan. Sănătatea publică din Asia de Sud-Est J Trop Med. 2006;37(suppl 3):203-205.

Yodyingyuad V, Bunyawong S. Efectul steviozidei asupra creșterii și reproducerii. Hum Reprod. 1991;6:158-165.

Geuns JM. Steviocid. Fitochimie. 2003;64:913-921.

Mullins RJ, Dragă KB, Tang ML. Caracteristicile alergiei la arahide în copilărie în Teritoriul Capitalei Australiane, 1995 până în 2007. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:689-693.

Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, et al. Consumul matern de arahide în timpul sarcinii este asociat cu sensibilizarea la arahide la sugarii atopici. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:1191-1197.

Kleinlogel H. Somnul femelei de șobolan în timpul ciclului estral. Neuropsihobiologie. 1983;10:228-237.

Thomal JT, Palma BD, Ponzio BF și colab. Restricția somnului în timpul sarcinii: hipertensiune arterială și anomalii renale la puii de șobolani tineri. Dormi. 2010;33: 1357-1362.

Samaraweera Y, Abeysena C. Privarea de somn matern, stilul de viață sedentar și fumul de gătit: factori de risc pentru avort spontan: un studiu de caz și control. Aust NZJ Obstet Gynaecol. 2010;50: 352-357.

Pires GN, Andersen ML, Giovenardi M, et al. Insuficiența somnului în timpul sarcinii: posibile implicații asupra relației mamă-copil. Ipoteze Med. 2010;75:578-582.

Lox CL, Treasure DC. Modificări ale stărilor de sentiment în urma exercițiilor acvatice în timpul sarcinii. J Appl Soc Psychol. 2000;30: 518-527.

Polman R, Kaiseler M, Borkoles E. Efectul unui singur antrenament asupra stării de spirit a femeilor însărcinate. J Sports Med Phys Fitness. 2007;47:103-111.

Hopkins SA, Baldi JC, Cutfield WS, et al. Antrenamentul fizic în timpul sarcinii reduce dimensiunea puilor fără modificări ale sensibilității materne la insulină. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2080-2088.

Kolata G. Antrenamentul de-a lungul sarcinii pentru a fi cea mai rapidă mamă a maratonului. NY Times 3 noiembrie 2007. http://www.nytimes. com/2007/11/03/sports/othersports/ 03runner.html. Accesat la 10 ianuarie 2012.

Kelly YJ, Sacker A, Gray R și colab. Băutură ușoară în timpul sarcinii: încă nu există un risc crescut de dificultăți socioemoționale sau deficite cognitive la vârsta de 5 ani? J Epidemiol Community Health. 2012;66:41-48.

Yen CF, Yang MS, Lai CY și colab. Consumul de alcool după recunoașterea sarcinii și a factorilor corelați în rândul femeilor însărcinate indigene din Taiwan. Matern Child Health J. 22 ianuarie 2011:[Epub înainte de tipărire].

Murin S, Rafii R, Bilello K. Smoking and smoking cessation in pregnancy. Clin Chest Med. 2011;32:75-91.

Kayemba-Kay's S, Ribrault A, Burguet A, et al. Fumatul matern în timpul sarcinii și efectele creșterii fetale la prematurii cu vârsta gestațională mai mică de 33 de săptămâni. Swiss Med Wkly. 2010;140:W13139.

Mook-Kanamori DO, Steegers EA, Eilers PH și colab. Factori de risc și rezultate asociate cu restricția creșterii fetale în primul trimestru. JAMA. 2010;303: 527-534.

Buja A, Guarnieri E, Forza G, et al. Factori și procese socio-demografice asociate cu etapele de schimbare pentru renunțarea la fumat la femeile însărcinate față de cele care nu sunt gravide. BMC Womens Health. 2011;11:3.

Shabani M, Hosseinmardi N, Haghani M, et al. Expunerea mamei la agonistul canabinoid CB1 WIN 55212-2 produce modificări puternice ale funcției motorii și ale proprietăților electrofiziologice intrinseci ale neuronilor cerebelosi Purkinje la descendenții de șobolani. Neuroștiință. 2011;172:139-152.

Gray TR, Eiden RD, Leonard KE și colab. Identificarea expunerii prenatale la canabis și a efectelor expunerii concomitente la tutun asupra creșterii neonatale. Clin Chem. 2010;56:1442-1450.

Wang X, Dow-Edwards D, Anderson V, et al. Expunerea in utero la marijuana asociată cu expresia anormală a genei dopaminei D2 la amigdala la fătul uman. Biol Psihiatrie. 2004;56:909-915.

Zammit S, Thomas K, Thompson A, et al. Consumul matern de tutun, canabis și alcool în timpul sarcinii și riscul de simptome psihotice la adolescenți la descendenți. Br J Psihiatrie. 2009;195: 294-300.

Lua A, Wei TC, Liao CY, et al. Abuzul de etanol și metamfetamină în populația obstetrică din zona Hualien. Tzu Chi Med J. 1995;7:111-118.

Sinha A, Rao AR. Embriotoxicitatea nucilor de betel la șoareci. Toxicologie. 1985;37: 315-326.

Yang MS, Lee CH, Chang SJ și colab. Efectul expunerii materne la betel în timpul sarcinii asupra rezultatelor negative ale nașterii în rândul aborigenilor din Taiwan. Dependență de alcool. 2008;95:134-139.

Abeysena C, Jayawardana P, Seneviratne Rde A. Efectul stresului psihosocial și al activității fizice asupra greutății mici la naștere: un studiu de cohortă. J Obstet Gynaecol Res. 2010;36:296-303.

Hosseini SM, Biglan MW, Larkby C, et al. Anxietatea caracteristică la femeile însărcinate prezice rezultatele nașterii puilor. Pediatr Perinat Epidemiol. 2009;23:557-566.

Paarlberg KM, Vingerhoets AJ, Passchier J, et al. Predictorii psihosociali ai greutății mici la naștere: un studiu prospectiv. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106:834-841.

Wadhwa PD, Sandman CA, Garite TJ. Neurobiologia stresului în sarcina umană: implicații pentru prematuritate și dezvoltarea sistemului nervos central fetal. Prog Brain Res. 2001;133:131-142.

Jones A, Godfrey KM, Wood P, și colab. Creșterea fetală și răspunsul corticosuprarenal la stresul psihologic. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:1868-1871.

Wust S, Entringer S, Federenko IS, et al. Greutatea la naștere este asociată cu răspunsurile cortizolului salivar la stresul psihosocial în viața adultă. Psihoneuroendocrinologie. 2005;30:591-598.

Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM, et al. Greutatea mică la naștere prezice concentrații plasmatice crescute de cortizol la adulții din 3 populații. Hipertensiune arterială. 2000;35:1301-1306.

Kajantie E, Eriksson J, Osmond C, et al. Dimensiunea la naștere, sindromul metabolic și profilul cortizolului salivar pe 24 de ore. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;60:201-207.

Field T, Diego M, Hernandez-Reif M. Efectele depresiei prenatale asupra fătului și nou-născutului: o revizuire. Behav Behav Dev. 2006;29:445-455.

O'Connor TG, Ben-Shlomo Y, Heron J,

et al. Anxietatea prenatală prezice diferențe individuale de cortizol la copiii preadolescenti. Biol Psihiatrie. 2005;58: 211-217.

Entringer S, Kumsta R, Hellhammer DH și colab. Expunerea prenatală la stresul psihosocial matern și reglarea axei HPA la adulții tineri. Horm Behav. 2009;55:292-298.

Bjorntorp P, Rosmond R. Sindromul metabolic: o tulburare neuroendocrină? Br J Nutr. 2000;83(supliment 1):S49-S57.

Holsboer F. Ipoteza receptorului de corticosteroizi a depresiei. Neuropsihofarmacologie. 2000;23: 477-501.

Parker G. Instrumentul de legătură parentală: un deceniu de cercetare. Soc Psihiatrie Psihiatrie Epidemiol. 1990;25:281-282.

Yehuda R. Sensibilizarea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal în tulburarea de stres posttraumatic. Ann NY Acad Sci. 1997;821:57-75.

Beddoe AE, Lee KA. Intervenții minte-corp în timpul sarcinii. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2008;37: 165-175.

Siniarska A, Koziel S. Asociația de greutate și lungime la naștere cu temperatura aerului, lumina soarelui, umiditatea și precipitațiile în orașul Varșovia, Polonia. Homo. 2010;61:373-380.

Waldie KE, Poulton R, Kirk IJ, et al. Efectele expunerii la lumina solară pre și postnatală asupra creșterii umane: dovezi din emisfera sudică. Early Hum Dev. 2000;60:35-42.

Staples J, Ponsonby AL, Lim L. Expunere scăzută a mamei la radiații ultraviolete în timpul sarcinii, luna nașterii și riscul de scleroză multiplă la descendenți: analiză longitudinală. BMJ. 2010;340:C1640.

Chaudhuri A. De ce ar trebui să oferim suplimente de rutină cu vitamina D în sarcină și copilărie pentru a preveni scleroza multiplă. Ipoteze Med. 2005;64:608-618.

Nelson H. Astmul și sarcina. Prezentat la Conferința Științifică Internațională 2010 a Organizației Mondiale pentru Alergii (WAO). 7 decembrie 2010.

Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Substanțe chimice de mediu la femeile însărcinate din Statele Unite: NHANES 2003-2004. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2011;119:878-885.

Grupul de lucru pentru mediu. Poluarea la oameni: contaminanți din sângele din cordonul ombilical la nou-născuții minoritari. http://www.ewg.org/ files/2009-Minority-Cord-Blood-Report. pdf. Accesat la 16.01.2011.

Kim BN, Cho SC, Kim Y, et al. Expunerea la ftalați și tulburarea de deficit de atenție/hiperactivitate la copiii de vârstă școlară. Biol Psihiatrie. 2009;66: 958-963.

Consiliul Național de Cercetare. Comitetul pentru riscurile pentru sănătate ale ftalaților. Ftalați și evaluarea riscului cumulativ: sarcina care urmează. Washington, DC: National Academies Press; 2008.

Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL, et al. Expunerea prenatală la ftalați este asociată cu comportamentul copilăriei și funcționarea executivă. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2010;118:565-571.

Divan HA, Kheifets L, Obel C, et al. Expunerea prenatală și postnatală la utilizarea telefonului mobil și probleme de comportament la copii. Epidemiologie. 2008;19: 523-529.

Rahman A, Vahter M, Ekstrom EC, et al. Expunerea la arsenic în timpul sarcinii crește riscul de infecții ale tractului respirator inferior și de diaree în timpul copilăriei în Bangladesh. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2011;119:719-724.

Steinmaus C, Miller MD, Smith AH. Perclorat în apa de băut în timpul sarcinii și nivelurile de hormoni tiroidieni neonatali în California. J Occup Environ Med. 2010;52:1217-1224.

Wells EM, Navas-Acien A, Herbstman JB, et al. Nivel scăzut de expunere la plumb și creșteri ale tensiunii arteriale în timpul sarcinii. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2011;119:664-669.

Pilsner JR, Hu H, Ettinger A, et al. Influența expunerii prenatale la plumb asupra metilării genomice a ADN-ului din sângele ombilical. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2009;117: 1466-1471.

Bell ML, Ebisu K, Belanger K. Poluarea aerului ambiant și greutatea mică la naștere în Connecticut și Massachusetts. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2007;115:1118-1124.

Wilhelm M, Ritz B. Proximitatea rezidențială față de trafic și rezultatele negative ale nașterii în județul Los Angeles, California, 1994-1996. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2003;111:207-216.

Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NA, et al. Relația dintre utilizarea suplimentelor alimentare la sfârșitul sarcinii și rezultatele nașterii: un studiu de cohortă la femeile britanice. BJOG. 2010;117:821-829.

Cele mai sănătoase alimente din lume. www. worldshealthiestfoods.com. Accesat 22.05.2009.

Misner B. Este posibil ca alimentele singure să nu ofere suficienți micronutrienți pentru prevenirea deficienței. J Int Soc Sport Nutr. 2006;3:51-55.

Ames BN. Deteriorarea ADN-ului cauzată de deficiențele de micronutrienți este probabil să fie o cauză majoră a cancerului. Mutat Res. 2001;475:

20.

Beetstra S, Thomas P, Salisbury C, et al. Deficitul de acid folic crește instabilitatea cromozomială, aneuploidia cromozomului 21 și sensibilitatea la micronucleii induși de radiații. Mutat Res. 2005;578:317-326.

McClellan JM, Susser E, King MC. Date nepublicate. 2007.

Kirke PN, Mills JL, Molloy AM și colab. Impactul polimorfismului MTHFR C677T asupra riscului de defecte ale tubului neural: studiu caz-control. BMJ. 2004;328: 1535-1536.

Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, et al. Suplimentare preconcepțională de vitamine/acid folic 2007: utilizarea acidului folic în combinație cu un supliment de multivitamine pentru prevenirea defectelor tubului neural și a altor anomalii congenitale. J Obstet Ginecol Can. 2007;29:1003-1026.

Innis SM, Elias SL. Aportul de acizi grași polinesaturați esențiali n-6 și n-3 în rândul femeilor gravide canadiene. Am J Clin Nutr. 2003;77:473-478.

Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al. Rezultatele dezvoltării neurologice ale sugarilor prematuri hrăniți cu doze mari de acid docosahexaenoic: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2009;301:175-182.

Stark KD, Beblo S, Murthy M și colab. Comparație a compoziției de acizi grași din sângele femeilor afro-americane în timpul gestației, nașterii și postpartum. J Lipid Res. 2005;46:516-525.

Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al. Efectul suplimentării cu DHA în timpul sarcinii asupra depresiei materne și a dezvoltării neurologice a copiilor mici: un studiu controlat randomizat. JAMA. 20 octombrie 2010;304(15):1675-1683.

Knudsen VK, Hansen HS, Osterdal ML și colab. Ulei de pește în diferite doze sau ulei de in în timpul sarcinii și momentul nașterii spontane: un studiu controlat randomizat. BJOG. 2006;113:536-543.

Foran SE, Flood JG, Lewandrowski KB. Măsurarea nivelului de mercur în preparatele concentrate de ulei de pește fără prescripție medicală: este uleiul de pește mai sănătos decât peștele? Arch Pathol Lab Med. 2003;127: 1603-1605.

Melanson SF, Lewandrowski EL, Flood JG, et al. Măsurarea organoclorurilor în preparatele comerciale de ulei de pește fără prescripție medicală: implicații pentru recomandările dietetice și terapeutice pentru acizii grași omega-3 și o revizuire a literaturii de specialitate. Arch Pathol Lab Med. 2005;129:74-77.

Oken E, Belfort MB. Pește, ulei de pește și sarcină. JAMA. 2010;304: 1717-1718.

Varma PK, Persaud TV. Protecție împotriva daunelor embrionare induse de etanol prin administrarea de acizi gamma-linolenic și linoleic. Prostaglandine Leukot Med. 1982;8:641-645.

Gallagher S. Uleiuri Omega 3 si sarcina. Moaşă Astăzi Moaşă Internaţională. Primăvară; 2004:26-31.

Dove D, Johnson P. Ulei oral de primulă: efectul său asupra duratei sarcinii și a rezultatelor intrapartum selectate la femeile nulipare cu risc scăzut. J Asistentă Moașă. 1999;44:320-324.

Gagnon C, Baillargeon JP, Desmarais G, et al. Prevalența și predictorii insuficienței de vitamina D la femeile de vârstă reproductivă care trăiesc în latitudinea nordică. Eur J Endocrinol. 2010;163: 819-824.

Mahon P, Harvey N, Crozier S, et al. Statutul scăzut al vitaminei D materne și dezvoltarea oaselor fetale: studiu de cohortă. J Bone Miner Res. 2010;25:14-19.

Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Declanșarea receptorului asemănător Toll-ului a unui răspuns antimicrobian uman mediat de vitamina D. Ştiinţă. 2006;311: 1770-1703.

Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, et al. Corelația dintre deficitul de vitamina D3 și rezistența la insulină în timpul sarcinii. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24:27-32.

Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Deficitul matern de vitamina D crește riscul de preeclampsie. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:3517-322.

Pasco JA, Wark JD, Carlin JB, et al. Vitamina D maternă în timpul sarcinii poate influența nu numai masa osoasă a urmașilor, ci și alte aspecte ale sănătății musculo-scheletice și ale adipozității. Ipoteze Med. 2008;71:266-269.

Camargo Jr CA, Ingham T, Wickens K, et al. Nivelurile de 25-hidroxivitamina D din sângele ombilical și riscul de infecții respiratorii, respirație șuierătoare și astm. Pediatrie. 2011;127:e180-e187.

Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Aportul matern de vitamina D în timpul sarcinii și respirația șuierătoare timpurie. Am J Clin Nutr. 2007;85:853-859.

Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, et al. Obezitatea dinainte de sarcină prezice un statut slab al vitaminei D la mame și nou-născuții acestora. J Nutr. 2007;137:2437-2442.

Makrides M, Crowther CA. Suplimentarea cu magneziu în sarcină. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD000937.

Hunt SM, Schofield FA. Echilibrul de magneziu și nivelul de aport de proteine la femelele umane adulte. Am J Clin Nutr. 1969;22:367-373.

Franz KB. Aportul de magneziu în timpul sarcinii. Magneziu. 1987;6:18-27.

Organizația Mondială a Sănătății. Deficiențe de micronutrienți. Geneva: OMS; 2008. http://www.who.int/nutrition/topics/vad/en. Accesat 02.04.2010.

Organizația Mondială a Sănătății. Prevalența globală a deficienței de vitamina A în populațiile cu risc 1995-2005: baza de date globală a OMS privind deficiența de vitamina A. Geneva: Organizația Mondială a Sănătății; 2009.

Maden M. Semnalizarea retinoidelor în dezvoltarea sistemului nervos central. Nat Rev Neurosci. 2002;3: 843-853.

Organizația Mondială a Sănătății. Inițiativa Micronutrienților. 1998 Recomandări privind doza sigură de vitamina A în timpul sarcinii și alăptării și raportul unei consultații. www.who.int/entity/nutrition/publications/micronutrients/vitamin_a_deficiency/WHO_NUT_98.4/en/. Accesat pe 2/5/2011.

Wilson JG, Roth CB, Warkany J. O analiză a sindromului malformațiilor induse de deficiența maternă a vitaminei A: efectele restabilirii vitaminei A în diferite momente în timpul gestației. Am J Anat. 1953;92:189-217.

Warkany J. Manifestări ale deficienței nutriționale prenatale. Vitam Horm Adv Res Appl. 1945;3:73-103.

Dickman ED, Thaller C, Smith SM. Epuizarea acidului retinoic reglată temporar produce defecte specifice ale crestei neurale, ale sistemului ocular și ale sistemului nervos. Dezvoltare. 1997;124: 3111-3121.

Maden M, Gale E, Zile M. Rolul vitaminei A în dezvoltarea sistemului nervos central. J Nutr. 1998;128:S471-S475.

Lamantia AS. Inducerea creierului anterior, acidul retinoic și vulnerabilitatea la schizofrenie: perspective din analiza moleculară și genetică la șoarecii în curs de dezvoltare. Biol Psihiatrie. 1999;46:19-30.

Guillonneau M, Jacqz-Aigrain E. Efectele teratogene ale vitaminei A și derivaților săi (în franceză). Arch Pediatr. 1997;4:867-874.

Document de poziție al Societății de Teratologie: recomandări pentru utilizarea vitaminei a în timpul sarcinii. Teratologie. 1987;35:269-275.

Underwood BA. Utilizarea în siguranță a vitaminei A de către femei în timpul anilor de reproducere. Grup consultativ internațional pentru vitamina A. Washington, DC: Fundația pentru Nutriție; 1986.

Blomhoff R, Blomhoff HK. Prezentare generală asupra metabolismului și funcției retinoidului.

J Neurobiol. 2006;66:606-630.

Shoji H, Koletzko B. Stresul oxidativ și protecția antioxidantă în perioada perinatală. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007;10:324-328.

Herrera E, Ortega H, Alvino G, et al. Relația dintre profilul acizilor grași din plasmă și vitaminele antioxidante în timpul sarcinii normale. Eur J Clin Nutr. 2004;58:1231-1238.

Martindale S, McNeill G, Devereux G, et al. Aportul de antioxidanti in sarcina in raport cu respiratia suieratoare si eczema in primii doi ani de viata. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:121-128.

Devereux G, Turner SW, Craig LC, et al. Aportul scăzut de vitamina E matern în timpul sarcinii este asociat cu astmul la copiii de 5 ani. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:499-507.

Rumbold A, Duley L, Crowther C, et al. Antioxidanți pentru prevenirea preeclampsiei. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4): CD004227.

Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, et al. Vitaminele C și E și riscurile de preeclampsie și complicații perinatale. N Engl J Med. 2006;354: 1796-1806.

Poston L, Briley AL, Seed PT și colab. Vitamina C și vitamina E la femeile însărcinate cu risc de preeclampsie (trial VIP): studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet. 2006;367:1145-1154.

Van DE, Kulier R, Gulmezoglu AM, et al. Suplimentarea cu vitamina A în timpul sarcinii. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD001996.

Rumbold A, Middleton P, Crowther CA. Suplimente de vitamine pentru prevenirea avortului spontan. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD004073.

Rumbold A, Crowther CA. Suplimentarea cu vitamina C în sarcină. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD004072.

Rumbold A, Crowther CA. Suplimentarea cu vitamina E in sarcina. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD004069.

Polyzos NP, Mauri D, Tsappi M, et al. Suplimentarea combinată de vitamine C și E în timpul sarcinii pentru prevenirea preeclampsiei: o revizuire sistematică. Obstet Gynecol Surv. 2007;62: 202-206.

Beard JL, Connor JR. Statutul fierului și funcționarea neuronală. Annu Rev Nutr. 2003;23:41-58.

Centrul de practică bazat pe dovezi din Oregon. Screening pentru anemie cu deficit de fier în copilărie și sarcină. Actualizare din 1996 US Preventive Task Force Review Evidence Syntheseses, No. 40 Rockville, MD: Agenția pentru Cercetare și Calitate în domeniul Sănătății; 2006.

Cannon M, Jones PB, Murray RM. Complicații obstetricale și schizofrenie: revizuire istorică și meta-analitică. Am J Psihiatrie. 2002;159:1080-1092.

Roberfroid D, Huybregts L, Habicht JP, et al. Studiu controlat randomizat cu 2 suplimente prenatale de fier: există o relație doză-răspuns cu hemoglobina maternă? Am J Clin Nutr. 2011;93:1012-1018.

Salminen S, Isolauri E. Oportunități de îmbunătățire a sănătății și nutriției sugarului uman prin probiotice. Programul Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr. 2008;62:223-233:discuție 233-237.

Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, et al. Tulburarea cu deficit de atenție/hiperactivitate și metaboliții urinari ai pesticidelor organofosfate. Pediatrie. 2010;125:e1270-e1277.

Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, și colab. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo de probiotice pentru prevenirea primară: nu există efecte clinice ale suplimentării cu Lactobacillus GG. Pediatrie. 2008;121: e850-e856.

Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. Siguranța pe termen lung și impactul asupra ratelor de infecție ale tratamentului postnatal cu probiotice și prebiotice (sinbiotice): studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Pediatrie. 2008;122:8-12.

Shalev E. Ingestia de probiotice: tratament opțional al vaginozei bacteriene în sarcină. Isr Med Assoc J. 2002;4:357-360.

Dugoua JJ, Machado M, Zhu X și colab. Siguranța probioticelor în sarcină: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate cu Lactobacillus, Bifidobacterium și Saccharomyces spp. J Obstet Ginecol Can. 2009;31:542-552.

Allen H. Sarcina și alăptarea. În: Bowman BA, Russell RM, eds. Prezentați cunoștințe în nutriție. Washington, DC: ILSI Press; 2006:529-543.

Caudill MA. Sănătatea pre și postnatală: dovezi ale nevoilor crescute de colină.

J Am Dieta Asoc. 2010;110:1198-1206.

Cederblad G, Fâhraeus L, Lindgren K.

Carnitina plasmatică și clearance-ul renal-carnitinei în timpul sarcinii. Am J Clin Nutr. 1986;44:379-383.

Eller U, van der Wal C, Seliger G, et al. Statutul carnitinei la femeile însărcinate: efectul suplimentării cu carnitină și corelația dintre starea fierului și concentrația plasmatică de carnitină. Eur J Clin Nutr. 2009;63:1098-1105.

Schoderbeck M, Auer B, Legenstein E, et al. Modificări legate de sarcină ale concentrațiilor de carnitină și acilcarnitină din plasmă și eritrocite.

J Perinat Med. 1995;23:477-485.

Duran M, Loof NE, Ketting D, et al. Deficit secundar de carnitină. J Clin Chem Clin Biochem. 1990;28:359-363.

Donnelly CT, Hameed AB, Abdenur JE, et al. Deficitul de carnitină în sarcină. Obstet Gynecol. 2007;110:480-482.

Keller U, van der Wal C, Seliger G, et al. Statutul carnitinei la femeile însărcinate: efectul suplimentării cu carnitină și corelația dintre starea fierului și concentrația plasmatică de carnitină. Eur J Clin Nutr. 2009;63:1098-1105.

Borum PR. Rolul carnitinei în timpul dezvoltării. Can J Physiol Pharmacol. 1985;63:571-576.

Lohninger A, Karlic H, Lohninger S, et al. Carnitina in sarcina. Chem Monthly. 2005;136:1523-1533.

Holst L, Wright D, Haavik S, et al. Siguranța și eficacitatea remediilor pe bază de plante în obstetrică-revizuire și implicații clinice. Moașă. 2011;27:80-86.

Broussard CS, Louik C, Honein MA, et al. Utilizare pe bază de plante înainte și în timpul sarcinii. Am J Obstet Gynecol. 2010;202: 443:e1-6.

Beckett AH, Belthle FW, Fell KR, Lockett MF. Componentele active ale frunzelor de zmeură. J Pharm Pharmacol. 1954;6:785-796.

Burn JH, Withell ER. Un principiu din frunze de zmeură care relaxează mușchiul uterin. Lancet. iulie 1941;5:1-3.

Parsons M, Simpson M, Ponton T. Frunza de zmeură și efectul său asupra travaliului: siguranță și eficacitate. Aust Coll Midwives J. 1999;12:20-25.

Simpson M, Parsons M, Greenwood J, și colab. Frunza de zmeură în sarcină: siguranța și eficacitatea sa în travaliu. J Sănătatea femeilor moaşe. 2001;46:51-59.

James J. Clinic: rolul nașterii ca pregătire pentru îngrijirea unui copil mic. Br J Moașă. 1998;6:271-275.

Bennett VR, Brown LK, eds. Manual Myles pentru moașe. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1996.

Beischer NA, Mackay EV. Obstetrică și nou-născutul: pentru moașe și studenți la medicină. Sydney, Australia: WB Saunders; 1976.

Parsons M, Simpson M, Ponton T. Frunza de zmeură și efectul său asupra travaliului: siguranță și eficacitate. Aust Coll Midwives Inc J. 1999;12:20-25.

Dierker LJ, Rosen MG, Thompson K și colab. Forcepsul mijlociu: rezultate materne și neonatale. Am J Obstet Gynecol. 1985;152:176-183.

Strandberg TE, Jărvenpăă AL, Vanhanen H, et al. Rezultatul nașterii în raport cu consumul de lemn dulce în timpul sarcinii. Am J Epidemiol. 2001;153:1085-1088.

Raikkonen R, Pesonen AK, Heinonen și colab. Consumul matern de lemn dulce și efectele cognitive și psihiatrice dăunătoare la copii. Am J Epidemiol. 2009;170:1137-1146.

Răikkonen K, Seckl JR, Heinonen K. Consumul de lemn dulce prenatal matern alterează funcția axului hipotalamo-hipofizo-adrenocortical la copii. Psihoneuroendocrinologie. 2010;35:1587-1593.

Zehra U, Tahir M, Lone KP. Ginkgo biloba a indus malformații la șoareci.

J Coll Physicians Surg Pak. 2010;20: 117-121.

Fernandes ES, Pinto RM, de Paula Reis JE, et al. Efectele extractului de Ginkgo biloba asupra dezvoltării embrio-fetale la șobolani Wistar. Defecte congenitale Res B Dev Reprod Toxicol. 2010;89:133-138.

Tian XY, Cheung LM, Leung K și colab. Efectele extractului de Scutellaria baicalensis asupra dezvoltării embrionare la șoareci. Defecte congenitale Res B Dev Reprod Toxicol. 2009;86:79-84.

Yeung HW, Li WW, Feng Z și colab. Trichosantin, alfa-momorcharin și beta-momorcharin: identitatea proteinelor abortive și inactivatoare de ribozom. Int J Pept Protein Res. 1988;31: 265-268.

Karol MD, Conner CS, Watanabe AS,

et al. Podophyllum: teratogenitate suspectată la aplicarea topică. Clin Toxicol. 1980;16:283-286.

Patterson KY, Bhagwat SA, Williams JR, et al. Baza de date USDA pentru conținutul de colină al alimentelor comune eliberarea 2 (2008). http://www.ars.usda.gov/ Services/docs.htm?docid=6232. Accesat la 10 ianuarie 2012.

CAPITOLUL 202

Sindromul premenstrual

Tori Hudson, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Semne și simptome recurente care se dezvoltă în timpul fazei luteale târzii a ciclului menstrual și dispar la sfârșitul întregului flux al menstruației

Simptomele includ de obicei scăderea energiei, tensiune, iritabilitate, depresie, dureri de cap, apetit sexual alterat, dureri de sân, dureri de spate, balonare abdominală și edem la degete și glezne.

p CONSIDERAȚII GENERALE

Sindromul premenstrual (PMS) se referă la constelația ciclică de simptome supărătoare care apar în timpul fazei luteale a ciclului menstrual – cu atât mai mult în faza luteală târzie –

dispar până la sfârșitul întregului flux al menstruației și nu apar în timpul fazei foliculare.1 Deși aproximativ 150 de simptome au fost enumerate ca fiind cele mai comune simptome premenstruale 202-1):

Scăderea energiei

Tensiune

Iritabilitate

Furie

Pofte de mâncare

Depresie

Durere de cap

Dorinta sexuala alterata

Dureri de sâni

Dureri musculare

Balonare abdominală

Edeme ale degetelor și gleznelor

Se estimează că sindromul premenstrual afectează între 30% și 40% dintre femeile care au menstruație; 80% dintre femei se confruntă cu schimbări emoționale sau fizice premenstruale, dar nu au prea multe dificultăți. Apariția maximă este în rândul femeilor între 30 și 40 de ani. În cele mai multe cazuri, simptomele sunt relativ ușoare; cu toate acestea, la aproximativ 2,5% până la 5% dintre femei simptomele pot fi suficient de severe pentru a avea un impact negativ asupra vieții lor, punând în pericol viața de acasă și locul de muncă. PMS sever cu depresie, iritabilitate și modificări severe ale dispoziției este denumit tulburare disforică premenstruală (PMDD)2 și are o categorie de diagnostic separată în cea de-a patra ediție a Manualului de diagnostic și statistică al tulburărilor mintale (DSM-IV) al Asociației Americane de Psihologie.

Deși PMS a fost o entitate clinică bine definită de mai bine de 60 de ani, unii medici încă susțin că acesta chiar nu există.3 Prin urmare, multe femei care suferă de PMS nu primesc un tratament adecvat. Până la apariția terapiei cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), medicina convențională nu a fost capabilă să ofere femeilor o cauză cunoscută pentru sindromul premenstrual și nici nu a fost capabilă să ofere intervenții satisfăcătoare. Femeile au fost în general lăsate să se îngrijească de sine sau să ceară sfatul practicienilor de medicină alternativă.

Etiologia PMS nu a fost încă pe deplin înțeleasă, dar studiile endocrine au clarificat că simptomele premenstruale nu sunt rezultatul unui simplu exces sau deficiență a oricărui hormon dat.4 Au fost propuse mai multe teorii pentru a explica cauzele PMS; în prezent, cea mai puternică este o interacțiune între steroizii ovarieni și neurotransmițătorii creierului. Predispozițiile genetice și convingerile socioculturale despre menstruație pot influența, de asemenea, ceea ce experimentează femeile. În prezent, gândirea dominantă este că modificările ciclice ale steroizilor ovarieni estrogen și

CASETA 202-1 Semne și simptome ale sindromului premenstrual

Comportamental

Nervozitate, anxietate și iritabilitate

Schimbări de dispoziție și schimbări ușoare până la severe de personalitate

Oboseală, letargie și depresie

Gastrointestinal

Balonare abdominală

Diaree și/sau constipație

Schimbarea apetitului (de obicei pofta de zahăr)

Femeie

Sâni sensibili, măriți

Crampe uterine

Libido alterat

General

Durere de cap

Dureri de spate

Acnee

Edeme ale degetelor și gleznelor

progesteronul provoacă modificări în multe sisteme ale corpului, inclusiv neurotransmițători cerebrali, care apoi au manifestări emoționale și fizice.5 Prin urmare, funcția ovariană normală, și nu un adevărat dezechilibru hormonal, declanșează sistemul nervos central și predispune o femeie la instabilitate indusă de hormoni. Dintre neurotransmițătorii studiați, serotonina este principalul implicat în patogeneza PMS și

PMDD.7,8 Dacă PMS și PMDD sunt legate de niveluri absolute sau niveluri reduse ale serotoninei în sânge sau de transportul serotoninei rămâne neclar.9

Alte sisteme de neurotransmițători pot fi, de asemenea, implicate în PMS și PMDD. Acestea includ sistemele adrenergic, opioid și acid gammaaminobutiric (GABA). Cercetările din ultimii 10 până la 15 ani au arătat că ISRS pot atenua atât simptomele psihologice, cât și cele fizice la majoritatea femeilor cu PMDD. Fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopramul și venlafaxina s-au dovedit a fi semnificativ mai eficiente decât placebo pentru tratamentul PMDD.

p DIAGNOSTIC ŞI CLASIFICARE

Diagnosticul PMS se face de obicei prin asocierea simptomelor atribuite PMS cu apariţia lor în timpul fazei luteale a ciclului menstrual. Pentru a ajuta la diagnosticare, sunt adesea folosite chestionare de simptome. Informațiile amintite sunt mai puțin precise; prin urmare, pe lângă un chestionar de simptome, pacientului i se poate cere să țină un jurnal de simptome menstruale. Acest lucru ajută la documentarea îmbunătățirii, precum și la clarificarea în continuare a modelului simptomelor.

Caracteristica cheie definitorie atât a PMS, cât și a PMDD este momentul în care apar simptomele, care apar numai în faza luteală și dispar înainte sau în timpul menstruației. Fundamental pentru stabilirea diagnosticului este excluderea altor tulburări psihice și medicale. Clinicianul trebuie să obțină un istoric medical și psihiatric și să fie conștient de faptul că multe tulburări mentale și fizice imită simptomele premenstruale și pot, de asemenea, să coexiste cu acestea. Rezultatele evaluărilor medicale, psihiatrice și psihosociale, împreună cu jurnalul de simptome oferit de pacient, pot ajuta clinicianul să determine dacă simptomele reprezintă sindromul premenstrual sau TDPM, numai o boală psihiatrică sau medicală, sindromul premenstrual sau TDPM coexistent și o altă boală sau exacerbarea premenstruală a unei boli psihiatrice sau medicale subiacente.

Doar unul dintre următoarele simptome este necesar pentru diagnosticarea sindromului premenstrual: disconfort psihologic uşor, balonare și creștere în greutate, sensibilitate a sânilor, umflarea mâinilor și a picioarelor, diverse dureri, concentrare slabă, tulburări de somn și modificarea apetitului. Simptomele trebuie să (1) să apară numai în faza luteală, (2) să ajungă la vârf aproape de menstruație și (3) să dispară la debutul menstruației sau în timpul fluxului menstrual. Un diagnostic de PMDD este rezervat femeilor care au cel puțin cinci din unsprezece simptome specifice la un nivel sever, astfel încât acestea să interfereze semnificativ cu viața și relațiile de zi cu zi și să apară în faza premenstruală a ciclului.

Dispoziție puternic deprimată, lipsă de speranță, gânduri care se înfrâng pe sine

Anxietate marcată, tensiune

Te simți copleșit

Furie marcată, iritabilitate

Labilitate marcată

Scăderea interesului pentru activitățile obișnuite

Dificultate de concentrare

Letargie, oboseală

Schimbarea poftei de mâncare, pofte de mâncare

Tulburări de somn

Simptome fizice suplimentare (sensibilitate la sâni, balonare, dureri de cap)

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Chiar dacă acum se înțelege că nu există o creștere sau o scădere sinceră a nivelurilor serice de estrogen sau progesteron, un posibil exces sau insuficiență relativă în ceea ce privește efectul său asupra sistemului nervos central ar trebui totuși luat în considerare. Din cauza lipsei de înțelegere științifică în acest domeniu și a experienței clinice în îmbunătățirea metabolismului estrogenului la femeile cu sindrom premenstrual, unele considerații clinice din trecut ar trebui totuși amintite.

Metabolismul estrogenului

La începutul anilor 1940, Morton Biskind a observat o relație aparentă între deficitul de vitamina B și sindromul premenstrual.10,11 El a postulat că sindromul premenstrual, precum și menstruația excesivă și boala fibrochistică a sânilor, se datorau unui exces al nivelului de estrogen cauzat de scăderea detoxificării și eliminării în ficat ca urmare a deficienței de vitamina B. Ficatul folosește diverse vitamine B pentru a detoxifica estrogenul și a-l excreta în bilă.

Se pare că există sprijin pentru teoria lui Biskind. Se știe că excesul de estrogen produce colestază, un termen care înseamnă diminuarea fluxului biliar sau staza bilei. Medicii naturopati se referă adesea la această afecțiune drept „ficat lent”. Ea reflectă afectarea minimă a funcției hepatice, deoarece indicatorii normali ai stării hepatice (cum ar fi concentrațiile enzimelor hepatice fosfatază alcalină, transaminazei glutamice oxaloacetice serice, glutamat piruvat transaminazei serice și gama-glutamil-transpeptidaza) nu sunt crescute. Aceste măsurători enzimatice, mijloacele convenționale de apreciere a stării hepatice, nu sunt foarte utile, deoarece servesc doar pentru a indica afectarea ficatului, fiind crescute doar atunci când ficatul este compromis. Au o corelație mică cu funcția hepatică. Datorită rolului important al ficatului în numeroase procese metabolice, chiar și o afectare minoră a funcției hepatice poate avea efecte profunde.

Colestaza poate fi cauzată de un număr mare de factori în afară de excesul de estrogen (Caseta 202-2). Prezența colestază poate fi un factor predispozant în sindromul premenstrual, deoarece cu colestază există

CASETA 202-2 Cauzele colestazei

Excesul de estrogen sau pilule contraceptive

Sarcina

Prezența calculilor biliari

Alcool

Endotoxine

Tulburări ereditare, cum ar fi sindromul Gilbert

Steroizi anabolizanți

Diverse substanțe chimice și medicamente

Deficiențe nutriționale

detoxifiere și clearance reduse de estrogeni. Prin urmare, se produce un scenariu de feedback pozitiv. Incidența mare a calculilor biliari este un indiciu clar că multe femei americane suferă de colestază.

Din nou, chiar dacă valorile crescute ale estrogenului seric nu pot fi confirmate în studiile PMS, este interesant de observat că excesul de estrogen în timpul fazei luteale afectează negativ nivelurile de endorfine. Un studiu a găsit o corelație directă între o creștere a raportului estrogen/progesteron și activitatea endorfinelor în creier. Această reducere este semnificativă având în vedere capacitatea cunoscută a endorfinelor de a normaliza sau de a îmbunătăți starea de spirit. Alte studii au arătat că nivelurile scăzute de endorfine în timpul fazei luteale sunt frecvente la femeile cu sindrom premenstrual.13 Endorfinele sunt scăzute de stres și crescute prin exerciții fizice. Rolul endorfinelor este discutat mai târziu.

Estrogenul afectează vitamina B6

Modul în care nivelurile de estrogen în timpul fazei luteale afectează negativ nivelul neurotransmițătorilor și endorfinelor poate fi secundar deteriorării acțiunii vitaminei B6. Este bine cunoscut faptul că estrogenii afectează negativ funcția vitaminei B6. Nivelurile de vitamina B6 sunt de obicei destul de scăzute la pacienții cu depresie, în special femeile care iau estrogeni (pilule contraceptive sau estrogeni conjugați [Premarin]).14,15 S-a demonstrat că suplimentarea cu vitamina B6 are efecte pozitive asupra tuturor simptomelor PMS, în special asupra depresiei, la multe femei (discutat mai detaliat mai târziu). Această îmbunătățire se realizează printr-o combinație între o reducere a nivelului de estrogen la nivelul midluteal și o creștere a nivelului de progesteron midluteal.

Considerații dietetice

Femeile care suferă de sindrom premenstrual mănâncă de obicei o dietă care este chiar mai proastă decât dieta standard americană. Abraham16 raportează că, în comparaţie cu femeile fără simptome, pacienţii cu sindrom premenstrual consumă următoarele substanţe:

Cu 62% mai mulți carbohidrați rafinați

Cu 275% mai mult zahăr rafinat

cu 79% mai multe produse lactate

cu 78% mai mult sodiu

Cu 53% mai puțin fier

Cu 77% mai puțin mangan

Cu 52% mai puțin zinc

O dietă care este mai bogată în produse lactate poate contribui, de asemenea, la unele simptome PMS. Un sondaj efectuat pe 39 de femei cu sindrom premenstrual și 14 femei fără sindrom premenstrual a raportat că femeile cu sindrom premenstrual au consumat de cinci ori mai multe produse lactate și de trei ori mai mult zahăr rafinat decât femeile fără sindrom premenstrual.17 Un alt studiu a observat că

Poftele de mâncare sunt adesea mai mari și la femeile cu sindrom premenstrual; acest lucru se poate datora în parte unei scăderi a serotoninei în timpul fazei luteale la bolnavii de sindrom premenstrual. Prin urmare, tratamentele serotoninergice pot fi de ajutor în controlul unor astfel de pofte alimentare.19

Un alt factor nutriţional în sindromul premenstrual este efectul zaharurilor rafinate asupra creșterii rapide a insulinei, care determină apoi reținerea de sodiu și reținerea ulterioară de apă, cu umflarea mâinilor și picioarelor, balonare abdominală și umflarea sânilor. Zahărul are mai multe acțiuni dăunătoare în sindromul premenstrual. Consumul de alimente bogate în zaharuri simple crește secreția de insulină și poate fi dăunătoare controlului zahărului din sânge, mai ales dacă pacientul este hipoglicemic sau diabetic. Zahărul, în special combinat cu cofeina, are, de asemenea, un efect dăunător asupra sindromului premenstrual și asupra stării de spirit (discutat mai târziu).20 Un aport ridicat de zahăr afectează și metabolismul estrogenului. Dovezile se bazează pe frecvența mai mare a simptomelor PMS la femeile care consumă o dietă bogată în zahăr și pe faptul că un aport ridicat de zahăr este, de asemenea, asociat cu niveluri mai ridicate de estrogen.21 Un studiu a constatat că o dietă cu conținut scăzut de grăsimi, bogat în carbohidrați complecși a atenuat sensibilitatea premenstruală a sânilor.22

Proteina C reactivă, un marker al inflamației, a fost corelată cu severitatea simptomelor atât fizice, cât și psihologice ale PMS.23 O dietă care stimulează căile inflamatorii include zahăr, carne de pasăre, ouă, brânză, lapte, făină albă, orez alb și uleiuri parțial hidrogenate.

Alimentele care pot reduce inflamația includ fructele proaspete, în special fructele de pădure, legumele cu frunze verzi, peştele, nucile, semințele, turmericul, usturoiul și ceapa.

S-a dovedit că femeile vegetariene excretă de două până la trei ori mai mult estrogen în fecale și că au niveluri cu 50% mai mici de estrogen liber în sânge decât omnivore. Aceste diferențe alimentare pot explica, de asemenea, incidența mai scăzută a cancerului de sân, endometriozei și cancerului uterin la femeile vegetariene. Ele pot juca, de asemenea, un rol în sindromul premenstrual.

Cel puțin, clinicianul ar trebui să recomande o dietă mai scăzută în grăsimi saturate și colesterol (realizat prin reducerea sau eliminarea consumului de produse de origine animală) și mai bogată în alimente vegetale bogate în fibre (fructe, legume, cereale și leguminoase).

Scăderea procentului de calorii sub formă de grăsimi, în special grăsimi saturate, are efecte dramatice asupra reducerii estrogenului circulant.26,27 Într-un studiu, când 17 femei au trecut de la dieta standard americană (compusă din 40% calorii sub formă de grăsimi și numai 12 g sub formă de fibre pe zi) la o dietă cu conținut scăzut de grăsimi, bogată în fibre și 40% grăsimi (40% grăsimi și fibre. ca fibre zilnic), a existat o reducere cu 36% a nivelului de estrogen din sânge, 16 din cele 17 femei demonstrând reduceri semnificative în doar 8 până la 10 săptămâni.28

Trebuie remarcat faptul că nu toate cercetările în domeniul nutriției arată o asociere clară cu PMS. În Study of Women's Health Across the Nation, a fost efectuată o analiză transversală a simptomelor PMS la un eșantion multietnic de 3302 femei de vârstă mijlocie.29

Ei au căutat să determine dacă frecvența simptomelor premenstruale fizice sau emoționale a fost asociată cu aportul alimentar de fitoestrogeni/fibre/grăsimi sau calciu, consumul de alcool sau cofeină, expunerea la țigări, lipsa exercițiului fizic și rasa/etnia sau statutul socio-economic. În acest studiu, majoritatea factorilor dietetici nu au fost legați de sindromul premenstrual. Aportul de grăsimi a fost asociat negativ cu pofta și balonarea. Aportul de fibre a fost asociat pozitiv cu durerea de sân. Consumul de alcool a fost asociat negativ cu anxietatea, schimbările de dispoziție și durerile de cap. Expunerea la fumul de țigară, indiferent dacă este pasivă sau activă, a fost asociată pozitiv cu crampe și dureri de spate. Au fost observate, de asemenea, diferențe etnice în raportarea simptomelor și asocierilor de comorbiditate.

CASETA 202-3 Stiluri de coping negative la femeile cu sindrom premenstrual

Sentimente de neputință

Mâncare în exces

Mă uit prea mult la televizor

Izbucniri emoționale

Cheltuieli excesive

Comportament excesiv/irațional

Dependența de substanțe chimice: droguri, legale și ilicite; alcool; țigări

Funcția tiroidiană

S-a demonstrat că funcția tiroidiană scăzută (hipotiroidismul) afectează o proporție mare de femei cu sindrom premenstrual30,31. De exemplu, într-un studiu, 51 din 54 de subiecți cu sindrom premenstrual au demonstrat un statut tiroidian scăzut, comparativ cu 0 din 12 în grupul de control. hipotiroidismul este doar puțin mai frecvent la femeile cu sindrom premenstrual decât la control.32,33 Multe femei cu sindrom premenstrual și hipotiroidism confirmat cărora li se administrează hormoni tiroidieni experimentează o ameliorare completă a simptomelor.30 Pentru mai multe informații, a se vedea capitolul 177. simptomele evaluate pe tot parcursul ciclului menstrual au arătat efecte semnificative ale exercițiului asupra stărilor negative de dispoziție și asupra simptomelor fizice. Cei care fac exerciții fizice obișnuite au obținut scoruri semnificativ mai mici pentru tulburări de concentrare, dispoziție negativă, schimbare de comportament și durere.

Într-un alt studiu, 143 de femei au fost monitorizate timp de 5 zile în fiecare dintre cele trei faze ale ciclurilor lor (ciclul mijlociu, premenstrual și menstrual).41 Femeile erau 35 de atlete de competiție, două grupuri de antrenați (33 de exercițiu de frecvență înaltă și 36 de exercițiu de frecvență joasă) și 39 de femei sedentare. Cei care fac exerciții cu frecvență înaltă au experimentat scorurile de dispoziție pozitive mai mari, iar femeile sedentare cel mai puțin. Cei care fac sport cu frecvență înaltă au raportat, de asemenea, cea mai mică depresie și anxietate. Diferențele au fost cele mai evidente în fazele premenstruale și menstruale. Aceste rezultate sunt în concordanță cu credința că femeile care fac sport în mod frecvent (dar nu sportivii de competiție) sunt protejate de simptomele PMS. În special, exercițiile fizice regulate protejează împotriva deteriorării dispoziției înainte și în timpul menstruației.

Aceste studii oferă dovezi că femeile cu sindrom premenstrual ar trebui să beneficieze de beneficiile exercițiilor fizice. Exercițiile fizice pot reduce simptomele PMS prin creșterea valorilor endorfinelor, îmbunătățirea toleranței la glucoză, scăderea catecolaminelor și modularea nivelului de estrogen.43

Stresul, stilul de coping și depresia

Studiul interacțiunii dintre stres/serotonina și PMS a arătat că nivelurile de serotonine la femeile cu PMS scad după ovulație. Cele fără sindrom premenstrual au avut niveluri mult mai mari de serotonină în ultima jumătate a ciclului menstrual. Într-o abordare holistică/naturală a sindromului premenstrual, identificarea factorilor de stres și

managementul stresului nu trebuie trecute cu vederea.34 Multe femei cu sindrom premenstrual tind să folosească stiluri de coping „negative”, dintre care 35 exemple sunt enumerate în Caseta 202-3. Este important să identificăm modul în care pacientul se confruntă cu stresul și să o sfătuim cu privire la modalități mai pozitive de a face față.

Există câteva relații importante între PMS și depresie. Depresia este o caracteristică comună în multe cazuri de sindrom premenstrual, iar simptomele sindromului premenstrual sunt de obicei mai severe la femeile depresive.1 Motivul pare să fie o scădere a nivelului creierului diferiților neurotransmițători, serotonina și GABA fiind cei mai semnificativi. Când sunt utilizați pentru depresia cronică, ISRS-urile trebuie luate zilnic. Când sunt utilizate pentru PMS/PMDD, pot fi luate doar în zilele lunii când simptomele sunt cele mai problematice. Acest lucru ar sugera că atunci când sunt utilizate în acest fel, aceștia nu cresc cu adevărat nivelurile de neurotransmițători, ci funcționează prin modificarea neurofiziologiei și a conducerii electrice în creier. Au fost utilizate mai multe ISRS, inclusiv fluoxetina, sertralina și paroxetina. Cu toate acestea, diferite metode de psihoterapie au avut la fel de mult, dacă nu mai mult succes, în îmbunătățirea aspectelor psihologice ale sindromului premenstrual. În special, biofeedback-ul și consilierea individuală pe termen scurt (în special terapia cognitivă) au documentat eficacitatea clinică.38,39 Unul dintre avantajele terapiei cognitive față de terapia cu medicamente antidepresive în tratamentul sindromului premenstrual este că tehnicile de învățare precum abilitățile de coping cognitiv-comportamental pot produce rezultate excelente care se mențin în timp.

Exercita

Mai multe studii au arătat că femeile angajate într-un program regulat de exerciții fizice nu suferă de PMS la fel de des ca femeile sedentare.40-42 Într-unul dintre studiile mai amănunțite, starea de spirit și

Suplimente nutritive

Suplimentele nutritive au fost utilizate pe scară largă în tratamentul sindromului premenstrual de către practicieni alternativi și, cu siguranță, de către femeile care iau lucrurile în propriile mâini. În ciuda dovezilor inconsistente, rezultatele pozitive arată că suplimentele nutritive pot oferi soluții sigure și accesibile pentru multe probleme.

Vitamina Be

Prima utilizare a vitaminei B6 în gestionarea afecțiunilor ciclice la femei a fost în tratamentul cu succes al depresiei cauzate de pilulele contraceptive, așa cum s-a observat în mai multe studii la începutul anilor 1970. Aceste rezultate i-au determinat pe cercetători să încerce să determine eficacitatea vitaminei B6 în ameliorarea simptomelor PMS. Din 1975 au fost efectuate cel puțin o duzină de studii clinice dublu-orb. Unele dintre aceste studii nu au arătat niciun efect, dar majoritatea studiilor au arătat un efect semnificativ asupra întregii game de simptome PMS la doze cuprinse între 50 și 500 mg/zi.44 De exemplu, într-un studiu încrucișat dublu-orb, 84% dintre subiecți au avut un Q mai scăzut.

scorul simptomelor în perioada de tratament cu vitamina B6.45 În r

un alt studiu dublu-orb încrucișat, 50 mg/zi de vitamina B6 a fost eficient în scăderea depresiei premenstruale, oboselii și iritabilității.46 Deși PMS are cauze multiple, suplimentele cu vitamina B6 în sine pare să beneficieze majoritatea pacienților.

Este important de remarcat, totuși, că nu toate studiile dublu-orb ale vitaminei B6 au arătat un efect pozitiv.44,47 Rezultatele negative ale unor studii pot fi cauzate de mulți factori, cum ar fi incapacitatea unor femei de a transforma vitamina B6 în forma sa activă din cauza unei deficiențe a unui alt nutrient (de exemplu, vitamina B2 sau magneziu) care nu a fost suplimentat. Aceste rezultate sugerează că suplimentarea cu piridoxină în sine nu poate produce rezultate clinice adecvate pentru toate femeile care suferă de această tulburare și că unele femei pot avea dificultăți în transformarea vitaminei B6 în forma sa activă, piridoxal-5-fosfat. Pentru a depăși această dificultate de conversie, poate fi necesar să se utilizeze un supliment nutrițional cu spectru mai larg sau piridoxal-5-fosfat injectabil.

Pentru majoritatea indicațiilor, doza terapeutică de vitamina B6 este de 50 până la 100 mg/zi. Acest nivel de doză este în general considerat sigur, chiar și pentru utilizare pe termen lung. În cazul utilizării de doze mai mari de 50 mg, poate fi important să fie împărțit în doze de 50 mg luate pe parcursul zilei. O singură doză de 100 mg de piridoxină nu a condus la niveluri semnificativ mai mari de piridoxal-5-fosfat în sânge decât o doză de 50 mg, indicând posibil că o doză orală de 50 mg de piridoxină este cam tot ceea ce ficatul poate suporta o dată.48

Vitamina B6 este una dintre puținele vitamine solubile în apă asociate cu o anumită toxicitate atunci când este administrată în doze mari sau în doze moderate pentru perioade lungi. Dozele unice mai mari de 2000 mg/zi pot produce simptome de toxicitate nervoasă (senzații de furnicături la nivelul picioarelor, pierderea coordonării musculare și degenerarea țesutului nervos) la unele persoane. Administrarea pe termen lung a dozelor mai mari de 500 mg pe zi poate fi toxică dacă este luată timp de mai multe luni sau ani.49 Există, de asemenea, câteva rapoarte rare de toxicitate care apare la doze pe termen lung de până la 150 mg/zi.49-51 Se crede că toxicitatea apare atunci când suplimentele de piridoxină copleșesc capacitatea ficatului de a produce fosfati din grupul B6 activ. (piridoxal-5-fosfat). Ca rezultat, se speculează că piridoxina fie este toxică pentru celulele nervoase, fie acționează de fapt ca un antimetabolit prin legarea de receptorii de piridoxal-5-fosfat, creând astfel o deficiență relativă de vitamina B6. O altă posibilitate este ca în timpul sintezei să fi fost introduse cantități mici de contaminanți sau analogi ai vitaminei B6. Deși nu este o problemă la dozele normale de vitamina B6, contaminanții prezenți în doze mai mari pot bloca locurile de activare a vitaminei B6. Din nou, pare să aibă sens să se limiteze dozele la 50 mg la un moment dat. Dacă se dorește mai mult de 50 mg/zi, dozele trebuie repartizate pe parcursul zilei.

Vitamina B6 are capacitatea de a crește sinteza mai multor neurotransmițători în creier, inclusiv serotonina, dopamina, norepinefrina, epinefrina, taurina și histamina. Există, de asemenea, interacțiuni extinse între vitamina B6 și magneziu, care lucrează împreună în

multe sisteme enzimatice. De fapt, un alt mecanism prin care vitamina B6 poate îmbunătăți simptomele sindromului premenstrual este creșterea acumulării de magneziu în celulele corpului.52 Fără vitamina B6, magneziul nu intră în interiorul celulei.

Magneziu

Deficitul de magneziu a fost implicat ca un factor cauzator în sindromul premenstrual.53 Nivelurile de magneziu din celulele roșii din sânge la pacienții cu sindrom premenstrual s-au dovedit a fi semnificativ mai mici decât la subiecții normali. În plus, deficiența de magneziu și PMS au multe caracteristici comune, iar suplimentarea cu magneziu s-a dovedit a fi un tratament eficient pentru PMS. Într-un studiu care a implicat 32 de femei cu sindrom premenstrual, s-au administrat 360 mg de magneziu de trei ori pe zi de la mijlocul ciclului până la debutul fluxului menstrual.55 Reducerea fluctuațiilor premenstruale și a depresiei în timpul tratamentului cu magneziu a fost semnificativă.

Un studiu recent conceput pentru a îmbunătăți înțelegerea asocierii dintre magneziu și ciclul menstrual a măsurat concentrațiile de magneziu în plasmă, eritrocite și celule sanguine mononucleare (MBC) la 26 de femei cu SPM confirmat și într-un grup de control de 19 femei în timpul fazelor foliculare, ovulatorii, luteale precoce și luteale tardive ale ciclului menstrual. Efectul ciclului menstrual asupra magneziului plasmatic, femeile cu sindrom premenstrual au avut concentrații semnificativ mai mici de magneziu RBC decât cele din grupul de control, ceea ce a fost constant pe tot parcursul ciclului menstrual.

Observarea unor concentrații scăzute de magneziu RBC la pacienții cu sindrom premenstrual a fost confirmată acum de patru studii independente. În general, se crede că femeile cu sindrom premenstrual au o

Pe lângă instabilitatea emoțională, deficitul de magneziu în sindromul premenstrual se caracterizează prin sensibilitate nervoasă excesivă cu dureri și dureri generalizate și un prag de durere premenstruală mai scăzut. Un studiu clinic cu magneziu în sindromul premenstrual a arătat o reducere a nervozității la 89%, sensibilitatea sânilor în 96% și creșterea în greutate la 95% dintre subiecți.16 Într-un alt studiu dublu-orb, s-a demonstrat că suplimentarea cu doze mari de magneziu (360 mg de trei ori pe zi) ameliorează dramatic schimbările de dispoziție legate de sindromul premenstrual.55

Deși magneziul s-a dovedit a fi eficient în sine, pot fi obținute rezultate și mai bune prin combinarea acestuia cu vitamina B6 și alți nutrienți. Mai multe studii au arătat că, atunci când pacienților cu sindrom premenstrual li se administrează un supliment multivitaminic/multimineral care conține doze mari de magneziu și piridoxină, aceștia experimentează o reducere substanțială a simptomelor de sindrom premenstrual.57,58.

Aportul optim de magneziu ar trebui să se bazeze pe greutatea corporală, 6 mg/kg. Pentru o femeie de 50 kg, recomandarea ar fi 300 mg; pentru o femeie de 90 kg, 540 mg. Deoarece aceste doze sunt greu de atins doar prin dietă, se recomandă suplimentarea. În tratamentul PMS, poate fi necesară o doză de două ori această cantitate, 12 mg/kg.

Magneziul legat de aspartat sau de unul dintre intermediarii ciclului Krebs (malat, succinat, fumarat sau citrat) este preferat oxidului de magneziu, gluconat, sulfat sau clorură din cauza unei mai bune absorbții și a mai puține efecte secundare (efecte laxative).59,60.

Calciu

Calciul a apărut ca un nutrient comun pentru suplimente pentru sindromul premenstrual. Deoarece reglarea calciului și deficiența de calciu pot imita de fapt unele simptome ale sindromului premenstrual premenstrual, calciul suplimentar a fost testat ca tratament. Un studiu clinic multicentric important a fost efectuat pe 479 de femei cărora li sa administrat fie 1200 mg de carbonat de calciu, fie placebo pentru trei cicluri menstruale.61 Un scor simptom semnificativ mai scăzut a fost observat la grupul cu calciu în timpul fazei luteale a ciclului atât pentru al doilea cât și pentru al treilea ciclu. Până la sfârșitul celui de-al treilea ciclu, calciul a dus la o reducere cu 48% a scorurilor totale ale simptomelor față de valoarea inițială, comparativ cu o reducere de 30% în grupul placebo. Alte studii arată, de asemenea, îmbunătățiri ale simptomatologiei PMS cu suplimentarea cu calciu (1000 până la 1336 mg).62,63 Într-unul dintre studiile ulterioare, suplimentarea cu calciu și mangan (1336 și respectiv 5,6 mg) a îmbunătățit starea de spirit, concentrația și comportamentul. Într-un alt studiu, 1000 mg/zi a îmbunătățit starea de spirit și retenția de apă.62

Zinc

Nivelurile de zinc s-au dovedit a fi scăzute la femeile cu sindrom premenstrual.64 Zincul este necesar pentru acțiunea corectă a multor hormoni ai corpului, inclusiv hormonii sexuali, precum și pentru controlul sintezei și secreției hormonilor. În special, zincul servește ca unul dintre factorii de control pentru secreția de prolactină.65 Când nivelurile de zinc sunt scăzute, eliberarea de prolactină crește, iar nivelurile ridicate de zinc inhibă această eliberare. Prin urmare, în stările bogate în prolactină, suplimentarea cu zinc este foarte utilă. O doză eficientă pentru suplimentarea cu zinc pentru niveluri crescute de prolactină la femei este de 30 până la 45 mg sub formă de picolinat.

Vitamina E

Deși cercetările referitoare la vitamina E referitoare la PMS s-au concentrat în primul rând pe sensibilitatea sânilor, reducerea semnificativă a altor simptome PMS a fost demonstrată și în studii dublu-orb.16,66 Tensiunea nervoasă, durerile de cap, oboseala, depresia și insomnia au fost toate semnificativ reduse. Într-un studiu dublu-orb, pacienții care au primit vitamina E (400 UI/zi) au demonstrat o reducere cu 33% a simptomelor fizice (cum ar fi creșterea în greutate și sensibilitatea sânilor), o reducere cu 38% a anxietății și o reducere cu 27% a depresiei după 3 luni de utilizare. În schimb, grupul placebo a raportat doar o reducere de 14% a simptomelor fizice. Grupul care a luat vitamina E a observat, de asemenea, niveluri mai ridicate de energie, mai puține dureri de cap și mai puține pofte de dulciuri.

Consultați capitolul 165 pentru cercetări suplimentare despre vitamina E și mastalgie.

Acizi grași esențiali

S-a demonstrat că femeile cu sindrom premenstrual prezintă anomalii ale acizilor grași esențiali și ale prostaglandinelor, anomalia principală fiind o scădere a acidului gamma-linolenic (GLA).67 GLA este derivat din acidul linoleic. Această conversie necesită niveluri adecvate de vitamina B6, magneziu și zinc, deoarece acești nutrienți funcționează în delta-6-desaturaza, enzima cheie responsabilă pentru această conversie. Având în vedere că o deficiență a unuia sau mai multor dintre acești nutrienți este obișnuită în sindromul premenstrual, scăderea nivelului GLA ar putea fi aproape de așteptat.

Uleiurile de primulă, coacăze negre și de borage conțin GLA, nivelurile tipice fiind de 9%, 12% și, respectiv, 22%. Deși aceste surse de acizi grași esențiali sunt destul de populare, cercetările privind suplimentele GLA în tratamentul PMS nu arată niciun beneficiu față de placebo. În cele patru studii controlate încrucișate dublu-orb cu ulei de primulă, această problemă poate fi complicată de un răspuns foarte mare în grupul placebo.68,69 Unul dintre aceste studii a folosit 3 g/zi, iar celelalte au folosit 4 g/zi. O meta-analiză a studiilor clinice cu ulei de primulă a concluzionat că acesta are o valoare mică în gestionarea sindromului premenstrual.68

Suplimente multiple de vitamine și minerale

Un supliment multivitamine/multimineral de înaltă calitate, care oferă toate vitaminele și mineralele cunoscute, poate servi drept bază pe care să construiți. Femeile cu sindrom premenstrual au două motive temeinice pentru a lua o vitamină multiplă de mare potență:

Deficiența nutrițională este relativ frecventă în rândul femeilor cu sindrom premenstrual.

S-a demonstrat că formulările multivitamine/multiminerale de mare potență au beneficii semnificative în sindromul premenstrual.

Frecvența suplimentării nutriționale și aportul calculat de nutrienți selectați s-a dovedit a fi mult mai scăzută la pacienții cu sindrom premenstrual decât la femeile normale. S-a demonstrat că femeile cu sindrom premenstrual consumă vitamine în hrana lor la niveluri apropiate de doza zilnică recomandată, dar, în comparație cu femeile care nu aveau sindrom premenstrual, nivelurile lor de aport au fost de doar 2,2% la fel de mult pentru tiamină, 2,2% pentru riboflavină, 16,7% pentru niacină, 8,7% pentru acid pantotenic și 2.16doxină.

Mai multe studii dublu-orb au arătat că pacienții cu sindrom premenstrual cărora li s-a administrat un supliment multivitaminic/multimineral care conține doze mari de magneziu și piridoxină înregistrează reduceri (de obicei, o reducere de cel puțin 70%) atât a simptomelor premenopauzei, cât și postmenstruale.57,58.

L-tritofan

După cum sa discutat mai devreme în acest capitol, scăderea serotoninei poate fi cauza PMS sau cel puțin poate exacerba PMS. Triptofanul este un precursor al serotoninei. Studiile care utilizează L-triptofan în doze zilnice de 6 g/zi timp de 17 zile de la ovulație până în ziua a 3-

a de menstruație au condus la reduceri semnificative ale schimbărilor de dispoziție, insomnie, pofte de carbohidrați, tensiune, iritabilitate și disforie. opțiune pentru creșterea nivelului serotoninei în sindromul premenstrual. Pentru mai multe informații, consultați capitolul 98.

Medicamente botanice

Multe plante au fost folosite în medicina botanică tradițională pentru simptomele premenstruale ciclice. Acestea au avut tendința de a include ceea ce se numesc tonice pentru reproducere, adaptogeni, ierburi de detoxifiere a ficatului și ierburi de „echilibrare hormonală". Din păcate, aceste abordări botanice nu au făcut obiectul evaluării clinice. În schimb, cercetările moderne s-au concentrat asupra următoarelor substanțe botanice pentru ameliorarea simptomelor PMS: boabe caste, sunătoare și Ginkgo biloba.

Vitex agnus castus (arbore cast)

Arborele cast (V agnus castus) este originar din Marea Mediterană, unde boabele lui au fost folosite de multă vreme pentru sănătatea femeilor. Extractul de fructe de pădure este probabil cea mai importantă plantă în tratamentul sindromului premenstrual, nu numai datorită tradiției sale lungi și utilizărilor istorice cunoscute, ci și ca rezultat al cercetării științifice moderne. În două studii efectuate în cabinetele ginecologice din Germania, medicii au evaluat extractul de fructe de pădure ca fiind bun sau foarte bun în tratamentul PMS. Mai mult de 1500 de femei au participat la studii.72,73 O treime dintre femei au experimentat rezolvarea completă a simptomelor, iar alte 57% au raportat o îmbunătățire semnificativă.

Efectele benefice ale arborelui cast în sindromul premenstrual și aceste alte afecțiuni par să fie legate de modificări ale hormonului de eliberare a gonadotropinei și hormonului de eliberare a hormonului foliculostimulant. Cu alte cuvinte, se pare că extractul de fructe de pădure are efecte profunde asupra hipotalamusului și funcției hipofizare. Ca rezultat, este capabil să normalizeze secreția altor hormoni - de exemplu, reducând secreția de prolactină și reducând raportul estrogen: progesteron.

Într-un studiu mai recent, un studiu clinic randomizat a comparat un extract standardizat de arbore cast (comprimat de 20 mg standardizat pentru casticină) cu placebo la femeile cu sindrom premenstrual.74 O sută șaptezeci de femei cu sindrom premenstrual au fost desemnate să ia fie arborele cast, fie un placebo o dată pe zi timp de trei cicluri menstruale consecutive. Femeile au fost rugate să evalueze modificările simptomelor PMS, cum ar fi iritabilitatea, schimbările de dispoziție, furia, durerile de cap, sensibilitatea sânilor și balonarea. La sfârșitul studiului, femeile care au luat arborele cast au raportat o reducere generală de 52% a simptomelor PMS, comparativ cu doar 24% pentru cele care au primit placebo. Femeile care au luat extract de arbore cast au raportat reduceri semnificativ mai mari ale iritabilității, schimbărilor de dispoziție, furiei, durerilor de cap și sensibilității sânilor decât femeile care au luat placebo. Balonarea a fost singurul simptom care nu s-a schimbat semnificativ cu arborele cast. Un alt studiu are Q

a analizat eficacitatea extractului de arbore cast față de fluoxetină r

în scăderea simptomelor PMS și a constatat că cele două tratamente au rezultate comparabile, principala diferență fiind că fluoxetina a fost mai eficientă în tratarea simptomelor psihologice, iar boabele caste au fost mai eficiente în cazul simptomelor fizice.75

În cercetări mai recente, femeile chineze care sufereau de sindrom premenstrual moderat până la sever au fost studiate într-un studiu clinic prospectiv, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, multicentric.76 Extractul de arbore cast conținea 4,0 mg de extract etanolic uscat (70%). Scorul total mediu al Jurnalului de Sindrom Premenstrual (PMSD) a scăzut de la 29,23 la momentul inițial la 6,41 la sfârșitul celui de-al treilea ciclu pentru grupul cu arbore cast și de la 28,14 la momentul inițial la 12,64 la sfârșitul celui de-al treilea ciclu pentru grupul placebo. Diferența scorului PMSD de la momentul inițial la al treilea ciclu a fost semnificativ mai mică în grupul de tratament decât în grupul placebo. Scala de autoevaluare a sindromului de tensiune premenstruală a scăzut de la 26,17 la momentul inițial la 9,92 pentru grupul de tratament și de la 27,10 la 14,59 pentru grupul placebo - rezultate pozitive similare cu scorurile PMSD.

PMS este, de asemenea, foarte frecvent la femeile aflate în perimenopauză. A fost întreprins un studiu pentru a evalua eficacitatea unei combinații de sunătoare și boabe caste în tratamentul simptomelor de tip PMS la femeile în perimenopauză. Doza zilnică de produse pe bază de plante administrată a fost de 3 tablete care conțineau 5400 mg sunătoare standardizate pentru a conține 990 mcg hipericine, 9 mg hiperforină și 18 mg glicozide flavonoide. Doza zilnică de arbore cast a fost o tabletă dintr-un extract echivalent cu 1000 mg de fructe uscate. Participanții au înregistrat severitatea simptomelor lor PMS utilizând chestionarul Abraham’s Menstrual Symptom. Rezultatele pentru grupul de tratament activ au fost statistic superioare placebo pentru simptomele totale asemănătoare PMS, precum și subgrupurile de depresie PMS și pofte alimentare PMS.

Ginkgo biloba

Mai mulți compuși și mecanisme ale Ginkgo pot fi implicate în beneficiile fizice și psihologice pentru sindromul premenstrual (vezi capitolul 93). În primul studiu clinic randomizat controlat cu placebo care evaluează extractul de G. biloba (GBE) în sindromul premenstrual, 165 de femei de vârstă reproductivă care au avut retenție de lichide, sensibilitate a sânilor și congestie vasculară au fost desemnate să primească fie un GBE de 25% glicozide Ginkgo flavone la 80 mg de două ori pe zi, fie de la 51 la 6 cicluri la zi. Jurnalele de simptome ținute de pacienți și evaluarea simptomelor de către medic a demonstrat că extractul de G. biloba a fost eficient împotriva simptomelor congestive ale sindromului premenstrual premenstrual, în special durerea și sensibilitatea sânilor.78

Într-un studiu ulterior, GBE a fost evaluat folosind Beck's Depression Inventory, un chestionar zilnic de evaluare a simptomelor care conținea 19 simptome PMS conform DSM-IV și articolele referitoare la criteriile de includere au inclus participanții care au

experimentat simptomele timp de cel puțin două cicluri consecutive înainte de studiu și au experimentat cel puțin 5 din cele 19 simptome pentru cea mai mare parte a timpului înainte de apariția bărbaților în ultima săptămână. Optzeci și cinci de femei au finalizat studiul. Participanții au primit 40 mg de trei ori pe zi dintr-un GBE standardizat sau un placebo din ziua 16 a ciclului lor până în ziua 5 a ciclului următor. Severitatea generală a simptomelor în grupul GBE a fost de 34,80% înainte de tratament, care a scăzut la 11,11% după tratament. În grupul placebo, severitatea inițială a fost de 34,38%, care a scăzut la 25,64% după intervenție. Severitatea simptomelor psihologice și fizice a scăzut, de asemenea, semnificativ în ambele grupuri, dar a existat din nou o diferență semnificativă între cele două grupuri, în favoarea GBE.79

Hypericum perforatum

Datorită influenței sunătoarei asupra serotoninei (vezi capitolul 99), nu ar trebui să fie surprinzător că această plantă ar fi o substanță botanică importantă în tratamentul sindromului premenstrual, iar cercetările au afirmat acest lucru. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe 36 de femei cu cicluri menstruale regulate și sindrom premenstrual ușoară, a fost desemnat aleatoriu pentru a primi comprimate de sunătoare (900 mg/zi și standardizate la 0,18% hipericină și 3,38% hiperforină) sau placebo pentru două cicluri menstruale, femeile nu au fost încrucișate după cicluri menstruale. grup opus pentru două cicluri suplimentare. Simptomele au fost evaluate folosind Raportul zilnic de simptome, Inventarul de anxietate de stat, Inventarul de depresie Beck, Chestionarul de agresivitate și Scala de impulsivitate Barratt. Numeroși hormoni și markeri fiziologici au fost măsurați, de asemenea, în fazele foliculare și luteale: hormon foliculostimulant (FSH), hormon luteinizant (LH), estradiol, progesteron, prolactină, testosteron, citokine, interleukine (IL-1B, IL-6 și IL-8), interferon și factor de necroză tumorală.

Sunătoarea a fost statistic mai benefică decât placebo în ameliorarea poftelor de mâncare, umflături, coordonare deficitară, insomnie, confuzie, dureri de cap, plâns și oboseală. Nu au existat efecte semnificative ale sunătoarei în comparație cu placebo în niciuna dintre măsurătorile biochimice ale sângelui. Sunătoarea nu a fost statistic mai benefică în anxietate, iritabilitate, depresie, tensiune nervoasă, schimbări de dispoziție, senzație de scăpare de sub control și simptome legate de durere în timpul a două cicluri de tratament. Cu toate acestea, aceste simptome legate de durere par să se îmbunătățească mai mult decât cu placebo, spre sfârșitul fiecărei perioade de tratament.

Într-un studiu observațional prospectiv, deschis, necontrolat, 19 femei care au fost diagnosticate cu PMS au completat un chestionar zilnic de evaluare a simptomelor pentru un ciclu menstrual și au fost supuse unui interviu de screening cu medicii. Participanții au luat apoi tablete de sunătoare (300 mg sunătoare standardizate la 900 mcg de hipericină) pentru două cicluri menstruale complete.81 Simptomele au fost evaluate zilnic prin intermediul scalei de anxietate și depresie a spitalului și a scalei de ajustare socială modificată, care au fost administrate la momentul inițial și după fiecare dintre cele două cicluri. Gradul de îmbunătățire a scorurilor PMS generale între începutul și sfârșitul studiului a fost de 51%, mai mult de două treimi dintre femei având o scădere cu cel puțin

50% a severității simptomelor. Subscala starea de spirit a arătat cea mai mare îmbunătățire (57%); simptomele cu cele mai mari reduceri ale scorurilor au fost plânsul (92%), depresia (85%), confuzia (75%), senzația de scăpare (72%), tensiunea nervoasă (71%), anxietatea (69%) și insomnia (69%).

Șofran (Crocus sativus L.)

Șofranul s-a dovedit anterior că are un efect antidepresiv la femeile cu depresie ușoară până la moderată printr-un mecanism serotoninergic, așa că nu este surprinzător că ar fi benefic în sindromul premenstrual. A fost efectuat un studiu dublu-orb controlat cu placebo pentru a studia dacă șofranul ar putea fi utilizat pentru ameliorarea simptomelor PMS. Cincizeci de femei de vârstă reproductivă cu cicluri menstruale regulate și simptome de sindrom premenstrual cel puțin în ultimele 6 luni au fost repartizate aleatoriu pentru a primi 15 mg de șofran de două ori pe zi sau placebo de două ori pe zi, timp de patru cicluri menstruale complete. Potrivit Daily Symptom Report, 19 din cele 25 de femei din grupul cu șofran au răspuns cu o reducere de cel puțin 50% a severității simptomelor față de doar 2 din 25 din grupul placebo (P <0,0001). O diferență semnificativă între grupurile cu șofran și placebo a apărut între al treilea și al patrulea ciclu și a fost semnificativă statistic până la sfârșitul studiului (P <0,0001). Conform Scalei de Evaluare a Depresiei Hamilton, 15 din 25 de femei din grupul cu șofran au răspuns la tratament față de doar 1 din 25 din grupul placebo. (P <0,0001). Din nou, s-a observat o diferență semnificativă între al treilea și al patrulea ciclu, cu o diferență semnificativă statistic la sfârșitul studiului (P <0,0001).

Terapie cu progesteron bioidentic

Progesteronul bioidentic, numit și progesteron natural, este o pulbere cristalină albă obținută cel mai adesea prin extragerea diosgeninei din yam sălbatic mexican și apoi convertirea acesteia într-un laborator de producție într-o moleculă de progesteron care este biochimic identică cu progesteronul propriului organism. Nu este yam sălbatic și nici nu ar trebui considerat un produs pe bază de plante. Ceea ce face ca progesteronul natural să fie „natural" nu este atât faptul că este fabricat din material vegetal, ci mai degrabă că este identic cu hormonul progesteron produs în ovarele unei femei. Medicii convenționali au folosit istoric o versiune sintetică, numită progestin, care se găsește în pilulele contraceptive ca tratament hormonal pentru sindromul premenstrual. Aceasta a fost în mare parte înlocuită prin utilizarea unor antidepresive selectate pentru efectul lor asupra nivelului de serotonină. Deși progesteronul bioidentic a fost studiat în studii clinice controlate pentru tratamentul sindromului premenstrual, eforturile de a demonstra în mod constant superioritatea terapiei cu progesteron față de placebo au eșuat (posibil pentru că există un răspuns placebo semnificativ în sindromul premenstrual).83-88. menstruația până la apariția sângerării vaginale.87,88 Cremele transdermice cu progesteron natural vândute în general în magazinele de alimente naturale/nutriție au fost un auto-tratament popular pentru sindromul premenstrual. Aceste produse variază foarte mult de la o cremă de igname sălbatic pe bază de plante doar la o cremă de igname sălbatic cu progesteron bioidentic adăugat, până la 20 mg per linguriță. Efectele secundare sunt puține și tind să fie în general ușoare, dar pot apărea la 4% până la 5% dintre persoanele care utilizează creme

transdermice care includ 20 mg de progesteron USP pe un sfert de linguriță. Într-unul dintre studiile dublu-orb ulterioare care a arătat un efect pozitiv pentru terapia cu progesteron (400 mg de două ori pe zi prin administrare vaginală sau rectală), evenimentele adverse au fost raportate de 51% dintre pacienții din grupul cu progesteron, comparativ cu 43% din grupul placebo.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Abordarea femeii cu simptome premenstruale presupune mai întâi o evaluare a simptomelor și stabilirea unui diagnostic. În efortul de a clarifica abordarea tratamentului, clinicianul ar trebui să ia în considerare următorii șapte pași cheie:

Evaluați simptomele PMS punând pacientul să completeze un chestionar.

Excludeți afecțiunile psihiatrice sau alte afecțiuni medicale.

Rugați pacientul să adopte următoarele recomandări alimentare pentru sindromul premenstrual:

• Se recomandă o dietă vegetariană, săracă în grăsimi, săracă în zahăr, săracă, bogată în fibre; dacă există mastalgie, trebuie evitată cofeina.

Pacientul poate beneficia, de asemenea, de liniile directoare pentru suplimentarea nutrițională prezentate mai jos.

Selectați suportul pe bază de plante potrivit.

Stabiliți un program de reducere a stresului și recomandați exerciții fizice regulate.

Dacă, după cel puțin trei perioade complete, pacientul nu se confruntă cu o îmbunătățire semnificativă sau o rezoluție completă a simptomelor, ar trebui căutați factori cauzali suplimentari, așa cum este detaliat mai sus, sau trebuie făcută modificarea programului de tratament.

Suplimente nutritive

Formula multivitamine/multiminerale de mare potenta

Vitamina B6: 50 până la 100 mg/zi (doza totală de zile de vitamina B6 într-un singur ingredient sau în vitaminele multiple nu trebuie să depășească 150 mg)

Magneziu (de preferință citrat, malat, aspartat sau glicinat): 250 mg de două ori pe zi

Zinc: 15 până la 20 mg/zi

Vitamina E: 200 până la 400 UI/zi

Medicamente botanice

Vitex agnus castus:

Extract standardizat (0,5% agnuzidă): 175 până la 225 mg pe zi sau

20 mg standardizat la casticină

Extract lichid: 2 ml/zi

Ginkgo biloba:

80 până la 160 mg extract standardizat (24% ginkgoflavonglicozide) de două ori pe zi

Hypericum perforatum:

900 până la 1800 mg extract standardizat (0,3% conținut de hipericină) pe zi

REFERINȚE

Severino S, Moline M. Sindromul premenstrual: identificare și management. Droguri. 1995;49:71-82.

Steiner M. Tulburare disforică premenstruală: o actualizare. Gen Hosp Psihiatrie. 1996;18:244-250.

Richardson JT. Sindromul premenstrual: o scurtă istorie. Soc Sci Med. 1995;41:761-767.

Roca C, Schmidt P, Bloch M, et al. Implicațiile studiilor endocrine ale sindromului premenstrual. Psihiatru Ann. 1996;26:576-580.

Mortola JF. Sindromul premenstrual. Tendințe Endocrinol Metab. 1996;7:184-189.

Rubinow DR, Schmidt PJ. Tratamentul sindromului premenstrual - înainte în trecut. N Engl J Med. 1995;332:1574-1575.

Rapkin A. Rolul serotoninei în sindromul premenstrual. Clin Obstet Gynecol. 1992;35:629-636.

Rojansky N, Halbreich U, Zander K, et al. Legarea receptorilor de imipramină și absorbția serotoninei în trombocitele femeilor cu modificări premenstruale. Gynecol Obstet Invest. 1991;31:146-152.

Endicott J, Amsterdam J, Eriksson E,

et al. Este tulburarea disforică premenstruală o entitate clinică distinctă? J Womens Health Gend Based Med. 1999;8: 663-679.

Biskind MS, Biskind GR. Diminuarea capacității ficatului de a inactiva estrona în deficiența complexului de vitamine B. Ştiinţă. 1941;94:462.

Biskind MS. Deficiența nutrițională în etiologia menoragiei, metroragiilor, mastita chistică și a tensiunii premenstruale: tratament cu complex de vitamine B. J Clin Endocrinol Metab. 1943;3:227-234.

Facchinetti F, Nappi G, Petraglia F, et al. Dezechilibrul estradiol/progesteron și sindromul premenstrual. Lancet. 1983;2:1302.

Wurtman J. Pofta de carbohidrați: relația dintre aportul de carbohidrați și tulburările de dispoziție. Droguri. 1990;39(suppl3):49-52.

Rossignol AM, Bonnlander H. Prevalența și severitatea sindromului premenstrual: efectele alimentelor și băuturilor care sunt dulci sau bogate în conținut de zahăr. J Reprod Med. 1991;36:131-136.

Yudkin J, Eisa O. Concentrația dietetică de zaharoză și estradiol la bărbați tineri. Ann Nutr Metabol. 1988;32:53-55.

Boyd N, McGuire V, Shannon P, și colab. Efectul unei diete cu conținut scăzut de grăsimi și bogat în carbohidrați asupra simptomelor mastopatiei ciclice. Lancet. 1988;2(8603):128-132.

Puder JJ, Blum CA, Mueller B, et al. Simptomele ciclului menstrual sunt asociate cu inflamație de grad scăzut. Eur J Clin Invest. 2006;36:58-64.

Gorbach SL, Goldin BR. Dieta și excreția și ciclul enterohepatic al estrogenilor. Prev Med. 1987;16:525-531.

Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL,

et al. Modele de estrogen și niveluri plasmatice la femeile vegetariene și omnivore. New Engl J Med. 1982;307:1542-1547.

Longcope C, Gorbach S, Goldin B, et al. Efectul unei diete cu conținut scăzut de grăsimi asupra metabolismului estrogenului. J Clin Endocrinol Metab. 1987;64:1246-1250.

Woods MN, Gorbach SL, Longcope C și colab. Dietă săracă în grăsimi, bogată în fibre și sulfat de estronă seric la femeile aflate în premenopauză. Am J Clin Nutr. 1989;49:1179-1183.

Jones DY. Influența grăsimilor alimentare asupra simptomelor menstruale auto-raportate. Physiol Behav. 1987;40:483-487.

Gold E, Bair Y, Block G, et al. Factorii de dietă și stil de viață asociați cu simptomele premenstruale într-un eșantion de comunitate divers rasial: Studiul sănătății femeilor în întreaga nație (SWAN).

J Womens Health (Larchmt). 2007 iunie;16(5):641-656.

Brayshaw ND, Brayshaw DD. Hipofuncția tiroidiană în sindromul premenstrual.

N Engl J Med. 1986;315:1486-1487.

Roy-Byrne PP, Rubinow DR, Hoban MC, et al. Răspunsurile TSH și prolactină la TRH la pacienții cu sindrom premenstrual. Am J Psihiatrie. 1987;144:480-484.

Girdler SS, Pedersen CA, Light KC. Funcția axei tiroidei în timpul ciclului menstrual la femeile cu sindrom premenstrual. Psihoneuroendocrinologie. 1995;20:395-403.

Schmidt PJ, Grover GN, Roy-Byrne PP și colab. Funcția tiroidiană la femeile cu sindrom premenstrual. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76:671-674.

Rapkin A. Rolul serotoninei în sindromul premenstrual. Curr Obster Gynecol. 1992;35:629-636.

Kuczmierczyk AR, Johnson CC, Labrum AH. Stiluri de coping la femeile cu sindrom premenstrual. Acta Psychiatr Scand. 1994;89:301-305.

Eriksson E, Alling C, Andersch B, et al.

Nivelurile de metaboliți monoamine din lichidul cefalorahidian: un studiu preliminar al relației lor cu faza ciclului menstrual, steroizi sexuali și hormoni hipofizari la femeile sănătoase și la femeile cu sindrom premenstrual. Neuropsihofarmacologie. 1994;11:201-213.

Halbreich U, Petty F, Yonkers K, et al. Niveluri plasmatice scăzute ale acidului gamma-aminobutiric în timpul fazei luteale târzii la femeile cu tulburare disforică premenstruală. Am J Psihiatrie. 1996;153: 718-720.

Van Zak DB. Tratamente de biofeedback pentru sindroamele afective premenstruale și premenstruale. Int J Psychosom. 1994;41:53-60.

Kirkby RJ. Modificări ale simptomelor premenstruale și gândirii iraționale în urma antrenamentelor cognitiv-comportamentale de coping. J Consult Clin Psychol. 1994;62: 1026-1032.

Aganoff JA, Boyle GJ. Exerciții aerobe, stări de dispoziție și simptome ale ciclului menstrual. J Psihosom Res. 1994;38:183-192.

Choi PY, Salmon P. Simptomele se modifică de-a lungul ciclului menstrual la femeile sportive de competiție, cele care fac sport și la femeile sedentare. Br J Clin Psychol. 1995;34: 447-460.

Steege JF, Blumenthal JA. Efectele exercițiilor aerobe asupra simptomelor premenstruale la femeile de vârstă mijlocie: un studiu preliminar. J Psihosom Res. 1993;37:127-133.

Gannon L. Rolul potențial al exercițiului în atenuarea tulburărilor menstruale și a simptomelor menoausale: o sinteză teoretică a cercetărilor recente. Femeile și sănătatea. 1988;14:105-127.

Kliejnen J, Ter Riet G, Knipschild P. Vitamina B6 în tratamentul sindromului premenstrual: o revizuire. Br J Obstet Gynaecol. 1990;97:847-852.

Barr W. Suplimente de piridoxină în sindromul premenstrual. Practicant. 1984;228:425-427.

Doll H, Brown S, Thurston A și colab. Piridoxina (vitamina B6) și sindromul premenstrual: un studiu randomizat încrucișat. JR Coll Gen Pract. 1989;39: 364-368.

Berman MK, Taylor ML, Freeman E. Vitamina B6 în sindromul premenstrual. J Am Dieta Asoc. 1990;90:859-861.

Zempleni J. Farmacocinetica suplimentelor de vitamina B6 la om. J Am Coll Nutr. 1995;14:579-586.

Cohen M, Bendich A. Siguranța piridoxinei: o revizuire a studiilor umane și animale. Toxicol Lett. 1986;34:129-139.

Parry GJ, Bredesen DE. Neuropatie senzorială cu piridoxină în doză mică. Neurologie. 1985;35:1466-1468.

Waterston JA, Gilligan BS. Neuropatie cu piridoxină. Med J Aust. 1987;146: 640-642.

Majumdar P, Boylan M. Alterarea nivelurilor de magneziu din țesut la șobolani prin suplimentarea dietei cu vitamina B6. Int J Vitamina Nutr Res. 1989;59:300-303.

Posaci C, Erten O, Uren A, et al. Nivelurile plasmatice de cupru, zinc și magneziu la pacienții cu sindrom de tensiune premenstruală. Acta Obstet Gynecol Scand. 1994;73:452-455.

Piesse JW. Factori nutriționali în sindromul premenstrual. Int Clin Nutr Rev. 1984;4:54-81.

Facchinetti F, Borella P, Sances G, et al. Magneziul oral ameliorează cu succes schimbările de dispoziție premenstruale. Obstet Gynecol. 1991;78:177-181.

Rosenstein DL, Elin RJ, Hosseini JM, et al. Magneziul măsoară pe parcursul ciclului menstrual în sindromul premenstrual. Biol Psihiatru. 1994;35: 557-561.

London RS, Bradley R, Chiamori NY. Efectul unui supliment nutrițional asupra simptomatologiei premenstruale la femeile cu sindrom premenstrual: un studiu longitudinal dublu-orb. J Am Coll Nutr. 1991;10:494-499.

Stewart A. Efectele clinice și biochimice ale suplimentării nutriționale asupra sindromului premenstrual. J Reprod Med. 1987;32:435-441.

Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, et al. Biodisponibilitatea magneziului din citrat de magneziu și oxid de magneziu. J Am Coll Nutr. 1990;9:48-55.

Bohmer T, Roseth A, Holm H, și colab. Biodisponibilitatea suplimentelor orale de magneziu la studenții evaluate din eliminarea magneziului în urina de 24 de ore. Magnes Trace Elem. 1990;9:272-278.

Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D și colab. Carbonatul de calciu și sindromul premenstrual: efecte asupra simptomelor premenstruale și menstruale. Grupul de studiu al sindromului premenstrual. Am J Obstet Gynecol. 1998 Aug;179(2): 444-452.

Penland JG, Johnson PE. Calciul alimentar și efectele manganului asupra simptomelor ciclului menstrual. Am J Obstet Gynecol. 1993;168:1417-1423.

Thys-Jacobs S, Ceccarelli S, Bierman A. Suplimentarea de calciu în sindromul premenstrual: un studiu randomizat încrucișat.

J Gen Intern Med. 1989;4:183-189.

Chuong CJ, Dawson EB. Nivelurile de zinc și cupru în sindromul premenstrual. Fertil Steril. 1994;62:313-320.

Judd AM, Macleod RM, Login IS. Zincul inhibă acut, selectiv și reversibil secreția hipofizară de prolactină. Brain Res. 1984;294:190-192.

London RS, Sundaram G, Manimekalai S, et al. Efectul alfa-tocoferolului asupra simptomatologiei premenstruale: un studiu dublu-orb. II. Corelații endocrine. J Am Coll Nutr. 1984;3:351-356.

Horrobin DF, Manku M, Brush M și colab. Anomalii ale nivelurilor plasmatice de acizi grași esențiali la femeile cu sindrom premenstrual și cu boală mamară non-malignă. J Nutr Med. 1991;2:259-264.

Budeiri D, Li Wan Po A, Dornan JC. Este uleiul de primulă de seară de valoare în tratamentul sindromului premenstrual? Control Clin Trials. 1996;17:60-68.

Khoo SK, Munro C, Battistutta D. Ulei de primulă și tratamentul sindromului premenstrual. Med J Austral. 1990;153:189-192.

Steinberg S, Annable L, Young SN și colab. Un studiu controlat cu placebo al efectelor L-triptofanului la pacienții cu disforie premenstruală. Adv Exp Med Biol. 1999;467:85-88.

Steinberg S, Annable L, Young SN și colab. Triptofan în tratamentul tulburării disforice în faza luteală tardivă: un studiu pilot.

J Psihiatrie Neurosci. 1994 martie; 19(2):114-119.

Dittmar FW. Sindromul premenstrual. Tratament cu un fitofarmaceutic. Therapiewoche Gynakol. 1992;5:60-68.

Peteres-Welte C, Albrecht M. Anomalii menstruale și PMS. Vitex agnus- castus. Therapiewoche Gynakol. 1994;7:49-52.

Schellenberg R. Tratamentul sindromului premenstrual cu extract de fruct de agnus castus: studiu prospectiv, randomizat, controlat cu placebo. BMJ. 2001;322:134-137.

Atmaca M, Kumru S, Tezcan C. Fluoxetina versus extract de Vitex agnus castus în tratamentul sindromului disforic premenstrual. Hum Psihofarmacol. 2003;3:191-195.

He Z, Chen R, Zhou Y și colab. Tratamentul sindromului premenstrual cu Vitex agnus castus: un studiu prospectiv, randomizat, multicentric controlat cu placebo în China. Maturitas. 2009;63:99-103.

Van Die M, Bone K, Burger H, și colab. Efectele unei combinații de Hypericum perforatum și Vitex agnus-castus asupra simptomelor asemănătoare PMS la femeile în perimenopauză târzie: constatări dintr-o analiză a subpopulației.

J Medicina alternativa si complementara. 2009;15(9):1045-1048.

Tamborini A, Taurelle R. Valoarea extractului standardizat de Ginkgo biloba în managementul simptomelor congestive ale sindromului premenstrual. Rev Fr Gynecol Obstet. 1993;88:447-457.

Ozgoli G, Selselei E, Mojab F, et al. Un studiu randomizat, controlat cu placebo de Ginkgo biloba L. în tratamentul sindromului premenstrual. J Complement Altern Med. 2009 august;15(8):845-851.

Canning S, Waterman M, Orsi N, et al. Eficacitatea Hypericum perforatum (sunătoare) pentru tratamentul sindromului premenstrual. Medicamente pentru SNC. 2010;24(3):207-225.

Stevinson C, Ernst E. Un studiu pilot al Hypericum perforatum pentru tratamentul sindromului premenstrual. BJOG. 2000;107:870-876.

Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyaseen A, et al. Crocus sativus L. (șofran) în tratamentul sindromului premenstrual: un studiu dublu-orb, randomizat și controlat cu placebo. BJOG. 2008;115:515-519.

Freeman E, Rickels K, Sondheimer SJ și colab. Ineficacitatea tratamentului cu supozitoare cu progesteron pentru sindromul premenstrual. JAMA. 1990;264:349-353.

Maddocks S, Hahn P, Moller F, et al. Un studiu dublu-orb controlat cu placebo a supozitoarelor vaginale cu progesteron în tratamentul sindromului premenstrual. Am J Obstet Gynecol. 1986;154:573-581.

Andersch B, Hahn LJ. Tratamentul cu progesteron al tensiunii premenstruale: un studiu dublu-orb. Psihosom Res. 1985;29:489-493.

Dennerstein L, Spencer-Gardner C, Gotts G, et al. Progesteronul și sindromul premenstrual: un studiu dublu orb încrucișat. Br Med J. 1985;290:1617-1621.

Baker ER, Best RG, Manfredi RL, et al. Eficacitatea supozitoarelor vaginale cu progesteron în ameliorarea simptomelor nervoase la pacienții cu sindrom premenstrual.

J Assist Reprod Genet. 1995;12: 205-209.

Magill PJ. Investigarea eficacității pesarelor de progesteron în ameliorarea simptomelor sindromului premenstrual. Grupul de studiu al progesteronului. Br J Gen Pract. 1995;45:589-593.

CAPITOLUL 203

Condiții proctologice

Thomas A. Kruzel, BA, MT, ND

ANATOMIE P ANORECTALĂ

Regiunea ano-rectală este împărțită în anus, care se extinde oriunde de la 3 până la 4 cm deasupra marginii anale, până la îmbinarea sa cu rectul, și rectul, care are 12 până la 18 cm lungime. Marginea anală este punctul de demarcație de la pielea perianală la pielea anală. Canalul anal poate fi împărțit în continuare în liniile dentare și anorectale. Linia dentată este punctul de demarcație dintre ectodermul epiteliului scuamos extern și mucoasa entodermală rectală. Canalul anal nu conține glande sebacee sau sudoripare și este inervat de nervi somatici până la și puțin dincolo de linia dentată, ceea ce îl face sensibil la durere în diferite grade. Deasupra liniei dentare mucoasa rectală este relativ insensibilă la durere, dar înregistrează distensia și inflamația ca durere viscerală difuză. Linia anorectală este punctul deasupra căruia rectul se extinde în exterior în bolul pelvin.

Zona dintre liniile dentate și ano-rectale conține coloanele rectale, valvele anale, glandele anale și criptele anale. Glandele anale furnizează în mod normal mucus pentru lubrifiere cu trecerea scaunului și golit în criptele anale. Această zonă devine sursa unei fistule anale sau a unui abces perirectal dacă cripta este afectată și nu își poate descărca mucusul. Fisurile anale se află sub linia dentată. La jumătatea distanței dintre liniile dentare și anorectale se află linia albă a lui Hilton, sau linia pectinată. Aceasta este locația șanțului intersfincterian, regiunea care se află între sfincterul intern și cel extern. Sfincterul intern este sub controlul sistemului nervos autonom, iar sfincterul extern este sub control somatic sau voluntar.

Regiunea ano-rectală este foarte vascularizată și își primește alimentarea cu sânge atât de la artera mezenterică inferioară, cât și de la artera iliacă internă. Fluxul arterial este apoi deviat de la aceste surse prin arterele rectale superioare, mijlocii și inferioare. Există o anastomoză considerabilă între aceste ramuri. Revenirea venoasă este facilitată de venele hemoroidale superioare și medii, care se varsă în venele mezenterice inferioare și ulterior în vena portă, și de vena iliacă internă, care se varsă ulterior în vena cavă, ocolind ficatul.

Mușchiul ridicător al anului formează podeaua pelvisului și ajută la formarea sling-ului puborectalis. Tracțiunea sling-ului puborectal face ca intestinul să își schimbe direcția pe măsură ce pătrunde în podeaua pelvină, facilitând trecerea scaunului. Împreună cu sfincterele rectale interne și externe, acești mușchi formează mecanismul sfincterian care controlează continența. Canalul anal își primește inervația prin intermediul nervilor pudendali care provin din S2, S3 și S4.1,2

O mare varietate de simptome de prezentare sunt legate de tulburările anorectului. Printre acestea se numără durerea, sensibilitatea, spasmul rectal, sângerarea, mâncărimea, proeminențele, erupțiile, scurgerile, constipația, diareea, modificările modelului scaunului, durerea sacrală de spate, dureri fulminante la nivelul membrelor, crampe și menstruații dureroase, tulburări urinare, anemie, bostită fără prostată și copii străini. simptomele aparent fără legătură ar putea, de fapt, să-și aibă originea în tractul ano-rectal.

BOLI P ANALE

Fistula anala si abcesul anal

Fistula anală și abcesul anal rezultă dintr-o infecție a unei cripte anale, al cărei capăt distal se află lângă linia dentată. Glandele anale, care se află în interiorul intersfincteric

canal și se golesc în criptele anale, se infectează din cauza fecalelor afectate. Infecția rezultată își face drum în spațiul intersfincterian, dar în general nu pătrunde dincolo de sfincterul extern. Majoritatea glandelor anale sunt situate posterior; prin urmare, majoritatea abceselor drenează de pe o linie posterioară tuberozităților ischiatice, în timp ce abcesele anterioare drenează radial din punctele lor de origine. Prezența unei fistule rectale sau a unui abces poate indica o boală intestinală internă, cum ar fi diverticulita, traumatisme ale zonei sau incompetență a sistemului imunitar, ca și în cazul virusului imunodeficienței umane (HIV).

În condiții normale, mucoasa rectală foarte vascularizată este capabilă să ofere o protecție adecvată împotriva răspândirii infecției. Punctele slabe sunt însă glandele anale, deoarece acestea pot fi afectate de materii fecale, declanșând un proces infecțios în cripta anală și spațiul intersfincterian. Țesutul perianal din jur este umflat, roșu și dureros la palpare. Dacă infecția rămâne în spațiul intersfincterian, pacientul are dureri rectale aparent fără constatări specifice. Evocarea durerii cu presiune la examinare poate oferi un indiciu cu privire la sursa leziunii. Pacientul poate prezenta și o febră de origine necunoscută.

Fosele ischiorectale adiacente sunt regiuni pline cu țesut gras care permit distensia rectului. Prin urmare, un abces are multe direcții diferite în care să fie urmărit, creând zone pentru buzunare de puroi. Într-un abces perianal adevărat, incizia și drenajul nu sunt de obicei recomandate, deoarece cea mai mare parte a leziunii ar rămâne neatinsă din cauza invaziei probabile a țesuturilor subiacente și a tendinței unui astfel de acces de a forma caverne de puroi. Spre deosebire de alte abcese formate de corp, abcesele perianale nu trebuie lăsate să vină la cap și să se rupă de la sine; o astfel de apariție poate duce la necroză inflamatorie excesivă a sfincterului anal.

În general, un consult chirurgical este justificat pentru un abces rectal. Chirurgia permite deschiderea tractului și vindecarea prin a doua intenție. Cu toate acestea, tratamentul localizat poate fi întreprins pentru a ajuta abcesul să se scurgă dacă acesta s-a rupt de la sine sau pacientul se prezintă acut și nu este posibilă trimiterea imediată. Un astfel de tratament oferă o oarecare ușurare și ajută la scăderea morbidității asociate cu această afecțiune. Irigarea cu agenți antibacterieni din plante precum Hydrastis, Usnea și Calendula succus în soluție salină 0,9% ajută la drenaj.

Un alt scenariu, des întâlnit, este cel al foliculitei cu formarea de abces. Aceste abcese pot fi incizate și drenate, deoarece nu implică canalul anal sau fosa ischiorectală. Medicamentele homeopatice precum calcarea sulphuricum, silicea, hepar sulphuris și Myristica sunt unele dintre cele mai des indicate medicamente. Cataplasmele făcute din ceapă, usturoi sau cartofi exercită o acțiune de tragere, aducând leziunea la cap mai repede. Alternarea băii de șezut

caldă și rece este de asemenea utilă. Odată ce abcesul s-a deschis sau a fost incizat și drenat, irigarea cu soluția menționată anterior grăbește vindecarea.

Criptita anala

Criptele anale sunt niște buzunare create între șanțurile formate de coloanele rectale în punctele lor distale care se termină la linia dentată. Glandele anale se varsă în cripte și, după cum sa menționat anterior, se crede că sunt sursa fistulei anale. Că criptita anală este o entitate separată este deschisă unor dezbateri și este rar observată. Pacientul se plânge de durere care se agravează cu mișcarea intestinului. Examenul arată sensibilitate localizată și roșeață la linia dentată și poate exista un anumit spasm rectal. Ar trebui exclusă fisura rectală. Cazurile cronice sugerează o infecție bacteriană, de obicei gonoree.

Tratamentul se face prin supozitoare pe bază de plante, băi de șezut, creșterea aportului de fibre alimentare și, dacă este necesar, anestezie localizată. Cripta poate fi curățată cu un cârlig de criptă dacă este necesar și irigată cu o soluție de Calendula succus și Hydrastis în soluție salină normală.

Fisura anale

O fisură anală este o separare sub formă de fante a mucoasei anale care se află sub linia dintată. Majoritatea fisurilor se găsesc în regiunea mediană posterioară (70% până la 80%), dar leziunile anterioare ale liniei mediane (10% până la 20%) sunt mai frecvent observate la femei. Unii cercetători raportează că fisurile sunt mai frecvente la bărbați decât la femei4, dar alte studii nu confirmă acest lucru.5 La unii pacienți, sfincterul anal este mai oval decât rotund, ajungând la un punct Y sau îngust la linia mediană posterioară, ceea ce face o predispoziție mai mare pentru fisura anală. Fisura anale la copii nu este chiar atât de neobișnuită, fiind adesea asociată cu diaree cronică sau scaun dur.6 Fisura poate fi, de asemenea, o complicație a unei leziuni asociate cu o deformare anale congenitală. Leziunile localizate pe axa verticală anteroposterior sugerează o boală intestinală internă, cum ar fi boala Crohn, carcinomul scuamos sau adenocarcinomul de rect, fisura sifilitică sau ulcerația datorată tuberculozei.

Fisurile anale sunt foarte dureroase din cauza inervației lor somatice, care rezultă din spasmul sfincterului anal ca răspuns la întinderea în timpul trecerii scaunului. Prezența unei fisuri anale declanșează un cerc vicios al durerii, provocând spasm sfincterian, care contribuie la o strângere a sfincterului și la creșterea durerii cu trecerea scaunului. Pacienții au de obicei dureri severe în timpul și pentru o perioadă de timp după defecare, iar sângerarea nu este neobișnuită. Pe măsură ce leziunea se mărește, se poate ulcera și se poate infecta. Tratamentul medical convențional constă în dilatarea rectală, sfincterotomie internă, electrodessicare sau excizie chirurgicală.5

Fisura anală poate fi cauzată de trecerea scaunelor mari și dure, traumatisme la naștere, diaree cronică, traumatisme, alergie alimentară sau efort prelungit pentru evacuarea scaunului. Sugarii și copiii mici care consumă cantități mari de lapte de vacă au mai multe șanse de a avea fisuri anale și constipație cronică, mai ales dacă au fost alăptați pentru o

perioadă mai scurtă.7 Mulți dintre pacienții la care se dezvoltă fisurile anale prezintă personalități intense, compulsive, care pot contribui la formarea unor astfel de fisuri precum și capacitatea de vindecare. O operație anală sau rectală anterioară, sifilisul sau boala Crohn, de asemenea, predispune pacientul la dezvoltarea fisurilor.

Examinarea poate fi dificilă din cauza durerii și spasmului, iar examinarea anoscopică este adesea exclusă, cu excepția cazului în care Q

se foloseste anestezie. O injecție localizată de 1% sau 2% lidocaină R

în sfincterul rectal în pozițiile ora 3 și 9 poate ajuta la relaxare suficient pentru a avea loc o examinare. Se pot vedea adesea fisurile anale fără a folosi un anoscop pur și simplu trăgând înapoi pe pielea anale și examinând țesutul. Prezența unei grămezi santinelă sau a papilei mărite sugerează fisura anală cronică și este rezultatul inflamației și al încercării organismului de a proteja zona inflamată. Spasmul anal poate fi marcat, ceea ce face dificilă efectuarea unui examen, iar stenoza și fibroza anală pot fi prezente dacă afecțiunea a fost cronică.

Clinicienii ar trebui să ia în considerare prezența bolii Crohn, mai ales dacă pacientul este mai tânăr, există antecedente de diaree periodică sau cronică, iar fisura se află în axul vertical anteroposterior. Carcinomul cu celule scuamoase, ulcerele sifilitice și rareori tuberculoza trebuie luate în considerare ca parte a diagnosticului diferențial. Spasmul mușchiului ridicător al anului poate face, de asemenea, să se gândească la fisura anală, dar nicio leziune nu este prezentă în acest caz.

Tratamentul fisurii anale se poate dovedi a fi unul dintre cele mai dificile cursuri de terapie atât pentru pacient, cât și pentru clinician.

Deși intervenția chirurgicală îndepărtează leziunea și atenuează durerea, leziunea revine invariabil deoarece cauza de bază nu a fost abordată. În plus, intervenția chirurgicală predispune adesea la incontinență fecală mai târziu în viață. Prin urmare, managementul medical atât pe termen scurt, cât și pe termen lung este necesar pentru rezolvarea completă. Pacienții trebuie atenționați că vindecarea unei fisuri rectale are perioadele sale de exacerbare și remisie și că continuarea protocolului de tratament este importantă, în ciuda eșecurilor periodice care sunt adesea întâlnite. Educarea pacientului asupra acestui punct la inițierea terapiei este esențială pentru succesul acesteia.

Tratament

Tratamentul inițial ar trebui să fie pentru ameliorarea durerii și a spasmului, deoarece adesea au adus pacientul la cabinet. Medicamentele homeopate oferă o ameliorare rapidă dacă se găsește simillimum și ajută procesul de vindecare. Remedii precum Chamomilla, grafitul, acidul azotic, Ratanhia, Sepia, silicea și Thuja sunt unele dintre cele mai des indicate medicamente, dar pot fi necesare și altele.8,9 Dozarea frecventă este în general regula. Proteaza 315 mg, de două capsule de trei ori pe zi între mese și din nou înainte de culcare, va ajuta și la ameliorarea durerii. Un preparat din trinitrit de glicerol 0,2% poate fi utilizat

local pentru ameliorarea spasmului rectal10, la fel ca crema de lidocaină 5% pentru durerea localizată. S-a demonstrat într-un număr de studii că trinitritul de glicerol este eficient în ameliorarea spasmului rectal, precum și în creșterea fluxului sanguin către sfincterul anal.11-13 Reducerea fluxului sanguin către sfincterul anal a fost postulată ca unul dintre mecanismele de precipitare pentru dezvoltarea unei fisuri anale.

O cremă topică constând din vitaminele A și E, pantenol, gălbenele și consolul va îmbunătăți considerabil procesul de vindecare, oferind nutrienți esențiali pentru vindecare prin a doua intenție. Unele dintre preparatele comerciale conțin și acid boric, care acționează ca un stiptic. Initial, crema trebuie aplicata local dupa fiecare evacuare si la culcare. Pe măsură ce are loc vindecarea, aplicarea de două ori pe zi este de obicei suficientă până când leziunea se rezolvă.

Iontoforeza folosind un electrod de zinc și aplicarea unui curent pozitiv ajută la facilitarea vindecării prin întărirea fisurii subiacente, scăderea sângerării și ameliorarea durerii.14 Pacientul se află întins pe tamponul de dispersie negativ și curentul este aplicat timp de 10 minute la 10 mA.

Pacientul trebuie instruit să nu se încordeze în timpul trecerii scaunului și să folosească bile de bumbac care au fost umezite cu apă, mai degrabă decât hârtie igienică sau șervețele chimice sau alcoolice. Unii pacienți sunt curățători excesivi; ar trebui să fie instruiți că nu este necesar să ștergeți adânc în canalul anal, deoarece acest lucru agravează starea.

Băile de șezut ajută, de asemenea, la procesul de vindecare, oferind un flux sanguin crescut în zonă. Dacă efectuarea unei băi de șezut nu este posibilă, pulverizarea alternativă cu apă caldă și rece pe zona perineală va obține același rezultat.15

Creșterea fibrelor alimentare este necesară dacă afecțiunea se datorează constipației cronice, în timp ce diareea cronică poate fi gestionată printr-o varietate de abordări terapeutice odată ce cauza este găsită. Modificările dietetice sunt obligatorii, mai ales dacă fisura anală este asociată cu sindromul de colon iritabil sau boala Crohn. Se crede că ratele mai mari de hemoroizi și boala Crohn observate la persoanele din grupa de sânge O se datorează intoleranței alimentare.16

După cum sa menționat anterior, cursul clinic variază de la pacient la pacient și pare să depindă parțial de dacă pacientul urmează planul de tratament în mod religios. Urmărirea frecventă este

P HEMORROIZI

Afecțiunea de la hemoroizi a fost observată în scrierile diferitelor culturi de-a lungul istoriei – babilonian, hindus, grecesc, egiptean și ebraic. În Statele Unite, precum și în alte țări industrializate, boala hemoroidală este extrem de frecventă. Deși majoritatea indivizilor pot începe să aibă hemoroizi la vârsta de 20 de ani, simptomele hemoroizilor de obicei nu devin evidente până în a patra decadă de viață.17,18 Estimările au indicat că 50% dintre persoanele în vârstă de peste 50 de ani au o boală hemoroidiană simptomatică la un

moment sau altul și până la o treime din populația totală a SUA19 are un grad mai mare de hemoroizi.

Cauzele bolii hemoroidale sunt similare cu cele ale venelor varicoase. Ca și în cazul venelor varicoase, predispoziția la dezvoltarea hemoroizilor depinde de structura genetică. Presiunea venoasă excesivă, sarcina, perioadele lungi de stat sau așezat, efortul la scaun și ridicarea greutăților sunt considerați factori majori. Majoritatea pacienților au mai mult de un factor predispozant.20

Deoarece sistemul venos portal nu conține valve, factorii care cresc congestia venoasă în regiunea perianală pot precipita formarea hemoroizilor. Acestea includ creșterea presiunii intraabdominale (de exemplu, defecare, sarcină, tuse, strănut, vărsături, efort fizic și hipertensiune portală din cauza cirozei), creșterea efortului în timpul defecării și starea în picioare sau așezat pentru perioade prelungite.

Simptomele prezente sunt mâncărime, arsuri, iritații cu trecerea scaunului, umflarea anusului și a regiunii perianale, sânge pe hârtie igienică sau în vas și infiltrații de mucus. Majoritatea pacientilor atribuie toate simptomele rectale hemoroizilor; cu toate acestea, hemoroizii interni sunt doar rareori dureroși sau provoacă mâncărimi. De obicei, semnul distinctiv al unei erupții hemoroidale este sângerarea sau proeminența observată după trecerea scaunului. Durerea de la hemoroizii interni apare atunci când devin sugrumați din cauza prolapsului și cu tromboză. Orice altă durere asociată cu hemoroizii se datorează de obicei unei leziuni coexistente, cum ar fi o fisură. Mâncărimea este rareori asociată cu hemoroizii interni, cu excepția cazului în care există exces de descărcare de mucus.

Clasificare

Hemoroizii sunt de obicei clasificați în funcție de localizare și grad de severitate. Hemoroizii externi apar sub linia ano-rectală. Acestea pot fi pline fie de cheaguri de sânge (hemoroizi trombotici), fie de țesut conjunctiv (hemoroizi cutanați). Un hemoroid trombotic este produs atunci când un vas hemoroidal s-a rupt și a format un tromb, în timp ce un hemoroid cutanat este format din țesut conjunctiv fibros acoperit de piele anală. Hemoroizii cutanați pot fi localizați în orice punct al circumferinței anusului. De obicei, acestea sunt cauzate de rezolvarea unui hemoroiz trombotic; adică trombul devine organizat și înlocuit cu țesut conjunctiv.

Hemoroizii interni apar deasupra liniei anorectale. Ocazional, un hemoroid intern se mărește în așa măsură încât prolapsează și coboară sub sfincterul anal. Hemoroizii interni sunt clasificați în funcție de gradul de prolaps.

Gradul I: Fără prolaps

Gradul II: Prolaps la defecare, dar reducere spontană Gradul III: Prolaps la defecare și reducere manuală Gradul IV: Prolaps și nu este posibilă reducerea

Hemoroizii interni-externi, sau mixţi, sunt o combinaţie de hemoroizi externi şi interni contiguţi care apar ca umflături largi. Următoarele tipuri de hemoroizi mixţi pot apărea:

Fără prolaps: poate fi prezentă sângerare, dar nu există durere.

Prolaps: caracterizat prin durere și posibil sângerare.

Strangulat: hemoroidul a prolapsat într-un asemenea grad și atât de mult timp încât alimentarea cu sânge a acestuia este blocată de acțiunea de constrângere a sfincterului anal; hemoroizii strangulați sunt foarte dureroși și, de obicei, devin trombozați.

Tratament

Spre deosebire de Statele Unite şi Regatul Unit, hemoroizii sunt rar întâlniţi în părţile lumii unde se consumă diete bogate în fibre care conţin alimente nerafinate.19 O dietă cu conţinut scăzut de fibre și bogată în alimente rafinate contribuie în mare măsură la dezvoltarea hemoroizilor. Persoanele care consumă o dietă săracă în fibre tind să se încordeze mai mult în timpul mișcărilor intestinale, deoarece scaunele lor mai mici și mai dure sunt mai greu de eliminat. Această încordare crește presiunea în abdomen, obstrucționând întoarcerea venoasă. Presiunea mai mare va crește congestia pelvină și poate slăbi semnificativ venele, provocând formarea hemoroizilor.

O dietă bogată în fibre este poate cea mai importantă componentă în prevenirea hemoroizilor. O dietă bogată în legume, fructe, leguminoase și cereale favorizează peristaltismul, deoarece multe componente din fibre atrag apa și formează o masă gelatinoasă care menține fecalele moi, voluminoase și ușor de trecut. O dietă bogată în fibre duce la o efort semnificativ mai mic în timpul defecării.

Compușii naturali de volum pot fi utilizați pentru a reduce efortul fecal. Aceste substanțe fibroase, în special semințele de psyllium și guma de guar, posedă o acțiune laxativă ușoară datorită capacității lor de a atrage apa și de a forma o masă gelatinoasă. Ele sunt, în general, mai puțin iritante decât tărâțele de grâu și alte produse din fibre de celuloză. Mai multe studii clinice dublu-orb au demonstrat că suplimentarea dietei cu fibre care formează vrac poate reduce semnificativ simptomele hemoroizilor (sângerare, durere, prurit și prolaps) și poate îmbunătăți obiceiurile intestinale.

Un studiu randomizat controlat cu placebo a evaluat eficacitatea suplimentelor de fibre la 50 de pacienți cu hemoroizi interni care sângerează. Pacienții din grupul de studiu au fost tratați cu un preparat disponibil comercial de Plantago ovata, iar cei din grupul de control au fost tratați cu un placebo. Endoscopia a fost efectuată la fiecare pacient înainte și după tratament pentru a stabili gradul de prolaps hemoroidal, precum și numărul de perne hemoroidale congestionate și hemoroizi cu sângerare de contact. În primele 15 zile de tratament, numărul mediu de episoade de sângerare a fost de 4,8 ± 3,8 pentru grupul de studiu față de 6,4 ± 3 pentru grupul de control (NS). În următoarele 15 zile, aceasta a scăzut la 3,1 ± 2,7 în grupul de studiu față de 5,5 ± 3,2 (P <0,05) în grupul de control, iar în ultimele 10 zile de tratament s-a constatat o reducere suplimentară la 1,1 ± 1,4 în grupul de studiu

comparativ cu 5,5 ± 2,9 în grupul de control (1,9). Numărul de perne hemoroidale congestionate a scăzut de la 2,6 ± 1 la 1,6 ± 2,2 după tratamentul cu fibre (P <0,01), dar nu au fost găsite diferențe în grupul de control. În grupul de fibre, hemoroizii au sângerat la contact la 5 din 22 de pacienți înainte de tratament și la niciunul după tratament; nu au fost găsite diferențe în grupul de control. Nu sa observat nicio modificare a gradului de prolaps după tratament.24 Deși efectul a durat câteva săptămâni pentru a se dezvolta, rezultatele finale au fost foarte impresionante.

Un alt factor alimentar important, dar recunoscut recent este micul dejun. Un studiu caz-control compatibil cu vârsta, sexul și sarcina efectuat într-o clinică ambulatorie a constatat o creștere remarcabilă de 7,5 ori a șanselor de a suferi de hemoroizi sau fisuri anale la subiecții potriviți care nu au mâncat micul dejun!25

Preparatele cu flavonoide s-au dovedit a fi benefice în prevenirea și tratamentul hemoroizilor prin efectul lor de întărire asupra țesuturilor venoase. Deși studiile timpurii au folosit în principal rutina, cercetările ulterioare au folosit hidroxietilrutozide (HER).

Mai multe dintre studii au fost efectuate pe femei însărcinate, unde HER s-a dovedit a fi de mare beneficiu pentru a ajuta la ameliorarea semnelor și simptomelor hemoroidale. Într-un studiu, 90% dintre femeile cărora li sa administrat HERs (1000 mg pe zi timp de 4 săptămâni) au prezentat o îmbunătățire a simptomelor, în comparație cu doar 12% în grupul placebo.26 Au fost raportate rezultate similare la hemoroizi care nu sunt asociați cu sarcina.27,28 Un alt studiu a furnizat o combinație de flavonoide micronizate (diosmină 90% heperidină și heperidină 90% o săptămână înainte de livrare). si la 4 saptamani dupa nastere la 50 de gravide cu hemoroizi acut. Terapia lor a fost foarte reușită, 66% dintre pacienți raportând ameliorarea simptomelor până în a patra zi de tratament și mai puține recăderi suferind în perioada antenatală.29 Tratamentul a fost bine acceptat și nu a afectat sarcina, dezvoltarea fătului, greutatea la naștere, creșterea sugarului sau hrănirea.

În majoritatea circumstanțelor, tratamentele topice pentru hemoroizii acute sau cronici care implică utilizarea de supozitoare, unguente și tampoane anorectale oferă doar o ușurare temporară. Multe produse fără prescripție medicală pentru hemoroizi conțin în principal ingrediente naturale, cum ar fi hamamelis (Hamamelis), unt de cacao, balsam peruvian, oxid de zinc, alantoină și preparate homeopate. Mulți pacienți folosesc cremă cu hidrocortizon pentru a ajuta la mâncărimea pe care o asociază cu hemoroizii; utilizarea prelungită a acestui agent poate deseori agrava pruritul ani, instituind un ciclu de utilizare continuă.

Medicamente botanice

Medicamentele botanice au avut o istorie lungă de utilizare pentru hemoroizi. Ele pot fi utilizate local, ca supozitoare sau administrate oral pentru a susține țesutul redundant și pentru a facilita vindecarea. Utilizarea supozitoarelor rectale după terapia galvanică, cu infraroșu sau cu laser ajută la facilitarea vindecării și la scăderea sângerării. Unele dintre

cele mai frecvent utilizate medicamente botanice R sunt discutate mai târziu în acest capitol.

Hidroterapie

Baia de șezut caldă este un tratament neinvaziv eficient pentru hemoroizii necomplicați.15,18 Deși o baie de șezut caldă este un tratament util pentru o criză acută de hemoroidă, băile de șezut alternate calde și reci este mai potrivită pentru a facilita vindecarea afecțiunilor cronice.

Tratament chirurgical

Există o varietate de metode chirurgicale și nechirurgicale de tratare a hemoroizilor, a căror alegere depinde adesea de stadiul hemoroizului și de expertiza medicului. Hemoroizii în stadiul I sau II pot fi adesea tratați medical, mai ales dacă sunt acute. Supozitoarele rectale pe bază de plante împreună cu medicamentul homeopat indicat ajută adesea la rezolvarea rapidă a erupției. În cazurile necomplicate de hemoroizi în stadiul I sau II, cu excepția cazului în care pacientul prezintă simptome, tratamentul nu este de obicei.

recomandat cu excepția creșterii fibrelor alimentare și a abordării alegerilor dietetice ale pacientului.

Injectarea de agenți sclerozanți este utilă în hemoroizii în stadiul I și II, dar un astfel de tratament este contraindicat la pacienții cu fisură anală, boală inflamatorie intestinală, boala Crohn, leucemie sau hipertensiune portală. Terapia sclerozantă nu este de obicei eficientă împotriva hemoroizilor din stadiile III și IV.

Ligarea cu bandă de cauciuc a hemoroizilor este o procedură utilizată pe scară largă în cabinet, care îndepărtează țesutul redundant și provoacă cicatrici, care este înlocuită apoi cu țesut nou. În urma unui astfel de tratament, pacienții au adesea o senzație de plinătate sau presiune în rect, iar durerea apare dacă banda este plasată prea aproape de linia pectinată. Pot apărea sângerări postbanding și au existat raportări de complicații care au dus la septicemie și deces.20 Ligarea elastică este utilizată în principal pentru hemoroizi în stadiul I, stadiul II și, ocazional, în stadiul III; succesul său depinde în mare măsură de capacitatea medicului de a plasa benzile.

Criochirurgia implică aplicarea de azot lichid sau protoxid de azot asupra hemoroizilor, care provoacă distrugerea plexului venos, cicatrici și eventual înlocuirea țesutului. Folosită în principal pentru hemoroizii din stadiul II și III, procedura este utilă și dacă este prezent condilomul. Este contraindicat pentru hemoroizi în stadiul IV, ulcere cronice și hemoroizi trombozați acut. Durerea, umflarea și sângerarea pot apărea după criochirurgie.

Hemoroidectomia, sau îndepărtarea chirurgicală a țesutului redundant, este de departe cea mai invazivă dintre procedurile hemoroidale. Adesea necesită un cadru chirurgical ambulatoriu și determină pacientul să piardă timp din activitățile vieții zilnice, astfel încât vindecarea să poată avea loc. Majoritatea pacienților caută tratamente alternative pentru a

evita intervenția chirurgicală și complicațiile acesteia, cum ar fi durerea și instabilitatea sfincterului rectal.

Tehnica monopolară de curent continuu pentru gestionarea hemoroizilor devine un tratament semnificativ de elecție în Statele Unite.30 Conform unui raport al lui Machicado și colab.31, acest tratament ambulatoriu nedureros al tuturor gradelor de hemoroizi este eficient și sigur. Această metodologie merită luată în considerare ca tratament de elecție pentru boala hemoroidală.

Prima lucrare publicată despre curentul monopolar continuu (numită și galvanism invers) a fost publicată de Keesey32 din Chicago. Dr. Keesey a dat prima utilizare a acestei abordări în 1897, deși problemele tehnice (producerea unei surse de curent galvanic neîntrerupt) nu au fost rezolvate până în aproximativ 1925. Tehnica a intrat apoi în uz în practica generală. Abluția monopolară a țesutului hemoroidal și-a pierdut favoarea în medicina convențională nu pentru că era ineficientă, ci pentru că tehnicile mai noi și progresele chirurgicale au făcut-o mai puțin atractivă. Dacă școlile de medicină naturistă nu ar fi predat tratamentul Keesey în ultimii 60 de ani, este foarte posibil ca această tehnică de neînlocuit să fi fost pierdută în favoarea artelor vindecătoare.

Un studiu ulterior a arătat că electroterapia cu curent continuu ameliorează, de asemenea, fisurile anale cronice asociate adesea cu hemoroizii interni. Toți cei 10 pacienți din studiul raportat au experimentat ameliorarea durerii anale cronice în două tratamente, iar fisurile anale s-au vindecat în 9 în 4 săptămâni. Un pacient a prezentat un abces perianal și o fistulă, necesitând intervenție chirurgicală. Nu au existat recidive în 20 de luni (medie) de urmărire.31

Tehnica monopolară a curentului continuu este pur o procedură de birou. Nu este nevoie de anestezie, cu excepția unui anestezic local pentru ocazional pacient hipersensibil sau nervos (în astfel de cazuri, o soluție de procaină 2% este injectată direct în hemoroizi). Până în prezent, nu au fost raportate cazuri de stricturi sau abcese metastatice, fapt care vorbește bine pentru siguranța procedurii.

Acțiunea chimicofiziologică, care determină absorbția și distrugerea unei vene, este responsabilă de permanența curei. Mecanismul de acțiune al curentului monopolar continuu este bine înțeles. Când este introdus în interiorul hemoroizului, polul negativ al curentului galvanic ia contact cu apa din sânge și țesuturi și generează hidrogen gazos și ioni de hidroxid. Hidroxidul distruge structura organizată a hemoroizului și circulația capilară a acestuia. Aceasta produce mai întâi o hidroliză și apoi o întărire a hemoroizului. Dispariția finală a hemoroizilor se produce în unul din două moduri. Se absoarbe fie ca orice contuzie corporală, fie dacă hemoroidul este mare se rupe, determinând o descărcare a elementelor trombozate în rect, urmată de o contracție a țesuturilor hemoroidale reziduale.

Ceea ce face tehnica Keesey atractivă este că pacientul poate fi liber ambulant după finalizarea procedurii și poate reveni la activitățile sale normale. Hemoroizii dispar la 7 până la 10 zile după tratament. Fiecare hemoroid separat este tratat în același mod, iar

hemoroizii mai mari pot fi tratați de mai multe ori. În general, este o politică bună să tratezi doar un hemoroizi sau cel mult doi la un moment dat din cauza vindecării care trebuie să apară și a riscului mai mare de sângerare cu tratamentul mai multor.

Coagularea cu infraroșu (IRC) este eficientă cu hemoroizii din stadiul I și II, dar poate fi combinată cu tratamentul Keesey pentru leziunile din stadiul III și IV. În timp ce tehnica Keesey folosește curent, coagulatorul cu infraroșu utilizează o explozie de căldură intensă generată intern și împușcat printr-un vârf de safir anodizat albastru la suprafața hemoroizului. IRC „coagulează" țesutul redundant la o adâncime care este o funcție de durata exploziei luminii, de obicei 1 până la 1,5 secunde. Ca și în cazul tehnicii Keesey, între tratamente ar trebui să aibă loc o perioadă de vindecare de 7 până la 10 zile. Mulți medici naturisti care folosesc tratamentul Keesey încorporează, de asemenea, IRC, deoarece acest lucru reduce de obicei numărul de tratamente necesare per hemoroid. În comparație cu legarea cu bandă de cauciuc, terapia cu laser și crioterapia, IRC s-a dovedit că produce rezultate mai bune și o morbiditate mai mică.33-35

Prevenirea

Ca și în cazul tuturor bolilor, tratamentul primar al hemoroizilor este prevenirea. Acest lucru implică reducerea factorilor care pot fi responsabili pentru creșterea congestiei pelvine, cum ar fi încordarea în timpul defecării, ședința sau statul în picioare pentru perioade prelungite și boala hepatică subiacentă. O dietă bogată în fibre este crucială pentru menținerea unei activități intestinale adecvate, iar nutrienții și substanțele botanice care sporesc integritatea structurilor venoase pot fi, de asemenea, benefice.

Băile calde de șezut și preparatele topice sunt utile pentru a ameliora disconfortul, dar au doar rezultate trecătoare. Este indicată o dietă bogată în carbohidrați complecși care sunt bogate în fibre alimentare. Dieta ar trebui să conțină cantități generoase de alimente bogate în proantocianidine și antocianidine, cum ar fi murele, cireșele și afinele, pentru a întări structurile venelor. Suplimentele precum complexul de vitamine A și B, antioxidanții precum vitaminele C și E și zincul vor ajuta la menținerea integrității vasculare și vor facilita vindecarea.

Atunci când este indicată, metoda monopolară de curent continuu, special concepută pentru tratamentul hemoroizilor, va da rezultate permanente. Această tehnică este utilă în special în boala hemoroidală avansată și, atunci când este cuplată cu modificările necesare în dietă și stil de viață, scade considerabil probabilitatea de recidivă.

P HEMORROIZI EXTERNI

Hemoroizii externi apar atunci când există dilatarea plexului rectal extern sau tromboză după un episod de constipație, diaree, ridicare grele sau efect Valsalva de la strănut, tuse sau naștere. Pacientul observă un nodul perianal adesea dureros și poate fi asociată o anumită sângerare. Hemoroizii externi prezintă de obicei un disconfort ușor până la puțin și se rezolvă în mare parte de la sine dacă homeostazia este restabilită. Etichetele externe ale pielii anale găsite la examinare sunt rămășițele hemoroizilor externi anteriori.

Dacă, totuși, hemoroizii devin trombozați, se instituie un ciclu de edem acut și durere care poate duce la intervenție chirurgicală. Pe măsură ce leziunea devine din ce în ce mai întinsă, pot apărea diferite grade de durere și umflături, care sunt adesea exacerbate prin trecerea scaunului sau din șezutul prelungit. Pacientul poate raporta sângerări după scaun, care se datorează unei perturbări a hemoroizului.36

Un hemoroid intern prolapsat ar trebui să fie, de asemenea, considerat ca parte a diagnosticului diferențial pentru hemoroizul extern, la fel ca și abcesul perianal, fisura rectală cu grămadă santinelă, papile anale hipertrofiate, eticheta cutanată iritată, condilomul latum și condilomul acuminat.

Tratament

Cu excepția cazului în care hemoroidul a trombozat și pacientul are dureri excesive, un hemoroid extern poate fi de obicei tratat medical. Tratamentul inițial ar trebui să fie de a reduce presiunea și de a dizolva orice tromboză s-a format. Pe măsură ce are loc vindecarea, trebuie întreprins un management pe termen lung sub formă de educație a pacientului, modificări ale dietei și îmbunătățirea integrității vasculare pentru a ajuta la prevenirea episoadelor ulterioare.

Tratamentul inițial cu enzima protează 315 mg, două capsule între mese de trei ori pe zi și două la culcare, va ajuta la reducerea trombozei și la diminuarea durerii. Băile de șezut alternate calde și reci acționează pentru a calma durerea și pentru a crește fluxul de sânge. O serie de medicamente homeopatice, cum ar fi Aesculus, aloe, Hamamelis, acid muriatic, Ratanhia și Sepia8'3'7 sunt eficiente în ameliorarea durerii și în accelerarea cursului de vindecare. Ar trebui consultat un repertoriu clinic sau materia medicală, deoarece există numeroase remedii care vor oferi alinare.

Managementul pe termen lung ar trebui să implice identificarea și îndepărtarea cauzei precipitante și educarea pacientului cu privire la cauză și la modul de prevenire a episoadelor ulterioare. Sunt justificate modificări ale dietei pentru a elimina alimentele ofensatoare, în timp ce crește fibrele alimentare sub formă de fructe și legume sau un supliment de fibre fără prescripție medicală. Medicamentele pe bază de plante precum Aesculus, Collinsonia, Hamamelis și Althea sau Ulmus38 vor ajuta la restabilirea suficienței venoase și la calmarea țesuturilor inflamate.

În unele cazuri, poate fi necesară reglarea funcției intestinale prin utilizarea laxativelor pe bază de plante, în timp ce funcția intestinală și colonul normală este restabilită. O varietate de medicamente pe bază de plante și compuși de fibre disponibile comercial sunt eficiente.

La pacienții care se confruntă cu un episod acut de hemoroid extern trombozat, este necesară excizia sau incizia chirurgicală promptă. Deoarece pielea externă este inervată de nervi somatici, este necesară administrarea de anestezie înainte de evacuarea cheagului. Excizia lasă o rană care nu trebuie suturată, dar ar trebui lăsată să se vindece prin intenție secundară, deși aceasta provoacă dureri postoperatorii mai mari. Incizia și debridarea cheagului permit mai puțină durere, dar rana se poate închide prea devreme, ducând la

reformarea trombului. Ar trebui consultat un text despre chirurgia minoră pentru bolile rectului și colonului cu privire la tehnica chirurgicală adecvată.

Începerea pacientului cu anodine pe bază de plante, cum ar fi Piscidia, belladona dacă durerea se datorează spasmului rectal și Hyoscyamus niger poate facilita managementul postoperator. Vindecarea și ameliorarea durerii pot fi asigurate cu utilizarea topică a Arnicăi, Hypericum și în special Calendula succus.

Alternarea băilor de șezut calde și reci cu Yi oz de povidonă-iod adăugată îmbunătățește vindecarea și ajută la reducerea șanselor de infecție. Ca și în cazul tratamentului medical, protează 2400 de unități de coagulare a laptelui (MCU) pot fi adăugate pentru ameliorarea durerii. Agenții homeopati, cum ar fi Arnica, Calendula și Staphysagria, ar trebui să fie de asemenea luați în considerare pentru ameliorarea durerii.

p TULBURĂRI DERMATOLOGICE PERIANALE

Condiloame acuminate

Un pacient care prezintă condiloame acuminate se poate plânge de o senzație de lipire sau de corp străin perianal. Dacă leziunea este suficient de mare, defecarea poate fi interferată, iar igiena poate deveni o problemă. Leziunea este de obicei moale, umedă, roz-roșiatică și pedunculată. Diferențierea de condilomata lata a sifilisului secundar este necesară deoarece tratamentele diferă și potențialul de transmitere este mai mare cu această din urmă tulburare. Este garantat un test rapid al reaginei plasmatice (RPR) cu anticorpi treponemici fluorescenți reflexivi (FTA). Dacă este disponibilă examinarea microscopică în câmp întunecat, ar trebui efectuată și aceasta. Diagnosticul condiloamelor acuminate se face prin biopsie.

O soluție de 25% podophyllum care se aplică local pentru

până la 8 ore, după care este spălat de către pacient, sa dovedit a fi eficient. Mai multe aplicații pot fi necesare pentru eradicarea leziunii.39 Criochirurgia este, de asemenea, disponibilă, la fel ca și IRC după injectarea subcutanată a 1% sau 2% lidocaină.40Deși filosofia naturistă și homeopatică condamnă „suprimarea” leziunilor ca contribuind la aprofundarea procesului bolii, cuplarea corectă a procesului de îmbolnăvire a medicinii domiciliare, concomitent cu o bună administrare a medicamentelor la domiciliu, împreună cu medicina homeopată. programul cauzează rareori acest lucru.

Adesea este indicată administrarea de Thuja homeopat, dar o serie de alte remedii homeopatice acoperă verucile genitale. Luarea unui caz constituțional nu numai că ajută la eradicarea leziunii, dar acționează și pentru a scădea susceptibilitatea pacientului la dezvoltarea Q de leziuni ulterioare, ceea ce se poate întâmpla adesea. r

Condilom Lata

Condilomul lata, sau verucul anogenital, este cauzat de papilomavirusul uman (HPV) tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33 și 35 și se transmite prin contact sexual. Leziunile apar ca

excrescențe moi, umede, de la roz până la gri, plate până la pedunculate, întâlnite frecvent în ciorchini. Mai des situate în regiunile calde și umede ale regiunii anogenitale, ele se găsesc mai frecvent grupate în jurul anusului la bărbații homosexuali și la femeile care practică actul sexual anal.41

Leziunile trebuie diferențiate de leziunea plată observată cu condilomul lat al sifilisului secundar. Un diagnostic de carcinom spinocelular trebuie luat în considerare dacă leziunea nu răspunde la terapie sau poate fi efectuată o biopsie.42

Sunt disponibile diverse terapii naturiste, printre care se numără tratamentul cu 25% podophyllum, unguent Thuja, prescripție homeopatică, crioterapia, IRC și deshidratarea electrochirurgicală.43

Limfogranulomul venereal

Agentul infecțios din limfogranulomul venereu (LGV) este unul dintre serotipurile Chlamydia trachomatis, iar leziunea poate apărea mai întâi ca o papule care se ulcerează și se vindecă rapid. Dacă leziunea primară este în mucoasa rectală, pacientul se prezintă cu semnele și simptomele proctitei. Aceasta este apoi urmată de dezvoltarea adenitei inghinale sau a buboilor care sunt extrem de dureroase. Etapele ulterioare se pot manifesta ca fistulizare, ulceratie, fibroza si stenoza rectala sau anale si pot duce la limfedem la nivelul picioarelor si organelor genitale. Serotipurile Chlamydia non-LGV pot fi, de asemenea, implicate în proctită, dar în general nu au simptome de prezentare la fel de severe.

Numărul de celule albe din sânge poate ajunge la 20.000/mm3 dacă există implicare limfatică, iar pacientul poate prezenta anemie. Cultura serotipului de chlamydia dintr-o leziune infectată este diagnostică, dar sunt disponibile teste de fixare a complementului și anticorpi imunofluorescenți.44

Dacă LGV este tratat prompt, prognosticul este bun; dar odată ce boala a început să afecteze modificările celulare, prognosticul devine mai rău deoarece gradul de patologie poate fi considerabil. În cea mai mare parte, tratamentul alopat constă în antibiotice precum doxiciclina, eritromicina și sulfisoxazolul, toate acestea fiind dovedite a fi eficiente împotriva LGV.44 Pot fi utilizate diverse medicamente homeopate, precum și pe bază de plante. Consultați tratamentele sub „Proctită”.

Herpes

Probabil cea mai frecvent întâlnită leziune perianală, herpesul simplex se manifestă de obicei ca o durere arzătoare, arzătoare, care poate fi confundată cu cea a unei fisuri rectale. Examenul evidențiază vezicule pe o bază eritematoasă care se erodează în curând și formează ulcerații. La pacientii cu HIV sau alte afectiuni imunocompromisante, leziunile pot forma ulceratii profunde si au un curs prelungit. Diagnosticul se face prin frotiu Tzanck sau cultura virală.

Inițial, protocoalele de tratament ar trebui să abordeze erupția actuală, deoarece strategiile de prevenire pe termen mai lung necesită de obicei timp să funcționeze. Preparatele topice constând din lemn dulce glicirizat (DGL) și extracte de Melissa officinalis pot ajuta la atenuarea simptomelor locale de arsură și durere, precum și la facilitarea procesului de vindecare. Sulfatul de zinc 2% a fost, de asemenea, utilizat local cu oarecare succes. Diverse medicamente homeopate nu numai că abordează durerea și erupțiile, dar ajută și la scăderea susceptibilității pacientului la apariția altor focare. Reducerea stresului este importantă, de asemenea, deoarece erupțiile de herpes apar adesea în perioadele de stres excesiv sau alte boli.

Strategiile pe termen lung includ scăderea alimentelor care conțin arginină din dietă, cum ar fi nucile, leguminoasele (în special alunele) și ciocolata. Suplimentarea cu lizină la 500 până la 1000 mg/zi este utilă în eliminarea focarelor. Antioxidanții precum vitaminele C și E, precum și vitaminele complexului B, zincul și cuprul s-au dovedit a fi benefice.

Sinusul pilonidal

Sinusul pilonidal este un tract congenital rar care merge de la coccis sau sacrum la perineu cu drenaj constant. Atât factorii congenitali, cât și cei dobândiți joacă un rol în dezvoltarea unui sinus pilonidal. Afecțiunea este cel mai frecvent întâlnită la adulții albi tineri, rar la persoanele de culoare și aproape niciodată la asiatici. Gropitele postanale congenitale predispun la formarea unui tract pilonidal, precum și la obezitate, o despicatură interglutează profundă și exces de păr pe corp.

Pacienții caută tratament din cauza naturii adesea cronice a scurgerii. Dacă sinusul se infectează, poate fi necesară incizia și drenajul, dar se poate face irigare cu formula pe bază de plante menționată pentru abces. Scăderea în greutate și îndepărtarea părului în exces din regiune ajută, de asemenea, la reducerea riscului de infecție și a simptomelor. Medicamentele homeopatice selectate în funcție de prezentare, cum ar fi silicea, calcarea sulphuricum și hepar sulphuris, s-au dovedit utile. În plus, Thuja homeopat ca tratament intercurent a rezolvat o serie de cazuri obstinate.

Proctalgia Fugax

Proctalgia fugax, sau sindromul spasmului levator, este mai frecventă la bărbați decât la femei și se manifestă ca o durere adesea arzătoare în apropierea coccisului sau rectului, care durează o perioadă scurtă, dar intensă, rezolvându-se de obicei de la sine. Episodul trezește adesea persoana din somn, dar poate apărea în orice moment.

Cauzată de un spasm al mușchiului ridicător al anului sau al mușchiului pubococcigian, proctalgia fugax produce o durere profundă, adesea puternică sau arzătoare, care se simte ca și cum ar fi localizată în rect și/sau prostată la bărbați. Examinarea evidențiază un mușchi ridicător al anului tensionat și strâns, care este sensibil la presiune și este adesea trasat deasupra sfincterului anal.

Mecanismele despre care se crede că declanșează un episod sunt postura proastă, anxietatea cronică și fixarea mentală pe zona rectală, precum și alinierea greșită a coccisului sau a altor oase care compun bolul pelvin.

Diagnosticul diferențial include boala discului lombar, coccigodinia, prostatita, tumora presacrală, dezvoltarea abcesului ischiorectal, tumora măduvei spinării și leziunea rectală.

Tratamentul ia adesea forma liniștirii pacientului cu privire la etiologia afecțiunii. Relaxantele musculare și pachetele fierbinți pot fi benefice. Ajustările coloanei vertebrale și ale oaselor pelvine pot fi, de asemenea, utile, la fel ca masajul abdomenului inferior, coloanei vertebrale lombosacrale și perineului. Cazurile cronice răspund adesea la lucrul țesuturilor profunde, cum ar fi Rolfing.

Proctită

Proctita se manifestă de obicei ca durere rectală, tenesmus, secreție rectală și sânge în scaun. Celulele albe din sânge pot fi prezente în număr mare, fiind evidente la prepararea umedă, colorația Gram sau colorația Wright. Deoarece există o varietate de cauze pentru inflamație, este necesară o examinare anoscopică pentru a examina rectul pentru inflamație, secreție mucopurulentă, friabilitate mucoasei, sângerare și ulcerație. Ulcerația și sângerarea severă sunt asociate cu infecția cu serotipul LGV Chlamydia.

Printre agenții cauzali se numără Chlamydia (de obicei a imunotipurilor genitale, dar și a imunotipurilor LGV), drojdia, bacterii precum Neisseria gonorrhoeae, paraziții, traumatismele, lectinele, excesul de fibre în dietă, iradierea externă, sifilisul, Trichomonas și boala Crohn. Un studiu a demonstrat un risc mai mare de dezvoltare a proctitei ulcerative la fumători și la persoanele care au suferit o apendicectomie.45

Determinarea agentului etiologic dictează cursul tratamentului și rezultatele așteptate. Dacă cauza este iradierea cu fascicul extern pentru cancerul de colon sau implanturile de semințe de radiu pentru cancerul de prostată, terapia trebuie să înceapă înainte de tratamentul cancerului și să continue în timpul acestuia și timp de câteva săptămâni după încetarea tratamentului. Într-un studiu care examinează efectele terapiei cu radiații și antioxidanți,46 s-a demonstrat că „un număr substanțial de pacienți cu proctită prin radiații par să beneficieze de terapia antioxidantă”. În ciuda avertismentelor oncologilor din radiații că terapia cu antioxidanți ar trebui întreruptă, o analiză a lui Lamson și Brignall47,48 a demonstrat că nu există efecte negative atunci când radiațiile au fost combinate cu terapia antioxidantă. Ca parte a regimului terapeutic pentru proctita cu radiații, administrarea concomitentă de radium bromatum homeopat 200c înainte și după tratament ajută la scăderea arsurilor pielii. Alte medicamente homeopatice pot fi, de asemenea, indicate, cum ar fi X-Ray, Sol și cadmium metallicum.

În plus, utilizarea supozitoarelor rectale demulcente ajută la calmarea mucoasei rectale inflamate și la reducerea durerii.

Dacă proctita este secundară unei afecțiuni inflamatorii intestinale, tratamentul bolii de bază are ca rezultat vindecarea și a rectului. Acest lucru poate fi realizat prin abordarea dietei pacientului, furnizarea de fibre adecvate și administrarea de demulcente din plante și mentă acoperită enteric pentru a calma tractul intestinal inflamat. Într-un studiu s-a demonstrat că acizii grași cu lanț scurt administrați pe cale rectală ameliorează simptomele proctocolitei și o deficiență a acestor acizi ar trebui luată în considerare ca parte a prezentării clinice.49,50.

În cazurile în care un agent infecțios, cum ar fi bacterii, Chlamydia, drojdie, ciuperci, trichomonas sau un parazit este identificat ca agent etiologic, s-a constatat empiric că o varietate de tratamente naturiste sunt eficiente. Printre acestea se numără injectarea de ozon, utilizarea supozitoarelor pe bază de plante, medicamentele homeopatice și o clismă de retenție constând din Hydrastis, Usnea, Echinacea, șoldul pentru Trichomonas și Althea într-o bază de 0,9% NaCl. Această combinație poate fi aplicată local în timpul examinării inițiale pentru a începe tratamentul. Antioxidanții precum vitaminele C și E, așa cum am menționat anterior, facilitează vindecarea.

Ca regulă generală, tratamentul proctitei ar trebui să continue timp de 10 până la 14 zile înainte de reexaminare și evaluare. În cazurile de boală ulceroasă, tratamentul poate fi necesar să fie continuat mai mult pentru a permite vindecarea completă.

Prurit Ani

Pruritul ani se caracterizeaza prin mancarimi cronice ale pielii perianale cu excoriatie de la scarpinat si o eventuala ingrosare a zonelor afectate cronic. Pacienții adesea se scarpină noaptea în timpul somnului sau sunt treziți din somn de mâncărime. Pacienții se pot plânge de mâncărime intermitentă până la constantă, arsuri și dureri care îi trezesc adesea noaptea. Utilizarea unguentelor topice poate oferi o oarecare ușurare, dar simptomele revin atunci când dispar. Examinarea poate arăta diferite grade de eritem, umflare, excoriație, îngroșare și fisurare din cauza zgârieturilor.

Etapa este pregătită pentru dezvoltarea pruritului ani atunci când barierele normale de protecție ale pielii s-au rupt. La acest proces contribuie diverși agenți, cum ar fi ștergerea excesivă cu hârtie igienică dure; utilizarea de „serviete" care sunt impregnate cu alcool de uscare, coloranți și agenți antibacterieni sau fungici; reacții la lenjeria sintetică sau detergenții folosiți pentru spălarea acestora; și purtarea de lenjerie de corp prea strâmtă, care scade circulația aerului. Pacienții cu diaree cronică sau scaune moale prezintă un risc crescut din cauza naturii adesea acide a scaunelor.51,52 În unele cazuri, îndepărtarea creșterii normale a părului în scopuri cosmetice contribuie și ea deoarece perturbă flora bacteriană normală din această regiune a corpului.

Oxiurii și Candida sunt cei mai frecventi doi agenți de infecție în pruritul ani. În special, antecedentele de mâncărime perianale în mare parte noaptea ar trebui să avertizeze medicul cu privire la posibilitatea infestării cu Enterobius vermicularis (oxiuri). Acesta este un agent etiologic comun la copii și poate fi răspândit la alți membri ai familiei cu o ușurință

considerabilă. Un preparat umed va demonstra Candida, iar un preparat cu bandă adezivă transparentă pentru oxiuri ajută la stabilirea diagnosticului.

Pacienţii cu episoade de diaree periodică sau cronică prezintă, de asemenea, un risc crescut de prurit ani. Poate apărea din cauza naturii acide a scaunului, dar cel mai adesea se datorează curăţării agresive a zonei ulterioare. Agenţii de curăţare compulsivi trebuie instruiţi cu privire la utilizarea şerveţelelor de bumbac, curăţarea pentru baie sau duş sau utilizarea prosoapelor umede.

Utilizarea frecventă a săpunurilor, detergenţilor, coloranţilor de înălbire sau parfumurilor poate contribui, de asemenea, la dezvoltarea pruritului ani. Un debut recent se poate datora unei modificări a unui produs, iar medicul ar trebui să întrebe despre aceasta. Anumite alimente care agravează frecvent starea sunt alunele, cafeaua, cola, berea şi alimentele picante.5,20 Alimentele foarte acide şi alimentele care sunt responsabile pentru o reacţie alergică la pacient trebuie suspectate şi eliminate timp de câteva săptămâni.

Psoriazisul, dermatita de contact, leziunile precanceroase sau canceroase, boala Bowen (epiteliom interepitelial), keratoacantomul, melanomul, carcinomul spinocelular şi carcinomul bazocelular pot provoca, de asemenea, prurit ani.

Testele de laborator care trebuie luate în considerare sunt testarea culturii şi a sensibilităţii dacă se suspectează o infecţie bacteriană, un hidroxid de potasiu şi/sau un preparat umed pentru a căuta drojdie sau ciuperci, examinarea cu lampă Wood pentru Tinea cruris şi o biopsie cu pumn pentru leziuni suspecte.53

P OPŢIUNI DE TRATAMENT

Opţiunile de tratament în tulburările ano-rectale includ eliminarea alimentelor picante sau ofensatoare sau a alergiilor alimentare şi îmbunătăţirea digestiei pacientului. Dacă se identifică un agent infecţios, trebuie iniţiat un curs de terapie locală pentru îndepărtarea drojdiei, ciupercilor sau bacteriilor. Spălarea iniţială cu peroxid de hidrogen 3%, urmată de aplicarea unei formule topice pe bază de plante care conţine Usnea, Hydrastis, Spilanthes, oregano şi ulei de arbore de ceai, care este apoi lăsat să se usuce, ajută la eliminarea agenţilor infecţioşi. Pentru a restabili bariera defensivă a pielii, acest pas ar trebui să fie urmat de un balsam vindecător care conţine gălbenele, zgârietură şi vitaminele E şi A. Uşurarea trebuie obţinută în 7 până la 10 zile dacă cauza de bază a fost eliminată.

Pentru oxiuri, numeroase tratamente naturiste s-au dovedit a fi eficiente. În plus, toate hainele şi lenjeria de pat trebuie spălate în apă caldă până la fierbinte pentru a elimina ouăle care au fost depuse în afara rectului noaptea.

Diferite medicamente homeopate sunt, de asemenea, eficiente şi pot ajuta la prevenirea episoadelor viitoare în cazuri cronice. Pacientul să folosească Q

servetele umede din bumbac dupa scaun si eliminand excesul de umiditate in r

zona perineală ajută la ruperea cercului. Aplicarea locală a oxidului de zinc s-a dovedit, de asemenea, eficientă în tratamentul pruritului ani.

Botanice

Medicamentele botanice au fost folosite în tratamentul bolilor anorectale de-a lungul istoriei de multe culturi diferite. Multe dintre plantele folosite de diferitele tradiții populare sunt din același gen, variind numai în funcție de specie, în timp ce altele sunt unice în locațiile lor. Examinări mai recente ale diferitelor medicamente botanice au scos în evidență proprietățile și acțiunile lor chimice, dar tradițiile eclectice și botanice au acordat, de asemenea, o importanță specificității simptomelor medicamentului. Făcând acest lucru, îi sporește efectul de vindecare.

Aesculus hippocastanum este clasificat ca tonic, astringent, febrifug, narcotic și antiseptic. Bogat în acid tanic și aesculină, acest medicament din plante este bun pentru ameliorarea durerii viscerelor interne și este indicat pentru hemoroizi și iritații rectale atunci când există congestie marcată și o senzație de închidere spasmodică a rectului, ca și cum ar fi prezent un corp străin. În plus, este eficient pentru mâncărime, o senzație de căldură, dureri și dureri rectale. De asemenea, s-a constatat că este utilă pentru nevralgia rectală și proctită.38

Achillea millefolium (soricelul) poseda proprietati usor astringente, precum si un alterativ si diuretic. Acționează ca un tonic asupra membranelor mucoase pentru a opri fluxul hemoragiei ușoare; astfel este folosit pentru hemoroizi care sângerează, mai ales dacă sunt însoțiți de secreții mucoide.38

Althea officinalis (malva de mlaștină) are un conținut ridicat de mucilagiu, care ajută la restabilirea sarcinii electrice a mucoasei rectale inflamate. Este adesea pus în supozitoare rectale datorită capacității sale de a reduce umflarea, iritația și inflamația.38

Cinnamomum (scorțișoară) se găsește în mod obișnuit în supozitoare rectale pe bază de plante datorită capacității sale de a stopa hemoragia.38

Collinsonia canadensis (rădăcină de piatră) este un alterativ, tonic, stimulant și diuretic. Este folosit în primul rând pentru efectele sale asupra sistemului venos deoarece tonifică țesutul vascular. Este indicat in special pentru hemoroizi datorati constipatiei cronice si insuficientei venoase. Pacienții atât de afectați au un sentiment de constricție, greutate și căldură în rect și trec scaune foarte uscate. De asemenea, este util pentru proctită, fistule anale și ulcer rectal.38

Hamamelis virginiana (hamamelis) este în primul rând un tonic și astringent. Afectează sistemul venos prin restabilirea integrității vasculare; prin urmare, este un medicament excelent pentru vene varicoase, hemoragii și hemoroizi. Indicațiile pentru utilizarea sa sunt țesuturile venoase care sunt palide și în diferite stări de flaciditate, dar pot avea și o roșeață profundă din cauza îngroșării vasculare și a stagnării fluxului sanguin. Țesuturile hemoroidale sunt de obicei foarte dureroase și pot avea tendință de ulcerație.38

Hydrastis canadensis (goldenseal) conține hidrastină, berberină, canadină și rășini acre. Își exercită acțiunea asupra membranelor mucoase și afectează vindecarea ulcerațiilor controlând în același timp hemoragiile ușoare; are si proprietati antibacteriene. În plus, are un efect astringent asupra hemoroizilor. Goldenseal este indicat pentru hemoroizi datorați constipației cu o senzație de scufundare în stomac și o durere de cap surdă și pentru fisurile anale care sunt dureroase cu arsuri severe înainte, în timpul și după scaun.9,54.

Ruscus aculeatus (mătura de măcelar) acționează asupra sistemului venos, unde reduce umflarea și are o acțiune vasoconstrictivă, reducând astfel sângerarea.55

Medicamente homeopate

Diverse medicamente homeopatice au fost folosite istoric în tratamentul bolilor anorectale. Adesea câteva simptome cheie

P REZUMAT TRATAMENTUL PENTRU HEMORROIZI

Ca și în cazul tuturor bolilor, tratamentul primar pentru hemoroizi este prevenirea. Acest obiectiv presupune reducerea factorilor care pot fi responsabili pentru creșterea congestiei pelvine; încordare în timpul defecării, stând în picioare sau în picioare pentru perioade prelungite de timp sau boli hepatice de bază. O dietă bogată în fibre este crucială pentru menținerea unei activități intestinale adecvate. Suplimentele de fibre, flavonoidele și diverse medicamente botanice, cum ar fi mătura de măcelar, sunt măsuri suplimentare adecvate.

Băile calde de șezut și preparatele topice sunt utile pentru a ameliora disconfortul, dar au doar efecte temporare.

Dieta

Se recomandă o dietă bogată în carbohidrați complecși, bogată în fibre alimentare. Dieta ar trebui să conțină cantități generoase de alimente bogate în flavonoide, cum ar fi mure, citrice, cireșe și afine pentru a întări structurile venelor.

Suplimente nutritive

Coji de semințe de psyllium: 5 g la culcare

Vitamina C: 500-1000 mg de trei ori pe zi

Flavonoide (alegeți una dintre următoarele):

Bioflavonoide citrice, rutina și/sau hesperidină: 3000-6000 mg/zi

Diosmină micronizată: 500 până la 1000 mg/zi

Extract din samburi de struguri: (95% oligomeri procianidolici) 150-300 mg/zi

Extract de scoarță de pin: 150 până la 300 mg/zi

Medicina Botanica

Extras de mătură de măcelar (Ruscus aculeatus) rusco-

conținut de genină): 100 mg de trei ori pe zi

Medicina Fizica

Hidroterapie: băi calde de șezut pentru ameliorarea hemoroizilor necomplicați

REFERINȚE

Moore K. Anatomie orientată clinic. Baltimore: Williams & Wilkins; 1980: 349-359, 397-403.

Clemente C. Anatomy: A Regional Atlas of the Human Body. a 2-a ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1981.

Hirschman L. Sinopsis of Ano-rectal Diseases. a 2-a ed. St Louis: Mosby; 1942.

Janicke DM, Pundt MR. Tulburări anorectale. Emerg Med Clin North Am. 1996;14:757-788.

Goldstein S. Fisuri anale și fistule. Postgrad Med. 1987;82:86-92.

Kempe H, Silver H, O'Brien D. Diagnostic și tratament pediatric curent. a 8-a ed. Los Altos, CA: Lange Medical; 1984.

Andiran F, Dayi S, Mete E. Consumul de lapte de vacă în constipație și fisura anală la sugari și copii mici. J Pediatr Sănătatea Copilului. 2003;39:329-331.

Kruzel T. Ghidul de urgență homeopat: un manual de referință rapidă pentru îngrijirea homeopatică eficientă. Berkeley, CA: North Atlantic Books; 1992.

Vermeulen F. Concordant Materia Medica. Haarlem. Olanda: Emryss bv Publishers; 1997.

Scholefield JH, Lund JN. O abordare nechirurgicală a fisurii anale cronice. Hosp Pract. 1997;32:181-188.

Kua KB, Kocher HM, Kelkar A, et al. Efectul trinitratului de gliceril topic asupra fluxului sanguin anodermic la pacienții cu fisuri anale cronice. ANZJ Surg. 2001;71:548-550.

Kennedy ML, Sowter S, Nguyen H, et al. Unguent trinitrat de gliceril pentru tratamentul fisurii anale cronice: rezultate ale unui studiu controlat cu placebo și urmărire pe termen lung. Dis Colon Rectum. 1999;42: 1000-1006.

Nelson R. O revizuire sistematică a terapiei medicale pentru fisura anală. Dis Colon Rectum. 2004;47:422-431.

Mc Dowell B, Kruzel T. Fizioterapie— Note suplimentare. Portland, OR: NCNM Press, compilat; 1997-1998.

Boyle W, Saine A. Prelegeri în Hidroterapie Naturopatică. East Palestine, OH: Buckeye Naturopathic Press; 1988.

D'Adamo P. Eat Right 4 Tipul tău. Enciclopedia completă a grupului de sânge: Ghidul de referință AZ pentru conexiunea grupului de sânge la simptome, boli, afecțiuni, vitamine, suplimente, ierburi și alimente. New York: Riverhead Books; 2002.

Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Baza patologică a bolii. Philadelphia: Saunders; 1984:836-841, 859-862.

Berkow R, ed. Manualul Merck de diagnostic și terapie. a 14-a ed. Rahway, NJ: Merck Sharp & Dohme Research Laboratories; 1982:560-566.

Trowell H, Burkitt D, Heaton K. Fibre dietetice, alimente epuizate în fibre și boli. Londra, Orlando: Academic Press; 1985.

Leff E. Hemoroizi. Postgrad Med. 1987;82:95-101.

Moesgaard F, Nielsen ML, Hansen JB,

et al. Dieta bogată în fibre reduce sângerarea și durerea la pacienții cu hemoroizi. Dis Colon Rectum. 1982;25:454-456.

Webster DJ, Gough DC, Craven JL. Utilizarea de evacuare în vrac la pacienții cu hemoroizi. Br J Surg. 1978;65:291-292.

Burbrick MP, Benjamin RB. Hemoroizi și fisuri: probleme comune, soluții actuale. Medicină postuniversitară. 1985;77:165-169, 172-174.

Perez-Miranda M, Gomez-Cedenilla A, Leon-Colombo T, et al. Efectul suplimentelor de fibre asupra hemoroizilor cu sângerări interne. Hepatogastroenterologie. 1996;43:1504-1507.

Ahmed SK, Thomson HJ. Efectul micului dejun asupra plângerilor anale minore: un studiu caz-control potrivit. JR Coll Surg Edinb. 1997;42:331-333.

Annoni F, Boccasanta P, Chiurazzi D, et al. Tratamentul simptomelor acute ale bolii hemoroizilor cu doze mari de O-(beta-hidroxietil)-rutozide orale. Minerva Med. 1986;77:1663-1668.

Wijayanegara H, Mose JC, Achmad L,

et al. Un studiu clinic al hidroxietilrutosidelor în tratamentul hemoroizilor de sarcină. J Int Med Res. 1992; 20:54-60.

Wadworth AN, Faulds D. Hidroxietilrutozide: o revizuire a farmacologiei sale și eficacitatea terapeutică în insuficiența venoasă și tulburările asociate. Droguri. 1992;44:1013-1032.

Buckshee K, Takkar D, Aggarwal N. Terapia cu flavonoide micronizate în hemoroizii interni ai sarcinii. Int J Gynaecol Obstet. 1997;57:145-151.

Norman DA, Newton R, Nicholas GV. Electroterapie cu curent continuu a hemoroizilor interni: o abordare ambulatorie eficientă, sigură și nedureroasă. Am J Gastroenterol. 1989;84:482-487.

Machicado GA, Cheng S, Jensen DM. Rezolvarea fisurilor anale cronice după tratamentul hemoroizilor interni adiacenți cu sondă de curent continuu. Gastroin- test Endosc. 1997;45:157-162.

Keesey NOI. Obliterarea hemoroizilor cu galvanism negativ. Arch Phys Ther X-ray, Rad. 1934: septembrie.

Eitan A, Bishara B, Duek DS, et al. Comparație între coagularea în infraroșu și ligatura cu bandă de cauciuc pentru tratamentul hemoroizilor. Anus. 1989:88-91:XII/90.

Antonelli A. Coagularea în infraroșu a hemoroizilor. Endosc Rev. 1989;Ian-Feb:75-76.

O'Connor JJ. Coagularea în infraroșu a hemoroizilor. Practică Gastroenterol. 1986;10:8.

Jongen J, Bach S, Stubinger SH și colab. Excizia hemoroizului extern trombozat sub anestezie locală: o evaluare retrospectivă a 340 de pacienți. Dis Colon Rectum. 2003;46:1226-1231.

Guernsey W. Terapia homeopatică a hemoroizilor. a 2-a ed. Philadelphia: Boericke & Tafel; 1892.

Felter HW, Lloyd JU. Dispensatorul american al regelui. a 18-a ed. Cincinnati: Ohio Valley Co; 1983.

Beutner KR, von Krogh G. Starea actuală a podophyllumului pentru tratamentul verucilor genitale. Semin Dermatol. 1990;9:148-151.

Bekassy Z, Westrom L. Coagularea în infraroșu în tratamentul condilomului acuminat în tractul genital feminin. Sex Transm Dis. 1987;14:209-212.

Beers MH, Berkow R. Manualul Merck de Diagnostic și Terapie. a 17-a ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories; 1999.

Lookingbill D, Marks Jr JG. Principii de dermatologie. Philadelphia: Saunders; 1986.

Traub M. Diagnostic dermatologic și terapie naturală. a 2-a ed. Portland, OR: NCNM Press; 1985.

Tanagho E, Urologie generală a lui McAninch J. Smith. a 14-a ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1995.

Ghirardi M, Nascimbeni R, Mariani PP, et al. Cursul și istoria naturală a proctitei ulcerative idiopatice la adulți. Ann Ital Chir. 2002;73:155-158.

Kennedy M, Bruninga K, Mutlu EA, et al. Tratamentul de succes și susținut al proctitei cronice de radiații cu vitamine antioxidante E și C. Am J Gastroenterol. 2001;96:1080-1084.

Lamson DW, Brignall MS. Antioxidanții în terapia cancerului: acțiunile și interacțiunile lor cu terapiile oncologice. Altern Med Rev. 1999;4:304-329.

Lamson D, Brignall M. Antioxidanții și terapia cancerului II: ghid rapid de referință. Altern Med Rev. 2000;5:152-163.

Kiely EM, Ajayi NA, Wheeler RA, et al. Procto-colită de deviere: răspuns la tratamentul cu acizi grași cu lanț scurt. J Pediatr Surg. 2001;36:1514-1517.

Șef KA, Jurenka JS. Boala inflamatorie intestinală partea I: colita ulceroasă - fiziopatologie și opțiuni de tratament convenționale și alternative. Altern Med Rev. 2003;8:247-283.

Alexander-Williams J. Pruritus ani: ce să faci, ce să nu faci pentru a controla această mâncărime internă. Postgrad Med. 1985;77:

56-59, 62, 65.

Aucoin EJ. Prurit ani. Postgrad Med. 1987;82:76-80.

Jacobs DS, ed. Manual de testare de laborator cu index al cuvintelor cheie. a 2-a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.

Boericke W. Materia Medica cu Repertoriu. a 9-a ed. Philadelphia: Boericke & Runyon; 1927.

Tilgner S. Medicina din plante: din inima Pământului. Creswell, OR: Wise Acres; 1999.

Psoriazis

Michael T. Murray, ND și Michael Traub, ND, DHANP, FABNO

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Plăci roșii circumscrise, îngroșate, care se află deasupra solzii alb-argintii.

Caracteristic implică scalpul; suprafețele extensoare ale încheieturilor, coatelor,

genunchi, fese și glezne; și locurile de traume repetate.

Istoric familial pozitiv în 30% din cazuri.

Implicarea unghiei are ca rezultat pitting caracteristic. Alte modificări ale unghiilor includ onicoliza, decolorarea, îngroșarea și distrofia.

Posibilă artrită.

P CONSIDERAȚII GENERALE

Psoriazisul este o afecțiune comună a pielii. Rata sa de apariție în Statele Unite este între 2% și 4% din populație. Psoriazisul afectează puțini oameni de culoare din zonele tropicale, dar este mai frecvent în rândul celor din zonele temperate, deși încă mai scăzut decât la albi. Apare frecvent în rândul japonezilor, dar este rar la indienii americani. Psoriazisul apare în mod egal la bărbați și femei, iar debutul mediu este la vârsta de 33 de ani1, deși 2% dintre pacienți prezintă debut la vârsta de 2 ani.

Psoriazisul este un exemplu clasic de tulburare hiperproliferativă a pielii. Rata proliferării keratinocitelor, evaluată prin colorarea antigenului nuclear al celulelor proliferative, este cea mai mare în veruce (72,1%) și psoriazis (45%), urmate de carcinomul scuamos (28%), keratoza actinică (23%) și carcinomul bazocelular (21,4%). Inhibitorul de apoptoză survivin este un membru descris recent al familiei „inhibitori de apoptoză” exprimat în majoritatea cancerelor umane și, de asemenea, cunoscut ca un regulator al mitozei. Survivin a fost detectat la 88% dintre pacienții cu psoriazis. Este probabil ca și alți factori să fie implicați în dezvoltarea unei epiderme hiperplazice.2

Patogenia psoriazisului este incomplet înțeleasă; este o boală complexă, multifactorială, cu predispoziție genetică. Etiopatogenitatea psoriazisului poate fi examinată din mai multe puncte de vedere diferite. Este o tulburare poligenică. Stresul oxidativ a fost legat de inflamația în psoriazis.3 Este o disfuncție imunitară. Angiogeneza joacă un rol critic. Neuropeptidele sunt implicate.4 Cercetarea fiecăruia dintre acești factori relevă niveluri tot mai mari de studii sofisticate. În acest moment, nu pare posibil să le combine pe toate sub o singură teorie unificatoare.

Cu toate acestea, recentele progrese genetice și imunologice au sporit considerabil înțelegerea psoriazisului ca o tulburare inflamatorie cronică, mediată imun. Defectul imunitar primar în psoriazis pare a fi o creștere a semnalizării celulare prin chemokine și citokine care acționează asupra expresiei genice reglate în sus și provoacă hiperproliferarea keratinocitelor. Cunoștințele actuale despre psoriazis au catalizat dezvoltarea unor tratamente biologice țintite.

HLA-Cw6, care se află în regiunea majoră de histocompatibilitate de pe cromozomul 6, este considerat în prezent principalul determinant genetic al psoriazisului. Sunt de interes variantele din sau în apropierea genelor care codifică subunități de citokine (IL12B, IL23A) sau receptori de citokine (IL23R). Produsul genic al IL12B, p40, este ținta unei terapii recent

aprobate cu anticorpi monoclonali pentru psoriazis (ustekinumab). Asocierea cu psoriazisul a fost găsită și în genele care codifică factorul de necroză tumorală alfa (TNF-a) și alte citokine. Multe dintre aceste variații genetice sunt, de asemenea, asociate cu tulburări imunitare considerate comorbidități psoriazice, inclusiv boala Crohn și diabetul.5

Deși în trecut psoriazisul era considerat o tulburare a keratinocitelor, acum este general acceptat că este în primul rând o tulburare mediată imun. Celulele ale

pielea constă din keratinocite care sintetizează citokine, celule prezentatoare de antigen, limfocite T epidermotrofe și circulante, celule endoteliale capilare dermice, mastocite, macrofage tisulare, granulocite, fibroblaste și celule non-Langerhan. Toate aceste celule comunică prin intermediul secreției de citokine și răspund în consecință prin stimulare de către bacterii, substanțe chimice, lumină ultravioletă și alți factori iritanti. Citokina primară eliberată ca răspuns la prezentarea antigenului este TNF-a. De obicei, acesta este un proces controlat, cu excepția cazului în care insulta la nivelul pielii este prelungită, caz în care o producție dezechilibrată de citokine la o gazdă susceptibilă duce la o stare patologică, cum ar fi psoriazisul. Studiile au arătat că keratinocitele activate în leziunile psoriazice nu numai că suferă un turnover accelerat, ci sunt și o sursă majoră de citokine proangiogenice, cum ar fi factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF), factorul de angiogeneză care stimulează celulele endoteliale, TNF-a și factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF, alți factori de creștere ai hipoxiei, alți factori anigiogenici). angiopoietinele, interleukina-8 (IL-8) și IL-17 — sunt suprareglate în psoriazis.7 Pacienții cu psoriazis care au primit tratament anti-VEGF pentru cancer au prezentat remiterea completă a simptomelor lor cutanate.8

Inițial, celulele dendritice imature din epidermă stimulează celulele T din ganglionii limfatici ca răspuns la stimularea antigenului. Infiltratul limfocitar în psoriazis cuprinde predominant celule T CD4 și CD8. Moleculele de adeziune care promovează aderența leucocitelor sunt foarte exprimate în leziunile psoriazice.9 După ce celulele T primesc stimularea și activarea primară, are loc o sinteză rezultată de ARNm pentru IL-2, rezultând o creștere ulterioară a receptorilor IL-2. Creșterea IL-2 din celulele T activate și IL-12 din celulele Langerhans reglează în cele din urmă genele care codifică pentru transcrierea citokinelor, cum ar fi IFN-gamma, TNF-a și IL-2, care sunt responsabile pentru diferențierea, maturarea și proliferarea celulelor T în celule efectoare de memorie. În cele din urmă, celulele T migrează spre piele, unde se acumulează în jurul vaselor de sânge dermice, producând citokine proangiogenice și alți factori angiogeni, așa cum este descris mai sus. Acestea sunt primele dintr-o serie de modificări imunologice care au ca rezultat formarea de leziuni psoriazice acute.10 Răspunsul imun descris mai sus este un răspuns oarecum normal la stimularea antigenului. Rămâne neclar de ce activarea celulelor T care are loc, urmată de migrarea ulterioară a leucocitelor în epidermă și derm, creează o proliferare celulară accelerată. Un factor care contribuie la acest lucru este fibronectina (FN), o moleculă de adeziune celulară care ancorează celulele la substraturile de colagen sau proteoglican și este implicată în multe procese celulare, inclusiv repararea țesuturilor, embriogeneza, coagularea sângelui și migrarea/aderența celulelor. Transformarea

factorului de creștere beta (TGF-Ș) stimulează domeniul suplimentar A-FN (EDA-FN), o formă de FN cu un domeniu suplimentar. EDA-FN stimulează, la rândul său, hiperproliferarea keratinocitelor și, prin stimularea receptorului Toll-like (TLR) 4, produce citokine proinflamatorii, cum ar fi TNF-a, IL-1, IL-6 și IL-12. Aceste bucle FN contribuie la menținerea și progresia leziunilor psoriazice. Deși asocierea dintre psoriazis și bolile cardiovasculare rămâne oarecum neclară, o legătură plauzibilă poate fi promovarea aterosclerozei și a bolii trombotice ale inimii de către EDA-FN.11

Pe scurt, acum este recunoscut că psoriazisul este cauzat de reactivitatea anormală a celulelor T specifice din piele. Modificările barierei epidermice, apărarea înnăscută și procesarea semnalelor inflamatorii pot contribui toate la declanșarea unui mecanism imunitar înnăscut nespecific, care, în combinație cu semnalizarea IL-23, poate duce la dereglarea răspunsurilor imune determinate de celulele T.

Se știe că psoriazisul se dezvoltă la primitorii de transplant de măduvă osoasă de la donatori cu psoriazis, se curăță la primitorii de la donatori fără psoriazis și că medicamentele imunosupresoare sunt eficiente în reducerea psoriazisului. profiluri?

Este interesant faptul că cercetătorii au recunoscut „antigenele neidentificate” ca fiind în mod aparent sursa cascadei psoriazice. S-a raportat o relație clară a psoriazisului cu afecțiuni precum boala celiacă14 și boala Crohn15. În plus, mucoasa intestinală a pacienților cu psoriazis fără simptome intestinale a prezentat leziuni microscopice și o permeabilitate intestinală mai mare, chiar și atunci când mucoasa a apărut macroscopic normală. conducând la o funcție intestinală deficitară, cel mai probabil încurajează o permeabilitate intestinală mai mare și o inflamație, ceea ce le permite în cele din urmă acestor compuși antigenici și endotoxici să părăsească limitele intestinale, să călătorească prin fluxul sanguin și să inițieze cascade imunitare activate în țesuturile susceptibile.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Deși psoriazisul are o componentă genetică semnificativă, o scădere a sursei de activatori imunitari antigenici transmisi prin sânge poate fi realizată în mod substanțial prin intervenția medicinei naturiste. O serie de factori controlabili par să cauzeze sau să contribuie la bazele etiologice și patogeneza psoriazisului, după cum urmează:

Digestia incompletă a proteinelor

Toxemia intestinală

Funcție hepatică afectată

Deficiențe biliare

Consumul de alcool

Consumul excesiv de grăsimi animale

Deficiențe nutriționale

Stres

Funcția gastrointestinală

Digestie incompletă a proteinelor

Digestia incompletă a proteinelor sau absorbția intestinală deficitară a produselor de descompunere a proteinelor poate duce la creșterea aminoacizilor și a polipeptidelor în intestin. Acestea sunt metabolizate de bacteriile intestinale în mai mulți compuși toxici. Metaboliții toxici ai aminoacizilor arginină și ornitină sunt cunoscuți ca poliamine (de exemplu, putrescină, spermidină și cadaverină) și s-au dovedit a fi mai mari la persoanele cu psoriazis. Poliaminele inhibă formarea de adenozin monofosfat ciclic și, prin urmare, contribuie la rata excesivă de proliferare celulară (Figura 204-1).18-20 Nivelurile scăzute ale poliaminelor la nivelul pielii și urinare sunt asociate cu ameliorarea clinică a psoriazisului.18

O serie de compuși naturali pot inhiba formarea poliaminelor și pot fi benefice în tratamentul psoriazisului. De exemplu, vitamina A și alcaloizii Hydrastis canadensis (goldenseal) precum berberina inhibă decarboxilaza bacteriană, enzima care transformă aminoacizii în poliamine.21,22 Totuși, cel mai bun mod de a preveni formarea excesivă a poliaminelor este evaluarea funcției digestive cu ajutorul Heidelberg și analiza gastrică și analiză digestivă cuprinzătoare. (de exemplu, suplimentarea cu acid clorhidric) pentru a asigura digestia și absorbția completă a proteinelor (aceste metode de evaluare pot fi găsite în capitolele 18 și 27).

FIGURA 204-1 Aminoacizi, poliamine și inhibarea adenilat-ciclazei.

Toxemia intestinală

O serie de toxine derivate din intestin sunt implicate în dezvoltarea psoriazisului, inclusiv endotoxine (componente ale peretelui celular al bacteriilor gramnegative), produse streptococice, Candida albicans, compuși de drojdie și complexe imune de imunoglobuline (Ig) E și IgA. compușii conduc la creșteri ale nivelurilor de guanozin monofosfat ciclic (GMP) în celulele pielii, crescând astfel rata de proliferare în mod dramatic. Creșterea excesivă a C. albicans în intestine (candidoză cronică) poate juca un rol la unii pacienți cu psoriazis.

O dietă săracă în fibre alimentare este asociată cu niveluri crescute de toxine derivate din intestin.23 Fibrele alimentare sunt esențiale pentru menținerea unui colon sănătos. Multe

componente din fibre leagă toxinele intestinale și promovează excreția acestora în fecale. Prin urmare, este esențial ca dieta unei persoane cu psoriazis să fie bogată în fasole, fructe și legume. Pot fi utilizați și compuși naturali care leagă endotoxinele și promovează excreția acestora. De exemplu, un extract apos din planta Smilax sarsaparilla a fost găsit într-un studiu din 1942 a fi eficient în psoriazis, în special în varietatea mai cronică, care formează plăci mari.27 În acest studiu controlat pe 92 de pacienți, S. sarsaparilla a îmbunătățit considerabil psoriazisul la 62% dintre pacienți și a dus la eliminarea completă a unui alt subiect. Acest beneficiu se datorează aparent legării componentelor S. sarsaparilla de și promovând excreția endotoxinelor bacteriene.

Deoarece severitatea clinică, precum și răspunsul terapeutic s-au dovedit a corela bine cu nivelul de endotoxine circulante, controlul toxinelor derivate din intestin este important în tratamentul psoriazisului. Trebuie depus un efort pentru a promova legarea și eliminarea corespunzătoare a acestor compuși prin sprijinirea excreției lor în fecale, precum și manipularea corespunzătoare a endotoxinelor absorbite de către ficat.

Funcția ficatului

Corectarea funcției hepatice anormale poate fi benefică în tratamentul psoriazisului.28 Legătura dintre ficat și psoriazis se referă la una dintre sarcinile de bază ale ficatului — filtrarea și detoxifierea sângelui care revine prin circulația portală din intestine. Din punct de vedere structural, arhitectura hepatică poate fi deja alterată la pacienții cu psoriazis.29 După cum sa menționat anterior, psoriazisul a fost legat de prezența mai multor subproduse microbiene în sânge. Dacă funcția hepatică este compromisă de nivelurile excesive ale acestor toxine din intestin sau dacă există o scădere a capacității de detoxifiere a ficatului, nivelul toxinelor sistemice crește și psoriazisul se agravează.

Se știe că consumul de alcool agravează semnificativ psoriazisul.30 Alcoolul are acest efect deoarece crește absorbția toxinelor din intestin (prin deteriorarea mucoasei intestinale) și afectează funcția ficatului. Consumul de alcool trebuie limitat la persoanele cu psoriazis.

Silimarina, componenta flavonoidă a Silybum marianum, a fost raportată a fi valoroasă în tratamentul psoriazisului.28 Probabil că acesta este un rezultat al capacității sale de a îmbunătăți funcția hepatică, de a inhiba inflamația și de a reduce proliferarea celulară excesivă.31,32.

Deficiențe biliare

La pacientul psoriazic, endotoxinele sunt capabile să se transloce din intestin în fluxul sanguin.26 Acizii biliari prezenți în mod normal în intestine acționează pentru a detoxifica endotoxinele bacteriene. În absența unor cantități suficiente de acizi biliari, endotoxinele care se translocă în fluxul sanguin pot produce stări patologice care variază ca severitate în funcție de cantitatea lor, inclusiv eliberarea de citokine inflamatorii despre care se știe că joacă un rol în psoriazis.

A fost efectuat un studiu maghiar fascinant pe 800 de pacienți cu psoriazis, în care 551 au fost tratați cu suplimente orale de acid biliar (acid dehidrocolic) timp de 1 până la 6 săptămâni sau, respectiv, 3 până la 8 săptămâni pentru cazurile acute sau cronice. Terapiile convenționale au fost administrate la 249 de pacienți ca grup de comparație. Ambele grupuri au fost sfătuite să mănânce o dietă bogată în legume și fructe și au fost instruiți să evite condimentele iute, alcoolul, ceapa crudă, usturoiul și băuturile răcoritoare carbogazoase. Din cei 551 de pacienți care au primit acid biliar, 434 (78,8%) au devenit asimptomatici, în timp ce doar 62 (24,9%) dintre cei 249 de pacienți care au primit terapii convenționale au demonstrat o recuperare clinică în această perioadă de tratament. În plus, efectul curativ al suplimentării cu acid biliar a fost mai pronunțat în forma acută de psoriazis; 95,1% dintre pacienții din acest grup au devenit asimptomatici. În evaluările de urmărire 2 ani mai târziu, 319 din cei 551 de pacienți cu psoriazis acut și cronic care au fost tratați cu acid biliar (57,9%) au fost asimptomatici, comparativ cu doar 15 din cei 249 de pacienți (6%) care au primit tratamentul convențional. pastile acoperite cu zahăr o dată pe zi sau pulbere de acid dehidrocolic (acidum dehydrocholicum pulvis) la două până la trei doze de 0,25 g/zi.

Deoarece există un risc teoretic de apariție a tumorilor maligne la pacienții cu funcție intestinală lenta, cărora li se administrează terapie de lungă durată cu acizi biliari, cercetătorii din acest studiu au recomandat subiecților lor să nu continue să ingereze acizi biliari în mod regulat, ci să le suplimenteze numai după o masă grasă, odată ce perioada inițială de tratament a fost încheiată. Două evaluări separate ale efectelor acidului biliar asupra proliferării mucoasei colonului raportează rezultate contradictorii.33,34 Alte două studii au găsit de fapt un efect protector împotriva cancerului al acidului ursodeoxicolic. Unul a fost un studiu observațional pe 114 pacienți cu ciroză biliară primară la care s-a descoperit o reducere a riscului de adenom de colon. Prevalența adenoamelor colorectale a fost de 13% în grupul tratat față de 24% în grupul netratat. În plus, indicele de proliferare a celulelor epiteliale de colon a fost semnificativ mai scăzut la pacienții tratați decât la pacienții netratați.35 Un al doilea studiu clinic randomizat controlat pe 52 de subiecți a constatat scăderi semnificative ale riscului de a dezvolta displazie colorectală sau cancer la pacienții cu colită ulceroasă și colangită sclerozantă primară.36 precum și profilul lor de siguranță. Cu toate acestea, având în vedere informațiile precedente, pare rezonabil să se ia în considerare utilizarea acizilor biliari pentru tratamentul pe termen scurt al psoriazisului și să se monitorizeze colonul înainte și după tratament la pacienții cu risc crescut de cancer de colon.

Nutriţie

Acizi grași Omega-3

Manipularea uleiurilor alimentare este extrem de importantă în gestionarea psoriazisului deoarece nivelurile serice ale acizilor grași liberi sunt de obicei anormale la pacienții afectați.37 Un beneficiu deosebit îl reprezintă acizii grași omega-3. Majoritatea cercetărilor clinice au folosit uleiuri de pește bogate în acid eicosapentaenoic (EPA) și acid docosahexaenoic (DHA). Mai multe studii clinice dublu-orb au demonstrat că suplimentarea

dietei cu 10 până la 12 g/zi de uleiuri de pește (furnizează 1,8 g EPA și 1,2 g DHA) are ca rezultat o îmbunătățire semnificativă.38-40 Această cantitate de EPA și DHA ar fi echivalentă cu cantitatea de EPA din aproximativ 150 g de somon, macrou, hering, macrou.

Îmbunătățirea psoriazisului de la EPA se datorează parțial competiției EPA pentru situsurile de legare a acidului arahidonic, producând leucotrienă B5 (LTB5), care este doar cu o zecime mai puternic decât mediatorul inflamator LTB4. Nivelurile de LTB4 s-au dovedit a fi crescute în plăcile psoriazice și demonstrează proprietățile chemotactice necesare pentru infiltrarea leucocitelor și proliferarea keratinocitelor.41 În pielea persoanelor cu psoriazis, producția de leucotriene inflamatorii din acidul arahidonic este de multe ori mai mare decât în mod normal42. activitate.

În epiderma psoriazică, conținutul celular de acid arahidonic liber și acid 12-hidroxieicosatetraenoic (12-HETE; un produs al metabolismului lipoxigenazei acidului arahidonic) este de 250 și, respectiv, de 810 ori mai mare decât în țesutul epidermic neafectat.42

Efectele imunomodulatoare ale acizilor grași omega-3 includ suprimarea proliferării limfocitelor, a celulelor CD4, prezentarea antigenului, prezentarea moleculei de adeziune, răspunsurile Th1 și Th2 și producția de citokine proinflamatorii (cum ar fi IL-1, TNF-a și PDGF), care previne vascularizarea liberă a acidului aradonic. și poate explica observarea clinică obișnuită a plăcilor la locurile traumei repetate. Aceste observații sunt semnificative, deoarece creșterea 12-HETE stimulează calea 5-lipoxigenazei, favorizând formarea leucotrienelor. Această cale este inhibată de EPA și glutation peroxidază, ceea ce sugerează că o deficiență de seleniu poate fi un factor contributiv (vezi mai târziu „Dietă, post și controlul alergiilor alimentare”).

După cum era de așteptat, inhibitorii de ciclooxigenază (de exemplu, aspirina și majoritatea agenților antiinflamatori nesteroidieni) pot exacerba psoriazisul, în timp ce inhibitorii de lipoxigenază (de exemplu, benoxaprofen) pot aduce îmbunătățiri. Cu toate acestea, este improbabil ca inhibarea selectivă a unei componente sau a unei enzime (de exemplu, un inhibitor de 5-lipoxigenază) să facă mai mult decât să creeze un dezechilibru în această rețea strâns integrată de mediatori, ceea ce poate să nu fie neapărat benefic45.

Deoarece acidul arahidonic se găsește numai în țesuturile animale, pacienții cu psoriazis trebuie să-și limiteze aportul de produse de origine animală, în special grăsimi animale și produse lactate.

Dieta, postul și controlul alergiilor alimentare

O evaluare a 316 pacienți cu psoriazis și 366 subiecți de control, ambele grupuri fiind în intervalul de vârstă 16 până la 65 de ani, a constatat că psoriazisul a fost asociat pozitiv cu indicele de masă corporală și invers legat de aportul de morcovi, roșii, fructe proaspete și indicele aportului de beta-caroten46. boala a descoperit că astfel de diete i-au ajutat pe pacienții cu psoriazis.47 Îmbunătățirea s-a datorat probabil scăderii nivelurilor de toxine și poliamine derivate din intestin. Pacienții au beneficiat, de asemenea, de diete fără gluten și

de eliminare.48,49 Mai multe ierburi folosite ca condimente - inclusiv turmeric, ardei roșu, cuișoare, ghimbir, chimen, anason, fenicul, busuioc, rozmarin, usturoi și rodie - pot bloca activarea factorului nuclear kappa B al citokinelor inflamatorii.50

Nutrienți individuali

Nivelurile scăzute de vitamina A și zinc sunt frecvente la pacienții cu psoriazis.51'53 Având în vedere rolurile critice ale acestor nutrienți în sănătatea pielii, suplimentarea ar putea fi justificată chiar și fără această asociere.

Suplimentarea cu crom poate fi indicată pentru a crește sensibilitatea receptorilor de insulină, deoarece pacienții cu psoriazis au de obicei niveluri serice crescute atât de insulină, cât și de glucoză și prezintă un risc crescut de diabet zaharat de tip 2 și sindrom metabolic.54

Dovezi substanțiale indică faptul că psoriazisul este un factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare.55 Rămâne dificil de concluzionat dacă factorii de risc sunt cauzați de psoriazis sau au o patogeneză comună. Inflamația, caracterizată prin prezența citokinelor proinflamatorii și activarea endotelială, este o temă comună care stă la baza acestor afecțiuni. Dislipidemia, calcificarea coronariană, creșterea proteinei C-reactive foarte sensibile, scăderea acidului folic și hiperhomocisteinemia se găsesc semnificativ mai des la pacienții cu psoriazis.56

Procesele inflamatorii care stau la baza psoriazisului sugerează posibilitatea apariției deficiențelor de acizi grași omega-3, acid folic și vitamina B12, care se găsesc și în bolile cardiovasculare.57 Nivelurile ridicate de homocisteină și scăderea acidului folic se corelează cu zona psoriazisului și indicele de severitate (PASI). Rata de turnover rapidă a keratinocitelor în psoriazis poate duce la utilizarea de folat și o deficiență ulterioară.58 Autorii unui studiu concluzionează că „Suplimentele alimentare cu acid folic, B6 și B12 pare rezonabil la pacienții cu psoriazis, în special la cei cu homocisteină crescută, acid folic scăzut și factori de risc cardiovascular suplimentari cu acid folic sau hidromtrat cu factori de risc cardiovascular suplimentari."59 doza recomandată este de 1 până la 5 mg/zi.

Nivelurile de glutation peroxidază (GP) sunt scăzute la pacienții cu psoriazis, posibil din cauza unor factori precum abuzul de alcool, malnutriția și pierderea excesivă a pielii din cauza bolii hiperproliferative. Nivelurile scăzute ale GP se normalizează cu terapia orală cu seleniu și vitamina E.60 O investigație a constatat că pacienții cu psoriazis pe termen lung (3 ani sau mai mult) au demonstrat un nivel scăzut de seleniu plasmatic.61 Un alt studiu care a comparat 113 pacienți cu psoriazis moderat până la sever și 104 martori sănătoși a constatat că pacienții cu psoriazis de sex masculin între 20 și 42 de ani au avut o boală mai mare decât femeile cu o durată mai mare de 42 de ani. concentrații scăzute de seleniu. Cele mai scăzute valori ale seleniului din sângele integral au fost găsite în subgrupul de pacienți de sex masculin cu boală răspândită de lungă durată, care au necesitat și tratament cu metotrexat și retinoizi.62

S-a stabilit că pacienții cu psoriazis diseminat au scăderea semnificativă a nivelului seric al formei biologic active a vitaminei D, 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol) în comparație cu martorii de vârstă și sex și, de asemenea, în comparație cu pacienții cu psoriazis moderat63.

Keratinocitele din epidermă transformă 7-dehidrocolesterolul în vitamina D3 în prezența ultravioletei B. Lumina soarelui, fototerapia UVB, calcitriolul oral și vitamina D locală și analogii săi sunt o terapie eficientă pentru psoriazis datorită acțiunilor antiproliferative și diferențiatoare ale vitaminei D asupra keratinocitelor. cu o creștere a IL-10 și o scădere a IL-8, care pot fi responsabile pentru îmbunătățirile observate în psoriazis.65

De asemenea, s-a demonstrat că analogii vitaminei D, cum ar fi calcipotriolul, mediază expresia peptidelor antimicrobiene proinflamatorii, cum ar fi Ş-defensin, și că scad IL-17A, IL-17F și IL-8 în pielea psoriazică lezională.

Legarea calcitriolului de receptorii de vitamina D (VDR) din piele modulează expresia unui număr mare de gene, inclusiv regulatorii ciclului celular, factorii de creștere și receptorii acestora. Polimorfismele genei VDR sunt asociate cu psoriazis și pot predispune la dezvoltarea psoriazisului și a rezistenței la terapia cu calciporiol, contribuind, de asemenea, la disfuncția hepatică la pacienții cu psoriazis.68

Având în vedere importanța vitaminei D în psoriazis, cancer, boli inflamatorii și alte afecțiuni, unii cercetători au sugerat că recomandările pentru protecția solară și prevenirea cancerului de piele ar putea trebui reevaluate pentru a permite un statut suficient de vitamina D. Cu toate acestea, studiile efectuate în Honolulu, Miami și sudul Arizonei au arătat că expunerea abundentă la soare nu a asigurat neapărat adecvarea vitaminei D, ceea ce indică necesitatea suplimentării cu vitamina D pentru a atinge niveluri optime în sânge, protejând în același timp pielea de leziunile solare și cancerul de piele.69

S-a demonstrat că vitamina D orală poate fi administrată în siguranță în doze zilnice de până la 5000 UI/zi, unii experți recomandând până la 10.000 UI/zi pentru a corecta o deficiență.70

Acid fumaric

În ultimele trei decenii, terapia cu acid fumaric a devenit din ce în ce mai populară în Europa de Vest pentru psoriazis. Terapia constă în administrarea orală de acid dimetilfumaric (240 mg/zi) sau acid monoetilfumaric (720 mg/zi) și aplicarea locală a 1% până la 3% acid monoetilfumaric. Studiile clinice au arătat că este util la mulți pacienți cu psoriazis71, dar pot apărea efecte secundare precum înroșirea pielii, greață, diaree, stare generală de rău, dureri gastrice și tulburări ușoare ale ficatului și rinichilor.72 Vă recomandăm să utilizați terapia cu acid fumaric numai după ce alte terapii naturale s-au dovedit ineficiente.

Aspecte psihologice

Lucrările de cercetare privind rolul stresului în exacerbările psoriazice sunt mixte. O investigație a arătat că o mare parte (39%) dintre pacienții cu psoriazis raportează apariția unui anumit eveniment stresant cu o lună înainte de episodul inițial. Astfel de pacienți au un prognostic mai bun.73 Totuși, alte descoperiri arată o relație limitată între stres și vulnerabilitatea la psoriazis, prin care corelația părea să apară mai ales la pacienții cu factori de stres repeți care apar de patru ori sau mai mult într-un an.74 Gestionarea stresului poate beneficia persoanelor cu psoriazis. cei care au primit doar fototerapie. Starea psoriazisului a fost evaluată în trei moduri: inspecție directă de către asistentele clinice neorbite, inspecție directă de către medici orbiti la starea pacientului de studiu (bandă sau fără bandă) și evaluarea orb de către medic a fotografiilor leziunilor psoriazice. Patru indicatori secvențiali ai stării pielii au fost monitorizați în timpul studiului: un prim punct de răspuns, un punct de cotitură, un punct de jumătate și un punct de curățare. Subiecții din grupurile de bandă au atins punctul de jumătate (P = 0,013) și punctul de curățare (P = 0,033) semnificativ mai rapid decât cei în starea fără bandă atât pentru tratamentele UVB cât și PUVA. În cele din urmă, psihoterapia poate fi un adjuvant esențial pentru persoanele cu probleme psihologice persistente nerezolvate, cum ar fi anxietatea, depresia și stresul psihosocial al acestei boli cronice de piele. Au fost raportate câteva cazuri care documentează tratamentul cu succes al psoriazisului numai cu hipnoză și biofeedback.76

Terapeutică fizică

Lumina soarelui și lumina ultravioletă

Lumina soarelui (care conține lumină ultravioletă) este extrem de benefică pentru persoanele cu psoriazis.77,78 S-a demonstrat că helioterapia în aer liber de 4 săptămâni promovează eliminarea semnificativă a simptomelor psoriazice la 84% din 373 de subiecți.79 Studiile care utilizează paturi de bronzare comerciale fără prescripție medicală au arătat că majoritatea pacienților le consideră utile80; de asemenea, facilitează în mod obiectiv îmbunătățirea atât a severității psoriazisului, cât și a calității vieții legate de sănătate.81 În plus, un studiu retrospectiv deschis a studiat utilizarea combinată a retinoidului acitretin (un derivat al vitaminei A) împreună cu un regim de bronzare de 4 până la 5 zile pe săptămână; 83% din 23 de subiecți au experimentat o recuperare completă sau aproape completă.82

Expunerea specifică la ultraviolete poate fi, de asemenea, benefică datorită inducerii sintezei vitaminei D în piele. Tratamentul medical standard cu ultraviolete al psoriazisului implică de obicei utilizarea medicamentului psoralen și ultraviolete A (terapie PUVA; 320 până la 340 nm). Expunerea la ultraviolete B (UVB; 280 până la 320 nm) duce, de asemenea, la inhibarea proliferării celulare; în anumite studii, s-a dovedit a fi la fel de eficient ca terapia PUVA, cu mai puține efecte secundare.87 La Marea Moartă, unde 80% până la 85% din afecțiunile psoriazice elimină în 4 săptămâni, lungimile de undă UVB sunt cunoscute a fi lumina dominantă.83,84 Într-o investigație a 28 de pacienți, UVB a avut un avantaj clar comparativ cu terapia UVB comparativ cu un alt raport PUVA. la 100 de pacienți au demonstrat clearance-ul psoriazisului într-o proporție semnificativ mai mare de pacienți

tratați cu PUVA (84%) decât cu UVB (63%) și cu mult mai puține tratamente.85 Alte studii au constatat că ambele sunt eficiente, cu efecte secundare similare. terapie cu ultraviolete. După cum sa menționat mai sus, lumina ultravioletă dezactivează agenții topici de vitamina D. Prin urmare, dacă aceștia sunt utilizați împreună, agentul topic trebuie aplicat numai după tratamentul cu ultraviolete. În plus, orice terapie cu lumină trebuie monitorizată cu atenție, în special la pacienții cu risc de cancer de piele.

Alte terapii fizice

Inducerea creșterii localizate a temperaturii (42°C până la 45°C) în zona afectată prin ultrasunete și plăcuțe de încălzire s-a dovedit a fi un tratament eficient al psoriazisului.88,89 Cercetătorii italieni au efectuat mici teste clinice folosind o apă cu sulfat hipotonică (apă Leonodină) într-o manieră balneoterapeutică. Aceste tratamente au produs profiluri imunohistologice favorabile ale țesuturilor afectate, cu scăderi semnificative ale numărului de limfocite T, celule Langerhans și markeri ai expresiei inflamatorii a keratinocitelor.90

Tratamente topice

O serie de formule brevetate naturale, precum și preparate fără prescripție medicală pot fi utilizate pentru a oferi o ameliorare simptomatică în psoriazisul ușor până la moderat.

Aloe vera

Un studiu foarte interesant, dublu-orb, controlat cu placebo, a constatat că aplicarea topică a unui extract de A. vera într-o cremă hidrofilă a fost foarte eficientă în psoriazisul vulgar. Șaizeci de pacienți cu psoriazis în plăci cronice ușor până la moderat și scoruri PASI între 4,8 și 16,7 (medie 9,3) a căror durată medie a bolii a fost în medie de 8,5 ani (interval de la 1 la 21 de ani) au aplicat fie aloe sau un gel placebo de trei ori pe zi. Tratamentul a fost bine tolerat de toți pacienții, fără simptome adverse legate de medicament și fără abandonuri. Până la sfârșitul studiului (4 până la 12 luni de tratament), crema cu extract de A. vera a vindecat 25 din 30 de pacienți (83,3%), comparativ cu rata de vindecare placebo de numai 2 din 30 (6,6%), ducând la curățarea semnificativă a plăcilor psoriazice (328 din 396 [82,8%] și scăderea PAS3% a [72,8%] în placebo) scor la o medie de 2.2.91a

Curcumină

Gelul de curcumină a dat o rezoluție de 90% a plăcilor la 50% dintre pacienți în decurs de 2 până la 6 săptămâni; restul subiecților studiului au prezentat o îmbunătățire cu 50% până la 85%.91 S-a constatat că curcumina este de două ori mai eficientă decât crema de calcipotrienă (care, în general, durează 3 luni pentru a-și exercita efectul total). Curcumina acționează ca un inhibitor selectiv al fosforilază kinazei, reducând astfel inflamația prin inhibarea NFkB.

Mahonia aquifolium

Mai multe studii deschise și controlate cu placebo au susținut eficacitatea cremei topice Mahonia aquifolium în tratamentul psoriazisului. Pe baza evaluărilor medicului și pacienților, 71% până la 81% dintre pacienți s-au îmbunătățit în aceste studii.92 Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe 200 de pacienți, a demonstrat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă statistic atunci când acest agent a fost aplicat de două ori pe zi timp de 12 săptămâni.93

Vitamina D locală

Corticosteroizii topici sunt cel mai frecvent tratament pentru psoriazis; cu toate acestea, utilizarea lor pe termen lung este asociată cu un risc potențial de reacții adverse. Modulatorii topici ai vitaminei D au fost dezvoltați ca o opțiune pentru utilizare în locul sau în plus față de corticosteroizii topici. Local, vitamina D inhibă proliferarea keratinocitelor, normalizează diferențierea și modulează activitatea celulelor imune cu efect minim asupra calciului seric.94 Calcipotrienul este vitamina D locală cea mai utilizată. Deși dovezile sugerează că pe termen lung este aproximativ la fel de eficient ca corticosteroizii cu potență scăzută până la medie (răspunsul nu se obține la fel de repede precum este asociat cu corticosteroizii, în special cu corticosteroizii, în special atunci când este utilizat cu corticosteroizi sensibili pe pielea iritativă). Unguentul de calcitriol a fost recent aprobat și conține forma activă naturală a vitaminei D3 și este asociat cu o rată scăzută de efecte adverse cutanate și sistemice.

Prin inhibarea citokinelor proinflamatorii, cum ar fi IL-12, IL-23 și TNF-a, s-a demonstrat că nicotinamida topică sporește eficacitatea terapiei cu calcipotriene atunci când este utilizată în combinație.95

emoliente

Descuamarea psoriazisului beneficiază de utilizarea emolienților. Lipidele intercelulare precum ceramidele joacă un rol important în reglarea homeostaziei barierei cutanate de apă și a capacității pielii de reținere a apei și s-a demonstrat că ceramidele sunt scăzute în epiderma psoriazică. Emolienții mai noi care conțin ceramidă (de exemplu, CeraVe, Mimyx, Aveeno Eczema Care) au demonstrat beneficii în psoriazis și pot îmbunătăți funcția de barieră a pielii și pot reduce pierderea de apă.96

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

În ciuda complexității acestei boli, abordarea terapeutică este destul de simplă: scăderea toxemiei intestinale, reechilibrarea nivelului de acizi grași și a proceselor inflamatorii sistemic și la nivelul pielii și utilizarea regimului terapeutic enumerat pentru a echilibra în continuare proliferarea anormală a celulelor.

Dieta

Limitați zahărul, carnea, grăsimile animale și alcoolul.

Creșteți aportul de fibre alimentare și de pește de apă rece și, dacă este indicat, aduceți greutatea la niveluri normale.

Eliminați sursele de gluten dacă pacientul este sensibil la gluten.

Identificați și abordați orice alergie alimentară.

Suplimente

Formula multivitamine/multiminerale de mare potenta.

Uleiuri de pește: 3000 mg EPA+DHA

Vitamina D: 5000 până la 10.000 UI/zi pe baza nivelului seric de 25(OH)D.

Luați în considerare vitamina E 400 UI/zi, crom 400 mcg/zi, seleniu 200 mcg/zi, zinc 30 mg/zi.

Luați în considerare enzimele digestive și/sau acizii biliari la mese.

Fibre solubile în apă (psyllium, pectină, gumă guar etc.): 5 g la culcare.

Medicamente botanice P

Luați în considerare următoarele dacă este indicat de digestie afectată sau Q hepatic

functie: R

H. canadensis (goldenseal):

Doza ar trebui să se bazeze pe conținutul de berberină, deoarece există o gamă largă de calitate în preparatele de sigiliu de aur, extractele standardizate sunt preferate de trei ori pe zi.

Rădăcină uscată sau sub formă de infuzie (ceai): 2 până la 4 g de trei ori pe zi.

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță) de trei ori pe zi.

Extract solid (pulbere uscată) (4:1 sau 8% până la 12% conținut de alcaloizi): 250 până la 500 mg de trei ori pe zi.

5. sarsaparila:

Rădăcină uscată sau prin decoct: 1 până la 4 g de trei ori pe zi

Extract lichid (1:1): 8 până la 16 ml (2-4 lingurițe) de trei ori pe zi

Extract solid (4:1): 250 până la 500 mg de trei ori pe zi

5. marianum (ciulin de lapte):

Silimarină: 70 până la 210 mg de trei ori pe zi

Considerații psihologice

Evaluați nivelurile de stres și utilizați tehnici de reducere a stresului, după caz.

Medicină fizică

Băi de soare - luarea de măsuri de precauție pentru a nu fi ars de soare.

UVB: 295 până la 305 nm, 2 mW/cm2, 3 minute, de trei ori pe săptămână

Tratament topic

Aloe vera, curcumină, Mahonia aquifolium sau vitamina D. Aplicați pe zonele afectate ale pielii de două până la trei ori pe zi.

Emolient care conține ceramidă de două până la trei ori pe zi.

REFERINȚE

Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriazisul în comunitate: prevalență, severitate și credința și atitudinea pacienților față de boală. Br J Dermatol. 1996;135:533-537.

Bowen AR, Hanks AN, Murphy KJ și colab. Proliferarea, apoptoza și expresia Survivinului în neoplasmele și hiperplaziile keratinocitelor. Am J Dermatopathol. 2004 iunie;26(3):177-181.

Coaccioli S, Panaccione A, Biondi R, et al. Evaluarea stresului oxidativ în artrita reumatoidă și psoriazică și psoriazis. Clin Ter. 2009 Nov- Dec;160(6):467-472.

Nigam R, El-Nour H, Amatva B, et al. Expresia receptorilor GABA și GABA(A) pe celulele imune în psoriazis: un rol fiziopatologic. Arch Dermatol Res. 2010 Sept;302(7):507-515.

Duffin KC, Woodcock J, Kruegger GG. Variații genetice asociate cu psoriazisul și artrita psoriazică găsite prin asociere la nivelul genomului. Dermatol Ther. 2010 Mar;23(2):1011-1113.

Micali G, Lacarrubba F, Musumeci ML, et al. Modele vasculare cutanate în psoriazis. Int J Dermatol. 2010 Mar;49(3):249-256.

Heidenreich R, Rocken M, Choreschi K. Angiogenesis drives psoriazis pathogenesis. Int J Exp Pathol. 2009 iunie;90(3):323-248.

Canavese M, Altruda F, Ruzicka T, et al. Factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) în patogeneza psoriazisului: o țintă posibilă pentru terapii noi?

J Dermatol Sci. 2010 iunie;58(3):171-176.

Robert C, Kupper TS. Boli inflamatorii ale pielii, celule T și supraveghere imunitară. N Engl J Med. 1999;341:1817-1878.

Traub M, Marshall K. Psoriazis: fiziopatologie, abordări convenționale și alternative ale tratamentului. Alt Med Rev. 2007;4(12):319-330.

McFadden JP, Baker BS, Powles AV, et al. Psoriazis și bucle de fibronectină din domeniul A suplimentar. Br J Dermatol. 2010 iulie;163(1): 5-11.

Wahie S, Alexandroff A, Reynolds NJ, et al. Psoriazisul care apare după terapia mieloablativă și transplantul de celule stem autologe. Br J Dermatol. 2006;154:194-195.

Eedy DJ, Burrows D, Bridges JM și colab. Eliminarea psoriazisului sever după transplantul de măduvă osoasă alogenă. BMJ. 1990;300:908.

Ojetti V, Aguilar Sanchez J, Guerriero C, et al. Prevalența ridicată a bolii celiace în psoriazis. Am J Gastroenterol. 2003;98: 2574-2575.

Najarian DJ, Gottlieb AB. Legături dintre psoriazis și boala Crohn. J Am Acad Dermatol. 2003;48: 805-821.

Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A, et al. Modificări inflamatorii microscopice la nivelul colonului la pacienții cu psoriazis activ și artrită psoriazică fără simptome intestinale. J Reumatol. 2000;27: 1241-1246.

Humbert P, Bidet A, Treffel P, et al. Permeabilitatea intestinală la pacienții cu psoriazis. J Dermatol Sci. 1991; 2: 324-326.

Proctor M, Wilkenson D, Orenberg E, et al. Scăderea nivelului cutanat și urinar de poliamine cu îmbunătățire clinică a psoriazisului tratat. Arch Dermatol. 1979;115: 945-949.

Voorhees JJ. Poliamine și psoriazis. Arch Dermatol. 1979;115:943-944.

McDonald CJ. Poliaminele în psoriazis. J Invest Dermatol. 1983;81:385-387.

Haddox M, Scott KF, Russel D. Inhibarea retinolului inducției ornitin decarboxilazei și progresia G1 în celulele ovarelor de hamster chinezesc. Cancer Res. 1979;39: 4930-4938.

Kuwano S, Yamauchi K. Efectul berberinei asupra activității tirozin decarboxilazei a Streptococcus faecalis. Chem Pharm Bull. 1960;8:491-496.

Rosenberg E, Belew P. Factorii microbieni în psoriazis. Arch Dermatol. 1982;118: 1434-1444.

Rao M, Field M. Enterotoxine și transport ionic. Biochem Soc Trans. 1984;12:177-180.

Juhlin L, Vahlquist C. Influența tratamentului și generarea de microcheaguri de fibrină în psoriazis. Br J Dermatol. 1983;108: 33-37.

Gyurcsovics K, Bertok L. Fiziopatologia psoriazisului: coping endotoxins with biliar acid therapy. Fiziopatologia. 2003;10: 57-61.

Thurmon FM. Tratamentul psoriazisului cu compus de sarsaparila. N Engl J Med. 1942;337:128-133.

Weber G, Galle K. Ficatul, o țintă terapeutică în dermatoze. Med Welt. 1983;34:108-111.

Pietrzak A, Lecewicz-Torun B, Kadziela- Wypyska G. Modificări ale sistemului digestiv la pacienții care suferă de psoriazis. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med]. 1998;53:187-194.

Monk BE, Neill SM. Consumul de alcool și psoriazisul. Dermatologica. 1986;173: 57-60.

Hikino H, Kiso Y, Wagner H, et al. Acțiuni antihepatotoxice ale flavonolignanilor din fructele Silybum marianum. Planta Medica. 1984;50:248-250.

Adzet T. Compuși polifenolici cu activitate biologică și farmacologică. Ierburi Condimente Plante medicinale. 1986;1: 167-184.

Ochsenkuhn T, Marsteller I, Hay U, et al. Acidul ursodeoxicolic modifică proliferarea mucoasei colorectale? Un studiu randomizat, controlat cu placebo. Digestie. 2003;68:209-216.

Ochsenkuhn T, Bayerdorffer E, Meining A, et al. Proliferarea mucoasei colonului este legată de nivelurile serice ale acidului deoxicolic. Cancer. 1999;85:1664-1669.

Serfaty L, De Leusse A, Rosmorduc O, et al. Terapia cu acid ursodeoxicolic și riscul de adenom colorectal la pacienții cu ciroză biliară primară: un studiu observațional. hepatologie. 2003;38:203-209.

Pardi DS, Loftus Jr EV, Kremers WK și colab. Acidul ursodeoxicolic ca agent chimiopreventiv la pacienții cu colită ulceroasă și colangită sclerozantă primară. Gastroenterologie. 2003;124:889-893.

Zlatkov NB, Ticholov JJ, Dourmishev AL. Acizi grași liberi în serul sanguin al psoriaticilor. Acta Derm Venereol. 1984;64: 22-25.

Bittiner SB, Tucker WF, Cartwright I, et al. Un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo al uleiului de pește în psoriazis. Lancet. 1988;1:378-380.

Grimmunger F, Mayser P, Papavassilis C, et al. O infuzie de lipide dublu-orb, randomizată, controlată cu placebo, pe bază de acizi grași n-3, în psoriazisul guttat acut, extins. Îmbunătățirea rapidă a manifestărilor clinice și modificările profilului leucotrienelor neutrofile. Clin Invest. 1993;71: 634-643.

Maurice PD, Allen BR, Barkley AS, et al. Efectele suplimentelor alimentare cu ulei de pește la pacienții cu psoriazis. Br J Dermatol. 1987;1117:599-606.

Mayser P, Grimm H, Grimminger F. n-3 acizi grași în psoriazis. Br J Nutr. 2002;87: S77-S82.

Voorhees JJ. Leucotriene și alte produse lipoxigenaze în patogeneza și terapia psoriazisului și a altor dermatoze. Arch Dermatol. 1983;119: 541-547.

Calder PC. n-3 Acizi grași polinesaturați, inflamații și boli inflamatorii. Am J Clin Nutr. 2006;83: S1505-S1519.

Kragballe K, Herlin MD. Benoxaphren ameliorează psoriazisul: un studiu dublu-orb. Arch Dermatol. 1983;119:548-552.

Greaves MW, Camp RD. Prostaglandine, leucotriene, fosfolipaza, factor de activare a trombocitelor și citokine: o abordare integrată a inflamației pielii. Arch Dermatol Res. 1988;280(suppl):S33-S41.

Naldi L, Parazzini F, Peli L, et al. Factorii dietetici și riscul de psoriazis: rezultatele unui studiu italian cu caz controlat. Br J Dermatol. 1996;134:101-106.

Lithell H, Bruce A, Gustafsson IB și colab. Un studiu de tratament cu dietă vegetariană și de post pentru afecțiunile inflamatorii cronice. Acta Derm Venerool. 1983;63:397-403.

Bazex A. Dieta fara gluten si psoriazis. Ann Derm Symp. 1976;103:648.

Douglas JM. Psoriazisul si dieta. Calif Med. 1980;133:450.

Aggarwal BB, Shishodia S. Suprimarea căii de activare a factorului nuclear-kappaB prin fitochimicale derivate din condimente: raționamentul condimentării. Ann NY Acad Sci. 2004;1030:434-441.

Majewski S, Janik P, Langer A, et al. Scăderea nivelului de vitamina A în serul pacienților cu psoriazis. Arch Dermatol Res. 1989;280:499-501.

Hinks LJ, Young S, Clayton B. Starea oligoelementelor în eczemă și psoriazis. Clin Exp Dermatol. 1987;12:93-97.

Donadini A, Dazzaglia A, Desirello G. Nivelurile plasmatice de Zn, Cu și Ni la martorii sănătoși și la pacienții psoriazici: posibile corelații cu vitamine. Acta Vitamin Enzymol. 1980;1:9-16.

Fratino P, Pelfini C, Jucci A, et al. Glucoza și insulina în psoriazis: rolul obezității și istoricul genetic. Panminerva Medica. 1979;21:167-172.

Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, et al. Boli cardiovasculare și factori de risc la pacienții cu psoriazis și artrită psoriazică. J Reumatol. 2010 iulie;37(7): 1386-1394.

Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al. Dislipidemia și stresul oxidativ în psoriazisul ușor și sever ca risc pentru boli cardiovasculare. Clin Chim Acta. 2001;303:33-39.

Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriazisul: un posibil factor de risc pentru dezvoltarea calcifierii arterei coronare. Br J Dermatol. 2007;156:271-276.

Vanizor Kural B, Orem A, Cimsit G, et al. Homocisteina plasmatică și relația sa cu markerii aterotrombotici la pacienții cu psoriazis. Clin Chim Acta. 2003;332: 23-30.

Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, et al. Nivelurile plasmatice de homocisteină și folat la pacienții cu psoriazis în plăci cronice. Br J Dermatol. 2006;155:1165-1169.

Juhlin L, Edqvist LE, Ekman LG, et al.

Nivelurile de glutation-peroxidază din sânge în bolile de piele: efectul tratamentului cu seleniu și vitamina E. Acta Derm Venereol. 1982;62:211-214.

Serwin AB, Wasowicz W, Gromadzinska J, și colab. Statutul seleniului în psoriazis și relațiile sale cu durata și severitatea bolii. Nutriție. 2003;19:301-304.

Michaelsson G, Berne B, Calmark B și colab. Seleniul din sângele integral și din plasmă este scăzut la pacienții cu psoriazis moderat și sever. Acta Derm Venereol. 1989;69:29-34.

Staberg B, Oxholm A, Klemp P, et al. Metabolismul anormal al vitaminei D la pacienții cu psoriazis. Acta Derm Venereol. 1987;67:65-68.

Reichrath J. Vitamina D și pielea: un vechi prieten, revăzut. Exp Dermatol. 2007;16:618-625.

Mendonpa CO, Burden AD. Concepte actuale în psoriazis și tratamentul acestuia. Pharmacol Ther. 2003;99:133-147.

Peric M, Koglin S, Dombrowski Y, et al. Analogii vitaminei D controlează în mod diferențial expresia peptidei antimicrobiene/„alarmină” în psoriazis. PLoS One. 22 iulie 2009;4(7):e6340.

Gorman S, judecător MA, Hart PH. Proprietățile de modificare a sistemului imunitar ale vitaminei D topice: concentrează-te pe celulele dendritice și celulele T.

J Steroid Biochem Mol Biol. 2010 iulie;121(1-2):247-249.

Okita H, Ohtsuka T, Yamakage A și colab. Polimorfismul receptorului de vitamina D(3) la pacienții cu psoriazis. Arch Dermatol Res. 2002;294:159-162.

Jacobs ET, Alberts DS, Foote JA, et al. Insuficiență de vitamina D în sudul Arizonei. Am J Clin Nutr. martie 2008(87):608-613.

Grant WB, Holick MF. Beneficiile și cerințele vitaminei D pentru o sănătate optimă: o revizuire. Altern Med Rev. 2005;10:94-111.

Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, et al. Efectul antipsoriazic al derivaților de acid fumaric: rezultatele unui studiu multicentric dublu-orb la 100 de pacienți. J Am Acad Dermatol. 1994;30:977-981.

Nieboer C, de Hoop D, van Loenen AC, et al. Terapia sistemică cu derivați ai acidului fumaric: noi posibilități în tratamentul psoriazisului. J Am Acad Dermatol. 1989;20:601-608.

Sevilla RH. Psoriazis și stres. Br J Dermatol. 1977;97:297-302.

Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, et al. Doar sprijin limitat pentru un rol al factorilor psihosomatici în psoriazis: rezultate dintr-un studiu caz-control. J Psihosom Res. 2003;55:189-196.

Kabat-Zinn J, Wheeler E, Light T și colab. Influența unei intervenții de reducere a stresului bazată pe meditația mindfulness asupra ratelor de curățare a pielii la pacienții cu psoriazis moderat până la sever, supuși fototerapiei (UVB) și fotochimioterapia (PUVA). Medicina psihosomatica. 1998;60(5):625-632.

Winchell SA, Watts RA. Terapii de relaxare în tratamentul psoriazisului și posibile mecanisme fiziopatologice.

J Am Acad Dermatol. 1988;18:101-104.

Kazandjieva J, Grozdev I, Darlenski R, et al. Climatoterapia psoriazisului. Clin Dermatol. 2008;269(5):477-485.

Ben-Amitai D, David M. Climatoterapie la Marea Moartă pentru psoriazisul vulgar cu debut pediatric. Pediatr Dermatol. 2009;26(1): 103-104.

Snellman E, Lauharanta J, Reunanen A, et al. Efectul helioterapiei asupra simptomelor pielii și articulațiilor în psoriazis: un studiu de urmărire de 6 luni. Br J Dermatol. 1993;128:172-177.

Fleischer Jr AB, Feldman SR, Rapp SR,

et al. Terapii alternative utilizate în mod obișnuit într-o populație de pacienți cu psoriazis. Cutis. 1996;58:216-220.

Fleischer Jr AB, Clark AR, Rapp SR,

et al. Tratamentul pentru pat de bronzat comercial este un tratament eficient pentru psoriazis: rezulta dintr-un studiu clinic necontrolat. J Invest Dermatol. 1997;109: 170-174.

Carlin CS, Callis KP, Krueger GG. Eficacitatea acitretinei și a terapiei comerciale pe pat de bronzat pentru psoriazis. Arch Dermatol. 2003;139:436-442.

Kudish AI, Abels D, Harari M. Proprietățile radiațiilor ultraviolete aplicate fotoclimaterapiei la Marea Moartă. Int J Dermatol. 2003;42:359-365.

Kushelevsky AP, Harari M, Kudish AI,

et al. Siguranța fototerapiei solare la Marea Moartă. J Am Acad Dermatol. 1998;38:447-452.

Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, et al. O comparație randomizată a fototerapiei cu bandă îngustă TL-01 și fotochimioterapia PUVA pentru psoriazis. J Am Acad Dermatol. 1999;41:728-732.

Markham T, Rogers S, Collins P, Narrowband UV-B. (TL-01) fototerapie vs orală

methoxypsoralen psoralen-UV-A pentru tratamentul psoriazisului cronic în plăci. Arch Dermatol. 2003;139:325-328.

Das S, Lloyd JJ, Walshaw D, et al. Răspunsul psoriazisului la tratamentul șezlongului: comparație dintre lămpile convenționale cu ultraviolete A cu lămpile noi cu emițătoare ultraviolete B mai mari. Br J Dermatol. 2002;147:966-972.

Urabe H, Nishitani K, Kohda H. Hipertermia în tratamentul psoriazisului. Arch Dermatol. 1981;117:770-774.

Orenberg EK, Deneau DG, Farber EM. Răspunsul plăcilor psoriazice cronice la încălzirea localizată indusă de ultrasunete. Arch Dermatol. 1980;116:893-897.

Tsoureli-Nikita E, Menchini G, Ghersetich I, et al. Tratament alternativ al psoriazisului cu balneoterapie folosind apă balneară Leopoldine.

J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002;16: 260-262.

Heng MC, Song MK, Harker J, et al. Suprimarea indusă de medicamente a activității fosforilaz kinazei se corelează cu rezoluția psoriazisului, așa cum este evaluată prin parametrii clinici, histologici și imunohistochimici. Br J Dermatol. 2000 noiembrie;143(5):937-949.

91a.Syed TA, Ahmad SA, Holt AH, et al. Managementul psoriazisului cu extract de aloe vera într-o cremă hidrofilă: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Trop Med Int Health. 1996 Aug;1(4):505-509.

Gulliver WP, Donsky HJ. Un raport asupra a trei studii clinice recente folosind cremă locală Mahonia aquifolium 10% și o revizuire a experienței clinice la nivel mondial cu Mahonia aquifolium pentru tratamentul psoriazisului în plăci. Am J Ther. 2005 Sept-Oct;12(5):398-406.

Levine D, Even-Chen Z, Lipets I. Pritulo OA Pilot, multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, studiu comparativ bilateral al unei combinații de calcipotrienă și nicotinamidă pentru tratamentul psoriazisului. J Am Acad Dermatol. 2010 noiembrie;63(5):775-781. Lew BL, Cho Y, Kim J, et al. Ceramide și molecule de semnalizare celulară în epiderma psoriazică: niveluri reduse de ceramide, PKC-alfa și JNK. J Korean Med Sci. 2006 februarie;21(1):95-99.

CAPITOLUL 205

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Debut insidios al durerilor articulare cronice, severe și inflamației.

Poliarticular și simetric bilateral.

Începe în articulațiile mici și progresează pentru a afecta alte articulații din organism.

O boală sistemică: oboseală, febră scăzută, slăbiciune, scădere în greutate, rigiditate articulară și dureri articulare vagi pot preceda apariția simptomelor clasice cu săptămâni sau luni.

Manifestările extraarticulare includ vasculită, granuloame subcutanate și sistemice, pleurezie, pericardită, fibroză pulmonară, limfadenopatie, splenomegalie și anemie.

Serul este de obicei pozitiv pentru factorul reumatoid (RF) și/sau anticorpii anti-peptide citrulinate ciclice (anti-CCP), deși niciun test de laborator nu este diagnostic.

p CONSIDERAȚII GENERALE

Cea mai comună formă de poliartrită inflamatorie, artrita reumatoidă (RA) este o afecțiune cronică cu o evoluție larg variabilă care afectează întregul organism. Oboseala, febra de grad scăzut, slăbiciunea, rigiditatea articulațiilor și durerile articulare vagi pot preceda apariția inflamației articulațiilor cu săptămâni sau luni, făcând uneori dificil diagnosticul precoce1. Între 0,3% și 1% din majoritatea populațiilor sunt afectate, iar femeile depășesc bărbații cu aproape 3:1. Deși RA poate începe la orice vârstă, vârsta obișnuită de debut este de 40 până la 50 de ani.2

Debutul RA este de obicei gradual, dar uneori destul de brusc. Articulațiile cu cel mai mare raport dintre sinoviale și cartilajul articular sunt, în general, cele mai afectate: genunchii, gleznele, picioarele, încheieturile și mâinile. Orice articulație poate fi afectată în cele din urmă: totuși, articulațiile interfalangiene distale sunt în general scutite.1 Deși implicarea articulației este limitată la una sau câteva articulații la aproximativ o treime din persoane, prezentarea inițială este în general poliarticulară și bilateral simetrică - ambele mâini, ambele încheieturi sau ambele glezne.3

Articulațiile afectate prezintă în mod caracteristic inflamație și rigiditate prelungită matinală. Pe măsură ce boala progresează, se dezvoltă eroziunea osoasă, subluxațiile, luxațiile și contracturile și conduc la deformări articulare, în special la nivelul mâinilor și picioarelor. Afectarea coloanei cervicale este frecventă, iar instabilitatea articulației atlantoaxiale este o manifestare periculoasă din cauza riscului de comprimare a măduvei spinării.2 Din cauza distrugerii articulațiilor și a medicamentelor imunosupresoare frecvent prescrise, pacienții cu poliartrită reumatoidă sunt, de asemenea, predispuși la artrită septică; cu o rată a mortalității de până la 11,5%4, aceasta nu trebuie confundată cu o apariție a PR.

Patogeneza

Deși mecanismul care produce distrugerea caracteristică a articulației inflamatorii nu a fost elucidat complet, RA este considerată o afecțiune autoimună deoarece prezintă producție de autoanticorpi la majoritatea pacienților. Deși declanșatorii exacti ai acestei reacții autoimune nu sunt cunoscuți, RA este departe de a fi idiopatică. Aceasta pare a fi o boală multifactorială în care factorii genetici, de mediu și imunologici contribuie la procesul bolii.

Susceptibilitate genetică

Sexul feminin și antecedentele familiale pozitive sunt considerate factori de risc pentru dezvoltarea RA, iar studiile pe gemeni demonstrează alți factori de risc genetic.1 Există o proporție de 15%

rata de concordanță la gemenii monozigoți — de patru ori mai mare decât la gemenii dizigoți.2 Studiile genetice au izolat un „epitop comun” în subtipurile HLA-DR1 și -DR4 care este exprimat la 80% dintre albii cu RA.1

Pe lângă susceptibilitate, genetica joacă și un rol în procesul bolii. HLA-DRB1 și alți factori pot fi asociați cu o boală mai agresivă prin afectarea căilor antioxidante, a căilor de detoxifiere și a altor procese care probabil contribuie la patogeneza RA. Pacienții cu RA au, de asemenea, modificări ale florei fecale despre care se crede că contribuie la patogeneza bolii (vezi discuția de mai jos), iar studiile au arătat că flora gemenilor monozigoți este mai asemănătoare decât cea a gemenilor dizigoți, independent de alți factori contributivi.5

Factori de mediu

Penetranța scăzută în studiile genetice indică faptul că factorii de mediu contribuie. Toxinele din fumul de țigară interacționează cu alelele epitopului comun HLA-DRB1, sporind procesul inflamator și crescând riscul de RA seropozitivă.6 Riscul fumătorilor de a dezvolta RA este de aproape opt ori pentru purtătorii epitopului comun și de aproape șaisprezece ori pentru indivizii homozigoți.7 scăderea riscului de boală seropozitivă.8

Statusul socio-economic scăzut este asociat cu o morbiditate și mortalitate crescută în PR.9 Alți factori, cum ar fi dieta necorespunzătoare, consumul de mai mult de trei căni de cafea pe zi, expunerea la silicați și factorii psihologici pot juca, de asemenea, un rol în dezvoltarea bolii și pot afecta nivelurile de durere și dizabilitate fizică experimentate de pacienții cu RA,10 în timp ce contraceptivele orale, aportul de ceai și alți factori de mediu, cum ar fi vitamina D, au fost considerați ca protectivi scăzuti. temperatura, presiunea atmosferică ridicată și umiditatea ridicată au fost corelate cu creșterea durerii PR.11

Stresul oxidativ

Mai multe studii au arătat că riscul de RA este cel mai mare la persoanele cu cele mai scăzute niveluri de antioxidanți nutritivi. Un studiu a examinat persoanele care au dezvoltat RA și lupus eritematos sistemic (LES) la 2 până la 15 ani după ce au donat sânge în 1974.12 Pentru fiecare caz, au fost selectați patru martori din donatorii băncii de ser potrivite pentru rasă, sex și vârstă. Probele de ser stocate din cazuri și controale au fost testate pentru a-tocoferol, beta-caroten și retinol. Pacienții cu ambele boli au avut concentrații serice mai mici de a-tocoferol, beta-caroten și retinol în 1974 decât martorii lor potriviți. Nivelurile scăzute de antioxidanți pot fi exacerbate de factori genetici; epitopul comun duce la creșterea producției de protoxid de azot și la inhibarea căilor celulare antioxidante.13 Creșterea rezultată a stresului oxidativ ar putea produce leziuni ale ADN-ului prin radicali liberi și mutații care pot contribui la patogeneza RA.14 Odată ce boala este stabilită, concentrațiile sinoviale de radicali liberi sunt crescute și concentrațiile de antioxidanți sunt diminuate,15 și accelerarea inflamației articulare.

Producția de autoanticorpi

Serul majorității persoanelor cu RA conține factor reumatoid (RF) și autoanticorpi peptidici citrulinați ciclici (anti-CCP); se crede că prezența lor contribuie la patogenia RA. Titrurile serice se corelează adesea bine cu severitatea simptomelor și prognosticul artritei, dar nu în toate cazurile, iar anticorpii nu sunt direct responsabili pentru distrugerea articulațiilor. Autoanticorpii au fost detectați cu până la 10 ani înainte de debutul bolii clinice, iar markerii inflamatori - cum ar fi receptorul solubil al factorului de necroză tumorală II - au fost crescuți cu până la 12 ani înainte de diagnostic16 și au fost corelați pozitiv cu incidența RA. Acest lucru sugerează un model de „lovitură multiplă”17 în care patogeneza progresează în stadii distincte, explicând probabil de ce autoanticorpii sunt prezenți cu ani de zile înainte de apariția manifestărilor clinice.

Influențe microbiene: infecție și reactivitate încrucișată

Microorganismele joaca roluri importante in starile de sanatate si boala, cele mai evidente fiind infectiile sincere care faciliteaza patogeneza RA. Debutul RA este precedat de un eveniment specific incitant, cum ar fi o infecție, în 8% până la 15% din cazuri,18 și antimicrobiene precum metronidazol,19 clotrimazol,20 aciclovir,21 roxitromicină,22 tetraciclină,23 sulfasalazina24, iar simptomele au fost asociate și ameliorarea completă a minociclinei25, în unele cazuri, în unele cazuri, au fost asociate cu remiterea completă. Mulți

agenți patogeni - cum ar fi virusul Epstein-Barr, citomegalovirusul, parvovirusul, virusul rubeolei, Mycoplasma,'1 organisme amibe,18 E. coli,26 gripa AH2N2,27 Porphyromonas și Proteus - au fost asociați cu RA. Deși niciun agent microbian nu a fost izolat în mod constant la pacienții cu boală, este posibil ca o multitudine de organisme să poată contribui direct sau indirect la procesul bolii prin infecție, persistența antigenului, complexe imune circulante sau reactivitate încrucișată imună. Acest lucru nu este fără precedent: artrita reactivă apare secundar unei infecții enterice, urogenitale sau respiratorii de către oricare dintre peste o duzină de microorganisme diferite la un individ susceptibil genetic și persistă mult dincolo de - sau apare chiar și în absența - oricărei infecții evidente clinic. Afecțiunea devine cronică în 15% până la 60% din cazuri.1

Unele organisme, cum ar fi parvovirusul B19, produc de obicei o artrită asemănătoare RA și autoanticorpi, inclusiv RF și ANA, care pot fi pozitive în infecția timpurie. Deși majoritatea pacienților elimină infecția, formele cronice sunt cunoscute în până la 20% din cazuri, în care ADN-ul viral este recuperabil dintr-o varietate de țesuturi ani după infecție, crescând posibilitatea ca dezvoltarea RA să fie determinată de infecția cronică și/sau persistența antigenelor parvovirusului B19. 90% dintre pacienții cu PR activă într-un studiu; aceste niveluri de anticorpi au fost corelate pozitiv cu markerii activității bolii: rata de sedimentare a eritrocitelor (VSH), proteina C-reactivă (CRP) și factorul reumatoid (RF).29 Acești anticorpi sunt omologi cu colagenul de tip XI găsit în cartilajul hialin, iar complexele lor imune au fost recuperate în sinoviale pacienților cu RA. bine. De exemplu, anticorpii împotriva Campylobacter, Salmonella și Shigella reacționează încrucișat cu colagenul, în timp ce anticorpii împotriva Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris și Yersinia enterocolitica reacționează încrucișat cu alte țesuturi articulare.31,32.

Disbioza și creșterea bacteriană a intestinului subțire

Poate mai importantă decât organismele patogene specifice este influența mai subtilă a microflorei comensale asupra mediului intestinal intern. Există mai multă microfloră în tractul digestiv decât celule umane în organism și se știe că compoziția a sutelor de specii de microorganisme este afectată de genetică, tratament medical, dietă și stres.33 Flora are o influență profundă asupra funcției imunitare, stării nutriționale și răspunsului la stres și poate contribui la multe boli.34 inoculat în tractul gastro-intestinal al șoarecilor fără germeni. Monitorizarea gazdei

Răspunsul transcripțional la această singură specie, cercetătorii au observat o amploare neașteptată a influenței asupra funcției intestinale, inclusiv îmbunătățirea absorbției și procesării nutrienților de către gazdă, fortificarea barierei mucoase, afluxul de celule B producătoare de IgA și prevenirea răspunsului inflamator sau a leziunii mucoasei mediate de complement. De asemenea, au fost afectate metabolismul xenobiotic, producția de neurotransmițători, sistemul nervos enteric, motilitatea intestinală, angiogeneza și maturarea intestinală postnatală.35 Se crede că multe dintre aceste funcții intestinale sunt implicate în patogeneza RA.

Flora fecală este modificată semnificativ în PR, incluzând semnificativ mai puține bifidobacterii și bacterii din grupul Bacteroides-Porphyromonas-Prevotella36; randomizate, studiile clinice au demonstrat ameliorarea cu modificări ale florei microbiene.37,38 De asemenea, mulți pacienți cu PR au supra-creștere bacteriană intestinală subțire (SIBO), 51% într-un studiu39, iar gradul SIBO a fost asociat cu severitatea simptomelor și activitatea bolii. Vasquez40 introduce conceptul de disbioză multifocală, prin care alterarea florei normale nu este limitată la intestin și poate produce în mod cumulativ o dereglare imună tipică oricărei afecțiuni autoimune. Mai sus a fost discutat impactul unei singure specii; sarcina cumulativă a întregii microflore, dintre care majoritatea sunt organisme necultivate și noi,41 este dificil de prezis. Acest concept de sarcină totală de patogeni pare, totuși, să se coreleze cu creșterea CRP și riscul cardiovascular42 și poate contribui, de asemenea, la patogeneza RA. Dovezi care susțin acest concept pot fi găsite la pacienții cu RA și boală parodontală concomitentă. Un studiu a găsit ADN bacterian parodontal identic în 100% din probele de lichid sinovial și 83,5% din probele de ser ale pacienților cu PR43, iar un alt studiu a găsit o corelație între severitatea parodontitei și severitatea simptomelor RA.44 Anticorpii la Porphyromonas gingivalis sunt asociați cu o creștere crescută a anticorpilor anti-CCP implicați în toleranța anti-CCP la antigeni anti-CCP. si promovarea raspunsului autoimun in RA.45

Reacții adverse la alimente

Aproximativ 10% din populație are alergii alimentare46; pentru pacienții care au fost testați pozitiv pentru alergii la testul cutanat, consumul acelor alimente alergene este asociat cu creșteri ale markerilor inflamatori, cum ar fi factorul de necroză tumorală a (TNF-a), interleukina 1 j (IL-1j), CRP și ESR.47 Rezultatele studiilor privind alergiile alimentare în PR au fost contradictorii. Două explicații posibile pentru corelațiile negative includ faptul că provocările alergenilor au fost prea mici ca cantitate, frecvență sau ambele și că nivelurile de anticorpi seric nu sunt reprezentative pentru răspunsul imun al mucoasei din intestin. Un alt factor de confuzie este că reacțiile adverse la alimente, cum ar fi intoleranța alimentară, sensibilitatea și lectinele alimentare48 nu sunt mediate de anticorpi și, prin urmare, nu sunt evidente la testarea anticorpilor; totuși, aceste reacții pot contribui.

Un grup a analizat studiile care au luat în considerare expunerea cantitativă la alimente alergene și a constatat că studiile care utilizează doze mai mari de antigene alimentare tind să ofere o corelație pozitivă între RA și alergiile alimentare la 20% până la 40% dintre pacienți.49 Acești autori au examinat secrețiile jejunale și serice de anticorpi ale pacienților cu RA și le-au comparat cu cele ale martorilor. Deși anticorpii alimentari seric nu au fost corelați cu RA, IgA jejunale, IgG și în special IgM au fost semnificativ crescute față de aproape toate antigenele alimentare la pacienții cu RA în comparație cu martorii, iar anticorpii au fost substanțial reactivi încrucișați. Anchetatorii au concluzionat că pacienții cu RA pot avea reacții multiple de hipersensibilitate modeste și că efectul aditiv ar putea duce la distrugerea țesutului mediată de anticorpi pe scară largă.

Xenobiotice și producție de autoanticorpi

Xenobioticele par să se intersecteze cu genetica, organisme patogene și alți factori dietetici și de mediu pentru a stimula producția de autoanticorpi și autoimunitatea. Anumite xenobiotice pot fi deosebit de toxice atât pentru pacienții cu PR, cât și pentru persoanele cu risc de RA din cauza metabolismului afectat în căile de acetilare. Un singur factor de risc genetic, polimorfismul N-acetiltransferazei 2, afectează atât acetilarea xenobioticelor, cât și susceptibilitatea individuală la RA.50 De asemenea, prezice severitatea bolii: genotipul acetilator lent este asociat cu un risc de 4,39 ori mai mare de RA erozivă decât tipurile rapide.51

Alte toxine par, de asemenea, să inducă răspunsuri autoimune similare la pacienții susceptibili genetic. Toxinele bacteriene, cum ar fi streptokinaza și proteinele de șoc termic, se pot lega de enzimele mucoasei și pot stimula producția de autoanticorpi împotriva peptidelor și antigenelor tisulare. Streptokinaza, gliadina, cazeina (o proteină din lapte) și etilmercurul (adjuvantul vaccinului din timerosal) se leagă de diferiți receptori limfocitari și antigene tisulare, producând neoantigene care pot induce producerea de autoanticorpi reactivi încrucișați.53

Permeabilitatea intestinală anormală

Persoanele cu RA au o permeabilitate intestinală mai mare la antigenele dietetice și bacteriene, precum și modificări ale florei bacteriene.54-56 Inflamația cronică a intestinului poate provoca permeabilitate intestinală crescută și este asociată cu inflamația articulațiilor.57 Reacțiile alimentare adverse și endotoxinele bacteriene58 pot contribui foarte mult la inflamația cronică a intestinului; mai mult decât atât, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) care sunt prescrise în mod obișnuit pentru RA pot, de asemenea, exacerba acest lucru.59 Cu toate acestea, inflamația și permeabilitatea intestinală crescută apar și în AR independent de utilizarea AINS.60 Acest „intestin permeabil" facilitează translocarea antigenelor dietetice și derivate din intestin9,57 și în flora bacteriană, limfatică și intestinului bacterian, mezenteric și limfatic. rinichi.61 Împreună cu disbioza și creșterea excesivă bacteriană, permeabilitatea intestinală crescută la endotoxine bacteriene și antigene alimentare poate produce activarea imună și complexele imune circulante, dintre care multe au fost recuperate în lichidul sinovial și ar putea contribui la inflamarea și degenerarea articulațiilor.

Niveluri scăzute de androgeni

Androgenii și progesteronul sunt inhibitori naturali ai sistemului imunitar și par a fi implicați în apoptoza celulelor imunitare activate.62 Niveluri cronice scăzute de testosteron și dehidroepiandrosteron (DHEA), un inhibitor cunoscut al citokinelor datorită inhibării factorului nuclear kappa B, au fost găsite în faza incipientă și au demonstrat un efect pozitiv de înlocuire a testosteronului. la pacienții de sex masculin cu RA, scăderea titrurilor de RF, numărul de articulații afectate și utilizarea AINS.66 Deși DHEA la 200 mg/zi sa dovedit a fi eficientă pentru LES într-un studiu randomizat, controlat67, un alt studiu mic deschis, care a implicat 11 pacienți vârstnici cu RA care luau medicamente antireumatice, la suplimentarea DHEA68 cu aceleași doze de testosteron, a găsit puține beneficii de la

DHEA68 și DHEA. ar putea fi necesar să fie modulat împreună cu estrogenii pentru a fi eficient în mod optim în PR. Inflamația cronică și creșterea TNF-a promovează conversia testosteronului în estrogen prin stimularea activității aromatazei,69 și un raport androgen:estrogen redus a fost identificat atât la pacienții cu PR, cât și la bărbați.70

Niveluri anormale de estrogen

Spre deosebire de androgeni, estrogenii pot fi implicați în susținerea activității inflamatorii a celulelor T activate62 și a imunității umorale.71 S-a constatat că nivelurile de estradiol sunt mai mari la pacienții cu RA decât la control și sunt puternic și pozitiv asociate cu indici de inflamație. Femeile au un raport androgeni:estrogeni mai mic și, la 2 și 5 ani, au avut o boală mai severă, precum și cu 16% până la 22% mai puține remisii decât bărbații. Acest efect nu a putut fi explicat prin alte diferențe între grupuri, inclusiv durata bolii, vârsta și tratamentele utilizate.71

P DIAGNOSTIC

Cele mai frecvent utilizate criterii în diagnosticul RA au fost cele emise de Colegiul American de Reumatologie (ACR) în 1987; totuși, sensibilitatea și specificitatea acestor criterii sunt scăzute, în special în boala precoce.72 Deoarece diagnosticul mai devreme permite un tratament mai devreme și mai agresiv, care poate duce la rezultate mai bune,73 ACR s-a angajat într-o inițiativă comună cu Liga Europeană Împotriva Reumatismului pentru a crea noi linii directoare care să clasifice RA definită pe baza prezenței sinovitei, fără un scor alternativ de cel puțin o explicație articulară6. grilă cu patru niveluri (vezi Tabelul 205-1).74

Constatări de laborator

Factorul reumatoid

RF este alcătuit dintr-un grup de anticorpi, de obicei IgM, care leagă fragmentul Fc al IgG. Deși este prezent la 70% până la 80% dintre pacienții cu PR, o varietate de afecțiuni pot cauza creșteri ale RF, iar 4% dintre indivizii aparent sănătoși sunt de asemenea pozitivi.2 În ciuda sensibilității și specificității relativ scăzute a testului RF, acesta este

TABELUL 205-1 Criterii de clasificare pentru reumatoizi

Artrită

Implicarea comună: Selectați cel cu cea mai mare valoare a punctelor

Date de la Aletaha D, Neigi T, Silman A, et al. 2010 Criterii de clasificare a artritei reumatoide: un colegiu american de pheumatologie/liga europeană împotriva reumatismului inițiativa colaborativă 62, nr. 9 (sept 2010): 2569-81.

Anticorpi anti-peptidici citrulinizați

Anticorpii anti-CCP au apărut ca un indicator mult mai specific al RA decât RF, precum și un predictor mai bun al evoluției clinice. În timp ce sensibilitatea testării anticorpilor anti-CCP este similară cu cea a RF (70%-80%), specificitatea sa este mai mare de 95%.2 Acești autoanticorpi, la fel ca și RF, au fost identificați cu până la 10 ani înainte de diagnostic76, iar prezența lor anunță o boală mai agresivă și un prognostic mai prost. anti-CCP, RF, ambele sau niciunul.

Rata de sedimentare a eritrocitelor și proteina C-reactivă

ESR și CRP sunt reactanți în fază acută care devin crescute în timpul inflamației active. Deși nu sunt specifice PR, acestea sunt utile în confirmarea diagnosticului și monitorizarea activității bolii și a răspunsului la tratament. Deoarece pacienții cu PR prezintă un risc crescut de boli cardiovasculare77, CRP în special este un marker util al riscului cardiovascular, de asemenea.

Alte anomalii de laborator

Anemia, de obicei normocitară și normocromă sau hipocromă, este destul de frecventă în PR și în bolile inflamatorii cronice în general. Deși nivelul de fier seric și capacitatea totală de legare a fierului sunt de obicei scăzute, fierul suplimentar nu are valoare și poate promova de fapt daune suplimentare din cauza radicalilor liberi. Deoarece feritina serică este un reactant în fază acută, rezervele de fier pot apărea fals crescute în PR atunci când VSH și/sau CRP sunt crescute.78 Anticorpii antinucleari pot fi prezenți, dar la niveluri mai mici decât în LES.2 Aspirația articulară nu este necesară pentru a diagnostica RA, dar poate fi necesară pentru a exclude artropatiile cristaline sau artritele septice.

Alte teste de diagnosticare

Este important să rețineți că unele alte afecțiuni pot imita RA și ar trebui excluse înainte de a se pune un diagnostic. Acestea includ deficiența de vitamina D, hemocromatoza, hipotiroidismul și infecții precum boala Lyme și hepatita B și C. Alte teste de luat în considerare includ următoarele:

Profiluri hormonale: DHEA-S, testosteron și estradiol

Alergii alimentare: vezi capitolul 15

Testul lactuloză-manitol: vezi capitolul 20

Testul respirator cu hidrogen-metan: vezi capitolul 10

Testarea scaunului pentru funcția digestivă și flora intestinală: vezi capitolul 27

Testarea urinei: vezi capitolul 28

Evaluarea toxicității: vezi capitolul 53

P TERAPIA MEDICALĂ STANDARD

Terapia medicală standard este limitată de dependența excesivă de terapiile farmacologice și se concentrează pe suprimarea procesului bolii și a simptomelor sale, mai ales controlând inflamația și radicalii liberi care mediază leziunile articulare79, în timp ce nu reușește să abordeze cauzele complexe de bază ale acestei boli. Efectele și efectele secundare ale acestor medicamente exacerba mulți factori care contribuie la procesul bolii și prezintă riscuri semnificative de morbiditate și mortalitate. Terapiile farmacologice se împart în general în trei categorii: AINS, medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD) și terapii biologice. Abordările nonfarmacologice includ reducerea stresului articular, terapia fizică și ocupațională și chirurgia.2

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și inhibitori de ciclooxigenază

De obicei, implementate înainte de diagnosticarea oficială1, AINS sunt medicamente antiinflamatorii și analgezice de primă linie care suprimă simptomele, în același timp accelerează factorii care promovează procesul bolii. AINS pot inhiba formarea condrocitelor și cartilajului80 și promovează condroliza și distrugerea articulațiilor.81 În plus, ele promovează mai mulți factori despre care se crede că contribuie la patogenia RA prin creșterea hiperpermeabilității tractului gastro-intestinal82, disbioza,83 radicalii liberi în lichidul sinovial,84,84. reacții adverse gastrointestinale grave – inclusiv ulcere, hemoragie și perforație – care au dus, conform unui studiu, la 107.000 de spitalizări și 16.500 de decese într-un an numai în rândul pacienților cu artrită.86

Pentru a atenua această toxicitate GI masivă, AINS sunt uneori administrate concomitent cu medicamente de blocare a acidului. Aceste medicamente ajută la atenuarea leziunilor GI superioare, dar nu protejează de hipoclorhidria iatrogenă care rezultă, care este un factor cauzator în SIBO,87 încă un alt factor care contribuie la patogenia RA. O altă modalitate de a proteja tractul gastro-intestinal este utilizarea inhibitorilor selectivi ai ciclooxigenazei-2. Deși au un profil de siguranță GI mult îmbunătățit în comparație cu AINS neselective, ele pot să nu protejeze complet tractul gastrointestinal inferior de leziuni88 și sunt asociate cu evenimente cardiovasculare adverse.89 Deoarece pacienții cu PR prezintă deja un risc crescut de boli cardiovasculare, aceste medicamente pot să nu fie adecvate pentru utilizare generală la această populație. riscul de insuficienta renala.91

Corticosteroizi

Medicamentele cu corticosteroizi sunt în general rezervate pacienților care nu răspund la terapia cu AINS. Prin blocarea răspunsului inflamator, inclusiv producerea și secreția de mediatori inflamatori, cum ar fi histamina, prostaglandinele și leucotrienele, acestea suprimă nu numai inflamația, ci și răspunsul imun normal. Acestea pot fi de mare beneficiu în gestionarea simptomelor acute, dar devin problematice în cazul utilizării pe termen lung. Corticosteroizii sunt asociați cu infecții grave mai frecvente (cele care necesită spitalizare)92 și cu o mortalitate crescută. Chiar și dozele mici (până la 7,5 mg prednison sau echivalent) prezintă un risc crescut de infecție și deces atunci când sunt utilizate pe termen lung. Un studiu a constatat că riscul de mortalitate a crescut cu 14% după 1 an și

49% după mai mult de 10 ani de utilizare, în comparație cu starea pacienților cu PR care nu fuseseră tratați cu doze mici de corticosteroizi.93

Efectele secundare frecvente ale corticosteroizilor pe termen lung la doze mai mari pun în discuție utilizarea lor, deoarece exacerbează manifestările RA în sine. Efectele secundare includ condrotoxicitatea,94 osteoporoza,95 permeabilitate intestinală crescută,96 și boli cardiovasculare97, precum și un risc crescut de infarct miocardic. În plus, riscul de ulcer peptic și sângerare gastrointestinală la pacienții care utilizează deja AINS este exacerbat de corticosteroizi.3 Insomnia este, de asemenea, un efect secundar, iar pacienții cu PR sunt mai susceptibili la insomnie decât populația generală.98 De fapt, un studiu a concluzionat că oboseala experimentată de pacienții cu RA poate fi mai mult cauzată de fragmentarea somnului decât de un simptom constituțional al depresiei în sine. prednison și este, de asemenea, comună în rândul pacienților care se confruntă cu dureri cronice cauzate de boli precum RA. Pacienții cu PR care suferă de depresie au rezultate mai proaste100 decât cei care nu sunt depresivi, contraindicând astfel și mai mult utilizarea corticosteroizilor.

Medicamente antireumatice modificatoare de boli sintetice

Odată rezervate pentru cazurile severe, medicamentele antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) sunt acum utilizate ca terapii de primă linie conform ghidurilor de tratament convenționale. Metotrexatul este cel mai frecvent utilizat medicament, cu cel mai bun echilibru între eficacitate și toxicitate.101 Folosit inițial ca agent chimioterapeutic, acest agent exercită un efect imunosupresor prin scăderea producției de globule albe. Efectele secundare mai severe ale metotrexatului includ ulcerația gastrointestinală, suprimarea severă a măduvei osoase, infecții frecvente, risc crescut de cancer și leziuni ale plămânilor, ficatului și rinichilor. Alte medicamente din această clasă - inclusiv hidroxiclorochina (Plaquenil), azatioprină, ciclofosfamidă și leflunomidă - au reacții adverse similare și uneori mai severe. Este posibil ca mulți pacienți să nu continue terapia pe termen lung cu orice DMARD dincolo de primii câțiva ani din cauza efectelor adverse sau a lipsei de eficacitate. Cu toate acestea, există dovezi că începerea unui DMARD în primele 3 luni de la diagnosticare este asociată cu un risc scăzut de eroziune articulară. Prin urmare, pacienții care prezintă un diagnostic de RA vor fi cel mai adesea pe DMARD, individual sau din ce în ce mai mult în combinație, și poate medicamente suplimentare pentru a-și gestiona efectele secundare.

Medicamente antireumatice modificatoare de boli biologice

Agenţii biologici mai noi includ antagonişti de TNF-a, cum ar fi infliximab, etanercept și adalimumab. Alţi membri ai acestei clase includ tocilizumab, un inhibitor de interleukine și abatacept, un medicament care acționează asupra limfocitelor T. Conform unui articol de revizuire recent,102 aceste medicamente nu sunt mai eficiente decât metotrexatul atunci când sunt utilizate ca monoterapie. Cu toate acestea, în aproximativ 10 studii comparative analizate, combinaţia de antagonişti ai TNF-a cu metotrexat a fost mai eficientă decât metotrexatul în monoterapie, în special în PR iniţial severă. Anchetatorii nu au găsit nicio dovadă fermă că alte combinaţii de medicamente ar fi mai eficiente decât acestea. Din

păcate, remisiunea fără medicamente este încă foarte rar atinsă și majoritatea pacienților prezintă o activitate mai mare a bolii la întreruperea terapiei.103

Mulți pacienți vor experimenta o îmbunătățire semnificativă în câteva săptămâni. Cu toate acestea, blocarea TNF-a fără a aborda condițiile care au creat dezechilibrul duce la consecințe pe termen lung, cum ar fi sepsisul și pneumonia și un risc crescut de reactivare a tuberculozei.104 Un mediator inflamator puternic, TNF-a este, de asemenea, o parte critică a apărării gazdei împotriva anumitor Q.

agenți patogeni. Pentru toți pacienții care utilizează inhibitori de TNF-a, vigilență pentru
r

sunt necesare hipersensibilități, anemii, infecții și malignitate. Un alt studiu a mai arătat o activitate aterosclerotică accelerată.105 Studiile de urmărire pe termen lung nu depășesc 2 ani; cu toate acestea, riscul de efecte adverse severe este probabil mai mare în cazul combinațiilor de medicamente.105

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

RA este o afecțiune multifactorială care necesită o abordare terapeutică cuprinzătoare care să abordeze toți factorii cunoscuți a fi implicați în procesul bolii inflamatorii. Cel mai important în această abordare este utilizarea dietei.

Dieta

Studiile asupra populației au demonstrat că RA este mai puțin frecventă în societățile care favorizează o dietă mai „primitivă” și se găsește la rate mai mari în societățile care consumă așa-numita dietă occidentală.106 O dietă

de alimente organice integrale, bogate în legume și fibre și sărace în zahăr, carne, carbohidrați rafinați, grăsimi saturate și aditivi pare să ofere o oarecare protecție împotriva dezvoltării RA și promițătoare în tratamentul acesteia.107-110.

Reacții adverse la alimente

S-a demonstrat că eliminarea alimentelor reactive oferă beneficii semnificative unor persoane cu RA.111-114 Cele mai frecvente factori declanșatori într-un studiu au inclus porumb (56%), grâu (54%); bacon/ porc (39%); portocale (39%); lapte și ovăz (37%); secară (34%); ouă, carne de vită și cafea (32%); malț (27%); brânză și grapefruit (24%); roșii (22%); arahide și trestie de zahăr (20%); unt, miel, soia și lămâie (17%). Nouăsprezece la sută dintre participanții care au continuat să evite alimentele reactive au rămas bine fără medicamente pentru perioade de urmărire de până la 5 ani.115 Eliminarea și provocarea dietei este o metodă de identificare a alimentelor care declanșează, care poate fi diferită pentru fiecare pacient. Unele studii care nu reușesc să arate niciun beneficiu din intervenția alimentară oferă întregului grup experimental aceeași dietă „hipoalergenică”, nu una personalizată pentru sensibilitatea sau sensibilitățile specifice fiecărui participant. Un astfel de grup de anchetatori a concluzionat că „datele noastre nu sunt în contradicție cu

posibilitatea ca manipulările dietetice individualizate să fie benefice pentru pacienții selectați cu boală reumatică.”116

Postul terapeutic

Pacienții cu RA au beneficiat istoric de post. Posturile de scurtă durată de 3 până la 5 zile sunt recomandate în timpul crizelor acute pentru a induce o reducere substanțială a durerii articulare, umflarea, rigiditatea matinală și alte simptome ale RA.117 Este o metodă evidentă pentru eliminarea alimentelor reactive, dar are efecte care se extind dincolo de evitarea alergenilor. Postul crește DHEA-S seric și scade IL-6 seric, CRP, VSH și activitatea bolii118; are, de asemenea, un efect favorabil asupra permeabilității intestinale.119 Sucul, bulionul și posturile cu apă de durată mai lungă, de până la 10 zile, s-au dovedit a fi de asemenea eficiente. Postul strict cu apă trebuie făcut numai sub supraveghere medicală directă. (Pentru o discuție completă, vezi capitolul 37.)

Dieta vegetariană

Un studiu controlat de 13 luni a început cu un post de 7 până la 10 zile înainte de a trece la o dietă vegetariană.120 Postul a constat din ceaiuri de plante, usturoi, bulion de legume, un decoct de cartofi și pătrunjel și sucuri de morcov, sfeclă și țelină. Dieta a fost urmată de o reintroducere sistematică a unui singur aliment la fiecare 2 zile cu eliminarea alimentelor care agravau simptomele RA. Grupul de tratament a arătat îmbunătățiri semnificative în comparație cu martorii, iar aceste îmbunătățiri au fost menținute la o urmărire de 1 an la acei pacienți care încă mențin dieta. Acest studiu a susținut rezultatele pozitive observate în studiile anterioare privind postul pe termen scurt urmat de o dietă vegetariană121'123, iar punerea în comun a acestor date într-o revizuire sistematică a arătat efecte benefice semnificative statistic și clinic pe termen lung.124 Dincolo de eliminarea alergiilor, dietele vegetariene sunt, de asemenea, asociate cu un aport mai mare de fibre și scăderea florei intestinale37 mirabilis,125 mai puțin SIBO și o îmbunătățire a simptomatologiei RA.40 Alte modificări au inclus aportul crescut de potasiu, care poate duce la îmbunătățirea biosintezei și eliberarea de cortizol126, precum și la un profil favorabil de acizi grași și la creșterea aportului de antioxidanți.

Dieta mediteraneană

Pacienții cu RA stabilită într-un studiu au obținut o reducere a activității inflamatorii, o creștere a funcției fizice și o îmbunătățire a vitalității în 12 săptămâni cu o dietă mediteraneană.127 Bogata în alimente proaspete sezoniere derivate din plante, dieta mediteraneană este similară cu dieta vegetariană, cu adaos de pește și carne de pasăre, carne roșie scăzută până la moderată, lactate și ulei de măsline ca sursă principală de ulei de măsline și vin roșu. tipurile de grăsimi alimentare pot fie atenua, fie agrava RA129 prin influențarea metabolismului eicosanoid. Atât dieta vegetariană, cât și cea mediteraneană sunt în mod inerent sărace în grăsimi saturate și acid arahidonic, precursorul prostaglandinelor și leucotrienelor inflamatorii din seria 2 și bogate în acid gamma-linolenic (GLA) și acid a-linolenic (ALA), precursorii prostaglandinelor antiinflamatorii din

seria 1 și seria 3. Consumul de pești de apă rece, cum ar fi macroul, heringul, sardinele și somonul, care sunt bogate în acid eicosapentaenoic (EPA) și acid docosahexaenoic (DHA), promovează și mai mult eicosanoidele antiinflamatorii. Un studiu de caz-control bazat pe populație al femeilor care trăiesc în zona Seattle a comparat consumul de pește în 324 de cazuri de PR cu 1245 de cazuri de control.130 Consumul de pește la grătar sau la cuptor a fost asociat cu un risc scăzut de RA dependent de doză. Acest lucru poate explica unele dintre efectele antiinflamatorii ale dietei mediteraneene, care include pește, dar relativ puțină carne. Prin excluderea cărnurilor, acidul arahidonic proinflamator nu este doar eliminat din dietă, ci și un potențial alergen alimentar: mai multe studii au constatat că pacienții cu PR sunt de obicei alergici la carne, în special la carne de vită și porc.115,131,132. a redus rigiditatea matinală și a îmbunătățit evaluarea pacientului a bolii globale.133 În plus, aceste efecte par să fie sinergice cu uleiurile de pește.

Antioxidanți dietetici

Producția continuă de radicali liberi în articulațiile artritice promovează degenerarea articulațiilor, epuizează sistemele antioxidante și poate cauza nivelurile scăzute de antioxidanti observate frecvent la pacienții cu PR.134 Importanța consumului unei diete bogate în fructe și legume proaspete în tratamentul alimentar al RA nu poate fi exagerată. Acestea sunt cele mai bune surse de antioxidanți, cum ar fi vitamina C, beta-carotenul, vitamina E, seleniul și bioflavonoidele, toate care promovează articulațiile sănătoase prin neutralizarea inflamației și susținând structurile de colagen. Antioxidanții lucrează împreună în mod sinergic, cum ar fi nevoia de vitamina C pentru a regenera vitamina E, iar acest lucru poate explica de ce recenziile sistematice nu au descoperit ca suplimentele unice antioxidante sunt eficiente, dar au documentat beneficii pentru dietele bogate în antioxidanți.135 Conținutul de antioxidanți al dietelor vegetariene și mediteraneene contribuie aproape sigur la eficacitatea acestora în tratarea RA. (Pentru mai multe informații, vezi capitolul 108.)

Suplimente nutritive

Acid gamma-linolenic

Uleiurile de primulă, coacăze negre și borage conțin GLA, un acid gras omega-6 care acționează ca un precursor al prostaglandinelor antiinflamatoare din seria 1. Deși un studiu a arătat că suplimentarea pe termen lung cu GLA a produs o creștere paradoxală a nivelurilor de acid arahidonic din țesut, în timp ce a scăzut nivelurile tisulare de EPA,136 GLA pare să ofere totuși suport antiinflamator în PR. Într-un studiu dublu-orb, 37 de pacienți cu RA au primit fie GLA (1,4 g/zi) fie placebo timp de 24 de săptămâni. Suplimentarea GLA a redus numărul articulațiilor sensibile cu 36%, scorul articulațiilor sensibile cu 45%, numărul articulațiilor umflate cu 28% și scorul articulațiilor umflate cu 41%.137 În schimb, niciun pacient din grupul placebo nu a prezentat îmbunătățiri semnificative cu privire la nicio măsură. Subiecții din studiu au continuat, totuși, să ia medicamente antiinflamatoare, care ar fi putut masca o modificare a nivelurilor de acid arahidonic și EPA sau au acționat sinergic cu GLA. În orice caz, două recenzii

recente138,139 au găsit îmbunătățiri semnificative statistic ale durerii și ale funcției globale pentru GLA din datele reunite din trei studii controlate randomizate. Deși anchetatorii au subliniat necesitatea mai multor studii, concluziile lor în favoarea GLA au fost chiar mai puternice decât cele pentru uleiul de pește.

Acizi grași Omega-3

Cele mai bogate surse de uleiuri omega-3 sunt peștele de apă rece și uleiul de semințe de in. ALA din uleiul de in trebuie convertit enzimatic în EPA și DHA pentru a exercita un efect antiinflamator. Deși mai multe studii au arătat că uleiul din semințe de in nu este la fel de eficient ca uleiul de pește, aceste studii nu au reușit să abordeze zincul (un cofactor pentru delta-6-desaturaza) și acizii grași omega-6. de acid linoleic și abordând deficiența de zinc subiacentă, crește nivelurile tisulare de EPA într-o măsură comparabilă cu efectele suplimentării cu ulei de pește.142 Mai multe studii pe oameni și pe animale au demonstrat că suplimentarea cu ulei de in poate inhiba reacția autoimună, precum și uleiul de pește.143

Suplimentarea cu uleiuri de pește ocolește metabolismul acidului a-linolenic prin furnizarea directă de EPA și DHA preformate. Multe studii publicate au documentat eficacitatea uleiului de pește.144-149 Deoarece inhibă competitiv COX-2, care este supraexprimat în sinoviul RA, s-a demonstrat în studii randomizate suplimentarea că scade utilizarea pe termen lung a AINS.150 O revizuire recentă, care a inclus trei meta-analize ale uleiului de pește, a concluzionat că există puține dovezi convingătoare ale beneficiului RA, rigiditate sau mai scurtă dimineața. articulații umflate, mai puțină durere articulară, mai puțină oboseală și markeri serici redusi ai inflamației, cum ar fi CRP, IL-1f, TNF-a și LTB4.151 Suplimentele pot fi consumate timp de cel puțin 12 săptămâni la o doză zilnică minimă de 3 g de EPA și DHA combinate înainte ca efectele să devină evidente, riscul ca uleiul de pește să devină mai evident, 152. Este important să alegeți un produs care a fost testat riguros pentru contaminanți, cum ar fi metale grele, bifenili policlorurați, dioxine și peroxizi lipidici, sau vă puteți baza pe pește de apă rece și ulei de semințe de in pentru uleiurile omega-3, mai degrabă decât capsulele de ulei de pește, pentru a ajuta la evitarea acestor toxine.153-153-15.

Suplimente multivitamine/Multiminerale

Probele de sânge și/sau țesut de la pacienții cu PR indică faptul că acești pacienți au deficit de mulți nutrienți, inclusiv magneziu, acid folic, vitamina B12,156, vitamina B6,157 zinc,158 și seleniu.159,160 Mulți factori pot contribui la acest lucru, inclusiv scăderea aportului de nutrienți din dietă în rândul pacienților cu RA,161 scăderea absorbției intestinale, creșterea absorbției antioxidante din cauza creșterii nivelului de utilizare a substanțelor antioxidante, stres și excreție crescută de nutrienți din cauza stresului și a medicamentelor. Studiile sunt puține la număr și au produs rezultate contradictorii, iar revizuirile sistematice nu au reușit să demonstreze beneficiul suplimentării nutrienților individuali, dar este aproape sigur cazul că o afecțiune multifactorială, cum ar fi RA necesită o abordare cu mai multe fațete a tratamentului, mai degrabă decât o monoterapie cu nutrienți. Pare rezonabil, sigur și, cel puțin ipotetic, eficient să abordeze deficiențele mai multor nutrienți simultan. Următoarele

sunt nutrienți specifici de luat în considerare care s-au dovedit a fi deficitare și/sau benefice în unele studii clinice cu RA.

Seleniu și vitamina E

Un cofactor mineral important pentru glutation peroxidază și tioredoxin reductază, seleniul este deosebit de important pentru reducerea producției de prostaglandine inflamatorii și leucotriene și controlul leziunilor tisulare datorate radicalilor liberi. Studiile clinice nu au demonstrat îmbunătățiri de la suplimentarea cu seleniu în PR; cu toate acestea, un studiu clinic a indicat că seleniul combinat cu vitamina E a avut un efect pozitiv.162 Într-un alt studiu randomizat controlat, pacienții deja diagnosticați cu PR care au primit 600 mg vitamina E de două ori pe zi au prezentat o reducere semnificativă a durerii, dar nicio modificare a indicilor clinici și biochimici ai inflamației163.

Zinc

Un cofactor pentru delta-6-desaturaza, enzima care limitează viteza în metabolismul acizilor grași omega-3, deficiența de zinc este asociată cu conversia slabă a ALA din uleiul de in în EPA și DHA. Deficiența este frecventă la pacienții cu RA, ceea ce îi poate predispune la o inflamație crescută din cauza metabolismului eicosanoid afectat. Nivelurile de zinc din plasmă sunt invers corelate cu ESR, CRP, IL-1 f și TNF-a.165 Zincul are, de asemenea, efecte antioxidante și este un cofactor al enzimei superoxid dismutază (cupru-zinc SOD). Pacienții care utilizează corticosteroizi pot prezenta un risc crescut de deficiență de zinc, deoarece s-a demonstrat că aceste medicamente scad zincul plasmatic și cresc zincul urinar.166 Mai multe studii au demonstrat un ușor efect terapeutic al suplimentării cu zinc la pacienții cu PR167-169.

Mangan și Superoxid Dismutază

Manganul funcționează într-o formă diferită a enzimei antioxidante superoxid dismutază (mangan SOD). SOD care conține mangan este deficitar la pacienții cu RA.170 Forma injectabilă a acestei enzime s-a dovedit a fi eficientă în tratamentul RA171; cu toate acestea, nu a fost demonstrat că suplimentarea orală afectează nivelurile de SOD în țesuturi.172 Ceea ce a fost stabilit este că suplimentarea orală cu mangan crește activitatea SOD.173 Deși nu au fost efectuate studii clinice pentru a determina eficacitatea manganului în tratamentul RA, acesta pare să fie indicat pe baza Q.

nivelurile scăzute observate la pacienții cu RA, precum și biochimie

funcții cal.

Vitamina C

Un antioxidant important, concentrațiile de vitamina C în globulele albe și plasmă sunt semnificativ scăzute la pacienții cu RA.174 Suplimentarea cu vitamina C crește activitatea SOD, reduce nivelul histaminei și oferă acțiune antiinflamatoare.175,176 Un studiu de intervenție cu o dietă mediteraneană a arătat o corelație negativă între nivelurile plasmatice

de vitamina C și activitatea bolii PR177; acest lucru a fost coroborat de un alt studiu care a constatat o corelație inversă între nivelurile de vitamina C și CRP.178

Acid pantotenic

S-a raportat că nivelurile de acid pantotenic din sângele întreg sunt mai scăzute la pacienții cu PR decât la martorii normali și sunt invers corelate cu activitatea bolii.179 Corectarea acestor niveluri scăzute aduce o anumită atenuare a simptomelor RA. Într-un studiu dublu-orb, s-a observat o îmbunătățire subiectivă a simptomelor RA la pacienții care au primit 2 g/zi de pantotenat de calciu.

Piridoxina (vitamina B6)

Există o relație clară între nivelurile serice scăzute de piridoxal 5'-fosfat și indicatorii inflamatori ai RA. Un studiu transversal a constatat că nivelurile de vitamina B6 din plasmă au fost mai scăzute la pacienții cu niveluri ridicate de VSH și CRP, care au avut, de asemenea, mai multe dizabilități, dureri, oboseală și articulații umflate.181 Această circumstanță nu a fost atribuită deficienței de aport, ci mai degrabă proceselor inflamatorii cronice în curs. Într-un studiu separat, 182 niveluri mai ridicate de homocisteină au fost, de asemenea, observate și corelate cu un nivel scăzut de vitamina B6 la pacienții cu PR, în concordanță cu riscul crescut de boli cardiovasculare observat la acești pacienți.

Cupru

Purtarea brățărilor de cupru a fost un remediu popular de lungă durată care pare să aibă un anumit sprijin științific, așa cum este descris într-un studiu dublu-orb efectuat în Australia. Se presupune că cuprul este absorbit prin piele și este chelat cu un alt compus care poate exercita acțiune antiinflamatoare.183 Salicilatul de cupru este o formă de aspirină care dă rezultate mai bune în reducerea durerii și inflamației decât preparatele standard cu aspirina la pacienții cu RA.184,185 Cuprul este, de asemenea, utilizat în SOD cupru-zinc. Deficiența poate duce la o susceptibilitate semnificativă la deteriorarea radicalilor liberi ca urmare a scăderii nivelului de SOD. Cu toate acestea, un aport excesiv de cupru poate fi dăunător datorită capacității sale de a se combina cu peroxizii și de a deteriora țesuturile articulare.186

Vitamina D

Vitamina D este un hormon steroid care prezintă proprietăți imunoreglatoare și antiinflamatorii. Dovezile epidemiologice indică o asociere semnificativă între deficitul de vitamina D și o incidență crescută a mai multor boli autoimune, inclusiv RA.187 Un studiu a identificat niveluri mai scăzute de vitamina D și o incidență mai mare a RA în țările din nordul Europei în comparație cu țările din sudul Europei. În ambele părți ale Europei, totuși, nivelurile scăzute de 25(OH)D3 au fost corelate semnificativ cu o simptomatologie mai gravă a RA.188 În plus, un aport ridicat de vitamina D este asociat cu un risc scăzut de RA.189

Vitamina D joacă, de asemenea, un rol important în metabolismul normal al calciului. Un studiu care a implicat 147 de femei, cu vârsta medie de 50,9 ani, a constatat că 13% aveau niveluri de vitamina D sub pragul pentru osteomalacie cu deficit de vitamina D.190 În timpul iernii, 73% aveau concentrații serice sub intervalul normal. Autorii sugerează că există o perturbare a metabolismului vitaminei D în PR care ar putea juca un rol în osteoporoza asociată cu RA.

Enzime pancreatice și acid clorhidric

Digestia afectată din secreția inadecvată a enzimelor pancreatice și/sau acid clorhidric, care este frecventă la pacienții cu RA, poate contribui major la procesul bolii.191,192 Pe lângă asimilarea proastă a nutrienților ingerați, moleculele alimentare incomplet digerate pot fi absorbite inadecvat, stimulând un răspuns imun. Într-un studiu, 80% dintre pacienții cu RA netratați au avut debitul maxim de acid gastric redus.193 Acidul gastric joacă, de asemenea, un rol în imunitatea pasivă, iar pacienții hipoclorhidric sau aclorhidric pot fi predispuși la SIBO. Jumătate dintre pacienții cu PR dintr-un studiu care aveau secreție inadecvată de acid clorhidric au avut și SIBO, iar restabilirea pH-ului gastric poate ajuta la rezolvarea creșterii excesive.39

Dincolo de rolul lor fiziologic în digestie, enzimele pancreatice pot oferi beneficii suplimentare atunci când sunt luate între mese. În mod specific, s-a demonstrat că proteazele din pancreatină reduc nivelurile circulante ale complexelor imune în PR și alte boli autoimune.194,195 Deoarece îmbunătățirile clinice corespund de obicei cu scăderi ale nivelurilor complexelor imune, suplimentarea cu enzime proteolitice este adesea justificată. (Pentru mai multe informații, vezi capitolul 111.)

Probioticele

Suplimentarea cu probiotice este imunomodulatoare. Organismele comensale interacționează cu receptorii Toll-like din mucoasa intestinală pentru a promova toleranța imună și formarea de celule T reglatoare, blocând în același timp NF-kappaB, inflamația și alergiile. Aceste efecte la pacienții cu RA pot fi specifice tulpinii.196 Un studiu uman la scară mică asupra Lactobacillus rhamnosus GG nu a arătat un beneficiu clinic,197 totuși, un studiu recent asupra Bacillus coagulans GBI-30, 6080, a produs o îmbunătățire semnificativă statistic a scalei durerii în comparație cu placebo. Tratamentul a dus, de asemenea, la o îmbunătățire mai mare a evaluării globale a pacientului, a dizabilității autoevaluate, a CRP, a capacității de a merge 2 mile și a participării la activitățile zilnice.198 Probioticele, prebioticele și/sau compușii antimicrobieni pot fi indicate în cazurile de disbioză și SIBO pe lângă modificarea dietei. (Pentru mai multe informații, consultați capitolele 115 și 116.)

Medicamente botanice

Multe substanțe botanice au acțiune antiinflamatoare semnificativă și sunt utile în tratamentul RA. Sugestiile făcute aici reprezintă unele dintre cele mai populare și mai bine cercetate dintre aceste medicamente botanice.

Curcuma longa

Curcumina, pigmentul galben al Curcuma longa (turmericul), exercită efecte antiinflamatorii și antioxidante excelente199'204 și s-a dovedit a fi la fel de eficace ca cortizonul sau fenilbutazona în modelele de inflamație acută. Țintele moleculare includ factori de transcripție (de exemplu, NF-kappaB, PPAR-gamma), enzime (de exemplu, COX-2, 5-LOX) și citokine (de exemplu, TNF-a, IL-1, IL-6). căi.

Un studiu clinic dublu-orb a comparat curcumina (1200 mg/zi) cu fenilbutazona (300 mg/zi) la pacienții cu PR.206 Îmbunătățirile în ceea ce privește durata rigidității matinale, timpul de mers și umflarea articulațiilor au fost comparabile în ambele grupuri. În plus, deși fenilbutazona este asociată cu efecte adverse semnificative, nu s-a dovedit că curcumina produce efecte secundare. Este de remarcat faptul că curcumina nu are nicio acțiune analgezică directă.

O preocupare cu privire la curcumină a fost absorbția. Acum există o serie de metode și produse care îmbunătățesc absorbția. Una dintre primele metode a fost utilizarea piperinei, un compus găsit în piperul negru.207 O metodă mai recentă este complexarea curcuminei cu fosfolipide de soia pentru a produce produsul Meriva.208 Studiile de absorbție la animale indică faptul că nivelurile plasmatice maxime de curcumină după administrarea Meriva au fost de cinci ori mai mari decât cele după administrarea curcuminei obișnuite. Studiile cu o altă formă avansată de curcumină, Theracurmin, arată o absorbție și mai mare (de exemplu, de 27 de ori mai mare decât curcumina obișnuită).209

Bromelaină

Bromelaina este un amestec de enzime găsite în ananas. Din 1957, mai mult de 200 de lucrări științifice au apărut în literatura de cercetare care documentează o mare varietate de efecte benefice,210 inclusiv reducerea inflamației în RA.211 Multe dintre efectele sale se datorează activării compușilor care descompun matricea de fibrină indusă de inflamație care duce la drenaj inadecvat al țesuturilor și edem. Bromelaina blochează, de asemenea, producția de kinine, compuși produși în timpul inflamației care cresc umflarea și provoacă durere. S-a demonstrat că un produs enzimatic proteolitic care conține bromelaină, papaină (o enzimă din papaya), tripsină și chimotripsină (enzime pancreatice) scade nivelurile excesive de factor de creștere transformator beta din sângele uman212, iar polimorfismele acestui factor de creștere transformator au fost legate de progresia distrugerii articulațiilor în arta articulară213.

Zingiber officinalis

Ghimbirul (Z. officinalis) conține antioxidanți și exercită efecte antiinflamatorii prin inhibarea sintezei prostaglandinelor, tromboxanilor și leucotrienelor. Un studiu clinic preliminar a fost efectuat pe șapte pacienți cu PR la care medicamentele convenționale au oferit doar o ușurare temporară sau parțială.214 Toți pacienții au fost tratați cu ghimbir. Un pacient a luat 50 g/zi de ghimbir ușor fiert, iar ceilalți șase au luat fie 5 g/zi de ghimbir proaspăt, fie 0,1 până la 1 g/zi de ghimbir pudră. În ciuda diferenței de doză, toți pacienții

au raportat o îmbunătățire substanțială, inclusiv ameliorarea durerii, o mobilitate mai bună a articulațiilor și o scădere a umflăturilor și a rigidității matinale.

În continuarea acestui studiu, au fost evaluați 28 de pacienți cu PR (18 cu osteoartrită și 10 cu disconfort muscular) care luaseră 500 până la 4000 mg de ghimbir pudră pe perioade cuprinse între 3 luni și 2,5 ani. cu disconfort muscular a experimentat ameliorarea durerii sau a umflăturilor și că efectele au fost dependente de doză.

Ghimbirul proaspăt conține niveluri mai ridicate de gingeroli, precum și o protează care poate acționa asupra inflamației la fel ca bromelaina și, prin urmare, poate fi mai eficient în tratamentul RA decât preparatele uscate.216 Cele mai multe studii au folosit 1 g de rădăcină de ghimbir pudră uscată, care este o doză relativ mică în comparație cu media zilnică de 8 până la 10 g consumată în India. O doză zilnică de 2 până la 4 g de ghimbir praf uscat este sigură și poate fi eficientă în PR. Acest lucru este aproximativ echivalent cu 20 g de rădăcină de ghimbir proaspăt sau o felie de 0,5 inci. Aceste cantități de ghimbir pot fi ușor încorporate în dietă în sucuri proaspete de fructe și legume.

Tripterygium wilfordii Hook F

În medicina chineză, Tripterygium wilfordii Hook F sau zeul tunetului, are o istorie lungă de utilizare în RA și alte boli autoimune. Deși studiile s-au concentrat aproape exclusiv pe rădăcină, atât foliul cât și radixul plantei par să aibă efecte antiinflamatorii, analgezice și imunosupresoare care pot fi eficiente în tratarea RA.217 Într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo care a implicat pacienți cu RA de lungă durată la care terapia convențională a eșuat, 80% din cei cărora li s-a administrat acetat de etil în doză mare/zi (380) Extractul de rădăcină a avut un răspuns pozitiv, definit ca o îmbunătățire de cel puțin 20% conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie. Patruzeci la sută din grupul cu doză mică (180 mg/zi) au răspuns, de asemenea, pozitiv, în comparație cu niciunul din grupul placebo.218 Un alt studiu randomizat, controlat recent, a demonstrat că 180 mg/zi de extract de Tripterygium a fost mai eficient decât sulfasalazina 1 g de două ori pe zi.219 Alte două articole de revizuire au documentat eficacitatea acestei plante în tratamentul RA.2222.

Efectele secundare raportate pentru această plantă includ tulburări gastro-intestinale, diaree, dureri de cap, căderea părului, anomalii menstruale și hipertensiune arterială. Studiile controlate randomizate au demonstrat eficacitatea și scăderea reacțiilor adverse din tabelul cu eliberare susținută,222 aplicații topice223 și administrarea concomitentă cu rădăcină de Glycyrrhiza glabra (dulce dulce).224 Administrarea concomitentă de Tripterygium cu metotrexat poate îmbunătăți eficacitatea și reduce efectele secundare în comparație cu metotrexat.225 a.

Valeriana officinalis

Între 54% și 70% dintre pacienții cu RA raportează întreruperi de somn. V officinalis, sau valeriana, a fost folosită de mult timp ca ajutor pentru somn și s-a demonstrat că scade timpul dintre culcare și primul ciclu de somn profund în comparație cu placebo la pacienții cu RA.226 Valeriana este un sedativ și anxiolitic care sensibilizează receptorii GABA și poate

afecta, de asemenea, acțiunile serotoninei și adenozinei. Chiar dacă nu erau conștienți de asta, un studiu a constatat că toți pacienții cu RA prezentau tulburări marcate de somn; Prin urmare, s-a ajuns la concluzia că oboseala întâlnită în mod obișnuit în RA ar putea fi un semn al tulburărilor de somn nediagnosticate mai degrabă decât un produs al procesului bolii în sine.99 Această oboseală este percepută frecvent de pacienții cu RA ca copleșitoare, incontrolabilă și ignorată de medicii lor.227 Abordarea unei tulburări de somn subiacente poate oferi o ușurare profundă la multe niveluri.

Un alt studiu a constatat că simptomele matinale ale RA au fost corelate cu o tulburare de somn nerestauratoare.228 Somnul inadecvat poate duce la inflamație, măsurată prin creșterea CRP,229 și atât CRP, cât și problemele de somn sunt invers legate de pragurile durerii la pacienții cu RA.230 Prin urmare, utilizarea valerianei pentru îmbunătățirea calității somnului poate îmbunătăți, de asemenea, oboseala, calitatea vieții și măsurile psihologice ale durerii.

Medicina Fizica

Exerciții

Exercițiile fizice pot îmbunătăți forța și performanța, menținând în același timp gama de mișcare la pacienții cu RA. Mai mult, scade riscul cardiovascular, activitatea bolii RA și inflamația sistemică, așa cum este evidențiată de VSH redus.231 Pacienții cu Q bine.

r progresivă, pasivă

exerciții de mișcare și izometrice, introducând treptat exerciții active de mișcare și izotonice, după caz. Un studiu multicentric randomizat controlat a studiat efectele exercițiilor de mare intensitate la peste 300 de pacienți cu RA. Participanții au primit fie terapie fizică standard, fie un program de exerciții de mare intensitate timp de 2 ani. În timp ce afectarea radiografică a articulațiilor mari nu a fost crescută, cu excepția, posibil, la acei pacienți care au avut leziuni inițiale considerabile, exercițiile de mare intensitate au îmbunătățit funcționalitatea și starea de spirit și au oferit un sentiment de bine.232

Hidroterapie

Căldura este de obicei folosită pentru a ajuta la ameliorarea rigidității și a durerii, pentru a relaxa mușchii și pentru a crește gama de mișcare. Căldura umedă (de exemplu, pachete umede, băi fierbinți) este mai eficientă decât căldura uscată (de exemplu, pernă de încălzire); Băile de parafină sunt folosite dacă se dezvoltă iritația pielii din cauza imersiei regulate în apă. Compresele reci sunt valoroase în timpul crizelor inflamatorii acute sau după aplicații fierbinți.

Hidroterapia constituțională este o tehnică naturistă clasică care utilizează aplicații alternative la cald și la rece pe trunchi și spate în combinație cu stimularea electrică. Ca și în cazul hidroterapia cu contrast în alte părți ale corpului, aceasta creează o vasodilatație și o vasoconstricție alternativă - un fel de pompă vasculară - menită să îmbunătățească

circulația sângelui prin viscere, să promoveze detoxifierea și să tonifieze sistemul nervos. Mai degrabă decât tratarea articulațiilor simptomatice, această terapie se concentrează pe factorii cauzali care stau la baza bolii: vindecarea funcției intestinale afectate și eliminarea deșeurilor metabolice și a toxinelor xenobiotice.

Aspecte psihologice

Pacienții optimiști cu RA raportează o funcționare psihosocială și fizică mai bună decât pacienții pesimiști, care adoptă strategii de coping pasive, cum ar fi să stea în pat multe ore pe zi.233 Pacienții care cred că au capacitatea de a controla și de a reduce durerea folosind metode de coping spirituale/religioase tind să aibă mai puține dureri articulare și dispoziții negative și sunt mult mai probabil să aibă niveluri mai ridicate de sprijin social general. Sprijinul pozitiv din partea unui soț234 sau a altui membru al familiei este invers legat de depresie și poate îmbunătăți semnificativ calitatea vieții. Pacienții cărora le lipsește sprijinul sau se confruntă cu alte provocări – inclusiv istoricul de abuz, tulburări de somatizare și tulburări obsesiv-compulsive – se bazează adesea pe furnizorii lor de asistență medicală pentru aceste nevoi. Pacienții reumatici vor să fie văzuți ca indivizi și nu ca simple diagnostice, să fie crezuți în ceea ce privește durerea și suferința și să li se recunoască experiența subiectivă.235 O relație de susținere și validare medic-pacient este vitală în boli precum RA. Consilierea este adesea adecvată pentru a explora teme comune experimentate de pacienții cu RA, cum ar fi gestionarea durerii severe, probleme de stima de sine, sentimente negative, reflecții asupra trecutului, concentrarea asupra recuperării după boală, sprijin și altele.236

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

RA este adesea o boală agresivă care necesită tratament agresiv. În RA ușoară până la moderată, măsurile de mai jos sunt extrem de eficiente. În primul rând este utilizarea dietei pentru a reduce cauzele și a ameliora simptomele RA. Ameliorarea simptomelor poate fi obținută și prin utilizarea tehnicilor de medicină fizică, a substanțelor botanice și a nutrienților. În cazuri severe, pot fi necesare AINS și alte medicamente, cel puțin în faza acută. Cu toate acestea, medicul ar trebui să încurajeze pacienții să nu abandoneze măsurile naturale, deoarece acestea vor spori efectiv eficacitatea medicamentelor, permițând doze mai mici atunci când medicamentele sunt necesare, oferind în același timp o bază pentru vindecare, abordând factorii cauzali de bază și folosind modalități care sunt atât sigure, cât și benefice în utilizarea pe termen lung.

Dieta

Primul pas este o dietă terapeutică rapidă sau de eliminare, urmată de reintroducerea atentă a alimentelor individuale pentru a le detecta pe cele care declanșează simptome. Deși orice aliment poate provoca o reacție, cele mai frecvente sunt grâul, porumbul, produsele lactate, carnea de vită, alimentele de familie (roșii, cartofi, vinete, ardei), porc, citrice, ovăz, secară, ouă, cafea, alune, trestie de zahăr, miel și soia.

După ce toți alergenii au fost izolați și eliminați, este indicată o dietă vegetariană sau în stil mediteranean bogat în alimente integrale organice, legume, pește de apă rece (macrou, hering, sardine și somon), ulei de măsline și fructe de pădure și săracă în zahăr, carne, carbohidrați rafinați și grăsimi animale.

Suplimente

Formula cu multiple vitamine și minerale de mare potență, așa cum este descris în Capitolul 6, Măsuri suplimentare

Uleiuri de pește: 3000 mg EPA+DHA pe zi

Vitamina C: 500 până la 1000 mg/zi

Seleniu: 200 până la 400 mcg/zi

Vitamina E (amestec de tocoferoli): 200 până la 400 UI/zi

Vitamina D3: 2000 până la 4000 UI/zi

Alegeți una dintre următoarele:

Extract din semințe de struguri (>95% oligomeri procianidolici): 100 până la 300 mg/zi

Extract de scoarță de pin (>95% oligomeri procianidolici): 100 până la 300 mg/zi

Sau, un alt extract bogat în flavonoide cu un conținut similar de flavonoide, „formula super verde" sau alt antioxidant pe bază de plante care poate oferi o capacitate de absorbție a radicalilor de oxigen (ORAC) de 3000 până la 6000 de unități sau mai mare pe zi

Probiotic (Lactobacillus și Bifidobacter sp.): minim 5 până la 10 miliarde de unități care formează colonii zilnic

Pancreatină (10x USP): 350 până la 750 mg între mese de trei ori pe zi; sau Bromelaină: 250 până la 750 mg (1800 până la 2000 MCU) între mese de trei ori pe zi

Medicamente botanice

Următoarele substanțe botanice pot fi utilizate singure sau în combinație cu altele. Inflamația severă și distrugerea articulațiilor necesită o terapie mai agresivă.

Curcumină: alegeți una dintre următoarele:

Curcumină: 400 mg de trei ori pe zi între mese

Meriva: 1000 până la 2000 mg/zi

Theracurmin: 600-1200mg/zi

Ghimbir: 8 până la 10 g de ghimbir uscat sau extracte de ghimbir standardizate pentru a conține 20% gingerol și shogaol la o doză de 100 până la 200 mg de trei ori pe zi

Tripterygium wilfordii Hook F: 360 până la 570 mg/zi extract de acetat de etil

Valeriana officinalis: 1,5 până la 3 g/zi de plantă uscată

Medicina Fizica

Căldură (pachete umede, băi fierbinți etc.): 20 până la 30 de minute, de una până la trei ori pe zi

Impachete reci pentru erupții acute sau după căldură

Exerciții active sau pasive de mișcare: 3 până la 10 repetări o dată sau de două ori pe zi

Exercițiu izometric progresiv (și izotonic pe măsură ce articulațiile se îmbunătățesc): 3 până la 10 repetări de mai multe ori pe zi, cu perioade generoase de odihnă

Consiliere/Terapie Psihologică

Ar trebui stabilită o relație de susținere și validare medic-pacient. Prioritățile includ managementul stresului și evaluarea pentru depresie și a rețelei de sprijin a pacientului. Ar trebui să se încerce să lucreze cu soții și membrii familiei, dacă este posibil.

P ALTE CONSIDERAȚII

Rezultatele pozitive ale altor teste pot indica DHEA, testosteron, vitamina D și terapii pentru permeabilitatea intestinală, SIBO, disbioză și toxicitatea mediului.

Lipski PE. Artrita reumatoidă. În: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Principiile Harrison ale medicinei interne. a 17-a ed. New York: McGraw-Hill; 2008:2083-2092.

Andreoli TE, Carpenter CCJ, eds. Cecil elementele esențiale ale medicinei. a 8-a ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010:823-828.

Rindfleisch JA, Muller D. Diagnostic și management al artritei reumatoide. Sunt un medic de familie. 2005;72:1037-1047.

Weston VC, Jones AC, Bradbury N și colab. Caracteristicile clinice și rezultatul artritei septice într-un singur district sanitar din Regatul Unit 1982-1991. Ann Rheum Dis. 1999;58:214-219.

van de Merwe JP, Stegeman JH, Hazenberg MP. Flora fecală rezidentă este determinată de caracteristicile genetice ale gazdei: implicații pentru boala Crohn? Antonie Leeuwenhoek. 1993;49:119-124.

Kobayashi S, Momohara S, Kamatani N, et al. Aspecte moleculare ale artritei reumatoide: rolul factorilor de mediu. FEBS J. 2008 Sept;275(18): 4456-4462.

Padyukov L, Silva C, Stolt P, et al. O interacțiune genă-mediu între fumat și genele epitopului comun HLA-DR oferă un risc ridicat de artrită reumatoidă seropozitivă. Artrita Rheum. 2004;50:3085-3092.

Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B și colab. Cuantificarea influenței fumatului asupra poliartritei reumatoide: rezultate dintr-un studiu caz-control bazat pe populație, folosind cazuri incidente. Ann Rheum Dis. 2003;62(9):835-841.

McEntegart A, Morrison E, Capell HA, et al. Efectul deprivării sociale asupra severității și rezultatului bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1997;56(7):401-413.

Symmons DP. Factorii de mediu și rezultatul poliartritei reumatoide. Cea mai bună practică Res Clin Rheumatol. 2003;17: 717-727.

Strusberg I, Mendelberg RC, Serra HA, et al. Influența condițiilor meteorologice asupra durerii reumatice. J Reumatol. 2002;29:335-338.

Comstock GW, Burke AE, Hoffman SC și colab. Concentrațiile serice ale unui tocoferol, beta caroten și retinol precedând diagnosticul de artrită reumatoidă și lupus eritematos sistemic. Ann Rheum Dis. 1997;56(5): 323-325.

Ling S, Li Z, Borschukova O, et al. Epitopul comun al artritei reumatoide crește susceptibilitatea la stresul oxidativ prin antagonizarea unei căi antioxidante mediate de adenozină. Artrita Res Ther. 2007;9(1):1-5:R5.

Tak PP. Artrita reumatoidă și p53: cum stresul oxidativ ar putea modifica cursul bolilor inflamatorii. Immunol Astăzi. 2000;21:78-82.

Fairburn K, Grootveld M, Ward RJ, et al. a-tocoferol, lipide și lipoproteine în lichidul sinovial articular genunchi și ser de la pacienții cu boală inflamatorie a articulațiilor. Clin Sci (Londra). 1992;83(6): 657-664.

Karlson EW, Chibnik LB, Tworoger SS, et al. Biomarkeri ai inflamației și dezvoltării artritei reumatoide la femei din două cohorte prospective. Artrita Rheum. 2009 Mar;60(3): 641-652.

van Gaalen F, Ion-Facsinay A, Huizinga TW, et al. Diavolul în detalii: rolul emergent al autoimunității anticitruline în artrita reumatoidă. J Immunol. 2005;175:5575-5580.

Harris ED. Caracteristicile clinice ale artritei reumatoide. În: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. manualul lui Kelley de reumatologie. a 7-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005: 1043-1078.

Wyburn-Mason R. Cauzația naeglerial a bolii reumatoide și a multor cancere umane: un nou concept în medicină. Ipoteze Med. 1979;5: 1237-1249.

Wojtulewski JA, Gow PJ, Walter J, et al. Clotriamzolul în artrita reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1980;39(5):469-472.

Agarwal V, Singh R, Chauhan S. Remiterea artritei reumatoide după infecția acută diseminată cu varicelă-zoster. Clin Rheumatol. 2007 mai;26(5): 779-780.

Ogrendik M. Eficacitatea roxitromicinei la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă care nu au primit medicamente antireumatice modificatoare ale bolii: un studiu de 3 luni, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Ther. 2009 Aug;31(8):1754-1764.

Stone M, Fortin PR, Pacheco-Tena C, et al. Tratamentul cu tetracicline ar trebui utilizat mai pe scară largă pentru artrita reumatoidă? Metaanaliza demonstrează beneficii clinice cu reducerea activității bolii. J Reumatol. 2003 Oct;30(10):2112-2122.

Schipper LG, Fransen J, Barrera P,

et al. Terapia cu metotrexat în artrita reumatoidă după eșecul sulfasalazinei: a schimba sau a adăuga?

Reumatologie (Oxford). 2009 Oct;48(10):1247-1253.

Tilley BC, Alarcon GS, Heyse SP, et al. Minociclina în artrita reumatoidă: un studiu de 48 de săptămâni, dublu-orb, controlat cu placebo. Ann Intern Med. 1995;122(2):81-89.

Newkirk MM, Goldbach-Mansky R, Senior BW și colab. Niveluri crescute de anticorpi IgM și IgA la Proteus mirabilis și anticorpi IgM la Escherichia coli sunt asociate cu poliartrita reumatoidă precoce pozitivă pentru factor reumatoid (RF). Artrita (Oxford). 2005 noiembrie;44(11): 1433-1441.

Micul RE. Virușii și artrita copilăriei. Ann Med. 1997 Apr;29(2):149-152.

Becker J, Winthrop KL. Actualizare privind manifestările reumatismale ale bolilor infecțioase. Curr Opin Rheumatol. 2010 ianuarie;22(1):72-77.

Rashid T, Jayakumar KS, Binder A, et al. Pacienții cu poliartrită reumatoidă au anticorpi crescuti la microbii proteus reactivi încrucișați și nereactivi încrucișați. Clin Exp Rheumatol. 2007 Mar-Apr;25(2): 259-267.

Ebringer A, Rashid T, Wilson C. Artrita reumatoidă: propunere de utilizare a terapiei antimicrobiene în cazurile precoce. Scand J Rheumatol. 2003;32(1):2-11.

Ebringer A, Khalapfour S, Wilson C. Artrita reumatoidă și Proteus: o posibilă asociere etiologică. Rheumatol Int. 1989;9:223-228.

Ebringer A, Cox N, Abuljadayel AI, et al. Anticorpi Klebsiella în spondilita anchilozantă și anticorpi Proteus în artrita reumatoidă. Fr. J Rheum. 1988;27(suppl 2):72-85.

Toivanen P, Vaahtovuo J, Eerola E. Influența complexului major de histocompatibilitate asupra compoziției bacteriene a florei fecale. Infectează Imun. 2001 aprilie;69(4):2372-2377.

Sekirov I, Russell SL, Caetano L, et al. Microbiota intestinală în sănătate și boală. Physiol Rev. 2010;90:859-904.

Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. Analiza oleculară a relațiilor gazdă-microbiene comensale în intestin. Ştiinţă. 2001 februarie;291(5505):881-884.

Vaahtovuo J, Munukka E, Korkeamaki M, et al. Microbiota fecală în artrita reumatoidă timpurie. J Reumatol. 2008 august;35(8):1500-1505.

Peltonen R, Kjeldsen-Kvagh J, Haugen M, et al. Modificări ale florei fecale în artrita reumatoidă în timpul postului și dieta vegetariană de un an. Br J Rheumatol. 1994 ianuarie;33(7):638-643.

Peltonen R, Nenonen M, Helve T, et al. Flora microbiană fecală și activitatea bolii în artrita reumatoidă în timpul unei diete vegane. Br J Rheumatol. 1997 ianuarie;36(1):64-68.

Henrikksson AE, Blomquist L, Nord CE, et al. Creșterea bacteriană intestinală subțire la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1993 iulie;52(7):503-510.

Vasquez A. Dureri musculo-scheletale: strategii clinice extinse. Gig Harbor, WA: Institutul de Medicină Funcțională; 2008:23-25.

Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN și colab. Diversitatea florei microbiene intestinale umane. Ştiinţă. 2005 iunie 10;308(5728):1635-1638.

Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, et al. Efectele poverii totale de patogeni asupra riscului de boală coronariană și a nivelurilor de proteină C reactivă. Am J Cardiol. 2000;85(2):140-146.

Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patino-Marin N, et al. Detectarea ADN-ului bacterian parodontal în ser și lichid sinovial la pacienții cu poliartrită reumatoidă refractară. J Clin Periodontol. 2009 Dec;36(12):1004-1010.

Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, et al. Relația dintre artrita reumatoidă și parodontită. J Parodontol. iunie 2001;72(6):779-787.

Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, et al. Anticorpii împotriva porphyromonas gingivalis sunt asociați cu anticorpi proteici anticitrulinați la pacienții cu poliartrită reumatoidă și rudele acestora. J Reumatol. 2010 iunie;37(6): 1105-1112.

Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, et al. Diagnosticarea și gestionarea alergiilor alimentare comune: o revizuire sistematică. JAMA. 2010 mai 12;303(18): 1848-1856.

Karatay S, Erdem T, Yildirim K, et al. Efectul provocărilor dietei individualizate constând din alimente alergene asupra nivelurilor de TNF-a și IL-p la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Reumatologie. 2004;43(11):1429-1433.

Cordian L, Toohey L, Smith MJ și colab. Modularea funcției imune de către lectinele dietetice în artrita reumatoidă. Br J Nutr. 2000;83:207-217.

Havatum M, Kanerud L, Hallgren R, et al. Axa intestinului-articulație: anticorpi alimentari reactivi încrucișați în artrita reumatoidă. Intestin. 2006;55:1240-1247.

Pawlik A, Ostanek L, Brzosko I, et al. Frecvența genotipului crescută a N-acetiltransferazei 2 acetilării lente la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Clin Pharmacol Ther. 2002 septembrie;72(3): 319-325.

Pawlik A, Ostanek L, Brzosko I, et al. Influența N-acetiltransferazei

2 polimorfism asupra activității artritei reumatoide. Clin Exp Rheumatol. 2004 ian-feb;22(1):99-102.

Vojdani A, Bazargan M, Vojdani E, et al. Proteina de șoc termic și peptida gliadină promovează dezvoltarea anticorpilor peptidază la copiii cu autism și la pacienții cu boli autoimune. Clin Diagn Lab Immunol. 2004 mai;11(3): 515-524.

Vojdani A, Pangborn JB, Vojdani E, et al. Infecțiile, substanțele chimice toxice și peptidele dietetice care se leagă de receptorii limfocitari și enzimele tisulare sunt instigatorii majori ai autoimunității în autism. Int J Immunopathol Pharmacol. 2003 septembrie-dec;16(3):189-199.

Smith MD, Gibson RA, Brooks PM. Permeabilitate anormală a intestinului în spondilita anchilozantă și artrita reumatoidă. J Rheum. 1985;12:299-305.

Zaphiropoulos GC. Artrita reumatoidă și intestinul. Fr. J Rheum. 1986;25: 138-140.

Segal AW, Isenberg DA, Hajirousou V, et al. Dovezi preliminare pentru implicarea intestinului în patogeneza artritei reumatoide. Fr. J Rheum. 1986 mai;25(2):162-166.

Cordian L, Toohey L, Smith MJ și colab. Modularea funcției imune de către lectinele dietetice în artrita reumatoidă. Br J Nutr. 2000;83:207-217.

Deitch EA, Special RD, Berg RD. Translocarea bacteriană indusă de endotoxine și permeabilitatea mucoasei: rolul xantin oxidazei, activarea complementului și produșii macrofagilor. Crit Care Med. 1991 iunie;19(6):785-791.

Bjarnason I, Williams P, So A, et al. Permeabilitatea intestinală și inflamația în artrita reumatoidă: efectele medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Lancet. 24 noiembrie 1984;2(8413):1171-1174.

Bjarnason I, Peters TJ. Influența medicamentelor antireumatice asupra permeabilității intestinale și asupra țesutului limfoid asociat intestinului. Balliere's Clin Rheumatol. 1996;10:165-176.

Berg RD. Translocarea bacteriană din tractul gastrointestinal. Adv Exp Med Biol. 1999;473:11-30.

Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, et al. Efectul contraceptivelor orale și al terapiei de substituție cu estrogeni asupra riscului de artrită reumatoidă: un studiu bazat pe populație. J Reumatol. 2004;31: 207-213.

Tengstrand B, Carlstrom K, Fellander-Tsai L, et al. Niveluri anormale de dehidroepiandrosteron, estronă și estradiol seric la bărbații cu poliartrită reumatoidă: corelație ridicată între estradiolul seric și gradul actual de inflamație. J Reumatol. 2003 noiembrie;30(11):2338-2343.

Straub RH, Scholmerich J, Zietz B. Terapia de substituție cu DHEA plus corticosteroizi la pacienții cu boli inflamatorii cronice: înlocuitori de hormoni suprarenali și sexuali. Z Reumatol. 2000;59(suppl 2):II/108-II/118.

Kanik KS, Chrousos GP, Schumacher HR și colab. Secreția de adrenocorticotropină, glucocorticoizi și androgeni la pacienții cu sinovită/artrită reumatoidă de debut nou: relații cu indicii de inflamație. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Apr;85(4):1461-1466.

Cutolo M, Balleari E, Giusti M, et al. Terapia de substituție cu androgeni la pacienții de sex masculin cu artrită reumatoidă. Artrita Rheum. 1991 ianuarie;34(1):1-5.

van Vollenhoven R, Engleman EG, McGuire JL. Dehidroepiandrosteron în lupusul eritematos sistemic: rezultatele unui studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat. Artrita Rheum. 1995;38:1826-1831.

Giltay EJ, van Schaardenburg D, Gooren LJ, et al. Efectele administrării dehidroepiandrosteronului asupra activității bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Br J Rheumatol. 1998 iunie;37(6): 705-706.

Cutolo M, Sulli A, Capellino S, et al. Anti-TNF și hormoni sexuali. Ann NY Acad Sci. 2006 iunie;1069:391-400.

Cutolo M. Terapia adjuvantă cu hormoni sexuali în artrita reumatoidă. Rheum Dis Clin North Am. 2000 noiembrie;26(4):881-995.

Forslind K, Hafstrom I, Ahlmen M, Svensson B. Sexul: un predictor major al remisiunii în artrita reumatoidă precoce? Ann Rheum Dis. 2007 ianuarie;66(1): 46-52.

Banal F, Dougados M, Combescure C, et al. Sensibilitatea și specificitatea criteriilor Colegiului American de Reumatologie 1987 pentru diagnosticul poliartritei reumatoide în funcție de durata bolii: o revizuire sistematică a literaturii și meta-analiză. Ann Rheum Dis. 2009;68:1184-1191.

Zoler ML. Noi criterii pentru artrita reumatoidă publicate de panelul ACR/EULAR. Elsevier Global Medical News; 2009; Oct 26. http://www.medconnect.com.au/tabid/84/ct1/c333948/New-Rheumatoid- Arthritis-Criteria-Released-by-ACR-EULAR-Panel/Default.aspx.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. 2010 Criteriile de clasificare a artritei reumatoide: o inițiativă de colaborare a Colegiului American de Reumatologie/Liga Europeană împotriva reumatismului. Ann Rheum Dis. 2010 septembrie;69(9):1580-1588.

Miriovsky BJ, Michaud K, Thiele GM,

et al. Concentrațiile de anticorpi anti-CCP și de factor reumatoid prezic o activitate mai mare a bolii la bărbații cu poliartrită reumatoidă. Ann Rheum Dis. 2010 iulie;69(7):1292-1297.

Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, și colab. Autoanticorpi specifici preced simptomele artritei reumatoide: un studiu al măsurătorilor în serie la donatorii de sânge. Artrita Rheum. 2004 februarie;50(2):380-386.

Myasoedova E, Gabriel SE. Boala cardiovasculară în artrita reumatoidă: un pas înainte. Curr Opin Rheumatol. 2010 mai;22(3):342-347.

Nishiya K, Matsueda H, Shirakami T,

et al. Nivelurile de feritine serice și urinare la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Acta Med Okayama. 1985 Aug;39(4): 321-328.

Darlington LG, Stone TW. Antioxidanții și acizii grași în ameliorarea RA și tulburările asociate. Br J Nutr. 2001;85:251-269.

Brandt KD. Efectele medicamentelor antiinflamatoare nesteroidale asupra metabolismului condrocitelor in vitro și in vivo. Am J Med. 20 noiembrie 1987;83(5A):

29-34.

Vidal Y, Plana RR, Bizzarri D, et al. Farmacologia cartilajului articular: I.

Studii in vitro privind glucoazamina și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene. Pharmacol Res Commun. 1978 iunie;10(6):557-569.

Jenkins RT, Rooney PJ, Jones DB și colab. Creșterea permeabilității intestinale la pacienții cu poliartrită reumatoidă: un efect secundar al terapiei cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene orale? Br J Rheumatol. 1987 Apr;26(2):103-107.

Dearlove M, Barr K, Neuman V și colab. Efectul medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene ale florei fecale și al nivelurilor de anticorpi bacterieni în artrita reumatoidă. Br J Rheumatol.

1992;31:443-447.

Wade CR, Jackson PG, Highton J, et al. Peroxidarea lipidelor și malondialdehida în lichidul sinovial și plasma la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Clin Chim Acta. 1987;164:245-250.

Ann JY, Kim SJ, Han SP și colab. Efectul glutaminei asupra translocației bacteriene induse de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. coreean J Gastroenterol. 2004 noiembrie;44(5):252-258.

Singh G. Considerații recente în gastropatia cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. Am J Med. 27 iulie 1998;105(1B):S31-S38.

Lombardo L, Foti M, Ruggia O, et al. Incidenta crescuta a cresterii bacteriene intestinale subtire in timpul terapiei cu inhibitori ai pompei de protoni. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 iunie;8(6):504-508.

Laine L, Smith R, Min K și colab. Revizuire sistematică: efectele adverse gastrointestinale inferioare ale medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:751-767.

Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risc de evenimente cardiovasculare asociate cu inhibitori selectivi ai COX-2. JAMA. 22-29 august 2001;286(8):954-959.

înotai A, Meszăros A. Evaluarea economică a strategiilor de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene în artrita reumatoidă. Int J Technol Assess Health Care. 2009 Apr;25(2):190-195.

Segasothy M, Chin GL, Sia KK, et al. Nefrotoxicitatea cronică a medicamentelor antiinflamatoare utilizate în tratamentul artritei. Br J Rheumatol. 1995 Feb;34(2):162-165.

Winthrop KL. Infecții grave cu terapie antireumatică: biologicele sunt mai rele? Ann Rheum Dis. 2006 Nov;65(suppl 3):III54-III57.

Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J,

et al. Mortalitatea la pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu glucocorticoizi orali în doză mică: un studiu de cohortă pe populație. J Rheum. 2006 Sep;33(9): 1740-1746.

Seshadri V, Coyle CH, Chu CR. Lidocaina potențează condrotoxicitatea metilprednisolonului. Artroscopia. 2009 Apr;25(4):337-347.

Vosse D, de Vlam K. Osteoporoza în artrita reumatoidă și spondilita anchilozantă. Clin Exp Rheumatol. 2009 Iul-Aug;27(4 suppl 55):S62-S67.

Mielants H, Goemaere S, De Vos M,

et al. Permeabilitatea mucoasei intestinale în bolile reumatismale inflamatorii. I. Rolul antiinflamatoarelor. J Reumatol. 1991 Mar;18(3):389-393.

Chung CP, Avalos I, Raggi P, et al. Ateroscleroza și inflamația: informații despre artrita reumatoidă. Clin Rheumatol. 2007 Aug;26(8):1228-1233.

Belt NK, Kronholm E, Kauppl MJ. Probleme de somn în fibromialgie și artrita reumatoidă în comparație cu populația generală. Clin Exp Rheumatol. 2009 ian-feb;27(10):35-41.

Mahowald MW, Mahowald ML, Bundlie SR, et al. Fragmentarea somnului în artrita reumatoidă. Artrita Rheum. 1989 Aug;32(8):974-983.

Margaretten M, Yelin E, Imboden J, și colab. Predictorii depresiei într-o cohortă multietnică de pacienți cu poliartrită reumatoidă. Artrita Rheum. 2009 Nov 15;61(11):1586-1591.

Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, et al. Medicamente antireumatice sintetice care modifică boala: o revizuire sistematică a literaturii care informează recomandările EULAR pentru managementul artritei reumatoide. Ann Rheum Dis. 2010 iunie;69(6):1004-1009.

Anonim. Poliartrita reumatoidă: alegerea tratamentului antireumatic. Metotrexat mai întâi. Prescrire Int. 2010 februarie;19(105): 30-34.

Lee SJ, Kavanaugh A. Tratamentul farmacologic al artritei reumatoide stabilite. Cea mai bună practică Res Clin Rheumatol. 2003;17:811-829.

Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Tuberculoza asociată cu agenți de blocare împotriva factorului de necroză tumorală-a. California 2002-2003. Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53: 683-686.

Dahlqvist SR, Engstrand S, Berglin E, et al. Conversia către un profil lipidic aterogen la pacienții cu poliartrită reumatoidă în timpul terapiei pe termen lung cu infliximab. Scand J Rheumatol. 2006;35:107-111.

Trowell H, Burkitt D. Bolile occidentale: apariția și prevenirea lor. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1981.

Darlington LG, Ramsey NW. Revizuire clinică: revizuire a terapiei dietetice pentru artrita reumatoidă. Br J Rheumatol. 1993;32:507-514.

Buchanan HM, Preston SJ, Brooks PM, et al. Este importantă dieta în artrita reumatoidă? Br J Rheumatol. 1991 Apr;30(2):125-134.

McCrae F, Veerapen K, Dieppe P. Dieta și artrita. Practicant. 1986;230:359-361.

Kjeldsen-Kragh J. Artrita reumatoidă tratată cu diete vegetariene. Am J Clin Nutr. 1999;70(suppl):S594-S600.

Darlington LG, Ramsey NW, Mansfield JR. Studiu orb, controlat cu placebo, al terapiei de manipulare alimentară în artrita reumatoidă. Lancet. 1986;i:236-238.

Hicklin JA, McEwen LM, Morgan JE. Efectul dietei în artrita reumatoidă. Alergie clinică. 1980;10: 463-467.

Panush RS. Reacții întârziate la alimente: alergie alimentară și boli reumatice. Ann Alergie. 1986;56:500-503.

Van de Laar MA, Ander Korst JK. Intoleranța alimentară în artrita reumatoidă. I. Un studiu dublu-orb, controlat al efectelor clinice ale eliminării alergenilor din lapte și coloranților azoici. Analele Rheum Dis. 1992;51:298-302.

Darlington LG. Terapie dietetică pentru artrită. Rheum Dis Clin North Am. 1991;17:273-285.

Panush R, Carter RL și colab. Dietoterapia pentru artrita reumatoida. Arth Rheum. 1983 Apr;26(4):462-471.

Palmblad J, Hafstrom I, Ringertz B. Efectele antireumatice ale postului. Rheum Dis Clin North Am. 1991 mai;17(2): 351-362.

Fraser DA, Thoen J, Djdseland O, et al. Nivelurile serice de interleukină-6 și sulfat de dehidroepiandrosteron ca răspuns fie la repaus alimentar, fie la o dietă cetogenă la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Clin Exp Rheumatol. 2000 mai-iunie;18(3):357-362.

Sundqvist T, Lundstrom F, Magnusson KE, et al. Influența postului asupra permeabilității intestinale și a activității bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Scand J Rehumatol. 1982;11(1):33-38.

Kjeldsen-Kragh J, Hougen M, Borchgrevink CF și colab. Test controlat de post și dieta vegetariană de un an în artrita reumatoidă. Lancet. 1991 Oct 12;338(8772):899-902.

Skoldstam L, Larsson L, Lindstrom FD. Efectele postului și dietei lactovegetariane asupra artritei reumatoide. Scand J Rheumatol. 1979;8:249-255.

Kroker GF, Stroud RM, Marshall R, et al. Postul și artrita reumatoidă: un studiu multicentric. Ecologie clinică. 1984;2:137-144.

Hafstrom I, Ringertz B, Gyllenhammar H, et al. Efectele postului asupra activității bolii, funcției neutrofilelor, compoziției acizilor grași și biosintezei leucotrienelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Artrita Rheum. 1988 mai;31(5):585-592.

Muller H, de Toledo FW, Resch KL. Postul urmat de dietă vegetariană la pacienții cu poliartrită reumatoidă: o revizuire sistematică. Scand J Rheumatol. 2001;30(1):1-10.

Kjeldsen-Kvagh J, Rashid T, Dybwald A, et al. Scăderea nivelului de anticorpi anti-Proteus mirabilis, dar nu și anti-Escherichia coli la pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu post și o dietă vegetariană de un an. Ann Rheum Dis. 1995 Mar;54(3):221-224.

Rastmanesh R. Mecanism hormonal ipotetic prin care dietele bogate în potasiu beneficiază pacienții cu poliartrită reumatoidă. Ipoteze Med. 2009;73(4): 564-568.

Bykerk VP, Keystone EC. Care sunt scopurile și principiile managementului în tratamentul precoce al artritei reumatoide? Cea mai bună practică Res Clin Rheumatol. 2005 Feb;19(1):147-161.

Pattison DJ, Winyard PG. Antioxidanții dietetici în artrita inflamatorie: au vreun rol în etiologie sau terapie? Nat Clin Pract Rheumatol. 2008 noiembrie;4(11):590-596.

Miggiano GA, Gagliardi L. Dietă, nutriție și artrită reumatoidă. Clin Ter. 2005 Ma-Iun;156(3):115-123.

Shapiro JA, Koepsell TD, Voigt LF, et al. Dieta și artrita reumatoidă la femei: un posibil efect protector al consumului de pește. Epidemiologie. 1996 mai;7(3):256-263.

Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, et al. Factori de risc dietetici pentru dezvoltarea poliartritei inflamatorii: dovezi pentru rolul unui nivel ridicat al consumului de carne roșie. Artrita Rheum. 2004 Dec;50(12):3804-3812.

Grant WB. Rolul cărnii în exprimarea poliartritei reumatoide. Br J Nutr. 2000;84:589-595.

Waterman E, Lockwood B. Componente active și aplicații clinice ale uleiului de măsline. Alt Med Rev. 2007;12(4): 331-342.

Pattison DJ, Winyard PG. Antioxidanții dietetici în artrita inflamatorie: au vreun rol în etiologie sau terapie? Nat Clin Pract Rheumatol. 2008 noiembrie;4(11):590-596.

Cody V, Middleton E, Harborne JB. Flavonoide vegetale în biologie și medicină: relații biochimice, farmacologice și structură-activitate. New York: Alan R Liss; 1986; Cody V, Middleton E, Harborne JB, Beretz A. Flavonoide vegetale în biologie și medicină II - relații de activitate biochimică, farmacologică și structurală. New York: Alan R Liss, 1988.

Jantti J, Nikkari T, Solakivi T, et al. Ulei de primulă în artrita reumatoidă: modificări ale lipidelor și acizilor grași seric. Ann Rheum Dis. 1989;48(2):124-127.

Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB. Tratamentul artritei reumatoide cu acid gammalinoleic. Ann Intern Med. 1993;119:867-873.

Soeken KL, Miller SA, Ernst E. Medicamente din plante pentru tratamentul artritei reumatoide: o revizuire sistematică. Reumatologie (Oxford). 2003;42:652-659.

Little C, Parsons T. Terapie pe bază de plante pentru tratarea artritei reumatoide. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(l):CD002948.

Nettleton JA. Acizi grași Omega-3. Comparația surselor de plante și fructe de mare în nutriția umană. J Am Dieta Asoc. 1991;91:331-337.

Cunnane SC, Chen ZY, Yang J, și colab. Acidul a-linolenic la om: rol funcțional direct sau precursor alimentar? Nutriţie. 1991 noiembrie-dec;7(6):437-439.

Mantzioris E, James MJ, Gibson RA, et al. Substituția alimentară cu ulei vegetal bogat în acid a-linolenic crește concentrațiile de acid eicosapentaenoic în țesuturi. Am J Clin Nutr. 1994;59:1304-1309.

Kelley DS. acidul a-linolenic și răspunsul imun. Nutriţie. 1992;8: 215-217.

Magaro M, Altmonte L, Zoli A, et al. Influența dietei cu compoziție diferită de lipide asupra compoziției neutrofilelor asupra chemiluminiscenței neutrofilelor și a activității bolii la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1988;47:793-796.

van der Tempel H, Tulleken JE, Limburg PC, et al. Efectele suplimentelor cu ulei de pește în artrita reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1990 februarie;49:76-80.

Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, et al. Suplimentarea cu ulei de pește și ulei de măsline la pacienții cu poliartrită reumatoidă: efecte clinice și imunologice. Artrita Rheum. 1990 iunie;33(6):810-820.

Lau CS, Morley KD, Belch JJ. Efectele suplimentelor cu ulei de pește asupra necesității de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene la pacienții cu poliartrită reumatoidă ușoară:

un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Br J Rheumatol. 1993;32:982-989.

Nielsen GL, Faarvang KL, Thomsen BS și colab. Efectele suplimentelor alimentare cu acizi grași polinesaturați ro-3 la pacienții cu poliartrită reumatoidă: un studiu randomizat, dublu-orb. Eur J Clin Invest. 1992 Oct;22(10):687-691.

Volker D, Fitzgerald P, Major G și colab. Eficacitatea concentratului de ulei de pește în tratamentul artritei reumatoide. J Reumatol. 2000 Oct;27(10):2343-2346.

Ariza-Ariza R, Mestanza-Peralta M, Cardiel MH. Acizi grași Omega-3 în artrita reumatoidă: o prezentare generală. Semin Artrita Rheum. 1998;27:366-370.

Galli C, Calder PC. Efectele aportului de grăsimi și acizi grași asupra răspunsurilor inflamatorii și imune: o revizuire critică. Ann Nutr Metab. 2009;55:123-139.

Kremer JM. suplimente de acizi grași ro-3 în artrita reumatoidă. Am J Clin Nutr. 2000;71(supliment 1):S349-S351.

Shukla VKS, Perkins EG. Prezența materialelor polimerice oxidative în uleiurile de pește încapsulate. Lipidele. 1991;26:23-26.

Fritshe KL, Johnston PV. Autooxidarea rapidă a uleiului de pește în diete fără adaos de antioxidanți. J Nutr. 1988;118:425-426.

Harats D, Dabach Y, Hollander G, et al. Ingestia uleiului de pește la fumători și nefumători crește peroxidarea lipoproteinelor plasmatice. Ateroscleroza. 1991 Oct;90(2-3):127-139.

Pettersson T, Friman C, Abrahamsson L, et al. Homocisteină serică și acid metilmalonic la pacienții cu poliartrită reumatoidă și cobalaminopenie.

J Reumatol. 1998 mai;25(5):859-863.

Schumacher HR, Bernhart FW, Gyorgy P.

Nivelurile de vitamina B6 în artrita reumatoidă: efectul tratamentului. Am J Clin Nutr.

1975 noiembrie;28(11):1200-1203.

Grennan DM, Knudson JM, Dunckley J, și colab. Cupru și zinc seric în artrita reumatoidă și osteoartrita. NZ Med J. 1980 Jan 23;91(652):47-50.

Tarp U, Overvad K, Hansen JC, et al. Nivel scăzut de seleniu în artrita reumatoidă severă. Scand J Rheumatol. 1985;14(2):97-101.

Tarp U, Overvad K, Thorling EB, et al. Tratamentul cu seleniu în artrita reumatoidă. Scand J Rheumatol. 1985;14(4):364-368.

Kremer JM, Bigaouette J. Aportul de nutrienți al pacienților cu poliartrită reumatoidă este deficitar în piridoxină, zinc, cupru și magneziu. J Reumatol. 1996 iunie;23(6):990-994.

Munthe E, Aaseth J, Jellum E. Oligoelemente și artrita reumatoidă (RA): aspecte patogenetice și terapeutice. Acta Pharmacol Toxicol. 1986;59(suppl 7):365-373.

Edmonds SE, Winyard PG, Guo R, et al. Activitate analgezică presupusă a dozelor orale repetate de vitamina E în tratamentul artritei reumatoide: rezultatele unui studiu dublu orb controlat cu placebo. Ann Rheum Dis. 1997;56:649-655.

Canter PH, Wider B, Ernst E. Vitaminele antioxidante A, C, E și seleniu în tratamentul artritei: o revizuire sistematică a studiilor clinice. Reumatologie (Oxford). 2007 Aug;46(8):1223-1233.

Zoli A, Altomonte L, Caricchio R, et al. Zincul seric și cuprul în artrita reumatoidă activă: corelație cu interleukina 1 beta și factorul de necroză tumorală a. Clin Rheumatol. 1998;17(5):378-382.

Peretz A, Neve J, Famaey JP. Efectele terapiei cu corticosteroizi cronice și acute asupra statusului zincului și cuprului la pacienții cu artrită reumatoidă. J Trace Elem Electroliți Sănătate Dis. 1989 iunie;3(2): 103-108.

Pandley SP, Bhattacharya SK, Sundar S. Zinc în artrita reumatoidă. Indian J Med Res. 1985;81:618-620.

Simkin PA. Tratamentul artritei reumatoide cu sulfat de zinc oral. Agenti Actiuni Suppl. 1981;8:587-595.

Mattingly PC, Mowat AG. Sulfat de zinc în artrita reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1982;41:456-457.

Pasquier C, Mach PS, Raichvarg D, et al. Deficitul de superoxidedismutază care conține mangan în leucocitele polimorfonucleare ale adulților cu poliartrită reumatoidă. Inflamaţie. 1984 Mar;8(1):27-32.

Menander-Huber KB. Orgoteina în tratamentul artritei reumatoide. Eur J Rheumatol Inflamm. 1981;4:201-211.

Zidenberg-Cherr S, Keen CL, Lonnerdal B, et al. Superoxid dismutaza alimentară nu afectează nivelurile tisulare. Am J Clin Nutr. 1983 ian;37(1):5-7.

de Rosa GD, Keen CL, Leach RM, et al. Reglarea activității superoxid dismutază de către manganul alimentar. J Nutr. 1980 Apr;110(4):795-804.

Mullen A, Wilson CW. Metabolismul acidului ascorbic în artrita reumatoidă. Proc Nutr Sci. 1976;35:A8-A9.

Subramanian N. Potențialul de degradare a histaminei al acidului ascorbic. Acțiunile agenților. 1978;8:484-487.

Levine M. Noi concepte în biologia și biochimia acidului ascorbic.

N Engl J Med. 1986;314:892-902.

Hagfors L, Leanderson P, Skoldstam L, et al. Aportul de antioxidanți, antioxidanții din plasmă și stresul oxidativ într-un studiu randomizat, controlat, paralel, de intervenție alimentară mediteraneană pe pacienții cu poliartrită reumatoidă. Nutr J. 2003 Jul 30;2:5.

Jacobsson L, Lindgarde F, Manthorpe R, et al. Corelarea compoziției de acizi grași a lipidelor din țesutul adipos și a fosfatidilcolinei serice și a concentrațiilor serice de micronutrienți cu durata bolii în artrita reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1990 noiembrie;49(11): 901-905.

Barton-Wright EC, Elliott WA. Metabolismul acidului pantotenic al artritei reumatoide. Lancet. 1963;ii:862-863.

Anonim. Grupul de Cercetare pentru Medici Generalişti. Pantotenat de calciu în condiții artritice. Practicant. 1980;224:208-211.

Chiang EP, Bagley PJ, Selhub J, și colab. Starea anormală a vitaminei B6 este asociată cu severitatea simptomelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Am J Med. 2003 Mar;114(4):283-287.

Woolf K, Manore MM. Homocisteină plasmatică crescută și statut scăzut de vitamina B-6 la femeile în vârstă care nu suplimentează cu artrită reumatoidă. J An Diet Asoc. 2008 Mar;108(3):443-453.

Walker WR, Keats DM. O investigație a valorii terapeutice a „brățării de cupru"—asimilarea dermică a cuprului în afecțiuni artritice/reumatoide. Acțiunile agenților. 1976;6:454-458.

Sorenson JRJ, Hangarter W. Tratamentul bolilor reumatoide și degenerative cu complexe de cupru: o revizuire cu accent pe salicilatul de cupru. Inflamație. 1977;2:217-238.

Lewis AJ. Rolul cuprului în tulburările inflamatorii. Acțiunile agenților. 1984:513-519.

Chung MH, Kessner L, Chan PC. Degradarea cartilajului articular de către cupru și peroxid de hidrogen. Acțiunile agenților. 1984;15:328-335.

Adorini L, Penna G. Controlul bolilor autoimune prin sistemul endocrin al vitaminei D. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008 august;4(8):404-412.

Cutolo M, Otsa K, Laas K, et al. Nivelurile serice ale vitaminei d circaanuale și activitatea bolii în artrita reumatoidă: Europa de Nord versus Europa de Sud. Clin Exp Rheumatol. 2006 noiembrie-dec;24(6): 702-704.

Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, et al. Consumul de cafea, ceai și cofeină și riscul de artrită reumatoidă: rezultate din Iowa Women's Health Study. Artrita Rheum. 2002;46:83-91.

Kroger H, Penttila IM, Alhava EM. Metaboliți serici scăzuti ai vitaminei D la femeile cu poliartrită reumatoidă. Scand J Rheumatol. 1993;22(4):172-177.

de Witte TJ, Geerdink PJ, Lamers CB, et al. Hipoclorhidrie și hipergastrinemie în artrita reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1979 Feb;38(1):14-17.

Henriksson K, Uvnas-Moberg K, Nord CE, et al. Gastrina, secreția acidă gastrică și microflora gastrică la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Ann Dis. reumatică. 1986 iunie;45(6):475-483.

Kanerud L, Hafstrom I, Berg A. Efectele tratamentului antireumatic asupra funcției secretoare gastrice și a fluxului salivar la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Clin Exp Rheumatol. 1991;9:595-601.

Horger I. Terapia enzimatică în multiple boli reumatismale. Therapiewoche. 1983;33:3948-3957.

Ransberger K. Tratamentul enzimatic al bolilor complexe imune. Artrita Rheum. 1986;8:16-19.

Kekkonen RA, Lummela N, Karjalainen H, et al. Intervenția cu probiotice are efecte antiinflamatoare specifice tulpinii la adulții sănătoși. World J Gastroenterol. 2008 Apr 7;14(13):2029-2036.

Hatakka K, Martin J, Korpela M, et al. Efectele terapiei cu probiotice asupra activității și activării poliartritei reumatoide ușoare: — un studiu pilot. Scand J Rheumatol. 2003;32(4):211-215.

Mandel DR, Eichas K, Holmes J. Bacillus coagulans: o terapie adjuvantă viabilă pentru ameliorarea simptomelor artritei reumatoide conform unui studiu randomizat, controlat. Complement BMC Altern Med. 12 ianuarie 2010;10:1.

Ammon HPT, Wahl MA. Farmacologia Curcuma longa. Planta Medica. 1991;57:1-7.

Sharma OP. Proprietățile antioxidante ale curcuminei și ale compușilor înrudiți. Biochem Pharmacol. 1976;25: 1811-1825.

Toda S, Miyase T, Arich H, et al. Antioxidanți naturali: compuși antioxidanti izolați din rizomul Curcuma longa L. Chem Pharm Bull. 1985;33: 1725-1728.

Srimal R, Dhawan B. Farmacologia diferuloil metan (curcumină), un agent antiinflamator nesteroidian.

J Pharm Pharmacol. 1973;25:447-452.

Srivastava R. Inhibarea răspunsului neutrofilelor de către curcumină. Acțiunile agenților. 1989;28:298-303.

Flynn DL, Rafferty MF, Boctor AM. Inhibarea formării acidului 5-hidroxi-eicosatetraenoic (5-HETE) în neutrofilele umane intacte de către diarilheptanoizii naturali: activități inhibitorii ale curcuminoidelor și yakuchinonelor. Prostaglandine Leukot Med. 1986;22:357-360.

Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumină: revenirea la rădăcini. Ann NY Acad Sci. 2005 nov;1056: 206-217.

Deodhar SD, Sethi R, Srimal RC. Studii preliminare asupra activității antireumatice a curcuminei (diferuloil metan). Indian J Med Res. 1980;71:632-634.

Shoba G, Joy D, Joseph T și colab. Influența piperinei asupra farmacocineticii curcuminei la animale și la voluntari umani. Planta Med. 1998 mai;64(4):353-356.

Marczylo TH, Verschoyle RD, Cooke DN, et al. Comparație între disponibilitatea sistemică a curcuminei cu cea a curcuminei formulată cu fosfatidilcolină. Cancer Chemother Pharmacol. 2007 Jul;60(2):171-177:Epub 2006 Oct 19.

Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K,

et al. Preparare inovatoare de curcumină pentru o biodisponibilitate orală îmbunătățită. Biol Pharm Bull. 2011;34(5):660-665.

Taussig S, Batkin S. Bromelaină: complexul enzimatic al ananasului (Ananas comosus) și aplicația sa clinică: o actualizare. J Etnofarmacol. 1988;22: 191-203.

Cohen A, Goldman J. Terapia cu bromelaină în artrita reumatoidă. Penn Med J.

1964;67:27-30.

Desser L, Holomanova D, Zavadova E, et al. Terapia orală cu enzime proteolitice scade nivelurile excesive de TGF-beta din sângele uman. Cancer Che- mama Pharmacol. 2001 iulie;47(suppl): S10-S15.

Kim SY, Han SW, Kim GW și colab. Polimorfismul TGF-beta1 determină progresia leziunilor articulare în artrita reumatoidă. Scand J Rheumatol. 2004;33(6):389-394.

Srivastava KC, Mustafa T. Ginger (Zingiber officinale) și tulburări reumatice. Ipoteza Med. 1989;29: 25-28.

Srivastava KC, Mustafa T. Ginger (Zingiber officinale) în reumatism și tulburări musculo-scheletice. Ipoteze Med. 1992;39:342-348.

Leung A. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente și produse cosmetice. New York: John Wiley; 1980.

Du X, Zhang H, Fu X. Studiu clinic asupra tabletei de ester complex tripterygium wilfordii în tratarea artritei reumatoide. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1998 Feb;18(2):88-91.

Tao X, Younger J, Fan FZ și colab. Beneficiul unui extract de trypterygium wilfordii hook f la pacienții cu poliartrită reumatoidă: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Artrita Rheum. 2002;46(7):1735-1743.

Goldbach-Mansky R, Wilson M, Fleischmann R, et al. Comparație între Tripterygium wilfordii Hook F versus sulfasalazină în tratamentul artritei reumatoide: un studiu randomizat. Ann Intern Med. 18 august 2009;151(4):229-240,W49-W51.

Cameron M, Gagnier JJ, Little CV, et al. Dovezi ale eficacității medicamentelor pe bază de plante în tratamentul artritei. Partea 2: Artrita reumatoidă. Phytother Res. 2009 Dec;23(12): 1647-1662.

Lipsky PE, Tao XL. Un potențial nou tratament pentru artrita reumatoidă: vița zeului tunetului. Semin Artrita Rheum. 1997 Apr;26(5):713-723: Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 1996 Jan;16(1):10-13.

Li RL, Liu PL, Wu Xc. Studiu clinic și experimental asupra tabletei cu eliberare susținută de tripterygium wilfordii în tratarea artritei reumatoide. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1996 ianuarie;16(1):10-13.

Cibere J, Deng Z, Lin Y, et al. Un studiu ramdomizat dublu-orb, controlat cu placebo, al tripterygium wilfordii topic în artrita reumatoidă: reanaliza folosind analiza de regresie logistică. J Reumatol. 2003 Mar;30(3):465-467.

Li YS, Tong PJ, Ma HZ. Efectul de atenuare a toxicității și potențare a eficacității lemnului dulce asupra tratamentului poliartritei reumatoide cu Tripterygium wilfordii. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2006 Dec;26(12):1117-1119.

Wu YJ, Lao ZY, Zhang ZL. Observație clinică asupra poliglicozidei tripterygium wilfordii în doze mici cu metotrexat în tratarea artritei reumatoide. Zhongguo Xi Yi Jie He Za Zhi.

2001;21(12):895-896.

Taibi DM, Bourguignon C, Taylor AG. Utilizarea valeriană pentru tulburările de somn legate de artrita reumatoidă. Holist Nurs Pract 2004. Mai-iunie 2004;18(3):120-126.

Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, et al. Percepțiile pacienților despre oboseală în artrita reumatoidă: copleșitoare, incontrolabile, ignorate. Artrita Rheum. 2005 Oct 15;53(5):697-702.

Moldofsky H, Lue FA, Smythe HA. a EEG somn și simptome de dimineață în artrita reumatoidă. J Reumatol. 1983 iunie;10(3):373-379.

Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Efectul pierderii somnului asupra proteinei C reactive, un marker al inflamației și al riscului cardiovascular. J Am Coll Cardiol. 2004 Feb 18;43(4):678-683.

Lee YC, Chibnik LB, Lu B, et al. Relația dintre activitatea bolii, somn, suferința psihiatrică și sensibilitatea la durere în artrita reumatoidă: un studiu transversal. Artrita Res Ther. 2009;11(5):R160.

Lundberg IE, Nader GA. Efectele moleculare ale exercițiilor fizice la pacienții cu boală reumatismală inflamatorie. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008 nov;4(11): 597-604.

de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, et al. Este un program de exerciții de mare intensitate pe termen lung eficient și sigur la pacienții cu poliartrită reumatoidă? Rezultatele unui studiu randomizat controlat. Artrita Rheum. 2003 Sep;48(9): 2415-2424.

Keefe FJ, Affleck G, Lefebvre J, et al. Traiul cu artrita reumatoida: rolul spiritualitatii zilnice si al copingului religios si spiritual zilnic. J Pain. 2001 Apr;2(2):101-110.

Kraaimaat FW, Van Dam-Baggen RM, Bijlsma JW. Asocierea sprijinului social și reacția soțului cu suferința psihologică la pacienții de sex masculin și feminin cu poliartrită reumatoidă.

J Reumatol. 1995;22:644-648.

Haugli L, Strand E, Finset A. Cum experimentează pacienții cu boală reumatică relația cu medicii lor? Un studiu calitativ al experiențelor de stres și sprijin în relația medic-pacient. Pacient Educ Couns. 2004;52:169-174.

Hwang EJ, Kim YH, Jun SS. Experiența trăită a femeilor coreene care suferă de artrită reumatoidă: o abordare fenomenologică. Int J Nurs Stud. 2004;41:239-246.

CAPITOLUL 206

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Erupție acneiformă cronică pe fața adulților de vârstă mijlocie și în vârstă asociată cu înroșirea feței și telangiectazie.

Componenta acneiformă este caracterizată prin papule, pustule și seboree; componenta vasculară prin eritem și telangiectazie; iar componenta glandulară prin hiperplazia țesutului moale al nasului (rinofimă).

Implicarea primară are loc pe zonele de culoare ale obrajilor și nasului.

Mai frecvent la femei (3:1), dar mai sever la bărbați.

P CONSIDERAȚII GENERALE

Rozaceea este o afecțiune inflamatorie a pielii obișnuită, cronică, progresivă, în care nasul și obrajii sunt anormal de roșii și pot fi acoperite cu coșuri similare celor observate în acnee (vezi capitolul 141). Rozaceea a fost numită inițial „acnee rozacee” deoarece papulele și pustulele sale inflamatorii le imită atât de aproape pe cele ale acneei vulgare. Spre deosebire de acneea vulgară, a cărei etiologie se bazează pe interacțiunea dintre cheratinizarea anormală, producția crescută de sebum și inflamația indusă de bacterii, inflamația rozaceei este de natură vasculară. Rozaceea apare în general la pacienții cu vârste cuprinse între 25 și 70 de ani și este mult mai frecventă la persoanele cu ten deschis. Femeile sunt de trei ori mai predispuse decât bărbații să aibă rozacee, deși boala este în general mai severă la bărbați. Se ştie că cel puţin 13 milioane de americani sunt afectaţi.1'2

Rozaceea este împărțită în trei etape, dar deoarece progresia nu are loc neapărat, rozaceea este adesea împărțită în patru subtipuri specifice (telangiectatic eritematos, papulopustular, fimatos și ocular)1'3'4:

Stadiul I: În această etapă, sau rozacee telangiectatică eritematoasă, eritemul declanșat de băuturi fierbinți, alimente picante și alcool poate persista ore întregi; telangiectaziile sunt vizibile pe treimea centrală a feței; iar arsurile, înțepăturile și mâncărimile după aplicarea produselor cosmetice, a parfumurilor și a cremelor de protecție solară devin o plângere majoră.

Etapa II: În această etapă, sau rozaceea papulopustuloasă, semnele distinctive sunt papule și pustule inflamatorii. Înroșirea feței, telangiectaziile și seboreea cresc, iar mărirea minimă a porilor feței devine evidentă.

Stadiul III: Un număr mic de pacienți progresează în acest stadiu, sau rozacee fimatoasă, care prezintă noduli inflamatori profundi, vase telangiectatice mari, pori faciali marcat dilatați, hiperplazie a glandelor sebacee și hiperplazie tisulară, în special a nasului (rinofim).

Rozaceea oculară descrie spectrul constatărilor oculare asociate cu afectarea pielii. Rozaceea oculară poate face ca ochii să aibă un aspect apos sau injectat de sânge, senzația de corp străin, arsură sau usturime, uscăciune, mâncărime, sensibilitate la lumină și o mulțime de alte semne și simptome. Orzonele sunt un semn comun al bolii oculare asociate cu rozacee, iar unele persoane pot avea acuitate vizuală scăzută din cauza complicațiilor corneene.

Este important de subliniat că ceea ce diferențiază înroșirea pe care o experimentează pacienții cu rozacee este natura și intensitatea prelungită. Mulți oameni fără rozacee se confruntă cu înroșirea evanescentă ca răspuns la jenă, exerciții fizice sau medii fierbinți. Cu toate acestea, deși episoadele evanescente de înroșire durează de la câteva secunde la câteva minute, înroșirea pe care o descrie pacientul tipic cu rozacee durează mai mult de 10 minute și este mai mult roșie decât roz, cu o senzație de arsură sau usturime însoțitoare.

Stimulii care provoacă o astfel de înroșire la pacienții cu rozacee pot fi stres emoțional resimțit acut, băuturi calde, alcool, alimente picante, exerciții fizice, vreme rece sau caldă, băi sau dușuri fierbinți. Cu toate acestea, de multe ori episoadele sunt fără stimuli cunoscuți.

Etiologie

Cauza rozaceei este puțin înțeleasă, deși au fost oferite numeroase teorii. Printre factorii care au fost suspectați de a cauza acnee rozacee sunt incluși următorii:

Acarianul Demodex folliculorum

Alcoolism

Înroșirea la menopauză

Nevroza vasomotorie

Diateza seboreică

Infecție locală

Alergii alimentare

Deficiențe de vitamina B

Tulburări gastrointestinale

Majoritatea cazurilor de rozacee sunt asociate cu seboree moderată până la severă, deși producția de sebum nu este crescută la multe. Labilitatea vasomotorie este predominantă, iar durerile de cap migrenoase sunt de trei ori mai frecvente la persoanele cu rozacee decât la martorii cu potrivire în funcție de vârstă și sex.

Există, de asemenea, dovezi emergente pentru rolul Helicobacter pylori în rozacee (discutat și mai jos). Se știe că infecția cu H.pylori crește mai multe substanțe vasoactive, cum ar fi histaminele, prostaglandinele și leucotrienele și diverse citokine. Cu toate acestea, acești mediatori vasculari se găsesc numai cu tulpini de H.pylori care produc și o citotoxină specifică, gena A asociată citotoxinei (CagA). Prezența H. pylori capabilă să producă această citotoxină poate fi mai importantă în etiologia rozaceei decât alte tulpini. Când prezența CagA a fost evaluată la 60 de pacienți cu rozacee și comparată cu subiecții de control de vârstă și sex cu dispepsie nonulceroasă, cercetătorii au descoperit că, atunci când au fost infectați cu H. pylori, 67% dintre pacienții cu rozacee față de doar 32% dintre controale au avut rezultate pozitive pentru CagA. În plus, acești pacienți aveau niveluri sistemice crescute ale factorului de necroză tumorală-a și interleukinei 8. După eradicarea infecției cu H. pylori la pacienții cu rozacee, simptomele au dispărut aproape la toți (51 din 53) iar nivelurile factorului de necroză tumorală-a și interleukinei 8 s-au normalizat7,8.

În ceea ce privește etiologia rozaceei, concluzia este că, deoarece mulți dintre factorii declanșatori implicați ai rozaceei sunt experimentați de persoane sănătoase care nu dezvoltă niciodată simptomele sau semnele rozaceei, se crede că persoanele predispuse la acnee rozacee trebuie să aibă o sensibilitate inerentă la acești factori declanșatori.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Una dintre primele recomandări adresate pacientului cu rozacee este evitarea acelor stimuli care tind să exacerbeze boala - expunerea la căldură și frig extreme, lumina excesivă a soarelui și ingestia de lichide fierbinți, alcool și alimente picante. Tratamentul medical convențional al rozaceei este de obicei tetraciclină orală, în special pentru leziunile papulare sau pustuloase, deși acest tratament, de obicei, controlează, mai degrabă decât eradicează boala. Terapia topică pentru rozacee cu antibiotice sau retinoizi sintetici are în general mai puțin succes decât tratamentul cu antibiotice sistemice. De asemenea, deși corticosteroizii topici pot ameliora inițial semnele și simptomele, terapia cu corticosteroizi pe termen lung nu este recomandabilă, deoarece poate duce de fapt la rozacee. Tratamentul modificărilor cronice ale pielii și al rinofimului sever poate necesita tratamente cu laser și, respectiv, intervenție chirurgicală.

hipoclorhidrie

Analiza gastrică a pacienților cu rozacee a condus la postularea că aceasta este rezultatul hipoclorhidriei.1 Factorii psihologici, cum ar fi îngrijorarea, depresia și stresul, reduc adesea aciditatea gastrică.2 Suplimentarea cu acid clorhidric are ca rezultat o îmbunătățire marcată la acei pacienți cu rozacee care au aclorhidrie sau hipoclorhidrie. (deși secreția de bicarbonat și chimotripsină au fost normale) și să beneficieze de suplimentarea pancreatică.8

Helicobacter pylori

Având în vedere incidența mare a hipoclorhidriei, poate nu este surprinzător faptul că o incidență mare a infecției cu H. pylori la nivelul stomacului a fost găsită și la pacienții cu

rozacee.9 Într-un studiu pilot, H. pylori a fost găsit la 46 din 94 de pacienți cu rozacee, 38 din 88 de pacienți cu alte boli inflamatorii și 5 pacienți fără boală inflamatorie. Cercetătorii au crezut că reacția de înroșire în rozacee este cauzată de gastrină sau peptide intestinale vasoactive. Ei au citat, de asemenea, un studiu irlandez care a constatat că 19 din 20 de pacienți cu acnee rozacee au fost testați pozitiv pentru H. pylori.

Un alt studiu care a evaluat secțiuni histologice ale mucoasei stomacului a constatat că 84% din 31 de pacienți au fost H. pylori - pozitivi.10 Interesant, 20% dintre pacienții care au fost testați histologic pozitivi au fost și serologic negativi pentru organism. Consistența dintre succesul clinic în tratamentul rozaceei cu metronidazol și reducerea izolatelor de H. pylori și rezultatele serologice după tratament oferă dovezi suplimentare care sugerează o relație etiologică între rozacee și infecția cu H. pylori. Cu toate acestea, este, de asemenea, posibil ca H. pylori să fie pur și simplu asociat cu rozacee și să nu fie un factor cauzal în sine, deoarece pacienții cu rozacee pot avea rate de infecție cu H. pylori similare cu cele de la subiecții sănătoși.11 Interesant, pacienții cu rozacee se plâng semnificativ mai frecvent de „indigestie” și folosesc mai multe antiacide decât populația generală.11

Un număr mare de studii au confirmat acum o asociere puternică între H. pylori și rozacee, un studiu din 2003 arătând o corelație între severitatea rozaceei și nivelul infecției.12

Alergie alimentară

Incidența semnificativă statistic a indigestiei și a migrenelor care însoțesc rozaceea indică intoleranța alimentară, la fel ca și înroșirea reflexă cauzată de substanțele vasodilatatoare. Unele dintre studiile ulterioare par să susțină conceptul de rozacee ca tulburare de hipersensibilitate. Deși aceste studii s-au concentrat asupra factorilor locali, este posibil ca având în vedere asocierea cunoscută a rozaceei cu factorii dietetici care exacerba înroșirea pielii, hipersensibilitatea alimentară să joace un rol semnificativ.

Vitaminele B

Administrarea de doze mari de vitamine B s-a dovedit a fi destul de eficientă13, riboflavina părând a fi factorul cheie. De exemplu, cercetătorii din vitaminele B au reușit să infecteze pielea șobolanilor cu deficit de riboflavină cu acarianul Demodex folliculorum, dar nu și pielea șobolanilor normali.14 Acest acarian a fost odată considerat un factor cauzator al rozaceei și poate fi încă un factor la unii pacienți, în special la cei cu leziuni mai granulomatoase. Dovezile sugerează că o reacție de hipersensibilitate întârziată în foliculi este declanșată de antigenele D. folliculorum, stimulând progresia afecțiunii către stadiul papulopustular.15

Deși vitaminele B sunt importante pentru pacienții cu acnee rozacee, trebuie avută grijă deoarece acești pacienți acopera rozaceea poate fi agravată de doze mari din acești nutrienți obișnuiți. Există un raport de caz al unei femei de 53 de ani care s-a prezentat la o clinică de dermatologie cu antecedente de 9 luni de erupție facială asemănătoare acneei rozacee. Tratamentul oral cu hidroxiclorochină, ibuprofen, terfenadină, prednison, eritromicină și tetraciclină a fost încercat pe parcursul celor 9 luni fără succes. Desoximetazona locală,

hidrocortizonul și eliminarea cosmetică nu au adus nici un beneficiu. Un test de plasture a arătat o reacție pozitivă la nichel. Erupția a început în momentul unui stres personal, pe când pacientul trecea printr-o despărțire conjugală. Pentru a-i ajuta cu stresul, pacienta a început să ia 100 mg/zi de piridoxină și 100 mg/zi de vitamina B]2. Întreruperea vitaminelor a dus la o îmbunătățire dramatică; cu reprovocare, starea a reapărut. Anchetatorii au remarcat că inflamația și exacerbările acneei legate de vitaminele B2, B6 și B12 au fost raportate în literatura europeană.16

Zinc

Suplimentarea cu zinc s-a dovedit a fi de ajutor în acneea vulgară și poate fi, de asemenea, eficientă în acneea rozacee. Pentru a testa această ipoteză, 25 de pacienți cu rozacee au fost evaluați și au primit un scor clinic, apoi alocați aleatoriu pentru a primi fie zinc (23 mg din sulfat de zinc) fie capsule identice placebo de trei ori pe zi. După 3 luni, pacienții au trecut peste. Un total de 19 pacienți au finalizat studiul. În grupul început cu zinc, scorurile înainte de terapie au variat de la 5 la 11. Media a început să scadă direct după prima lună de terapie cu sulfat de zinc la un nivel semnificativ mai scăzut. După trecerea la tratamentul placebo, media a început să crească treptat în luna a cincea, dar a rămas semnificativ mai scăzută decât nivelurile de dinaintea terapiei. În grupul început cu placebo, scorul înainte de terapie a variat de la 5 la 9. Media a rămas ridicată în primele 3 luni de terapie în timp ce pacienții au primit placebo. După trecerea la sulfat de zinc, media a început să scadă după a patra lună la niveluri semnificativ scăzute. Nu au fost raportate reacții adverse importante în afară de tulburări gastrice ușoare la 3 (12%) pacienți tratați cu sulfat de zinc. Autorii au concluzionat că zincul este o opțiune bună în tratamentul rozaceei, deoarece s-a dovedit a fi sigur și eficient și nu a avut efecte secundare semnificative.17

Acid azelaic local

Aplicarea locală a acidului azelaic (AzA) pare a fi extrem de eficientă în rozaceea papulopustuloasă. Inițial, AzA a fost eliberat într-o formulă de cremă de 20% și s-a dovedit că în acest vehicul este eficient în tratamentul rozaceei ușoare până la moderate. O formulare de gel de 15% de AzA a îmbunătățit considerabil eliberarea de AzA și s-a dovedit a fi superioară în studii directe față de crema AzA 20%. Este la fel de eficient ca și crema sau gelul de metronidazol.18-20 Într-o meta-analiză a cinci studii dublu-orb care au implicat acid azelaic topic (cremă sau gel) pentru tratamentul rozaceei în comparație cu placebo sau alte tratamente topice, patru din cinci studii au demonstrat scăderi semnificative ale numărului mediu de leziuni inflamatorii și eritem în comparație după tratament cu AzazA și eritem. să fie egală cu metronidazolul în rozaceea papulopustuloasă. Cu toate acestea, nu a avut loc o scădere semnificativă a severității telangiectaziei în niciun grup de tratament.19

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Deși cauzele rozaceei nu au fost încă determinate, sunt disponibile suficiente informații pentru a trata în mod adecvat majoritatea pacienților afectați. Eradicarea infecției cu H. pylori (când este prezentă) și controlul hipoclorhidriei și intoleranței alimentare formează

baza terapiei. Această abordare este susținută de suplimentarea cu vitamine din complexul B și evitarea alimentelor vasodilatatoare.

Recomandări generale

Consultați capitolul 141 pentru recomandări generale pentru acnee.

Dieta

Pacientul trebuie să evite cafeaua, alcoolul, băuturile fierbinți, alimentele picante și orice alte alimente sau băuturi care provoacă înroșirea. De asemenea, trebuie eliminate din alimentație toate zaharurile rafinate și/sau concentrate, alimentele care conțin acizi grași trans precum laptele, produsele lactate, margarina, shorteningul și alte uleiuri vegetale hidrogenate sintetic, precum și prăjelile și alimentele bogate în sare iodata.

P

Complex de vitamine B: 100 mg/zi (evitați niacina) Q

Pancreatină (8-10x USP): 350 până la 500 mg înainte de mese R

Acid clorhidric: urmați ghidul furnizat în Anexa 7

Zinc: 60 până la 75 mg/zi timp de cel mult 3 luni, urmat de

15 până la 20 mg/zi după aceea

Zinc local: aplicarea de gel de acid azelaic 15%.

REFERINȚE

Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al.

Clasificarea standard a rozaceei: Raportul Comitetului de experți al Societății Naționale de Rozacee pentru Clasificarea și Stadializarea Rozaceei. J Am Acad Dermatol. 2002;46:584-587.

Blount BW, Pelletier AL. Rozaceea: o afecțiune comună, dar de obicei trecută cu vederea. Sunt un medic de familie. 2002;66:435-440.

Buechner SA. Rozaceea: o actualizare. Dermatologie. 2005;210(2):100-108.

Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rozaceea: I. Etiologie, patogeneză și clasificarea subtipurilor. J Am Acad Dermatol. 2004;51(3):327-341.

Szlachcic A, Sliwowski Z, Karczewska E, et al. Helicobacter pylori și eradicarea lui în rozacee. J Physiol Pharmacol. 1999;50:777-786.

Ryle J, Barber H. Analiza gastrică în acnee
rozacee. Lancet. 1920;2:1195-1196.

Poole W. Efectul complexului de vitamine B și al factorului S asupra acneei rozacee. S Med J. 1957;50:207-210.

Barba A, Rosa B, Angelini G, et al. Funcția exocrină pancreatică în rozacee. Dermatologica. 1982;165:601-606.

Baker B. Helicobacter pylori lovește din nou: de data aceasta este rozaceea. Știri de medicină de familie. 1994; Septembrie 1:6.

Rebora A, Drago F, Parodi A. Helicobacter pylori poate fi important pentru dermatologi? Dermatologie. 1995;191:6-8.

Sharma VK, Lynn A, Kaminski M, et al. Un studiu al prevalenței infecției cu Helicobacter pylori și a altor markeri ai bolii tractului gastrointestinal superior la pacienții cu rozacee. Am J Gastroenterol. 1998;93:220-222.

Diaz C, O'Callaghan CJ, Khan A, et al. Rozaceea: un marker cutanat al infecției cu Helicobacter pylori? Rezultatele unui studiu pilot. Acta Derm Venereol. 2003;83:282-286.

Tulipan L. Acnee rozacee: o deficiență a complexului de vitamine B. NY State J Med. 1929;29:1063-1064.

Johnson L, Eckardt R. Keratita rozacee și afecțiuni cu vascularizare a corneei tratate cu riboflavină. Arch Ophth. 1940;23:899.

Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD, et al. Creșterea densității Demodex folliculorum și dovezi de reacție de hipersensibilitate întârziată la subiecții cu rozacee papulopustuloasă. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15:441-444.

Sherertz E. Erupție acneiformă datorată vitaminelor „megadose” B6 și B12. Cutis. 1991;48:119-120.

Sharquie KE, Najim RA, Al-Salman HN. Sulfat de zinc oral în tratamentul rozaceei: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Int J Dermatol.

2006;45(7):857-861.

Elewski B, Thiboutot D. O prezentare clinică a acidului azelaic. Cutis. 2006;77(suppl 2): 12-16.

Liu RH, Smith MK, Basta SA, et al. Acidul azelaic în tratamentul rozaceei papulopustuloase: o revizuire sistematică a studiilor controlate randomizate. Arch Dermatol. 2006;142(8):1047-1052.

Czernielewski J, Liu Y. Comparație de gel de acid azelaic 15% și gel de metronidazol 0,75% pentru tratamentul local al rozaceei papulopustulare. Arch Dermatol. 2004;140(10):1282-1283.

Dermatita seboreica

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO și Michael T. Murray, ND

p REZUMAT DIAGNOSTIC

Descuamare sau descuamare grasă pe pielea eritematoasă modelată pe zonele bogate în sebum ale scalpului, feței și trunchiului. Zonele feței includ fruntea, sprâncenele, genele, pliurile nazolabiale și barba. Afectarea trunchiului include regiunea presternală, ombilic, axile, pliuri inframamare și inghinale și perineu.

Aspectul scalpului variază de la mătreață ușoară, pete, până la cruste larg răspândite, groase, aderente; poate implica linia părului anterioară și posterioară și pielea periauriculară. La sugari apare sub forma de „cap de leagăn".

De obicei nonpruriginos, deși fazele active se pot manifesta cu arsură și mâncărime.

Sezonier; mai rău iarna.

p CONSIDERAȚII GENERALE

Dermatita seboreică este o afecțiune papulosquamoasă comună, similară ca aspect cu psoriazisul. Din punct de vedere clinic, poate fi asociată cu uleiuri excesive (seboree) și mătreață. Solamul poate fi gălbui și fie uscat, fie gras. Papulele eritematoase, foliculare, solzoase se pot uni pentru a forma plăci mari sau pete circinate. Implicarea flexurală este adesea complicată de infecția cu candidoză. Afecțiunea apare fie în copilărie (de obicei între 2 și 12 săptămâni), fie la vârsta mijlocie sau la vârstnici și are un prognostic de recidivă pe tot parcursul vieții.

Organismele de drojdie Malassezia nu sunt probabil cauza, ci un cofactor legat de celulele T helper deprimate (dermatita seboreică este foarte frecventă în SIDA); creșterea celulelor natural killer, care cresc citokinele inflamatorii; nivel crescut de sebum; activarea căii alternative a complementului; și susceptibilitatea genetică la o disfuncție a barierei cutanate.1 Speciile Malassezia au activitate lipază, care eliberează acid arahidonic inflamator. Dermatita seboreică este agravată de modificări ale umidității, zgârieturi, stres emoțional, dietă, diferite medicamente și exces de androgeni.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Nutriţie

Alergie alimentară

Dermatita seboreică începe de obicei ca leagăn și, deși nu este în primul rând o boală alergică, a fost asociată cu alergia alimentară (67% dintre pacienți prezintă o anumită formă de alergie până la vârsta de 10 ani).2

Biotina

Factorul de bază la sugari poate fi o deficiență de biotină.3 Un sindrom similar clinic cu dermatita seboreică a fost produs prin hrănirea șobolanilor cu o dietă bogată în albuș de ou crud (bogată în avidină, o glicoproteină care leagă biotina, făcându-l indisponibil pentru absorbţie). Deoarece o mare parte din aportul uman de biotină este asigurată de bacteriile intestinale, s-a postulat că absența florei intestinale normale poate fi responsabilă pentru deficiența de biotină la sugari.2 O serie de articole au demonstrat tratamentul cu succes al dermatitei seboreice cu biotină atât la mama care alăptează, cât și la sugar.3,4.

La adulţi, tratamentul cu biotină în monoterapie nu are de obicei nicio valoare.

Piridoxina

Atât administrarea dezopiridoxinei, care induce deficiența de piridoxină la om, cât și introducerea șobolanilor într-o dietă cu deficit de piridoxină provoacă leziuni dermatologice care nu se pot distinge de dermatita seboreică. Cu toate acestea, în forma sicca a tulburării (implicarea scalpului [mătreața], sprâncenele, pliurile nazolabiale și zona bărbosă cu diferite grade de solzi grasi aderente pe o bază eritematoasă), toate cazurile s-au eliminat complet în 10 zile de la aplicarea locală a unui unguent solubil în apă care conţine 50 mg/g de piridoxină. Alte tipuri de dermatită seboreică, în special flexurală și infectată, nu au răspuns la acest mod de terapie.

Într-un studiu efectuat pe pacienți cu niveluri crescute de acid xanturenic urinar, aplicațiile orale, parenterale și locale de piridoxină au revenit toate nivelurile de excreție la normal, ceea ce implică absorbția transcutanată a piridoxinei. piridoxina neavând efect.7

Pacientul trebuie verificat pentru expunerea la antimetaboliți ai piridoxinei. Exemple sunt coloranţii cu hidrazină (US Food Drug and Cosmetic Act [FD&C] galben nr. 5) și medicamentele (izoniazidă și hidralazina), dopamina, penicilamina, contraceptivele orale și aportul excesiv de proteine.8

Medicamente botanice

Aloe vera

Gelul de aloe vera poate fi destul de util atunci când este aplicat local. Într-un studiu dublu-orb la persoanele cu dermatită seboreică, aplicarea unei creme de emulsie de aloe brută 30% de două ori pe zi timp de 4 până la 6 săptămâni a produs îmbunătățiri ale descuamării și

mâncărimii la 62% dintre subiecți, comparativ cu îmbunătățiri la doar 25% din grupul placebo.9

Melaleuca alternifolia

Uleiul de M. alternifolia (arbore de ceai) a demonstrat activitate împotriva speciilor Malassezia, care poate fi benefică în tratamentul dermatitei seboreice. Mierea și acidul cinamic au activitate similară.10 Un studiu pe 126 de pacienți care au folosit șampon cu ulei de arbore de ceai 5% a arătat o îmbunătățire cu 41% a severității față de 11% în grupul placebo.11 Uleiul de arbore de ceai poate fi adăugat la șamponul preferat al pacientului ca o modalitate de creștere a complianței.

Terapia homeopatică

Un studiu din 2002 a evaluat eficacitatea unui remediu homeopat combinat în controlul dermatitei seboreice și al mătreții cronice. Terapia homeopată a Kali brom 1x, Natrum brom 2x, Niccolum sulf 3x și Natrum mur 6x (bromură de potasiu, bromură de sodiu, nichel sulfat și clorură de sodiu) a fost studiată într-un studiu încrucișat cu placebo la 41 de pacienți cu dermatită seboreică și/sau mătreață cronică. La sfârșitul a 10 săptămâni, toți pacienții au trecut la medicamentul activ sub o etichetă diferită pentru încă 10 săptămâni într-un format de studiu deschis. Douăzeci și nouă de pacienți au finalizat porțiunea de 10 săptămâni în orb a studiului. După 10 săptămâni de tratament, starea de boală a pacienților cărora li s-a administrat medicație activă a prezentat o îmbunătățire semnificativă în comparație cu cea a pacienților cărora li s-a administrat placebo ($P < 0,04$). La zece săptămâni de la încrucișare, pacienții cu placebo au înregistrat și o îmbunătățire ($P < 0,01$).12

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Deși abordarea optimă pentru tratarea tuturor pacienților cu dermatită seboreică nu este clară în acest moment, o terapie eficientă este disponibilă pentru majoritatea pacienților. La sugari, atenuarea deficitului de biotină și controlul alergiilor alimentare sunt cheia. Pentru adulți, utilizarea Aloe vera și M. alternifoliaoil este terapia principală.

Dieta

Medicul trebuie să detecteze și să trateze alergenii alimentari. La sugarii care alăptează, trebuie luate în considerare alergiile alimentare ale mamei.

Suplimente

Biotină: 1 mg pe zi pentru sugari13

Remediu homeopat combinat o dată pe zi

Tratamente topice

Unguent cu piridoxină: 50 mg/g (în bază solubilă în apă)

Gel de aloe vera: Aplicați de două ori pe zi pe zonele afectate.

Ulei de melaleuca: soluție 5% (poate fi adăugat la șamponul dorit de pacient)

REFERINȚE

Faergemann J, Bergbrant IM, Dohse M.

Dermatita seboreică și foliculita Pityrosporum: caracterizarea celulelor inflamatorii și a mediatorilor din piele prin imunohistochimie. Br J Dermatol. 2001;144:549-556.

Eppig JJ. Seboreea capitis la sugari: o experiență clinică în terapia alergiilor. Ann Alergie. 1971;29:323-324.

Nisenson A. Dermatita seboreică a sugarilor și boala Leiner: un deficit de biotină. J Pediatr. 1957;51:537-548.

Nisenson A, Barness LA. Tratamentul dermatitei seboreice cu biotină și complex de vitamine B. J Pediatr. 1972;81:630-631.

Schreiner A, Slinger W, Hawkins V, și colab. Dermatita seboreică: un defect metabolic local care implică piridoxina. J Lab Clin Med. 1952;40:121-130.

Callaghan T. Efectul acidului folic asupra dermatitei seboreice. Cutis. 1967;3:584-588.

Andrews GC, Post CF, Domonkos AN. Dermatita seboreica: tratament suplimentar cu vitamina B12. NY State J Med. 1950;50:1921-1925.

Schreiner A, Rockwell E, Vilter R. Un defect local în metabolismul piridoxinei în pielea persoanelor cu dermatită seboreică de tip „sicca”. J Invest Dermatol. 1952;19:95-96.

Effersoe H. Efectul aplicării topice a unguentului cu piridoxină asupra ratei secreției sebacee la pacienții cu dermatită seboreică. Acta Derm Venereol. 1954;3:272-278.

Gupta AK, Nicol K, Batra R. Rolul agenților antifungici în tratamentul dermatitei seboreice. Am J Clin Dermatol. 2004;5(6):417-422.

Satchell AC, Sauragen A, Bell C și colab. Tratamentul matretii cu sampon 5% ulei de arbore de ceai. J Am Acad Dermatol. 2002 Dec;47(6):852-855.

Smith SA, Baker AE, Williams JH. Tratamentul eficient al dermatitei seboreice folosind o doză mică de medicamente homeopatice orale constând din bromură de potasiu, bromură

de sodiu, sulfat de nichel și clorură de sodiu într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Altern Med Rev. 2002;7:59-67.

Messaritakis J, Kattamis C, Karabula C, et al. Dermatită seboreică generalizată: date clinice și terapeutice la 25 de pacienți. Arch Dis Copil. 1975 noiembrie;50(11):871-874.

CAPITOLUL 208

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Încețoșarea sau opacitatea cristalinului ochiului

Absența sau alterarea reflexului roșu (cataractele mici se evidențiază ca defecte întunecate)

Pierderea treptată a vederii

P CONSIDERAȚII GENERALE

Cataracta este principala cauză a tulburărilor de vedere și a orbirii în Statele Unite. Aproximativ 4 milioane de oameni au un anumit grad de cataractă care afectează vederea și cel puțin 40.000 de oameni din Statele Unite sunt orbi din cauza cataractei. Cataracta este o sursă a unei poverii financiare extraordinare pentru societatea noastră; Operația de cataractă este cea mai frecventă procedură chirurgicală majoră efectuată în Statele Unite în fiecare an (600.000 pe an) pentru persoanele care primesc beneficii Medicare.

Cataracta poate fi clasificată după localizarea și aspectul opacităților cristalinului, după cauză sau factor contributiv semnificativ și după vârsta de debut. Mulți factori pot cauza sau contribui la progresia opacității cristalinului, inclusiv boli oculare, leziuni, intervenții chirurgicale, boli sistemice (de exemplu, diabet zaharat, galactozemie), toxine, lumină ultravioletă și aproape ultravioletă, expunerea la radiații și boli ereditare.

Cataractele legate de îmbătrânire (sau senile) sunt discutate în acest capitol; Cataractele induse de diabet și galactoză (cataracta cu zahăr) sunt discutate în capitolul 161.

Lentila cristalină este, în mod evident, o componentă vitală a sistemului optic, datorită capacității sale de a focaliza lumina (prin modificări de formă), menținând în același timp transparența optică. Din păcate, această transparență scade odată cu vârsta. Majoritatea populației geriatrice prezintă un anumit grad de formare a cataractei. În ochiul îmbătrânit normal, există o creștere progresivă a dimensiunii, greutății și densității cristalinului de-a lungul vieții.

Formarea cataractei se caracterizează histopatologic prin următoarele caracteristici:

Metaplazia fibroasă a epiteliului

Lichefierea fibrelor, ducând la formarea globulelor morgagniene (picături de lichid sub capsulă și între fibrele cristalinului)

Scleroza (contopirea fibrelor)

Migrarea posterioară și umflarea epiteliului

Conform unei clasificări topoanatomice, aceste modificări de bază au ca rezultat următoarele cinci tipuri de cataractă:

Cataractă subcapsulară anterioară: metaplazie fibroasă a epiteliului cristalinului (de obicei urmează iriță și aderența irisului la cristalin - sinechiile posterioare)

Cataractă corticală anterioară: are loc lichefierea fibrelor cristalinului și se formează globule morgagniene în cortex anterior

Cataracta nucleară: o exagerare a amestecului normal al fibrelor din nucleu legat de îmbătrânire

Cataracta corticală posterioară: lichefierea și degenerarea globulară a cortexului posterior al cristalinului

Cataracta subcapsulară posterioară: celulele epiteliale migrează posterior sub capsulă și formează celule mari nucleate neregulate

Aproximativ 75% din cataractele senile sunt corticale; restul sunt nucleare. Din punct de vedere clinic, cataracta corticale ia trei forme:

Roată cu spițe, începând de la periferie și parcurgând anterior și posterior până la nucleu

Opacități punctate perinucleare

Opacități granulare sub capsula posterioară (cataractă subcapsulară)

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Etiologia formării cataractei este în cele din urmă legată de incapacitatea de a menține concentrațiile homeostatice normale de Na+, K+ și Ca2+ în cadrul cristalinului. Aceste anomalii sunt aparent rezultatul scăderii activității Na+,K+-ATPazei,1-6 un defect, de obicei datorat deteriorării radicalilor liberi la unele dintre proteinele sulfhidril din cristalin, inclusiv Na+,K+-ATPaza, care conține o componentă sulfhidril.

În formarea cataractei, mecanismele normale de protecție nu pot preveni deteriorarea radicalilor liberi. Cristalinul, la fel ca multe alte țesuturi ale corpului, depinde de nivelurile și activitățile adecvate ale superoxid dismutază (SOD), catalază și glutation (GSH), precum și niveluri adecvate de antioxidanți accesorii, cum ar fi luteina, vitaminele E și C și seleniul pentru a ajuta la prevenirea daunelor cauzate de radicalii liberi. Persoanele cu un aport alimentar mai mare de vitamina C și E, seleniu și caroteni (în special luteină) au un risc mult

mai mic de a dezvolta cataractă.7 Mai multe studii au arătat că diverse suplimente nutritive - formule multiple de vitamine, vitaminele C și E, vitaminele B (în special vitamina B12 și acidul folic) și vitamina A - oferă, de asemenea, o protecție semnificativă împotriva cataracului nuclear și cortical. Grupul de cercetare al bolilor oculare legate de vârstă și alții indică faptul că o combinație a acestor nutrienți va produce probabil rezultate mai bune decât orice nutrient singur sau chiar combinații limitate de trei sau mai puțini nutrienți în prevenirea atât a degenerescentei maculare legate de vârstă, cât și a cataractei (a se vedea capitolul 187 pentru mai multe informații).

Antioxidanți

luteină

Luteina, carotenul galben-portocaliu care oferă o protecție semnificativă împotriva degenerescenței maculare, exercită și protecție împotriva formării cataractei.12 Ca și macula, cristalinul uman concentrează luteina. În 1992, un studiu de cohortă prospectiv a arătat că consumul de spanac (cu conținut ridicat de luteină) a fost invers legat de riscul de cataractă suficient de sever pentru a necesita extracție13. diagnosticați clinic cu cataractă legată de vârstă au fost repartizați aleatoriu pentru a primi suplimente alimentare cu luteină (15 mg), a-tocoferol (100 mg) sau placebo de trei ori pe săptămână timp de până la 2 ani.

Vitamina C

Sa demonstrat că un aport alimentar ridicat de vitamina C, fie din surse alimentare, fie din suplimente, protejează împotriva formării cataractei.8-11,18 Pe lângă prevenirea cataractei, nutrienții antioxidanți precum vitamina C pot oferi unele beneficii terapeutice. Mai multe studii clinice au demonstrat că suplimentarea cu vitamina C poate opri progresia cataractei și, în unele cazuri, poate îmbunătăți semnificativ vederea. De exemplu, într-un studiu efectuat în 1939, un total de 450 de pacienți cu cataractă au fost porniți într-un program nutrițional care includea 1 g/zi de vitamina C, rezultând o reducere semnificativă a dezvoltării cataractei1. perioada.

Se pare că doza zilnică de vitamina C necesară pentru a crește conținutul de vitamina C al cristalinului este de 1000 mg.2 Cristalinul ochiului și țesutul activ al organismului necesită concentrații mai mari de vitamina C. Nivelul de vitamina C din sânge este de aproximativ 0,5 mg/dL, în timp ce cel din glandele suprarenale și hipofizare este de 100 de ori mai mare. La nivelul ficatului, splinei și cristalinului ochiului, nivelul de vitamina C este crescut cu cel puțin un factor de 20. Pentru ca aceste concentrații să fie menținute, organismul trebuie să genereze cantități enorme de energie pentru a scoate vitamina C din sânge împotriva acestui gradient extraordinar. Menținerea concentrațiilor crescute de vitamina C în sânge ajută organismul să concentreze vitamina C în țesutul activ prin reducerea gradientului. De aceea, probabil, este necesară o doză atât de mare pentru a crește conținutul de vitamina C al cristalinului.

Într-un alt studiu, 450 de pacienți cu cataractă incipientă au început să urmeze un program nutrițional care include 1 g/zi de vitamina C, ceea ce a dus la o reducere semnificativă a dezvoltării cataractei.3

Într-un studiu mare dublu-orb, 11.545 de medici bărbați din SUA, aparent sănătoși, de 50 de ani sau peste, fără un diagnostic de cataractă la momentul inițial, au fost repartizați aleatoriu pentru a primi 400 UI de vitamina E sau placebo în zile alternative și 500 mg de vitamina C sau placebo pe zi. Este posibil ca acest studiu să nu arate beneficii deoarece a fost sub pragul de 1 g/zi de vitamina C.

Glutation

O tripeptidă compusă din glicină, acid glutamic și cisteină, GSH se găsește în concentrații foarte mari în cristalin. GSH joacă un rol vital în menținerea unui cristalin sănătos și a fost postulat ca un factor cheie de protecție împotriva toxinelor de origine atât intralenticulară, cât și extralenticulară. Funcționează ca un antioxidant, menține legături sulfhidril reduse în proteinele cristalinului, acționează ca o coenzimă a diferitelor sisteme enzimatice, participă la transportul de aminoacizi cu gama-glutamil transpeptidază și este implicat în transportul cationilor.4 Nivelurile de GSH sunt scăzute în aproape toate formele de cataractă.

Interacțiunile acidului ascorbic și glutationului. Antioxidanții acid ascorbic (AA) și GSH lucrează în strânsă legătură și sunt cei mai importanți dintre toți factorii de protecție a gazdei împotriva inducerii cataractei. Reacțiile dintre ei sunt următoarele:

AA + superoxid dehidroascorbat + H202

Lumina poate provoca, de asemenea, oxidarea AA, ducând la formarea de peroxid de hidrogen după cum urmează:

AA + dehidroascorbat ușor + H202

Se pune apoi în mișcare un ciclu interesant. Dehidroascorbatul și peroxidul de hidrogen produse sunt reduse de peroxidaza glutation care conține seleniu, după cum urmează:

2GSH + dehidroascorbat GSSG + AA

2GSH + H202 GSSG + 2H20

Glutationul oxidat (GSSG) servește ca inductor al șuntului hexoză monofosfat, care furnizează NADPH (nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat, formă redusă)

necesare pentru reducerea GSSG prin glutation reductază dependentă de riboflavină, după cum urmează:

GSSG + 2NADPH 2GSH + 2NADP

NADP este redus de hexozo monofosfat dehidrogenază după cum urmează:

NADP + glucoză-6-(P) NADPH + ribuloză 5-(P) + C02

Această combinație de captare enzimatică și neenzimatică a radicalilor liberi este un mecanism cheie pentru protecția lentilei împotriva daunelor fotochimice și a altor forme de oxidare.

Seleniu și vitamina E

Seleniul și vitamina E, ambii antioxidanți, sunt cunoscute că funcționează sinergic. Menținerea nivelurilor adecvate de seleniu pare a fi deosebit de importantă deoarece glutation peroxidaza lentilelor umane este dependentă de seleniu. Nivelurile scăzute de seleniu promovează puternic formarea cataractei. Studiile anterioare au arătat că conținutul de seleniu din cristalinul uman cataracoasă este de numai 15% din normal.5

Un studiu ulterior a fost efectuat pentru a examina mai bine rolul seleniului în formarea cataractei.6 Nivelurile de seleniu din ser, cristalin și umoarea apoasă au fost determinate la 48 de pacienți cu cataractă și comparate cu nivelurile de la martorii potriviți. Nivelurile de seleniu în ser și umoarea apoasă s-au dovedit a fi semnificativ mai scăzute la pacienții cu cataractă (ser, 0,28 mg/ml; umoare apoasă, 0,19 mg/ml) decât la controalele normale (ser, 0,32 mg/ml; umoare apoasă, 0,31 mg/ml). Cu toate acestea, nivelul de seleniu din cristalin în sine nu a fost semnificativ diferit între pacienții cu cataractă și martori.

Cea mai importantă constatare a studiului a fost scăderea nivelului de seleniu din umoarea apoasă la pacienții cu cataractă. Excesul de peroxid de hidrogen, de până la 25 de ori normal, se găsește în umoarea apoasă la pacienții cu cataractă. Un exces de peroxid de hidrogen este asociat cu o peroxidare mai mare a lipidelor și o permeabilitate alterată a lentilelor ca urmare a deteriorării pompei de sodiu-potasiu. Aceste modificări lasă în cele din urmă lentila neprotejată împotriva radicalilor liberi și a daunelor solare. Ca urmare, se formează o cataractă. Deoarece glutation peroxidaza dependentă de seleniu este responsabilă pentru descompunerea peroxidului de hidrogen, este evident că nivelurile scăzute de seleniu sunt un factor major în dezvoltarea cataractei.

După cum s-a descris anterior, suplimentarea cu vitamina E singură nu încetinește progresia formării cataractei.17 Un studiu dublu-orb în care vitamina E a fost administrată într-o doză de 500 UI pe zi, de asemenea, a constatat că suplimentarea nu a încetinit formarea cataractei.20 Într-un studiu de 7 ani, suplimentarea cu vitamina E (400 UI) combinată cu vitamina C (500 mg) sau vitamina C (500 mg) nu a avut nici un efect asupra dezvoltării. progresia cataractei.21

Superoxid Dismutaza

Activitatea SOD este mai scăzută în cristalinul uman decât în alte țesuturi, datorită nivelurilor mai ridicate de ascorbat și glutation din cristalin, iar în progresia cataractei se întâlnește o scădere progresivă a SOD. Suplimentarea orală este probabil de mică valoare, deoarece nu afectează activitatea SOD a țesuturilor.22 O valoare mai mare este

suplimentarea cu cofactori minerali în urme ai SOD, ale căror niveluri sunt mult reduse în cristalinul cataractei (cupru cu > 90%; mangan cu 50%; și zinc cu > 90%).23

Catalaza

Catalaza este concentrată în porțiunea epitelială a cristalinului (suprafața anterioară), cu niveluri foarte scăzute găsite în restul cristalinului. Funcția sa principală este de a reduce (la apă și oxigen) peroxidul de hidrogen format din oxidarea ascorbatului.

Tetrahidrobiopterina

Se crede că compușii de pteridină joacă un rol protector împotriva formării cataractei prin prevenirea oxidării și a deteriorarii de către lumina ultravioletă. Această acțiune previne formarea proteinelor cu greutate moleculară mare în cristalin. Tetrahidrobiopterina funcționează ca o coenzimă esențială în hidroxilarea monoaminelor, cum ar fi fenilalaninhidroxilaza, tirozinhidroxilaza și triptofan hidroxilaza. Studiile asupra cataractei senile umane au demonstrat niveluri scăzute de enzime de sinteză a pteridinei și tetrahidrobiopterina.24 Suplimentarea acidului folic poate ajuta la compensarea acestei deficiențe.

Alți factori nutriționali

Riboflavină

GSH lenticular necesită flavin adenin dinucleotide (FAD) ca coenzimă pentru GSH.25,26 Se crede că deficiența riboflavinei, precursorul FAD, crește formarea cataractei prin scăderea activității GSH. Deși deficiența de riboflavină este destul de comună în populația geriatrică (33%), studiile originale care demonstrează o asociere între deficiența de riboflavină și formarea cataractei au fost urmate de studii care demonstrează că nu există o astfel de asociere. Starea de riboflavină a pacientului poate fi determinată prin măsurarea activității GSH în celulele roșii din sânge înainte și după stimularea cu FAD.26 Deși corectarea deficienței este justificată, nu trebuie prescrise mai mult de 10 mg/zi de riboflavină la pacienții cu cataractă, deoarece este o substanță fotosensibilizantă - radicalii superoxidi sunt generați de interacțiunea luminii și ai riboflavinei/AD/F ambiant. Riboflavina și lumina (la niveluri fiziologice) au fost utilizate experimental pentru a induce cataracta. Dovezile par să sugereze că excesul de riboflavină face mai mult rău decât bine la pacienții cu cataractă.

Aminoacizi

Metionina este o componentă a enzimei antioxidante lenticulare metionin sulfoxid reductază și un precursor al cisteinei, o componentă a GSH. Cisteina, împreună cu ceilalți precursori de aminoacizi ai GSH, s-a dovedit a fi de ajutor în tratamentul cataractei.27

Zinc, vitamina A și beta-caroten

Antioxidanții zinc, vitamina A și beta-caroten sunt cunoscuți a fi esențiali pentru integritatea epitelială normală. Cantitățile adecvate din acești nutrienți sunt de o

importanță vitală pentru sănătatea porțiunii epiteliale a cristalinului. În special, beta-carotenul poate acționa ca un filtru, protejând împotriva deteriorării induse de lumină a porțiunii fibroase a lentilei. Beta-carotenul este cel mai semnificativ dintre captatorii de radicali liberi de oxigen singlet și este utilizat în tratarea tulburărilor fotosensibile.28 Cu toate acestea, în studiile pe termen lung, s-a descoperit că suplimentarea cu beta-caroten (50 mg în zile alternative) în sine nu are niciun impact asupra prevenirii cataractei nici la femei, nici la bărbați.29,30.

Melatonina

Melatonina este un captator și antioxidant foarte eficient de radicali liberi, care poate neutraliza radicalii hidroxil și peroxil, precum și îmbunătățirea eficienței antioxidante endogene și exogene. La modelele animale, melatonina a fost un inhibitor eficient al deteriorării ADN-ului, al peroxidării lipidelor și al formării cataractei. Melatonina este prezentă la niveluri semnificative în nucleul celular, citosolul apos și membranele celulare bogate în lipide.31

Produse lactate

Cataracta se dezvoltă adesea la sugarii cu un deficit homozigot fie de galactokinază, fie de galactoză-1-fosfat uridil transferază și la animalele de laborator hrănite cu o dietă bogată în galactoză. Anomaliile metabolismului galactozei pot fi identificate prin măsurători ale activității acestor enzime în celulele roșii din sânge. S-a sugerat că astfel de anomalii sunt un mecanism important în aproximativ 30% din cataracte.26 Cu toate acestea, acest mecanism de formare a cataractei pare a fi semnificativ numai în formarea cataractei diabetice și probabil că nu este relevant pentru formarea cataractei senile (pentru discuții suplimentare, vezi capitolul 161).

Metale grele

S-a demonstrat că un număr de metale grele au concentrații mai mari atât în cristalinul îmbătrânit, cât și în cristalinul cataractos. Deși nivelurile sunt mai ridicate la acestea din urmă, semnificația acestei constatări este necunoscută.23

Concentrația de cadmiu este de două până la trei ori mai mare în lentilele cu cataractă decât în lentilele martor potrivite pentru vârstă. Deoarece cadmiul înlocuiește zincul de la legarea în proteinele enzimatice prin legarea de grupările sulfhidril, acesta poate contribui la dezactivarea stingerii radicalilor liberi și a altor mecanisme de protecție/reparare.

Alte elemente ridicate de semnificație necunoscută sunt bromul, cobaltul, iridiul și nichelul

Medicamente botanice

O serie de alegeri excelente din lumea botanică sunt disponibile pentru a ajuta la mecanismele antioxidante. Ele sunt discutate aici.

Extracte bogate în flavonoide

Printre cele mai bune pot fi extractele bogate în flavonoide din Vaccinium myrtillus (afin), Vitis vinifera (sâmbure de struguri) și Pinus maritima (coarță de pin). Apariția cataractei la șobolani poate fi întârziată prin schimbarea dietei lor de la o mâncare comercială de laborator la o „dietă bine definită”.32 Cercetările preliminare sugerează că componentele flavonoide din dietele bine definite pot fi responsabile pentru efectele protectoare.33

Dintre extractele bogate în flavonoide, antocianozidele de afine pot oferi cea mai mare protecție. Într-un studiu uman, extractul de afine plus vitamina E au oprit progresia formării cataractei la 97% din 50 de pacienți cu cataractă corticală senilă.34

Hachimijiogan

S-a demonstrat că o formulă veche din plante chineze, Hachimijiogan, crește nivelul de antioxidant al cristalinului ochiului.35 Această activitate poate explica utilizarea sa în tratamentul cataractei de sute de ani. Conform cercetărilor clinice, efectul său terapeutic este destul de impresionant în stadiile incipiente ale formării cataractei. Într-un studiu, 60% dintre subiecții cărora li sa administrat Hachimijiogan au observat o îmbunătățire semnificativă, 20% din grup nu au prezentat progresie și

Rehmania glutinoza: 6000 mg

Poria cocos sclerotium: 3000 mg

Dioscorea opusa: 3000 mg

Cormus officinalis: 3000 mg

Epimedium grandiflorum: 3000 mg

Alismaplantago: 3000 mg

Astragalus membranaceus: 2000 mg

Cinnamonum cassia: 1000 mg

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

În cazurile de deficiență vizuală marcată, îndepărtarea cataractei și implantarea cristalinului pot fi singura alternativă. Ca și în cazul majorității bolilor, prevenirea sau tratamentul într-un stadiu incipient este cel mai eficient. Daunele radicalilor liberi pare a fi factorul principal în inducerea cataractei senile, astfel încât evitarea agenților oxidanți și promovarea captării radicalilor liberi sunt esențiale pentru un tratament de succes. Pacientul trebuie să evite lumina ultravioletă directă, lumina puternică și substanțele fotosensibilizante; purtați lentile de protecție când sunteți în aer liber; și crește foarte mult aportul de nutrienți antioxidanti. Progresia procesului patologic poate fi oprită și leziunile precoce pot fi inversate. Cu toate acestea, inversarea semnificativă a cataractei bine dezvoltate nu pare să fie posibilă în acest moment. Deoarece populația geriatrică este în mod special susceptibilă

la deficiențe de nutrienți, trebuie depus toate eforturile pentru a se asigura că pacientul ingerează și asimilează macronutrienți și micronutrienți adecvati.

Dieta

Pacienții ar trebui să evite alimentele râncede și alte surse de radicali liberi și să crească consumul de leguminoase (cu conținut ridicat de aminoacizi care conțin sulf), legume galbene (caroteni) și alimente bogate în vitaminele E și C.

Suplimente

Formula multivitamine/multiminerale de mare potenta

Luteină: 5 până la 15 mg/zi

Vitamina C: 1 g de una până la trei ori pe zi

Vitamina E: 600 până la 800 UI/zi

Seleniu: 400 mcg/zi

L-cisteină sau V-acetilcisteină: 400 mg/zi

L-Glutamina: 200 mg/zi

L-glicina: 200 mg/zi

Medicamente botanice

Extract de afine (25% conținut de antocianidine): 80 mg de trei ori pe zi

Formula Hachimijiogan: 1000 mg de trei ori pe zi

REFERINȚE

Bouton S. Vitamina C și ochiul îmbătrânit. Arch Intern Med. 1939;63:930-945.

Ringvold A, Johnsen H, Blika S. Cataractă senilă și încărcare cu acid ascorbic. Acta Ophthalmol (Copenh). 1985;63:277-280.

Atkinson DT. Malnutriția ca factor etiologic în cataracta senilă. Ochi Ureche Nas Gât Lun. 1952;31:79-83.

Rathbun W, Hanson S. Calea metabolică a glutationului ca sistem de captare în lentilă. Rez. oftalmică 1979;11: 172-176.

Swanson AA, Truesdale AW. Analiză elementară în țesutul cristalinului uman normal și cataractat. Biochem Biophys Res Comm. 1971;45:1488-1496.

Karakucuk S, Ertugrul Mirza G, Faruk Ekinciler O. Concentrațiile de seleniu în ser, cristalin și umoare apoasă la pacienții cu cataractă senilă. Arch Ophthalmol Scand. 1995;73:329-332.

Taylor A. Cataracta: relații dintre nutriție și oxidare. J Am Coll Nutr. 1993;12:138-146.

Taylor A, Jacques PF, Chylack Jr LT, et al. Aportul pe termen lung de vitamine și carotenoizi și șansele de opacități corticale și subcapsulare posterioare legate de vârstă timpurie. Am J Clin Nutr. 2002;75: 540-549.

Jacques PF, Chylack Jr LT, Hankinson SE, et al. Aportul de nutrienți pe termen lung și opacitățile lentilelor nucleare legate de vârstă timpurie. Arch Oftalmol. 2001;119:1009-1019.

Kuzniarz M, Mitchell P, Cumming RG și colab. Utilizarea suplimentelor de vitamine și cataracta: studiul Blue Mountains Eye. Am J Oftalmol. 2001;132:19-26.

Mares-Perlman JA, Lyle BJ, Klein R, et al. Utilizarea suplimentelor de vitamine și cataracta incidentă într-un studiu bazat pe populație. Arch Oftalmol. 2000;118:1556-1563.

Granado F, Olmedilla B, Blanco I. Relevanța nutrițională și clinică a luteinei în sănătatea umană. Br J Nutr. 2003;90: 487-502.

Hankinson SE, Stampfer MJ, Seddon JM, et al. Aportul de nutrienți și extracția cataractei la femei: un studiu prospectiv. BMJ. 1992;305:335-339.

Brown L, Rimm EB, Seddon JM și colab. Un studiu prospectiv al aportului de carotenoizi și al riscului de extracție a cataractei la bărbații din SUA.

Am J Clin Nutr. 1999;70:517-524.

Chasan-Taber L, Willett WC, Seddon JM, et al. Un studiu prospectiv al aportului de carotenoizi și vitamina A și al riscului de extracție a cataractei la femeile din SUA. Am J Clin Nutr. 1999;70:509-516.

Lyle BJ, Mares-Perlman JA, Klein BE, et al. Aportul de antioxidanți și riscul de cataracte nucleare incidente legate de vârstă în Studiul Beaver Dam Eye. Am J Epidemiol. 1999;149:801-809.

Olmedilla B, Granado F, Blanco I, et al. Suplimentarea cu luteină, dar nu cu alfa-tocoferol, îmbunătățește funcția vizuală la pacienții cu cataractă legată de vârstă: un studiu pilot de 2 ani, dublu-orb, controlat cu placebo. Nutriţie. 2003;19:21-24.

Valero MP, Fletcher AE, De Stavola BL,

et al. Vitamina C este asociată cu un risc redus de cataractă la o populație mediteraneană. J Nutr. 2002;132: 1299-1306.

Christen WG, Glynn RJ, Sesso HD și colab. Cataracta legata de varsta intr-un studiu randomizat de vitamine E si C la barbati. Arch Oftalmol. 2010 noiembrie;128(11): 1397-1405.

McNeil JJ, Robman L, Tikellis G și colab. Suplimentarea cu vitamina E și cataractă: studiu controlat randomizat. Oftalmologie. 2004;111:75-84.

Un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, de suplimentare în doze mari cu vitamine C și E și beta caroten pentru cataracta și pierderea vederii legate de vârstă: raportul AREDS nr. 9. Grupul de cercetare pentru studiul bolilor oculare legate de vârstă Arch Ophthalmol. 2001;119:1439-1452.

Whanger P, Weswig P. Efectele seleniului, cromului și antioxidanților asupra creșterii, cataractei oculare, colesterolului plasmatic și glucozei din sânge la șobolani cu deficit de seleniu, suplimentat cu vitamina E. Nutr Rep Int. 1975;12:345-358.

Swanson AA, Truesdale AW. Analiză elementară în țesutul cristalinului uman normal și cataractat. Biochem Biophys Res Comm. 1971;45:1488-1496.

Rao GN, Cotlier E. Activitățile enzimatice ale ciclohidrolazei GTP, sepiapterin reductazei, dihidropteridin reductazei și dihidrofolat reductazei; și conținutul de tetrahidrobiopterină în țesuturile oculare de mamifere și în cataracta senilă umană. Comp Biochem Physiol B. 1985;80B:61-66.

Skalka H, Prchal J. Cataractă și deficit de riboflavină. Am J Clin Nutr. 1981;34: 861-863.

Prchal JT, Conrad ME, Skalka HW. Asocierea cataractei presenile cu heterozigositate pentru stări galactosemice și deficit de riboflavină. Lancet. 1978;1:12-13.

Rathbun WB. Influența asupra cercetării glutationului lenticular. Rez. oftalmică 1995;27(suppl 1):13-17.

Burton GW, Ingold KU. Beta-caroten: un tip neobișnuit de antioxidant lipidic. Ştiinţă. 1984;224:569-573.

Christen W, Glynn R, Sperduto R, et al. Cataracta legata de varsta intr-un studiu randomizat de beta-caroten la femei. Epidemiol oftalmic. 2004 Dec;11(5):401-412.

Christen WG, Manson JE, Glynn RJ, et al. Un studiu randomizat al beta-carotenului și cataractei legate de vârstă la medici din SUA. Arch Oftalmol. 2003 Mar;121(3): 372-378.

Reiter RJ. Procesele de detoxifiere radicală a oxigenului în timpul îmbătrânirii: importanța funcțională a melatoninei. Îmbătrânire (Milano). 1995;7:340-351.

Hess HH, Knapka JJ, Newsome DA și colab. Prevenirea alimentară a cataractei la șobolanul RCS cu ochi roz. Lab Anim Sci. 1985;35:47-53.

Pauller EL, Maga JA, Tengerdy C. Un produs natural puternic farmacologic în retina bovină. Exp Eye Res. 1986;42: 85-88.

Bravetti G. Tratamentul medical preventiv al cataractei senile cu vitamina E și antocianozide: evaluare clinică. Ann Ottalmol Clin Ocul. 1989;115:109.

Yoshida H, Kusukawa R, Watanabe N,

et al. Efectele Ba-wei-wan (Hachimijiogan) asupra nivelurilor plasmatice ale lipoproteinelor de înaltă densitate-colesterol și lipoperoxidului la persoanele în vârstă. Am J Clin Med. 1985; 13:71-76.

S

T

U

V

Faringita streptococică

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Debut brusc de durere în gât, febră, stare de rău, greață și cefalee

Gâtul roșu și edematos, cu sau fără exudat

Ganglioni limfatici cervicali sensibili

Detectarea rapidă pozitivă a antigenului streptococic

Streptococi de grup A pe cultură de gât

P CONSIDERAȚII GENERALE

Semnele și simptomele faringitei streptococice („faringite streptococice") seamănă cu cele ale faringitei virale. Dintre copiii cu dureri în gât, 15% până la 36% au faringită cauzată de streptococi beta-hemolitici de grup A (GABHS). Procente puțin mai mici apar la adulți, deoarece culturile de gât produc GABHS la mai puțin de 20% dintre pacienții adulți care se prezintă clinic cu durere în gât. Cu toate acestea, trebuie avut în vedere faptul că 10% până la 25% din populația generală, asimptomatică sunt purtătoare de streptococi de grup A; prin urmare, numărul real de cazuri de faringită datorate GABHS este probabil mai mic decât cel raportat.

Ecranele rapide „streptococice" care detectează prezența antigenelor streptococice de grup A reprezintă un progres clinic major. Deoarece diagnosticul definitiv cu o cultură pozitivă durează de obicei 2 zile, terapia cu antibiotice în această perioadă pentru presupusa faringite streptococi din grupul A duce la expunerea inutilă la antibiotice și la o probabilitate mai mare de dezvoltare a organismelor rezistente la antibiotice. Testele rapide pentru streptococ, cum ar fi testul Strep A OIA, au arătat acum o sensibilitate și specificitate excelente și vor înlocui în curând cultura gâtului ca standard de aur pentru diagnostic.1 În plus, speranța este că utilizarea acestor depistari rapide streptococi va elimina utilizarea inutilă a antibioticelor. Acestea fiind spuse, aceste teste rămân subutilizate, deoarece o analiză a constatat că au fost efectuate doar în 53% din cazurile de faringită acută la care a fost prescris un antibiotic.2 Mulți medici continuă să se bazeze pe antibiotice ca măsură de precauție împotriva sechelelor faringitei streptococice chiar și în absența unui diagnostic pozitiv, rezultând prescrierea de antibiotice inutilă. Chiar și în cazuri pozitive, antibioticele pot să nu fie necesare, deoarece faringitia streptococică este de obicei o boală autolimitată și majoritatea cercetărilor au arătat că recuperarea clinică este similară în cazurile în care se prescriu antibiotice și în cele în care acestea nu sunt.3-5.

Preocuparea principală cu privire la neutilizarea antibioticelor este dezvoltarea „sindroamelor poststreptococice nonsupurative" (febră reumatică, glomerulonefrită poststreptococică etc.). Cu toate acestea, administrarea de antibiotice nu reduce semnificativ incidența acestor sechele. În țările dezvoltate, cele mai multe cazuri de reumatismă și glomerulonefrită din cauza faringitelor beta-hemolitice de grup A apar din cauza faptului că persoanele afectate nu se adresează medicului. Pioderma streptococică este o cauză majoră la aborigenii din Australia de Nord și, probabil, în alte comunități cu incidență mare. În schimb, în mediile în care febra reumatică a devenit rară, tulpinile de

streptococ de grup A care provoacă faringită au o virulență relativ scăzută în ceea ce privește cauzarea de febră reumatică.6

În prezent, se pare că utilizarea antibioticelor ar trebui să fie rezervată pacienților care suferă de infecție severă sau ale căror dureri în gât nu răspund la terapie.

(adică, niciun răspuns după 1 săptămână de terapie de susținere imunitară) și cei cu antecedente de febră reumatică sau glomerulonefrită. Penicilina, amoxicilina, eritromicina și cefalosporinele de prima generație sunt antibioticele recomandate pentru tratamentul durerilor de gât cauzate de GABHS. Amoxicilina tinde să fie cea mai frecventă prescripție la copii, în primul rând din motive de complianță, în timp ce macrolide precum eritromicina și cefalosporinele au fost recomandate drept cele mai bune antibiotice de primă linie, deoarece penicilina nu reușește să eradică streptococii la peste 20% dintre pacienți. specia Bacteroides), care protejează streptococii prin dezactivarea penicilinei. În aceste cazuri, pot fi necesare antibiotice mai puternice, cum ar fi o cefalosporină.8 Cu toate acestea, din cauza costului scăzut și a absenței rezistenței, penicilina este încă considerată o primă alegere acceptabilă.9

Antibioticele sunt adesea lăudate pentru rolul lor în eliminarea eficientă a febrei reumatice ca fiind o preocupare serioasă. Cu toate acestea, scăderea dramatică a incidenței febrei reumatice a început înainte de apariția antibioticelor eficiente.10 În ceea ce privește eradicarea majorității bolilor infecțioase, îmbunătățirile condițiilor socioeconomice, igienice și nutriționale au fost mai importante decât utilizarea liberală a penicilinei. Ratele actuale de atac după o infecție cu streptococ sunt de 0,4% până la 2,8% pentru febra reumatică și 0,2% până la 20% pentru glomerulonefrită. Evident, o gamă atât de largă de sechele raportate face dificilă evaluarea precisă a riscului.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Considerentul terapeutic principal este starea sistemului imunitar al pacientului. Dacă sistemul imunitar al pacientului funcționează bine, boala va fi de scurtă durată. Îmbunătățirea funcției imune generale, așa cum este descris în capitolul 56, poate scurta cursul. În cazurile de funcționare imunitară deficitară, trebuie depus toate eforturile pentru a întări sistemul imunitar, urmând recomandările date în capitolul respectiv.

Vitamina C

În anii 1930 a existat un interes considerabil pentru relația dintre malnutriție și dezvoltarea sechelelor faringitei streptococice. Atât studiile experimentale pe animale, cât și studiile epidemiologice au demonstrat o corelație între deficitul de vitamina C și dezvoltarea sechelelor. Febra reumatică este practic inexistentă la tropice, unde aportul de vitamina C este mai mare. În altă parte, până la 18% dintre copiii din grupurile cu risc ridicat au niveluri serice subnormale de vitamina C.

Atunci când cobaii infectați cu streptococ, cu deficit de vitamina C, predispuși la febră reumatică sunt suplimentați cu vitamina C, dezvoltarea febrei reumatice este total prevenită.11,12 Studiile clinice necontrolate au demonstrat rezultate foarte pozitive atunci când copiilor li s-a administrat supliment de suc de portocale. Din păcate, această linie promițătoare de cercetare pare să fi fost abandonată, probabil din cauza apariției antibioticelor presupuse eficiente.

Hydrastis canadensis și Echinacea

Orientările pentru întărirea sistemului imunitar, așa cum sunt prezentate în capitolul 56, sunt indicate în mod deosebit pentru faringita streptococică. În plus, speciile botanice H. canadensis și Echinacea sunt bine respectate ca suport pentru sistemul imunitar în timpul infecțiilor cu GABHS. Alcaloidul berberin al Hydrastis exercită activitate antibiotică împotriva streptococilor și, poate mai important, s-a demonstrat că inhibă atașarea streptococilor de grup A de celulele epiteliale faringiene. Echinacea exercită și acțiune împotriva infecției cu streptococ. Pentru a promova răspândirea coloniilor, streptococii secretă cantități mari de hialuronidază. Această enzimă este inhibată de Echinacea, precum și de multe bioflavonoide. Echinacea inactivează, de asemenea, streptococii de grup A și reduce răspunsul proinflamator la infecția cu streptococ13, precum și promovarea fagocitozei mai mari, a activității celulelor ucigașe naturale și a nivelurilor de properdină. Vezi capitolele 86 și 97 pentru discuții suplimentare.

Pelargonium sidoides (geranium sud-african)

S-a demonstrat că extractele din rizomi și tuberculi de P. sidoides exercită o serie de efecte care sunt benefice în infecțiile tractului respirator superior, în special bronșita acută, o indicație pentru care este un medicament aprobat în Germania (vezi capitolul 153). P. sidoides a demonstrat efecte de îmbunătățire a sistemului imunitar, precum și efecte antibacteriene și capacitatea de a preveni aderarea bacteriilor la celulele epiteliale.14 Într-un studiu dublu-orb, un extract de P. sidoides (EPs 7630) s-a dovedit a fi superior placebo pentru tratamentul amigdalfaringitei non-GABHS la un total de copii cu vârsta cuprinsă între 10 și 1453 ani. ani, cu amigdalofaringită non-GABHS au primit fie EPs 7630, fie placebo (20 de picături de trei ori pe zi) timp de 6 zile. Scăderea Scorului de severitate amigdalfaringitei de la momentul inițial (ziua 0) până la ziua 4 a fost de 7,1 puncte cu EPs 7630 și de 2,5 puncte în grupul placebo. Tratamentul cu EPs 7630 a redus severitatea simptomelor și a scurtat durata bolii cu cel puțin 2 zile, în concordanță cu rezultatele observate în bronșita acută. Deși acest studiu a fost în non-GABHS, ridică posibilitatea ca P sidoides să aibă beneficii în GABHS.

Bacterioterapia

Colonizarea gâtului cu streptococi non-beta-hemolitici de grup A se poate dovedi a fi un tratament eficient pentru faringita streptococică beta-hemolitică recurentă de grup A. Într-un studiu dublu-orb, 130 de pacienți cu recurență a faringoamigdalitei streptococice beta-hemolitice de grup A au primit tratament cu antibiotice timp de 10 zile, urmate de 10 zile de

tratament prin pulverizare fie cu placebo, fie cu streptococ alfa- streptococic non-beta-hemolitic de grup A16. și grupurile de pacienți tratați cu placebo au fost de 2% și, respectiv, 23% la pacienţii cărora li sa administrat spray timp de cel puţin 5 zile. Nu au fost raportate efecte secundare.

Într-un alt studiu dublu-orb, un total de 342 de pacienți cu faringită GABHS verificată prin testul rapid streptococi și cultura au primit tratament cu antibiotice timp de 10 zile, urmate de 10 zile de tratament cu spray alfa-streptococic sau placebo. Starea faringiană, cultura gâtului și evenimentele adverse au fost investigate până la 75 de zile după tratament. Frecvenţele recurenţelor clinice verificate bacteriologic la ultima vizită valabilă după 45 până la 75 de zile au fost de 19% și, respectiv, 30% - o diferență semnificativă statistic. Recolonizarea cu alfa-streptococi părea să împiedice recidivele tardive ale faringoamigdalitei GABHS.17

Lactoferină

Concentrațiile scăzute de lactoferină bovină au împiedicat semnificativ invazia in vitro a celulelor epiteliale cultivate de către streptococii de grup A izolați de la pacienții cu faringită. Capacitatea lactoferrinei de a reduce invazia streptococică a fost confirmată într-un studiu efectuat pe 12 copii cu faringită și deja programați pentru amigdalectomie. Un număr mai mic de streptococi intracelulari de grup A a fost găsit în probele de amigdale de la copii tratați timp de 15 zile înainte de amigdalectomie atât cu eritromicină orală (500 mg de trei ori pe zi) cât și cu gargară cu lactoferină (100 mg de trei ori pe zi) decât la cele de la copiii tratați numai cu eritromicină (500 mg de trei ori pe zi).18

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Pentru informații suplimentare, consultați Capitolul 56. Dacă sunt utilizate antibiotice, urmați recomandările pentru suplimentarea cu Lactobacillus acidophilus din Capitolul 116.

Suplimente

Vitamina C: 500 mg la fiecare 2 ore

Bioflavonoide: 1000 mg/zi

Zinc: 30 mg/zi

Medicamente botanice

Specii de echinacea:

Rădăcină uscată (sau sub formă de ceai): 0,5 până la 1 g/zi

Plantă liofilizată: 325 până la 650 mg/zi

Suc din porțiunea aeriană de E. purpurea stabilizat în etanol 22%: 2 până la 3 ml/zi

Tinctură (1:5): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță)/zi

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță)/zi

Extract solid (pulbere uscată) (6,5:1 sau 3,5% echinacozidă): 150 până la 300 mg/zi

Hydrastis canadensis

Doza de H. canadensis trebuie să se bazeze pe conținutul de berberină. Deoarece există o gamă largă de calitate în preparatele de sigiliu de aur, se recomandă extractele standardizate.

Rădăcină uscată sau sub formă de infuzie (ceai): 2 până la 4 g de trei ori pe zi

Tinctură (1:5): 6 până la 12 ml (1,5 până la 3 lingurițe) de trei ori pe zi

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță) de trei ori pe zi

Extract solid (pulbere uscată) (4:1 sau 8% până la 12% conținut de alcaloizi): 250 până la 500 mg de trei ori pe zi

Pelargonium sidoides

Recomandări de dozare pentru EPs 7630 sau preparat echivalent:

Adulți: 1,5 ml de trei ori pe zi sau un comprimat de 20 mg de trei ori pe zi timp de până la 14 zile

Copii: între 7 și 12 ani, 20 picături (1 ml) de trei ori pe zi; vârsta de 6 ani sau mai puțin, 10 picături (0,5 ml) de trei ori pe zi

Tratament local

Pacientul trebuie să facă gargară cu lactoferină (100 mg) dizolvată în apă de trei ori pe zi. O recomandare alternativă este o gargară cu apă sărată constând din 1 lingură de sare la 240 ml de apă caldă.

REFERINȚE

Casey JR, Pichichero ME. Meta-analiză a tratamentului cu cefalosporină versus penicilină a amigdalfaringitei streptococice de grup A la copii. Pediatrie. 2004;113:866-882. van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, et al. Diferite tratamente cu antibiotice pentru faringita streptococică de grup A. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct;6(10): CD004406.

Quinn RW. Revizuire cuprinzătoare a tendințelor de morbiditate și mortalitate pentru febra reumatică, boala streptococică și scarlatina: declinul febrei reumatice. Rev Infect Dis. 1989;11:928-953. Rinehart JF. Studii referitoare la deficiența de vitamina C cu febra reumatică și artrita reumatoidă: considerații experimentale, clinice și generale. I. Febră reumatică. Ann Intern Med. 1935;9:586-599.

Rinehart JF. Studii referitoare la deficiența de vitamina C cu febra reumatică și artrita reumatoidă: considerații experimentale, clinice și generale. II. Artrita reumatoidă (atrofică). Ann Intern Med. 1935;9:671-689.

Sharma SM, Anderson M, Schoop SR, et al. Proprietăți bactericide și antiinflamatorii ale unui extract standardizat de echinacea (Echinaforce): acțiuni duble împotriva bacteriilor respiratorii. Fitomedicina.

2010 iulie;17(8-9):563-568.

Brendler T, van Wyk BE. O perspectivă istorică, științifică și comercială asupra utilizării medicinale a Pelargonium sidoides (Geraniaceae). J Etnofarmacol. 28 oct 2008;119(3):420-433.

Bereznoy VV, Riley DS, Wassmer G și colab. Eficacitatea extractului de Pelargonium sidoides la copiii cu amigdal-faringită streptococ beta-hemolitică non-grup A acută: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Altern Ther Health Med. 2003 Sept-Oct;9(5):68-79.

Roos K, Holm SE, Grahn-Hakansson E, et al. Recolonizarea cu alfa-streptococi selectați pentru profilaxia faringoamigdalitei streptococice recurente: un studiu multicentric randomizat controlat cu placebo. Scand J Infect Dis. 1996;28:459-462.

Falck G, Grahn-Hakansson E, Holm SE, et al. Toleranța și eficacitatea alfa-streptococilor de interferență în recurența faringoamigdalitei streptococice: un studiu controlat cu placebo. Acta Otolaryngol. 1999;119(8):944-948.

Ajello M, Greco R, Giansanti F, et al. Activitatea antiinvazivă a lactoferinei bovine față de streptococii de grup A. Biochem Cell Biol. 2002;80:119-124.

CAPITOLUL 210

p REZUMAT DIAGNOSTIC

Secreții abundente de culoare albă până la verde din vagin.

Descărcarea are de obicei un pH mai mare de 4,5, un miros slab de amină și un număr mare de globule albe și trichomonade pe suportul umed.

Prurit vulvovaginal, arsură și/sau iritație.

Vulva și introitus prezintă de obicei eritem.

Colul uterin poate avea sau nu un eritem pestriț – „col de căpșuni” (mai puțin de 5%).

Pot fi prezente disurie și/sau dispareunie.

Excludeți trichomonaza la bărbații care prezintă semne de prostatită, uretrita sau epididimita.

p CONSIDERAȚII GENERALE

Infecția cu Trichomonas vaginalis este o cauză comună a iritației vaginale la femei și este cea mai frecventă boală nevirale cu transmitere sexuală din lume. Se estimează că afectează 5 milioane de femei în Statele Unite numai în fiecare an. Una din cinci femei din Statele Unite va avea tricomoniază la un moment dat în viața ei. Pe lângă aceste statistici alarmante, există și alte motive pentru a lua în serios infecțiile trichomonale, după cum urmează1,2:

Gonoreea și trihomoniaza sunt infecții comune coexistente, până la 40% dintre femeile cu trichomoniază având gonoree și invers.

Trichomonaza este o cauză frecventă (90%) a eroziunii cervicale și, prin urmare, poate fi un factor de transformare malignă.

Trichomonaza poate complica interpretarea frotiurilor Papanicolaou, crescând numărul de rezultate fals pozitive.

Trichomonaza crește rata de sterilitate în rândul bărbaților și femelelor, la acestea din urmă ca urmare a salpingitei și la prima din cauza produselor toxice care scad motilitatea spermatozoizilor.

Rata febrei postpartum și a scurgerii este mai mare la femeile la care infecția cu T vaginalis apare la naștere.

Nou-născuții infectați prin canalul de naștere pot manifesta o boală gravă (rar).

Prostatita și epididimita sunt frecvente la bărbații infectați.

Trichomonaza crește transmiterea și infecțiozitatea virusului imunodeficienței umane (HIV), astfel încât bărbații seropozitivi cu HIV cu tricomoniază concomitentă pot avea o concentrație de șase ori mai mare de ARN HIV în plasma lor seminal.

Infecția poate confunda și/sau complica alte probleme ale tractului urinar sau genital.

P DIAGNOSTIC

T. vaginalis este un flagelat de 15 până la 18 micrometri lungime. Are forma unui nap, cu trei până la patru flageli anteriori și un flagel posterior montat într-o membrană ondulată. Se transmite prin actul sexual. Deși în trecut se credea că femeile sunt rezervorul principal pentru Trichomonas, iar bărbații doar vectorul, literatura medicală sugerează acum că bărbații sunt și rezervoare.3,4

Diagnosticul se face pe baza semnelor și simptomelor clinice (a se vedea rezumatul diagnosticului), montare cu soluție salină umedă și cultură. Culturi trichomonale (folosind Feinberg

Trichomonas medium) au fost susținute recent pentru îmbunătățirea sensibilității diagnosticului. Deși montura umedă este una dintre metodele cele mai frecvent utilizate și cele mai rapide pentru a realiza un diagnostic, studii multiple au demonstrat că, în comparație cu cultura, sensibilitatea unei monturi umede variază de la doar 45% la 60%.1,2 La bărbați, nu a fost stabilit un loc de cultură sigur, iar culturile din probe de urină și seminale au oferit constant un randament scăzut. Dintre pacienții cu vaginită tricomonală, organismul poate fi cultivat din vagin și glandele parauretrale în 98%, din uretră în 82% și din endocervix în 13%. La doar 56% până la 65% dintre pacienți este observat T vaginalis pe un frotiu Papanicolaou, făcând astfel frotiul o formă de diagnostic nesigură.1,2 Cu toate acestea, date recente sugerează că valoarea predictivă pozitivă a acestui test este acceptabilă pentru un diagnostic de trichomonază atunci când se găsește incidental pe frotiul Papanicolaou. O meta-analiză a constatat o sensibilitate de 57% și o specificitate de 97%.

Testele rapide la punctul de îngrijire pentru vaginita tricomonală sunt acum disponibile; Acestea includ testul rapid OSOM Trichomonas (Genzyme Diagnostics, Cambridge, Mass), o tehnologie imunocromatografică cu tije cu flux capilar și Affirm VP III (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), un test cu sondă de acid nucleic care evaluează vaginita tricomonală, Gardnerella vaginalis și testele secrete de Candida Bobican1. au o sensibilitate mai mare de 83% și o specificitate mai mare de 97%. Rezultatele testului rapid OSOM Trichomonas sunt disponibile în aproximativ 10 minute, iar rezultatele testului Affirm VP III sunt disponibile în 45 de minute. Aceste teste tind să ajute foarte mult medicii în diagnosticarea exactă și în timp util al trichomoniazei.

Vaginita tricomonală

Transmiterea sexuală este calea clară a infecției cu Trichomonas. Prevalența este cea mai mare în rândul femeilor cu mai mulți parteneri sexuali și la cele cu alte infecții cu transmitere sexuală. Ratele de transmitere de la bărbați la femei par a fi ridicate, deoarece o rată de prevalență de 80% până la 100% se găsește la partenerii de sex feminin ai bărbaților infectați.4 La femeie, T vaginalis infestează de obicei vaginul și uretra. Cu toate acestea, infecția poate implica endocervixul, glandele Bartholin, glandele Skene sau vezica urinară. Vaginul pare a fi un rezervor bun pentru organism. Sub stimularea estrogenului, pereții vaginali sunt bine glicogenați - esențial pentru ca T vaginalis să prospere. Femeile prepubere și postmenopauze au rareori infecții trichomonale simptomatice.

Pe lângă estrogen, un pH crescut crește susceptibilitatea la Trichomonas. Vaginul adult normal menține un pH de 3,5 până la 4,5 datorită metabolizării glucozei libere în acid lactic de către Lactobacillus acidophilus vaginal. O scădere a numărului de lactobacili crește pH-ul. Organismele Trichomonas cresc optim la un pH vaginal de 5,5 până la 5,8. Alte afecțiuni care cresc pH-ul vaginal sunt următoarele:

Progesteronul, care crește în a doua jumătate a ciclului menstrual și în timpul sarcinii

Secreții intravaginale în exces (de exemplu, mucus cervical)

Creșterea excesivă a anumitor bacterii, cum ar fi Streptococcus și Proteus

Trichomonas la Mascul

Deși incidența este mai mică la bărbați, se estimează că 5% până la 15% din cazurile de uretrite nongonococice sunt cauzate de infecții trichomonale.1,2 Rata estimată de transmitere este de 70% pentru bărbații care au avut contact sexual cu femei infectate în ultimele 48 de ore. au fost raportate. După cum era de așteptat, trichomonaza este un factor de infertilitate masculină.4 Trichomonadele au fost identificate în materialul seminal, secreții uretrale, urină și lichidul prostatic și au fost găsite în secrețiile prostatice și în materialul seminal la până la 23% dintre bărbații cu prostatită cronică nongonococică.6

Deși se credea că bărbații sunt singurii vectori pentru Trichomonas, se știe acum că parazitul persistă în tractul reproducător masculin. Reinfectarea femeilor tratate care sunt active sexual este bine documentată.4 Prin urmare, este necesar tratamentul ambilor parteneri sexuali. În plus, atât în rândul femeilor, cât și al bărbaților, asocierea T vaginalis cu dobândirea și transmiterea HIV îmbunătățită a fost bine documentată.2

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Tratamentul convențional

Terapia convențională a trichomonazei implică metronidazol7 și tinidazol, un nitroimidazol de a doua generație utilizat pentru a trata infecția rezistentă la metronidazol. Studiile controlate randomizate care compară tinidazolul (doză orală unică de 2 g) și fie metronidazolul (doză orală unică de 2 g), fie metronidazolul cu cursă scurtă au demonstrat rate de vindecare parazitologică de 86% până la 100% pentru toate tratamentele, deși tinidazolul este puțin mai eficient, dar și mai scump. Într-o meta-analiză Cochrane a studiilor randomizate care compară terapia de scurtă durată cu tinidazol și terapia de scurtă durată cu metronidazol pentru tricomoniază, metronidazolul a avut rate semnificativ mai mari de eșec parazitologic, eșec clinic și efecte adverse.8 Din nou, pentru a reduce ratele de recurență, partenerii sexuali ar trebui tratați în același timp.

Efectele secundare frecvente ale metronidazolului și tinidazolului sunt greața, vărsăturile, gustul metalic și tulburările gastro-intestinale. În cazul utilizării pe termen lung a dozelor mari, au fost raportate cazuri rare de neuropatie periferică.

Dacă se alege tratamentul cu metronidazol sau inidazol, suplimentarea cu probiotice ar trebui să-l însoțească. În tratamentul vaginozei bacteriene, administrarea inserției vaginale cu L. acidophilus a condus la rate de vindecare superioare celor cu metronidazol.9,10 Acest lucru sugerează un anumit beneficiu în trichomonaza vaginală, având în vedere perturbarea frecventă a florei vaginale adecvate la aceste femei.

Dieta

Factorii dietetici afectează capacitatea organismului de a se apăra împotriva invadatorilor și substanțelor străine atât direct, cât și indirect. Ca în cazul oricărei infecții, nu patogenitatea organismului, ci mai degrabă „fertilitatea solului" este cea care permite organismului să crească și să înflorească. O dietă bine echilibrată, bogată în fibre naturale (legume, fructe) și săracă în grăsimi, zahăr și carbohidrați rafinați, ajută la funcționarea sistemului imunitar (vezi capitolul 56 pentru mai multe discuții) și poate descuraja orice creștere concomitentă a Candida.

Stil de viață

Depresia și anxietatea au fost asociate cu exacerbarea infecțiilor trichomonale. Prin urmare, eforturile de reducere a stresului sunt cu siguranță indicate. Reducerea poate fi obținută printr-o varietate de mijloace, inclusiv exerciții fizice și meditație.

Practica sexului sigur sau abstinenta (in timpul infectiei) scade si incidenta infectiei si reinfectarii.

Suplimente nutritive

În plus față de suplimentele de bază pentru sprijinul imunitar descrise în capitolul 56, suplimentarea cu zinc pare a fi o considerație importantă în tratamentul infecțiilor trichomonale atât la bărbați, cât și la femei. Spectrul antimicrobian al zincului este larg și cuprinde mulți agenți patogeni genito-urinari potențiali, inclusiv T vaginalis, precum și Candida albicans și Chlamydia trachomatis și mulți viruși.11 Trichomonadele sunt ușor ucise de zinc la o concentrație de 0,042% (6,4 mmol/L), o concentrație care poate apărea în lichidul prostatic la bărbați. Concentrația de zinc a lichidului prostatic variază de la 0,015% la 0,10% (2,3 până la 15,3 mmol/L).11 Această constatare sugerează că infecțiile trichomonale persistente la bărbați se pot datora unei deficiențe de zinc cu nivel scăzut. Sulfatul de zinc (220 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni) a fost recomandat ca posibil tratament pentru infecțiile trichomonale care sunt refractare la metronidazol.12

Pentru femeile cu tricomoniază rezistentă la medicamente, dușurile cu zinc în combinație cu metronidazolul pot oferi o ușurare binevenită. Într-un mic studiu, femeile cu trichomoniază recalcitrantă (cultură pozitivă de la 4 luni la 4 ani în ciuda tratamentului convențional), toate au devenit negative la cultură prin utilizarea unei combinații de 1% sulfat de zinc (timp de 3 zile după fiecare menstruație) și 1,6 până la 2,2 g/zi de metronidazol (supozitoare plus administrare orală).13

Trichomonacide topice

Povidonă-Iod

Iodul a fost recunoscut de mult timp ca un trichomonacid foarte puternic. Povidona-iodul (PVP) are un efect terapeutic larg în uciderea unui număr mare de microorganisme diferite care cauzează vaginită, inclusiv T vaginalis.14,15 PVP (iodul, care este absorbit în polivinil pirolidină) are mai multe avantaje față de iod prin faptul că are un potențial de sensibilizare redus, nu înțeapă, este solubil în apă, se spală de îmbrăcăminte.

O rată de succes de 98,1% a fost raportată la pacienții cu vaginită tricomonală, monilială, nespecifică și mixtă intratabilă pentru un regim de tratament de 2 săptămâni folosind preparate PVP (Betadine).

Propolis

S-a demonstrat că un extract etanolic de propolis (150 mg/mL) are un efect 100% letal in vitro asupra protozoarelor T. vaginalis și Toxoplasma gondii după 24 de ore de contact.19 S-a dovedit, de asemenea, că acest extract diminuează inflamația asociată cu vaginita tricomonală.

Uleiuri esențiale

Acțiunea antimicrobiană diversă a uleiurilor esențiale a fost bine demonstrată. Multe au proprietăți antitricomonale puternice. Într-un studiu pe 40 de uleiuri esențiale testate pentru capacitatea lor de a ucide Trichomonas, Mentha piperita (mentă) și Lavandula angustifolia (levănțică) au avut cele mai rapide efecte de distrugere (20 și, respectiv, 15 minute).20

Melaleuca alternifolia

Uleiul de M. alternifolia (arbore de ceai) este un puternic agent cidal (vezi capitolul 102). Folosită în mod obișnuit ca agent germicid în Marea Britanie și Australia, o soluție de 40% de ulei de arbore de ceai s-a dovedit a fi un tratament extrem de eficient.21 Soluția de 40% a uleiului nu produce iritații, arsuri sau alte efecte secundare. De asemenea, s-au dovedit a fi eficiente dușurile vaginale zilnice cu o soluție de 0,4% de ulei de Melaleuca în 1 L de apă.22

Produse botanice care conțin berberină

S-a demonstrat in vitro că alcaloidul vegetal sulfat de berberină inhibă creșterea mai multor protozoare, inclusiv Entamoeba histolytica, Giardia lamblia și T vaginalis.23,24 Nu au fost raportate studii clinice cu acest agent în Trichomonas vaginalis (vezi capitolul 97 pentru discuții suplimentare). *

REFERINȚE

Wendel KA, Workowski KA. Trichomonaza: provocări pentru managementul adecvat. Clin Infect Dis. 2007 Apr 1;44

(supliment 3): S123-S129.

Soper D. Trichomoniaza: sub control sau subcontrolat? Am J Obstet Gynecol. 2004;190:281-290.

Langley JG, Goldsmid JM, Davies N. Trichomoniaza veneriană: rolul bărbaților. Genitourin Med. 1987;63:264-267.

Saperstein AK, Firnhaber GC. Întrebări clinice: ar trebui să testați sau să tratați partenerii pacienților cu gonoree, chlamydia sau trichomoniază? J Fam Pract. 2010 ianuarie;59(1):46-468.

Wiese W, Patel SR, Patel SC, et al.

O meta-analiză a frotiului Papanicolaou și a monturii umede pentru diagnosticul de trichomonază vaginală. Am J Med. 2000;108:301-308.

Gardner Jr WA, Culberson DE, Bennet BD. Trichomonas vaginalis în glanda prostatică. Arch Pathol Lab Med. 1986;110:430-432.

Workowski KA, Levine WC. Ghid de tratament al bolilor cu transmitere sexuală 2002. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep. 2002;51(RR06):1-78.

Forna F, Gulmezoglu AM. Intervenții pentru tratarea trihomoniazei la femei. Baza de date Cochrane Syst Rev.

2003;2:218.

Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI și colab. Studiu clinic care compară probioticele Lactobacillus GR-1 și RC-14 cu gel vaginal de metronidazol pentru a trata vaginoza bacteriană simptomatică. Microbii Infectează. 2006 Oct;8(12-13):2772-2776.

Marcone V, Calzolari E, Bertini M. Eficacitatea administrării vaginale a Lactobacillus rhamnosus în urma terapiei convenționale cu metronidazol: cum să scadă rata recurențelor vaginozei bacteriene. Microbiol nou. 2008 iulie;31(3):429-433.

Krieger JN, Rein MF. Sensibilitatea la zinc a Trichomonas vaginalis: studii in vitro și implicații clinice. Boala J Inf. 1982;146:341-345.

Willmott F, Say J, Downey D și colab. Zincul și trichomonaza recalcitrantă. Lancet. 1983;1:1053.

Houang ET, Ahmet Z, Lawrence AG. Tratament de succes a patru pacienți cu tricomoniază vaginală recalcitrantă cu combinație de duș cu sulfat de zinc și terapie cu metronidazol. Sex Transm Dis. 1997;24:116-119.

Gershenfeld L. Povidonă-iodă (PVP-I) ca tricomonacid. Am J Pharm Sci sprijină sănătatea publică. 1962;134: 324-331.

Gershenfeld L. Povidonă-iod ca antiseptic topic. Am J Surg. 1957;94:938-939.

A scuturat DM. Studiu clinic al regimului de povidonă iod pentru vaginita rezistentă. Curr Ther Res Clin Exp. 1963;5:256-263.

Mayhew SR. Vaginită: un studiu al eficacității povidonei-iod în cazuri neselectate. J Int Med Res. 1981;9:157-159.

Henderson JN, Tait IB. Utilizarea pesarelor povidonă-iodă („Betadină”) în tratamentul vaginitei candidoze și trichomonale. Curr Med Res Opinie. 1975;3:157-162.

Starzyk J, Scheller S, Szaflarski J, et al. Proprietățile biologice și aplicarea clinică a Propolisului. II. Studii asupra activității antiprotozoare a extractului etanolic de propolis. Arzneimittelforschung. 1977;27:1198-1199.

Jankov N, Baltova E, Topalov V, et al. Acțiunea unor uleiuri esențiale asupra Trichomonas vaginalis. Folia Med (Plodiv). 1968;10:308.

Humphrey EM. Noul germicid australian. Med J Aus. 1930;1:417.

Pena EF. Ulei de Melaleuca alternifolia: se folosește pentru tricomonale vaginale și alte infecții vaginale. Obstet Gynecol. 1962;19: 793-795.

Kaneda Y, Torii M, Tanaka T, et al. Efectele in vitro ale sulfatului de berberină asupra creșterii și structurii Entamoeba histolytica, Giardia lamblia și Trichomonas vaginalis. Ann Trop Med Parasitol. 1991;85:417-425.

Kaneda Y, Tanaka T, Saw T. Efectele berberinei, un alcaloid din plante, asupra creșterii protozoarelor anaerobe în cultura axenică. Tokai J Exp Clin Med. 1990;15:417-423.

Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, et al. Eșecul metronidazolului de a preveni nașterea prematură în rândul femeilor însărcinate cu infecție asimptomatică cu Trichomonas vaginalis. N Engl J Med. 2001;345: 487-493.

Kigozi GG, Brahmbhatt H, Wabwire- Mangen F, et al. Tratamentul Trichomonas în timpul sarcinii și rezultatele adverse ale sarcinii: o subanaliza a unui studiu randomizat în Rakai, Uganda. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:1398-1400.

Urticarie

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO și Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Urticarie (urticarie): roci eritematoase bine circumscrise, cu margini serpiginoase înălțate și centrii albiți care se pot uni pentru a deveni roci gigantice; limitată la porţiunea superficială a dermei.

Angioedem: Erupţii similare cu cele ale urticariei, dar cu zone edematoase mai mari, bine delimitate, care implică structuri subcutanate precum și dermul.

Cronic versus acut: episoadele recurente de urticarie și/sau angioedem cu o durată mai mică de 6 săptămâni sunt considerate acute, în timp ce atacurile care persistă după această perioadă sunt denumite cronice. Când nu se găsește o cauză de bază, urticaria cronică este denumită urticarie cronică idiopatică.

Forme speciale: Formele speciale au trăsături caracteristice—dermografie, urticarie colinergică, urticarie solară, urticarie rece.

P INTRODUCERE

Urticaria este numită după planta de urzică Urtica dioica, despre care se știe că conține acid histaminic. Urticaria este un edem pruriginos localizat al pielii, caracterizat prin papule sau plăci albe sau roz. Leziunile sunt în concordanță cu leziunile roci induse de histamină. Leziunile pot dezvolta eritem variabil și se unesc pentru a forma plăci. Aproximativ 50% dintre pacienții cu urticarie prezintă angioedem - un edem mai profund, mai puțin bine definit al țesuturilor subcutanate și moi.

Urticaria și angioedemul sunt afecțiuni relativ frecvente: se estimează că apar la 15% până la 25% din populația generală1. Deși persoanele din orice grupă de vârstă pot prezenta urticarie și/sau angioedem acută sau cronică, adulții tineri (postadolescență până în a treia decadă de viață) sunt cel mai adesea afectați.2,3.

Fiziopatologia de bază a urticariei implică eliberarea de mediatori inflamatori din mastocite sau leucocite bazofile, ambele având receptori de mare afinitate pentru imunoglobulina E (Ig E).4 Deși această inflamație apare în mod clasic ca urmare a IgE—complecșii antigen care interacționează cu aceste celule, alți mecanisme critice, inclusiv mulți pacienți cu urtica non-IgE sunt, probabil, critici, inclusiv mulți pacienți cu urtica. prostaglandine, leucotriene, citokine și chemokine. Un număr tot mai mare de dovezi arată că cel puțin 40% dintre pacienții cu urticarie cronică idiopatică au autoanticorpi funcționali relevanți clinic la receptorul IgE de mare afinitate pe bazofile și mastocite. Termenul de urticarie autoimună este utilizat pentru acest subgrup de pacienți care prezintă urticarie obişnuită continuă.5

P FIZIOLOGIE

Semnele și simptomele urticariei acute și cronice prezintă modele consistente în ciuda numeroșilor factori etiologici și inițiatori diferiți (vezi mai târziu) care au fost găsiți, totuși

patogeneza nu poate fi atribuită în întregime unui singur mecanism. Cu toate acestea, în prezent, se pare că mastocitele și mediatorii dependenți de mastocite joacă rolul cel mai proeminent în patogeneza urticariei.6

Mastocitele sunt distribuite pe scară largă în întregul corp și se găsesc în principal în apropierea vaselor de sânge mici, în special în piele. Mastocitul care conține granule este o celulă secretorie capabilă să elibereze atât molecule preformate, cât și molecule nou sintetizate, denumite mediatori. Acești mediatori (enumerati în Caseta 211-1) joacă roluri cheie în

BOX 211-1 Mediatori derivați din mastocite

Preformat, eliberat rapid:

histamina

Factori chemotactici eozinofili ai anafilaxiei (ECF-A)

Oligopeptide chemotactice eozinofile

Factorul chimiotactic neutrofil

Anionii superoxid

Exoglicozidaze (p-hexozaminidaza, p-6-galactozidaza, p-glucuronidază)

Serotonina*

Arilsulfataza A

Secundar sau nou generat:

Substanțe cu reacție lentă (SRS-A): leucotriene (LT) C, LTD, LTE

Prostaglandine

Acizi monohidroxieicosatetraenoici (HETE)

Acizi hidroperoxieicosatetraenoici (HPETE)

Tromboxani

Factorul de activare a trombocitelor (PAF)*

Factorul de anafilaxie generator de prostaglandine (PGF-A)

Preformat, asociat cu granule:

heparină

Proteaze (chimotripsină/tripsină)

peroxidaza*

Superoxid dismutaza*

Arilsulfataza B

Factori inflamatori ai anafilaxiei (IFA)*

*Găsit în mastocite ale altor specii decât umane.

Date de la Keahey TM. Patogenia urticariei. Dermatol Clin 1985;3:13-28.

patogeneza reacțiilor inflamatorii imunologice și nonimunologice. Cele trei surse distincte ale mediatorilor sunt următoarele:

Mediatori preformați, care sunt conținute în granule și sunt eliberate imediat

Mediatori formați secundar, care sunt generați imediat sau în câteva minute de interacțiunea dintre mediatorii primari și celulele și țesuturile din apropiere

Matrice granulară - mediatori derivați, care sunt preformați, dar se disociază lent de granulă după descărcare și rămân în țesuturi ore întregi

Cel mai frecvent mecanism imunologic este mediat de IgE.

Modificările vasculare precoce par să fie rezultatul mediatorilor vasoactivi dependenți de mastocite, în special histamina și unii produși finali generați secundar ai metabolismului acidului arahidonic. Reacțiile de explozie au loc în câteva minute de la inițiere și durează între 30 și 60 de minute.

Histamina și alți mediatori pot fi eliberați și prin alte mecanisme non-alergice. Se știe că neuropeptidele cauzează degranularea mastocitelor și pot fi implicate în dermografie și exacerbarea emoțională a urticariei. Reacțiile mai prelungite și mai întârziate reflectă infiltrarea leucocitară ca răspuns la eliberarea de factori chemotactici derivați din granule mastocite. Aceste reacții de fază târzie se dezvoltă în timp și sunt caracterizate prin eritem, edem și indurație care încep în decurs de 2 ore și durează între 12 și 24 de ore. Infiltrarea leucocitelor poate contribui la răspunsul țesutului urticarian prin inducerea unui al doilea val de activare a mastocitelor sau prin eliberarea de enzime lizozomale toxice și mediatori caracteristici tipului de celulă infiltrată.

Helicobacter pylori a fost implicat ca agent cauzal în urticaria cronică. Cu toate acestea, două recenzii ale studiilor care arată beneficiul eradicării H. pylori la pacienții cu urticarie cronică au ajuns la concluzii contradictorii, unul spunând că beneficiul este slab și altul că este

semnificativ statistic.7,8 Includerea testării pentru H. pylori pare rezonabilă; dacă este pozitivă, o decizie de a continua cu acest management ar trebui luată în considerare cu atenție în contextul daunelor/poverilor și beneficiilor relative, precum și al valorilor și preferințelor pacienților.

TABELUL 211-1 Aspecte clinice ale urticariei fizice

Date de la Czarnetzki BM. Urticarie. New York: Springer-Verlag, 1986.

Alte urticarii

În timpul sau după terapia medicamentoasă

Infecția cu Candida albicans

Angioedem

Hipereozinofilie

Urticarie colinergică

Urticaria colinergică sau reflexul termic este a doua cea mai frecventă urticarie fizică. Aceste leziuni, care depind de stimularea glandei sudoripare prin intermediul fibrelor aferente colinergice, constau în roci punctiforme înconjurate de eritem reflex. Rociile apar la sau între foliculi și se dezvoltă preferabil pe trunchiul superior și pe brațe.

Cele trei tipuri de bază de stimuli care pot produce urticarie colinergică sunt supraîncălzirea pasivă, exercițiul fizic și stresul emoțional. Activitățile tipice care provoacă, pe lângă exercițiile fizice, pot include o baie caldă sau o saună, consumul de condimente iute și consumul de băuturi alcoolice. Leziunile apar de obicei în 2 până la 10 minute după provocare și durează 30 până la 50 de minute.

De asemenea, pot apărea o varietate de simptome sistemice, sugerând o eliberare mai generalizată a mastocitelor a mediatorilor decât în piele. Cefaleea, edemul periorbitar, lacrimarea și arsura ochilor sunt simptome comune. Simptomele mai puțin frecvente sunt greața, vărsăturile, crampele abdominale, diareea, amețelile, hipotensiunea și crizele de astm.2

Urticarie rece

Urticaria rece este o reacție urticariană și/sau angioedematoasă a pielii atunci când vine în contact cu obiecte reci, apă sau aer. Leziunile sunt de obicei limitate la zona de expunere și se dezvoltă în câteva secunde până la minute după îndepărtarea obiectului rece și încălzirea pielii. Cu cât temperatura obiectului sau elementului este mai mică, cu atât reacţia este mai rapidă. Copiii cu urticarie rece prezinta un risc mai mare de anafilaxie, mai ales declansata de inot.9

Expunerea locală pe scară largă și urticaria generalizată pot fi însoțite de următoarele simptome:

Flushing

Dureri de cap

Frisoane

Ameţeală

tahicardie

Durere abdominală

Greaţă

vărsături

Dureri musculare

Dificultăţi de respiraţie

respiraţie şuierătoare

Inconştienţă

S-a observat că urticaria rece însoțește o varietate de afecțiuni clinice, inclusiv următoarele1:

Infecții virale

Infestări parazitare

Sifilis

Mai multe mușcături de insecte

Injecții cu penicilină

Modificări alimentare

Stres

Asocierea urticariei la rece cu mononucleoza infecțioasă este bine stabilită. Alte afecțiuni asociate cu urticaria rece sunt crioglobulinemia și mielomul, în care urticaria rece poate preceda diagnosticul cu câțiva ani.2

Urticarie autoimună

Deși rămân multe necunoscute cu privire la mecanismele fiziopatologice specifice care stau la baza majorității cazurilor de urticarie cronică, o minoritate par să aibă o bază autoimună. Cercetările au descoperit că un procent semnificativ de pacienți clasificați anterior ca având urticarie idiopatică au autoanticorpi la IgE sau FctRIo. subunitatea receptorului mastocitar IgE de mare afinitate.10 Studiile au identificat acești autoanticorpi la 24% până la 76% dintre pacienții cu urticarie cronică. Din punct de vedere clinic, acești pacienți tind să aibă o evoluție a bolii ceva mai severă și prelungită. Femeile de vârstă mijlocie sunt reprezentate în mod disproporționat în populația de pacienți cu urticarie, iar ratele mai mari de autoimunitate în acest grup, în special pentru bolile tiroidiene, pot explica această preponderență. Autoanticorpii tiroidieni se găsesc mai frecvent la pacienții cu acești autoanticorpi receptori IgE (vezi discuția ulterioară despre tiroida).

Bolile autoimune sunt bine cunoscute ca fiind asociate cu permeabilitățile intestinale.11-14 Deoarece s-a postulat că tulburările subclinice ale funcției enterocitelor intestinului subțire induc o sensibilitate mai mare la histamină în tractul digestiv,15 are sens din punct de vedere naturopat să trateze permeabilitățile evidente și subclinice ale sistemului digestiv pentru a scădea răspunsul autoimun sistemic la afecțiunile endoinflamatorii autoimune.

Droguri

Medicamentele reprezintă principala cauză a reacțiilor urticariene la adulți. La copii, reacțiile se datorează de obicei alimentelor, aditivilor alimentari sau infecțiilor.2

Majoritatea medicamentelor sunt compuse din molecule mici incapabile de a induce singure activitate antigenică/alergenică. De obicei, acționează ca haptene care se leagă de macromolecule endogene, determinând în cele din urmă producerea de anticorpi specifici haptenei. Alternativ, medicamentele pot interacționa direct cu mastocitele pentru a induce degranularea. S-a demonstrat că multe medicamente produc urticarie. Caseta 211-2 oferă o listă condensată.16 Cele mai frecvente două medicamente care induc urticaria, penicilina și aspirina, sunt discutate pe scurt aici.

Penicilină

Antibioticele, inclusiv penicilina și compușii înrudiți, sunt cea mai frecventă cauză a urticariei induse de medicamente. Se crede că alergenitatea penicilinei în populația generală este de cel puțin 10%. Aproape 25% dintre acești indivizi prezintă urticarie, angioedem sau anafilaxie la ingerarea penicilinei.2,17.

O caracteristică importantă a penicilinei este că nu poate fi distrusă prin fierbere sau prin distilare cu abur. Aceasta este o problemă deoarece penicilina și contaminanții aferenti pot

exista nedetectați în alimente. Nu se știe în ce măsură penicilina din aprovizionarea cu alimente contribuie la reacțiile urticariene. Cu toate acestea, urticaria și simptomele anafilactice au fost urmărite la penicilină din lapte, băuturi răcoritoare19 și mese congelate.20 Într-un studiu pe 245 de pacienți cu urticarie cronică, 24% au avut rezultate pozitive la testele cutanate și 12% au avut rezultate pozitive la testul radioalergosorbent pentru penicilină. îmbunătățirea cu o dietă fără lactate, în timp ce doar 2 din 40 de pacienți cu rezultate negative ale testelor cutanate au experimentat îmbunătățiri cu aceeași dietă. Acest studiu pare să ofere dovezi indirecte ale importanței penicilinei în aprovizionarea cu alimente în urticarie.

În încercarea de a oferi dovezi directe, carnea de porc contaminată cu penicilină a fost dată voluntarilor alergici la penicilină. Nu semnificativ

Date de la Andrews GC. Andrews' bolile pielii, ed 7. Philadelphia: WB Saunders, 1982:131.

Au fost observate reacții altele decât pruritul tranzitoriu la doi voluntari.22 Penicilina din lapte pare a fi mai alergenă decât penicilina din carne.18 Probabil că motivul este că penicilina poate fi degradată în compuși mai alergeni în prezența carbohidraților și a metalelor, sugerând că penicilina din laptele artificial poate fi mai contaminată cu alergeni decât18.

Aspirină și antiinflamatoare nesteroidiene

Urticaria este un indicator mai frecvent al sensibilităţii la aspirină decât astmul (vezi capitolul 147). Incidenţa sensibilităţii la aspirină la pacienţii cu urticarie cronică este de cel puţin 20 de ori mai mare decât la martorii normali.23-27 Studiile (rezumate în Tabelul 211-2)28"57 au demonstrat că 2% până la 67% dintre pacienţii cu urticarie cronică sunt sensibili la aspirină.

Inhibarea aspirinei a ciclooxigenazei aparent duce metabolismul eicosanoid către sinteza leucotrienelor, crescând astfel contracția mușchilor netezi și permeabilitatea vasculară. În plus, s-a dovedit că aspirina și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) cresc dramatic permeabilitatea intestinală și pot modifica manipularea normală a antigenelor.53,58 AINS sunt de asemenea cunoscute că sunt asociate cu autoreactivitate prelungită și mai pronunțată în urticarie. sensibilitate. În timpul administrării aspirinei, pacienții au devenit, de asemenea, neresponsivi la alimentele la care au reacționat de obicei, cum ar fi ananas, lapte, ou, brânză, pește, ciocolată, carne de porc, căpșuni și prune.59 Alții au observat acest efect la pacienții cu astm bronșic, dar au constatat și că efectul dispare în 9 zile de la tratament, sugerând o posibilă pierdere a efectului60.

Cauze legate de alimente

Alergie alimentară

Urticaria mediată de IgE poate apărea la ingestia unui antigen reaginic specific. Deși orice aliment poate fi agentul, cei mai frecventi infractori sunt laptele, peștele, carnea, ouăle, fasolea și nucile.2,17,61-67 Alți alergeni sunt citricele, kiwi-urile, alunele și merele.61

TABELUL 211-2 Teste de provocare cu aditivi alimentari în urticaria cronică

Intestin normal

Rezultat

Fara urticarie

Persoanele cu atopie sunt cele mai susceptibile de a prezenta urticarie ca urmare a mecanismelor legate de IgE, deși rapoartele confirmă prezența reacțiilor pseudoalergice, prin care eliberarea directă a histaminei mastocitelor este implicată în această reactivitate. Ingredientele aromatice volatile din roșii, vin și ierburi culinare (busuioc, schinduf, chimen, mărar, ghimbir, coriandru, chimen, turmeric, pătrunjel, piper, rozmarin și cimbru) au fost considerate factori inițiatori în unele dintre aceste evenimente non-IgE.68,69.

Alergiile alimentare pot contribui în mare măsură la creșterea permeabilității intestinului în urticarie. O cerință de bază pentru dezvoltarea unei alergii alimentare este absorbția alergenului prin bariera intestinală. Se știe că mai mulți factori cresc semnificativ permeabilitatea intestinală, inclusiv alcoolul, AINS, aminele vasoactive ingerate în alimente sau produse prin acțiunea bacteriilor asupra aminoacizilor esențiali și, posibil, mulți aditivi alimentari (vezi capitolul 20 pentru o discuție completă). Permeabilitățile intestinale sunt, de asemenea, asociate cu afecțiunile autoimune.11-14 Deoarece se știe acum că urticaria cronică este cel puțin parțial legată de un proces autoimun (vezi discuția anterioară despre urticaria autoimună), este posibil ca, în funcție de susceptibilitatea genetică a individului, aceste permeabilități intestinale să joace un rol cheie în instigarea prelungirii sale imune și a activității sale cronice.

În plus, câțiva investigatori au raportat modificări ale acidității gastrice, motilității intestinale și ale funcției intestinului subțire și tractului biliar la până la 85% dintre pacienții cu urticarie cronică. funcția imunitară a peretelui intestinal, predispunând o persoană la sensibilizare alergică.

Într-un studiu pe 77 de pacienți cu urticarie cronică, 24 (31%) au fost diagnosticați ca aclorhidric și 41 (53%) s-au dovedit a fi hipoclorhidric.72 Tratamentul cu acid clorhidric și un complex de vitamina B a dat rezultate clinice impresionante, evidențiind importanța corectării oricărui factor subiacent în tratamentul urticariei cronice capitolului24 (seezică).

Deși se crede că reacțiile mediate de IgE predomină în urticaria imunologică, s-a sugerat că reacțiile mediate de IgG sunt probabil responsabile pentru majoritatea reacțiilor adverse la

alimente, așa cum se observă în practica generală (vezi capitolul 54). Complexele antigen-anticorp IgG sunt capabile să promoveze activarea complementului și generarea ulterioară de anafilatoxine care promovează degranularea mastocitelor. Acesta ar putea fi un factor semnificativ în unele cazuri de urticarie.

Figura 211-1 rezumă aspectele de bază ale unui model ipotetic de apărare imună în intestinul normal și intestinul urticarian.

Coloranti alimentari

Aditivii alimentari sunt un factor major în multe cazuri de urticarie cronică la copii. S-a demonstrat că coloranți (coloranți azoici), arome (salicilați, aspartam), conservanți (benzoați, nitriți, acid sorbic), antioxidanți (hidroxitoluen, sulfit, galat) și emulgatori/stabilizatori (polisorbați, gume vegetale) produc reacții urticariene la persoanele sensibile.*

Referințele 2, 17, 28-57, 66, 69, 81,115-118.

Importanța controlului aditivilor alimentari a fost bine demonstrată într-un studiu pe 64 de pacienți cu urticarie frecventă. După 2 săptămâni cu o dietă fără aditivi, 73% dintre pacienți au avut o reducere semnificativă a simptomelor. Dieta a interzis cu strictețe conservanții, coloranții și antioxidanții. Nu erau permise fructe sau zaharuri rafinate, cu excepția mierii. Au fost permise orezul, cartofii și cerealele neprelucrate, precum și laptele proaspăt.75

Tartrazina. În 1959, colorantul azoic tartrazina (Food, Drug and Cosmetic Act [FD&C] Yellow nr. 5) a fost primul colorant alimentar raportat că induce urticarie.76 Tartrazina este unul dintre cei mai folosiți coloranți. Se adaugă la aproape fiecare aliment ambalat, precum și la multe medicamente, inclusiv unele antihistaminice, antibiotice, steroizi și sedative.77 Reacțiile la acest aditiv alimentar sunt atât de frecvente încât utilizarea sa a fost interzisă în Suedia.78

În Statele Unite, consumul mediu zilnic pe cap de locuitor de coloranți certificati este de 15 mg, din care 85% este tartrazină. În rândul copiilor, consumul este de obicei mult mai mare. Sensibilitatea la tartrazină a fost calculată ca având loc la 0,1% din populație.79

Sensibilitatea la tartrazină este extrem de comună (20% până la 50%) la persoanele sensibile la aspirină.17,77 Ca și aspirina, tartrazina este un inhibitor de ciclooxigenază și un inductor cunoscut al astmului, urticariei și altor afecțiuni alergice, în special la copii. Inhibarea ciclooxigenazei de către tartrazină sau aspirină aparent conduce metabolismul eicosanoid către sinteza leucotrienelor, crescând astfel contracția mușchilor netezi și permeabilitatea vasculară.

În plus, tartrazina, precum și benzoatul și aspirina, măresc producția de factor inhibitor al leucocitelor limfokine.79 Aceasta are ca rezultat o creștere a mastocitelor perivasculare și a celulelor mononucleare. Examenul histologic al pacienților cu urticarie arată că peste 95% au o creștere a mastocitelor perivasculare și a celulelor mononucleare.80

Tabelul 211-2 rezumă constatările din studiile care utilizează teste de provocare pentru a determina sensibilitatea la tartrazină și alți aditivi alimentari la pacienții cu urticarie. Ratele au variat de la 5% la 46%. Dietele care elimină tartrazina, precum și alți coloranți azoici și aditivi alimentari la persoanele sensibile s-au dovedit în multe cazuri a fi de mare beneficiu. Aceste studii sunt rezumate în Tabelul 211-3. Tabelul 211-4 prezintă o baterie de test recomandată.81

TABELUL 211-4 Baterie de testare pentru pacienții cu urticarie recurentă

Date de la referințele 43 și 117.

Arome alimentare

Salicilati. O gamă largă de esteri ai acidului salicilic sunt utilizați pentru aromatizarea alimentelor, cum ar fi amestecurile de prăjituri, budinci, înghețată, gumă de mestecat și băuturi răcoritoare. Se crede că mecanismul de acțiune al acestor agenți este similar cu cel al aspirinei.17

De asemenea, salicilații se găsesc în mod natural în multe alimente. Se estimează că aportul zilnic de salicilați din alimente este în intervalul de la 10 la 200 mg/zi.82 Deoarece acesta este foarte aproape de nivelul de salicilați utilizat în testele clinice (de obicei 300 mg), salicilatul alimentar poate fi un factor semnificativ la persoanele sensibile la aspirină.

Majoritatea fructelor, în special fructele de pădure și fructele uscate, conțin salicilați. Stafidele și prunele uscate au cele mai mari cantități. Salicilații se găsesc și în cantități apreciabile în bomboanele din lemn dulce și mentă. Niveluri moderate de salicilat se găsesc în nuci și semințe. Legumele, leguminoasele, cerealele, carnea, carnea de pasăre, peștele, ouăle și produsele lactate conțin de obicei niveluri nesemnificative de salicilați. Nivelurile de salicilat sunt deosebit de ridicate în unele ierburi și condimente, inclusiv pulbere de curry (turmeric), boia de ardei, cimbru, mărar și oregano. Deși aportul acestor ierburi și condimente este relativ mic, ele pot contribui la salicilatul total alimentar.82

Alți agenți de aromatizare. Alți agenți de aromatizare, cum ar fi scorțișoara, vanilia, mentolul și alți compuși volatili, pot produce urticarie la unii indivizi.17 De exemplu, îndulcitorul artificial aspartamul s-a dovedit că induce urticarie.87

Conservanți pentru alimente

Benzoați. Acidul benzoic și benzoații sunt conservanții alimentari cei mai des utilizați. Deși se crede că incidența reacțiilor adverse la acești compuși este mai mică de 1% pentru populația generală, frecvența provocărilor pozitive la pacienții cu urticarie cronică variază de la 4% la 44%, așa cum este ilustrat în Tabelul 211-2.

Peștele și creveții conțin frecvent cantități extrem de mari de benzoați. Acesta poate fi unul dintre motivele pentru care reacțiile adverse la aceste alimente sunt atât de frecvente la pacienții cu urticarie.

Hidroxitoluen butilat și hidroxianisol butilat. Hidroxitoluenul butilat (BHT) și hidroxianisolul butilat sunt antioxidanții primari utilizați în alimentele preparate și ambalate. De obicei, 15% dintre pacienții cu urticarie cronică testează pozitiv la provocarea orală cu BHT.30,43,52,56 Utilizarea gumei de mestecat care conținea BHT a fost suficientă pentru a induce urticarie la un pacient.84

Sulfiți. S-a demonstrat că sulfiții, precum tartrazina, induc astm, urticarie și angioedem la persoanele sensibile.85,86 Sursa poate fi variată, deoarece acești compuși sunt omniprezent în alimente și medicamente. De obicei, sunt adăugate alimentelor procesate pentru a preveni alterarea microbiană și pentru a le împiedica să se rumenească sau să își schimbe culoarea. Cea mai veche utilizare cunoscută a sulfiților a fost în tratarea vinurilor cu dioxid de sulf de către romani. Sulfiții sunt pulverizați pe alimente proaspete, cum ar fi crevețiii, fructele și legumele. De asemenea, sunt folosiți ca antioxidanți și conservanți în multe produse farmaceutice. Sulfiții au cauzat o gamă atât de largă de probleme de sănătate, cum ar fi astmul și urticaria, încât utilizarea lor pe fructe și legume proaspete (cu excepția cartofilor) a fost interzisă în Statele Unite în 1986.78

Persoana medie consumă în medie 2 până la 3 mg/zi de sulfiți. Consumatorii de vin și bere consumă de obicei până la 10 mg/zi, iar persoanele care frecventează restaurantele pentru mese pot ingera până la 150 mg/zi.85

În mod normal, enzima sulfit oxidaza metabolizează sulfiții în sulfați mai siguri, care sunt excretați prin urină. Persoanele cu un sistem de sulfoxidare care funcționează prost au, totuși, un raport crescut de sulfit la sulfat în urină. Sulfit oxidaza depinde de molibdenul mineral. Deși majoritatea manualelor de nutriție

Emulgatori și stabilizatori alimentari

O varietate de compuși sunt utilizați pentru a emulsiona și stabiliza multe alimente comerciale pentru a se asigura că solidele, uleiurile și lichidele nu se separă. Majoritatea alimentelor care conțin acești compuși sunt eterogene, deoarece de obicei conțin antioxidanți, conservanți și coloranți. S-a raportat că polisorbatul din înghețată induce urticarie, iar gumele vegetale precum salcâmul, guma arabică, tragacanth, gutui și caragenan pot, de asemenea, induce urticarie la indivizii susceptibili.17

Infecții

Infecțiile sunt o cauză majoră a urticariei la copii.2 Aparent, la adulți, toleranța imunologică apare la multe microorganisme din cauza expunerii repetate masive la antigen. Rolul bacteriilor, virusurilor și drojdiei (C. albicans) în urticarie este analizat pe scurt aici. S-a constatat, de asemenea, că infecțiile cronice cu Trichomonas cauzează urticarie.

Bacteriile

După cum sa menționat anterior, H. pylori a fost implicat în urticaria cronică. Infecțiile bacteriene contribuie la urticarie în alte două situații majore - amigdalita acută streptococică la copii și infecțiile dentare cronice la adulți. În primul cadru predomină urticaria acută, în timp ce în al doilea predomină urticaria cronică.2

Viruși

Hepatita B este cea mai frecventă cauză de urticarie indusă viral. Un studiu a constatat că 15,3% dintre pacienții cu urticarie cronică prezentau anticorpi de suprafață anti-hepatita B.88 Urticaria a fost, de asemenea, strâns legată de mononucleoza infecțioasă și se poate dezvolta cu câteva săptămâni înainte de manifestările clinice. Incidența urticariei în timpul mononucleozei infecţioase este de 5%.2

Candida albicans

Asocierea dintre C. albicans și urticaria cronică a fost sugerată în mai multe studii clinice. Numărul de pacienți cu urticarie cronică care reacționează pozitiv la un test cutanat imediat cu antigene Candida este de 19% până la 81%, comparativ cu 10% până la 15% din subiecții normali.32,89'95 Se pare că sensibilitatea la C. albicans este un factor important la cel puțin 25% dintre pacienții cu urticarie cronică reacționând și la pacienții cu reacție cutanată cronică pozitivă970%. teste de provocare orală folosind alimente preparate cu drojdii.

Tratamentul cu nistatina a demonstrat că eliminarea organismului poate obține o vindecare la un număr de indivizi cu rezultate pozitive ale testelor cutanate, deși un răspuns placebo nu poate fi exclus. Cu toate acestea, mai mulți pacienți au răspuns la o dietă „fără drojdie" decât la simpla eliminare a organismului în studiile clinice. Dieta fără drojdie folosită exclude pâinea, chifle, cârnați, vin, bere, cidru, struguri, sultane, marmită, Bovril, oțet, roșii, ketchup, murături și alimente preparate care conțin drojdii alimentare. De exemplu, într-un studiu pe 49 de pacienți cu sensibilitate dovedită la Candida, 9 au arătat răspunsuri la un curs de 3 săptămâni cu nistatina, în timp ce 18 au devenit lipsiți de simptome numai după adoptarea dietei fără drojdie.92 Această constatare ar părea să susțină importanța dietei împreună cu eliminarea drojdiei.

Sprijin suplimentar pentru importanța dietei poate fi găsit într-un studiu pe 36 de pacienți cu un răspuns pozitiv la testul cutanat la Candida. Doar 3 pacienți au devenit asimptomatici numai cu nistatină, comparativ cu 23 cu dietaterapie după terapia cu nistatina.93

Desensibilizarea pacienților la C. albicans cu utilizarea unui extract de perete celular Candida a demonstrat, de asemenea, rezultate încurajatoare la unii pacienți, deși tratamentul acestor indivizi a inclus și creșterea fermentației și acidității gastrointestinale, precum și eliminarea drojdiei.94,95.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Aspecte psihologice

Într-un studiu retrospectiv care a implicat 236 de cazuri de urticarie cronică, factorii psihologici, cum ar fi stresul, au fost raportați a fi cea mai frecventă cauză primară.96 Stresul pare să joace un rol important prin reducerea nivelurilor IgA secretoare intestinale.

Într-un studiu pe 15 pacienți cu urticarie cronică, terapia de relaxare și hipnoza s-au dovedit a oferi beneficii semnificative.97 Pacienților li s-a dat o casetă audio și li sa cerut să folosească tehnicile de relaxare descrise pe bandă acasă. La o examinare de urmărire la 5 până la 14 luni după ședința inițială, 6 pacienți au fost eliberați de urticarie, iar alți 7 au raportat îmbunătățiri.

Terapia cu lumină ultravioletă

Lumina ultravioletă s-a dovedit a fi de un anumit beneficiu pentru pacienții cu urticarie cronică. Pacienții cu urticarie rece, colinergică și dermografică prezintă cel mai mare răspuns terapeutic.

tiroida

Asocierea bolii tiroidiene și autoimunității cu urticaria a fost stabilită de zeci de ani.100'105 Prevalența anticorpilor antitiroidieni în populația normală a fost estimată la 3% până la 6% și se găsesc frecvent în asociere cu alte afecțiuni autoimune, cum ar fi anemia pernicioasă și vitiligo. terapia hormonală (așa cum este descrisă în studiile următoare), prin intervenție chirurgicală sau prin medicamente antitiroidiene.

Un studiu a evaluat un grup de 624 de pacienți cu presupusă urticarie cronică idiopatică și angioedem. Dintre aceștia, s-a constatat că 90 de pacienți aveau autoimunitate tiroidiană.104 Patruzeci și șase dintre acești pacienți au fost tratați cu terapie cu L-tiroxină, dintre care 8 au avut remisiune în decurs de 4 săptămâni de la terapie. Patru pacienți cu titruri mari de anticorpi tiroidieni au avut exacerbări repetate când terapia a fost întreruptă și au avut remisiuni repetate când terapia cu L-tiroxină a fost reluată. Deși în majoritatea cazurilor tratamentul cu L-tiroxină nu a îmbunătățit urticaria sau angioedemul pacientului, câteva au demonstrat un răspuns dramatic.

Un alt studiu a raportat că terapia de substituție cu hormoni tiroidieni a îmbunătățit dramatic urticaria cronică la pacienții care aveau funcție tiroidiană normală, dar aveau dovezi de autoimunitate tiroidiană. Din 7 pacienți cu urticarie cronică, 5 au fost tratați cu hormoni tiroidieni; dozele au fost crescute în 2. Urticaria lor s-a rezolvat în 2 până la 4 săptămâni, moment în care terapia tiroidiană a fost întreruptă. La 5 pacienți, simptomele au revenit în 4 săptămâni, apoi s-au rezolvat în 4 săptămâni de la reluarea terapiei hormonale. Anticorpii antitiroidieni nu s-au corelat cu răspunsul clinic.104

Au existat cazuri în care rezoluția urticariei cronice asociate cu tireotoxicoză a fost observată și la pacienții tratați cu medicamente antitiroidiene și la cei tratați cu iod radioactiv.103 Hipotiroidismul subclinic este o entitate din ce în ce mai recunoscută și poate sta la baza asocierii tiroide-urticarie în unele cazuri.

Deși utilitatea terapiei cu hormoni tiroidieni la pacienții care sunt eutiroidieni și au urticarie cronică nu a fost demonstrată într-un studiu controlat, căutarea autoimunității tiroidiene este cu siguranță justificată în cazurile refractare la alte forme de terapie.

Medicina tradițională chineză/terapie prin acupunctură

Acupunctura a fost folosită de multă vreme în medicina tradițională chineză (MTC) pentru a trata eficient urticaria106,107 și afecțiunile alergice de tip I.108 Cunoscută sub denumirea de „roci de vânt", urticaria este denumită și de către practicienii chinezi „erupția ascunsă", datorită naturii sale efemere.

Trei etiologii standard TCM sunt luate în considerare pentru urticarie. Boala urticariană din cauza căldurii vântului se manifestă de obicei ca erupții cutanate roșii cu prurit. Etiologia umezelii vântului se corelează cu erupții cutanate mai deschise și o senzație grea în corp. Alternativ, erupțiile roșii care apar cu dureri epigastrice sau abdominale concomitente și diaree sau constipație sunt considerate o derivație a căldurii stomacale și intestinale subțiri. Urticaria acută poate fi tratată ușor și eficient cu acupunctură, în care LI 11 (Quchi), Sp10 (Xuehai), Sp6 (Sanyinjiao) și S36 (Zusanli) sunt punctele de acupunctură cel mai frecvent prescrise.108 Acupunctura auriculară poate însoți, de asemenea, punctele de acupunctură corporală pentru un efect sporit. Spălaturile externe pe bază de plante cu Fructus arctii (brusture) sunt și ele utilizate în MTC.

Sunt necesare studii controlate pentru a elucida pe deplin beneficiile TCM pentru bolile alergice și urticarie, dar având în vedere siguranța și istoricul de utilizare eficientă, merită cu siguranță încercat.

Suplimente

Vitamina B12

Vitamina B]2 a fost raportată în mod anecdotic ca fiind valoroasă în tratamentul urticariei acute și cronice.109,110 Deși nivelurile serice de vitamina B12 sunt normale la majoritatea pacienților, vitamina B12 suplimentară pare a fi valoroasă. Cu toate acestea, deoarece a fost utilizată vitamina B12 injectabilă, efectul placebo (vezi capitolul 7) nu poate fi exclus.

Quercetină

Având în vedere importanța degranulării mastocitelor în patogeneza urticariei, activitatea semnificativă in vitro a quercetinei ca stabilizator al mastocitelor (și inhibitor al multor căi de inflamație; vezi capitolul 95) sugerează că poate fi foarte utilă în tratarea urticariei. Această posibilitate este întărită de observația că cromoglicatul de sodiu (la 200 până la 400 mg de patru ori pe zi), un compus asemănător quercetinei, conferă o protecție excelentă împotriva dezvoltării urticariei și angioedemului ca răspuns la alergenii alimentari ingerați.111

Ulei de pește

Trei pacienți cu urticarie indusă de salicilați au experimentat ameliorarea simptomelor după suplimentarea dietei cu acizi grași omega-3. Toți cei trei pacienți au prezentat urticarie severă, astm care necesită terapie sistemică cu steroizi și reacții anafilactice. După suplimentarea dietei cu 10 g zilnic de ulei de pește care furnizează 3000 mg EPA+DHA timp de 6 până la 8 săptămâni, toți trei au experimentat

rezolvarea completă sau aproape completă a simptomelor, permiţând întreruperea terapiei sistemice cu corticosteroizi. Simptomele au recidivat după reducerea dozei.112

P DIAGNOSTIC

Evaluare fizică și istorie

O anamneză amănunțită și o evaluare fizică sunt imperative pentru diagnosticarea corectă a urticariei și ar trebui să includă un istoric atent care să enumere toate medicamentele, suplimentele și substanţele botanice. Evaluarea ar trebui să detalieze, de asemenea, călătoria, infecţia recentă, expunerea profesională, momentul și debutul leziunilor, morfologia, simptomele asociate, istoricul medical familial și alergiile preexistente. Ar trebui documentate sensibilitățile de contact, cum ar fi alergia la latex113 și expunerea la stimuli fizici. Istoria tatuajelor ar trebui explorată pentru posibile corelații. Ar trebui strâns un jurnal de dietă și stil de viață care să prezinte data și ora, alimentele consumate, activitățile majore, obiceiurile intestinale și urinare și stresul, pentru a caracteriza pe deplin potențialele relații temporale ale urticariei cu alimente și activități specifice ingerate. O examinare fizică cuprinzătoare poate descoperi, de asemenea, indicii de diagnostic importante care pot ajuta la diagnosticarea comorbidităților.

Teste de laborator

Rolul adecvat al testelor de laborator și al studiilor în urticaria cronică rămâne controversat.10 O revizuire a 29 de studii mari de testare de laborator în urticaria cronică, care au implicat 6462 de pacienți, nu a demonstrat nicio relaţie între numărul de diagnostice identificate și numărul de teste efectuate.114. și se crede că are legătură cauzală cu urticaria doar la 1,6% dintre pacienți; aceste boli au inclus vasculită, boala tiroidiană, lupus eritematos sistemic, alte boli reumatice, angioedem ereditar și afecțiuni hematologice sau oncologice.

Utilizarea testelor cutanate screening pentru alergiile alimentare este, de asemenea, controversată.10,59 Este cunoscut faptul că mulți pacienți cu urticarie indusă de alimente s-au autodiagnosticat fără ajutorul unui specialist. Testarea pielii pentru alimente la pacientul cu urticarie cronică este plină de rezultate fals pozitive și fals negative. În absența unui istoric specific care să sugereze o anumită alergie alimentară (istoricul expunerii și evoluția în timp a simptomelor ulterioare, în concordanță cu alergia alimentară tipică), astfel de testare cutanată poate fi contraproductivă, în special la pacienții cu dermatografie și mastocite „întrerupte".10

Dacă simptomele nu se remit după ce au fost efectuate anamneza și examinarea fizică adecvate și au fost încercate terapiile enumerate aici, poate fi util să se efectueze o hemoleucogramă completă cu măsurare diferențială, analiză de urină, măsurare a vitezei de sedimentare a eritrocitelor, teste ale funcției hepatice, măsurători ale titrului de anticorpi antinucleari și panou tiroidian cu măsurători de autoanticorpi antitiroidieni. Aceste teste pot ajuta la depistarea majorității cazurilor mai puțin frecvente cu o cauză subiacentă detectabilă, dar nebănuită (cum ar fi afecțiuni infecțioase, parazitare, reumatice, tiroidiene și hematologice).

Deși nu este recomandată pentru majoritatea cazurilor de urticarie cronică, unele literaturi medicale sugerează că o probă de biopsie cutanată poate oferi informații utile pentru a exclude vasculita urticariană atunci când această afecțiune este suspectată clinic.10 Laboratoarele de cercetare se pot concentra și pe urticaria autoimună și pot detecta prezența autoanticorpilor anti-FcsRIa, dar aceste teste nu sunt nici standardizate, nici în mod obișnuit sau pe scară largă. Unii specialiști în urticarie evaluează astfel de autoanticorpi clinic și indirect prin testarea cutanată a serului autolog, prin care serul pacientului este centrifugat și utilizat pentru testarea prin înțepătură cutanată sub această formă de test funcțional semicuantitativ pentru autoimunitatea la receptorii IgE sau IgE legați de mastocite cutanate. Acest test este aproximativ 75% sensibil și 74% specific pentru prezența autoanticorpilor.10

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

În ceea ce privește managementul convențional al urticariei cronice, pacienții prezintă adesea răspunsuri incomplete la antihistaminice și sunt adesea incomod și frustrați de prurit cronic. Unele cazuri răspund la corticosteroizi sistemici, dar efectele secundare potențial grave asociate cu aceste medicamente împiedică utilizarea lor cronică în siguranță.10 Varietatea largă de medicamente utilizate individual sau în combinație pentru această afecțiune este o dovadă a incapacității medicinei convenționale de a aborda și trata complet simptomele, precum și cauzele care stau la baza urticariei; vezi Caseta 211-3 pentru o listă completă a medicamentelor convenționale utilizate pentru tratarea urticariei.

Abordarea terapeutică naturală de bază presupune identificarea și controlul tuturor factorilor care promovează răspunsul urticarian al pacientului. Obținerea unui istoric atent și amănunțit este esențială pentru acest proces. Urticaria acută este de obicei o boală autolimitată, mai ales odată ce agentul provocator a fost îndepărtat sau redus. Urticaria cronică răspunde, de asemenea, la îndepărtarea agentului sau agenților care provoacă, dacă aceștia pot fi identificați. În anafilaxia severă, trebuie urmate proceduri adecvate de îngrijire de urgență.

Dieta

Deși rar utilizată în terapia medicală convențională, chiar și literatura medicală standard începe să recunoască înțelepciunea dietei de eliminare.10 O dietă de eliminare sau o dietă oligoantigenică este de cea mai mare importanță în tratamentul urticariei cronice (vezi

capitolele 19 și 54). Dieta ar trebui să elimine nu numai alergenii suspectați, ci și toți aditivii alimentari.

Cele mai stricte diete de eliminare permit doar apă, miel, orez, pere și legume. Acele alimente asociate cel mai frecvent cu inducerea urticariei (adică lapte, ouă, pui, fructe, nuci și aditivi) ar trebui cu siguranță evitate.66 Alimentele care conțin amine vasoactive trebuie eliminate chiar dacă nu se observă o alergie directă la acestea. Alimentele principale de eliminat sunt carnea curată, băuturile alcoolice, brânza, ciocolata, citricele și crustaceele.

Importanța eliminării aditivilor alimentari nu poate fi exagerată. Dacă aditivii alimentari cresc de fapt numărul de mastocite perivasculare din piele, ei pot face același lucru și în intestinul subțire, crescând astfel foarte mult riscul de a dezvolta un „intestin permeabil".

De asemenea, este important controlul prostaglandinelor dependente de acidul arahidonic prin utilizarea unei diete sărace în grăsimi animale.

Suplimente

Vitamina C: 1 g de trei ori/zi

Vitamina B12: 1000 mcg intramuscular pe săptămână

Quercetină: 200 până la 400 mg cu 20 de minute înainte de masă

Ulei de pește: 3000 mg EPA+DHA pe zi

Psihologic

Pacientul trebuie să efectueze zilnic tehnici de relaxare. Ascultarea programelor de relaxare audio poate fi o modalitate adecvată de a induce starea dorită. Programe adecvate de management „minte-corp".

care duce la rezultate clinice bune pentru urticaria cronică depinde de capacitatea clinicianului de a discerne „poveștile" unice ale pacientului.

Medicina Fizica

Se recomandă plaja zilnică timp de 15 până la 20 de minute sau folosirea solarului cu ultraviolete, în special în urticaria fizică cronică. Băile călduțe cu fulgi de ovăz pot ajuta, de asemenea, la calmarea simptomelor urticariene, dar ar trebui să se exercite prudență cu modalitățile fizice atunci când factorii declanșatori fizici, cum ar fi căldura, frigul și apa sunt semnificative pentru un anumit pacient.

Medicina Traditionala Chineza/Acupunctura

Acupunctura poate funcționa destul de bine împreună cu terapiile naturiste pentru a trata cauzele și simptomele urticariei.

REFERINȚE

Muller BA. Urticarie și angioedem: o abordare practică. Sunt un medic de familie. 2004;69:1123-1128.

Czarnetzki BM. Urticarie. New York: Springer-Verlag; 1986.

Mathews KP. O viziune actuală asupra urticariei. Med Clin North Am. 1974;58:185-205.

Dreskin S. Urticarie. Immunol Allergy Clin North Am. 2004:24:XI.

Grattan CE. Urticarie autoimună. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24:163-181.

Keahey TM. Patogenia urticariei. Dermatol Clin. 1985;3:13-28.

Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Eficacitatea eradicării Helicobacter pylori în urticaria cronică: analiză bazată pe dovezi folosind sistemul de evaluare, dezvoltare și evaluare a gradării recomandărilor. Curr Opin Alergie Clin Immunol. 2010 august;10(4):362-369.

Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria și infecțiile. Alergie Astm Clin Immunol. 2009 Dec 1;5(1):10.

Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC și colab. Caracteristici clinice și anafilaxie la copiii cu urticarie rece. Pediatrie. 2004;113:e313-e317.

Dibbern Jr DA, Dreskin S. Urticaria și angioedem: o prezentare generală. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24:141.

Katz JP, Lichtenstein GR. Manifestări reumatologice ale bolilor gastro-intestinale. Gastroenterol Clin North Am. 1998;27:533-562.

Parke AL. Tulburări gastro-intestinale și boli reumatismale. Curr Opin Rheumatol. 1991;3:160-165.

Zanjanian MH. Intestinul în boli alergice. Ann Alergie. 1976;37:208-218.

Yacyshyn B, Meddings J, Sadowski D și colab. Pacienții cu scleroză multiplă au sânge periferic CD45RO? celule B și permeabilitate intestinală crescută. Dig Dis Sci. 1996;41:2493-2498.

Guida B, De Martino CD, De Martino SD, et al. Nivelurile plasmatice de histamină și dieta de eliminare în urticaria cronică idiopatică. Eur J Clin Nutr. 2000;54:155-158.

Andrews GC. Andrews' bolile de piele, ed 7. Philadelphia: WB Saunders; 1982131.

Winkelmann RK. Sensibilitate alimentară și urticarie sau vasculită. În: Brostoff J, Challacombe SJ, eds. Alergie și intoleranță alimentară. Philadelphia: WB Saunders; 1987:602-617.

Ormerod AD, Reid TM, Main RA. Penicilina în lapte: importanța sa în urticarie. Clin Alergy. 1987;17:229-234.

Wicher K, Reisman RE. Reacție anafilactică la penicilină într-o băutură răcoritoare. J Allergy Clin Immunol. 1980;66:155-157.

Schwartz HJ, Sher TH. Anafilaxia la penicilină într-o cină congelată. Ann Alergie. 1984;52:342-343.

Boonk WJ, Van Ketel WG. Rolul penicilinei în patogeneza urticariei cronice. Br J Dermatol. 1982;106:183-190.

Lindemayr H, Knobler R, Kraft D și colab. Provocarea voluntarilor alergici la penicilină cu carne contaminată cu penicilină. Alergie. 1981;36:471-478.

Settipane RA, Constatine HP, Settipane GA. Intoleranță la aspirină și urticarie recurentă la adulți și copii normali. Alergie. 1980;35:149-154.

Warin RP. Efectul aspirinei în urticaria cronică. Br J Dermatol. 1960;72:350-351.

Moore-Robinson M, Warin RP. Efectele salicilaților în urticarie. Br Med J. 1967;4:262-264.

Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG și colab. Urticarie și angio-edem: o revizuire a 554 de pacienți. Br J Dermatol. 1969;81:588-597.

James J, Warin RP. Urticaria cronică: efectul aspirinei. Br J Dermatol. 1970;82:204-205.

Samter M, Beers Jr RF. Referitor la natura intoleranței la aspirină. J Alergie. 1967;40:281-291.

Michaelsson G, Juhlin L. Urticaria indusă de conservanți și aditivi coloranți la alimente și medicamente. Br J Derm. 1973;88:525-534.

Thune P, Granholt A. Teste de provocare cu antiflogistică și aditivi alimentari în urticaria recurentă. Dermatologica. 1975;151:360-372.

Doeglas HM. Reacții la aspirină și aditivi alimentari la pacienții cu urticarie cronică, inclusiv urticaria fizică. Br J Dermatol. 1975;93:135-144.

Warin RP, Smith RJ. Baterie de test de provocare în urticaria cronică. Br J Dermatol. 1976;94:401-410.

Settipane GA, Chafee FH, Postman IM, et al. Semnificația sensibilității la tartrazină în urticaria cronică cu etiologie necunoscută.

J Allergy Clin Immunol. 1976;57:541-549.

Kaaber K. Agenți de colorare și conservanți și urticarie cronică. Valoarea unei diete provocatoare de încercare și eliminare. Ugeskr Laeger. 1978;140:1473-1476.

Fujita M, Yakimoto T, Aoki T, et al. Teste de provocare cu aspirină și benzoat de sodiu în urticarie. Japonia J Derm. 1978;88:709-713.

Neuman I, Elian R, Nahum H, et al. Pericolul „coloranților galbeni" (tartrazină) la subiecții alergici. Clin Alergy. 1978;8:65-68.

August PJ. Tratamentul de succes al urticariei datorită aditivului alimentar cu cromoglicat de sodiu și a unei diete de excludere. În: Pepys J, Edward AM, eds. Mastocitul: rolul său în sănătate și boală. Tunbridge Wells, Marea Britanie: Pitman Medical; 1979.

Meynadier J, Guilhou J, Meynadier J, et al. Urticarie cronică. Evaluarea etiologică și terapeutică a 150 de cazuri. Ann Dermatol Venereol. 1979;106:153-158.

Lindemayr H, Schmidt J. Intoleranța la acidul acetilsalicilic și aditivii alimentari la pacienții care suferă de urticarie cronică. Wien Klin Wochenschr. 1979;91:817-822.

Mikkelsen H, Larsen JC, Tarding F. Reacții de hipersensibilitate la coloranții alimentari cu referire specială la extractul de anatto colorant natural (culoarea untului). Arch Toxicol Suppl. 1978;1:141-143.

Wutrich B, Hacki-Herrmann D. Zur atiologie der urticaria. Eine retropektive studie anhand von 316 konsekutiven fallen. Z Hautkr. 1980;55:102-111.

Gibson A, Clancy R. Managementul urticariei cronice idiopatice prin identificarea și excluderea factorilor dietetici. Clin Alergy. 1980;10:699-704.

Juhlin L. Urticarie recurentă. Investigație clinică a 330 de pacienți. Br J Dermatol. 1981;104:369-381.

Wutrich B, Fabro L. Acetylsalicylsaure unc lebensmittel-additiva-intleranz bei urticaria, asthma bronchiale and chronischer rhinopathie. Schweiz Med Wochenschr. 1981;111:1445-1450.

Kirchhof B, Haustein UF, Rytter M. Acid acetilsalicilic: fenomen de intoleranță la aditiv în urticaria cronică recurentă. Dermatol Monatsschr. 1982;168:513-519.

Egyedi K, Torok L. Nachweis einer intoleranz von lebensmittel-additvstoffen durch proben mit salizylaten bei chronischer urticaria. Alergologie. 1982;5:234-235.

Merk Goerz G. Analgetika-intoleranz. Z Hautkr. 1983;58:535-554.

Hannuksela M. Alergia alimentară și bolile de piele. Ann Alergie. 1983;51:269-271.

Ortolani C, Pastorello E, Luraghi MT, et al. Diagnosticul de intoleranță la aditivii alimentari. Ann Alergie. 1984;53:587-591.

Simon RA. Reacții adverse la aditivii de medicamente. J Allergy Clin Immunol. 1984;74:623-630.

Genton C, Frei PC, Pecoud A. Valoarea testelor de provocare orală la aspirina și aditivii alimentari în investigația de rutină a astmului și a urticariei cronice. J Allergy Clin Immunol. 1985;76:40-45.

Pigatto PD, Riva F, Cattaneo A, et al. Urticarie cronică: studiu clinico-terapeutic pe 300 de cazuri. G Ital Dermatol Venereol. 1985;120:113-117.

Kemp AS, Schembri G. O dietă de eliminare pentru urticaria cronică a copilăriei. Med J Aust. 1985;143:234-235.

Ziegler B, Haustein UF. Reacții de intoleranță la antiflogistice și analgezice nesteroidiene în urticaria cronică recurentă. Dermatol Monatsschr. 1986;172:313-317.

Supramaniam G, Warner JO. Intoleranța la aditivii alimentari artificiali la pacienții cu angioedem și urticarie. Lancet. 1986;2:907-909.

Perry CA, Dwyer J, Gelfand JA, et al. Efectele salicilaților asupra sănătății în alimente și medicamente. Nutr Rev. 1996;54:225-240.

Grattan CE. Sensibilitate la aspirină și urticarie. Clin Exp Dermatol. 2003;28:123-127.

Bjarnason I, Williams P, Smethurst P, et al. Efectul medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene și al prostaglandinelor asupra permeabilității intestinului subțire uman. Intestin. 1986;27:1292-1297.

Asad SI, Youlten LJ, Lessof MH. Desensibilizare specifică în urticaria sensibilă la aspirină; nivelurile plasmatice de prostaglandine și manifestările clinice. Clin Alergy. 1983;13:459-466.

Kowalski ML, Grzelewski-Ryzmowski I, Roznieki J, et al. Toleranța la aspirina indusă la astmaticii sensibili la aspirină. Alergie. 1984;39:171-178.

Mattila L, Kilpelainen M, Terho EO, et al. Hipersensibilitatea alimentară în rândul studenților finlandezi: asociere cu bolile atopice. Clin Exp Alergie. 2003;33:600-606.

Atkins FM. Baza reacțiilor de hipersensibilitate imediată la alimente. Nutrition Rev. 1983;41:229-234.

Wraith DG, Merrett J, Roth A, și colab. Recunoașterea pacienților alergici la alimente și a alergenilor acestora prin tehnica RAST și investigația clinică. Clin Alergy. 1975;9:25-36.

Golbert TM, Patterson R, Pruzansky JJ. Reacții alergice sistemice la antigenele ingerate. J Alergie. 1969;44:96-107.

Galant SP, Bullock J, Frick OL. O abordare imunologică a diagnosticului sensibilității alimentare. Clin Alergy. 1973;3:363-372.

Pachor ML, Andri L, Nicolis F, et al. Dieta de eliminare și testul de provocare în diagnosticul intoleranței alimentare. italian J Med. 1986;2:1-6.

Treudler R, Tebbe B, Steinhoff M, et al. Urticarie acvagenică familială asociată cu intoleranță familială la lactoză. J Am Acad Dermatol. 2002;47:611-613.

Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, et al. Componentele aromatice ale alimentelor ca noi factori declanșatori ai reacțiilor pseudoalergice în urticaria cronică. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:343-348.

Henz BM, Zuberbier T. Majoritatea urticariei cronice este dependentă de alimente și nu idiopatică. Exp Dermatol. 1998;7:139-142.

Rawls WB, Ancona VC. Urticarie cronică asociată cu hipoclorhidrie sau aclorhidrie. Rev Gastroenterol. 1951;18:267-271.

Baird PC. Etiologia și tratamentul urticariei: diagnosticul, prevenirea și tratamentul dermatitei otrăvitoare. N Engl J Med. 1941;224:649-658.

Allison JR. Relația dintre deficitul de acid clorhidric și complexul de vitamine B în anumite boli ale pielii. South Med J. 1945;38:235-241.

Gloor M, Heinkel K, Schulz U. Semnificația patogenetică a tulburărilor funcționale gastrice în urticaria alergică, cronică. Dermatol Monatsschr. 1972;158: 96-102.

Husz S, Berko G, Szabo R, et al. Imunoelectroforeza în practica dermatologică. III. Disproteinemii (urticarie cronică, alergie la medicamente). Dermatol Monatsschr. 1974;160:93-100.

Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, et al. Dieta fără pseudoalergeni în tratamentul urticariei cronice: un studiu prospectiv. Acta Derm Venereol (Stockh). 1995;75:484-487.

Lockey SD. Reacții alergice la FD și C Galben nr. 5, tartrazină, un colorant de anilină folosit ca agent de colorare și de identificare în diverși steroizi. Ann Alergie. 1959;17:719-721.

Collins-Williams C. Spectrul clinic al reacțiilor adverse la tartrazină. J Astm. 1985;22:139-143.

Mai puțin de MH. Reacții la aditivii alimentari. Clin Exp Alergie. 1995;25(Suppl 1):27-28.

Warrington RJ, Sauder PJ, McPhillips S. Răspunsuri imune mediate de celule la aditivii alimentari artificiali în urticaria cronică. Clin Alergy. 1986;16:527-533.

Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, et al. Studii histologice ale urticariei cronice idiopatice. J Allergy Clin Immunol. 1983;71:177-183.

Juhlin L. Aditivi și urticarie cronică. Ann Alergie. 1987;59:119-123.

Swain AR, Dutton SP, Truswell AS. Salicilații din alimente. J Am Dieta Asoc. 1985;85:950-960.

Kulczycki A. Urticarie indusă de aspartam. Ann Intern Med. 1986;104:207-208.

Moneret-Vautrin DA, Faure G, Bene MC. Vasculita toxidermică indusă de conservantul de gumă de mestecat. Alergie. 1986;41:546-548.

Yang WH, Cumpărare EC. Reacții adverse la sulfiți. CMAJ. 1985;133:865-880.

Vally H, Misso NL, Madan V. Efectele clinice ale aditivilor sulfiți. Clin Exp Alergie. 2009 noiembrie;39(11):1643-1651.

Birkmayer JGD, Beyer W. Relevanța biologică și clinică a oligoelementelor. Laboratorul Artzl. 1990;36:284-287.

Vaida GA, Goldman MA, Bloch KJ. Testarea virusului hepatitei B la pacienții cu urticarie cronică și angioedem. J Allergy Clin Immunol. 1983;72:193-198.

Schade C, Kaben U, Westphal HJ. Apariția drojdiilor și rezultate terapeutice în urticarie cronică. Dermatol Monatsschr. 1975;161:187-195.

Holti G. Managementul pruritului și urticariei. Br Med J. 1967:155-158:I.

Serrano H. Hipersensibilitate la „candida albicans" și alte ciuperci la pacienții cu urticarie cronică. Allergol Immunopatol. 1975;3:289-298.

James J, Warin RP. O evaluare a rolului Candida albicans și a drojdiei alimentare în urticaria cronică. Br J Dermatol. 1971;84:227-237.

Rives H, Pellerat J, Thivolet J. Urticarie cronică și edem Quincke. 100 de cazuri: alergologie și rezultate terapeutice. Dermatologica. 1972;144:193-204.

Vivarelli I, Mancosu A. Date privind 2 tendințe terapeutice în tratamentul urticariei: desensibilizarea la Candida. Utilizarea vitaminei K. Minerva Dermatol. 1967;42:441-442.

Westphal HJ, Schade C, Kaben U. Desensibilizarea specifică la pacienții cu urticarie cronică datorată levurilor și colonizării intestinale a levurilor. Dermatol Monatsschr. 1976;162:912-915.

Green G, Koelsche G, Kierland R. Etiologia și patogeneza urticariei cronice. Ann Alergie. 1965;23:30-36.

Shertzer CL, Lookingbill DP. Efectele terapiei de relaxare și hipnotizabilitatea în urticaria cronică. Arch Dermatol. 1987;123:913-916.

Hannuksela M, Kokkonen EL. Terapia cu lumină ultravioletă în urticaria cronică. Acta Derm Venereol. 1985;65:449-450.

Olafsson JH, Larko O, Roupe G și colab. Tratamentul urticariei cronice cu PUVA sau UVA plus placebo: un studiu dublu-orb. Arch Derm Res. 1986;278:228-231.

Chapman EW, Maloof F. Manifestări clinice bizare ale hipertiroidismului. N Engl J Med. 1956;254:1-5.

Caravati Jr CM, Richardson DR, Wood BT, et al. Manifestări cutanate ale hipertiroidismului. South Med J. 1969;62:1127-1130.

Isaacs NJ, Ertel NH. Urticarie și prurit: manifestări mai puțin frecvente ale hipertiroidismului. J Allergy Clin Immunol. 1971;48:73-81.

Rumbyrt JS, Schocket AL. Urticarie cronică și boli tiroidiene. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24:215.

Leznoff A, Sussman GL. Sindromul de urticarie cronică idiopatică și angioedem cu autoimunitate tiroidiană: un studiu pe 90 de pacienți. J Allergy Clin Immunol. 1989;84:66-71.

Cusack C, Gorman DJ. Rolul tiroxinei în urticaria cronică și angioedemul. JR Soc Med. 2004;97:257.

CAPITOLUL 212

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Majoritatea sunt asimptomatice.

Simptomele includ senzație vagă de disconfort, presiune, congestie, balonare, greutate; poate include durere cu activitate sexuală vaginală, frecvență urinară, dureri de spate, mărire abdominală și sângerare anormală.

Sângerarea anormală apare la 30% dintre femeile cu fibrom.

Fibromul poate suferi modificări degenerative cu necroză, ducând la degenerarea chistică.

Pot apărea calcificare.

Examinare prin palpare pelvină și/sau ultrasonografie pelviană.

Principalul criteriu de diagnostic este diferențierea unui posibil fibrom de o tumoră malignă ovariană, abces în trompele uterine/regiunea ovariană, diverticul din colon, rinichi pelvin, endometrioză, adenomioză, anomalii congenitale și sarcom uterin.

P CONSIDERAȚII GENERALE

Fibroamele uterine nu sunt de fapt fibroase, ci constau din mușchi, probabil atât celule musculare netede, cât și țesut conjunctiv. Se crede că creșterea fibroamelor este stimulată de estrogen. Tendința fibroamelor de a apărea în timpul anilor de reproducere, de a crește în timpul sarcinii și de a regresa postmenopauză implică estrogenul ca un factor în cauza și creșterea lor. Fibroamele demonstrează adesea o creștere a creșterii în anii de perimenopauză, probabil din cauza ciclurilor anovulatorii cu un exces relativ de estrogen care apare de obicei neregulat în acest timp.

Fibroamele uterine apar la 20% până la 25% dintre femei până la vârsta de 40 de ani și la peste 50% dintre femei în general, femeile afro-americane întâmpinând o incidență mai mare. Fibromul este cea mai frecventă indicație pentru intervenții chirurgicale majore la femei și cea mai frecventă tumoare solidă la femei.

Cauza fibromului uterin rămâne prost înțeleasă. Creșterea concentrației locale de estradiol în fibromul însuși poate juca un rol în cauza și creșterea acestuia. Concentrațiile receptorilor de estrogeni în țesutul fibrom sunt mai mari decât în miometrul înconjurător, dar mai mici decât în endometru.

Cincizeci la sută până la 80% dintre fibroame nu provoacă simptome. Sângerarea anormală, inclusiv menoragia și metroragia, apare la 30% dintre femeile cu fibrom. Alte simptome sunt presiunea pelvină, balonare, congestie, frecvență urinară, dureri de spate și dureri în timpul activității sexuale vaginale. Uneori, complicațiile urinare pot fi un motiv de îngrijorare, deoarece se pot datora compresiei ureterului, care poate provoca apoi hidronefroză. Se crede că fibroamele sunt cauza a 2% până la 10% din cazurile de infertilitate. Fibroamele mari pot interfera, de asemenea, cu o sarcină normală, interferând cu creșterea fetală sau provocând ruperea prematură a membranelor, reținerea placentei, hemoragie postpartum, travaliu anormal sau o minciună fetală anormală. Incidența avortului spontan din cauza fibromului este estimată a fi de două până la trei ori mai mare decât cea la femeile fără fibrom.

Fibromul poate suferi modificări degenerative. Un tip de schimbare degenerativă apare atunci când creșterea continuă a fibromului depășește aportul de sânge. Un tip mai frecvent de modificare degenerativă implică o pierdere a detaliilor celulare ca urmare a scăderii vascularizației tumorii. Necroza duce la degenerescenta chistica. Calcificarea poate apărea în timp și este de obicei observată la femeile aflate în postmenopauză.

P DIAGNOSTIC

Pe baza numărului mitotic, atipiei nucleare și a altor caracteristici morfologice, tumorile uterine ale mușchilor netezi pot fi clasificate ca leiomioame, tumori ale mușchilor netezi cu potențial malign incert și leiomiosarcoame.

Un diagnostic prezumtiv de fibrom poate fi adesea pus pur și simplu cu o anamneză amănunțită și un examen pelvin adecvat. Un uter ferm mărit sau un uter cu margini neregulate este principala constatare la palpare. Diagnosticul trebuie să distingă un posibil fibrom de o tumoare malignă ovariană, abces de trompe sau regiune ovariană, diverticul, rinichi pelvin, endometrioză, anomalii congenitale, aderențe pelvine și o tumoare retroperitoneală (rar). Nu toate aceste distincții pot fi făcute cu un istoric medical, un examen fizic și o ecografie pelviană. Fibroamele pedunculate submucoase pot fi vizualizate prin laparoscopie, la fel ca fibroamele intramurale și subseroase.

Fibroamele uterine sunt clasificate în funcție de localizarea lor, după cum urmează:

Submucoasa (chiar sub endometru)

Intramural (în interiorul peretelui mușchiului uterin)

Subserosal (din peretele exterior al uterului)

Interligamentare (în colul uterin între cele două straturi ale ligamentului larg)

Pedunculat (pe tulpină, fie submucoasă, fie subseroasă)

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Terapiile naturale pentru fibromul uterin implică în mare măsură gestionarea oricăror simptome supărătoare. Femeile care caută o alternativă la intervenția chirurgicală pentru fibromul uterin nu vor găsi o alternativă de încredere pentru a-și micșora tumorile. Următoarele terapii pot ajuta la împiedicarea unui fibrom să crească și, de obicei, pot rezolva cu succes sau ameliora majoritatea simptomelor legate de tumoare. Așteptările de a reduce dimensiunea fibroamelor trebuie să fie scăzute, deși există rapoarte de cazuri individuale cu astfel de rezultate. Reducerea dimensiunii fibromului din cauza tratamentului este dificil de evaluat, în special la femeile în perimenopauză în vârstă de 40 de ani, care la un moment dat vor avea o producție de estrogen endogen mai scăzută, rezultând o diminuare a fibromului.

Dieta

Nu se cunoaște nicio abordare alimentară care să prevină sau să micșoreze fibromul uterin. Cu toate acestea, există argumente foarte puternice pentru mai multe intervenții alimentare. De exemplu, o dietă bogată în grăsimi saturate este asociată cu niveluri mai mari de estrogen în sânge și, prin urmare, ar putea avea potențialul de a exacerba fibromul. De asemenea, dietele sărace în fibre sunt asociate cu niveluri crescute de estrogen și excreție slabă a estrogenului. Este puțin probabil ca schimbarea dietei în sine să reducă dimensiunea fibromului, dar obiceiurile alimentare bune sunt încă importante pentru sănătatea generală; în plus, pot reduce unele dintre simptomele gastrointestinale care pot fi asociate cu fibroame mari sau fibroame pedunculate și un uter mărit. Observația clinică a demonstrat că terapiile naturale funcționează cel mai bine în contextul unui stil de viață sănătos, inclusiv al modificărilor dietei. Îmbunătățirea dietei poate ajuta la scăderea sângerărilor abundente sau a durerii și disconfortului cauzate de fibrom. Pe lângă aceste beneficii potențiale, îmbunătățirile dietetice sporesc bunăstarea generală.

Tradiția medicinei naturiste ține ferm de influența sănătății ficatului asupra sănătății și vitalității unui individ. Ficatul metabolizează estrogenul, care poate fi eliminat din organism transformându-l în estronă și în final în estriol, o formă mai slabă de estrogen, care are o capacitate foarte mică de a stimula uterul. Eșecul ficatului de a metaboliza în mod eficient estradiolul poate fi un mecanism prin care uterul devine supraestrogenizat și răspunde cu creșterea fibroamelor.

Grăsimile saturate, zahărul, cofeina, alcoolul și „mâncărurile nedorite” sunt probabil problematice în două moduri principale. În primul rând, ele interferează cu capacitatea organismului de a metaboliza estradiolul în estronă în estriol. În al doilea rând, unele dintre ele au deficit de vitamine B sau interferează cu metabolismul vitaminei B. Dacă vitaminele B lipsesc în dietă, ficatul va lipsi unele dintre materiile prime de care are nevoie pentru a-și desfășura procesele metabolice și pentru a regla nivelul de estrogen.

Cerealele integrale - cum ar fi orezul brun, ovăzul, hrișca, meiul și secara - sunt surse excelente de vitamine B. Cerealele integrale ajută, de asemenea, organismul să elimine estrogenii prin intestin. Rolul fibrelor integrale în scăderea nivelului de estrogen a fost raportat pentru prima dată în 1982.1 Acest studiu a constatat că femeile vegetariene care consumă o dietă bogată în fibre și sărace în grăsimi au niveluri mai scăzute de estrogen din sânge decât femeile omnivore cu diete sărace în fibre. Încă o dată, logica unei diete bogate în fibre ar avea implicații în prevenirea și, probabil, reducerea fibroamelor uterine din cauza efectului stimulator al estrogenului asupra creșterii fibroamelor.

O dietă bogată în fibre poate ajuta, de asemenea, la ameliorarea balonării și a congestiei asociate uneori cu fibroamele. Fibrele, prin înmulțirea scaunului și prin reglarea mișcărilor intestinale, pot ameliora unele dintre aceste simptome. Unele femei au greu să tolereze fibrele crescute în alimentația lor, deoarece funcția lor digestivă este altfel compromisă.

Deoarece există o asociere între a avea fibrom uterin și o creștere de patru ori a riscului de cancer endometrial,1 trei considerente dietetice ies în evidență peste celelalte: creșterea fibrelor alimentare, reducerea grăsimilor alimentare și creșterea aportului de produse din soia și alte leguminoase. Un studiu caz-control într-o populație multietnică (japoneză, albă, nativă hawaiană, filipineză și chineză) a examinat rolul soiei, fibrelor și alimentelor și nutrienților înrudiți în relație cu riscul de cancer de endometriu. Cercetătorii au descoperit asocieri pozitive între un nivel mai ridicat de aport de grăsimi și cancerul endometrial, între un nivel mai ridicat de aport de fibre și o reducere a riscului de cancer endometrial și între un consum ridicat de produse din soia și alte leguminoase și un risc scăzut de cancer endometrial. S-au găsit reduceri similare ale riscului pentru un consum mai mare de alte surse de fitoestrogeni, cum ar fi cerealele integrale, legumele, fructele și algele marine. Cercetătorii au concluzionat că dietele pe bază de plante sărace în calorii din grăsimi, bogate în fibre și bogate în leguminoase (în special soia), alimente din cereale integrale, legume și fructe reduc riscul de cancer endometrial. Aceste asocieri alimentare pot explica cel puțin parțial ratele mai scăzute de cancer uterin în țările asiatice, în comparație cu Statele Unite.

Unii au sugerat că, deoarece alimentele din soia sunt bogate în fitoestrogeni (în special izoflavone), care au un efect estrogenic slab, femeile cu fibrom uterin sau cancer endometrial ar trebui să evite fitoestrogenii. Această problemă merită câteva lămuriri. Fitoestrogenii din soia nu par să aibă un efect estrogenic asupra uterului uman decât în doze mai mari de 150 mg izoflavone zilnic la femeile aflate în postmenopauză. Ele par a fi selective în ceea ce privește țesuturile asupra cărora au efect estrogenic și țesuturile sau organele asupra cărora au efect antiestrogenic. Alimentele din soia pot fi analoge cu o clasă mai nouă de medicamente numite modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen: acţionează într-un fel într-o parte a corpului şi în alt mod într-o altă parte a corpului. Se pare că în uter, izoflavonele din soia au un efect antiestrogenic.

Suplimente nutritive

Multe dintre simptomele legate de fibromul uterin pot fi tratate eficient cu terapii naturale. Această secțiune prezintă suplimente nutritive care pot controla sau diminua creșterea

fibroamelor. Din păcate, aceste recomandări se bazează mai mult pe tradiție, teorie, logică și experiențe clinice decât pe dovezi științifice.

Factori lipotropi

Suplimentele precum inozitol și colina exercită un efect lipotrop, adică promovează eliminarea grăsimilor din ficat. Suplimentele lipotrope sunt de obicei o combinație de vitamine și plante și, uneori, un extract de ficat animal conceput pentru a susține funcția ficatului de eliminare a grăsimilor, detoxifiere a deșeurilor organismului, detoxifiere a substanțelor nocive externe (pesticide, combustibili fosili etc.) și metabolizare și excreție de estrogeni. Aceste produse lipotrope variază în formulările lor, în funcție de producător, dar toate sunt similare și sunt destinate acelorași utilizări. Mulți conțin acum fitonutrienți anticancer care se găsesc în legumele din familia verzei, cum ar fi indol-3-carbinol (I3C), diindoilmetan (DIM) și sulforafan. Cercetările au arătat că acești compuși ajută la descompunerea formelor de estrogeni care cauzează cancer în forme netoxice, făcându-le deosebit de importante la femeile cu fibrom uterin.2a,2b

Enzimele pancreatice

Suplimentarea cu enzime pancreatice se face de obicei pentru a trata insuficiența pancreatică cu simptome de balonare abdominală, gaze, indigestie, alimente nedigerate în scaun și malabsorbție. Logica utilizării lor în tratamentul fibromului uterin este că enzimele pancreatice ajută la digerarea țesutului muscular fibros/neted și astfel dizolvă fibroamele. Atunci când este utilizat în acest scop, suplimentul cu enzime pancreatice trebuie luat între mese și nu în timpul meselor.

Medicamente botanice

Ierburi tradiționale

Multe plante au fost folosite în medicamentele tradiționale pe bază de plante în încercarea de a trata femeile cu fibrom uterin. Plantele și formulările pe bază de plante descrise aici sunt folosite în încercarea de a reduce fibromul uterin sau de a încetini creșterea acestora. S-a raportat anecdotic că au un succes modest în reducerea dimensiunii și numărului de fibrom uterin. Nu există nicio cercetare științifică care să documenteze rezultatele, dar protocolul este prezentat aici ca o opțiune.

Alternativa lui Scudder. Alternativul Scudder trebuie utilizat la 30 până la 40 de picături într-o cantitate mică de apă caldă de trei ori pe zi. Componentele sale sunt după cum urmează:

Tuberculi Corydalis (Dicentra canadensis)

Scoarță de arin negru (Alnus serrulata)

Rădăcina de mere (Podophyllum peltatum)

Planta cu flori de smochin (Scrophularia nodosa)

Rădăcină de doc galben (Rumex crispus)

Echinaceea compusă/Rădăcină roșie.

Echinacea (Echinacea spp.)

Rădăcină roșie (Ceanothus americanus)

Rădăcină de Baptisia (Baptisia tinctoria)

Frunza de tuia (Thuja occidentalis)

Rădăcină de Stillingia (Stillingia sylvatica)

Rădăcină steag albastru (Iris versicolor)

Scoarță de frasin înțepător (Xanthoxylum clava-herculus)

Scoarță de frasin de munte (Fraxinus americanus)

Rădăcină roșie (Ceanothus americanus)

Rădăcina vieții (Senecio aureus)

Rădăcina de mere (Podophyllum peltatum)

Rădăcina de Helonias (Chamaelirium luteum)

Rădăcină Goldenseal (Hydrastis canadensis)

Lobelia (Lobelia inflata)

Rădăcină de ghimbir (Zingiber officinalis)

Gelsemium/Phytolacca compus. Gelsemium/Phytolacca compus este cunoscut și ca formula Turska. Are următorii constituenți:

Rădăcina de gelsemium (Gelsemium sempervirens)

Poke root (Phytolacca americana)

Aconit (Aconitum napellus)

Rădăcină de Bryonia (Bryonia dioica)

Alte extracte din plante de luat în considerare.

Arbore cast (Vitex agnus castus)

Urzici (Urtica dioica)

Rădăcină de brusture (Arctium lappa)

Rădăcină de păpădie (Taraxacum officinalis)

Struguri din Oregon (Berberis aquifolium)

Crila (Crinum latifolium)

Crila a făcut parte din istoria și folcorul vietnamez de generații. Numeroase beneficii ale Crinum au fost raportate de-a lungul anilor, dar niciunul nu a fost studiat clinic până de curând. Dintre cele 12 soiuri de Crila, o varietate specifică în special, C. latifolium „Tram", numită după cercetătorul principal, a fost studiată la femeile cu fibrom uterin. Un studiu de 3 luni pe 195 de femei cu tumori fibrom uterine a fost efectuat în trei spitale din Vietnam în 2007. Crila a scăzut dimensiunea sau a oprit creșterea tumorilor fibromului la 79,5% dintre femei. În 20,5%, creșterea tumorii a continuat într-un ritm foarte lent. În timp ce un flux menstrual abundent a fost raportat de 36% dintre femei înainte de a lua Crila, acesta a scăzut la doar 1% după tratament. Efectele secundare raportate au fost ușoare, inclusiv greață, dureri de cap, uscăciune vaginală și bufeuri, dar acestea au scăzut în timp.3

Aplicații topice.

Poke ulei de rădăcină: Frecați pe burtă peste uter seara înainte de culcare timp de 1 lună, apoi de două până la trei ori pe săptămână.

Pachete cu ulei de ricin: Aplicați pe bazin de trei până la cinci ori pe săptămână.

Fitoestrogeni din plante

Trei tipuri de fitoestrogeni se găsesc în plantele medicinale: lactone ale acidului resorcilic, steroizi și steroli și fenolici. Fitoestrogenii sunt prezenți în aproape fiecare plantă în niveluri cel puțin modeste, unele plante având niveluri deosebit de ridicate. Lactonele acidului rezorcilic nu sunt adevărați fitoestrogeni, deoarece provin din contaminarea cu mucegaiul plantelor, mai degrabă decât să fie sintetizate de plantă.

Steroizii sunt estrogenii steroizi clasici, estradiolul și estrona, care se găsesc în cantități foarte mici în câteva plante, cum ar fi semințele de măr, palmierii curmale și semințele de rodie, în intervalul de la 1 până la 10 părți per miliard.4-6 Diosgenina este un derivat de steroizi găsit în cel puțin 20 de plante, inclusiv specii de igname sălbatic.

Beta-sitosterolul este cel mai comun fitosterol și, prin urmare, este distribuit pe scară largă în întregul regn vegetal. Se găsește în uleiurile de plante, cum ar fi uleiul de germeni de grâu, uleiul din semințe de bumbac și uleiul de soia și este fitosterolul dominant găsit în usturoi și ceapă. Sursele din plante includ rădăcina de lemn dulce, saw palmetto și trifoiul roșu. Stigmasterolul este strâns legat de beta-sitosterol. Uleiul de soia este o sursă importantă de stigmasterol; este o sursă mai bună pentru sinteza de laborator a progesteronului decât

beta-sitosterolul. Unele surse de plante sunt brusture, fenicul, lemn dulce, lucernă, anason și salvie. Fitoestrogenii fenolici sunt membri ai celei mai mari familii de substanțe vegetale, flavonoidele, care are peste 4000 de membri individuali. Termenul de flavonoid derivă din latinescul flavus, care înseamnă „galben", deoarece flavonoidele sunt responsabile pentru pigmenții galben, roșu, alb și albastru din plante.

Substanțele fenolice includ următoarele substanțe:

Izoflavonele, care sunt prezente în concentrații mai mari în leguminoase, în special în soia, decât în orice alte plante.

Coumestans, dintre care coumestrol este singurul membru estrogenic cunoscut. Coumestrolul este de aproximativ șase ori mai estrogenic decât izoflavonele.7 Trifoiul roșu este o plantă medicinală cu comestani considerabili.

Lignani, se găsesc în concentrații mari în cereale și cereale și cel mai mare în semințele de in.

Au existat anumite îngrijorări și controverse cu privire la modul în care fitoestrogenii afectează uterul, precum și dacă, pentru că au efect estrogenic, ar trebui evitate la femeile cu fibrom uterin sau cancer endometrial. Cercetările au arătat că fitoestrogenii reduc de fapt incidența cancerului uterin.

Majoritatea cercetărilor privind efectele fitoestrogenilor asupra uterului se găsesc în legătură cu industria agriculturii și sănătatea animalelor de pășunat. În anii 1940, s-a raportat că pășunatul oilor pe trifoi roșu în Australia era responsabil pentru infertilitatea acestora.8 Un studiu finlandez al leguminoaselor de pășune a identificat trifoiul roșu ca având cele mai mari concentrații de fitoestrogeni9 și a arătat că aportul abundent de trifoi roșu a dus la probleme de fertilitate la bovine.10

Într-un studiu privind efectele fitoestrogenilor la oi, sa observat că atât cumestanii, cât și izoflavonele produc modificări similare cu stimularea cu hormoni steroizi, cum ar fi estradiolul, în toate organele țintă.11 Printre aceste modificări a fost și o creștere a greutății uterine. Alți cercetători au examinat legarea fitoestrogenilor de uter și vagin. Coumestrol a îmbunătățit temporar absorbția estradiolului de către uter și vagin la doar 1 oră după injectarea la șoareci.12 Cercetătorii acestui studiu au remarcat, de asemenea, că coumestrolul a inhibat de fapt absorbția estradiolului de către uter într-o manieră prelungită; au postulat că a existat de fapt un efect inhibitor la nivelul receptorilor de estradiol. Alți cercetători au observat că cumestanii și izoflavonele concurează cu estradiolul pentru situsurile receptorilor uterin, dar au mai puțină afinitate pentru ele decât estradiolul.13

S-a descoperit că Coumestrol crește greutatea uterului la o doză de 100 mcg atunci când este administrat șobolanilor la un anumit moment în dezvoltarea glandelor.14 Efectul estrogenic al fitoestrogenilor pare să fie dependent de doză. Când sunt administrați în doze suficient de mari, fitoestrogenii au efecte estrogenice asupra tuturor țesuturilor care sunt

ținta estradiolului. Trebuie să se răspundă la două întrebări: Ce este o doză excesiv de mare și sunt observațiile la animale translabile la om? O modalitate de a răspunde la prima întrebare este de a observa că țările cu un aport mare de fitoestrogeni (Japonia, Thailanda, China) nu au rate crescute de fibrom uterin.

Ca și în cazul cancerului de sân, datele privind femeile din diferite culturi susțin concluzia că fitoestrogenii din soia nu sunt un stimul estrogen pentru endometru. Soia este probabil un antagonist al estrogenului în uter, cel puțin în doze mai mici de 150 mg/zi, și este asociată cu rate scăzute de cancer endometrial în țările în care aportul de fitoestrogeni din soia este mare.15

Un studiu recent a ridicat o anumită îngrijorare cu privire la dozele mari de fitoestrogeni din soia și efectele endometriale.16 Un total de 298 de femei au finalizat un studiu de 5 ani, fie cu 150 mg/zi de izoflavone din soia, fie comprimat placebo. Dintre femeile care au folosit 150 mg de izoflavone de soia, 70% au avut un endometru clasificat ca fiind atrofic, comparativ cu 81% dintre cele care au primit placebo. Apariția hiperplaziei endometriale a fost mai mare în grupul cu soia comparativ cu grupul placebo (3,37% vs 0%). Nu au existat cancere endometriale în niciunul dintre grupuri. Efectul estrogenic nu a fost detectabil la 30 de luni, ci doar la sfârșitul studiului de 5 ani.

Tripterygium wilfordii Hook F

Un studiu necontrolat, dar bine conceput, a analizat eficacitatea terapiei pe bază de plante tradiționale chinezești, T wilfordii Hook F, asupra fibromului uterin.17 Cercetătorii au folosit mai multe măsuri obiective pentru răspunsul clinic, inclusiv măsurarea ultrasonografică a mărimii fibromului și determinarea estradiolului din sânge, progesteronului, testosteronului, hormonului foliculo-stimulator, hormonului de stimulare a foliculului, nivelului de hormon proimunolactinic și radioasatinei. Măsurătorile au fost efectuate la momentul inițial și la 3 și 6 luni. Tratamentul a fost eficient și dependent de timp; 28% dintre fibroame au răspuns în 3 până la 4 luni și 52% în 5 până la 6 luni. Un total de 25 din cei 65 de pacienți au fost amenoreici în timpul tratamentului. În comparație cu valorile pretratament, tratamentul cu T wilfordii a indus o creștere a nivelurilor medii de LH și FSH și o scădere a nivelurilor medii de estradiol și progesteron. Cercetătorii au speculat că acest rezultat s-a datorat probabil unui efect inhibitor reversibil asupra ovarelor.

Progesteron bioidentic

Mai multe studii mai vechi au sugerat că progesteronul poate inhiba creșterea fibromului uterin. Lipschutz18 a demonstrat că progesteronul administrat la cobai a prevenit formarea de tumori care altfel ar fi induse de estrogen. În 1946, Goodman19 a raportat șase cazuri de fibroame uterine diagnosticate clinic, care au regresat după utilizarea terapiei cu progesteron. În legătură cu fibromul uterin, expresia și reacția receptorilor de estrogen și progesteron la acești hormoni este o problemă complexă.20

Lee21 a postulat că, deoarece fibroamele uterine sunt un rezultat al stimulării estrogenului și a ceea ce el numește „dominanța estrogenului”, problema este o deficiență relativă de progesteron, iar corectia este utilizarea progesteronului natural. El a afirmat că dominanța estrogenului este o problemă mult mai mare decât este recunoscută de medicina convențională:

Deoarece multe femei în vârstă de treizeci de ani încep să aibă cicluri neovulatoare, produc mult mai puțin progesteron decât se aștepta, dar totuși produc estrogen normal (sau mai mult). Rețin apa și sare, sânii li se umflă și devin fibrochistici, se îngrașă (în special în jurul șoldurilor și trunchiului), devin deprimați și își pierd apetitul sexual; în plus, oasele lor suferă pierderi de minerale și dezvoltă fibroame. Toate sunt semne ale dominanței estrogenului în raport cu o deficiență de progesteron. Atunci când este înlocuit suficient progesteron natural, tumorile fibrom nu mai cresc în dimensiune (în general scad în dimensiune) și pot fi împiedicate să crească până la menopauză, după care se vor atrofia. Acesta este efectul inversării dominanței estrogenului.

Forma preferată de progesteron natural pentru tratarea fibroamelor (cu excepția cazului în care pacientul are sângerări abundente) este o cremă topică cu aproximativ 400 mg de progesteron pe uncia de cremă. Crema trebuie aplicată un sfert de linguriță, o dată până la două ori pe zi timp de 1 săptămână după menstruație și apoi un sfert până la jumătate de linguriță de două ori pe zi în următoarele 2 săptămâni (a doua jumătate a ciclului menstrual). Crema cu progesteron nu se utilizează timp de 1 săptămână în timpul fluxului menstrual. Crema se aplică pe partea interioară a brațelor, a pieptului, a coapselor și/sau a palmelor.

O altă teorie și contraopinie despre relația dintre progesteron și fibromul uterin ridică câteva întrebări cu privire la utilizarea hormonului la femeile cu fibrom. Rein et al22 de la Brigham and Women's Hospital au publicat un raport în 1995 care afirmă nu numai

că nu există nicio dovadă că estrogenul stimulează direct creșterea miomului, dar și că progesteronul și progesteronul favorizează creșterea fibroamelor.22 Raportul citează dovezile biochimice, histologice și clinice care susțin un rol important pentru progesteron și progesteron în creșterea mioamelor uterine. Această ipoteză cuprinzătoare se bazează pe analiza multor studii tehnice diferite, care, conform recenzenților, sugerează că dezvoltarea și creșterea mioamelor implică un lanț de evenimente în mai multe etape.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Dieta

Pacientul ar trebui să consume o dietă săracă în grăsimi și bogată în fibre, cereale integrale, semințe de in și alimente din soia, evitând în același timp grăsimile saturate, zahărul, cofeina și alcoolul.

Suplimente nutritive

Factori lipotropi: 1000 mg de colină și 1000 mg de metionină și/sau cisteină pe zi. Alternativ, S-adenosilmetionina (SAMe) poate fi utilizată la o doză de 200 până la 400 mg pe zi.

Alegeți una sau o combinație dintre următoarele:

Indol-3-carbinol: 300 până la 600 mg pe zi

Diindoilmetan (DIM): 100 până la 200 mg pe zi luate cu alimente

Enzime proteolitice, cum ar fi preparatele cu enzime mixte sau pancreatina (8-10x USP): 350 până la 750 mg între mese de trei ori/zi; sau Bromelaină: 250 până la 750 mg (1800 până la 2000 MCU) între mese de trei ori/zi

Medicamente din plante

Compus de echinaceea/rădăcină roșie: 30 de picături într-o cantitate mică de apă caldă de trei ori pe zi

REFERINȚE

Compus Fraxinus/Ceonothus: 30 de picături într-o cantitate mică de apă caldă de trei ori pe zi

Alternativa lui Scudder: 30 până la 40 de picături într-o cantitate mică de apă caldă de trei ori pe zi

Formula Turska: 5 picături într-o cantitate mică de apă caldă de trei ori pe zi

Tratament topic

Cremă bioidentică cu progesteron: un sfert de linguriță de două ori pe zi din ziua 15 până în ziua 26

Ulei topic de rădăcină peste uter în fiecare noapte timp de 1 lună, apoi o dată până la trei ori pe săptămână

Terapii de medicina convențională

În cazul în care fibroamele provoacă sângerări abundente, se poate utiliza un tratament medical cu progestogeni sau contraceptive orale pentru a gestiona sângerarea. Unele fibroame și uter sunt suficient de mari încât tratamentul prechirurgical cu acetat de leuprolidă (Lupron) poate facilita o opțiune chirurgicală mai puțin radicală. Ecografia focalizată de mare intensitate este o nouă tehnică monmedială utilizată pentru tratarea fibroamelor. În plus, modulatorii selectivi ai receptorilor de progesteron sunt investigați ca tratament pentru durerea și sângerarea fibroamelor și pentru reducerea dimensiunii fibroamelor.

Chirurgie

Unele femei vor trebui să ia în considerare opțiunile lor chirurgicale, care se bazează pe dimensiunea, numărul și locația fibroamelor, după cum urmează:

Miomectomie

Chirurgie laparoscopică pentru fibroame subseroase și pedunculate

Embolizare uterină

Rezecția histeroscopică a fibroamelor submucoase

Histerectomie supracervicală (unele fibroame se pot preta la o histerectomie laparoscopică supracervicală)

Histerectomie vaginală asistată de laparoscopie

Goldin B, Allercreutz H, Gorbach SL, et al. Modele de excreție a estrogenului și niveluri plasmatice la femeile vegetariene și omnivore. N Engl J Med. 1982;307:1542-1547.

Goodman MT, Wilkens LR, Hankin JH și colab. Asocierea consumului de soia și fibre cu riscul de cancer endometrial. Am J Epidemiol. 1997;146: 294-306.

2a. Michnovicz JJ, Bradlow HL. Metabolismul și excreția estrogenului alterat la om după consumul de indol-3-carbinol. Nutr Cancer.

1991;16(1):59-66.

2b. Rajoria S, Suriano R, Parmar PS, et al. 3,3'-diindolilmetanul modulează metabolismul estrogenului la pacienții cu boală proliferativă tiroidiană: un studiu pilot. tiroida. 2011 Mar;21(3):299-304.

Tramvaiul Nguyen Thi Ngoc. Pentru a evalua efectul și posibilitatea acceptării CRILA în tratamentul tumorii fibromului uterin. Vietnam National Institute of Gerontology Hospital, 2007. http://www.crilahealth.com/wp-content/uploads/2011/03/Uterus-Fibroid-Tumor-research-10-09.pdf.

Dean D, Exley D, Goodwin T. Oestrogeni steroizi în plante: re-estimarea estronei în semințele de rodie. Fitochimie. 1971;10:2215-2216.

Verdeal R, Ryan D. Estrogeni care apar în mod natural în alimentele vegetale: o revizuire. J Protecția alimentelor. 1979;42:577-583.

Price K, Fenwick G. Estrogeni care apar în mod natural în alimente: o revizuire. Food Addit Contam. 1985;2:73-106.

Miksicek R. Flavonoide estrogenice: cerințe structurale pentru activitatea biologică. Proc Soc Exp Biol Med. 1995;208: 44-50.

Bennetts H, Underwood E, Shier F. O problemă de reproducere a oilor în divizia de sud-vest a Australiei de Vest. J Dept Agric West Aust. 1946;23:1-12.

Saloniemi H, Wahala K, Nykanen-Kurki P, et al. Conținutul de fitoestrogeni și efectul furajelor de leguminoase. Proc Soc Exp Biol Med. 1995;208:13-17.

Kallela K, Heinonen K, Saloniemi H. Estrogeni vegetali: cauza scăderii fertilității la vaci. Un raport de caz. Nord Vet Med. 1984;36:124-128.

Adams N. Mucusul cervical și eficiența reproductivă la oi după expunerea la pășuni estrogenice. Aust J Agric Res. 1977;28:481-489.

Folman Y, Pope G. Efectul acetatului de noretisteron, al dimetilstilbestrolului, al genisteinei și al cumestrolului asupra absorbției estradiolului de către uter, vagin și mușchi scheletici la șoareci imaturi. J Endocrinol. 1969;44:213-218.

Shutt D, Cox R. Legarea de steroizi și fito-estrogen la receptorii uterini de oaie in vitro.

J Endocrinol. 1972;52:299-310.

Medlock K, Branham W, Sheehan D. Efectele cumestrolului și equolului asupra tractului reproducător în curs de dezvoltare al șobolanului. Proc Soc Exp Biol Med. 1995;208:67-71.

Parkin D, Muir C, Whelan S, et al. eds. Incidența cancerului pe cinci continente. Lyon: Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului Publicații Științifice Nr. 120; 1992:301-431, 486-509.

Unfer V, Casini M, Costabile L, et al. Efectele endometriale ale tratamentului pe termen lung cu fitoestrogeni: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Fertil Steril. 2004;82(1):145-148.

Gao Y, Chen D. Studiu clinic asupra efectului Tripterygium wilfordii Hook. f. pe leiomiom uterin. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2000;35:430-432.

Lipschutz A. Fibroamele experimentale și acțiunea antifibromatogenă a hormonilor steroizi. JAMA. 1942;120:171-175.

Goodman A. Terapia cu progesteron în fibromiomul uterin. J Clin Endocrinol Metab. 1946;6:402-408.

Bodner K, Bodner-Adler B, Kimberger O, et al. Expresia receptorilor de estrogen și progesteron la pacienții cu tumori ale mușchilor netezi uterine. Fertil Steril. 2004;81:1062-1066.

Lee J. Ce poate să nu-ți spună medicul despre menopauză. New York: Warner Books; 1996.

Rein M, Barbieri R, Friedman A. Progesteron: un rol critic în patogeneza mioamelor uterine. Am J Obstet Gynecol. 1995;172:14-18.

Vaginită

Tori Hudson, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Creșterea volumului secrețiilor vaginale.

Culoarea, consistența sau mirosul anormal al secrețiilor vaginale.

Mâncărime vulvovaginală, arsură sau iritație.

Introitusul poate prezenta eritem negru, iar mucoasa vaginală poate prezenta congestie sau peteșii.

Pot fi prezente disurie sau dispareunie.

p CONSIDERAȚII GENERALE

Vaginita, unul dintre cele mai frecvente motive pentru care femeile apelează la asistență medicală, este cea mai frecventă problemă ginecologică întâlnită de medicii care acordă îngrijire primară femeilor. Afectează toate grupele de vârstă și are o varietate de etiologii. O vaginită inițială poate fi diagnosticată cu ușurință dacă medicul folosește instrumente obiective și ușor de tratat, dar vaginita recurentă poate fi printre cele mai supărătoare și provocatoare condiții atât pentru practicieni, cât și pentru pacienți. Diagnosticarea greșită precoce duce la vizite repetate la cabinet, precum și la un tratament inadecvat sau întârziat. Coinfectiile nedetectate sau un diagnostic incorect pot avea si consecinte, uneori grave, mai ales la gravide.

Pe lângă faptul că provoacă disconfort fizic și jenă, vaginita este importantă din punct de vedere medical din mai multe motive. Poate coexista cu cervicita si poate fi legata de o infectie cu transmitere sexuala; unele dintre aceste organisme pot fi capabile să urce și să provoace boală inflamatorie pelvină (BIP). PID poate duce la rândul său la cicatrici tubare, infertilitate sau sarcină ectopică. Infecțiile vaginale cronice asimptomatice au fost implicate în infecțiile recurente ale tractului urinar prin acțiunea lor ca rezervoare ale agentului infecțios.1,2 Unele tipuri de infecții vaginale, cum ar fi vaginita bacteriană (VB) în timpul sarcinii, sunt asociate cu nașterea prematură, ruptura prematură a membranelor, amnionita, endometria, coriometria și postpartum; dacă sunt prezente la naștere, acestea pot fi asociate cu o incidență crescută a infecției neonatale, cu consecințe potențial grave sau fatale.

Ecosistemul vaginal este un mediu care constă dintr-o relație importantă între microflora endogenă normală, produșii metabolici ai microflorei și gazdei, estrogen și nivelul pH-ului.

Microflora normală a unui vagin sănătos este alcătuită din numeroase microorganisme, inclusiv Candida, specii de Lactobacillus, bacterii aerobe gram-negative și organisme facultative (speciile Mycoplasma și Gardnerella vaginalis), precum și bacteriile anaerobe obligatorii (în primul rând Prevotella, speciile Peptostreptococcus, speciile Eubactecus și Mobilium). Speciile de Lactobacillus domină vaginul sănătos al unei femei de vârstă reproductivă și, deși este dificil de spus cu certitudine care specii sunt cele mai comune, metodele de biologie moleculară și cel puțin un studiu au descoperit că Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rheuteri și Lactobacillus acidophilus sunt cele mai des prezente. crispatus, L. gasseri, L. jensenii și L. rhamnosus.4

Microflora normală a vaginului, dominată de lactobacili, este capabilă să inhibe aderența și creșterea agenților patogeni; epuizează nutrienții disponibili agenților patogeni și modulează răspunsul imun al gazdei și mediul vaginal.5,6 Lactobacilii acționează prin cel puțin trei mecanisme: (1) ajută la producerea acidului lactic și alți acizi ca un produs secundar al metabolismului glicogenului în celulele bolții vaginale și asigură un mediu acid vaginal normal de 3,5 până la 4,5. Mulți microbi patologici

nu poate supraviețui sau înflori în acest pH. (2) Multe specii de lactobacili produc peroxid de hidrogen, care, de asemenea, inhibă creșterea microbiană. (3) Lactobacilii sunt competitivi cu microorganismele patogene pentru aderarea la celulele epiteliale vaginale.

P TIPURI DE VAGINITE

Vaginita este de obicei clasificată ca fiind cauzată de drojdie, vaginoză bacteriană (BV), Trichomonas vaginalis sau vaginită atrofică. Cu toate acestea, aceste clasificări tradiționale au lăsat lacune în diagnosticul și tratamentul adecvat al mai multor scenarii atipice de vaginită. Experții în acest domeniu au propus trei categorii suplimentare, care includ vaginita descuamativă (DIV), vaginita Mobiluncus și lactobaciloza. Chiar și cu adăugarea acestor trei categorii, încă par să existe două modele de flora alterată la femeile simptomatice care nu se încadrează în niciuna dintre celelalte categorii desemnate. Stuart Fowler de la Clinica Mayo din Scottsdale, Arizona, a propus două categorii suplimentare de flora alterată: pe prima pe care o descrie ca vaginită neinflamatoare (VN) și a doua ca vaginită inflamatorie (IV). Odată cu recunoașterea acestor două modele de floră alterată, prezentările clinice care nu se potrivesc criteriilor obișnuite pentru diagnosticul BV, Trichomonas, Candida, vaginită atrofică, DIV sau lactobaciloză pot fi acum recunoscute și tratate. Detalii cu privire la aceste tipuri suplimentare de vaginită pot fi găsite în lucrarea publicată de Fowler.7

Vaginită atrofică

Vaginita atrofică este în primul rând o problemă a femeilor aflate în perimenopauză și în postmenopauză, deși poate apărea și la fetele prepuberale din cauza țesutului vaginal și vulvar slab estrogenizat și la femeile postpartum din cauza scăderilor bruște ale nivelurilor lor hormonale. Vaginul suferă mai multe modificări odată cu scăderea stimulării estrogenice, inclusiv o scădere a speciilor de Lactobacillus în vagin, o schimbare la un pH

mai alcalin, subțierea peretelui vaginal, mai puțină lubrifiere, țesut mai ușor iritat și inflamat și o susceptibilitate mai mare la infecții. Simptomele cel mai frecvent raportate sunt mâncărime sau arsuri și o scurgere apoasă subțire, care poate fi ocazional cu tentă de sânge. (Rețineți că orice sângerare vaginală la o femeie în postmenopauză necesită o evaluare completă pentru a exclude hiperplazia endometrială și carcinomul endometrial.) pH-ul este de obicei egal sau mai mare de 5,5, dar nu există nicio infecție. Alte plângeri comune includ dispa- reunirea și/sau uscăciunea vaginală cu activitate sexuală vaginală.

Vaginita infectioasa

Mai mult de 90% din vaginita la femeile în vârstă de reproducere este cauzată de VB, candidoză sau tricomoniază. BV este cea mai comună dintre cele trei. Cauzele mai puțin frecvente ale vaginitei infecțioase includ virusul herpes simplex, gonoreea și Chlamydia. Infecțiile vulvei - inclusiv foliculită, hidradenită, scabie, condilom, herpes, sifilis, papilomavirus uman și Candida - pot provoca mâncărimi și/sau secreții locale. Condițiile rare ale vulvei care provoacă mâncărime și/sau secreții includ chancroid, limfogranulomul venereum inghinal și moluscum contagiosum.

Vaginita infecțioasă (de exemplu, trihomoniaza) poate fi transmisă sexual sau poate apărea dintr-o perturbare a ecologiei delicate a vaginului sănătos (de exemplu, Candida și BV). „Infecțiile" vaginale implică frecvent organisme comune găsite în colul uterin și vagin la multe femei sănătoase asimptomatice.8

Factorul unificator în patogeneza infecțiilor vaginale nu este atât de mult o chestiune de organismele prezente în tractul genital al pacientului, cât mai degrabă de ceea ce se întâmplă cu pacienta pentru a o face susceptibilă la infecție.

Factorii care influențează mediul vaginal sunt pH-ul, conținutul de glicogen, nivelul de glucoză, prezența altor organisme (în special lactobacili), estrogenul, expunerea la spermicid, expunerea la spermicid nanoxinol-9, dusurile, sângele menstrual și prezența anticorpilor și a altor compuși în secrețiile vaginale. Mulți dintre acești factori sunt, la rândul lor, afectați de mediul intern al femeii și de sănătatea generală.

Disfuncția imună poate predispune o femeie la infecții crescute, inclusiv infecții vaginale. Imunitatea deprimată poate apărea ca urmare a deficiențelor nutriționale, a medicamentelor (de exemplu, steroizi), a sarcinii sau a unei boli grave, cum ar fi HIV. Alte afecțiuni medicale pot predispune o femeie la agenți infecțioși, cum ar fi diabetul zaharat, hipotiroidismul, leucemia, boala Addison, sindromul Cushing și sarcina.

Factorii predispozanți pentru infecțiile cu transmitere sexuală includ un număr mai mare de parteneri sexuali, sex neprotejat, pilule contraceptive, steroizi, antibiotice, îmbrăcăminte strânsă, materiale ocluzive, dușuri, bazine cu clor, hârtie igienică parfumată și niveluri scăzute de lactobacili în vagin. Tabelul 213-1 rezumă diferențierea diagnostică a celor mai frecvente cauze de vaginită infecțioasă.

Trichomonas vaginalis

Trichomonas vaginalis este un protozoar flagelat puțin mai mare decât un leucocit. Poate fi găsit în tractul urogenital inferior atât la bărbați, cât și la femei. Oamenii par a fi singura sa gazdă, iar transmiterea sexuală pare să fie modul său principal de diseminare. Trichomonas nu invadează țesuturile și rareori provoacă complicații grave. Cel mai frecvent simptom este leucoreea asociată cu mâncărime și arsuri. Secreția este frecvent mirositoare, galben-verzuie și spumoasă. „Cervixul de căpșuni" cu hemoragii punctate se găsește doar la un mic procent dintre pacienții cu infecție cu Trichomonas. Trichomonadele cresc optim la un pH de 5,5 până la 5,8,9. Astfel, condițiile care cresc pH-ul, cum ar fi creșterea progesteronului, vor favoriza creșterea excesivă a Trichomonas. În schimb, un pH vaginal de 4,5 la o femeie cu vaginită sugerează un alt agent decât Trichomonas. O cantitate salină umedă de lichid vaginal proaspăt demonstrează prezența unor organisme mobile mici pentru a confirma diagnosticul la 80% până la 90% dintre purtătorii simptomatici.10,11.

Candida albicans

Atât frecvența relativă, cât și incidența totală a vaginitei candidozice au crescut dramatic, de 2,5 ori, în ultimii 20 de ani. Această creștere este paralelă cu o incidență în scădere a gonoreei și tricomoniazei.12 Mai mulți factori au contribuit la această incidență crescută, principalul dintre aceștia fiind utilizarea mai mare a antibioticelor. Modificările pe care antibioticele le fac atât în ecologia intestinală, cât și în cea vaginală favorizează creșterea Candida. În anii 1970, Miles și colab.11 au găsit o corelație de 100% între culturile genitale și cele gastrointestinale de Candida, ceea ce a condus la sugestia că colonizarea intestinală semnificativă cu Candida poate fi factorul predispozant cel mai semnificativ în candidoza vulvovaginală. Cu toate acestea, această sugestie nu a fost confirmată de cercetări adecvate.

Steroizii, contraceptivele orale și creșterea continuă a incidenței diabetului zaharat contribuie toate la această problemă. Candida este de 10 până la 20 de ori mai frecventă în timpul sarcinii, datorită pH-ului vaginal crescut, glicogenului epitelial vaginal crescut, glicemiei crescute și glicozuriei intermitente. Infecțiile cu drojdie sunt de trei ori mai răspândite la femeile care poartă chiloți decât cele care poartă lenjerie de bumbac, deoarece chiloții împiedică uscarea zonei.13

O femeie care are patru sau mai multe episoade de candidoză vulvovaginală în decurs de 1 an este clasificată ca având boală recurentă. Multe cazuri de infecții recurente cu drojdie pot fi cauzate de tulpini nonalbicans de Candida. Aceste tulpini rezistente au devenit mai problematice în ultimii ani, deoarece femeile au folosit din ce în ce mai mulți agenți antifungici (vezi Caseta 213-1). Există trei teorii principale pentru a explica de ce femeile au vaginită recurentă de drojdie: (1) teoria rezervorului intestinal, care presupune că reinocularea unui pacient se datorează populării Candida în tractul gastrointestinal și migrând în vagin; (2) teoria transmiterii sexuale, care indică posibilitatea ca partenerul sexual să fie sursa recidivei; și (3) teoria recăderii vaginale, care susține că unele femei păstrează un număr mic de drojdii, chiar și după tratament, care mai târziu provoacă o reapariție a simptomelor. Un corp considerabil de cercetări susține această ultimă

teorie.14,15 Aceste studii includ cercetări imunologice care sugerează că femeile cu infecții recurente au un răspuns imunitar anormal la infecție, ceea ce le face susceptibile la episoade ulterioare.16

Simptomul principal al vaginitei candidoze este mâncărimea vulvară, care poate fi severă. Arsura vulvei poate fi, de asemenea, experimentată și poate fi exacerbată prin urinare sau activitatea sexuală vaginală. De asemenea, este obișnuit să existe o creștere sau modificare a consistenței secrețiilor vaginale. Într-un caz clasic, aceasta este asociată cu prezența unei secreții groase, caș sau „brânză de vaci” care aderă de pereții vaginali. Prezența unei astfel de scurgeri este o dovadă puternică a unei infecții cu drojdie, dar absența acesteia nu exclude Candida. Mai puțin de 20% dintre pacienții simptomatici cu infecție cu candidoză prezintă de fapt plasturi clasici de afte. Alte indicii ale unei etiologie candidozice sunt prezența eritemului vulvei și excoriațiile datorate zgârieturilor. pH-ul vaginal nu este de obicei modificat. Nici caracterul scurgerii, nici simptomatologia nu sunt suficiente singure pentru a stabili un diagnostic de Candida. O montare umedă în soluție salină sau 10% KOH trebuie efectuată întotdeauna și prezența miceliului confirmată. Formele în devenire de drojdie pot fi găsite atât în vaginul normal, cât și în cel simptomatic, dar stadiul micelial se găsește numai la femeile simptomatice.

CASETA 213-1 Factori care predispun la vaginita candida

Alergii

Antibiotice

Diabet zaharat

pH vaginal crescut

Candidoza gastrointestinală

Contraceptive orale

Chiloți

Sarcina

Steroizi

Vaginoza bacteriana

Termenul de vaginoză bacteriană a fost folosit acum cel mai des pentru a descrie o schimbare a florei de la o predominanță a lactobacililor la o predominanță a bacteriilor anaerobe și facultative, ceea ce are ca rezultat o degradare a mucinelor care formează o barieră naturală de gel pe epiteliul vaginal. Această distrugere a stratului de mucină determină o secreție vaginală caracteristică BV. În plus, distrugerea acestor mucine expune epiteliul cervical și permite altor organisme să afecteze colul uterin, ducând la apariția celulelor indicii. Modificările de pe suprafața epitelială provoacă, de asemenea, schimbări

imunologice. Femeile cu BV au o suprareglare a interleukinei-1-beta și o scădere a moleculelor protectoare, cum ar fi inhibitorul de protează leucocitară secretorie.

Au fost identificați trei factori principali pentru a explica modul în care trecerea de la un mediu predominant lactobacili la unul în care domină anaerobii și bacteriile facultative și, prin urmare, de ce unele femei experimentează BV - activitate sexuală, dusuri și absența lactobacililor producători de peroxid în vagin. Un nou partener sexual și activitatea sexuală frecventă sunt asociate cu o incidență crescută a BV. În general, transmiterea sexuală a BV nu este bine înțeleasă. Este posibil să nu fie cu adevărat transmisă sexual, ci mai degrabă poate apărea prin diferite mecanisme, altele decât transmiterea sexuală a agenților patogeni. Dusurile de rutină sunt asociate cu pierderea vaginului

lactobacili și apariția BV. Femeile care fac duș regulat au VB de două ori mai des decât femeile care nu au.17 Este posibil ca femeile cu o absență a lactobacililor producători de peroxid în vagin să nu aibă locuința normală a lactobacililor la menarhe, sau poate că lactobacilii au fost prezenți, dar au fost eliminați prin utilizarea de antibiotice cu spectru larg.

Alți factori au fost asociați cu dezvoltarea BV. Fumatul de țigară este asociat cu BV, dar poate fi legat de scăderea răspunsului imun. Fondul rasial a fost, de asemenea, asociat cu BV. Femeile hispanice au cu 50% mai multe șanse de a avea BV, iar femeile afro-americane au șanse de două ori mai mari.18 Deși motivele acestor diferențe nu sunt clare, știm că femeile afro-americane practică dușurile de dus de două ori mai des decât femeile albe și că femeile afro-americane au mai puține șanse să aibă lactobacili în vagin.

Examinarea pentru BV implică un istoric medical, observarea secreției și determinarea pH-ului vaginal. La femeia cu BV simptomatică, vaginul are un miros de pește. Descărcarea caracteristică este subțire, întunecată sau gri plictisitoare. Mâncărimea nu este frecventă în cazul BV, dar poate fi prezentă dacă există o scurgere abundentă. Ar trebui efectuat un test de miros și un test de montare umedă pentru a detecta celulele indicii și a observa flora vaginală. O abundență de diferite bacterii și absența sau scăderea lactobacililor este în concordanță cu un diagnostic de BV. Numărul de bacterii crește de la 100 de ori la 1000 de ori. Pentru ca un diagnostic de BV să fie pus, trebuie îndeplinite trei dintre următoarele patru criterii:

Secreții subțiri, de culoare gri închis sau plictisitor, omogene, urat mirositoare, care aderă de pereții vaginali

pH vaginal mai mare de 4,5

Rezultat pozitiv al testului KOH (miros/amină).

Prezența celulelor indicii la examinarea microscopică a monturii umede

pH-ul este ridicat la 5 până la 5,5 în majoritatea cazurilor și pare să existe o corelație între pH-ul ridicat și prezența mirosului.19

Când o pacientă are patru sau mai multe episoade de VB într-un an, problema ei de bază este cel mai probabil incapacitatea de a restabili un ecosistem vaginal normal cu lactobacilii dominanti. Nu există o definiție a BV recurentă, dar majoritatea clinicienilor ar fi probabil de acord că mai mult de patru episoade într-un an ar defini tulburarea. Aproximativ 30% dintre femei experimentează o recidivă a BV simptomatică în decurs de 1 până la 3 luni, iar aproximativ 70% au o recidivă în decurs de 9 luni.20 Nu este întotdeauna clar dacă recurența reprezintă o recidivă sau o reinfecție. O altă posibilitate este ca o femeie să fie asimptomatică uneori, dar, din cauza ecosistemului vaginal anormal, are o afecțiune cronică subiacentă, astfel încât uneori este simptomatică și alteori nu. Femeile care sunt asimptomatice, dar nu au lactobacili, au de patru ori mai multe sanse de a prezenta BV. Din păcate, nu avem un tratament dovedit pentru femeile asimptomatice.

Există potențiale consecințe semnificative ale florei vaginale alterate în plus față de susceptibilitatea la BV. Femeile cu VB și fără suficienți lactobacili sunt mai susceptibile la virusul imunodeficienței umane (HIV) și gonoree.21,22 PID este, de asemenea, asociată cu BV. Există, de asemenea, acum dovezi bune că organismele la femeile însărcinate cu BV pot urca în tractul genital și pot provoca naștere prematură, iar astfel de femei sunt mai susceptibile de a avea endometrită postpartum. Femeile cu BV prezintă, de asemenea, un risc crescut de infecție după o intervenție chirurgicală ginecologică.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Considerații dietetice

Mediul intern al vaginului este o reflectare a stării întregului corp. Se eliberează continuu secreții vaginale care afectează și sunt afectate de flora microbiană. Aceste secreții conțin apă, nutrienți, electroliți și proteine, cum ar fi imunoglobulina secretorie (Ig) A. Cantitatea și caracterul acestor componente sunt modificate de factori hormonali și dietetici. O dietă generală sănătoasă este recomandată în toate cazurile pentru a asigura disponibilitatea tuturor nutrienților în cantitate suficientă pentru a optimiza capacitatea organismului de a răspunde la condițiile în schimbare. O dietă bine echilibrată, săracă în grăsimi, zaharuri și alimente rafinate este deosebit de importantă în vaginite datorate organismelor infecțioase, în special Candida. Pacienții cu imunitate deprimată sunt susceptibili la rate mai mari de infecție, în special cele datorate Candida, Trichomonas și herpes (a se vedea capitolul 56 pentru o discuție suplimentară despre efectele dietei asupra funcției imune).

Nutrienții deosebit de importanți pentru buna funcționare imunitară sunt zincul; vitaminele A, C și E; mangan; și complexul de vitamine B.

O dietă bogată în alimente care conțin lizină și săracă în alimente care conțin arginină reduce numărul și severitatea focarelor herpetice. Cu toate acestea, multe dintre alimentele bogate în lizină sunt produse de origine animală, care sunt, de asemenea, bogate în grăsimi. O dietă cu conținut scăzut de arginină combinată cu suplimente de lizină asigură niveluri adecvate de lizină fără un aport excesiv de grăsimi.

Niciun alt aliment nu poate fi considerat la fel de medicinal ca iaurtul Lactobacillus. Un studiu din 1992 a investigat efectele ingerării zilnice de iaurt care conține L. acidophilus asupra a 33 de femei cu cinci sau mai multe episoade pe an de vaginită candidoză. Treisprezece femei au finalizat studiul. Femeile au fost randomizate în două grupuri, primul grup primind 8 oz de iaurt L. acidophilus zilnic timp de 6 luni și apoi fără iaurt timp de 6 luni. Celălalt grup a consumat dieta fără iaurt în primele 6 luni și apoi dieta care include iaurt pentru a doua 6 luni. A existat o reducere de trei ori a infecțiilor și a colonizării candidoze în timpul dietei cu iaurt în comparație cu dieta fără iaurt.23

Există, de asemenea, studii care nu susțin un rol al iaurtului în prevenirea vaginitei candidozice recurente.24

Suplimente nutritive

Pentru menținerea generală a sănătății și a competenței imunitare, un supliment multivitaminic/multimineral de înaltă calitate oferă o compensare cu costuri reduse pentru majoritatea deficiențelor alimentare. În plus, nutrienții discutați aici pot fi utili în unul sau mai multe tipuri de vaginită.

Vitamina A și Beta-Caroten

Atât vitamina, cât și beta-carotenul sunt necesare pentru creșterea și integritatea normală a țesuturilor epiteliale, cum ar fi mucoasa vaginală. Vitamina A este esențială pentru răspunsul imun adecvat și rezistența la infecții. IgA secretorie, un factor major de rezistență la infecții, este mai scăzută la subiecții cu deficit de vitamina A.25 Betacarotenul este o sursă de precursori netoxici ai vitaminei A. În plus, s-a dovedit că crește numărul de celule T și că le modifică în mod favorabil raporturile.26 Vitamina A excesivă poate fi toxică și teratogenă. Acest lucru este deosebit de îngrijorător la femeile de vârstă reproductivă. Aportul total de vitamina A trebuie limitat la 5000 UI/zi. Dacă se utilizează doze mai mari de vitamina A, pacienții trebuie atenționați să fie deosebit de atenți la contracepție. Ar trebui să se folosească mai degrabă carotenoide amestecate decât beta-caroten sintetic.

Vitaminele B

Organismul are nevoie de una sau mai multe dintre vitaminele B pentru aproape fiecare activitate metabolică. Vitaminele B sunt necesare pentru metabolismul carbohidraților, catabolismul și sinteza proteinelor, replicarea celulară,

și funcția imunitară. S-a demonstrat că vitaminele B2 și Bg au efecte asemănătoare estrogenului și că acționează sinergic cu estradiolul. Vitamina Bi și acidul pantotenic îmbunătățesc acțiunea estradiolului, deși ele însele nu au activitate estrogenică.27 Această descoperire sugerează că vitaminele B pot fi utile în condiții de deficit de estrogen, cum ar fi vaginita atrofică, mai ales dacă sunt combinate cu fitoestrogeni.

Vitamina C și bioflavonoide

Vitamina C și bioflavonoidele sunt esențiale în orice proces legat de funcția imunitară. Deficitul de vitamina C reduce activitatea fagocitară a leucocitelor. Atât vitamina C, cât și bioflavonoidele îmbunătățesc integritatea țesutului conjunctiv, reducând astfel răspândirea infecției. Ambii nutrienți sunt, de asemenea, utili în diminuarea frecvenței și severității focarelor herpetice.27-32

Vitamina C vaginală a fost utilizată pentru a trata BV. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a folosit un comprimat de 250 mg de vitamina C introdus vaginal o dată pe zi timp de 6 zile.33 Din cei 100 de participanți, 50 au primit tratamentul activ și 50 placebo. La sfârșitul studiului, semnificativ mai mulți pacienți aveau încă BV în grupul placebo (35,7%), comparativ cu grupul cu tablete de vitamina C (14%). Nu au existat celule indicii la 79% dintre pacienții care au primit vitamina C, față de 53% în grupul placebo. Bacteriile au dispărut în 77% din grupul cu vitamina C față de 54% în grupul placebo, iar lactobacilii au reapărut în 79,1% din grupul cu vitamina C față de 53,3% în grupul placebo.

Vitamina E

Lipsa vitaminei E deprimă răspunsul imun și rezistența gazdei. Această situație poate fi corectată prin doze mari de vitamina E suplimentară. Mai multe experimente au arătat rezistență crescută la infecția cu chlamydia atunci când subiecții au fost suplimentați cu vitamina E. Vitamina E reglează, de asemenea, retinolul la oameni, iar o inadecvare a vitaminei E împiedică utilizarea vitaminei A în ciuda aportului adecvat de retinol.

Aportul excesiv de vitamina E (>1200 UI/zi), cu toate acestea, poate fi imunosupresiv și poate crește tranzitoriu tensiunea arterială. Se spune că această vitamină îmbunătățește stocarea glicogenului și tonusul mușchiului inimii. Astfel, trebuie avută o precauție suplimentară la pacienții cu diabet zaharat, hipoglicemie, hipertensiune arterială sau boli de inimă. Pentru astfel de pacienți cu risc ridicat, suplimentarea ar trebui să înceapă cu o doză zilnică de 100 UI; cu monitorizarea valorilor glicemiei sau tensiunii arteriale, doza trebuie crescută lent în timp (de exemplu, cu 50 UI/zi).

Zinc

Toate polimerazele ADN și ARN și enzimele de reparare și replicare necesită zinc. Zincul îmbunătățește sinteza prostaglandinei (PG) E1, normalizează activitatea limfocitelor și îmbunătățește creșterea epitelială. Nivelurile scăzute de zinc sunt asociate cu imunitate deprimată și atrofie timică, ambele fiind corectabile atunci când zincul este completat. Zincul este, de asemenea, esențial pentru utilizarea corectă a vitaminei A. Mulți adulți altfel bine hrăniți primesc mai puțin de 50% din doza alimentară recomandată de zinc din dieta lor și au unul sau mai multe semne măsurabile de deficiență de zinc.35'37.

S-a demonstrat că tratamentul cu zinc local și oral reduce durata și severitatea focarelor de herpes. Acest lucru se poate datora fie efectului zincului asupra producției de prostaglandine, fie activității antivirale directe a ionului de zinc. Nivelurile ridicate de zinc sunt, de asemenea, toxice pentru Chlamydia și Trichomonas și au fost utilizate cu succes în vaginite care nu au răspuns la terapia cu antibiotice.38'42

Medicamente botanice

Glycyrrhiza glabra

Lemnul dulce (G. glabra) are activitate antivirală împotriva virusurilor ARN și ADN și a fost folosit cu succes în tratamentul herpesului. Numărul și severitatea recidivelor pot fi reduse prin aplicarea repetată a gelului de lemn dulce pe leziunile active.43 Acidul 18-beta gliciretinic s-a dovedit in vitro a fi eficient împotriva Candida.44 (Pentru discuții suplimentare, vezi capitolul 96.)

Clorofilă

Clorofila are actiune bacteriostatica si actiune calmanta. Clorofila solubilă în apă poate fi adăugată la soluțiile de dus pentru ameliorarea simptomatică a vaginitei.45'47

Allium sativum

Usturoiul (A. sativum) — care este antibacterian, antiviral și antifungic — s-a dovedit a fi eficient chiar și împotriva unor organisme rezistente la antibiotice.48'52 Componenta majoră care inhibă creșterea din extractul de usturoi este alicina; prin urmare, sunt de preferat produsele cu usturoi cu cea mai mare cantitate de alicină. Caței de usturoi pot fi curățați cu atenție pentru a nu-i tăia și apoi perforați cu ață și folosiți ca tampoane. O capsulă de usturoi poate fi, de asemenea, introdusă în vagin.

Hydrastis canadensis și Berberis vulgaris

Goldenseal (H. canadensis) și strugurii Oregon (B. vulgaris) conțin berberină, care are un efect semnificativ împotriva multor bacterii. Berberina îmbunătățește funcția imună atunci când este administrată intern sub formă de ceai și oferă o ameliorare locală simptomatică atunci când este utilizată în soluții de dus, deoarece este liniștitoare pentru membranele mucoase inflamate.53'56 (Pentru discuții suplimentare, vezi capitolul 97).

Melaleuca alternifolia

Un extract alcoolic din uleiul arborelui de ceai (M. alternifolia), diluat la 1% în apă, exercită o puternică acțiune antibacteriană și antifungică. Într-un studiu s-a demonstrat că este eficient în tratarea trichomonazei, candidozei și cervicitei. Tratamentul consta in dusuri zilnice combinate cu tampoane saturate folosite saptamanal. Nu au fost raportate reacții adverse, iar pacienții au comentat favorabil efectul său calmant57 (pentru discuții suplimentare, vezi capitolul 102). Diverse preparate din ulei de arbore de ceai au demonstrat activitate antimicrobiană împotriva Staphylococcus aureus și C. albicans.58

Amestec botanic

Femeile cu scurgeri vaginale anormale care s-au prezentat la o clinică ginecologică din India au fost desemnate aleatoriu să primească fie o cremă care conține ulei de semințe de Azadirachta indica (neem), extract de saponină Sapidus mukerossi (reetha) și chinină sau

placebo. Au aplicat crema intravaginal la culcare timp de 14 zile. Rezultatele au fost destul de impresionante. Evaluarea simptomatică și microbiană a arătat că 10 din 12 femei cu vaginită C. trachomatis s-au recuperat în decurs de 1 săptămână, iar 10 din 17 cu BV s-au recuperat în 2 săptămâni. Nu s-a găsit niciun beneficiu la femeile cu infecții candida sau trichomonale și nici una dintre femeile care au utilizat placebo nu s-a recuperat de la vreuna dintre infecții.59

Alți agenți

Specia Lactobacillus

Lactobacilii sunt organismele dominante în vaginul unei femei sănătoase aflate în premenopauză în vârstă de reproducere. Proprietățile acestor tulpini, inclusiv adezivitatea lor, capacitatea de a produce acizi și peroxid de hidrogen și producția de bacteriocide și

biosurfactanți—conferă protecție gazdei. Selectarea speciilor și tulpinilor de Lactobacillus în scopuri terapeutice cu aceste proprietăți ar trebui să fie un principiu călăuzitor pentru utilizarea lor în tratament. Au fost publicate date substanțiale despre o serie de tulpini, proprietățile lor și capacitatea lor de a lupta împotriva agenților patogeni. Multe specii și tulpini specifice au demonstrat activitate antipatogenă; acestea includ L. rhamnosus GG, L. acidophilus NCFM, L. casei Shirota, L. reuteri MM-53, L. casei CRL-431, L. rhamnosus GR-1, L. fermentum RC-14 (acum numită L. rheuteri), L. plantarum 299V, și alte străini L. salivacirius, precum L. johnsonii LC1, L. plantarum 299V și L. crispatus CTV05 au, de asemenea, un potențial excelent datorită capacității lor de a coloniza vaginul și de a produce peroxid de hidrogen, deși sunt necesare mai multe date.

Mai multe studii au susținut utilizarea Lactobacillus în prevenirea și tratamentul vaginitei. Un studiu privind tratarea BV a constatat că atât administrarea vaginală, cât și administrarea orală plus vaginală de lactobacili au fost eficiente în reducerea pH-ului vaginal, tratarea infecției curente și prevenirea recurenței în următoarele 3 luni. vaginită și a constatat că cele două tratamente sunt la fel de eficiente în prevenirea candidozei.62 După orice tratament convențional cu antibiotice, lactobacilii vaginali pot fi restabiliți prin administrarea concomitentă de Lactobacillus și estriol vaginal în doză mică.63 Un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a BV a fost efectuat cu femei cărora li sa administrat 100 de zile vagină pentru 100 de zile. şi apoi randomizat pentru a primi capsule vaginale timp de 10 zile conţinând fie un placebo, fie o combinaţie de L. gasseri şi L. rhamnosus (10 miliarde de unităţi formatoare de colonii/capsulă); acest lucru a fost apoi repetat timp de 3 cicluri. Probioticele nu au îmbunătățit eficacitatea tratamentului cu BV în timpul primei luni de tratament. Cu toate acestea, femeile inițial „vindecate” au fost urmate timp de 6 cicluri menstruale sau până la recidivă în acest interval de timp. La sfârșitul a 6 luni, 64,9% din grupul tratat cu probiotice erau încă fără VB, comparativ cu 46,2% din grupul placebo.85

Un alt studiu a înrolat 125 de femei aflate în premenopauză diagnosticate cu VB prin prezența iritației vaginale, a secreției și a mirosului „de pește”, precum și a criteriilor

Nugent și a detectării enzimei sialidaze. Subiecții au fost tratați cu metronidazol oral (500 mg) de două ori pe zi din zilele 1 până la 7 și randomizați pentru a primi oral Lactobacillus rhamnosus GR-1 (1 x 10[9]) și Lactobacillus reuteri RC-14 (1 x10[9]) sau placebo de două ori pe zi, după cum a fost determinat de rezultatul normal din zilele 1. Scor Nugent, test de sialidază negativ și fără simptome sau semne de BV în ziua 30. Un total de 106 subiecți s-au întors pentru o urmărire de 30 de zile, dintre care 88% s-au vindecat în grupul cu antibiotic/probiotic, comparativ cu 40% în grupul cu antibiotic/placebo (P <0,001). Dintre subiecții rămași, 30% subiecții din grupul placebo și niciunul din grupul cu probiotice au avut BV, în timp ce 30% din grupul placebo și 12% din grupul cu probiotice au intrat în categoria intermediară pe baza scorului Nugent, rezultatului sialidazei și constatărilor clinice. Număr mare de Lactobacillus sp. (>10[5] CFU/mL) au fost recuperate din vagin la 96% subiecți tratați cu probiotice, comparativ cu 53% martori în ziua 30. În rezumat, acest studiu a arătat utilizarea eficientă a lactobacililor și a antibioticului în eradicarea BV la femeile din Africa de culoare.86

Există mai multe studii care arată aceste specii specifice în tratamentul BV. Într-un alt studiu clinic, 64 de femei în premenopauză cu BV diagnosticată au primit o doză unică de tinidazol (2 g) și fie o capsulă de L. rhamnosus GR-1 (1 x 10[9]) și L. reuteri RC-14 (1 x 10[9]), fie placebo oral, de două ori pe zi, de la un grup de zile la 28 de zile probiotic. rata de vindecare (scor Nugent și test Amsel) a BV comparativ cu placebo (87,5% vs 50%; P = 0,001). Conform scorului Gram-Stain Nugent, mai multe femei din grupul probiotic au fost evaluate cu microbiotă vaginală „normală” comparativ cu placebo (75% vs 34,4%; p = 0,011).87

O altă modalitate de a utiliza aceste specii probiotice este după tratamentul convențional. Într-un studiu clinic, 95 de femei (39 cu BV, 45 cu VVC și 11 au avut ambele infecții) au fost randomizate pentru a primi o capsulă vaginală care conține L. gasseri LN40, L. fermentum LN99, L. casei rhamnosus LN113, P. acidilactici LN23, timp de 10 zile sau 10 zile (10)[18]-[18]. tratament conventional. Tulpinile probiotice au fost prezente în culturile vaginale la 2 până la 3 zile după administrare (53% colonizate după o menstruație). Nouăzeci și trei la sută dintre femeile din grupul cu probiotice s-au vindecat după 2 până la 3 zile, comparativ cu 83% din grupul placebo (78% față de 71% după prima menstruație).

Un studiu clinic pentru candidoza vulvovaginală a folosit supozitoare Lactobacillus GG care au fost administrate de două ori pe zi timp de 7 zile femeilor cu mai mult de 5 infecții pe an.64 Patru dintre cele cinci femei cu culturi de drojdie pozitive au avut culturi negative după ce au primit acest tratament. Toate femeile au raportat îmbunătățirea simptomelor lor vaginale de eritem și scurgeri.

Un alt studiu a examinat capacitatea Lactobacillus intravaginal de a reduce riscul de VVC la 164 de femei HIV pozitive.65 Aceste femei au fost randomizate în trei grupuri, un grup primind L. acidophilus intravaginal o dată pe săptămână. Al doilea grup a primit săptămânal clotrimazol vaginal, iar al treilea grup a primit un placebo. Pe parcursul studiului de 21 de luni, riscul relativ de a dezvolta VVC a fost de 0,5 pentru grupul cu lactobacili și 0,4 pentru grupul antifungic prescris, comparativ cu placebo. În plus, femeile care au folosit lactobacili

au trecut o perioadă mai lungă de timp până s-au infectat, comparativ cu femeile care au primit un placebo.

Alte studii au demonstrat că atunci când lactobacilii sunt administrați pe cale orală, aceștia colonizează vaginul și/sau reduc infecțiile vaginale cu candidoză. Trei studii, toate folosind L. rhamnosus GR-1 și L. fermentum RC-14, au fost pozitive și au arătat o reducere semnificativă a drojdiei66 sau o reducere a recurențelor vaginitei cu drojdie67 sau restabilirea florei vaginale normale la femeile cu antecedente de VVC68.

O revizuire a tratamentelor cu Lactobacillus pentru VVC în 20 0369 a constatat că Lactobacillus administrat pe cale vaginală sau ingerată oral este capabil să colonizeze ecosistemul vaginal și că suplimentarea trebuie să continue în general 2 până la 6 luni pentru a susține colonizarea continuă. De asemenea, autorul a concluzionat că studiile controlate sunt încurajatoare, dar puține și că aceste studii au avut un număr mic de participanți, controale inadecvate sau lipsă de orbire, rate ridicate de uzură și nu au fost consecvente în forma de Lactobacillus utilizat. În plus, au produs rezultate contradictorii.

Există câteva studii care nu susțin rolul probioticelor în prevenirea VVC sau BV recurente.24,70

Singur sau în combinație cu alte terapii vaginale sau orale, speciile și tulpinile de Lactobacillus combinate selectate pot oferi cheia pentru stabilirea microflorei vaginale normale, prevenirea infecțiilor recurente și tratarea infecțiilor acute candidozice și bacteriene ale vaginului.

Iod

Iodul utilizat local este eficient împotriva unei game largi de organisme, inclusiv Trichomonas, Candida, Chlamydia și vaginita nespecifică. Povidonă-iod (Betadine) are toate avantajele iodului fără dezavantajele înțepăturii și colorării. Un studiu publicat în 1969 a constatat că povidona-iodul este eficient în tratarea a 100% din cazurile de vaginită candidoză, 80% din cazuri datorită

Trichomonas și 93% din infecții combinate. Deși dușul nu a fost la fel de recomandat, acest studiu a găsit o soluție de dus diluată la 1 parte iod în 100 părți apă (de exemplu, 1,5 până la 3 lingurițe povidon-iod la 1 litru de apă) utilizată de două ori pe zi timp de 14 zile pentru a fi eficientă împotriva majorității organismelor.69,71'78

Acid boric

Supozitoarele cu acid boric există de foarte mult timp și sunt atât antibacteriene, cât și antifungice, deși mecanismul său exact de acțiune nu este clar. O ipoteză este acidificarea vaginală a acidului boric, care duce apoi la pătrunderea peretelui celular fungic și la distrugerea membranei celulare fungice. Cu toate acestea, deoarece concentrația minimă inhibitoare a acidului boric funcționează cel mai bine la un pH similar cu un vagin normal neinfectat, ipoteza acidității crescute poate să nu explice efectele sale terapeutice.

S-a demonstrat că capsulele vaginale de acid boric tratează candidoza cu rate de succes egale sau mai bune decât cele ale nistatinei. În cel mai impresionant studiu, 100 de femei cu vaginită cronică rezistentă la drojdie pentru care terapia convențională extinsă și prelungită a eșuat au fost tratate cu supozitoare vaginale care conțineau 600 mg de acid boric de două ori pe zi timp de 2 sau 4 săptămâni. Acest regim a fost eficient în vindecarea a 98% dintre femeile cu eșec de răspuns la agenții antifungici cei mai des utilizați78, oferind astfel o terapie ieftină și ușor accesibilă pentru infecțiile vaginale cu drojdie.79,80.

O revizuire recentă a acidului boric pentru vaginita recurentă cu candida aruncă o lumină asupra eficacității acestuia.89 Paisprezece studii, inclusiv două studii clinice randomizate, nouă serii de cazuri și patru rapoarte de caz au fost incluse în această revizuire a dovezilor clinice care utilizează acid boric intravaginal pentru candidoza vulvovaginală. Acidul boric a fost comparat cu nistatina, gterconazolul, flucitozina, itraconazolul, clotrimazolul, ketoconazolul, fluconazolul, buconazolul și miconazolul. Ratele de vindecare micologică și clinică au fost următoarele:

Acid boric: variat de la 40% la 100%

Nistatina: 50%

Terconazol: 70%

Flucitozina: 90%

Itraconazol: 90,9%

Clotrimazol: 36%

Ketoconazol: 50%

Fluconazol: 28,6% până la 92,3%

Buconazol: 100%

Miconazol: 100%

Ratele de recurență au variat de la 0% la 45,5% la cei care utilizează acid boric. Niciunul dintre studii nu a găsit rate de recurență semnificative statistic. Senzația de arsură vaginală a fost raportată în mai puțin de 10% din cazuri, iar scurgerile apoase în timpul tratamentului și eritemul vaginal au fost raportate în șapte studii.

Kudzu (Pueraria mirifica)

P mirifica a fost examinată pentru efectul său asupra simptomelor vaginale, indicelui de sănătate vaginală, pH-ului vaginal și citologiei vaginale la femeile aflate în postmenopauză.81 În acest studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, participanților li sa administrat fie 20, 30 sau 50 mg de P mirifica în capsulă sau placebo zilnic timp de 24 de săptămâni. Simptomele medii de uscăciune vaginală în grupul de tratament au scăzut după 12 săptămâni,

iar indicele de maturizare a crescut după 24 de săptămâni. Acest efect este dovada unui efect estrogenic asupra țesutului vaginal datorită acestei plante și indică utilizarea sa clinică pentru uscăciunea vaginală și dispareunia datorată atrofiei vaginale.

Hamei

Un studiu a fost realizat folosind un gel combinat care conține fitoestrogeni din extract de hamei, acid hialuronic, lipozomi și vitamina E.82 Acest studiu deschis necontrolat a fost efectuat pe 150 de femei în postmenopauză care prezentau uscăciune vaginală și simptome asociate. Un supozitor vaginal pe zi a fost introdus în primele 14 zile și apoi un supozitor la două zile timp de 14 zile. Obiectivul principal a fost evaluarea uscăciunii vaginale atât de către pacient, cât și de către investigator. Obiectivele secundare au fost evaluarea altor simptome, inclusiv mâncărimi vaginale, arsuri, dispareunie, inflamație, umflături sau iritații sau abraziuni vulvovaginale. Printre cele 130 de femei care au finalizat studiul, scala medie de uscăciune vaginală a scăzut de la 7,92 la 0 până la sfârșitul tratamentului. Mâncărimea a dispărut progresiv pe toată perioada tratamentului și doar 4 femei mai aveau mâncărime la sfârșitul tratamentului. Arsura a fost severă la 92 de femei la momentul inițial, moderată la 26 și ușoară la 11. Până la sfârșitul tratamentului, doar 4 femei s-au plâns de arsuri ușoare. Dispareunia, de asemenea, sa îmbunătățit progresiv; până la sfârșit, doar 5 femei din cele 130 care au raportat dispareunie ușoară până la moderată sau severă au avut dispareunie ușoară. De asemenea, inflamația și iritația mucoasei vulvare și vaginale s-au îmbunătățit semnificativ de la începutul până la sfârșitul perioadei de tratament.

Estrogeni

Terapia cu estrogeni este cel mai eficient tratament pentru vulvovaginita atrofică moderată până la severă. Terapiile sistemice cu estrogeni și terapiile estrogen-progestative sunt eficiente pentru tratarea acestor simptome. Cu toate acestea, atunci când atrofia urogenitală este principala sau singura indicație pentru estrogen, se recomandă terapia cu estrogeni vaginal local și nu terapia hormonală sistemică.

DHEA vaginala

Un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a evaluat efectul ovulelor intravaginale zilnice de DHEA, timp de 12 săptămâni, la femeile aflate în postmenopauză. Principalele criterii de evaluare au fost parametrii disfuncției sexuale ai libidoului, excitației, orgasmului și dispareuniei la femeile aflate în postmenopauză cu atrofie vaginală.83 Un total de 218 femei în postmenopauză au fost randomizate pentru a primi un ovul zilnic fie fără DHEA, 3,25 mg DHEA, fie 6,5 mg DHEA, 13 mg DHEA, DHEA. Ovulele conțineau prasteron, într-un agent lipofil fabricat de Recipharm of Suedia. La 12 săptămâni, comparativ cu placebo, ovulul de 13 mg a îmbunătățit simptomele cu 68% în domeniul abreviat funcție sexuală/excitație/senzație, în domeniul excitare/lubrificare cu 39%, orgasmul cu 75% și uscăciunea în timpul actului sexual cu 57%. De asemenea, DHEA s-a descurcat mai bine decât

placebo în domeniul dorinței de inventar al calității vieții specifice menopauzei cu 49% până la 23%.

Într-un studiu similar realizat de aceiași autori, nivelurile serice de DHEA vaginală nu au prezentat modificări minime sau nu au prezentat modificări în timpul perioadei de studiu, care a durat până la 12 săptămâni. Toate valorile au rămas în intervalul normal al femeilor aflate în postmenopauză.84 Acest lucru este de bun augur pentru problemele de siguranță.

P ABORDAREA DIAGNOSTICĂ

Unele femei ezită să le menționeze medicilor simptomele de vaginită din jenă, asociindu-le cu o igienă personală deficitară sau cu promiscuitate. Din cauza frecvenței relative de apariție a vaginitei și a potențialului de consecințe grave dacă aceasta nu este tratată, toate pacientele ar trebui să fie chestionate direct cu privire la prezența pruritului, a secreției vaginale, a disuriei sau a altor simptome de vaginită. Următorul protocol subliniază abordarea de bază a diagnosticului:

Obțineți un istoric ginecologic și sexual complet, inclusiv detalii despre activitatea sexuală și practicile pacientului și partenerului sau partenerilor ei. Determinați metoda de contracepție, obiceiurile de igienă personală și orice automedicație. Excludeți prezența simptomelor asociate care sugerează BIP sau infecție sistemică. Întrebați despre aparițiile anterioare și despre diagnosticul, tratamentul și rezolvarea acestora.

Identificarea agentului cauzal este esențială pentru succesul tratamentului și evaluării. Pentru a facilita diagnosticul, pacienta trebuie instruită să evite dusurile, actul sexual și medicamentele vaginale cu 1 până la 2 zile înainte de vizita la cabinet.

Determinați prin examinare cu speculum dacă secreția provine din vagin sau din colul uterin. Observați starea mucoasei vaginale și caracterul oricărei secreții. Specimenele trebuie colectate și apoi plasate pe lame pentru examinare cu soluție salină și KOH. Utilizați hârtie cu pH, benzi de testare a aminelor și microscopia monturi umede.

Evaluați pH-ul.

Utilizați microscopia atunci când este necesar pentru diagnostic (de exemplu, prepararea umedă KOH).

Trebuie prelevate probe de cultură adecvate dacă diagnosticul rămâne în discuție sau dacă se dorește screening-ul pentru gonococ sau Chlamydia (foarte recomandat). Trebuie efectuată o examinare abdominală/bimanuală. O cultură genitală poate fi utilizată pentru a diagnostica streptococul beta, drojdia, BV (nu bine), Staphylococcus aureus și Escherichia coli. Se poate comanda o cultură de drojdie și se poate face o cerere de identificare a diferitelor tulpini de Candida. Pentru pacientele gravide trebuie comandată o sondă de ADN streptococi de grup B sau o cultură de streptococ de grup B.

Testul Affirm VP III este utilizat pentru a diagnostica speciile de Candida, BV și trichomonaza.

Thin Prep poate testa de fapt mulți agenți patogeni diferiți, inclusiv detectarea și identificarea papilomavirusului uman și a genotipului său, HPV 16/18, Chlamydia, gonococ, Trichomonas, drojdie, Actinomyces, herpesvirusuri I și II, streptococul de grup B, BV, sifilis, ureaplasmă și micoplasmă.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Deoarece aproximativ 90% din toate cazurile de vaginită se datorează infecțiilor cu Candida, Trichomonas sau Gardnerella, următoarele recomandări sunt îndreptate în primul rând către tratamentul acestor organisme. Datorită naturii infecțioase a acestor organisme, sprijinul imunitar (prin dietă adecvată, suplimente nutriționale și medicamente botanice) este un aspect important al terapiei. Pentru recomandări suplimentare privind tratarea vaginitei atrofice, vezi capitolul 188; pentru herpes simplex, vezi capitolul 172.

Dieta

Pentru toate cauzele de vaginită, se recomandă o dietă bogată în nutrienți. Toate alimentele rafinate și carbohidrații simpli ar trebui eliminate, iar grăsimile trans și grăsimile saturate trebuie menținute la minimum. Dacă sunt suspectate alergii alimentare, acestea trebuie determinate și eliminate.

Suplimente

Vitamina A: 5000 UI/zi sau beta-caroten 50.000 UI/zi

Vitamina C: 500 până la 1000 mg la fiecare 4 ore

Complex B: un complex B echilibrat, cu o medie de 20 până la 50 mg din fiecare dintre componentele majore

Zinc: 10 până la 15 mg/zi

Vitamina E: 200 UI/zi

Specii Lactobacillus oral și vaginal; doza depinde de durata și tipul infecției

Medicamente botanice

Hydrastis canadensis (goldenseal)

Dozele de trei ori pe zi sunt următoarele:

Rădăcină uscată sau infuzie (ceai): 2 până la 4 g

Tinctură (1:5): 6 până la 12 ml (1,5 până la 3 lingurițe)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1 sau 8% până la 12% conținut de alcaloizi): 250 până la 500 mg

Allium sativum (usturoi): doză echivalentă cu 4000 mcg alicină.

Recomandări generale

În tratarea vaginitei infecțioase, trebuie avute în vedere următoarele concepte de medicină naturală:

Îndepărtați/limitați obstacolele de vindecare

Îmbunătățește imunitatea vaginală

Susține imunitatea sistemică

Restabiliți pH-ul vaginal

Restaurați micromediul vaginal

Restabiliți ecologia intestinală

Reduce inflamația/iritarea

Oferă ameliorarea simptomelor

Corectați condițiile medicale coexistente

În toate cazurile de vaginită cronică, capsulele Lactobacillus sau iaurtul Lactobacillus trebuie utilizate zilnic, cel puțin oral, dacă nu vaginal, pentru a reinocula vaginul cu aceste organisme dorite. Utilizarea orală ar trebui să continue timp de 2 până la 6 luni pentru a asigura colonizarea.

Eșecurile tratamentului se pot datora diagnosticului incorect, reinfectării, netratării factorilor predispozanți sau rezistenței pacientului la tratamentul utilizat.

Infecțiile cu Trichomonas la femei necesită tratament concomitent al partenerului de sex masculin.

În cazurile de BV recurentă sau cronică sau vaginită de drojdie, clinicianul ar trebui să ia în considerare tratarea atât a partenerilor de sex masculin, cât și de sex feminin, infecție în care este o posibilă explicație pentru boala recurentă.

Recomandări specifice/Eșantion de tratamente

Vaginită acută candidoză

8 oz de iaurt Acidophilus în fiecare zi

Lactobacillus sp. 2 până la 10 miliarde de unități formatoare de colonii de două ori pe zi timp de 14 zile

Acid boric: 600 mg plasat în capsule de două ori pe zi timp de 3 până la 7 zile

Vaginita cronică cu candida

8 oz de iaurt Acidophilus în fiecare zi

L. specii (de exemplu, rhamnosus, rheuteri) 1-5 miliarde; de două ori pe zi timp de 1 până la 6 luni

Acid boric: 600 mg supozitoare vaginale de două ori pe zi timp de 2 săptămâni (4 săptămâni dacă pacienta nu este lipsită de simptome și examinarea cu montare umedă arată totuși organisme la 2 săptămâni)

Pentru a preveni iritarea vulvarului de la acidul boric distribuit din capsula dizolvată, pe organele genitale externe se poate aplica ulei de vitamina E sau vaselina.

Vaginoza bacteriana

Tableta vaginala de vitamina C timp de 6 zile si apoi supozitoare cu acid boric o data pe zi timp de 1 saptamana

Mai multe specii/tulpini de Lactobacillus 2 miliarde sau mai mult pe zi timp de 2 săptămâni

Sprijin imunitar sistemic

Trichomonas

Povidonă-iodă: aplicată de două ori pe zi

Sulfat de zinc: aplicat pe zi

Ulei de M. alternifolia: aplicat pe zi

Crema intravaginala cu estriol, 1 mg/g. Se introduce 1 g pe zi timp de 2 săptămâni, apoi 1 g de două ori pe săptămână ca întreținere. Alte optiuni de estrogen vaginal: crema vaginala de estradiol 0,1%, crema Premarin, Estring, Vagifem.

Luați în considerare ovulele DHEA vaginale 13 mg/zi timp de 12 săptămâni, apoi de două ori pe săptămână.

REFERINȚE

Fidel P, Sobel J. Imunopatogeneza candidozei vulvovaginale recurente. Clin Microbiol Rev. 1996;9:335-348.

Hawes S, Hillier S, Benedetti J, et al. Lactobacili producatori de peroxid de hidrogen si dobandirea infectiilor vaginale. J Infect Dis. 1996;174:1058-1063. Goldenberg R, Klebanoff M, Nugent R, et al. Colonizarea bacteriană a vaginului în timpul sarcinii în patru grupuri etnice. Am J Obstet Gynecol. 1996;174:1618-1624. Fleury FJ. Există o vaginită „nespecifică"? Med Times. 1978;106:37-43. Blackwell A, Fox A, Phillips I, et al. Vaginoză anaerobă (vaginită nespecifică): constatări clinice, microbiologice și terapeutice. Lancet. 1983;2:1379-1382. Martin J, Richardson B, Nyange P, et al. Lactobacili vaginali, flora microbiană și riscul de apariție a virusului imunodeficienței umane de tip 1 și de apariție a bolilor cu transmitere sexuală. J Infect Dis. 1999;180:1863-1868. Taha T, Hoover D, Dallabeta G, et al. Vaginoză bacteriană și tulburări ale florei vaginale: asociere cu o dobândire crescută a HIV. SIDA. 1998;12: 1699-1706.

Hilton E, Isenberg H, Alperstein P, et al. Ingestia de iaurt care contine Lactobacillus acidophilus ca profilaxie pentru vaginita candidoza. Ann Intern Med. 1992;116:353-357. Shaley E, Battino S, Weiner E, et al. Ingestia de iaurt care conține Lactobacillus acidophilus în comparație cu iaurtul pasteurizat ca profilaxie pentru vaginita candidoză recurentă și vaginoza bacteriană. Arch Fam Med. 1996;5:593-596. Sirisnha S, Daziy M, Moongkarndi P, et al. Răspunsul imun local afectat la șobolanii cu deficit de vitamina A. Clin Exp Immunol. 1980;40:127-135.

Alexander MM, Newmark H, Miller R. Betacarotenul oral poate crește numărul de OKT4? celule din sângele uman. Scrisori Immunol. 1985;9:221-224.

Sharaf A, Gomaa N. Interrelația dintre vitaminele din grupul complexului B și estradiol. J Endo. 1974;62:241-244. Beisel WR, Edelman R, Nauss K, et al. Efectele unui singur nutrient asupra funcțiilor imunologice. JAMA. 1981;245:53-58. Stankova L, Gerhardt N, Nagel L, et al. Funcția ascorbatului și fagocitelor. Infectează Imun. 1975;12:252-256.

Havsteen B. Flavonoide, o clasă de produse naturale cu potență farmacologică ridicată. Biochem Pharm. 1983;32:1141-1148.

Holden M, Resnick R. Acțiunea in vitro a vitaminei C cristaline sintetice (acid ascorbic) asupra virusului herpes. J Immunol. 1936; 31:455-462.

Terezhalmy G, Bottomley W, Pelley G. Utilizarea complexului bioflavonoid-acid ascorbic solubil în apă în tratamentul herpesului labial recurent. Chirurgie orală. 1978;45:60-62.

Petersen E, Magnani P. Eficacitatea și siguranța comprimatelor vaginale de vitamina C în tratamentul vaginitei nespecifice. European J Obstetrică și Ginecologie și Biologie Reproductivă. 2004;117(1):70-75.

Stephens L, McChesney A, Nockels C. Recuperare îmbunătățită a mieii tratați cu vitamina E care au fost infectați experimental cu Chlamydia intertraheală. Br Vet J. 1979;135:291-293.

Pories W, Henzel J, Rob C și colab. Accelerarea vindecării rănilor la om cu sulfat de zinc administrat pe cale orală. Lancet. 1967;1:121-124.

Sandstead H, Lanier Jr V, Shepard G,

et al. Zinc și vindecarea rănilor. Am J Clin Nutr. 1970;23:514-519.

Liszewski R. Efectul zincului asupra vindecării rănilor: o revizuire colectivă. J Am Osteopat Asoc. 1981;81:104-106.

Greenberg S, Harris D, Giles P, et al. Inhibarea creșterii Chlamydia trachomatis de către zinc. Agenți antimicrobieni Chemother. 1985;27:953-957.

Krieger J, Rein M. Sensibilitatea la zinc a Trichomonas vaginalis: studii in vitro și implicații clinice. J Infect Dis. 1982; 146:341-345.

Willmott F, Say J, Downey D și colab. Zincul și trichomonaza recalcitrantă [scrisoare]. Lancet. 1983;1:1053.

Tennican P, Carl G, Frey J și colab. Zincul local în tratamentul șoarecilor infectați intravaginal cu virusul Herpes genital. Proc Soc Exp Biol Med. 1980;164:593-597.

Gordon Y, Asher Y, Becker Y. Inhibarea ireversibilă a replicării virusului herpes simplex în celulele BSC de către ionii de zinc. Agenți antimicrobieni Chemother. 1975;8:377-380.

Mitchell W. Aplicații naturopatice ale remediilor botanice. Seattle, WA: Publicații JBC; 1983.

Pellati D, Fiore C, Armanini D, et al.

Efectele in vitro ale acidului gliciretinic asupra creșterii izolatelor clinice de Candida albicans. Phytother Res. 2009 Apr;23(4): 572-574.

Mowbray S. Activitatea antibacteriană a clorofilei. Br Med J. 1957;1:268-270.

Goldberg S. Utilizarea clorofilei solubile în apă în sepsis oral. Am J Surg. 1943;62:117-122.

Smith L, Livingston A. Clorofila: un studiu experimental al derivaților săi solubili în apă în vindecarea rănilor. Am J Surg. 1943;62:358-369.

Sharma V, Sethi MS, Kumar V, et al. Proprietatea antibacteriană a Allium sativum Linn. studii in vivo și in vitro. Ind J Exp Bio. 1977;15:466-468.

Moore G, Atkins R. Efectele fungicide și fungistatice ale unui extract de usturoi apos asupra ciupercilor asemănătoare drojdiei importante din punct de vedere medical. Micologia. 1977;69:341-348.

Cavallito C, Bailey J. Allicin, principiul antibacterian al Allium sativum. I. Izolare, proprietăți fizice și acțiune antibacteriană. J Am Chem Soc. 1944;66: 1950-1951.

Barone F, Tansey M. Izolarea, purificarea, identificarea, sinteza și cinetica activității componentei anticandidale a Allium sativum și o ipoteză pentru modul său de acțiune. Micologia. 1977;69: 793-825.

Prat M. Algunas consideraciones sobre la accion antibiotica del Allium sativum y sus preparados [trans]. Biol Abstr. 1950; 24:264.

Hahn F, Ciak J. Berberine. Antibiotice. 1976;3:577-588.

Sabir M, Bhide N. Studiul unor acțiuni farmacologice ale berberinei. Ind J Phys Pharm. 1971;15:111-132.

Sabir M, Mahajan V, Mohaptra L, et al. Studiu experimental al acțiunii antitrachom a berberinei. Ind J Med Res. 1976; 64:1160-1167.

Dutta N, Panse M. Utilitatea berberinei (un alcaloid din Berberis aristata) în tratamentul holerei (experimental). Ind J Med Res. 1962; 50:732-735.

Pena EF. Ulei de Melaleuca alternifolia. Utilizarea sa pentru vaginita tricomonală și alte infecții vaginale. Ob Gyn. 1962;19:793-795.

Williams L, Home V. Un studiu comparativ al unor uleiuri esențiale pentru utilizare potențială în aplicații topice pentru tratamentul drojdiei Candida albicans. Aust J Med Herbal. 1995;7:57-62.

Mittal A, Kapur S, Garg S, et al. Studiu clinic cu cremă polierbală Praneem la pacienții cu scurgeri vaginale anormale din cauza infecțiilor microbiene. Aust NZJ Obstet Gyn. 1995;35:190-191.

Reid G. Baza științifică pentru tulpinile probiotice de Lactobacillus. Appl Environ Microbiol. 1999;65:3763-3766.

Delia A, Morgante G, Rago G, et al. Eficacitatea administrării orale a Lactobacillus paracasei subsp. paracasei F19 în asociere cu supozitoare vaginale de Lactobacillus acidofilus în tratamentul vaginozei și în prevenirea vaginitei recurente. Minerva Ginecol. 2006 iunie;58(3):227-231.

Williams AB, Yu C, Tashima K, et al. Evaluarea a două tratamente de autoîngrijire pentru prevenirea candidozei vaginale la femeile cu HIV. J Conf. Asistente Ingrijire SIDA. 2001 iulie-aug;12(4):51-57.

Ozkinay E, Terek MC, Yayci M, et al. Eficacitatea lactobacililor vii în combinație cu o doză mică de estriol (Gynoflor) pentru restabilirea florei vaginale după tratamentul infecțiilor vaginale. BJOG. 2005 februarie;112(2):234-240.

Hilton E, Rindos P, Isenberg H. Lactobacillus GG supozitoare vaginale și vaginită. J Clin Microbiol. 1995;33:1433.

Williams A, Yu C, Tashima K și colab. Evaluarea a două tratamente de autoîngrijire pentru prevenirea candidozei vaginale la femeile cu HIV. J Conf. Asistente Ingrijire SIDA. 2001;12:51-57.

Reid G, Charbonneau D, ERb J, et al. Utilizarea orală a Lactobacillus rhamnosus GR01 și L. fermentum RC-14 modifică semnificativ flora vaginală: studiu randomizat, controlat cu placebo la 64 de femei sănătoase. FEMS Immun Med Microbiol. 2003;35:131-134.

Reid G, Bruce A, Fraser N, et al. Probioticele orale pot rezolva infecțiile urogenitale. FEMS Immun Med Microbiol. 2001;30: 49-52.

Reid G, Beueman D, Heinemann C, et al. Doza de probiotic Lactobacillus necesară pentru restabilirea și menținerea unei flore vaginale normale. FEMS Immu Med Microbiol. 2001; 32:37-41.

Gershenfeld L. Povidonă iod ca microbicid vaginal. Am J Pharm. 1962; 134:278-291.

Pirotta M, Gunn J, Chondros P, et al. Efectul lactobacilului în prevenirea candidozei vulvovaginale post-antibiotice: un studiu controlat randomizat. BMJ. 2004; 329:548-552.

Shook D. Un studiu clinic al unui regim de povidon-iod pentru vaginita rezistentă. Curr Ther Res. 1963;5:256-263.

Maneksha S. Comparația pesarelor vaginale cu povidon-iod (Betadine) și pesarelor de acid lactic în tratamentul vaginitei. J Int Med Res. 1974;2:236-239.

Reeve P. Inactivarea Chlamydia trachomatis de către povidonă iodată.

J Chimioterapie antimicrobiană. 1976;2:77-80.

Ratzen J. Vaginita monilială și trichomonală: tratament topic cu tratamente cu povidonă iodată. Cal Med. 1969; 110:24-27.

Mayhew S. Vaginită. Un studiu al eficacității povidonei iod în cazuri neselectate. J Int Med Res. 1981;9:157-159.

Gershenfeld L. Povidonă iod ca trichomoniacid. Am J Pharm. 1962; 134:324-331.

Singha H. Utilizarea unui kit de curățare vaginală în vaginita nespecifică. Practicant. 1979;223:403-404.

Jovanovic R, Congema E, Nguyen H. Agenți antifungici vs acid boric pentru tratarea vulvovaginitei micotice cronice. J Reprod Med. 1991;36:593-597.

Swate T, Weed J. Tratamentul cu acid boric al candidozei vulvovaginale. Ob Gyn. 1974; 43:894-895.

Keller Van Slyke K. Tratamentul candidozei vulvovaginale cu pulbere de acid boric. Am J Obstet Gynecol. 1981;141: 145-148.

Manonai J, Chittacharoen A, Theppisai U, et al. Efectul Pueraria mirifica asupra sănătății vaginale. Menopauza: Jurnalul Societății Nord-Americane de Menopauză. 2007;14(5):919-924.

Costantino D, Guaraldi C. Eficacitatea și siguranța supozitoarelor vaginale pentru tratamentul atrofiei vaginale la femeile în postmenopauză: un studiu clinic deschis, necontrolat. Revista europeană pentru științe medicale și farmacologice. 2008;12:411-416.

Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Efectul dehidroepiandrosteronului intravaginal (Prasteron) asupra libidoului și disfuncției sexuale la femeile aflate în postmenopauză. Menopauza. 2009;16:923-931.

Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Nivelurile serice de steroizi în timpul administrării intravaginale de dehidroepiandrosteron timp de 12 săptămâni. Menopauza. 2009; 16(5):897-906.

Larrsson P, Stray-Pedersen B, Ryttig K,

et al. Lactobacilii umani ca suplimente de clindamicină la pacienții cu vaginoză bacteriană reduc rata de recurență: un studiu de 6 luni, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. BMC Sănătatea Femeii. 2008;8:3.

Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I, et al. Creșterea terapiei antimicrobiene cu metronidazol a vaginozei bacteriene cu probiotice orale Lactobacillus rhamnosus GR-1 și Lactobacillus reuteri RC-14: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Microbii Infectează. 2006; 8:1450-1454.

Martinez R, Franceschini S, Patta M, et al. Vindecarea îmbunătățită a vaginozei bacteriene cu o singură doză de tinidazol (2 g), Lactobacillus rhamnosus GR-1 și Lactobacillus reuteri RC-14: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Can J Microbiol. 2009;55:133-138.

Ehrstrom S, Daroczy K, Rylander E, et al. Colonizarea bacteriilor lactice și rezultatul clinic după suplimentarea cu probiotice în vaginoza bacteriană și candidoza vulvovaginală tratate în mod convențional. Microbii Infectează. 2010 septembrie;12(10): 691-699.

Iavazzo C, Gkegkes I, Zarkada I, et al. Acid boric pentru candidoza vulvovaginală recurentă: dovezi clinice.

J Sănătatea Femeii. 2011;20(8): 1245-1255.

CAPITOLUL 214

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Vene superficiale dilatate, tortuoase la extremitățile inferioare.

Poate fi asimptomatică sau asociată cu oboseală, disconfort, senzație de greutate sau durere.

Se pot dezvolta edeme, pigmentare și ulcerații ale pielii piciorului distal.

Femeile sunt afectate de patru ori mai des decât bărbații.

p DISCUȚIE GENERALĂ

Venele sunt structuri destul de fragile. Defectele peretelui unei vene duc la dilatarea venei și deteriorarea valvelor. Când supapele sunt deteriorate, presiunea statică mai mare are ca rezultat venele bombate cunoscute sub numele de varice.

Varicele afectează aproape 50% dintre adulții de vârstă mijlocie. Venele subcutanate ale picioarelor sunt venele cel mai frecvent afectate, din cauza presiunii gravitaționale pe care statul în picioare o exercită asupra lor. Când o persoană stă în picioare pentru perioade lungi de timp, acumularea de presiune în venă poate crește de până la 10 ori. Prin urmare, persoanele cu ocupații care necesită perioade lungi de stat în picioare prezintă cel mai mare risc de apariție a venelor varicoase.

Femeile sunt afectate de aproximativ patru ori mai des decât bărbații; persoanele obeze au un risc mult mai mare; iar riscul crește odată cu vârsta din cauza pierderii tonusului țesuturilor, pierderii masei musculare și slăbirii pereților venelor. Sarcina, care crește presiunea venoasă la nivelul picioarelor, poate duce și la dezvoltarea venelor varicoase.

În general, venele varicoase prezintă un risc redus dacă vena implicată este aproape de suprafață. Aceste tipuri de varice sunt, totuși, neatrăgătoare din punct de vedere cosmetic.

Deși simptomele semnificative nu sunt comune, picioarele se pot simți grele, strânse și obosite. Dacă venele varicoase sunt asociate cu insuficiență venoasă cronică semnificativă, se pot forma ulcere ale picioarelor care sunt adesea dificil de rezolvat.

O formă mai gravă de varice implică obstrucția și defecte valvulare ale venelor profunde ale piciorului. Acest tip de varice poate duce la probleme precum tromboflebita, embolie pulmonară, infarct miocardic și accident vascular cerebral. Flebografia și ultrasonografia Doppler sunt cele mai precise metode de diagnosticare a afectării venoase profunde.

p ETIOLOGIE

Următoarele teorii au fost avansate pentru a explica cauza venelor varicoase:

Slăbiciune genetică sau funcțională a venelor sau valvelor venoase.

Presiune venoasă excesivă din cauza efortului crescut în timpul defecării, adesea cauzată de o dietă săracă în fibre.

Perioade lungi de stat în picioare și/sau ridicare grele.

Leziuni ale venelor sau valvelor venoase secundare tromboflebitei.

Cauza majoră a venelor varicoase este slăbiciunea pereților vasculari din cauza fie anomaliilor proteoglicanilor substanței de ciment interendotelial, fie exprimării/activității/eliberării excesive a metaloproteinazelor matriceale (MMP), cum ar fi Ș-AThcetilglucozaminidaza, Ș-glucuronidaza și integritatea matricială extracelulară care afectează integritatea matricială extracelulară. peretele venei, ceea ce duce la creșterea permeabilității capilare și la pierderea integrității structurale venoase. MMP-urile afectează, de asemenea, componentele endoteliului și ale mușchilor netezi ale peretelui venei, provocând astfel modificări în proprietățile constricției/relaxării venoase.

Leziunea celulelor endoteliale declanșează, de asemenea, infiltrarea, activarea și inflamația leucocitelor, ceea ce duce la deteriorarea suplimentară a peretelui venei și, prin urmare, la insuficiență venoasă cronică și progresivă și la formarea venelor varicoase.1,2

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Tratamentul venelor varicoase variază de la măsuri conservatoare până la intervenții chirurgicale. Terapia conservatoare implică următoarele:

Ridicarea periodică a picioarelor.

Purtarea ciorapilor de compresie gradata cu gradienti variabili de presiune, mai ales daca stai in picioare pentru perioade lungi de timp este inevitabil.

Se crede că exercițiile fizice, în special mersul pe jos, mersul pe bicicletă sau joggingul, sunt de ajutor, deoarece contracția mușchilor picioarelor împinge sângele acumulat înapoi în circulație.

Atingerea sau menținerea greutății corporale ideale.

Menținerea unui aport adecvat de fibre alimentare pentru a evita creșterea presiunii venoase ca urmare a efortului în timpul defecației.

Folosind agenți nutriționali și botanici pentru a ajuta la îmbunătățirea integrității structurale a venelor.

Pentru venele afectate sever, poate fi necesar un tratament mai agresiv. Tratamentul chirurgical tradițional a fost striparea venelor pentru a îndepărta venele afectate. Tratamentele mai noi, mai puțin invazive, care sigilează vena principală cu scurgere în punctul cel mai înalt al disfuncției valvulare de pe coapsă, includ scleroterapia cu spumă ghidată cu ultrasunete, ablația cu radiofrecvență și tratamentul cu laser endovenos. Deoarece cea mai mare parte a sângelui din picioare este returnat de venele profunde, venele superficiale, care revin doar aproximativ 10% din sângele total al picioarelor, pot fi de obicei îndepărtate sau ablate fără vătămare gravă. Scleroterapia cu flebectomie segmentară (decaparea venei) este, de asemenea, populară. În scleroterapie cu flebectomie segmentară, un agent sclerozant este injectat în cea mai înaltă porțiune a venei afectate. Doar segmentele cele mai grav bolnave ale venei sunt îndepărtate cu flebectomie segmentară.

Factori dietetici

Fibră

O dietă săracă în fibre, bogată în alimente rafinate, contribuie la dezvoltarea venelor varicoase.3,4 Persoanele care consumă o dietă săracă în fibre au tendința de a se încorda mai mult în timpul mișcărilor intestinale, deoarece scaunele lor mai mici și mai dure sunt mai greu de eliminat. Această încordare crește presiunea în abdomen, obstrucționând fluxul de sânge în sus pe picioare. În timp, această presiune crescută poate slăbi semnificativ pereții venelor, ducând la formarea de vene varicoase sau hemoroizi, sau poate slăbi peretele intestinului gros și poate produce diverticuli.5

O dietă bogată în legume, fructe, leguminoase și cereale favorizează peristaltismul, iar multe componente din fibre atrag apa și formează o masă gelatinoasă, care menține fecalele moi, voluminoase și ușor de trecut. Efectul net al unei diete bogate în fibre este semnificativ mai puțin solicitat în timpul defecării.

Pot fi utilizați și compuși naturali de încărcare. Aceste substanțe, în special semințele de psyllium, pectina și guma guar, posedă o acțiune laxativă ușoară datorită capacității lor de a atrage apa și de a forma o masă gelatinoasă. Acest proces, așa cum am menționat anterior, menține fecalele moi și promovează peristaltismul, reducând semnificativ efortul în timpul defecației. Aceste tipuri de fibre sunt, în general, mai puțin iritante decât tărâțele de grâu și alte produse din fibre de celuloză.

Boabele bogate în flavonoide

Fructele de pădure, cum ar fi fructele de păducel, cireșele, afinele și murele par a fi benefice în prevenirea și tratarea venelor varicoase. Aceste fructe de pădure sunt surse foarte bogate de proantocianidine și antocianidine, 6-8 flavonoide sunt remarcate pentru capacitatea lor de a îmbunătăți integritatea substanței fundamentale și a sistemului vascular. Extractele din câteva dintre aceste fructe de pădure sunt utilizate pe scară largă în Europa pentru diferite afecţiuni circulatorii.6"8

O altă sursă bogată de flavonoide este hrișca, care este bogată în rutină. Într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo, 77 de pacienți cu insuficiență venoasă cronică au primit ceai placebo sau ceai de Fagopyrum esculentum (hrișcă) timp de 12 săptămâni. Ceaiul a fost standardizat pentru a conține 5% flavonoide totale, producând o doză zilnică de 270 mg de rutină. O reducere semnificativă statistic a volumului total al picioarelor a fost observată în grupul tratat, împreună cu îmbunătățiri statistic nesemnificative ale permeabilității capilare și ale simptomelor. Nu au fost observate efecte adverse.9

Eficacitatea acestor extracte este legată de capacitatea lor de a realiza următoarele6-8:

Reduce fragilitatea capilară

Creșteți integritatea peretelui venos

Inhibați descompunerea compușilor care compun substanța fundamentală

Îmbunătățește tonusul muscular al venei

Consumul acestor fructe de pădure sau al extractelor lor sau al altor extracte bogate în flavonoide, cum ar fi sămânța de struguri sau coaja de pin (vezi capitolul 117) este indicat persoanelor cu vene varicoase, precum și celor care doresc să le prevină.

Medicamente botanice

Castanul de cal (Aesculus hippocastanum) a fost odată originar din vestul Asiei, dar a fost răspândit pe scară largă în întreaga lume datorită frumuseții sale. Pe lângă sporirea aspectului străzilor și parcurilor orașului, acest copac consistent are efecte medicinale semnificative. În special, semințele de castan de cal au fost apreciate de secole pentru capacitatea lor de a ameliora hemoroizii și venele varicoase.10 Această utilizare istorică, aparent de succes, a condus în cele din urmă la dezvoltarea de preparate topice și orale cu beneficii clinice confirmate pentru aceleași afecțiuni.11,12.

Componenta principală a extractului de semințe de castan de cal (HCSE) este escina, o saponină triterpenica, deși alte molecule precum proantocianidina A2 și esculina exercită și ele efecte semnificative.11 Acești compuși de castan de cal au demonstrat o serie de efecte farmacologice benefice în tratamentul insuficienței venoase cronice. În primul rând, s-a dovedit că toate cele trei componente active exercită efecte vasoprotectoare și venotonice semnificative, cum ar fi efecte antioxidante, combinate cu capacitatea de a inhiba enzimele care distrug structurile venoase, cum ar fi colagenaza, hialuronidază, Ş-glucuronidază și elastaza, schimbând astfel echilibrul dintre degradarea și sinteza sintezei proteoglicanelor

și a altor structuri critice a netelor venoase. În plus, HCSE previne acumularea de leucocite în membrele afectate de vene varicoase și activarea ulterioară a acestora, un mecanism fiziopatologic important în vene varicoase. Se pare că efectul final al tratamentului HCSE este prevenirea scurgerilor vasculare împreună cu creșterea tonusului venei în sine.13

Beneficiile terapeutice ale HCSE au fost confirmate în mai mult de 16 studii clinice dublu-orb care demonstrează un efect pozitiv în tratamentul varicelor și tromboflebitei.11 De fapt, extractele de HCSE standardizate pentru escină par a fi la fel de eficiente ca ciorapii compresivi, dar fără pacoste. De exemplu, într-un studiu bine conceput, eficacitatea HCSE față de ciorapi compresivi a fost examinată la 240 de pacienți cu vene varicoase.14 Pacienții au primit fie HCSE (50 mg/zi de escină), ciorapi compresivi, fie un placebo timp de 12 săptămâni. Eficacitatea a fost evaluată

de un fletismografi — un aparat care măsoară volumul de lichid din picior. După studiul de 12 săptămâni, volumul piciorului inferior al piciorului mai grav afectat a scăzut în medie cu 56,5 ml cu terapia de compresie și 53,6 ml cu HCSE, în timp ce a crescut cu 9,8 ml cu placebo.

În tratamentul varicelor, escina poate fi administrată pe cale orală, precum și local. Formula topică este, de asemenea, benefică în tratamentul vânătăilor, datorită capacității escinei de a reduce fragilitatea capilară și umflarea.

Centella asiatica

Atunci când este administrat oral, un extract de C. asiatica care conține 70% acizi triterpenici (acid asiatic, acid madecasic și asiatozid) a demonstrat rezultate clinice impresionante în tratamentul celulitei, insuficienței venoase a membrelor inferioare și a venelor varicoase (a se vedea capitolul 75 pentru mai multe informații).15-19.

Mai multe studii experimentale au descoperit că Centella exercită un efect de normalizare asupra metabolismului țesutului conjunctiv. Mai exact, posedă capacitatea de a spori integritatea țesutului conjunctiv prin stimularea sintezei glicozaminoglicanilor fără a promova sinteza excesivă de colagen sau creșterea celulelor.16 Glicozaminoglicanii sunt componentele majore ale matricei intercelulare amorfe (substanța fundamentală), în care sunt încorporate fibrele de colagen. Rezultatul net al efectului Centellei asupra țesutului conjunctiv este dezvoltarea țesutului normal.

Efectul Centellei asupra insuficienței venoase și a venelor varicoase pare să fie legat de capacitatea sa de a îmbunătăți structura țesutului conjunctiv, de a reduce scleroza și de a îmbunătăți fluxul sanguin prin membrele afectate.15’19 (Pentru informații suplimentare, vezi capitolul 75.)

Ruscus aculeatus (Mătura de măcelar)

Mătura de măcelar de arbusti (Ruscus aculeatus) este un membru al familiei crinilor care crește în regiunea mediteraneană. Rizomul din mătura de măcelar are o istorie lungă de

utilizare în tratarea afecțiunilor venoase precum hemoroizii și venele varicoase. Acest efect istoric a fost confirmat in studii experimentale si dublu-orb la pacientii cu varice.20'22 Ingredientele active din matura de macelar sunt ruscogeninele. Acești compuși au demonstrat o gamă largă de acțiuni farmacologice, inclusiv efecte antiinflamatorii și vasoconstrictoare. În Europa, extractele de mătură de măcelar sunt utilizate pe scară largă, atât intern, cât și extern, în tratamentul varicelor și hemoroizilor. Studiile clinice dublu-orb au arătat că aceste preparate oferă beneficii atât în ceea ce privește ameliorarea simptomatică, cât și îmbunătățirea fluxului sanguin venos.20'22

Flavonoide și extracte bogate în flavonoide

După cum am menționat mai sus, flavonoidele și extractele bogate în flavonoide sunt utile în prevenirea și tratamentul varicelor. Cel mai util flavonoid unic pentru vene varicoase poate fi diomina micronizată. Micronizarea implică un proces de măcinare de înaltă tehnologie cu un jet de aer la viteze supersonice, reducând dimensiunea particulelor standard de la mai mult de 20 la mai puțin de 2 micrometri. Ca rezultat, există o absorbție mai bună și mai rapidă și, prin urmare, o biodisponibilitate crescută, ceea ce conferă o eficacitate clinică mai mare. Pe lângă faptul că arată îmbunătățiri considerabile ale semnelor și simptomelor, diosmina micronizată purificată scade nivelul unor markeri plasmatici de activare endotelială, inclusiv aderența endotelială solubilă

Bromelaină și alți compuși fibrinolitici

Persoanele cu vene varicoase au o capacitate scăzută de a descompune fibrina.25 Acest fapt este extrem de important deoarece fibrina se depune în țesutul din apropierea venelor varicoase. Pielea devine apoi dură și „buloasă” din cauza prezenței fibrinei și a grăsimii (lipodermatoscleroză). În plus, scăderea activității fibrinolitice crește riscul de formare a trombului, care poate duce la tromboflebită, infarct miocardic, embolie pulmonară sau accident vascular cerebral.

Prin urmare, sunt indicate plantele care cresc activitatea fibrinolitică a sângelui. Capsicum (cayenne),26 usturoiul,27 ceapa28 și ghimbirul29 toate promovează descompunerea fibrinei. Consumul liberal al acestor condimente în alimente este recomandat persoanelor cu vene varicoase și alte tulburări ale sistemului cardiovascular.

Enzima proteolitică din ananas, bromelaina, pare a fi, de asemenea, indicată în tratamentul varicelor. Pereții venelor sunt o sursă importantă de activator al plasminogenului, care favorizează descompunerea fibrinei. Venele care au devenit varicoase au niveluri scăzute de activator de plasminogen. Bromelaina acționează într-un mod similar cu activatorul de plasminogen pentru a provoca descompunerea fibrinei.30 Bromelaina poate ajuta la prevenirea dezvoltării pielii dure și nodulare care se găsesc în jurul venelor varicoase.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Terapia conservatoare, așa cum este descrisă mai sus, trebuie utilizată cât mai devreme posibil la pacienții cu vene varicoase. Poate opri progresia și poate preveni nevoia suplimentară de terapie mai agresivă.

Dieta

Este indicată o dietă bogată în fibre alimentare. Dieta ar trebui să conțină cantităţi generoase de alimente bogate în proantocianidine și antocianidine, cum ar fi murele, cireșele și afinele. Usturoiul, ceapa, ghimbirul și cayenne ar trebui, de asemenea, consumate generos.

Medicamente botanice

Alegeți una sau mai multe dintre următoarele:

A. hippocastanum: scoarță de rădăcină, 500 mg de trei ori pe zi

Escină: 50 mg de două sau trei ori pe zi; alternativ, preparatele de escină pot fi aplicate local într-o concentrație de 1%.

Extract de C. asiatica (conținut 70% acid triterpenic): 30 mg de trei ori pe zi

Extract de R. aculeatus (conținut de 9% până la 11% ruscogenină): 100 mg de trei ori pe zi

Extract din semințe de struguri (Vitis vinifera) (95% oligomeri procianidolici): 150 până la 300 mg/zi

Extract de scoarță de pin (Pinus pinaster): 150 până la 300 mg/zi

Diosmină micronizată: 500 până la 1000 mg/zi

Hidroxietirutozide: 1000 până la 3000 mg/zi

Următoarele pot fi utile ca adjuvant:

Bromelaină (minim 1500 MCU): 500 până la 750 mg de trei ori pe zi între mese

Lim CS, Davies AH. Patogenia venelor varicoase primare. Br J Surg. 2009 noiembrie;96(11):1231-1242.

Raffetto JD, Khalil RA. Mecanisme de formare a venelor varicoase: disfuncția valvei și dilatarea peretelui. Flebologie. 2008;23(2): 85-98.

Trowell H, Burkitt D, Heaton K. Fibre alimentare, alimente epuizate în fibre și boli. Londra: Academic Press; 1985.

Vahouny G, Kritchevsky D. Fibre alimentare în sănătate și boală. New York: Plenum Press; 1982.

Latto C, Wilkinson RW, Gilmore OJ. Boala diverticulară și vene varicoase. Lancet. 1973;1:1089-1090.

Gabor M. Efectele farmacologice ale flavonoidelor asupra vaselor de sânge. Angiologica. 1972;9:355-374.

Kuhnau J. Flavonoidele. O clasă de componente alimentare semi-esențiale: rolul lor în alimentația umană. Dieta World Rev Nutr. 1976;24:117-191.

Pourrat H. Medicamente antocianidine în bolile vasculare. Plant Med Phytother. 1977;11:143-151.

Ihme N, Kieswetter H, Jung F și colab. Protecția edemului picioarelor de la ceaiul de plante cu hrișcă la pacienții cu insuficiență venoasă cronică: un studiu clinic unic, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Eur J Clin Pharmacol. 1996;50:443-447.

Felter HW, Lloyd JU. Dispensatorul american al regelui. 18 ed. Portland, OR: Eclectic Medical Publications; 1983, 1898 (retipărire):990-992.

Pittler MH, Ernst E. Extract din semințe de castan de cal pentru insuficiența venoasă cronică: o revizuire sistematică bazată pe criterii. Arch Dermatol. 1998;134:1356-1360.

Incandela L, De Sanctis MT, Cesarone MR, et al. Tratamentul trombozei venoase superficiale: evaluarea clinică a gelului Essaven: un studiu randomizat, controlat cu placebo, de 8 săptămâni. Angiologie. 2001;52(supliment 3):S69-S72.

Annoni F, Mauri A, Marincola F, et al. Activitatea venotonică a escinei pe vena safenă umană. Arzneimittelforschung. 1979;29:672-675.

Diehm C, Trampisch HJ, Lange S, et al. Comparație între ciorapi de compresie pentru picioare și terapia orală cu extract de semințe de castan de cal la pacienții cu insuficiență venoasă cronică. Lancet. 1996;347: 292-294.

Allegra C, Pollari G, Criscuolo A, et al. Extract de Centella asiatica în afecțiunile venoase ale membrelor inferioare: studii clinico-instrumentale comparative cu un placebo. Clin Ter. 1981;99:507-513.

Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D și colab. Profilul chimic, farmacologic și clinic al plantei medicale din Asia de Est Centella asiatica. Fitomedicina. 2000;7:427-448.

Allegra C. Studiu capilaroscopic comparativ al anumitor bioflavonoide și fracții triterpenice totale de Centella asiatica în insuficiența venoasă. Clin Ter.

1984;110:555-559.

Pointel JP, Boccalon H, Cloarec M, et al. Extract titrat de Centella asiatica (TECA) in tratamentul insuficientei venoase a membrelor inferioare. Angiologie. 1987;38:46-50.

Marastoni F, Baldo A, Redaelli G, et al. Extract de Centella asiatica în patologia venoasă a membrelor inferioare și evaluarea acestuia în comparație cu tribenozidul. Minerva Cardioangiol. 1982;30:201-207.

Boccalon H, Causse C, Yubero L. Eficacitatea comparativă a unei singure doze zilnice de două capsule de Cyclo 3 Fort dimineața față de o doză repetată de o capsulă dimineața și la prânz: un studiu de o lună. Int Angiol. 1998;17: 155-160.

Cappelli R, Nicora M, Di Perri T. Utilizarea extractului de Ruscus aculeatus în boala venoasă la membrele inferioare. Drugs Exp Clin Res. 1988;14:277-283.

Beltramino R, Penenory A, Buceta AM. Un studiu multicentric, deschis, randomizat, care compară eficacitatea și siguranța Cyclo 3 Fort® față de hidroxietil rutozide în insuficiența limfatică venoasă cronică. Angiologie. 2000;51: 535-544.

Nicolaides AN. De la simptome la edem la picioare: eficacitatea Daflon 500 mg. Angiologie. 2003;54(supliment 1):S33-S44.

Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Fracția de flavonoid purificată micronizat: o revizuire a utilizării sale în insuficiența venoasă cronică, ulcere venoase și hemoroizi. Droguri. 2003;63:71-100.

Kreysel HW, Nissen HP, Enghofer E. Un posibil rol al enzimelor lizozomale în patogenia varicozei și reducerea activității lor serice de către Venostasin. Vasa. 1983;12:377-382.

Visudhiphan S, Poolsuppasit S, Piboonnukarintr O, et al. Relația dintre activitatea fibrinolitică ridicată și ingestia zilnică de ardei capia la thailandezi. Am J Clin Nutr. 1982;35:1452-1458.

Bordia A, Sharma KD, Parmar YK, et al. Efectul protector al uleiului de usturoi asupra modificărilor produse de 3 săptămâni de dietă cu grăsimi asupra colesterolului seric, trigliceridelor serice, activității fibrinolitice și adezivității trombocitelor la om. Indian Heart J. 1982;34: 86-88.

Baghurst KI, Raj MJ, Truswell AS. Ceapa si agregarea trombocitelor. Lancet. 1977;1:101.

Srivas KC. Efectele extractelor apoase de ceapă, usturoi și ghimbir asupra agregării trombocitelor și metabolismului acidului arahidonic în sistemul vascular sanguin. Studiu in vitro. Prostaglandine Leukot Med. 1984;13:227-235.

Ako H, Cheung AH, Matsuura PK. Izolarea unui activator al enzimei de fibrinoliză din bromelaină comercială. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1981;254: 157-167.

10

Scopul acestui chestionar este de a estima probabilitatea de a avea o creștere excesivă a drojdiei intestinale.

14. Chiar te deranjează fumul de tutun?

Scorul total pentru această secțiune

p CHESTIONAR

Istorie

Scor de puncte

Ați luat antibiotice pentru acnee timp de 1 lună sau mai mult?

Ați luat, în orice moment al vieții dumneavoastră, alte antibiotice „cu spectru larg” pentru infecții respiratorii, urinare sau alte infecții timp de 2 luni sau mai mult, sau în cure scurte de patru sau mai multe ori într-o perioadă de 1 an?

Ați luat vreodată un antibiotic cu spectru larg (chiar și un singur curs)?

Ai fost, în vreun moment în viața ta, deranjat de prostatita persistentă, vaginită sau alte probleme care afectează organele tale de reproducere?

ai fost insarcinata?

O dată

De două sau de mai multe ori

Ai luat pilule contraceptive?

De la 6 luni la 2 ani

De mai bine de 2 ani

Ați luat prednison sau alte medicamente de tip cortizon?

Timp de 2 săptămâni sau mai puțin

Pentru mai mult de 2 săptămâni

Expunerea la parfumuri, insecticide, mirosuri din magazinul de țesături și alte substanțe chimice provoacă:

Simptome ușoare Simptome moderate până la severe

Simptomele dumneavoastră sunt mai agravate în zilele umede, pline de boală sau în locurile mucegăite?

Ați avut picior de atlet, pecingine, „mâncărime” sau alte infecții cronice ale pielii sau unghiilor?

Ușoară până la moderată

Severă sau persistentă

Îți poftești zahăr?

25

20

25

8

15

6

15

5

20

20

10

20

10

*Modificat din Crook WG. The yeast connection, ed 2. Jackson, TN: Professional Books, 1984.

Simptome majore

Pentru fiecare dintre simptomele dumneavoastră, introduceți numărul corespunzător în coloana „Scor de puncte”:

•Dacă un simptom este ocazional sau ușor, obțineți 3 puncte.

• Dacă un simptom este frecvent sau moderat sever, sau ambele, notați 6 puncte.

•Dacă un simptom este sever sau invalidant, sau ambele, notați 9 puncte.

Oboseală sau letargie

Senzație de „secătuire”

Memoria slabă

Senzație de „spațiu” sau „ireal”

Depresie

Amorțeală, arsuri sau furnicături

Dureri musculare

Slăbiciune musculară sau paralizie

Durere și/sau umflare la nivelul articulațiilor

Durere abdominală

Constipaţie

Diaree

Balonare

Mâncărime vaginală persistentă

Arsuri vaginale persistente

Prostatita

Impotenţă

Pierderea dorinței sexuale

Endometrioza

Crampe sau alte nereguli menstruale sau ambele

Tensiune premenstruală

Pete în faţa ochilor

Vedere neregulată

Scorul total pentru această secțiune

Scor de puncte

Alte Simptome

Pentru fiecare dintre simptomele dumneavoastră, introduceți cifra corespunzătoare în coloana „Scor de puncte”:

•Dacă un simptom este ocazional sau ușor, notați 1 punct.

Dacă un simptom este frecvent sau moderat sever, sau ambele, notați 2 puncte.

Dacă un simptom este sever sau invalidant, sau ambele, notați 3 puncte.

Scor de puncte

Somnolenţă

Iritabilitate

Incoordonare

Incapacitatea de a se concentra

Schimbări frecvente de dispoziție

Durere de cap

Amețeli/pierderea echilibrului

Presiune deasupra urechilor, senzație de cap

umflare și furnicături

Mâncărime

Alte erupții cutanate

arsuri la stomac ___

Indigestie ___

Eructații și gaze intestinale ___

Mucus în scaune ___

hemoroizi ___

gura uscata ___

Erupție cutanată sau vezicule în gură ___

Scor de puncte

Respirația urat mirositoare

Umflarea articulațiilor sau artrită ___

Congestie nazală sau scurgere ___

Picurare postnazală ___

Mâncărime nazală

Durere în gât sau uscată ___

Tuse

Durere sau senzație de senzație în piept ___

respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație ___

Urgență sau frecvență urinară ___

Arsuri la urinare ___

Vedere defectuoasă ___

Arsuri sau lacrimi ale ochilor

Infecții recurente sau lichid în urechi

Durere de ureche sau surditate ___

Scorul total pentru această secțiune

PENTRU TOTAL PENTRU TOATE CELE TREI SECȚIUNI

TABELUL A1-1 Interpretare

Înainte de a începe tratamentul, pregătiți următoarele articole:

Zinc/clorură ($ZnCl_2$)/Soluție de Sanguinaria (90 g $ZnCl_2$/60 ml apă sterilizată; făcută la o farmacie de amestec). Luați V linguriță soluție de $ZnCl_2$ și puneți-o într-o cană goală. Adăugați % linguriță tinctură de Sanguinaria în aceeași ceașcă. Acesta va fi acum amestecul folosit pentru un tratament.

O cană de apă distilată.

% cană calendula succus.

O cană care conține două capsule sau tablete de bromelaină pudră

Introduceți speculum și vizualizați colul uterin.

Uscați colul uterin cu un tampon mare de bumbac sau o bile de bumbac la capătul unei pense inelare.

Înmuiați un tampon mare de bumbac în apă distilată și apoi stoarceți apa cu degetele. Puneți tamponul umed în bromelaină și încercați să acoperiți gros fața colului uterin cu pudra. Acest lucru va trebui repetat de două până la patru ori pentru a acoperi corect. Același pas trebuie făcut și în canalul endocervical cu un mic aplicator cu vârf de bumbac; adică, umeziți-l, puneți-l în bromelaină și aplicați pe endocol de una până la trei ori. Utilizați de fiecare dată un nou aplicator cu vârf de bumbac.

Lăsați bromelaina pe colul uterin și în canalul endocervical timp de 15 minute. O lampă ginecologică trebuie plasată cu fața către vagin, astfel încât să fie furnizată căldură blândă în timpul acestei porțiuni a tratamentului.

Acum îndepărtați bromelaina punând un tampon mare de bumbac în calendula succus și apoi aplicând-o pe colul uterin, spălând astfel bromelaina. Acest lucru trebuie făcut și cu un mic aplicator cu vârf de bumbac pe canalul endocervical. Fii liberal; repeta de doua pana la patru ori. Luați un tampon mare uscat și absorbiți spălaturile care s-au acumulat în vagin.

Acum înmuiați un tampon mare în amestecul de ZnCl2/Sanguinaria preparat mai devreme. Aplicați acest lucru pe colul uterin o dată. Repetați această procedură cu un aplicator mic cu vârf de bumbac și introduceți în canalul endocervical. Lasă să acționeze un minut. Dacă acest lucru provoacă durere, spălați colul uterin cu o cantitate mică de apă distilată. Evitați contactul amestecului de ZnCl2/Sanguinaria cu peretele vaginal.

Spălați amestecul de ZnCl2/Sanguinaria cu tampoane de calendula succus. Spălați și canalul endocervical cu un aplicator cu vârf de bumbac. Absorbiți lichidul care s-a acumulat în vagin cu un tampon de bumbac uscat.

Introduceți două supozitoare „Vag Pack” (vezi Anexa 12, „Pachet de epuizare vaginală”). Folosind forceps sau alte instrumente adecvate, încercați să lăsați supozitoarele pe lungime de-a lungul colului uterin. Instruiți pacientul să lase supozitoarele la locul lor timp de 24 de ore (folosind un șervețel sanitar mic din cauza scurgerilor).

După ultimul tratament escarotic:

Săptămâna 1: supozitor de vitamina A în fiecare seară timp de 6 nopți

Săptămâna 2: Supozitor vaginal pe bază de plante în fiecare seară (supozitor pe bază de plante: smirnă, echinaceea, ulm alunecos, rădăcină de focă aurie, rădăcină de marshmallow, mușcata și șarvea) timp de 6 nopți sau supozitor alternativ (vitamina A, tuia, izolat de lomatium, ceai verde)

Săptămâna 3: supozitor de vitamina A în fiecare seară timp de 6 nopți

Săptămâna 4: Supozitor vaginal sau alternativ pe bază de plante în fiecare noapte timp de 6 nopți

Notă: Tratamentul escarotic se face cel mai bine de două ori pe săptămână, cu două zile întregi între tratamente.

ANEXA 3

Indicele de activitate al bolii Crohn

Numele pacientului:

Data:

Graficul #:

X1 Numărul de scaune lichide sau foarte moi

X2 Dureri abdominale

(0 = niciuna, 1 = ușoară, 2 = moderată, 3 = severă)

X3 Bunăstarea generală

(0 = bine, 1 = puțin sub par, 2 = slab,

3 = foarte sărac, 4 = groaznic)

X4 Numărul de șase categorii enumerate pentru pacient

acum are:

Artrita/artralgie

Iriță/uveită

Eritem nodos/pioderma gangrenoasă/ stomatită aftoasă

Fisura anala, fistula sau abcesul

Altă fistulă

Febră mai mare de 100 ° F în timpul săptămânii trecute

X5 Luând Lomotil/opiacee pentru diaree

(0 = nu, 1 = da)

X6 Masa abdominala

(0 = niciunul, 2 = discutabil, 5 = cert)

X7 Hematocrit (HCT):

(standard: bărbați = 47, femei = 42)

X8 Greutate corporală (BW):

Greutate standard (SW): ___

Indicele de activitate a bolii Crohn (suma de la X1 la X8)

Ziua 1 2 3 4 5 6 7

Sumă

Factor

Subtotal

Standard

HCT

(adăugați sau scădeți conform

a semna)

(SW - BW)/SW

(adăugați sau scădeți conform

a semna)

20

30

10

100

CDAI

p DE CE RAPID?

Postul este una dintre cele mai rapide modalități de a crește eliminarea deșeurilor și de a îmbunătăți procesele reparatorii ale organismului. Postul a fost practicat de-a lungul istoriei și este folosit universal în regnul animal.

Ancheta științifică a postului a început la începutul anilor 1900. Cercetările au descoperit că este util în tratamentul următoarelor:

Diabet

Epilepsie

Obezitatea

Boli psihologice

Artrită

Boli de inima

Boala de piele

Intoxicatii toxice

Pierderea de minerale sau vitamine nu este de obicei o preocupare în timpul unui post scurt; oamenii au mecanisme biochimice eficiente de adaptare la perioade lungi fără hrană.

Postul scurt (3 până la 5 zile) este o șansă bună pentru ca organismul să dobândească odihnă optimă, atât mentală, cât și fizică. Aceasta este o oportunitate de a construi sănătatea, de a rupe vechile obiceiuri și de a crește conștientizarea despre sine. Deși posturile mai lungi sunt necesare în cazul bolilor cronice, postul scurt poate fi efectuat acasă, mai degrabă decât într-o unitate de spitalizare.

Momentul ideal pentru a începe un post este atunci când foamea dispare sau la primul semn de boală. Deși un post scurt poate fi implementat în orice moment, este mai bine să începeți într-un weekend sau într-o perioadă în care puteți fi inactiv. Cu cât mai multă odihnă, cu atât rezultatele sunt mai bune: energia poate fi direcționată spre vindecare în locul altor funcții ale corpului.

Înainte de a începe un post, consultați-vă medicul. Dacă luați orice medicamente (inclusiv plante și suplimente nutritive) sau aveți vreo boală cronică, pot fi necesare modificări ușoare. O examinare fizică este importantă înaintea unui post pentru a vă asigura că nu există contraindicații și pentru a permite medicului dumneavoastră să vă monitorizeze progresul mai eficient.

O perspectivă mentală pozitivă este importantă. Beneficiile postului includ:

Scăderea greutății

Piele mai limpede

Creșterea eliminării toxinelor

Repararea țesuturilor

Scăderea durerii și a inflamației

Concentrare crescută

Relaxare și timp liber

Economii la costurile alimentelor

Poate cel mai mare beneficiu este satisfacția că ai un rol major în îmbunătățirea sănătății tale.

p INSTRUCȚII DE POST

Începeți-vă postul

Pregătește-te pentru postul cu o zi înainte de a înceta să mănânci făcând din ultima ta masă una dintre numai fructe și legume proaspete (unele autorități recomandă o zi întreagă de alimente crude pentru a începe un post). În plus, terminați toate sarcinile de ultimă oră, astfel încât să puteți stabili un mediu cât mai liber de stres și responsabilitate.

În timpul Postului

Doar apa - apa distilată sau de izvor este cea mai bună - ar trebui să fie luată pe cale orală în timpul postului. (Unele autorități recomandă suc de fructe sau legume, dar aceasta este de fapt o dietă de eliminare mai degrabă decât un post.) Cantitatea de apă ar trebui să fie dictată de sete, dar bea măcar câteva pahare în fiecare zi.

Nu luați cafea, ceai, suc, băuturi răcoritoare, țigări sau orice altceva pe gură, cu excepția apei. Dacă este posibil, evitați mirosul și vederea alimentelor. Dacă trebuie să pregătiți mâncare pentru alți membri ai familiei, satisfaceți-vă simțurile cu aromă - fără eșantionare!

Încearcă să-ți ții mintea departe de mâncare citind o carte (în special o carte despre post), ascultând muzică, scriind o scrisoare, urmărind un film, făcând o plimbare pe îndelete într-un parc, conducând către o destinație plăcută etc.

Exercițiile fizice nu sunt de obicei încurajate în timpul postului. Doriți să economisiți combustibil și să permiteți vindecarea maximă. Plimbările scurte și întinderile ușoare sunt utile, dar antrenamentele grele taxează sistemul și inhibă repararea și eliminarea.

Curățarea pielii cu apă călduță este încurajată, dar temperaturile extreme pot fi obositoare. Încercați să evitați deodorantele, săpunurile, spray-urile, detergenții, șampoanele sintetice și expunerea la alte substanțe chimice. Acestea doar împiedică eliminarea și adaugă la povara de detoxifiere și eliminare a organismului.

Lumina soarelui este esențială pentru celulele sănătoase, dar expunerea excesivă va tensiona sistemele de protecție ale organismului. Încercați să obțineți cel puțin 10 până la 20 de minute de expunere directă la soare pe zi. Multe instituții de post au solarii în care oaspeții fac plajă.

Odihna este unul dintre cele mai importante aspecte ale postului. Încercați să faceți un pui de somn sau două în timpul zilei. Probabil vei avea nevoie de mai puțin somn noaptea, deoarece activitatea ta zilnică a scăzut.

Clismele nu sunt de obicei necesare, dar acest lucru va depinde de sănătatea dumneavoastră individuală. Dacă ești îngrijorat de constipație, o perioadă mai lungă de fructe și legume proaspete va ajuta la eliminare.

Temperatura corpului scade de obicei în timpul unui post, la fel ca și tensiunea arterială și pulsul și frecvența respiratorie - toate măsurile de încetinire a ratei metabolice a corpului.

Prin urmare, este important să rămâi cald. Dacă este necesar, puteți folosi o sticlă cu apă fierbinte noaptea.

Întreruperea postului

Întreruperea postului este un moment bun pentru a vă gândi cu atenție ce mâncați și de ce. În timpul întreruperii postului, așa cum este subliniat în tabelul A4-1, și în zilele care urmează, vă poate fi util pentru dumneavoastră și medicul dumneavoastră să înregistrați cu atenție ceea ce mâncați și cum vă simțiți după ce mâncați. Multe dintre problemele de sănătate de astăzi se datorează alergiilor alimentare și supraalimentării. Fă-ți acest timp pentru a alege ce obiceiuri alimentare vrei cu adevărat să le stabilești. Pe măsură ce vă întrerupeți postul, mâncați încet, mestecați bine, limitați cantitățile, mâncați alimente la temperatura camerei și bucurați-vă!

TABELUL A4-1 Întreruperea postului

Daca ai probleme

Majoritatea disconfortului în timpul postului sunt de obicei scurte, deoarece organismul lucrează rapid pentru a restabili homeostazia. Este posibil să aveți dureri de cap, amețeli, greață, limbă acoperită, miros neplăcut, palpitații ușoare și secreții mucoase. Dacă simptomele dumneavoastră sunt intolerabile și persistă, anunțați-vă medicul sau întrerupeți postul cu o portocală și reluați postul când simptomele dispar.

p REZUMAT

Este important, deși postul este o modalitate eficientă de a vă îmbunătăți sănătatea, este doar o parte a unui program total de consolidare a sănătății, nu un panaceu. Aerul proaspăt, odihna, exercițiile fizice, lumina soarelui, hrana și apa pure, sănătatea emoțională și alimentele sănătoase consumate în cantități adecvate sunt la fel de importante pentru construirea și menținerea sănătății.

ANEXA 5

Conținutul de gluten și gliadină din anumite alimente

Date de la Baker PG. Fapte despre gluten. Lancet 1975;ii:1307; Friis SU. Test imunosorbent legat de enzime pentru cuantificarea proteinelor din cereale toxice în boala celiacă. Clin Chim Acta 1988;178:261-270; şi Chartrand LJ, Russo PA, Duhaime AG, şi colab. Intoleranța la amidon de grâu la pacienții cu boală celiacă. J Am Diet Assoc 1997;97:612-618.

NA, nu există date disponibile; +, grad de reactivitate; —, fără reactivitate.

*În primul rând gliadină.

^În primul rând gluten.

TABELUL A6-1 Alimente cu glicemie scăzută până la ridicată pe grupe de alimente

A continuat

P SCOP

Scopul acestui autotest este de a estima cantitatea de acid clorhidric suplimentar (HCl) de care aveți nevoie pentru a restabili acidul gastric adecvat. Acidul gastric adecvat este esențial pentru inițierea digestiei și protejarea tractului intestinal de agenții patogeni microbieni.

p DIRECȚII

Începeți prin a lua o capsulă de HCI (500 până la 600 mg) la următoarea masă mare. La fiecare masă după aceea de aceeași dimensiune, mai luați o capsulă (o capsulă la următoarea masă, două la masa după aceea, apoi trei la următoarea masă și așa mai departe).

Continuați să creșteți doza până când ajungeți la șapte capsule sau simțiți o căldură în stomac, oricare dintre acestea survine mai întâi. O senzație de căldură în stomac înseamnă că ați luat prea multe capsule pentru o masă de aceeași dimensiune. Luați o capsulă mai puțin data viitoare. Cu toate acestea, este o idee bună să încercați din nou doza mai mare la o altă masă pentru a vă asigura că HCl a fost cel care a cauzat căldura și nu altceva.

După ce ați determinat cea mai mare doză pe care o puteți lua la mesele mari fără a simți nicio căldură, mențineți acea doză la toate mesele de mărime similară. Luați mai puține capsule cu mese mai mici.

Când luați mai multe capsule, cel mai bine este să le luați pe tot parcursul mesei, decât pe toate odată.

Pe măsură ce stomacul tău începe să-și recapete capacitatea de a produce cantitatea de HCl necesară pentru a digera corect alimentele, vei observa din nou senzația de căldură. Acesta este momentul să începeți să scădeți nivelul dozei.

La fiecare 3 zile, scădeți doza cu o capsulă pe masă. Dacă căldura continuă, scade mai rapid. Dacă simptomele de maldigestie revin, adăugați capsule înapoi până când digestia se îmbunătățește din nou.

Piramida alimentară optimă pentru sănătate, prezentată în Figura A8-1, încorporează cele mai bune din două dintre cele mai sănătoase diete studiate vreodată - dieta tradițională mediteraneană și dieta tradițională asiatică. În plus, Piramida alimentară pentru sănătate optimă definește mai clar care sunt componentele sănătoase din cadrul categoriilor și subliniază importanța uleiurilor vegetale și a consumului regulat de pește ca parte a unei diete sănătoase (Tabelul A8-1).

P ALIMENTE DE EVITAT ÎN TOTALĂ

Produse rafinate din faina alba: paste, prajituri, briose, covrigei etc.

Cereale rafinate încărcate cu zahăr, bomboane, produse de panificație etc.

Alimente procesate pline de calorii goale (zahăr și grăsimi) sau

sare (de exemplu, supe, floricele de porumb în stil de teatru, chipsuri etc.)

Margarină, unt și shortening

Carne afumată sau curată: slănină, hot-dogs, luncheon means afumate, cârnați, șuncă, spam etc.

Carne gătită la temperaturi extrem de ridicate sau gătită până la bine făcută

Băuturi răcoritoare puternic îndulcite sau îndulcite artificial, Kool-Aid, băuturi cu aromă de suc etc.

Alimente prăjite, inclusiv cartofi prăjiți, chipsuri de cartofi, chipsuri de porumb și gogoși

p LEGUME: CINCI PÂNĂ ȘAPTE PORȚII ZIL

În latină, cuvântul legume înseamnă „a însufleți sau a însufleți". Legumele ne dau viață și ar trebui să fie punctul central al oricărei diete care promovează sănătatea. Legumele oferă cea mai largă gamă de nutrienți din orice clasă de alimente. Sunt surse bogate de vitamine, minerale, carbohidrați și proteine. Legumele oferă, de asemenea, cantități mari de fitochimice anticancerigene.

Este foarte important să nu gătiți prea mult legumele. Gătitul excesiv nu are ca rezultat doar pierderea de nutrienți importanți, dar modifică și aroma legumelor. Aburirea ușoară, coacerea și prăjirea rapidă sunt cele mai bune modalități de a găti legumele. Nu fierbeți legumele decât dacă faceți supă, deoarece mulți dintre nutrienți se vor scurge în apă. Dacă legumele proaspete nu sunt disponibile, legumele congelate sunt preferate față de omologii lor conservați. Singura excepție o constituie produsele din roșii (ex., supă, pastă, sos etc.), mai ales când conțin și ulei; Produsele din conserve din tomate oferă de fapt mai mult licopen absorbabil decât roșiile crude.

Am împărțit consumul de legume în trei categorii: legume cu frunze verzi și crucifere, legume cu glicemie scăzută și legume cu amidon. Această abordare încurajează consumul unei varietăți de aceste alimente dătătoare de viață, ajută la obținerea unui „sortament curcubeu" în dietă și permite concentrarea asupra alegerilor cu glicemie scăzută.

O porție de legume este egală cu oricare dintre următoarele:

1 cană legume cu frunze crude (cum ar fi salată verde sau spanac)

1/2 cană legume crude fără frunze

1/2 cană legume fierte sau suc de legume proaspete

Caseta A8-1 oferă sfaturi simple pentru a crește aportul zilnic de fructe și legume.

Legume cu frunze verzi și crucifere: două până la patru porții zilnic

Germeni de lucernă

Verdeață de sfeclă

Bok choy

Broccoli

varză de Bruxelles

Varză

Conopidă

Chard

varză chinezească

Verdele de gură

Păpădie

Andivă

Escarole

Kale

Salată verde (cu cât este mai închisă la culoare, cu atât mai bine)

Verdeturi de mustar

Pătrunjel

Spanac

Napi

Nasturel

Legume cu glicemie scăzută: două până la trei porții pe zi

Anghinare (un mediu)

Sparanghel

Germeni de fasole

Ardei gras

Înlocuiți cu calciu

- Supliment

Evitați complet alimentele bogate în amidon sau cu zahăr

// Lactate \ / (scăzut în grăsimi) \

1-2 porții

Exercita

Zilnic

Stretching cu putere aerobă

Apa Pură

8-12 pahare

FIGURA A8-1 Piramida alimentară optimă pentru sănătate.

TABELUL A8-1 Recomandări zilnice pentru grupurile alimentare pentru o dietă de 2000 de calorii

Morcovi

Țelină

Castravete

Fenicul

Ciuperci

Bame

Ceapa

Mazăre (proaspătă sau congelată)

Ridichi

Rubarbă

Fasole, verde sau galbenă

Dovlecel de vară

Roșii, pastă de roșii, sos de roșii, suc de roșii, cocktail cu suc de legume

Zucchini

Legume cu amidon: una până la două porții pe zi

Sfecla

Păstârnac

Cartof

Dovleac

Rubarbă

Rutabaga

Dovleac de iarnă, ghindă sau butternut

Yam sau cartof dulce

PNUCI, SEMINȚE ȘI ULEIURI BUNE:

PATRU PORȚII ZILNIC

Nucile și semințele furnizează uleiurile benefice, în special acizii grași mononesaturați și cu lanț mediu. S-a demonstrat că consumul regulat de nuci îmbunătățește reglarea zahărului din sânge și reduce riscul de diabet, boli de inimă, obezitate și cancer. Concentrați-vă pe nuci și semințe crude. Evită cu siguranță nucile și semințele prăjite în ulei sau acoperite cu zahăr. Nucile și semințele fac adaosuri excelente la salate și verdețurile sote. Încercați să mâncați o varietate de nuci și semințe, cum ar fi migdale, nuci braziliene, nuci, nuci pecan, semințe de in, semințe de floarea soarelui și semințe de dovleac.

Utilizați ulei de măsline, macadamia, semințe de in sau canola atât în sosurile de salată, cât și pentru a înlocui untul, margarina și scurtarea folosită pentru CUTIA A8-1 Sfaturi ușoare pentru a crește aportul zilnic de fructe și legume

Cumpărați multe tipuri de fructe și legume atunci când faceți cumpărături, așa că sunt disponibile o mulțime de opțiuni.

Aprovizionați cu legume congelate pentru a găti ușor, astfel încât un fel de mâncare cu legume să poată fi servit cu ușurință la fiecare cină.

Foloseste mai intai fructele si legumele care se strica repede (piersicile, sparanghelul). Păstrați soiuri mai rezistente (mere, dovleac ghindă) sau produse congelate pentru mai târziu în cursul săptămânii.

Păstrați fructele și legumele acolo unde sunt ușor și frecvent văzute. Cu cât sunt văzute mai des, cu atât sunt mai multe șanse să fie mâncate.

Păstrați un bol cu legume tăiate pe raftul de sus al frigiderului.

Pregătiți o salată mare cu mai multe feluri de verdeață, roșii cherry, morcovi tăiați, ardei roșu, broccoli, ceapă verde și muguri. Pune la frigider într-un vas mare de sticlă cu capac ermetic, astfel încât o salată mixtă delicioasă va fi gata de bucurat timp de câteva zile.

Păstrați un vas cu fructe pe blatul din bucătărie, pe masă sau pe birou la serviciu.

Răsfățați-vă cu un sundae cu fructe: acoperiți un castron plin cu fructele preferate tăiate cu iaurt de vanilie, nucă de cocos mărunțită și o mână de nuci.

Împachetați o bucată de fructe sau câteva legume tăiate în servietă sau rucsac; purtați prosoape umede pentru o curățare ușoară.

Adăugați fructe și legume la prânz, luându-le în supă sau salată sau tăindu-le pentru a le mânca crude.

Utilizați pere sau mere tăiate subțiri în omlete.

La cină, serviți legume la abur sau la microunde.

Măriți porțiile când serviți legumele. O modalitate ușoară de a face acest lucru este prin adăugarea de verdeață proaspătă, cum ar fi smog elvețian, gul sau verdeață de sfeclă la felurile de mâncare prăjite.

Serviți fructe proaspete la desert. Adăugați atractivitate vizuală și gustativă, servind cu nuci, brânză sau iaurt. De exemplu, serviți struguri sau măr feliat cu brânză, sau un parfait de fructe făcut cu iaurt cu conținut scăzut de grăsimi sau acoperit cu fructe de pădure.

Adăugați soiuri suplimentare de legume în supe, sosuri și caserole (de exemplu, adăugați morcovi rasi și dovleceii la sosul de spaghete).

Profită de barurile cu salate, care oferă legume și fructe crude gata de consumat și salate preparate din fructe și legume.

Utilizați sosuri pe bază de legume, cum ar fi sosul marinara, și sucuri, cum ar fi sucul de legume cu conținut scăzut de sodiu (V-8) sau sucul de roșii.

Congelați o mulțime de afine și struguri, pentru a le folosi ca înlocuitori de vară pentru înghețată, popsicles și alte alimente cu zahăr.

gătit. Nu gatiti niciodata cu ulei de in; este prea bogat în grăsimi polinesaturate, care sunt ușor deteriorate de căldură. Uleiurile de nucă de cocos și nuci de macadamia sunt cele mai bune uleiuri de gătit datorită capacității lor de a rămâne stabile în timpul temperaturilor ridicate, dar uleiul de măsline este o alegere bună pentru legumele sote, iar uleiul de canola este de obicei cel mai bun pentru produse de copt, deoarece are cea mai blândă aromă. Uleiul de cocos este, de asemenea, foarte stabil la gătit și este bine de utilizat în cantități mici; conține grăsimi saturate, dar este metabolizat diferit de grăsimile saturate de origine animală și poate fi utilizat în siguranță cu moderație. Evitați să utilizați uleiuri de șofran, floarea soarelui, soia și porumb, deoarece acestea conțin prea mult acizi grași omega-6 (după cum s-a discutat în capitolul 44).

Vă recomandăm cel puțin o porție de nuci sau semințe (o porție este egală cu 1/4 de cană) și 3 linguri de uleiuri sănătoase zilnic. În plus, vă recomandăm să luați un supliment de ulei de pește de înaltă calitate.

P CEREALE INTEGRE: TREI LA CINCI

PORȚII ZILNIC

Este foarte important să alegeți produse din cereale integrale (de exemplu, pâine integrală, produse din făină integrală, orez brun) în locul lor.

TABELUL A8-2 Porții unice de cereale integrale

CASETA A8-2 Consumul de pește Atenție

Pâine: grâu integral, secară sau alte cereale integrale 1 felie

Cereale: cereale integrale 1/2 cană

Porumb:

Porumb sâmbure întreg fiert 1/2 cană

Porumb pe stiule 1 mic

Făină și produse din făină:

Făină de grâu integral (nefiertă) 2-1/2 linguri

Paste din cereale integrale (fierte) 1/2 cană

Cereale integrale (fierte): orez, ovaz, grau, orz, quinoa, 1/2 cana spelta etc.

omologii procesați (pâine albă, produse din făină albă, orez alb etc.). Cerealele integrale oferă substanțial mai mulți nutrienți și proprietăți de promovare a sănătății. Cerealele integrale sunt o sursă majoră de carbohidrați complecși, fibre alimentare, magneziu și alte minerale și vitamine B. Conținutul și calitatea proteinelor din cerealele integrale sunt, de asemenea, mai mari decât în cerealele rafinate. S-a dovedit că dietele bogate în cereale integrale sunt utile atât în prevenirea, cât și în tratamentul diabetului, bolilor de inimă și cancerului.

Tabelul A8-2 definește porții din diferite cereale integrale.

P FASOLE (LEGUME): DOUĂ PÂNĂ LA TREI PORȚII ZIL

Fasolea este un element de bază în majoritatea dietelor din lume și se află pe locul doi după cereale în ceea ce privește furnizarea de calorii și proteine populației lumii. În comparație cu cerealele, acestea furnizează aproximativ același număr de calorii totale, dar de obicei furnizează de două până la patru ori mai multe proteine și sunt o sursă mai bogată de fibre solubile care scade colesterolul și stabilizează nivelul de glucoză din sânge. Deși nu recomandăm folosirea conservelor de legume sau fructe, conservele de fasole își păstrează conținutul de fibre și flavonoidele anticancerigene. În plus, având în vedere timpul lung de pregătire pentru gătirea fasolei, fasolea conservată este extrem de rapidă și convenabilă.

O porție pentru fasole este de 1/2 cană.

p FRUCTE: TREI PÂNĂ PATRU PORȚII ZILNIC

Fructele sunt o sursă bogată de mulți nutrienți benefici, iar consumul regulat de fructe s-a dovedit că oferă o protecție semnificativă împotriva bolilor cronice degenerative, inclusiv cancer, boli de inimă, cataractă, diabet și accident vascular cerebral. Fructele fac gustări și deserturi ușoare în nutrienți, între mese (de exemplu, nimic nu poate fi mai simplu decât fructele de pădure proaspete bogate în fitonutrienți). Este ușor să prinzi obiceiul de a mânca doar câteva soiuri de fructe. Încurajăm să consumați un „sortament curcubeu" de fructe pe parcursul unei săptămâni.

O regulă generală este că o porție de fructe este egală cu una dintre următoarele:

Un fruct mediu

1/2 cană de fructe mici sau tăiate

4 oz de suc 100%.

1/4 cană fructe uscate

Consultați Caseta A8-1 pentru sfaturi simple pentru a crește aportul zilnic de fructe și legume.

P PROTEINE DE ÎNALTĂ CALITATE: DOUĂ PÂNĂ LA TREI PORȚII ZIL

În detrimentul dietelor bogate în grăsimi saturate și colesterol este stresat de zeci de ani. De asemenea, importanța consumului de pește omega-3 oferă o protecție semnificativă împotriva bolilor de inimă și a multor forme de cancer, în special a cancerelor majore, cum ar fi cele de plămân, colon, sân și prostată. Deși încurajăm să consumăm mai mult pește, sunt necesare câteva îndrumări. Aproape toți peștii conțin urme de metil mercur. În cele mai multe cazuri, acest lucru este puțin îngrijorător, deoarece nivelul este atât de scăzut. Peștii cel mai probabil să aibă cel mai scăzut nivel de metil mercur sunt somonul (niveluri de obicei nedetectabile), codul, macroul, tonul de apă rece, somnul crescut în fermă și heringul. Cu toate acestea, anumite fructe de mare, în special peștele-spadă, rechinii și alți pești răpitori mari, pot conține niveluri ridicate de metil mercur. Peștii absorb metil mercur din apă și plante acvatice. Peștii răpitori mai mari absorb, de asemenea, mercurul din prada lor. Metilmercurul se leagă strâns de proteinele din țesutul de pește, inclusiv de mușchi; gătitul nu reduce semnificativ conținutul de mercur.

Vă sugerăm să limitați aportul la cel mult aproximativ 2 lb (1 kg) pe săptămână. Aceasta se traduce în maximum șase porții de 7 oz pe săptămână. Limitați consumul de pește-spadă, rechin și ton de apă caldă la cel mult o dată pe săptămână (sau o dată pe lună pentru femeile aflate la vârsta fertilă care ar putea rămâne însărcinate).

acizii grași în lupta împotriva dezvoltării bolilor cronice este acum bine cunoscut. Consumul de pește, în special, a demonstrat o protecție extraordinară împotriva bolilor de inimă și a cancerului. Alegeți specii mai mici de pește gras, cum ar fi somonul sălbatic, macroul, heringul și sardinele. Dimensiunea lor mai mică și durata de viață mai scurtă se traduc printr-o acumulare mai mică de mercur (caseta A8-2).

Prin urmare, vă recomandăm să mâncați pește de cel puțin trei, dar nu mai mult de șase ori pe săptămână. Păstrați aportul de carne roșie (vită, vițel sau miel) la cel mult două porții pe lună și alegeți cele mai slabe bucăți posibile; păstrați dimensiunea porției limitată la aproximativ dimensiunea unui pachet de cărți și nu fierbeți sau găti carnea până când este bine făcută, deoarece această practică crește formarea de compuși care cauzează cancer. De asemenea, luați în considerare unele dintre alternativele la carnea de vită, cum ar fi căprioară, bivol, elan, iepure și struț; aceste alternative emergente de carne de vită sunt mai scăzute în grăsimi saturate și oferă niveluri mai mari de acizi grași omega-3.

Puiul și curcanul pot oferi, de asemenea, proteine excelente cu foarte puține grăsimi, mai ales dacă se mănâncă doar carnea albă (pieptul) fără piele. Ouăle sunt, de asemenea, o sursă foarte bună de proteine de înaltă calitate, iar dacă sunt produse de găini crescătoare hrănite cu făină din semințe de in, acestea vor fi bogate în acizi grași omega-3 benefici.

O porție este egală cu dimensiunea unui pachet de cărți; care se traduce la aproximativ 4 oz.

P LACTATE: UNA SAU DOUĂ PORȚII ZILNIC (OPȚIONAL)

Am descoperit că multe persoane sunt alergice la lapte sau le lipsesc enzimele necesare pentru a digera produsele lactate. Chiar și pentru persoanele care tolerează produsele lactate, consumul de lapte ar trebui limitat la cel mult una sau două porții pe zi. Utilizați produse lactate fără grăsimi sau cu conținut redus de grăsimi, mai degrabă decât soiuri de lapte integral. De asemenea, produsele lactate fermentate, cum ar fi iaurtul, chefirul și laptele fortificat cu acidophilus sunt preferate în locul laptelui. Unele dintre alternativele de lapte de soia la laptele de vacă sunt delicioase, mai ales atunci când sunt aromate cu vanilie sau ciocolată. Dacă nu se consumă produse lactate, recomandăm un supliment de calciu.

O porție de produse lactate este egală cu 1 cană de lapte, iaurt sau brânză de vaci sau 1 oz de brânză.

Instrucțiuni pentru pacient pentru măsurarea temperaturii corporale bazale

p SCOP

Temperatura corpului tău reflectă rata metabolică, care este în mare măsură determinată de hormonii secretați de glanda tiroidă și de capacitatea celulelor tale de a converti acești hormoni în forma lor mai activă. Nivelul activității tiroidei poate fi determinat pur și simplu prin măsurarea temperaturii bazale a corpului. Tot ce aveți nevoie este un termometru de înaltă calitate.

P PROCEDURA

Pune termometrul lângă pat înainte de a te culca noaptea. Dacă utilizați un termometru cu mercur, agitați-l la sub 95°F.

La trezire, puneți termometrul în axilă timp de 10 minute. Este important să faci cât mai puțină mișcare. Cel mai bine este să te minți și să te odihnești cu ochii închiși. Nu vă ridicați până când măsurarea de 10 minute nu este finalizată.

După 10 minute, citiți și înregistrați temperatura și data (un formular convenabil este tipărit ca Tabelul A9-1).

Înregistrați temperatura pentru cel puțin trei dimineți (de preferință la aceeași oră a zilei) și transmiteți informațiile medicului dumneavoastră. Femeile aflate la menstruație trebuie să efectueze testul în a doua, a treia și a patra zi de menstruație. Bărbații și femeile aflate în postmenopauză pot efectua testul în orice moment.

P INTERPRETAREA

Temperatura bazală a corpului ar trebui să fie între 97,6 °F și 98,2 °F. Temperaturile corporale bazale scăzute sunt destul de frecvente și pot reflecta hipotiroidismul. Semnele și simptomele comune ale hipotiroidismului sunt următoarele:

Depresie

Dificultate în a pierde în greutate

Piele uscată

Dureri de cap

Letargie sau oboseală

Probleme menstruale

Infecții recurente

Sensibilitate la frig

Temperaturile corporale bazale ridicate (mai mari de 98,6 °F) sunt mai puțin frecvente, dar pot fi dovezi ale hipertiroidismului. Semnele și simptomele comune ale hipertiroidismului sunt următoarele:

Globii oculari bombați

Puls rapid

Hiperactivitate

Incapacitatea de a crește în greutate

Insomnie

Iritabilitate

Probleme menstruale

Nervozitate

TABELUL A9-1 Formular pentru înregistrarea temperaturii și a datei la măsurarea temperaturii bazale a corpului

NUME

2

2

3

3

TABELUL A10-1 Diagrama principală și planul dietei de rotație

Toate informațiile din The Rotation Game, Copyright 2003. Toate drepturile rezervate, SJ Rockwell, PhD. —, Un aliment care este în esență singurul aliment al unei familii și care nu va reacționa încrucișat cu alte alimente.

ANEXA 11

Ghid pentru chestionarul de certificare a furnizorilor

P CERTIFICAREA FURNIZORULUI: GHID DE CONFORMITATE ȘI CHESTIONAR

Acest ghid a fost pregătit pentru a ajuta practicienii în revizuirea furnizorilor. Pentru a utiliza eficient chestionarele de certificare a furnizorilor și de asigurare a calității, sunt necesare câteva informații de bază. Chestionarul pune o serie de întrebări referitoare la practicile de calitate și conformitatea cu bunele practici de fabricație (GMP) ale furnizorului. Aceste întrebări ar trebui revizuite folosind o abordare gradată pentru a determina nivelul practicilor de calitate pe care le are furnizorul.

În această versiune a chestionarului (în total 22 de întrebări), următoarele întrebări și răspunsurile aferente acestora sunt considerate puncte critice, majore sau minore pentru un sistem de calitate adecvat.

Întrebări critice: 8, 12, 14A, 15, 18, 19, 20 și 22

Răspunsurile lipsă la întrebările critice arată potențiale probleme de alterare și/sau contaminare cu materialele și/sau produsele furnizate. Aceste întrebări se referă la informații despre personalul de control al calității al furnizorului, specificații și testarea aferentă materiilor prime și/sau produselor finite, posibilă contaminare a materialelor și/sau produselor din cauza practicilor de igienizare inadecvate, incapacitatea de a fundamenta informațiile de pe etichetă și nerespectarea reglementărilor actuale de etichetare a alimentelor pentru potențiali alergeni. Dacă răspunsurile furnizorului indică posibile probleme de contaminare și/sau falsificare cu materiale și/sau produse, utilizarea furnizorului ar trebui respinsă.

Întrebări majore: 6, 7, 11, 14B, 16, 17 și 21

Lipsa răspunsurilor la întrebările majore arată lacune serioase în programul de calitate al furnizorului. Aceste lacune includ lipsa următoarelor: personal desemnat de control al calității, proceduri de calitate necesare, program adecvat de formare a angajaților, program adecvat de audit intern GMP, revizuire adecvată a furnizorilor de materii prime, monitorizare adecvată a laboratoarelor contractuale, testarea necesară a materiilor prime, re-testarea adecvată a materiilor prime eliberate, utilizarea adecvată a datelor de expirare, eșantioanele reținute adecvate și monitorizarea și/sau verificarea corespunzătoare a producției subcontractate. Dacă răspunsurile furnizorului indică posibile lacune în programul de calitate, numărul de lacune trebuie revizuit pentru a determina cât de mult din sistemul calității lipsește sau este compromis. Dacă la majoritatea acestor întrebări nu se răspunde în mod corespunzător, se recomandă ca acestea să fie tratate în același mod ca problemele critice.

Întrebări minore: 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10 și 13

Informațiile cerute de întrebările minore ar trebui să fie ușor disponibile, deoarece se referă la numele și adresa furnizorului, numele și adresa producătorului și personalul de contact. Întrebările minore rămase se referă la elemente care nu sunt obligatorii pentru producătorii de alimente, cum ar fi: auditul GMP al furnizorului de către o terță parte, programul scris de formare a angajaților, frecvența auditurilor interne GMP și modul în care sunt gestionate rapoartele, auditarea furnizorilor de materii prime și baza pentru retestarea materiilor prime eliberate.

Orice probleme legate de testarea materiilor prime și/sau a produselor finite trebuie analizate cu atenție. Dacă se pare că furnizorul nu efectuează testarea și/sau examinarea adecvată pentru a oferi dovada identității, purității, rezistenței sau compoziției unui material, materialul trebuie considerat suspect și nu este eligibil pentru utilizare. Dacă se bazează pe surse externe pentru datele analitice, este necesar să se întrebe cum validează sursa acelei informații.

În mod obișnuit, este nevoie doar de o singură întrebare critică pentru a împiedica utilizarea unui furnizor, deoarece întrebările se referă la contaminarea materialelor și/sau a produselor și/sau a adulterării. În fiecare situație, după finalizarea revizuirii inițiale, furnizorul ar trebui să fie informat cu privire la rezultatele evaluării. Furnizorilor ar trebui să li se ofere posibilitatea de a corecta deficiențele și de a furniza dovezi ale corectărilor.

Nume de practică

Adresa

P PREFAȚĂ

Furnizorii noștri sunt esența succesului nostru. Nu putem reuși fără materiale și servicii de calitate. Prin urmare, ne-am angajat într-un program conceput pentru a dezvolta parteneriate de lucru cu furnizorii noștri valoroși. Considerăm că dezvoltarea unei relații deschise, de încredere și de cooperare cu furnizorii noștri este o condiție prealabilă pentru un proces de certificare semnificativ.

Certificarea furnizorului este o componentă importantă a unui sistem de management total al calității care asigură că produsul unui furnizor este produs, ambalat și expediat în conformitate cu un proces controlat care are ca rezultat o conformitate consecventă cu cerințele noastre. Susține conceptul de calitate la sursă, făcând-o corect de prima dată, reducând sau eliminând astfel substanțial nevoia de inspecții finale de calitate de către furnizor sau client. Obiectivul principal al procesului de certificare este de a asigura o calitate înaltă constantă, așa cum este demonstrată de conformitatea previzibilă cu cerințele noastre. Premisa de bază este că dorim să identificăm furnizorii care au un control adecvat al procesului și care oferă dovezi legitime că produsele lor sunt în mod constant adecvate pentru utilizare, autentice, respectă afirmațiile de pe etichetă și nu sunt contaminate sau au libertate maximă de contaminare.

Scopul nostru ca practică medicală este să oferim produse care îndeplinesc sau depășesc toate cerințele de reglementare aplicabile, sunt eficiente din punct de vedere clinic și sigure pentru pacienții, clienții și prietenii noștri. Suntem foarte puternici cu privire la importanța și necesitatea certificării și am inclus-o ca piatră de temelie a filozofiei noastre de afaceri. Căutăm să identificăm și să facem afaceri cu furnizori de produse naturale care obțin și mențin conformitatea deplină cu ghidurile de bună practică de fabricație propuse de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA pentru fabricarea suplimentelor nutritive publicate în prezent în Registrul Federal.

P OBIECTIVE

Căutăm furnizori care:

Sunteți interesați să faceți din certificare o parte standard a activității de afaceri și vă invităm să ni se alăture în căutarea excelenței. Furnizorii noștri au implementat sau sunt dispuși să pună în aplicare un sistem de calitate documentat.

Sunt angajați să colaboreze cu noi și să dezvolte programe interne pentru a asigura calitate constantă, comunicare bună, livrare la timp și cel mai bun cost global.

Aveți sau sunteți dispuși să implementeze un program cuprinzător de testare de asigurare a calității care asigură materia primă și

Vă rugăm să răspundeți la întrebări și să returnați auditul completat la: adresa din partea de sus a formularului. În efortul de a vă proteja IP-ul și confidențialitatea, puteți furniza prima și ultima foaie numai pentru procedurile standard de operare, formularele cu mai multe pagini, rapoartele de audit etc., ca dovadă a documentației adecvate.

Vă rugăm să răspundeți la fiecare întrebare cu Da, Nu, N/A sau furnizați date suplimentare.

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuiește răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteți testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Profil microbiologic (bacterii, drojdie și mucegaiuri) b

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuiește răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteți testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Potența (dacă există afirmația privind potența) c

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuiește răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteți testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Metale grele (plumb, mercur, cadmiu, arsenic) d

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuiește răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteți testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Reziduu de solvent chimic e

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuiește răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteți testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

aflatoxine f

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuiește răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteți testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Reziduuri de erbicide și pesticide g

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (încercuiește răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteți testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Dacă compania dumneavoastră nu testează unul sau mai multe dintre aceste articole pe fiecare lot de material, vă rugăm să furnizați o justificare detaliată a modului în care demonstrați că omiterea analizei nu lipsește un parametru de calitate.

15B. Când se efectuează teste interne sau independente ale materiilor prime „NEBOTANICE”, acestea sunt verificate pentru: (Oferiți două exemple de date de testare pentru fiecare articol, ag)

Identitate (Pentru autentificarea materialului) a

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuiește răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteți testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Profil microbiologic (bacterii, drojdie și mucegaiuri) b

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuiește răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

A continuat

Fiecare lot primit

Omiteți testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Potența (dacă există afirmația privind potența) c

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuiește răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteți testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Metale grele (plumb, mercur, cadmiu, arsenic) d

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuiește răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteți testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Reziduu de solvent chimic e

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (încercuiește răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteți testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Dacă compania dvs. nu testează unul sau mai multe dintre aceste articole pe fiecare lot de material, vă rugăm să furnizați o justificare detaliată a modului în care demonstrați că omiterea analizei nu trece cu vederea sau lipsește un parametru de calitate.

Acceptați un certificat de analiză în locul testării independente a materiilor prime?

Dacă ați răspuns da la întrebarea anterioară, vă rugăm să furnizați o justificare scrisă și detaliată a modului în care vă asigurați calitatea materiilor prime în momentul primirii.

Detectarea metalelor:

Sunt detectate metale toate materialele în proces?

Dacă da, prin ce metodă?

Produsele finite sunt detectate metalice?

Dacă da, prin ce metodă?

Cum se evaluează eficacitatea măsurilor de detectare a metalelor?

(Vă rugăm să atașați justificarea)

Produse finite

Bifați o coloană sau cerc câte o literă pentru fiecare. Da N N/ A

Produsele dvs. finite sunt testate pentru potența etichetei înainte de a fi puse în vânzare?

Dacă da, vă rugăm să furnizați date complete de testare pentru trei produse diferite

Dacă nu, vă rugăm să furnizați o justificare pentru modul în care dovediți că îndepliniți afirmația etichetei.

Puneți pe produsele dumneavoastră date de expirare sau o dată de expirare?

Efectuați teste de potență ale mențiunilor de pe etichetă (testare de stabilitate) pentru a verifica dacă produsul îndeplinește revendicarea etichetei pe toată perioada de expirare?

Dacă da, vă rugăm să furnizați teste de potență de stabilitate pe trei loturi diferite de produse finite care au fost testate

pentru a verifica cererea privind data expirării.

Dacă nu, vă rugăm să furnizați o justificare detaliată a modului în care dovediți că ați îndeplinit revendicarea etichetei

perioada datată.

Multumesc

ANEXA 12

Pachetul de epuizare vaginală—Metoda tradițională

P INTRODUCERE

Pachetul de epuizare vaginală („pachetul vag”) a fost dezvoltat inițial de medicii eclectici ai secolului al XIX-lea și ulterior modificat la forma sa actuală de John Bastyr, ND. În ultimii 50 de ani, a fost folosit în mod regulat de majoritatea medicilor naturisti în tratamentul diferitelor tulburări vaginale.

Deși nu au fost publicate studii controlate privind eficacitatea clinică a pachetului vag, acesta are un istoric lung și aparent de succes. Aplicația sa principală a fost în tratamentul eroziunilor cervicale, displaziei cervicale, bolii inflamatorii pelvine și congestiei pelvine. Modul de acțiune este aparent prin activitățile sale locale antibacteriene, anhidre, alterative și sclerotice. Se crede că acestea inhibă creșterea microbiană locală, stimulează organismul să elimine celulele cervicale anormale și promovează drenajul limfatic. Cu toate acestea, nu au fost făcute cercetări pentru a determina mecanismul real.

Procedură

Furnituri

Recipient cu gura deschisă de 1 lb cu capac etanș

Sulfat de magneziu anhidru (MgSO4; păstrați bine închis)

Glicerină

Tinctură de Hydrastis canadensis: 0,5 oz

Ulei de thuja occidentalis (nu thuja în ulei): 0,5 oz

Ulei de Melaleuca alternifolia: 0,25 oz

Ulei de portocală amară: 0,25 oz

Vita Minerals 120 (soluție de sulfat de fier): 1 oz

Bumbac: 0,5 in grosime, 2 in latime si 3 in lungime

Snur de bumbac (grad chirurgical): 4 in lungime (ața dentară funcționează, de asemenea, bine)

Amestecarea soluției

Următorii pași trebuie urmați cu atenție. Abaterea are ca rezultat fie un lichid curgător, incomod, fie un precipitat dur, inutilizabil. Fiecare pas necesită agitare puternică înainte de a trece la următorul!

Umpleți recipientul pe jumătate cu MgSO4 anhidru.

Adăugați glicerina până când este supă. Se amestecă până când soluția începe să se răcească.

Adăugați uleiuri.

Adăugați H. canadensis.

Adăugați Vita Minerals 120.

Amestecați ocazional în următoarele 2 până la 3 ore până când soluția se răcește. Ar trebui să aibă o consistență groasă, asemănătoare gudronului.

A se pastra intr-un recipient bine inchis intr-un loc racoros si uscat. Soluția va necesita agitare dacă nu este utilizată în mod regulat.

Tamponul

Bumbacul este pliat pe lungime și legat la un capăt pentru a face un tampon cu grosimea de 1 inch și 3 in lungime, cu aproximativ 3 inci de sfoară atârnând de capătul legat.

Aplicație

Cel mai bun moment pentru aplicare este în perioadele de drenaj uterin normal - chiar înainte sau după menstruație și în timpul ovulației. Procedura este următoarea:

Îndoiți 1 lingură de formulă în capătul dezlegat al tamponului de bumbac (unii consideră că este mai ușor să pună soluția în tamponul de bumbac înainte de a-l plia și lega).

Expuneți colul uterin cu un speculum vaginal și deschideți-l suficient de larg pentru a introduce tamponul.

Glisați pachetul de vag, la capătul formulei mai întâi, prin speculum până când se potrivește strâns pe colul uterin. (O pensetă uterină poate fi folosită pentru a ține pachetul și pentru a ajuta la introducerea acestuia.)

Scoateți cu grijă speculumul în timp ce lăsați ambalajul pe loc. Evitați să atingeți părțile laterale ale vaginului, deoarece pachetul proaspăt poate provoca iritații. Pensele uterine

sunt folosite pentru a ține pachetul în contact cu colul uterin pe măsură ce speculul este îndepărtat. Asigurați-vă că șirul este lăsat expus în introitus.

Lăsați pachetul timp de 24 de ore, moment în care pacientul îl poate scoate pur și simplu trăgând de sfoară.

Faceți duș pacientului după încă 24 de ore. Se recomandă o soluție blândă de oțet.

Procedura poate fi efectuată săptămânal până la obținerea rezultatelor dorite.

P APLICAȚII CLINICE

De obicei, pacientul observă o creștere a drenajului, atât în timp ce pachetul vag este la locul său, cât și în următoarele 24 până la 48 de ore. Dacă simte arsuri sau disconfort, pachetul poate fi îndepărtat devreme, urmat de dușuri. Sugerați-i să poarte un tampon sanitar pentru a absorbi secrețiile tipice.

Displazia cervicală

Când pachetul vag este utilizat în tratamentul celulelor anormale de col uterin, inspecția colului uterin în câteva zile de la aplicare dezvăluie un aspect roșu, erodat, în cazul în care celulele s-au desprins. Aceasta se vindecă de obicei în 7 până la 10 zile.

Numărul de aplicații necesare variază în funcție de pacient și de afecțiune. Acest lucru este descris în capitolul despre displazia cervicală (vezi capitolul 156).

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Index

O

Numerele paginilor urmate de f indică cifre; t tabele, b cutii.

D

F

L

M

O

P

R

T

atent la observarea efectelor secundare, care pot fi periculoase. Medicul poate încuraja pacientul să sune în orice moment dacă apar efecte secundare.24

Gillum RF, Mussolino ME, Makuc DM. Viteza de sedimentare a eritrocitelor și boala coronariană: Studiul de urmărire epidemiologică NHANES I. J Clin Epidemiol. 1995;48:353-361.

P APLICAȚIE CLINICĂ

Testul Fantus a fost descris pentru prima dată de JB Fantus în 1936.4 A fost folosit inițial pentru diagnosticarea epuizării de sare și apă și pentru diagnosticul diferențial al

edemului.5 Cu toate acestea, acest test s-a dovedit a fi deosebit de util pentru monitorizarea aportului de sodiu la persoanele cu tulburări de tensiune arterială, inclusiv hipotensiune și hipertensiune arterială.

Din 1904, când Ambard și Beaujard6 au implicat pentru prima dată sarea ca un factor major în patogeneza hipertensiunii, opiniile și datele contradictorii au confundat această problemă. În 1944, Kempner7 a publicat un articol clasic care descrie tratamentul eficient al hipertensiunii esențiale folosind o „Dietă cu orez” cu restricții de sare. Multe studii au demonstrat ulterior eficacitatea dietelor cu restricții de sare în tratarea hipertensiunii.8-12 Există acum dovezi substanțiale că sodiul singur nu crește tensiunea arterială așa cum se credea anterior, ci mai degrabă că clorura joacă, de asemenea, un rol important în creșterea tensiunii arteriale atunci când este consumată ca clorură de sodiu, sau sarea de masă comună nu a avut același efect ca și bicarbonatul de sodiu.13,14. clorura de sodiu.

Testul Fantus este un test indirect pentru sodiu și măsoară de fapt concentrația ionilor de clorură. Având în vedere că aportul de clorură de sodiu, mai degrabă decât ionul de sodiu singur, este un factor semnificativ în creșterea volumului sanguin și creșterea tensiunii arteriale, testul Fantus poate fi mai util din punct de vedere clinic decât testele directe pentru sodiu urinar atunci când se gestionează hipertensiunea sau retenția de lichide.13,14.

Utilitatea clinică a limitării sării este evidentă; cu toate acestea, atunci când se gestionează hipertensiunea arterială cu restricție de sare, apar două dificultăți.15 În primul rând, restricția eficientă a sării este dificil de menținut din cauza prevalenței alimentelor foarte sărate, în special în alimentele preparate și preparate.

În al doilea rând, sarea trebuie limitată la niveluri destul de scăzute pentru a fi eficientă în tratamentul hipertensiunii arteriale. Clorura de sodiu, măsurată în termeni de sodiu, trebuie limitată la aproximativ 3 g/zi, în comparație cu 12 până la 27 g de sodiu pe zi consumate în mod obișnuit în dieta occidentală tipică.

Deoarece testul Fantus este un test simplu și ieftin în cabinet, acesta poate fi utilizat eficient pentru a monitoriza consumul de sare acolo unde prelevarea frecventă de probe este utilă în gestionarea dietelor cu restricții de sare. Restricția de sare poate fi terapeutică în mai multe tulburări, inclusiv hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă congestivă, sindrom premenstrual, edem și tulburări renale cronice.

Testul Fantus este, de asemenea, util în monitorizarea aportului de sare în condiții clinice în care aportul limitat de clorură de sodiu poate fi un factor agravant, cum ar fi boala Addison, hipotensiunea posturală, sindromul de oboseală cronică și depleția de sodiu (vezi Caseta 13-1). O altă utilizare a testului Fantus este în identificare

P INTRODUCERE

Procentul de persoane cu alergii sau sensibilități alimentare este necunoscut deoarece multe persoane nu își atribuie simptomele alimentelor pe care le consumă. În 2004, s-a estimat că 6% dintre copii și 4% dintre adulți din America au avut alergii alimentare

mediate de imunoglobulina E (IgE)* 1 2 3 și că 20% din populație și-a modificat dieta din cauza reacțiilor adverse la alimente. trebuie să mănânce, inclusiv:

1. Reacții psihologice la alimente (prin exorfine sau aversiuni alimentare)

2. Reacții toxice la alimente (intoxicații alimentare sau alimente contaminate)

3. Reacții mediate imun la un aliment (hipersensibilitate de tip I, II, III sau IV)

4. Reacție de intoleranță alimentară (deficiență enzimatică sau hipersensibilitate la o componentă sau aditiv alimentar)

Acest capitol se concentrează pe reacțiile mediate imun la alimente, denumite și alergii alimentare.

Nomenclatura specifică utilizată pentru alergiile alimentare a fost definită în declarațiile de poziție scrise de comitetul de revizuire a nomenclaturii Academiei Europene de Alergie și Imunologie Clinică (EAACI). Reacțiile alergice sunt definite ca o „reacție de hipersensibilitate inițiată de mecanisme imunologice."4 Aceasta include reacții alimentare mediate de orice anticorp (IgE, IgG, IgA sau IgM), precum și reacții mediate celular (așa cum se vede în dermatita de contact). de importanță clinică, ci doar indică expunerea anterioară la alimente. Dacă IgE este implicată în reacție, termenul de alergie alimentară mediată de IgE este adecvat. Toate celelalte reacții ar trebui să fie denumite hipersensibilitate alimentară nealergică."5 Hipersensibilitatea este definită ca o modalitate de a „descrie simptome sau semne reproductibile în mod obiectiv inițiate de expunerea la un stimul definit la o doză tolerată de persoanele normale."5 Aceste definiții au afirmat că reacțiile alimentare mediate prin anticorpi IgG sau IgA ar fi definite strict ca „sensibilitate alimentară". Semnificația clinică a anticorpilor IgG și IgA este încă dezbătută în comunitățile științifice și medicale.6 Majoritatea practicienilor de medicină naturistă numesc reacțiile mediate de IgG și IgA „alergii alimentare" deoarece reacția este asociată cu un răspuns cu anticorpi. Alergiile alimentare vor fi definite aici ca orice răspuns la alimente care sunt mediate imun, inclusiv răspunsuri cu anticorpi (IgE, IgG, IgA și IgM), precum și reacții alimentare mediate celular.

Discuția despre definiții se extinde și la simptomele alergiilor alimentare. Comunitatea științifică definește de obicei simptomele alergiei alimentare ca fiind mediate de anticorpi IgE (reacții de hipersensibilitate de tip I sau II). Tulburările asociate cu IgE includ hipersensibilitate gastrointestinală de tip imediat, sindrom de alergie orală, urticarie acută și angioedem, rinită alergică, bronhospasm acut și anafilaxie. Simptomele includ înroșirea pielii; urticarie; prurit al pielii, gurii sau gâtului; buzele sau pleoapele umflate; senzație de strângere a gâtului; respirație șuierătoare; dificultăți de respirație; tuse; vărsături; sau diaree.7,8 Cele mai multe dintre aceste simptome apar imediat după consumul alimentelor ofensatoare. Reacțiile alimentare mixte IgE și mediate celular citate în literatură includ dermatita atopică, 9-12 astmul bronșic, 13,14 esofagită eozinofilă 15'17 și gastroenterita eozinofilă. boala,22 și sindromul de enterocolită indusă de proteinele alimentare.23,24

Mulți practicieni de medicină naturistă recunosc o gamă mai largă de tulburări și simptome legate de alimente care pot

Există dovezi limitate care susțin utilizarea măsurătorilor de calciu și magneziu din păr în diagnosticul clinic în acest moment.

Conținutul de crom al părului este scăzut la diabeticii dependenți de insulină20, deși există multă suprapunere cu persoanele normale. Nivelurile de crom scad odată cu vârsta22, dar semnificația acestei schimbări rămâne necunoscută. Nivelul de crom al părului și al țesuturilor variază foarte mult în timpul sarcinii, fiind foarte ridicat în primele luni de sarcină normală și ulterior scăzând. sarcină, dar scade la sfârșitul sarcinii.61 Creșterea aportului alimentar de crom a fost legată de creșterea valorilor cromului din păr,64 dar cromul suplimentar nu pare să modifice nivelul de păr.60,65.

p ÎNCĂRCARE TOXICĂ A MEDIULUI

Secolul al XX-lea, cu promisiunea sa de „a trăi mai bine prin chimie", ne-a adus o serie de boli legate de substanțele toxice chimice (denumite aici „boli de mediu"). Ne confruntăm cu noile diagnostice medicale de sindrom de clădire bolnavă (închisă)1,2 și sensibilitate chimică multiplă,3-5 dintre care ambele sunt cunoscute a fi legate de supraexpunerea la contaminanții din mediu. Ratele de astm, alergie, autism, tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție și tumori cerebrale din copilărie, obezitate și diabet sunt toate în creștere vertiginoasă. Toate acestea au fost legate de povara crescândă a mediului pe care o poartă toate persoanele. Acțiunea fiziologică primară a claselor majore de pesticide perturbă funcția neurologică.6 Acțiunea fiziologică primară a solvenților este și neurotoxicitatea7. Pe lângă faptul că sunt neurotoxici, acești compuși sunt profund imunotoxici și sunt adesea toxici și pentru sistemul endocrin. Multe dintre efectele adverse ale acestor toxine de mediu par să fie secundare capacității lor de deteriorare mitocondrială.

Povara Toxica

În efortul de a identifica care este întreaga sarcină a substanțelor chimice de mediu în populația SUA, Centers for Disease Control (CDC) a efectuat o evaluare continuă a nivelurilor de substanțe chimice de mediu în populația SUA. Acest studiu în curs de desfășurare utilizează mostre de laborator de la persoane implicate în Ancheta națională de examinare a sănătății și nutriției din anii 1999 până în 2000, 2001 până în 2002 și 2003 până în 2004 (fiecare reprezentând aproximativ 2400 de persoane). În primul raport național privind expunerea umană la substanțele chimice din mediu,

Au fost măsurați 27 de compuși diferiți.16 Ei au testat prezența a 13 metale grele diferite, cotinină, șase metaboliți diferiți ai pesticidelor organofosforice (OP) și șapte ftalați și metaboliții acestora. Nouă dintre metalele grele (inclusiv plumbul și mercurul), trei dintre metaboliții organofosforici și trei dintre metaboliții ftalați au apărut destul de omniprezent. Al doilea raport a fost publicat doi ani mai târziu și și-a extins aria de măsurare cu încă 89 de compuși pentru un total de 116 substanțe chimice pentru anii 1999 și 2000.17 Al doilea raport a inclus măsurători ale dioxinelor, furanilor, hidrocarburilor aromatice policiclice

(HAP), erbicidelor, pesticidelor carbamate și pesticidelor organofosforate (inclusiv pesticide organofosforate și estrogeni) pesticide organoclorurate. Din cele 14 HAP măsurate (toate de la ardere), cinci au fost găsite omniprezent. În al treilea raport (2005), insecticidele piretroide au fost adăugate pe listă.18

În cel de-al patrulea raport, au fost măsurați 75 de compuși noi, aducând marele total de xenobiotice măsurate la 212,19. Acest raport a inclus pentru prima dată nivelurile sanguine și urinare de opt forme diferite de arsenic împreună cu mai mulți solvenți aromatici (un total de 30 de compuși diferiți). Acesta a fost, de asemenea, primul dintre rapoartele care au dat valori pentru mercur la adulți, mai degrabă decât la tineri și a arătat că majoritatea mercurului din sânge este mai degrabă organic decât elementar. S-au găsit în majoritatea acrilamide, trihalometani (din dezinfecția apei), bisfenol A, ftalați, triclosan, difenil eteri polibromurați (ignifugă), benzofenonă din protecție solară, perfluorocarburi din acoperiri antiaderente și o mulțime de alte xenobiotice.

angajatorul. Expunerile non-profesionale sunt mai greu de documentat, dar în cabinetul de familie sunt adesea găsite a fi principalele

P EXERCIȚIU ÎN CONTEXT ISTORIC

Modelele de mișcare ale omului au necesitat întotdeauna mai mulți parametri de fitness. Înțelegerea acestor modele istorice de mișcare oferă un context ghid în care să vedeți exercițiul. Deși cercetarea în exercițiu este esențială de înțeles, fără un context de ghidare poate fi dificil să se ofere o prescripție adecvată de exerciții. Privind mișcarea prin prisma evoluției umane, credem noi, oferă cadrul de referință necesar pentru a înțelege cum să folosiți mișcarea ca medicament.

Exercițiile cu durată mai lungă de intensitate mai mică au constituit cea mai mare parte a activității umane timpurii.3-5 Mersul pe jos a fost principalul mijloc de mișcare timp de milioane de ani. Oamenii timpurii mergeau cea mai mare parte a zilei și făceau asta în fiecare zi. Supraviețuirea lor depindea de asta. Cercetările sugerează că Homo sapiens timpuriu căutând hrană în câmpiile Africii acoperea o gamă de peste 10 mile zilnic transportând arme, vânat și unelte.3'6 Analiza vânătorilor-culegători moderni confirmă acest grad de activitate pe jos.

În plus față de această activitate de intensitate mai mică, supraviețuirea a depins și de o activitate de intensitate mai mare și durată mai scurtă. Sprintul departe de pericol sau după vânatul sălbatic, precum și ridicarea și transportul erau esențiale. Atât femeile, cât și bărbații s-au angajat în aceste perioade de exerciții mai anaerobe. Deși în majoritatea culturilor femeile nu participau la vânătoare, ridicau și transportau lemne, ajutau la construirea de adăposturi și transportau bebeluși. Copilul mediu a fost transportat aproape 1.000 de mile în primii 2 ani de viață în culturi mai tradiționale.4 * Activitățile mai intense de vânătoare, transport și hrană au fost efectuate în ceea ce se numește „ritmul paleolitic”, unde activitățile mai intense au fost distanțate pe 2 până la 4 zile neconsecutive pe săptămână.4,6

Exercițiile de intensitate moderată, la fel ca exercițiile aerobice de astăzi, au fost, de asemenea, o parte din viață. Cu toate acestea, acest exercițiu nu a luat forma unei alergări sau a unei alergări de agrement.

(Tabelele 37-1 și 37-2). Cu toate acestea, pe măsură ce acest prag se apropie,

organismul nu mai poate mobiliza eficient sau eficient depozitele de grăsime pentru combustibil, iar un catabolism semnificativ al proteinelor devine din nou necesar pentru producerea de energie.17 *

În timpul hrănirii, conversia acizilor grași în acetil coenzima-A (CoA) este reglată de disponibilitatea L-glicerol 3-fosfat.

apoi derivaţi în sinteza corpurilor cetonici.22

P APLICARE

Postul terapeutic se desfășoară cel mai bine sub supraveghere într-o unitate de spitalizare. Astfel de facilități vor avea grijă să încheie o recuperare rapidă și să supravegheze post-rapid, să monitorizeze valorile de laborator în lumina fiziologiei postului, să revizuiască imagistica după caz și să demonstreze prudență atunci când se utilizează terapii adjuvante în timpul postului. Mai multe facilități există acum în Statele Unite, Canada, Anglia și Australia, iar aceste centre respectă standardele de îngrijire și principiile de etică stabilite de IAHP.15

Este important să recunoaștem că postul terapeutic poate fi văzut ca având trei etape sau faze. Postul în stadiul I (numit și post timpuriu sau turbulent) durează până la 7 zile, deoarece organismul se adaptează la fiziologia postului cu simptomele comune ale deșeurilor celulare excesive sau ale eliminării încetinite - stare de rău, dureri de cap și dureri musculare - care sunt în general tranzitorii, dar pot fi deconcertante. Doar cei mai capabili detoxifianți genetic sau cei mai puțin toxici indivizi trec confortabil prin această etapă. După ce a trecut prin această perioadă, mai mult „mintea” decât „corpul” este cea care obsedează continuu să mănânce. Etapa II, sau postul echilibrat, este cea mai semnificativă etapă de post, deoarece remodelarea țesuturilor favorizează vindecarea. Poate dura de la săptămâni la luni. Pacienții experimentează adesea una sau mai multe „crize de vindecare” (unde afecțiunile/simptomele cronice devin acute) și/sau trec prin reacții de detoxifiere mai puțin semnificative. Postul în stadiul III este adesea numit post de epuizare (sau pur și simplu „foame”), deoarece organismul nu mai poate mobiliza efectiv sau eficient depozitele de grăsime. Deși multe texte vechi se referă la „post până la finalizare” (adică, epuizarea rezervelor de nutrienți), această practică este acum neobișnuită și de obicei nu este necesară,79 deoarece postul în serie după o realimentare adecvată pare a fi o alternativă mai sigură.

Când postim, recreăm apariția naturală a strămoșilor noștri, când o „primăvară târzie” însemna rezerve de hrană epuizate, urmată de post neintenționat în timp ce așteptăm ca zăpada să se topească și noii lăstari să se ridice pentru a se întreține. Astăzi, postul

terapeutic voluntar și asistat oferă oportunitatea de a mobiliza sau dezlipi straturile adaptărilor noastre structurale și funcționale din interiorul și între celule care nu mai sunt necesare sau benefice. Prin urmare, la fel ca o ceapă care poate avea o vânătaie superficială, în timpul unui post, corpul „cură ceapa” prin deconstruirea contrafortului („boala”) înapoi la un nucleu vital sănătos sau fundație pe care se poate construi sănătatea. Astfel, o dietă care promovează sănătatea este esențială pentru creșterea și menținerea vindecării și, în plus, chiar și cu posturi anuale mai scurte, permite mai puține simptomatologie și capacitatea de a-și păstra vitalitatea pe tot parcursul anului.59

P ISTORIE

Școala homeopată de medicină a fost fondată de un medic german, Samuel Hahnemann. El și-a câștigat deja o reputație în chimie și medicină, după ce a formulat o formă solubilă de mercur și a dezvoltat o metodă mai sigură pentru utilizarea acestuia și a scris o serie de lucrări despre farmacologie, igienă și sănătate publică, toxicologie industrială și psihiatrie. Tratatul său despre otrăvirea cu arsen (1786) este considerat încă de autoritate. Un scriitor prolific, Hahnemann a colectat, compilat, revizuit și editat cunoștințele farmacologice existente. Lucrarea a fost bine primită de profesia medicală a vremii. Hahnemann a fost unul dintre cei mai instruiți oameni ai generației sale în medicină, chimie și farmacologie, ceea ce a făcut ca criticile sale ulterioare la adresa medicinei să fie cu atât mai semnificative.* 1

Deziluzionat de teoriile și practica medicinei din secolul al XVIII-lea, Hahnemann s-a retras din practică în 1782 și și-a petrecut următorii 14 ani câștigând o existență slabă făcând cercetări chimice; scris; și traducerea lucrărilor în engleză, franceză, italiană și latină. El a scris despre timpul său de practică:

Mi-a fost dureros să bâjbâi în întuneric, ghidat doar de cărți în tratamentul bolnavilor. A prescrie după cutare sau cutare concepție (fantezică) asupra naturii bolilor, substanțe care nu datorau decât simplei opinii locul lor în materia medicală;

Am avut scrupule conștiincioase în a trata stările morbide necunoscute ale semenilor mei suferinzi cu aceste medicamente necunoscute care, fiind substanțe puternice, pot, dacă nu sunt tocmai potrivite (și cum ar fi putut medicul să știe dacă sunt potrivite sau nu, văzând că acțiunile lor speciale deosebite nu erau încă elucidate) să schimbe cu ușurință viața în moarte sau să producă noi afecțiuni și boli cronice mai greu de îndepărtat decât bolile originare.

În lupta sa de a determina o bază de încredere pentru terapie, el a fost tulburat de incapacitatea sa de a oferi îngrijiri medicale pentru bolile acute chiar și ale propriei sale familii în creștere. În 1790, în timpul traducerii Materia Medica a lui William Cullen (un medic scoțian), el a adăugat o notă de subsol care nu era de acord cu concluziile lui Cullen conform cărora baza eficienței scoarței de chinonă au fost calitățile sale amare și astringente. Cinchona officinalis (coarta peruana), din care este derivat chinina, era cunoscuta ca fiind eficienta clinic in malarie si febra intermitenta (pe atunci numita ague). El a susținut că acolo

*Nota editorului: Dorim să mulțumim contribuțiile fundamentale la acest capitol, așa cum au fost scrise inițial de Robert Barry, ND, în prima și a doua ediție, și actualizate de Doug Lewis, ND, pentru a treia ediție a Textbook of Natural Medicine.

p TEHNICI DE HIDROTERAPIE

Diversele moduri în care apa poate fi aplicată pe corpul uman în mod terapeutic sunt limitate doar de imaginația medicului. JH Kellogg, în tratatul său aparent exhaustiv despre hidroterapie2, a dedicat 541 de pagini descrierii tehnicilor de hidroterapie.

Comprese

Compresele sunt de patru tipuri de bază: calde, reci, încălzitoare și alternante calde și reci. Fiecare este aplicat folosind o cârpă sau alt material de compresie, care este stoarsă la cantitatea dorită de umiditate și apoi aplicată pe orice suprafață a corpului. O singură compresă constă numai din straturi de material umed, în timp ce o compresă dublă este aceea în care pânza umedă este acoperită complet de material uscat, de obicei lână, care acționează pentru a preveni răcirea prin evaporare sau radiație.

și a „simțit" ceea ce nu era în regulă. Hutton a descris informațiile obținute de la un dezator de oase ca „a scoate niște prada din

tabăra filistenilor."15

Chiropractica

DD Palmer, „fondatorul" al chiropracticii „a redescoperit" principiul „pierderii tonusului nervos" într-o revelație a unui prieten decedat, dr. Atkinson, și a restabilit această metodă de vindecare. DD Palmer și fiul său, BJ Palmer, „dezvoltatorul" chiropracticii au adăugat una dintre cele mai colorate pagini istoriei tratamentului manipulativ.

*Referințe 7, 10, 11, 13, 16, 18-26.

*Acest capitol se bazează pe o versiune anterioară a lui Leon Chaitow, ND, DO.

*Pentru o evaluare incredibilă a diferitelor tipuri de personalitate umorală în ceea ce privește trăsăturile de personalitate, vă rugăm să vizitați următorul site web pentru informații suplimentare: http://www.intraspec.ca.

^Uneori febra fiziologică coincide cu astfel de tulburări, dar conform Profetului Muhammad (pacea fie asupra lui) acest tip de febră „constituie o curățire spirituală profundă care face ca „păcatele să cadă ca frunzele vărsate dintr-un copac". Aceste febre ard impuritățile la nivelul sufletului."31 /„În vremurile antice și premoderne, oamenii vedeau valoarea practică a filosofiei ca un ghid pentru a trăi... Dar apoi, la începutul anilor 1980, filozoful german Gerd Achenbach a decis să reînvie practica veche și onorata de timp și și-a oferit serviciile ca un specialist pentru a-și rezolva problemele filozofice filosofice. În 1982, Achenbach a fondat Societatea pentru Praxis Filozofică pentru a stabili consilierea filozofică

ca profesie. Praxis este un cuvânt grecesc care înseamnă aplicarea practică a unei ramuri a învățării - în acest caz, filozofia - pentru a rezolva problemele vieții. În astrologia și consilierea greacă clasică, Praxis se referă și la cariera, calea de viață sau chemarea cuiva. A ajuta clienții să-și găsească cariera sau calea de viață este o specialitate a consilierii filozofice. Pentru mai multe informații despre această tehnică de consiliere, vezi Osborn.29

*Acesta a făcut parte dintr-o declarație făcută de dr. Paul Bergner într-o corespondență prin e-mail adresată unui solicitant cu privire la problema medicamentului Unani.35

p CHIRURGIE

Chirurgia este primul tratament în aproximativ 75% dintre cazurile de cancer. În unele cazuri, intervenția chirurgicală se face diagnostic sub forma unei biopsii, dar cel mai adesea se face cu intenție curativă. În stadiile ulterioare ale bolii, intervenția chirurgicală poate fi destinată doar să reducă volumul a

tumoră sau pentru a îndepărta o obstrucție sau o leziune dureroasă. Dintre toate

tratamentele convenționale disponibile, chirurgia are cel mai mare poten

pentru vindecare adevărată. Dacă este posibil să se elimine tot țesutul canceros și celulele stem asociate cu margini adecvate fără tumori înainte ca tumora să fi avut timp să metastazeze, atunci un pacient poate fi considerat cu adevărat „vindecat". Cea mai mare dificultate este de a determina dacă toate celulele maligne au fost complet îndepărtate. O tumoare de 1 cm are mai mult de 1 miliard de celule. Grupurile de celule sau micrometastazele sunt atât de mici încât sunt imposibil de detectat prin metodele actuale. Prin urmare, este imposibil să spunem cu certitudine că „am primit totul" și tot ceea ce se poate spune cu certitudine este că „am îndepărtat toate semnele vizibile ale țesutului bolnav". Un test mai nou pentru celulele tumorale circulante s-a dovedit a avea o anumită valoare predictivă pentru riscul de recidivă.8

Beneficiile îndepărtării chirurgicale a tumorii vin cu riscul de complicații. Cele mai frecvente probleme potențiale întâlnite în perioada chirurgicală și postoperatorie includ sângerări, reacții de anestezie, infecții, cheaguri de sânge, diseminarea celulelor canceroase în timpul procedurii, suprimarea imunității mediate celular,9 * * * * și deteriorarea nervilor sau țesuturilor din apropiere în timpul intervenției chirurgicale. Aderențele postchirurgicale pot provoca diverse complicații, cum ar fi sechele tardive și pot duce la necesitatea unor intervenții chirurgicale suplimentare pentru eliberarea aderențelor în cazul în care acestea provoacă obstrucție intestinală. Alte complicații potențiale variază în funcție de localizarea tumorii, țesuturile implicate și calificarea chirurgului.

P STRESS: O VIZIUNE SĂNĂTOSĂ

Părintele cercetării moderne a stresului a fost Hans Selye. După ce a petrecut mulți ani studiind acest subiect, Selye a dezvoltat informații valoroase despre rolul stresului în boală. Potrivit lui Selye, stresul în sine nu ar trebui privit într-un context negativ. Nu factorul de

stres determină răspunsul; în schimb, reacția internă a individului este cea care declanșează răspunsul. Această reacție internă este foarte individualizată. Ceea ce o persoană poate experimenta ca stres, următoarea persoană poate vedea cu totul diferit. Selye și-a rezumat probabil punctul de vedere cel mai bine în următorul pasaj din cartea sa Stresul vieții2:

Nimeni nu poate trăi fără să experimenteze un anumit grad de stres tot timpul. S-ar putea să credeți că numai bolile grave sau vătămările fizice sau mentale intense pot provoca stres. Acest lucru este fals. Traversarea unei intersecții aglomerate, expunerea la curent sau chiar bucuria pură sunt suficiente pentru a activa într-o oarecare măsură mecanismele de stres ale corpului. Stresul nu este neapărat rău pentru tine; este si condimentul vietii, pentru orice emotie, orice activitate provoaca stres. Dar, desigur, sistemul dumneavoastră trebuie să fie pregătit să o accepte. Același stres care îmbolnăvește o persoană poate fi o experiență revigorantă pentru altul.

*Versiunea originală a acestui capitol într-o ediție anterioară a fost retipărită cu permisiunea de la Alternative Medicine Review 1997;2:48-56.

P METABOLISMUL

Proprietăți chimice

Borul elementar a fost izolat pentru prima dată în 1808. Este primul membru (numărul atomic 5) al familiei de elemente metaloide sau semiconductoare, inclusiv siliciu și germaniu, și este singurul nemetal al elementelor din grupul IIIA. La fel ca și carbonul, borul are tendința de a forma legături duble și macromolecule.16 Borul, ca acid boric, acționează ca un acid Lewis, acceptând ioni de hidroxil (OH-) și lăsând un exces de protoni.17 Deoarece borul se formează cu compuși organici care conțin grupări hidroxil, el interacționează cu zaharuri și polizaharide, adefladoxină, fosfati, fosfati, vininozină, ribozină acid dehidroascorbic și nucleotid piridinic.18 Având în vedere afinitatea borului pentru grupările hidroxil, este posibil ca acesta să interacționeze cu glicoproteinele și glicolipidele găsite în membranele celulare. Studiile pe animale au susținut rolul borului în menținerea structurii și funcției membranei celulare, privarea de bor provocând modificări patologice atât la peștele zebra, cât și la broaște.19 Magneziul alimentar și acizii grași esențiali, ambii implicați în funcția membranei celulare, influențează, de asemenea, răspunsul la privarea de bor, oferind un sprijin suplimentar pentru un rol pentru bor. De exemplu, într-un studiu pe animale, sa constatat că privarea de bor modifică comportamentul animalului în moduri care au fost modificabile prin variarea compoziției acizilor grași din dietă și invers, posibil prin modificarea fluidității membranelor celulare.20

SEMNE ȘI SIMPTOME DE DEFICIENTĂ P

Informațiile despre deficitul de bor sunt limitate, în special la oameni. Se crede că aportul insuficient de bor devine evident doar atunci când organismul este stresat într-o manieră care sporește nevoia de acesta. Atunci când dietele animalelor și oamenilor sunt manipulate pentru a provoca deficiențe funcționale în nutrienți precum calciu, magneziu, vitamina D, acizi grași esențiali și metionină, apar un număr mare de răspunsuri la borul alimentar. se

îmbunătățește brusc la aproximativ 8 zile după introducerea suplimentării cu bor.9 Dovezile indică faptul că hemodializa are ca rezultat o scădere excesivă a borului seric în comparație cu martorii.38 Deși ureea din sânge nu este deloc

p TOXICOLOGIE

Deși borul este potențial toxic pentru toate organismele și, deoarece acidul boric și boraxul a fost folosit ca pesticid și conservant alimentar, animalele superioare de obicei nu acumulează bor din cauza capacității lor de a-l excreta rapid.17 18 * * Cazurile autentificate de otrăvire la om au fost puține și au fost în principal rezultatul ingerării accidentale de produse de uz casnic care conțin insecticide borati sau cantități mari de borati de uz casnic. acid în tratamentul arsurilor.76

Utilizarea necorespunzătoare a antisepticelor care conțin acid boric este încă una dintre cele mai frecvente cauze ale accidentelor toxice la nou-născuți și sugari. Deoarece acidul boric este ușor absorbit prin pielea deteriorată, nu trebuie aplicat local pe rănile extinse.21

La animale, s-a demonstrat că expunerea pe termen lung la bor cu nivel scăzut determină creșterea redusă, tulburări cutanate și suprimarea funcției sistemului reproducător masculin.77 Studiile au indicat că rozătoarele masculi au dezvoltat atrofie testiculară cu expunerea alimentară la acid boric peste 4500 ppm și au scăzut motilitatea spermatozoizilor la toate nivelurile de expunere peste 1000 ppm78.

Oamenii cărora li s-au administrat 100 mg de bor intravenos sau 270 mg de acid boric pe cale orală nu au raportat disconfort și nu au prezentat semne evidente de toxicitate.79,80 Nu s-a demonstrat că apa de băut cu concentrații mari de bor în Turcia cauzează efecte nefaste la oamenii expuși de-a lungul mai multor generații. iritația ochilor.82 Un rezultat fatal a fost raportat după ingestia a 1 g de acid boric de către un copil; cu toate acestea, adulții au supraviețuit unui aport acut de aproape 300 g.83 Consiliul pentru alimentație și nutriție al Institutului de Medicină a stabilit un nivel de aport superior tolerabil pentru bor de 20 mg/zi pentru adulții peste

18 ani și doar 6 mg pentru copiii cu vârsta între 1 și 3 ani.84 Un autor a sugerat că concentrația plasmatică sau serică

Trații mai mari de 300 ng/mL indică un aport peste ceea ce este necesar pentru a preveni deficiența, în timp ce niveluri mai mari de 1 mcg/mL indică toxicitate.

Borul poate avea, de asemenea, potențialul de toxicitate în timpul sarcinii. Un studiu efectuat pe o populație de nou-născuți expuși la niveluri normale de bor din mediu în timpul sarcinii a constatat o relație negativă între activitatea dezhidratazei acidului 8-aminolevulinic din sângele întreg și nivelul de bor placentar. Acest lucru este cu siguranță îngrijorător, având în vedere efectele neurotoxice cauzate de inhibarea de către plumb a aceleiași enzime.85

Semnele și simptomele obișnuite ale toxicității acute a borului (în mare parte bazate pe date pe animale) includ greață, precum și vărsături și diaree de culoare albastru-verde.8,83 Alte simptome observate la expunerea acută sunt durerea abdominală, o erupție eritematoasă care implică atât pielea, cât și membranele mucoase, stimularea sau

*Acest capitol este dedicat memoriei Dr. Max Wolf, părintele terapiei cu enzime sistemice, precum și Dr. Karl Ransberger, care a validat și comercializat terapia cu enzime sistemice, făcând-o un tratament foarte acceptat la nivel mondial pentru o mare varietate de boli și leziuni sistemice.

Autorul dorește să-și exprime aprecierea profundă în scrierea acestor două capitole Enzimatice, pentru cooperarea următorilor cercetători din Statele Unite, Germania, Republica Cehă și alte țări din Europa de Est: Dr. Barry Ritz, Dr. Winfried Miller, Dr. Claudia Loyall, Dr. Zinovij Masinovsky, Dr. Michaela Lysikova, Dr. Michaela Lysikova, Dr. Michaela Murrayen, Dr. Joseph Pizzoraren, Dr. Hood.

*La 6 februarie 2004, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a emis o interdicție privind vânzarea suplimentelor alimentare care conțin efedra. Această interdicție a fost finalizată pe 12 aprilie 2004. FDA a luat această decizie pe baza studiilor clinice și a evenimentelor adverse. Suplimentele alimentare care conțin alcaloizi de efedrină, ca și alte simpatomimetice, cresc tensiunea arterială și măresc ritmul cardiac. FDA credea că produsele pe bază de efedrină expun utilizatorii la mai multe riscuri, inclusiv consecințele unei creșteri susținute a tensiunii arteriale (de exemplu, boli sau răni grave, inclusiv accident vascular cerebral și atac de cord care pot duce la deces). A existat, de asemenea, un risc de creștere a morbidității și mortalității din cauza agravării insuficienței cardiace și a efectelor proaritmice la indivizii susceptibili.

şi s-a dovedit a avea un succes remarcabil în reducerea simptomelor de jet lag.10 Într-una

studiu precoce dublu-orb, controlat cu placebo, 20 de voluntari sănătoși (8 femei,

12 bărbați; 28 până la 68 de ani) care se angajează în zboruri aeriene pe distanțe lungi în cinci fusuri orare au fost invitați să participe pentru a explora efectele melatoninei asupra simptomelor lor de jet lag. Subiecții au fost repartizați aleatoriu la 5 mg de melatonină sau placebo timp de trei zile înainte de zborul lor de plecare (Londra către Noua Zeelandă) și în timpul zborului între orele 10:00 și 12:00, ora locală, precum și timp de trei zile după sosirea lor între 10:00 și 12:00. Conform rezultatelor testării la scară analogă vizuală (VAS), cei care au utilizat melatonină au avut mai puține simptome generale de jet lag în ziua 10 (scor mediu 2,15) față de placebo (3,40; P <0,01). Mai mult, grupul cu melatonină a experimentat un model de adaptare mai bun în ceea ce privește modelul de somn, oboseala în timpul zilei și nivelurile normale de energie decât grupul placebo (P <0,05).11 Deși acest ultim studiu a sugerat un model optim de timp pentru utilizarea melatoninei într-un zbor spre est, un alt autor a remarcat că ora de culcare ar putea să nu fie un moment ideal pentru a folosi melatonina într-un zbor cu șase zone de timp mai puțin spre vest. El a sugerat să se folosească o doză mai mică de melatonină (0,5 mg) în zborul spre vest, mai târziu, seara,

deoarece „melatonina are cele mai puține efecte de schimbare a fazei atunci când se suprapune cu secreția endogenă.”12

p APLICAȚII CLINICE

P DOZARE

Doza de alimente și suplimente probiotice se bazează exclusiv

în funcție de numărul de organisme vii prezente în produs. Au fost obținute rezultate de succes în studiile clinice folosind între

107 și 1011 bacterii viabile pe zi.129.178.180 Interesant, se pare că într-un mediu de lapte trebuie administrate de 100 de ori mai puține bacterii viabile decât într-un supliment liofilizat pentru a obține un număr similar de bacterii vii în intestinul inferior.

Suplimente

Suplimentele sunt consumate cel mai bine în timpul meselor pentru a profita de alcalinitatea crescută a mediului gastric (care echivalează cu o supraviețuire mai mare a bacteriilor).181 O doză de 108 bacterii pe ședere este adesea menționată în literatura de specialitate probiotice ca fiind cantitatea minimă de bacterii necesară pentru a produce efecte terapeutice. 108 bacterii viabile per doză.129,178,182 Cu toate acestea, majoritatea cercetărilor de succes probiotice au utilizat mai mult sau egal cu 10910 bacterii per doză.

Concentrația minimă de bacterii probiotice necesară pentru a obține efecte terapeutice pare să fie oarecum dependentă de tulpină, în sensul că pentru unele tulpini (de exemplu, L. reuteri MM53) 107 bacterii este o cantitate suficientă pentru a produce efecte benefice,178 în timp ce pentru alte tulpini, este nevoie de 109 bacterii viabile (de exemplu, L. rhamnosus GG, situația nefericită este dată de bacterii lyofilizate). greu de dat recomandări ferme de dozare, deoarece doza minimă efectivă pare să difere în funcție de tulpină. Astfel, este cea mai bună practică să vă asigurați că suplimentele conțin bacterii în concentrații mai mari sau egale cu 109 bacterii per doză, cu excepția cazului în care cercetările au demonstrat că tulpina specifică conținută în supliment este eficientă în cantități mai mici.

Prin urmare, doza de bacterii viabile administrată în forme suplimentare ar trebui să fie în general de 109 până la 1011 bacterii per doză. Dacă o formulare conține mai multe tulpini, fiecare tulpină trebuie să fie prezentă în

Normalizarea permeabilității capilare

Antocianozidele au o activitate puternică de „vitamina P”.6 Inclusă în efectele lor este capacitatea de a crește nivelul intracelular de vitamina C și de a reduce permeabilitatea capilară și fragilitatea.6-8.

FORME P, SURSE, ABSORȚIE ȘI METABOLISM

Formele: Kn K2 și K3

Formele cunoscute în prezent de vitamina K pot fi grupate în trei categorii: vitamina K| (un tip), vitamina K2 (14 tipuri) și vitamina K3 (un tip) (Figura 1361). Vitaminele K1 și K2 sunt solubile în grăsimi, în timp ce vitamina K3 este solubilă în apă.1 Din punct de vedere tehnic, numai vitamina K1 este recunoscută ca o adevărată vitamină, esențială pentru bunăstarea omului și a animalelor. Vitaminele K2 și K3 pot fi derivate ca metaboliți ai vitaminei K1 în diferite țesuturi sau în tractul gastrointestinal la animale sau la oameni. Totuși, pot exista multe situații clinice care pot beneficia de suplimentarea cu vitamina K2 (din dietă și/sau suplimente) sau de administrarea intravenoasă a vitaminei K3. Vitamina K3 orală este utilizată numai în hrana animalelor; pentru oameni, în prezent este permis numai în scopuri de cercetare.2

Structurile vitaminelor K1, K2 și K3 sunt similare în ceea ce privește molecula lor de bază, numită menadionă (sau 2-metil-1,4-naftochinonă). Vitamina K3 este compusă pur și simplu din molecula de bază menadionă (vezi Figura 136-1, C), în timp ce vitaminele K1 și K2 conțin molecula de bază menadionă plus lanțuri laterale specifice care le disting după cum urmează3:

În plus față de miezul menadionei, vitamina K1 conține un lanț lateral de o unitate izopentenil nesaturată și trei unități izopentil saturate (vezi Figura 136-1, A).

În plus față de miezul menadionei, fiecare membru al familiei vitaminei K2 conține un lanț lateral de lungime specifică, de la 1 la 14 repetări ale unităților izopentenil nesaturate (vezi Figura 136-1, B). Lungimea lanțului lateral determină numele fiecărui tip de vitamina K2, după cum urmează: MK-1 (cu 1 unitate), MK-2 (cu

2 unități), și așa mai departe, prin MK-14 (cu 14 unități). În această revizuire, înaintea numelor lor este adăugată o denumire K2, după cum urmează: K2 (MK-1), K2 (MK-2 până la MK-14) pentru a evita confuzia cu vitaminele K1 și K3.

Vitamina K1 este hidrofobă, dar nu foarte lipofile, în timp ce toate formele de vitamina K2 devin din ce în ce mai lipofile pe măsură ce lungimea lanțurilor lor laterale crește, ceea ce este relevant pentru ratele lor diferite de absorbție și metabolism.

În medie, se estimează că 80% până la 90% din aportul alimentar de vitamina K este de obicei derivat din vitamina K1, restul provenind din vitamina K2.4

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Tratamentul eficient al acneei este o provocare clinică semnificativă. Suc

acest lucru poate fi obținut numai prin aplicarea riguroasă și cuprinzătoare

ținerea intervențiilor dietetice, nutriționale și botanice.

Dieta

Deși există unele controverse cu privire la alimentație în etiologie

de acnee, există dovezi clare ale unei asocieri. În societățile occidentale, acneea vulgară este o boală de piele aproape universală care afectează 79% din

95% din populația adolescentă. Printre bărbați și femei mai în vârstă

peste 25 de ani, 40% până la 54% au un anumit grad de acnee facială și

Țara Galilor de Sud, o soluție de ulei de arbore de ceai de 5% a demonstrat un ben similar

efecte eficiente ca 5% peroxid de benzoil în acnee, dar cu substanțe

*Pentru referințe privind recomandările botanice, vezi capitolele 86 și 97.

p CONSIDERAȚII GENERALE

Hiperplazia benignă de prostată (HBP) este al patrulea cel mai frecvent diagnostic la bărbații în vârstă.1 Mai mult de 50% dintre bărbații peste 50 de ani sunt afectați și 90% dintre bărbați vor avea o prostată mărită până la vârsta de 80 de ani. Poate să apară progresia spre retenție urinară, cu un risc însoțitor de infecții recurente ale tractului urinar, calculi vezicii urinare și ocazional insuficiență renală. Opțiunile de gestionare pentru BPH includ exerciții fizice, dieta săracă în grăsimi, medicamente suplimentare, terapii minim invazive și chirurgie la prostată.

Cele mai frecvente simptome ale HBP sunt simptomele tractului urinar inferior (LUTS), cum ar fi urinarea frecventă, urgența de a urina, nicturia, fluxul urinar slab, golirea incompletă a vezicii urinare, încordarea la vid și un flux intermitent. Un pacient poate avea mai multe simptome, dar poate fi deranjat în primul rând de unul singur. Cancerul de prostată, cancerul vezicii urinare, vezica hiperactivă, infecțiile tractului urinar, prostatita, strictura uretrală și pietrele vezicii pot provoca, de asemenea, LUTS și trebuie excluse înainte de a se pune diagnosticul de HBP.2

Obezitatea abdominală și factorii genetici par să fie principalii factori de risc pentru dezvoltarea HBP, care pare să apară în familii. Dacă una sau mai multe rude de gradul întâi sunt afectate, o persoană prezintă un risc mai mare de a dezvolta această tulburare.1 Mărimea taliei, indicele de masă corporală și creșterea greutății corporale par să crească volumul glandei prostatei.3

Hormoni și hiperplazie benignă de prostată

Rolul androgenilor în dezvoltarea măririi prostatei este evident, datorită faptului că BPH nu se dezvoltă la bărbații care au fost castrați înainte de pubertate și, prin urmare, au niveluri foarte reduse de androgeni circulanți. În plus, la bărbații cu HBP, s-a demonstrat că castrarea medicală sau chirurgicală duce la o reducere a volumului prostatei.4

Pentru ca testosteronul să aibă vreun efect asupra prostatei, acesta trebuie convertit în dihidrotestosteron (DHT) de către enzima 5-alfa reductază.5 DHT are un efect de două ori mai mare asupra prostatei decât testosteronul.6

Deși nivelurile de testosteron scad odată cu vârsta, concentrațiile de DHT rămân similare cu cele ale bărbaților tineri în prostată, chiar dacă nivelurile serice sunt scăzute.4 DHT circulant, în virtutea concentrației sale plasmatice scăzute și a legării strânse de proteinele plasmatice, are o importanță diminuată ca androgen circulant care afectează creșterea prostatei.7

Majoritatea cercetărilor asupra BPH și a tratamentului său farmaceutic s-au concentrat pe modularea DHT prin inhibarea enzimei 5-alfa reductazei. Alte cercetări interesante și acumulate au ilustrat efectele estrogenului sau, mai important, raportul estrogen:testosteron la bărbații în vârstă și efectele asupra HBP.

La modelele animale, estrogenul a arătat modificări moleculare în prostata câinelui în vârstă.8 Dovezile sunt mai puțin clare la oameni. Estrogenii la bărbați sunt

Un instrument util de evaluare subiectivă pentru pacienții cu HBP este Scorul Internațional de Simptome de Prostată (IPSS). IPSS este o modificare

Pacienții cu suspiciune de HBP ar trebui să fie supuși analizei de urină cu tijă sau analizei de urină microscopice pentru a detecta infecție și hematurie, proteinurie, piurie, glicozurie și cetonurie. Dacă o tija de urină este pozitivă, poate fi necesară o urocultură pentru a determina dacă LUTS al pacientului este independentă de HBP.

Antigenul specific de prostată

Deoarece simptomele HBP și cancerul de prostată pot fi similare, măsurarea antigenului specific de prostată (PSA) este adesea folosită pentru a diferenția BPH de cancerul de prostată. Studii recente arată că există niveluri ridicate de rezultate fals pozitive și fals negative la testele PSA; prin urmare, beneficiile și riscurile unui astfel de test trebuie discutate cu pacientul. Testarea PSA este unul dintre instrumentele utilizate pentru a evalua cancerul de prostată și severitatea acestuia, împreună cu imagistica, densitatea PSA, stadializarea și scorul Gleason. Acesta rămâne totuși un test controversat, din cauza lipsei de specificitate, care poate duce la supradiagnostic și

1. Federman DD. Ovar. În: Dale DC, Federman DD, eds. Medicina științifică americană. New York: Scientific American; 19973:111:9-3:111:10.

2. Downing I, Hutchon DJ, Poyser NL. Absorbția acidului [1 2 3 4 5 6 7H]-arahidonic de către endometrul uman: diferențe între țesutul normal și menoragic. Prostaglandine. 1983;26:55-69.

3. Stott PC. Rezultatul menoragiei: un studiu retrospectiv de caz și control. JR Coll Gen Pract. 1983;33:715-720.

4. Stoffer SS. Tulburări menstruale și insuficiență tiroidiană ușoară: cazuri interesante care sugerează o asociere. Postgrad Med. 1982;72:75-82.

5. Chimbira TH, Anderson AB, Turnbull A. Relația dintre pierderea de sânge măsurată și evaluarea subiectivă a pierderii de către pacienți, durata sângerării, numărul de prosoape sanitare utilizate, greutatea uterului și suprafața endometrială. Br J Obstet Gynaecol. 1980;87:603-609.

6. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, et al. Pierderea de sânge menstrual: un studiu populațional. Variație la diferite vârste și încercări de a defini normalitatea. Acta Obstet Gynecol Scand. 1966;45:320-351.

7. Arvidsson B, Ekenved G, Rybo G, et al. Profilaxia cu fier în menoragie. Acta Obstet Gynecol Scand. 1981;60: 157-160.